

# ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

Е ж е к в а р т а л ь н ы й  
н а у ч н о - п р а к т и ч е с к и й  
ж у р н а л



В Н О М Е Р Е :

*Цитомегаловирусная инфекция у больных,  
перенесших трансплантацию печени*

*Опыт применения  
различных протоколов индукционной терапии  
истощающими антителами  
при трансплантации почки*

2'15



# Эраксис

Меняет стандарты  
терапии инвазивного  
кандидоза

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

#### 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-β-D- гликан-синтазу, 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 каспифунгину). **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<sub>450</sub>. 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.<sup>1</sup>

#### 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.

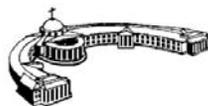


ООО «Пфайзер»  
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10,  
БЦ «Башня на Набережной» (блок С).  
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00

  
Эффективность без ограничений

# ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

Е Ж Е К В А Р Т А Л Ы Й Р Е Ц Е Н З И Р У Е М Ы Й Н А У Ч Н О - П Р А К Т И Ч Е С К И Й Ж У Р Н А Л



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. Сухареvская 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

С 25 мая 2015 года Журнал включен ВАК РФ в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий, выпускаемых в Российской Федерации.

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)

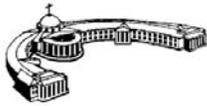
д-р мед. наук П.М. Богопольский (Москва)

канд. пед. наук Е.Е. Лукьянова (Москва)

2 '15

# 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 (Roscommnadzor).  
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](mailto:transplantolog.org@mail.ru)  
E-mail URL: [www.transplantolog.org](http://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**

*Since May 25, 2015 the Journal is included  
by Higher Attestation Commission of RF in  
the List of leading peer-reviewed scientific  
editions, published in the Russian Federation.*

**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. Dzemeshevich, 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)*

2 '15



Уважаемые читатели!

Представляем вашему вниманию очередной выпуск журнала «Трансплантология».

Сообщаю Вам, что с 25 мая 2015 г. журнал «Трансплантология» включен Высшей аттестационной комиссией РФ в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

В этом году мы отмечаем две знаменательные даты: 50 лет первой успешной пересадки почки в СССР и 25 лет первой трансплантации печени в России. Первая успешная трансплантация почки была выполнена академиком Б.В. Петровским, что явилось началом клинического применения трансплантации жизненно важных органов в Советском Союзе, и уже в 1969 г. по его же инициативе был организован Научно-исследовательский институт трансплантации органов и тканей АМН СССР (ныне – Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова). В 1991 г. коллективом хирургов под руководством проф. А.К. Ерамишанцева была выполнена первая

трансплантация печени в России.

За прошедшие годы трансплантология в нашей стране сделала значительный шаг вперед. В настоящее время подготовка и потенциальные возможности отечественных трансплантологов находятся на высоком уровне, что подтверждается практическими результатами, соответствующими мировым стандартам. В то же время развитие трансплантологии сдерживает недостаточное количество донорских органов. Несомненно, дефицит органов ощущается и в других странах мира, но сравнение с развитыми странами по количеству изъятых донорских органов на 1 млн населения явно не в нашу пользу. Мы продолжаем публикацию материалов, посвященных этой проблеме. Представляем интервью, в котором отражается опыт организации органного донорства в Израиле, а также статью И.В. Погребниченко, в которой автор поднимает наиболее острые проблемы в организации и реализации этого вида медицинской деятельности в больничных стационарах.

Скорбим о безвременно ушедшем из жизни заведующего отделением координации органного донорства ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России И.В. Погребниченко и выражаем соболезнования его родным и близким.

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

Искренне надеемся, что представленные материалы помогут исследователям по-новому взглянуть на научную работу, а клиницистам нашей страны позволят успешно внедрять передовые высокотехнологические 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  |
| <b>АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ</b>  |    |
| <i>М.Ш. Хубутя, В.Е. Сюткин, А.А. Салиенко, М.С. Новрузбеков</i><br>Цитомегаловирусная инфекция у больных, перенесших трансплантацию печени .....   | 6  |
| <i>С.В. Арзуманов, Д.В. Типцов, А.Е. Митиш, А.К. Грамотнев</i><br>Опыт применения различных протоколов индукционной терапии истощающими антителами при трансплантации почки .....   | 14 |
| <b>ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ И ЛЕКЦИИ</b>   |    |
| <i>В.Л. Виноградов</i><br>Опыт Израиля в организации программы органного донорства.<br>Интервью с трансплант-координатором Кириллом Грозовским .....  | 20 |
| <i>И.В. Погребниченко</i><br>Законно ли участие больничных стационаров в программах органного донорства? .....  | 26 |
| <i>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.</i><br>Практическое клиническое руководство KDIGO по ведению пациентов после трансплантации почки ..... | 32 |
| <b>ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ</b>   |    |
| <i>С.П. Глянцев</i><br>ФЕНОМЕН ДЕМИХОВА. В Институте хирургии имени Вишневского (1947–1955):<br>Разработка маммарокоронарного анастомоза (1952–1953).<br>Пересадка органов в свете мичуринского учения (1953) .....   | 39 |
| <i>С.А. Кабанова, П.М. Богопольский</i><br>Пересадка почки: история, итоги и перспективы<br>(к 50-летию первой успешной пересадки почки в России) .....   | 49 |
| <b>ДАТЫ И СОБЫТИЯ</b>   |    |
| <i>А.В. Чжао</i><br>К 25-летию юбилею трансплантации печени в России .....  | 59 |

# CONTENTS

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Editorial</b> .....  | <b>3</b>  |
| <b>ACTUAL ISSUES OF TRANSPLANTATION</b>   |           |
| <i>M.Sh. Khubutiya, V.E. Syutkin, A.A. Salienko, M.S. Novruzbekov</i><br><b>CMV-infection in patients undergoing liver transplantation</b> .....  | <b>6</b>  |
| <i>S.V. Arzumanov, D.V. Tiptsov, A.E. Mitish, A.K. Gramotnev</i><br><b>Different induction therapy protocols experience based on depleting antibodies for kidney transplantation</b> .....  | <b>14</b> |
| <b>REVIEW ARTICLES AND LECTURES</b>   |           |
| <i>V.L. Vinogradov</i><br><b>Israel's experience in the organization of the program of organ donation. Interview with transplantkoordinator Kirill Grozovskiy</b> .....   | <b>20</b> |
| <i>I.V. Pogrebnichenko</i><br><b>Is it legal to hospitals participate in the programs of organ donation?</b> .....  | <b>26</b> |
| <i>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.</i><br><b>KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients</b> ..... | <b>32</b> |
| <b>HISTORY OF MEDICINE</b>  |           |
| <i>S.P. Glyantsev</i><br><b>Phenomenon of Demikhov. In the Vishnevsky Institute of Surgery (1947–1955): Development mammaro coronary anastomosis (1952–1953). Organ transplantation in the light of the Michurin theory (1953)</b> .....  | <b>39</b> |
| <i>S.A. Kabanova, P.M. Bogopol'skiy</i><br><b>Kidney transplant: history, results and perspectives (The 50th anniversary of the first successful kidney transplant in Russia)</b> .....   | <b>49</b> |
| <b>DATES AND EVENTS</b>   |           |
| <i>A.V. Chzhao</i><br><b>The 25th anniversary of liver transplantation in Russia</b> .....  | <b>59</b> |

## Цитомегаловирусная инфекция у больных, перенесших трансплантацию печени

**М.Ш. Хубутия, В.Е. Сюткин, А.А. Салиенко, М.С. Новрузбеков**  
ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва  
Контакты: Владимир Евгеньевич Сюткин, vladysyutkin@gmail.com

*В статье представлен анализ текущего состояния проблемы противовирусной терапии цитомегаловирусной инфекции у пациентов, перенесших трансплантацию печени. Ретроспективно проанализирован опыт Московского центра трансплантации печени по предупреждению развития цитомегаловирусной болезни у реципиентов печени. Описаны клинические примеры различного течения цитомегаловирусной инфекции у больных после трансплантации печени и подходы к терапии.*

**Ключевые слова:** трансплантация печени, цитомегаловирусная инфекция, (вал-)ганцикловир.

### CMV-infection in patients after liver transplantation

**M.Sh. Khubutiya, V.E. Syutkin, A.A. Salienko, M.S. Novruzbekov**  
*N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department, Moscow*

*The article presents an analysis of the current state of the problem antiviral therapy CMV-infection in patients undergoing liver transplantation. We retrospectively reviewed the experience of the Moscow Center for liver transplantation in the prevention of cytomegalovirus disease in liver recipients. We describe the clinical examples of different flow CMV-infection in patients after liver transplantation and therapy approaches.*

**Keywords:** Transplantation of the liver, CMV-infection, (Val-)ganciclovir.

Цитомегаловирус (ЦМВ) – повсеместно распространенный вирус, принадлежащий к группе вирусов герпеса человека. В США серологические признаки перенесенной инфекции ЦМВ наблюдаются у 60% популяции; в развивающихся странах распространенность этой инфекции выше [1, 2]. Все представители семейства Herpesviridae длительно сохраняются в организме человека и способны к реактивации в условиях снижения иммунитета. Так, ЦМВ сохраняется преимущественно в лимфоидных органах и миелоидных клетках [3, 4]. Развитие этой инфекции после трансплантации солидных органов возможно также вследствие первичного заражения через трансплантируемые органы [3]. Инфекция ЦМВ продолжает оставаться серьезной проблемой в трансплантологии и может приводить к потере трансплантата и смерти реципиента [5]. Наиболее важными факторами риска развития инфекции ЦМВ после трансплантации органов являются соотношение серологического статуса донора (D) и реципиента (R), а также глубина иммуносупрессии [1].

Согласно рекомендациям международных экспертных сообществ, разграничивают понятия «инфекция ЦМВ», которая определяется как присутствие белков и ДНК вируса в биологических жидкостях и тканях независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений, и «болезнь ЦМВ», т.е. развитие клинических признаков на фоне репликации вируса [6]. В свою очередь, клинические проявления болезни, вызванной ЦМВ, могут быть прямыми и косвенными. К прямым относят лихорадку, слабость, угнетение костномозгового кроветворения. Комплекс этих проявлений принято называть ЦМВ-синдромом [6, 8]. Последний наблюдается в большинстве случаев развития ЦМВ-болезни. К более тяжелым ее проявлениям относят поражение внутренних органов, прежде всего трансплантата и органов желудочно-кишечного тракта. Косвенными признаками инфекции ЦМВ являются увеличение частоты отторжения трансплантата, дальнейшее усиление иммуносупрессии, способствующее развитию оппортунистических бактериальных, грибковых, вирусных инфекций, ускорение

прогрессирования гепатита С, а также развитие посттрансплантационной лимфомы.

Для предотвращения возникновения клинических проявлений инфекции ЦМВ после ортотопической трансплантации печени (ОТП) предложены два подхода: универсальная профилактика валганцикловиром в течение 3–6 месяцев после ОТП и упреждающая терапия (мониторинг ДНК ЦМВ или белка pp65 в крови и назначение терапии коротким курсом только в случае их появления). Эти подходы имеют свои достоинства и недостатки. Основным ограничением применения универсальной профилактики является смещение сроков развития болезни ЦМВ на более отдаленный период, когда ее уже перестают ожидать клиницисты. Иными словами, ДНК ЦМВ перестает мониторироваться. Такая отсроченная болезнь ЦМВ ассоциируется с увеличением общей и связанной с инфекционными осложнениями смертности после ОТП. Имеются и другие проблемы профилактики, связанные с кумулятивной токсичностью валганцикловира при его длительном применении. Кроме того, длительное использование валганцикловира в рамках универсальной профилактики способствует появлению вариантов вируса, устойчивых к ганцикловиру, что серьезно затрудняет их последующее лечение. Основным риском стратегии упреждающей терапии оказывается возможность сверхбыстрого развития клинических признаков инфекции ЦМВ – от момента появления ДНК вируса в крови, однако такие случаи не часты. Согласно рекомендациям Всемирного общества трансплантологов (WTS) и Общества трансплантологов США (AST), упреждающая терапия в отношении предотвращения клинических проявлений инфекции ЦМВ не менее эффективна, чем профилактика, в том числе в группах высокого риска (т.е. у тех реципиентов, которые не имеют признаков перенесенной инфекции ЦМВ, а у донора выявлены антитела в крови) [7, 8]. Большинство специалистов предпочитают все же ограничить применение упреждающей терапии только группами реципиентов с умеренным и низким риском развития ЦМВ-болезни (т.е., теми пациентами, у которых или имеются признаки перенесенной инфекции ЦМВ, или в тех случаях, когда и донор, и реципиент серонегативны по антителам к ЦМВ).

В настоящей работе мы ретроспективно проанализировали опыт Московского центра трансплантации печени (МЦТП) в отношении преду-

преждения развития ЦМВ-болезни у реципиентов печени.

В разное время в МЦТП подходы к выявлению инфекции ЦМВ после ОТП были различные.

**Цель исследования:** уточнить сроки и частоту инфекции ЦМВ у реципиентов печени и оценить эффективность упреждающей терапии (вал-)ганцикловиром в отношении предупреждения развития ее осложнений.

### Пациенты и методы

Мы изучили частоту выявления ДНК ЦМВ методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в сыворотке крови на основании анализа течения послеоперационного периода у больных, перенесших ОТП в МЦТП, с сентября 2000 по июль 2014 г. (300 операций). Ни в одном случае не проводили профилактику инфекции ЦМВ. В течение этого времени неоднократно менялись наши возможности в проведении рутинного определения ДНК ЦМВ в крови. В соответствии с изменением подходов к диагностике инфекции ЦМВ можно условно выделить три периода. С сентября 2000 по май 2006 г. в МЦТП были выполнены первые 35 ОТП. Определение ДНК ЦМВ в крови проводили регулярно с частотой 1 раз в месяц на протяжении не менее 6 месяцев после ОТП. С июня 2006 по ноябрь 2011 г. были выполнены следующие 165 ОТП (с 36-й по 200-ю операцию). В этот период преобладало редкое (однократно или 2–3 раза в первые 6 месяцев после операции) определение ДНК ЦМВ в крови. У 58 реципиентов ДНК ЦМВ первые полгода после ОТП не исследовали. Наконец, с декабря 2011 по июль 2014 г. выполнены следующие 100 ОТП (с 201-й по 300-ю операцию), исходы которых проанализированы в данной работе. В этот период у подавляющего большинства реципиентов ДНК ЦМВ исследовали регулярно со 2-й недели и до 6-го месяца после операции, обычно интервал между исследованиями не превышал 2 недели. Из анализа исключались реципиенты, не пережившие первые 14 суток после ОТП.

Наличие лейко- и нейтропении трактовалось как проявление ЦМВ-синдрома в тех случаях, когда наблюдалось уменьшение числа лейкоцитов (и/или нейтрофилов на 30% и более от исходного уровня) в первые сутки регистрации ДНК ЦМВ в крови. Под дисфункцией трансплантата (ДФ) мы понимали увеличение активности АЛТ и (или) АСТ выше 1,5-кратного по отношению к верхней

границе референсных значений или нарастание активности аминотрансфераз в 1,5 раза и более по отношению к исходному уровню в случае повышенных значений. Как ДТ не трактовали случаи раннего (в первый месяц после ОТП) выявления ДНК ЦМВ, когда увеличение активности АЛТ и АСТ объяснялось ишемически-реперфузионным повреждением трансплантата, и имелась отчетливо выраженная тенденция к снижению их активности.

Лечение ганцикловиром или валганцикловиром (с мая 2009 г.) назначали при выявлении ДНК ЦМВ в крови в течение 3–8 недель. Общую продолжительность терапии определяли в зависимости от сроков исчезновения ДНК ЦМВ из крови. После первого отрицательного результата противовирусную терапию (ПВТ) продолжали еще в течение недели, и при повторном подтверждении отсутствия ДНК ЦМВ в сыворотке крови лечение прекращали. Под рецидивом (возвратом) инфекции ЦМВ после первоначального курса ПВТ мы понимали выявление ДНК ЦМВ через месяц и более после завершения курса терапии.

Статистическую обработку цифровых величин производили с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., США). Результаты вычисления сроков первого выявления ДНК ЦМВ в крови представлены в виде среднего, медианы и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Степень достоверности различий между сравниваемыми величинами определяли по критерию  $\chi^2$  (с поправкой Йетса) – для сравнения пропорций. Различия считались статистически значимыми, если значение  $p$  было менее 0,05.

### Результаты

Частота выявления ДНК ЦМВ в различные периоды работы МЦТП представлена в таблице.

За период с 2000 по май 2006 г. ДНК ЦМВ обнаружена у 15 (58%) из 26 реципиентов, переживших ранний послеоперационный период. У 4 пациентов наблюдались признаки ДТ, однако ДНК ЦМВ определена на фоне острого гепати-

та С, холангита, несостоятельности билиарного анастомоза и после острого клеточного отторжения и пульс-терапии глюкокортикостероидами (ГКС). Только у 2 реципиентов инфекция ЦМВ являлась единственной причиной ДТ. В 6 случаях ДНК ЦМВ возникала в крови реципиентов после «пульса» ГКС по поводу доказанного или предполагаемого клеточного отторжения.

Наиболее «проблемным» в плане выявления ДНК ЦМВ стал период с июня 2006 по ноябрь 2011 г., когда у 61 (44%) из 140 реципиентов печени, переживших первые 2 недели после ОТП, ДНК ЦМВ не исследовали. В крови ДНК ЦМВ выявлена у 24 (30%) из 79 обследованных (по крайней мере, однократно) реципиентов печени. В этот период мы наблюдали 2 (!) случая ДТ, вызванных только инфекцией ЦМВ, еще в 2 случаях инфекция ЦМВ проявлялась картиной энтерита. У 2 пациентов клиническая картина ограничилась признаками ЦМВ-синдрома без развития инвазивной болезни. В 4 случаях ДНК ЦМВ была обнаружена у больных активным гепатитом С на фоне ДТ. У одного пациента ДНК ЦМВ была выявлена на фоне недостаточности иммуносупрессии, еще у одного – при развитии хронического отторжения после пульс-терапии ГКС.

Наконец, с декабря 2011 по июнь 2014 г. выполнено еще 100 ОТП. ДНК ЦМВ не исследовали только у 7 из 92 реципиентов, проживших после ОТП более 2 недель. ДНК ЦМВ выявлена у 29 (34%) из 85 реципиентов печени, причем клинические признаки инфекции ЦМВ наблюдались у 13 из 29 реципиентов, у которых в крови была определена ДНК ЦМВ. В 1 случае имела место картина энтерита, в 3 – гепатита и в 9 наблюдались только проявления ЦМВ-синдрома. Ни у одного из реципиентов печени не была отмечена ДНК ЦМВ на фоне ДТ, связанной с иными причинами.

В большинстве случаев (36 из 68) обнаружение ДНК ЦМВ не сопровождалось развитием ЦМВ-синдрома, ДТ или других клинических проявлений болезни. Только в одном из 10 наблюдений ДТ, которую можно объяснить отличными от инфекции ЦМВ причинами, инфекция ЦМВ

Таблица. Частота инфекции ЦМВ и развития клинических проявлений у реципиентов печени

| Период          | Число реципиентов | Умерли в первые 14 суток после ОТП | ДНК ЦМВ не исследована | ДНК ЦМВ обнаружена | ЦМВ-синдром | ЦМВ-дисфункция трансплантата |
|-----------------|-------------------|------------------------------------|------------------------|--------------------|-------------|------------------------------|
| 09.2000–05.2006 | 35                | 8                                  | 1/27 (4%)              | 15/26 (58%)        | 1/15 (7%)   | 2/15 (13%)                   |
| 06.2006–11.2011 | 165               | 25                                 | 61/140 (44%)           | 24/79 (30%)        | 2/24 (8%)   | 2/24 (8%)                    |
| 12.2011–07.2014 | 100               | 8                                  | 7/92 (8%)              | 29/85 (34%)        | 9/29 (31%)  | 3/29 (10%)                   |

сопровождалась признаками ЦМВ-синдрома. Частота инфекции ЦМВ и ее некоторые клинические ассоциации представлены в таблице.

Средние сроки первого выявления ДНК ЦМВ в крови составили 1,9 месяца (медиана – 1,5 месяца; 95% ДИ для среднего: 1,2, 2,6 месяца). В большинстве случаев ДНК ЦМВ была впервые зарегистрирована в первый – 23 (33,8%) и второй – 30 (44,1%) месяцы после ОТП. Частота первого выявления ДНК ЦМВ в 3-й, 4-й и последующие месяцы после ОТП составила соответственно 11,8%, 4,4% и 5,9%.

Ганцикловир (5–7 мг/кг) или валганцикловир (900 мг в сутки) с учетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) назначали всем реципиентам, у которых выявляли ДНК ЦМВ в крови. Продолжительность терапии составляла не менее 21 суток. Лечение отменяли при отрицательных результатах теста на ДНК ЦМВ двукратно с интервалом в неделю. Терапия этими препаратами оказалась эффективной у всех, за исключением одного пациента, у которого развилась резистентная к ганцикловiru инфекция ЦМВ. Приводим это наблюдение.

М., 1961 г.р., перенес ОТП 21 октября 2013 г. по поводу алкогольного цирроза печени. В первые сутки после ОТП развилось кровотечение из артериального анастомоза, потребовавшее релапаротомии с прошиванием зоны кровотечения. Течение послеоперационного периода сопровождалось ишемически-реперфузионным повреждением легкой степени с полной нормализацией активности АЛТ и АСТ к 10-м суткам послеоперационного периода. Больной был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии на 18-е сутки после ОТП. Пациент получал стандартную иммуносупрессивную терапию, включавшую базиликсимаб, микофеноловую кислоту (720 мг/сут) и такролимус, концентрация которого в крови на момент выписки из стационара составляла 10 нг/мл. При плановом исследовании 27 ноября 2013 г. выявлена ДНК ЦМВ в крови, что сопровождалось увеличением активности АЛТ до 61 МЕ/мл и снижением числа лейкоцитов с 4000 до 3400/мкл. Учитывая сниженную СКФ (40 мл/мин), пациенту был назначен валганцикловир внутрь в суточной дозе 450 мг. В течение последующих 4 недель ДНК ЦМВ в крови продолжала определяться, однако полностью нормализовалась активность АЛТ и АСТ. Доза такролимуса была постепенно снижена таким образом, чтобы концентрация препарата в крови не превышала 6 нг/мл. Учитывая неэффективность ПВТ

валганцикловиром, с 20 по 30 декабря 2013 г. пациент получал ганцикловир внутривенно в максимально возможной (при СКФ 30–40 мл/мин) суточной дозе 500 мг. Терапию переносил удовлетворительно, однако ДНК ЦМВ продолжала определяться в крови пациента. Поскольку ситуация явно выходила за рамки стандартной, мы провели количественное определение ДНК ЦМВ 15 января 2014 г. – 10 000 копий/мл. К этому времени у пациента увеличилась СКФ (до 67 мл/мин), и терапия валганцикловиром в дозе 900 мг/сут была продолжена. После повторного количественного исследования ДНК ЦМВ 5 февраля 2014 г. (38 000 копий/мл) больной был госпитализирован для проведения стационарного лечения ганцикловиром из расчета 20 мг/кг (1000 мг/сут) в сочетании с антицитомегаловирусным иммуноглобулином человека (Цитотект). Дозу такролимуса вновь уменьшили, а микофеноловую кислоту отменили. В динамике содержание ДНК ЦМВ продолжало нарастать: 119 000 копий/мл (27 февраля); 153 000 копий/мл (27 марта). Следует отметить, что пациент удовлетворительно переносил терапию, при этом выявлена умеренная лейкопения (2300 клеток в мкл), которая могла быть объяснена как инфекцией ЦМВ, так и побочным действием ганцикловира. Иных клинических проявлений инфекции ЦМВ, признаков ДТ или лекарственной токсичности не наблюдалось. К сожалению, мы не имели возможности провести генетические исследования, подтверждающие резистентность ЦМВ к ганцикловiru, однако отсутствие эффекта от лечения на протяжении 4 месяцев позволило нам расценить данный случай как случай инфекции, устойчивой к ганцикловiru. Альтернативой (вал-)ганцикловiru в таком случае является препарат фоскарнет, который был назначен пациенту с 1 апреля 2014 г. из расчета 90 мг/кг 2 раза в сутки под тщательным контролем функции почек и уровня электролитов в крови. Препарат вводили в периферическую вену, с предварительным разведением декстрозой и прегидратацией, медленно в течение 21 суток. На 7-е сутки уровень ДНК ЦМВ составил 7900 копий/мл, к 14-м суткам результат теста на ДНК ЦМВ стал отрицательным. Репликация ЦМВ не возобновлялась в течение последующего года наблюдения больного.

У другого нашего пациента, мужчины, постоянно проживающего в Ставропольском крае, который перенес ОТП в возрасте 44 лет по поводу цирроза печени в исходе гепатита В, на 51-е сутки после операции была выявлена ДНК ЦМВ

в крови в отсутствие клинических признаков инфекции или ДТ. Была рекомендована терапия валганцикловиrom, которую пациент не получал (!), о чем мы узнали только при его очередном визите в МЦТП через 2 месяца. Исчезновение ДНК ЦМВ из крови наступило спонтанно и носило стойкий характер на протяжении последующих 5 лет.

Частота выявления ДНК ЦМВ не зависела от причины, приведшей к ОТП, и составляла от 19% (у больных с вирусными гепатитами В и С) до 30% (у больных с первичным склерозирующим холангитом и аутоиммунным гепатитом). Мы не обнаружили зависимости развития инфекции ЦМВ от пола больных, типа иммуносупрессивной терапии (ингибитора кальциневрина, наличия эверолимуса).

В 18 (26,5%) из 68 случаев выявления инфекции ЦМВ и ее эффективного лечения наблюдались рецидивы. В основном (у 13 из 18 рецидивентов) рецидивы инфекции ЦМВ имели место в первые 6 месяцев после ОТП. Остальные случаи возврата ДНК ЦМВ наблюдались в сроки 7–12 месяцев после ОТП, за исключением одной пациентки, у которой возврат репликации ЦМВ был зафиксирован на 23-м месяце после ОТП, через 2 месяца после родоразрешения здоровым ребенком. У 9 больных возврат ДНК ЦМВ не имел клинических проявлений, у 2 наблюдался ЦМВ-синдром, у 3 – гепатит, вызванный ЦМВ, у остальных 4 – рецидив репликации ЦМВ на фоне ДТ, обусловленной другими причинами (НСV, билиарные осложнения, аутоиммунный гепатит, лечение ГКС). У одного пациента имели место целых 4 рецидива инфекции ЦМВ после первого успешного курса ее лечения. Приводим это наблюдение.

Мужчина, 59 лет, перенес ОТП 14 декабря 2011 г. по поводу цирроза печени в исходе первичного склерозирующего холангита. Ранний послеоперационный период осложнился двусторонней пневмонией, тяжелым ишемическим повреждением трансплантата с формированием абсцессов в правой доле печени, сепсисом. Получал стандартную иммуносупрессивную терапию базиликсимабом, циклоспорином, микофенолатом мофетила, а также массивную антибактериальную и противогрибковую терапию. Впервые ДНК ЦМВ выявлена на 5-е сутки после операции, в связи с чем назначен валганцикловир в дозе, адекватной функции почек (450 мг/сут); быстро получен отрицательный результат теста. Валганцикловир отменен 13.01.2012. В течение января и февра-

ля 2012 г. пациент продолжал оставаться в стационаре; проводили лечение абсцессов печени пункционно-дренажным методом, а также лечение пневмонии, течение которой осложнилось отеком легких с необходимостью проведения искусственной вентиляции. В связи с почечной недостаточностью с 26 января в схему иммуносупрессивной терапии включили эверолимус с последующим снижением дозы циклоспорина и отменой микофенолата.

При обследовании 22.03.2012 отмечено повышение активности АЛТ – 357 МЕ/мл, АСТ – 289 МЕ/мл, ЩФ – 1787 МЕ/мл и ГГТП – 424 МЕ/мл. У больного появился частый жидкий стул с примесью крови. В крови обнаружена ДНК ЦМВ. Вновь начата терапия валганцикловиrom в суточной дозе 900 мг. Выполнена пункционная биопсия печени: признаков острого клеточного отторжения не найдено, гистологическая картина соответствует активному гепатиту с синдромом холестаза. Нормализация показателей активности АЛТ и АСТ наблюдалась 6 апреля, а отрицательный результат теста на ДНК ЦМВ получен только к 23 апреля. Тогда же был отменен эверолимус в связи с развитием стоматита. Пациент продолжал получать монокомпонентную иммуносупрессивную терапию циклоспорином, концентрация которого поддерживалась на уровне 100–120 нг/мл. Очередной эпизод ДТ, по-видимому, связанный с рецидивом инфекции ЦМВ, наблюдался в начале июня 2012 г., носил нетяжелый характер (максимальное увеличение активности АЛТ до 159 МЕ/мл) и был амбулаторно купирован валганцикловиrom, который пациент получал в течение 7 недель. С конца августа 2012 г. развилась диарея до 4 раз в день с примесью крови. ДНК ЦМВ в крови вновь выявлена 3 сентября. Возобновлен прием валганцикловира в дозе 900 мг/сут. На этом фоне получена нормализация стула. Учитывая наличие у пациента в анамнезе первичного склерозирующего холангита, было рекомендовано проведение колоноскопии для исключения язвенного колита или болезни Крона. Эти диагнозы не были гистологически верифицированы, однако назначение месалазина привело к отчетливому клиническому улучшению. Пятый эпизод репликации ЦМВ, которая вновь успешно подавляется валганцикловиrom, возник у пациента 12 ноября 2012 г. В последующем и до настоящего времени послеоперационное течение можно считать удовлетворительным, репликация ЦМВ не возобновлялась. На протя-

жении всех рецидивов инфекции ЦМВ у больного отсутствовали признаки ЦМВ-синдрома.

### **Обсуждение**

Инфекция ЦМВ, развивающаяся после трансплантации солидных органов на фоне иммуносупрессивной терапии, считается грозным осложнением, которое в отсутствие своевременной ПВТ может привести к потере трансплантата и смерти реципиента.

За 14-летний период нашей практики мы не наблюдали ни одного смертельного исхода, связанного только с инфекцией ЦМВ. У нескольких реципиентов инфекция ЦМВ была обнаружена на фоне других грозных причин ДТ и могла являться кофактором, вносящим свой вклад в развитие неблагоприятного исхода. Во всех этих случаях удалось зафиксировать отрицательный результат исследования ДНК ЦМВ в крови, и кратковременная репликация ЦМВ, по-видимому, не сказалась на течении и прогнозе основного заболевания. ДНК ЦМВ нами выявлена у трети наших пациентов, причем особенно интересным представляется тот факт, что этот показатель был одинаковым в период, когда у нас не было возможности регулярного мониторинга ЦМВ в раннем посттрансплантационном периоде, и в последние годы, когда стратегия упреждающей терапии инфекции ЦМВ была проведена достаточно педантично у подавляющего большинства больных. Частота развития ДТ, связанной с ЦМВ, в разные годы не превышала 8–13% от числа пациентов с развившейся инфекцией ЦМВ. Из других проявлений вызванной ЦМВ болезни можно отметить 3 случая энтерита без возникновения хирургических осложнений.

Мы привели 3 наблюдения реципиентов, у которых в раннем посттрансплантационном периоде развилась инфекция ЦМВ с принципиально различным течением. Одно из наших наблюдений продемонстрировало возможность спонтанного прекращения репликации ЦМВ без назначения противовирусных препаратов и даже уменьшения иммуносупрессивной терапии. Мы не знаем точную частоту таких случаев, но можно допустить, что этот случай не единичный, поскольку различий в частоте выявления инфекции ЦМВ при тщательном мониторинге (201–300 ОТП) и при эпизодическом определении ЦМВ в крови (36–200 ОТП) нами не отмечено.

В другом наблюдении, напротив, имело место количественное нарастание ДНК ЦМВ без раз-

вития клинических проявлений на фоне терапии препаратами ганцикловира и валганцикловира, что свидетельствовало об устойчивости вируса к этим препаратам. Можно поставить вопрос о целесообразности проведения агрессивной ПВТ у таких пациентов, однако существующие международные рекомендации настоятельно требуют этого, считая риск развития осложнений инфекции ЦМВ высоким, а скорость появления этих признаков непредсказуемой [9]. Для активации ганцикловира против ЦМВ необходимо его фосфорилирование под воздействием киназ, кодирующихся геном вируса UL97. Последующее фосфорилирование клеточными ферментами приводит к появлению активных форм ганцикловир-трифосфата, который конкурентно подавляет полимеразу ДНК ЦМВ, кодируемую геном вируса UL54. Следовательно, мутации UL97 и, менее часто, UL54 способны вызвать устойчивость ЦМВ к ганцикловиру [10]. Степень устойчивости вируса к ганцикловиру зависит от локализации мутации, которая обеспечивает ее низкий или высокий уровень. Сочетание обеих мутаций (UL97 and UL54) часто приводит к высокой степени устойчивости к ганцикловиру. По оценкам А.Р. Limaye (2002), частота устойчивости ЦМВ к ганцикловиру у реципиентов печени составляет около 0,5% случаев [11, 12]. В настоящее время в связи с повсеместным распространением противовирусной профилактики частота выявления резистентности к ганцикловиру увеличилась (особенно у реципиентов почки, легких и поджелудочной железы). Устойчивая к ганцикловиру инфекция ЦМВ обычно приводит к высокой летальности, и возможности ее терапии ограничены [9]. Препаратом выбора в этом случае является фоскарнет, к сожалению, пока не зарегистрированный в РФ для клинического применения. Данный вариант инфекции следует подозревать во всех случаях нарастания уровня ДНК ЦМВ на фоне лечения ганцикловиром. Диагноз подтверждается генетическим анализом локусов генов UL97 и UL54, кодирующих киназу и полимеразу вируса соответственно. К сожалению, нам не удалось найти в Москве лабораторию, которая бы проводила эти исследования.

Наконец, в третьем случае мы наблюдали пациента, у которого репликация ЦМВ на протяжении первого года после ОТП возобновлялась 5 раз, причем дважды приводила к развитию ДТ, при этом наблюдалась кишечная симптоматика, которая также могла быть связана с ЦМВ. Эпизоды ДТ не носили угрожающий жизни

характер, и каждый раз вирус оказывался чувствительным к валганцикловиру, лекарственная устойчивость к которому не сформировалась, несмотря на многократное назначение на протяжении первого года после ОТП. Интересной особенностью случая является также тот факт, что после первого года, прошедшего с момента ОТП, рецидивы инфекции ЦМВ прекратились. Иммуносупрессия и сопутствующая терапия у этого пациента остались прежними. По данным литературы [13], рецидивы инфекции ЦМВ после первого эпизода наблюдаются значительно чаще у больных, перенесших трансплантацию почки, чем ОТП (5/22 vs. 0/20,  $p = 0,049$ ). Даже в этих случаях вторичная профилактика ЦМВ не дает дополнительных преимуществ перед упреждающей терапией.

К недостаткам нашего исследования можно отнести отсутствие исходной характеристики доноров и реципиентов по отношению к инфекции ЦМВ, однако нет оснований предполагать, что в какой-то из периодов наблюдения доля D+/R- ОТП была существенно выше, чем в другие периоды, что минимизирует возможность систематической ошибки, связанной с более высоким риском развития инфекции ЦМВ в этой подгруппе больных.

## Заключение

Таким образом, инфекция ЦМВ в первые месяцы после ОТП встречается у трети реципиентов. Упреждающая терапия валганцикловиrom в стандартной дозе 900 мг/сут с поправкой на СКФ у больных, перенесших ОТП, в первые 3–4 месяца после ОТП обеспечивает удовлетворительные клинические результаты в плане предотвращения грозных осложнений инфекции ЦМВ. Более того, есть основания предполагать наличие значительного числа случаев спонтанного прекращения репликации ЦМВ даже без назначения ПВТ. Развитие рецидивирующего течения инфекции ЦМВ наблюдается у четверти реципиентов, у которых была обнаружена репликация ЦМВ, однако повторное назначение валганцикловира обычно так же эффективно, как и при первом эпизоде инфекции, и не приводит к развитию лекарственной резистентности. Развитие инфекции ЦМВ даже при ее рецидивирующем течении обычно ограничивается первыми 6 месяцами, редко – годом после ОТП. Упреждающая терапия валганцикловиrom, а не тотальная профилактика, может являться стратегией выбора при ведении больных, перенесших ОТП.

Литература

1. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994 / S.A. Staras, S.C. Dollard, K.W. Radford [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 43, N.9. – P. 1143-1151.
2. Beam, E. Cytomegalovirus in solid organ transplantation: epidemiology, prevention, and treatment / E. Beam, R.R. Razonable // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2012. – Vol. 14, N.6. – P. 633-641.
3. Croen, K.D. Latency of the human herpesviruses / K.D. Croen // *Annu. Rev. Med.* – 1991. – Vol. 42. – P. 61-67.
4. Stratta, R.J. Defining the risks for cytomegalovirus infection and disease after solid organ transplantation / R.J. Stratta, C. Pietrangeli, G.M. Baillie // *Pharmacotherapy.* – 2010. – Vol. 30, N.2. – P. 144-157.
5. Razonable, R.R. Epidemiology of cytomegalovirus disease in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients / R.R. Razonable // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2005. – Vol. 62, N.8. – Suppl. 1. – S7-S13.
6. Ljungman, P. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients / P. Ljungman, P. Griffiths, C. Paya // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 34, N.8. – P.1094-1097.
7. Razonable, R.R. Cytomegalovirus in solid organ transplantation / R.R. Razonable, A. Humar, Practice A.S.T.I.D.C.O. // *Am. J. Transplant.* – 2013. – Vol. 13, Suppl. 4. – P. 93-106.
8. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation / C.N. Kotton, D. Kumar, A.M. Caliendo [et al.] // *Transplantat.* – 2013. – Vol. 96, N.4. – P. 333-360.
9. Gordon, E. Treatment of Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus in Adult Solid Organ Transplant Recipients. Caught Between a Rock and a Hard Place? [Electronic resource] / E. Gordon. – 2013 [cited 2013 November, 1]. – URL: <http://www.utexas.edu/pharmacy/divisions/pharmaco/rounds/gordon11-01-13.pdf>.
10. Lurain, N.S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus / N.S. Lurain, S. Chou // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2010. – Vol. 23, N.4. – P. 689-712.
11. Limaye, A.P. Ganciclovir-resistant cytomegalovirus in organ transplant recipients / A.P. Limaye // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 35, N.7. – P. 866-872.
12. Limaye, A.P. Antiviral resistance in cytomegalovirus: an emerging problem in organ transplant recipients / A.P. Limaye // *Semin. Respir. Infect.* – 2002. – Vol. 17, N.4. – P. 265-273.
13. The role of secondary cytomegalovirus prophylaxis for kidney and liver transplant recipients / T. Sullivan, A. Brodginiski, G. Patel, S. Huprikar // *Transplant.* – 2015. – Vol. 99, N.4. – P.855-859.

References

1. Staras S.A., Dollard S.C., Radford K.W., et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43 (9): 1143-1151.
2. Beam E., Razonable R.R. Cytomegalovirus in solid organ transplantation: epidemiology, prevention, and treatment. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2012; 14 (6): 633-641.
3. Croen K.D. Latency of the human herpesviruses. *Annu. Rev. Med.* 1991; 42: 61-67.
4. Stratta R.J., Pietrangeli C., Baillie G.M. Defining the risks for cytomegalovirus infection and disease after solid organ transplantation. *Pharmacotherapy.* 2010; 30 (2): 144-157.
5. Razonable R.R. Epidemiology of cytomegalovirus disease in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2005; 62 (8) Suppl. 1: S7-S13.
6. Ljungman P., Griffiths P., Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34 (8): 1094-1097.
7. Razonable R.R., Humar A.; Practice A.S.T.I.D.C.O. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am. J. Transplant.* 2013; 13 Suppl. 4: 93-106.
8. Kotton C.N., Kumar D., Caliendo A.M., et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantat.* 2013; 96 (4): 333-360.
9. Gordon E. Treatment of Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus in Adult Solid Organ Transplant Recipients. Caught Between a Rock and a Hard Place? Available at: <http://www.utexas.edu/pharmacy/divisions/pharmaco/rounds/gordon11-01-13.pdf>. [Accessed 1 November 2013].
10. Lurain N.S., Chou S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23 (4): 689-712.
11. Limaye A.P. Ganciclovir-resistant cytomegalovirus in organ transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 35 (7): 866-872.
12. Limaye A.P. Antiviral resistance in cytomegalovirus: an emerging problem in organ transplant recipients. *Semin. Respir. Infect.* 2002; 17 (4): 265-273.
13. Sullivan T., Brodginiski A., Patel G., Huprikar S. The role of secondary cytomegalovirus prophylaxis for kidney and liver transplant recipients. *Transplant.* 2015; 99 (4): 855-859.

## Опыт применения различных протоколов индукционной терапии истощающими антителами при трансплантации почки

**С.В. Арзуманов, Д.В. Типцов, А.Е. Митиш, А.К. Грамотнев**  
 НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина –  
 филиал ГБУ «Национальный медицинский радиологический центр» МЗ РФ  
 Контакты: Алексей Константинович Грамотнев, dr.gramotnev@gmail.com

**Цель исследования:** анализ эффективности и безопасности используемых в нашей клинике протоколов индукционной терапии, основанных на применении лимфоцитостощающих поликлональных антител (атгам, тимоглобулин).

**Материал и методы.** В исследование были включены 107 несенсибилизированных пациентов, перенесших первичную аллотрансплантацию почки в период с января 2012 по март 2014 г. Больные были разделены на три группы в зависимости от проводимой индукционной иммуносупрессивной терапии: 1-я группа – пациенты, получавшие препарат атгам ( $n = 67$ ); 2-я группа – тимоглобулин ( $n = 30$ ); 3-я группа – получавшие комбинацию введения базиликсимаба и атгама ( $n = 10$ ). Всем пациентам назначали трехкомпонентную базисную иммуносупрессивную терапию: такролимус, микофеноловую кислоту, метилпреднизолон.

**Результаты.** Частота острого отторжения составила в 1-й группе – 7,5%, во 2-й группе – 0%, в 3-й группе – 0% ( $p = 0,15$ ). Частота развития тяжелой тромбоцитопении в 1-й группе – 2,7%, во 2-й группе – 0%, в 3-й группе – 10% ( $p < 0,05$ ). Частота ЦМВ-виремии составила в 1-й группе – 6,16%, во 2-й группе – 6,6%, в 3-й группе – 10% ( $p > 0,05$ ). Во 2-й и 3-й группах зарегистрировано по одному случаю ЦМВ-пневмонии в раннем послеоперационном периоде.

**Заключение.** Использование истощающих поликлональных антител в качестве препаратов выбора для проведения индукционной терапии при первичной трансплантации почки у несенсибилизированных больных является оправданным. Необходимы дальнейшие исследования для оценки 5- и 10-летних результатов.

**Ключевые слова:** лимфоцитостощающие антитела, острое отторжение, индукционная терапия, цитомегаловирус.

## Different induction therapy protocols experience based on depleting antibodies for kidney transplantation

**S.V. Arzumanov, D.V. Tiptsov, A.E. Mitish, A.K. Gramotnev**  
 Research Institute of Urology and Interventional Radiology named N.A. Lopatkin –  
 branch of the state budget organization  
 «National Medical Radiological Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Aim.** To analyze the efficacy and safety of different induction therapy protocols experience based on depleting antibodies for kidney transplantation (ATGAM, Timoglobulin).

**Material and methods.** The study included 107 non-sensitized patients who underwent primary kidney allotransplantation in the period from January 2012 to March 2014. Patients were divided into 3 groups according to the ongoing induction immunosuppressive therapy. Group I, patients receiving the drug ATGAM ( $n = 67$ ). Group II – Timoglobulin ( $n = 30$ ). Group III, patients received a combination of the introduction of basiliximab and ATGAM ( $n = 10$ ). All patients received basic triple immunosuppressive therapy: tacrolimus, mycophenolic acid, methylprednisolone tapering.

**Results.** The incidence of acute rejection in group I – 7,5%, in group II – 0%, in group III – 0% ( $p = 0,15$ ). The incidence of severe thrombocytopenia in group I – 2,7%, in group II – 0% ( $p < 0,05$ ), in group III – 10%. Incidence of CMV viremia in group I – 6,16%, in group II – 6,6%, in the group III – 10%, respectively ( $p > 0,05$ ). In the 2-nd and 3-rd group registered one case of CMV pneumonia in the early postoperative period.

**Conclusion.** Use of exhaustible polyclonal antibodies as drugs of choice for renal transplantation induction therapy in primary unsensitized patients is warranted. Further research is needed for evaluation of 5- and 10-year results.

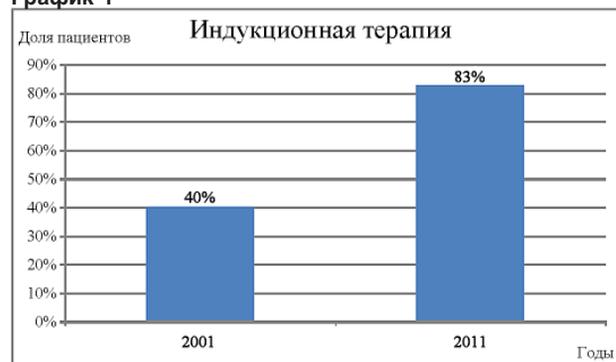
**Keywords:** lymphocyte-depleting antibodies, acute rejection, induction therapy, cytomegalovirus.

**Введение**

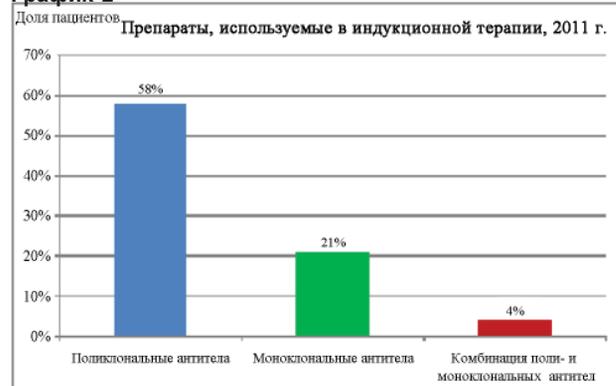
Трансплантация солидных органов заняла прочные позиции в лечении многих хронических заболеваний в терминальной стадии. Ее эффективность была бы невысока без применения препаратов, направленных на подавление аллоиммунитета. С внедрения в клиническую практику в середине 80-х годов прошлого века Миннесотского антилимфоцитарного иммуноглобулина (MALG) индукционная терапия рассматривается как один из главных факторов успеха при трансплантации солидных органов наряду с применением ингибиторов кальциневрина.

По данным научного регистра трансплантированных больных в США (SRTR), за последние 10 лет частота назначения индукционной терапии выросла вдвое – с 40 до 83% (рис. 1, график 1). Так, в 2011 г. 58% больных получили истощающую терапию поликлональными антителами, 21% – моноклональными антителами к рецептору интерлейкина-2, 4% – их комбинацией (рис. 1, график 2). Важно отметить, что данный рост обусловлен увеличением частоты применения поликлональных антител [5].

**График 1**



**График 2**



**Рис. 1. Данные научного регистра трансплантированных больных в США (SRTR), 2011**

Нельзя не отметить экономическую целесообразность применения индукционной терапии, которая определяется не столько стоимостью применяемых биологических агентов, сколько ценой лечения возможных осложнений, связанных с процессом трансплантации аллогенного органа, без достаточной индукционной терапии, таких как острое, хроническое отторжение и вероятный возврат к дорогостоящей заместительной почечной терапии диализом, а также возможных осложнений иммуносупрессивной терапии [3].

Целью нашего исследования является анализ эффективности и безопасности используемых в нашей клинике протоколов индукционной терапии, основанных на применении лимфоцитостощающих поликлональных антител (атгам, тимоглобулин).

**Материал и методы**

В исследование были включены 107 несенсибилизированных пациентов, перенесших первичную аллотрансплантацию почки в период с января 2012 по март 2014 г., в том числе 37 трупных трансплантаций и 70 трансплантаций от живого родственного донора. Мужчины составили 63% всех наблюдений, женщины – 37%. Основными заболеваниями, приведшими к терминальной хронической почечной недостаточности, явились: хронический гломерулонефрит неуточненной морфологической формы (n = 75); сахарный диабет 1-го и 2-го типов (n = 10); аномалии развития мочеполовой системы и дисфункции мочевого пузыря, приведшие к рефлюкс-нефропатии (n = 7); поликистоз почек (n = 4); мочекаменная болезнь (n = 5); амилоидоз почек (n = 1); синдром Гудпасчера (n = 1); гемолитико-уремический синдром (n = 2); синдром Альпорта (n = 2).

Средний возраст прижизненных доноров составил 56,2 года (от 25 до 62 лет). Средняя скорость клубочковой фильтрации у прижизненных доноров до момента изъятия органа – 82,4 мл/мин (MDRD), диапазон – 72–102 мл/мин.

Средний возраст посмертных доноров составил 43,4 года (от 19 до 61 года), основными причинами смерти явились: черепно-мозговая травма – 40,5% и острое нарушение мозгового кровообращения – 54%. Медиана периода голодовой ишемии составила 18,5 часа, диапазон – 12–23 часа.

Все пациенты получали трехкомпонентную базисную иммуносупрессивную терапию.

Такролимус в обычной или пролонгированной форме назначали в стартовой дозе 2 мг/кг/сут. За целевую концентрацию такролимуса в первый месяц после оперативного вмешательства принимали уровень 8–12 нг/мл крови. Микофеноловую кислоту назначали в дозе 1440 мг/сут в течение 2 недель с последующим снижением до 720 мг/сут (n = 81). В 19 случаях вместо микофеноловой кислоты применяли азатиоприн в дозе 1 мг/кг массы тела. Метилпреднизолон назначали независимо от массы тела в стартовой дозировке 16 мг/сут с последующим постепенным снижением до 4 мг ко 2-му месяцу после операции.

Пациенты были разделены на три группы в зависимости от проводимой индукционной иммуносупрессивной терапии (табл. 1): 1-я группа – больные, получавшие препарат атгам в дозировке 10 мг/кг в течение 4–7 суток (n = 67); 2-я группа – тимоглобулин в дозе 1 мг/кг в течение 3–7 суток (n = 30); 3-я группа – получавшие комбинацию двукратного введения базиликсимаба 20 мг и 4-кратного введения атгама 250 мг/сут (n = 10). Первое введение препаратов осуществляли интраоперационно до начала реперфузии органа.

**Таблица 1. Протокол ведения индукционной иммуносупрессивной терапии в нашей клинике**

| Группа | Препарат                          | Суточная доза  | Продолжительность терапии, сут |
|--------|-----------------------------------|----------------|--------------------------------|
| 1-я    | Атгам                             | 10 мг/кг       | 4–7                            |
| 2-я    | Тимоглобулин                      | 1 мг/кг        | 3–7                            |
| 3-я    | Комбинация (базиликсимаб + атгам) | 20 мг + 250 мг | 2–4                            |

Всем пациентам на 1–2-е сутки начинали профилактику инфекции валганцикловиром (180 суток). Антибактериальную терапию проводили в течение 4–6 суток, включая день операции, цефалоспоридами 2-го поколения или ципрофлоксацином. В амбулаторном периоде всем пациентам назначали профилактику пневмоцистной пневмонии ко-тримоксазолом в течение 90 суток.

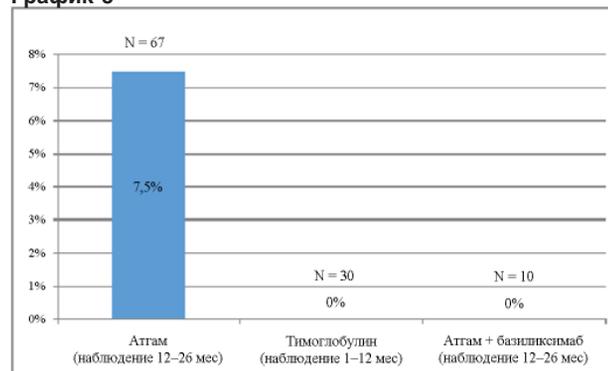
В случаях дисфункции почечного трансплантата выполняли пункционную биопсию с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптата.

### Результаты

Частота развития острого отторжения в 1-й группе (атгам) составила 7,5% (n = 5), во 2-й группе (тимоглобулин) – 0%, в 3-й группе (атгам +

базиликсимаб) – 0% (p > 0,05). Четыре случая острого отторжения в 1-й группе наблюдались на 2–3-й неделе после операции. Все случаи острого отторжения были подтверждены морфологическим и иммуногистохимическим исследованиями пункционных биоптатов трансплантированной почки. Срок наблюдения в 1-й и 3-й группах составил от 12 до 26 месяцев после операции, во 2-й группе – от 1 до 12 месяцев (рис. 2, график 3).

**График 3**



**Рис. 2. Частота развития острого отторжения (p > 0,05)**

Частота острой реакции отторжения в 1-й группе в течение первого года после трансплантации составила 5,3%.

Развитие отсроченной функции трансплантата наблюдалось в 50% случаев всех трупных трансплантаций и не имело зависимости от протокола индукционной терапии. Медиана продолжительности отсроченной функции также не имела различий в трех группах и составила 16 суток (p < 0,05). По одному случаю первично-нефункционирующего трансплантата зарегистрировано в 1-й и 2-й группах среди трупных трансплантаций в результате предсуществующей донорской патологии.

В 1-й группе отмечена высокая частота развития тромбоцитопении – 62,7%, которая оценивалась нами как снижение числа тромбоцитов ниже 100 тыс/мл, включая в 8,3% случаев тромбоцитопению средней тяжести (число тромбоцитов – 30–50 тыс/мл) и в 2,7% – угрожающую жизни тяжелую тромбоцитопению (число тромбоцитов < 30 тыс/мл). В группе пациентов, которые получали индукцию препаратом тимоглобулин, транзиторная тромбоцитопения отмечена только в 26% наблюдений без развития тяжелой степени (p < 0,05). В 3-й группе частота тромбоцитопении составила 60%, включая в 10% случаев тромбоцитопению тяжелой степени (n = 2). Необходимо

отметить, что количество тромбоцитов в периферической крови восстанавливалось до исходных цифр в течение недели после отмены препаратов индукции (рис. 3, график 4).

График 4

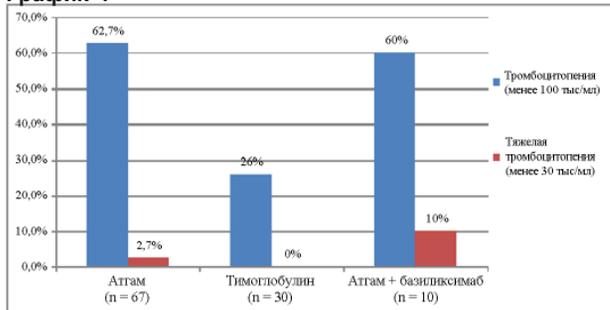


Рис. 3. Частота развития тромбоцитопении ( $p < 0,05$ )

Частота развития нежизнеугрожающей инфекции (рис. 4, график 5), включая инфекцию нижних мочевых путей и раневую инфекцию, в 1-й, 2-й и 3-й группах составила 16,7%, 13,3% и 20% соответственно ( $p > 0,05$ ).

График 5

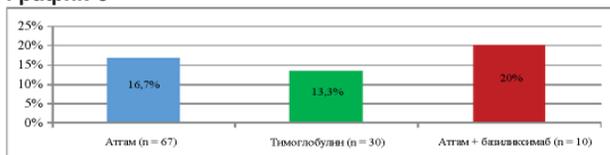


Рис. 4. Частота развития нежизнеугрожающей инфекции ( $p > 0,05$ )

Нами не отмечено существенного количества случаев ЦМВ-виремии во всех группах: 6,16%, 6,6% и 10% соответственно ( $p > 0,05$ ). Во 2-й и 3-й группах зарегистрировано по одному случаю ЦМВ-пневмонии в раннем послеоперационном периоде, несмотря на проводимую профилактику. У одного пациента, получавшего атгам в качестве индукционной терапии, на 4-м месяце после трансплантации развилась пневмоцистная пневмония, успешно купированная курсом ко-тримоксазола, однако данный пациент умер от рецидива пневмонии на 6-м месяце после трансплантации (рис. 5, график 6).

Синдром выброса цитокинов при введении препаратов индукционной терапии был отмечен в 1-й группе у 15,5% больных, во 2-й группе – у 6% ( $p < 0,05$ ). Также был зарегистрирован один случай тяжело корригируемой гиперкалиемии при хорошей функции трансплантата на фоне введения тимоглобулина.

График 6

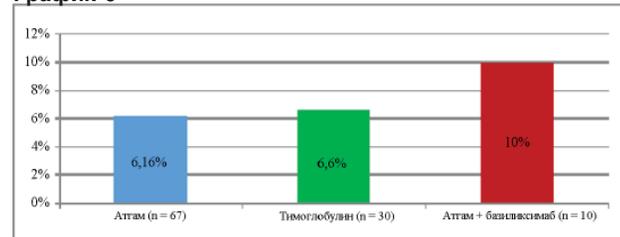


Рис. 5. Число случаев ЦМВ-виремии ( $p > 0,05$ )

Средняя курсовая доза тимоглобулина из расчета массы тела 70 кг составила 229,31 мг на пациента, атгама – 2511,36 мг. Таким образом, курсовая стоимость тимоглобулина составила  $229,31/25 \times 10\,040,00 = 92\,090,89$  руб., атгама –  $2511,36/250 \times 47\,008,07/5 = 94\,443,34$  руб. Курсовая стоимость комбинации симулект + атгам:  $42\,871,17 \times 2 + 47\,008,07/5 \times 4 = 123\,348,79$  руб. (табл. 2).

Таблица 2. Курсовая стоимость препаратов индукционной иммуносупрессивной терапии

| Препарат         | Курсовая стоимость, руб. |
|------------------|--------------------------|
| Тимоглобулин     | 92 090,89                |
| Атгам            | 94 443,34                |
| Симулект + атгам | 123 348,79               |

## Обсуждение

Как видно из результатов нашего исследования, все применяемые нами протоколы индукционной терапии оказались эффективными в профилактике острого отторжения трансплантата. Отсутствие зарегистрированных эпизодов острого отторжения при использовании тимоглобулина и комбинации симулект + атгам, возможно, свидетельствует о более высоком потенциале данных протоколов для профилактики иммунологического конфликта, однако малые сроки наблюдения и небольшая когорта пациентов пока не позволяют сделать однозначные выводы.

Таким образом, невысокая частота инфекционных осложнений и ЦМВ-виремии как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде дает возможность с уверенностью сказать, что выбранные режимы дозирования препаратов атгам и тимоглобулин были одинаково эффективны и безопасны. Однако применение атгама, по нашим наблюдениям, приводило к проявлению синдрома выброса цитокинов достоверно более часто, хотя тяжелых анафилактических реакций зарегистрировано не было. В публикациях нет

данных о значимых преимуществах тимоглобулина перед атгамом, но в 10-летнем исследовании Университета Миссури (США) при одинаковой выживаемости трансплантатов отмечены более низкая частота отторжения (11%) и заболеваемость всеми видами рака (8%) при назначении тимоглобулина, против 42% и 21% соответственно при назначении атгама [9].

Не столь однозначными были результаты применения двойной индукции. В наших наблюдениях отмечена высокая частота инфекционных осложнений и тяжелой тромбоцитопении, что вызывает настороженность. С другой стороны, есть данные о безопасности данной стратегии даже у пациентов пожилого возраста [10]. Нужно отметить экономическую составляющую применения этих трех протоколов индукции, и здесь комбинация симулект + атгам оказывается самой дорогостоящей, не предоставляя значимых преимуществ для больного.

Важным преимуществом индукционной терапии является возможность отсроченного назначения ингибиторов кальциневрина и применения их в меньших дозах. Это имеет особенно важное значение для снижения нефротоксично-

сти при получении трансплантатов, компрометированных вследствие ишемии-реперфузии в случаях посмертного донорства, с одной стороны, или при выполнении родственной трансплантации от возрастных доноров со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, с другой [11].

Необходимо помнить, что в условиях резкого дефицита донорских органов и недостаточной обеспеченности пациентов другими видами заместительной почечной терапии стратегия назначения иммуносупрессивной терапии должна быть направлена на сохранение функции любого пересаженного органа как залога выживаемости реципиента.

### **Заключение**

Выбранная нами тактика использования источника поликлональных антител в качестве препаратов выбора для проведения индукционной терапии при первичной трансплантации почки у несенсибилизированных больных является оправданной. Необходимы дальнейшие исследования для оценки 5- и 10-летних результатов.

Литература

1. Арзуманов, С.В. Трансплантология. Фармакотерапия без ошибок / С.В. Арзуманов, В.М. Захаревич, И.Г. Ким; Под ред. С.В. Готье, Я.Г. Мойсюк. – М.: E-noto, 2014. – С. 81–106, 131–146.  
 2. Очерки клинической трансплантологии / Под ред. С.В. Готье. – М. – Тверь: Триада, 2009. – С. 88–93.  
 3. Колбин, А.С. Клинико-экономический анализ тимоглобулина для профилактики и лечения отторжения трансплантата при пересадке почки / А.С. Колбин, А.А. Курылёв, А.В. Прасолов // Качественная клиническая практика. – 2013. – № 1. – С. 15–26.  
 4. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients / Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group // Am. J. Transplant. – 2009. – Vol. 9, Suppl. 3. – S1–S155.  
 5. Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) [Electronic resource]. – Режим доступа: [http://](http://www.srtr.org)

[www.srtr.org](http://www.srtr.org). – Загол. с экрана. (Дата обращения 30 марта 2014 г.).  
 6. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>. – Загол. с экрана (по состоянию на 30.03.2014).  
 7. Antithymocyte globulin induction in living donor renal transplant recipients: final report of the TAILOR registry. Thymoglobulin Antibody Immunosuppression in Living Donor Recipients Investigators / A.O. Gaber, A.J. Matas, M.L. Henry [et al.] // Transplantation. – 2012. – Vol. 94, N.4. – P. 331–337.  
 8. Induction antibody therapy in renal transplantation using early steroid withdrawal: long-term results comparing anti-IL2 receptor and anti-

thymocyte globulin / A.B. Libório, T.R. Mendoza, R.M. Esmeraldo [et al.] // Int. Immunopharmacol. – 2011. – Vol. 11, N.11. – P. 1832–1836.  
 9. A prospective, randomized, double-blinded comparison of thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy: 10-year results / K.L. Hardinger, S. Rhee, P. Buchanan [et al.] // Transplantation. – 2008. – Vol. 86, N.7. – P. 947–952.  
 10. Induction with basiliximab plus thymoglobulin is effective and safe in old-for-old renal transplantation: six-month results of a prospective clinical study / E. Favi, A. Gargiulo, G. Spagnoletti [et al.] // Transplant. Proc. – 2010. – Vol. 42, N.4. – P. 1114–1117.  
 11. Thiagarajan, U.M. Thymoglobulin and its use in renal transplantation: a review / U.M. Thiagarajan, A. Ponnuswamy, A. Bagul // Am. J. Nephrol. – 2013. – Vol. 3, N.6. – P. 586–601.

References

1. Arzumanov S.V., Zakharevich V.M., Kim I.G.; Gautier S.V., Moysyuk Ya.G., eds. Transplantologiya. Farmakoterapiya bez oshibok [Transplantation. Pharmacotherapy without errors]. Moscow: E-noto Publ., 2014. 81–106, 131–146. (In Russian).  
 2. Gautier S.V., ed. Oчерки klinicheskoy transplantologii [Essays clinical transplantation]. Moscow–Tver': Triada Publ., 2009. 88–93. (In Russian).  
 3. Kolbin A.S., Kurylev A.A., Prasolov A.V. Kliniko-ekonomicheskyy analiz Timoglobullina dlya profilaktiki i lecheniya otorzheniya transplantata pri peresadke pochki [Clinical and economic analysis Timoglobullina for the prevention and treatment of transplant rejection in the kidney transplant]. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2013; 1: 15–26. (In Russian).  
 4. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group.

Am. J. Transplant. 2009; 9 Suppl. 3: S1–S155.  
 5. Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR). Available at: <http://www.srtr.org>. (Accessed 30 March 2014).  
 6. Gosudarstvennyy reestr predel'nykh отпускnykh tsen proizvoditeley na lekarstvennyy preparaty, vklyuchennyye v perechen' zhiznenno neobkhodimyykh i vazhneyshikh lekarstvennykh preparatov [State register limit ex-works prices of medicines included in the list of vital and essential medicines]. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>. (Accessed 30 March 2014). (In Russian).  
 7. Gaber A.O., Matas A.J., Henry M.L., et al. Antithymocyte globulin induction in living donor renal transplant recipients: final report of the TAILOR registry. Thymoglobulin Antibody Immunosuppression in Living Donor Recipients Investigators. Transplantation. 2012; 94 (4): 331–337.

8. Libório A.B., Mendoza T.R., Esmeraldo R.M., et al. Induction antibody therapy in renal transplantation using early steroid withdrawal: long-term results comparing anti-IL2 receptor and anti-thymocyte globulin. Int. Immunopharmacol. 2011; 11 (11): 1832–1836.  
 9. Hardinger K.L., Rhee S., Buchanan P., et al. A prospective, randomized, double-blinded comparison of thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy: 10-year results. Transplantation. 2008; 86 (7): 947–952.  
 10. Favi E., Gargiulo A., Spagnoletti G., et al. Induction with basiliximab plus thymoglobulin is effective and safe in old-for-old renal transplantation: six-month results of a prospective clinical study. Transplant. Proc. 2010; 42 (4): 1114–1117.  
 11. Thiagarajan U.M., Ponnuswamy A., Bagul A. Thymoglobulin and its use in renal transplantation: a review. Am. J. Nephrol. 2013; 3 (6): 586–601.

## Опыт Израиля в организации программы органного донорства. Интервью с трансплант-координатором Кириллом Грозовским Университетский госпиталь Хадасса (Иерусалим, Израиль)

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

## Israel's experience in the organization of the program of organ donation. Interview with transplant coordinator Kirill Grozovskiy Hadassah University Hospital (Jerusalem, Israel)

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

– Кирилл, расскажите немного о себе.

– Я родился в Москве, где и окончил медицинское училище. Работал медбратом. В 1991 г. переехал в Израиль. Работал медбратом, прошел ряд курсов по повышению квалификации, окончил Южноафриканский университет UNISA (Претория) по курсу “психология и коммуникационные науки”. С 2002 г. работаю трансплант-координатором (ТК) в университетском госпитале Хадасса, Иерусалим.

– Как организована трансплантационная помощь в Израиле?

– Операции по пересадке органов в Израиле начались с середины 80-х годов. В 1994 г. при Министерстве здравоохранения был создан Национальный центр трансплантологии (НЦТ), который является единственным официальным государственным независимым учреждением, управляющим и координирующим все вопросы донорства и трансплантации органов. В центре имеются особые комиссии (специализированные советы), членами которых являются специалисты в области трансплантологии. Они дают рекомендации относительно распределения органов, правил, программ развития пересадок органов и контроля качества.



Кирилл Грозовский

В Израиле функционируют 6 трансплантационных центров. Ведущими являются клиники Хадасса (Иерусалим) и Бейлинсон (Петах-Тиква), где осуществляются все виды пересадок. В госпитале Ихиллов (Тель-Авив) проводят трансплантации печени и почек, клиника Тель-Хашомер

(Рамат-Ган) специализируется на пересадках сердца, а больницы Рамбам (Хайфа) и Сорока (Беэр-Шева) имеют действующие программы пересадок почек. В год в Израиле в среднем проводят 250–280 трансплантаций.

До 1994 г. у каждого центра трансплантации был свой Лист ожидания, что было неэффективно. После создания НЦТ стали вести общий Лист ожидания, который мы составляем на всю страну. Каждый больной, который нуждается в пересадке, вне зависимости от места жительства, выбирает ту больницу, в которой ему проведут операцию. Из этой больницы после выполнения ряда необходимых исследований и анализов его направляют в НЦТ, где после соответствующих проверок и консультаций и при помощи специальной компьютерной программы медицинские показатели каждого конкретного больного переводятся в так называемые баллы. Таким образом, каждый ожидающий пересадку органов имеет определенное количество этих баллов в соответствии с состоянием здоровья, группой крови, длительностью заболевания, возрастом, количеством прошлых пересадок, подписанием донорской карты “АДИ”, срочностью пересадки и т.д. Этими баллами и определяется очередность. Список этот общеизраильский, анонимный и поэтому не имеет значения, из какого госпиталя был направлен запрос, и порядковый номер никак не зависит от личных связей врача.

**– Таким образом, НЦТ курирует все связанные с трансплантацией вопросы?**

– Да, это обусловлено Законом о пересадке органов от 2008 г., и во главе центра стоит один из ведущих деятелей медицины, назначаемый министром здравоохранения.

**– Расскажите поподробнее об организации донорской службы, о так называемых трансплант-координаторах. Кто занимает эти должности, каковы их обязанности?**

– С 1997 г. была создана координационная служба, в основу которой была положена испанская модель трансплант-координации. В каждой из 20 многопрофильных больниц есть свой ТК, на должность которого назначают лиц из среднего медицинского персонала, имеющих специальную подготовку по трансплантологии, интенсивной терапии и прошедших повышение квалификации в области психологии, коммуникации, групповой динамики и культурно-религиозных аспектов. К сожалению, в отличие

от Испании, где в каждой больнице имеются несколько ТК, в израильских больницах предусмотрено по одному ТК и не всегда на полной ставке. Должностными обязанностями ТК, если так можно сказать, при 24-часовой готовности в течение суток являются:

- идентификация и селекция потенциального донора;
- его обследование;
- координация донорского менеджмента;
- организация проведения диагностики смерти мозга;
- беседа (интервью) с родственниками донора;
- при согласии семьи на пожертвование органов – передача информации о потенциальном доноре в НЦТ;
- координация изъятия органов;
- инструктаж медицинских коллективов;
- просветительная работа.

**– Опишите, так сказать, пошагово работу ТК и его взаимодействие с трансплантологами.**

– ТК постоянно находится в контакте с отделениями клиники, в которых могут находиться больные с необратимыми поражениями головного мозга. В госпитале Хадасса я ежедневно осматриваю больных, которые находятся в отделениях интенсивной терапии. Это пострадавшие с ЧМТ, больные, перенесшие ОНМК, и после проведения сердечно-легочной реанимации, с интоксикациями различной природы. Это приблизительно 45 коек в отделениях интенсивной терапии. При выявлении больного, подходящего под понятие возможного донора, обсуждается общий план ведения больного. При прогрессировании отрицательной неврологической симптоматики, т.е. появлении высокой вероятности развития смерти мозга, начинается более подробное изучение истории болезни, анамнеза заболевания и жизни. Все больницы и больничные кассы имеют общую, закрытую от посторонних компьютерную базу, из которой можно получить данные о перенесенных больным заболеваниях, предыдущих госпитализациях, принимаемых лекарствах и т.д. Если по каким-то причинам эти данные невозможно получить из Сети, то я связываюсь непосредственно с лечащим домашним врачом этого пациента. Разумеется, проводятся исследования по выявлению гемотрансфузионных инфекций и онкологических заболеваний.

При развитии клиники смерти мозга я уведомляю об этом администрацию госпиталя, которая собирает специальную комиссию по диагностике

смерти мозга. В эту комиссию входят два врача смежных специальностей – неврологов, анестезиологов-реаниматологов, нейрохирургов, – имеющих специальную подготовку и лицензированных Министерством здравоохранения на диагностику смерти мозга. При этом в обязательном порядке соблюдаются следующие условия: эти врачи никаким образом (даже относительно) не должны быть связаны в своей профессиональной деятельности с трансплантологией (ни с реципиентами, ни с донорами) и не должны принимать участие в лечении данного больного. Члены комиссии получают всю информацию о доноре (история болезни, результаты анализов и диагностических исследований), самостоятельно проводят неврологические тесты и пишут заключения. Независимо от уровня больницы процедура диагностики смерти мозга проводится по единому для всей страны своду правил. Таким образом, в диагностике смерти мозга ни врачи-реаниматологи, ни лечащий врач, ни ТК не участвуют. Это сделано для того, чтобы показать абсолютное единство принципов диагностики смерти мозга, тем самым успокоить самых недоверчивых скептиков.

После диагностики смерти мозга ТК встречается с семьей потенциального донора и проводит беседу, цель которой заключается в получении согласия на пожертвование органов для трансплантации. В случае получения согласия на пожертвование и только с этого момента ТК связывается с НЦТ и передает туда все данные о доноре.

В НЦТ всю информацию о доноре вводят в специальную компьютерную программу, которая на основе сравнения полученных данных о доноре и реципиенте, находящемся в Листе ожидания, составляет пару донор-реципиент. Далее НЦТ сообщает о своем решении трансплантологам в госпиталь, где находится выбранный реципиент. В этом госпитале формируется хирургическая бригада, которая выезжает для изъятия органов. В случае непредвиденных обстоятельств изъятие органов производится силами хирургов донорской базы. Далее осуществляется транспортировка органов в трансплантационные центры, где и проводится сама трансплантация.

**– Невролог обязательно должен участвовать в комиссии? Если диагностика смерти мозга проводится у ребенка, то изменяется ли состав комиссии?**

– Закон не определяет обязательного участия невролога, но мы стараемся, чтобы в комиссии обязательно был невролог или нейрохирург. Если диагностика смерти мозга проводится у ребенка младше 13 лет, то один из специалистов должен быть сертифицирован в педиатрии.

**– Помогает ли вам в транспортировке органов полиция или армия?**

– Да. Для транспортировки органов выделяется полицейский кортеж, а в случае транспортных пробок и специализированный транспорт.

**– Понятно, что ТК непосредственного участия в ведении донора и диагностике смерти мозга не принимает, но проводит координацию этих процессов, следит за выполнением всех необходимых и определяемых законом процедур. Вопрос в следующем. Кто определяет медицинские противопоказания к донорству? И будет ли производиться диагностика смерти мозга, если у возможного донора выявляются абсолютные противопоказания к донорству?**

– Разумеется, медицинские абсолютные противопоказания к донорству встречаются достаточно часто. Они четко прописаны в наших инструкциях. Сложнее обстоит дело, когда донор относится к так называемым маргинальным донорам (донорам с расширенными критериями). В этом случае ТК обращается к врачу-консультанту НЦТ (в настоящее время это авторитетный анестезиолог-реаниматолог), который на основе полученной информации дает то или иное заключение. Если у него возникают какие-либо сомнения, он консультируется с трансплантологами, но без передачи конкретной информации о месте нахождения донора и его идентификационных данных.

Независимо от наличия абсолютных противопоказаний ТК в большинстве случаев старается довести работу с больным до диагностики смерти мозга и если донор не переходит в разряд актуальных доноров, то констатируется смерть больного и прекращаются медикаментозная поддержка и ИВЛ. Но в ряде случаев, даже когда нет абсолютных противопоказаний к донорству, мы не выходим на диагностику смерти мозга. Это происходит тогда, когда нам заранее известно, что пострадавший относится к крайне ортодоксальной религиозной группе, и мы однозначно не получим согласие на пожертвование органов. Проблема заключается в том, что хотя «Закон о цереброреспираторной смерти» от 2008 г. при-

равнивает смерть мозга к смерти человека, он позволяет семьям, чья вера или идеология не принимает положение о смерти мозга, противиться отключению больного от аппарата ИВЛ. Этим больным прекращается какая-либо инфузионная, нутритивная поддержка, прекращается введение кардиотоников, вазопрессоров и антибиотиков, но сохраняется проведение ИВЛ. Как правило, их переводят из отделения интенсивной терапии в обычную палату, где они находятся до остановки сердечной деятельности. При этом в свидетельстве о смерти ставятся дата и время смерти в соответствии с датой и временем диагностики смерти мозга.

**– Израиль – многоконфессиональное и многонациональное государство, более того, Иерусалим является центром трех мировых религий. Помимо этого, не до конца решена проблема противостояния между еврейским и арабским населением. Не возникают ли такие ситуации, когда еврейские семьи не хотят жертвовать органы арабам и наоборот?**

– Существенная особенность израильского общества состоит в том, что в нем сохранены национальные религиозные традиции в государственной и общественной жизни страны. И хотя израильтяне находят компромисс, приемлемый для религиозных и нерелигиозных кругов различных общин, тем не менее, влияние религиозных представлений, особенно в вопросах, связанных со смертью человека, велико. Многие, даже светские, семьи обращаются за советом к священникам своей конфессии по этому вопросу. Иудаизм, как, впрочем, ислам и христианство, однозначно поддерживает все, что связано со спасением жизни. Это включает и пересадку органов. Естественно, когда писались иудейские законы, современных технологий определения смерти мозга не существовало. Поэтому некоторые ортодоксальные раввины не принимают понятие смерти мозга и для них человек жив, пока бьется его сердце. Исходя из этого, ТК начинает работать с семьей потенциального донора еще до постановки диагноза смерти мозга. Эта работа заключается в следующем. На начальном этапе собирается информация о семье и потенциальном доноре: вероисповедание, уровень образования, социальное положение, благосостояние и т.д. Эту информацию ТК получает от социального работника, который есть в каждом отделении. Также родственники получают всю объективную информацию о состоянии больного каждый день

или несколько раз в день. При этом информация доносится до семьи на понятном им языке. Если необходимо, трактуются результаты анализов и исследований с демонстрацией (например, снимков КТ) нормы и развившейся у их родственника патологии. Главный акцент в работе с семьей направлен на то, что семья должна понять и принять концепцию смерти мозга. При необходимости или по желанию родственников организуются дополнительные консультации специалистами, мнения которых важны для родственников. Нередко для беседы с семьей мы прибегаем к помощи религиозных и общественных лидеров, являющихся для родственников авторитетом. Непосредственно в нашей больнице существенную помощь нам оказывает штатный раввин, положительно относящийся к пожертвованию органов и принимающий концепцию смерти мозга как смерти человека. Непосредственно запрос на пожертвование органов происходит только после диагностики смерти мозга. Такой подход, безусловно, усложняет, по крайней мере, затягивает процесс, но это единственный шанс получить согласие от той семьи, которая принимает решение скорее не из-за личного отношения к дарению органов, сколько в зависимости от общей идеологической линии конфессии или социума, к которой они себя относят. Получение согласия не требует подписания каких-либо документов. Оно дается устно в присутствии двух представителей медицинского учреждения, одним из которых, как правило, является ТК.

Какие либо условия со стороны семьи по распределению органов, безусловно, не принимаются. Во-первых, в Израиле, как и во всем мире, распределение органов для трансплантации происходит согласно медицинским соображениям. Раса, национальность, пол, вероисповедание во внимание не принимаются. Во-вторых, распределение органов производит НЦТ уже после получения согласия семьи. Т.е. согласие на пожертвование органов происходит исключительно с альтруистических позиций. Эти положения обязательно доводятся до родственников в ходе беседы. В случае, если семья умершего начинает ставить условия, мы отказываемся от пожертвования.

**– Существует ли какое-либо материальное поощрение семьям доноров? Могут ли родственники донора познакомиться с реципиентом?**

– В силу альтруистического характера дарения органов не существует какого-либо прямо-

го материального поощрения его родственников. Основная помощь оказывается на психологически-социальном уровне. ТК оказывает психологическую помощь первого порядка при посещении семьи в ходе «траурной поминальной недели». Он остается в контакте с семьей и далее и если у семьи возникают какие-то вопросы психологического, медицинского или административного характера, то родственники донора всегда могут к нему обратиться. Лично я продолжаю общение с некоторыми семьями доноров уже на протяжении более 10 лет.

Помимо этого, родственники донора получают памятный знак донора, который они могут установить на надгробье. Ежегодно семьи доноров приглашаются на встречу с президентом Израиля, где им вручается памятная грамота.

Единственная материальная помощь, которую могут получить родственники умершего, это оплата расходов, связанных с погребением. В некоторых случаях оплачивается транспортировка тела за границу до места захоронения.

В отличие от европейских стран в Израиле в случае согласия обеих сторон разрешено знакомство между семьей донора и реципиентом. Более того, это поощряется и освещается в СМИ, подчеркивая этим единение общества.

**– Отличается ли процедура пожертвования органов, если потенциальным донором является иностранный гражданин?**

– Нет никакого исключения или особенности процесса по отношению к иностранным гражданам. Весь процесс ведения потенциального донора, процедуры диагностики смерти мозга, беседы с родственниками донора происходят по тому же алгоритму, как и с израильскими гражданами. Сложности заключаются в том, что нередко родственникам приходится разыскивать по дипломатическим каналам и проводить беседу по телефону. Разумеется, при получении согласия на пожертвование трансплантация органов производится гражданам Израиля. У меня было немало случаев, когда семьи иностранных граждан, в том числе и из России, соглашались на пожертвование органов, равно как были и отказы.

**– Существует весьма распространенное мнение, что известные (популярные, публичные) люди «защищены» от вероятности стать донорами органов. Что якобы по отношению к ним существует некоторое табу.**

– Израиль – демократическое государство, в котором законы равноприменимы по отношению ко всем гражданам. Более того, я считаю, что гражданский долг таких людей – всяческим образом популяризовать донорство органов как проявление единства граждан страны в оказании помощи друг другу. Ярким примером является трагедия, произошедшая со всемирно известным археологом профессором Эхудом Нецером, открывателем могилы царя Ирода. В 2010 г. в возрасте 76 лет он получил тяжелую черепно-мозговую травму в результате несчастного случая на археологических раскопках. Через 3 дня в больнице у него была диагностирована смерть мозга, и его семья не только согласилась на пожертвование органов, но и публично заявила в СМИ о своем решении.

**– Расскажите о системе прижизненного донорства в Израиле.**

– В Израиле разрешено и практикуется прижизненное донорство в основном почек.

Законом определены следующие виды прижизненного донорства:

- донорство между членами одной семьи – орган предназначен для члена семьи в соответствии с определениями закона – супруг или супруга, сожитель или сожительница, родитель, дочь или сын, брат или сестра, дед или бабушка, внук или внучка, дядя или тетя, племянник или племянница, зять или золовка;
- эмоциональное донорство – орган от дальнего родственника (который не соответствует предыдущему определению) или от живого донора, который не является членом семьи, но существует душевная близость между ним и больным, нуждающимся в трансплантации (близкий друг и др.);
- альтруистическое донорство – орган от живого человека без родственных связей или душевной близости с больным;
- перекрестная трансплантация – в ситуации, когда член семьи готов стать донором, но его орган не подходит больному, существует программа обмена донорами.

Все прижизненные доноры проходят серьезные медицинские и психологические проверки с целью не только удостовериться в полном физическом и душевном здоровье донора, но и убедиться в отсутствии давления и принудительности, материальной заинтересованности, что решение донора – осознанное и добровольное согласие, а также исключить возможность шан-

тажа донора по отношению к реципиенту после трансплантации.

Любой прижизненный донор получает небольшую фиксированную сумму для возмещения расходов, связанных с операцией и временной потерей трудоспособности. В течение 5 лет ему оплачивается частное страхование жизни, а с недавних пор донор освобождается на 3 года от выплат за обязательное страхование здоровья. Одновременно за здоровьем донора ведется особое наблюдение врачами поликлиники.

Весь процесс курирования прижизненных так же, как и посмертных доноров, осуществляется НЦТ.

#### – Что такое донорская карта «АДИ»?

– Карта «АДИ» получила свое название по имени Эхуда Бен-Дрора (сокр. Ади), скончавшегося в результате осложнений после пересадки донорской почки в возрасте 28 лет. Он долго ждал пересадку и мечтал о создании системы карточек, получение которых означало бы согласие на пожертвование органов после смерти. К его тридцатилетию родители и друзья решили воплотить его мечту. Дома на пишущих машинках они создавали эти карточки и распространяли среди людей. В 1989 г. Министерство здравоохранения взяло это начинание под свою эгиду.

Карта «АДИ» – это прежде всего гражданская позиция и волеизъявление человека пожертвовать свои органы после смерти во имя спасения других людей. Хотя процедура получения согласия семьи на пожертвование органов не исключается, карта «АДИ» является своего рода завещанием, которое поможет его родным принять правильное решение.

В настоящее время в Израиле более 800 000 человек подписали карту «АДИ».

В 2012 г. вступила в силу программа приоритетной трансплантации. Все подписавшие карту «АДИ» с 1 апреля 2012 г. получили право на преимущество в Листе ожидания пересадки уже через 3 года после подписания. В 2013 г. около половины тех, кому пересадили органы от посмертных доноров (109 из 248), получили преимущество в очереди на трансплантацию благодаря тому, что были подписаны на карту «АДИ».

#### – Как осуществляется просветительская работа в плане донорства в Израиле?

– Вся просветительская работа по донорству финансируется и координируется НЦТ. Эта работа направлена на все группы населения и все возрасты. Существует официально утвержденная Министерством просвещения программа по вопросам трансплантологии и пожертвования органов. Поэтому в школах, университетах и других учебных заведениях, включая религиозные, в обязательном порядке отводятся часы для лекционного курса по этому вопросу. Для детей также выпускаются книги и комиксы.

Взрослое население основную информацию получает через СМИ. В электронных и печатных изданиях постоянно публикуются сведения, связанные с трансплантацией и донорством органов. Периодически проводятся централизованные кампании и акции на центральных каналах ТВ с привлечением известных артистов, политических лидеров и публичных людей. Устанавливаются рекламные щиты на дорогах, демонстрируются рекламные ролики по центральным каналам и по внутренним каналам больниц.

Проведение просветительской работы также входит в обязанности ТК. Помимо работы с населением ТК проводят регулярные занятия с персоналом больниц, в которых они работают.

## Законно ли участие больничных стационаров в программах органного донорства?

И.В. Погребниченко

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова» Минздрава России

*В статье обсуждаются проблемы организации и развития органного донорства в Российской Федерации.*

**Ключевые слова:** органное донорство, донорский аудит, трансплантационная координация, национальная система донорства.

## Is it legal to hospitals participate in the programs of organ donation?

I.V. Pogrebnichenko

V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs

*The article discusses the problems of the organization and development of organ donation in the Russian Federation.*

**Keywords:** organ donation, donor audits, transplant coordination, national system of donation.

### Введение

Одной из главных проблем российской трансплантологии является крайне низкий уровень органного донорства. Специфика проблемы заключается в том, что она затрагивает интересы пациентов (как живых, так и умерших) и их родственников и требует решения сложных вопросов не только юридического, но и морально-этического характера.

Многие организаторы здравоохранения игнорируют вопросы трансплантации, ссылаясь на ее высокую стоимость. Однако лечение в условиях реанимационных отделений пациентов, находящихся в терминальной стадии органной недостаточности и нуждающихся в трансплантации, обходится еще дороже.

Бесперспективное «лечение» потенциальных доноров со смертью мозга до наступления необратимой остановки сердечной деятельности не просто дорого, но и лишает других пациентов единственного шанса на выживание и выздоровление. Это позволяет поставить вопрос с необычной точки зрения: отказ от участия в донорских программах можно расценивать как факт неоказания помощи больным.

Стыдно видеть современное место России в мировом реестре посмертного донорства – притом, что когда-то мы были на передовых позициях.

В 1933 г. советским ученым Ю.Ю. Вороним была выполнена первая трансплантация трупной почки, а в 1960 г. В.П. Демиховым была написана первая монография по трансплантологии «Пересадка жизненно важных органов в эксперименте» [1]. Во всем мире В.П. Демихов признан как родоначальник трансплантологии, первым выполнивший все виды трансплантаций в эксперименте.

### “Не лечить, чтобы изъять органы..”

Главное опасение противников донорства заключается в предположении, что врачи не будут бороться за жизнь потенциального донора до конца, т.е. объем медицинской помощи не будет достаточным или полным.

Это распространенное заблуждение не соответствует истине – специфика получения органов, пригодных для трансплантации, такова, что требует непрерывного проведения потенциальному донору стандартных реанимационных мероприятий в полном объеме, даже если его состояние определено как безнадежное и врачи вынуждены расписаться в своем бессилии. «Не лечить» в такой ситуации – значит, сделать потенциального донора непригодным для донорства, так как в первую

очередь без реанимационной поддержки в умирающем организме страдают внутренние органы.

Таким образом, цели и средства реаниматологов и трансплантологов здесь полностью совпадают – необходимо бороться за жизнь потенциального донора до последнего. И только в случае, когда диагностирована смерть человека, врачи могут использовать эту ситуацию для получения хорошо сохранившихся органов и пересадки их людям, спасти которых другим способом невозможно.

#### “Не Божье это дело...”

В большинстве развитых стран духовенство с пониманием относится к проблеме донорства органов и формирует у прихожан правильное отношение к нему. Папа Римский Иоанн Павел II высказался на эту тему вполне определенно: «Люди, которые хотят отдать свои органы после смерти, повторяют подвиг Христа».

Если говорить о нашей стране, то все конфессии, существующие на территории России, выступили в поддержку донорства и трансплантации. Более того, Священный Синод Русской православной церкви еще в 2001 г. издал книгу «Основы социальной концепции Русской православной церкви», где посмертное донорство органов определено как проявление любви, простирающееся по ту сторону смерти. Поэтому разговоры о том, что донорство и трансплантация «не Божье дело» – удел тех, кто не знает собственной веры.

#### “Трансплантация и донорство незаконны... Так ли это? ...”

В России имеется достаточная нормативно-правовая база, регламентирующая органное донорство и трансплантацию. Она соответствует всем международным правовым актам, действующим в этой сфере:

- Декларации о трансплантации человеческих органов (принята 39-й Всемирной медицинской ассамблеей, Мадрид, 1987);

- основополагающим принципам трансплантации органов человека Всемирной организации здравоохранения по обсуждению правовых вопросов трансплантологии (Женева, 1991);

- дополнительному протоколу к Конвенции по правам человека и биомедицине относительно трансплантации органов и тканей человека (Страсбург, 2002).

Деятельность медицинских учреждений, связанная с изъятием и трансплантацией органов и тканей человека, осуществляется в строгом соот-

ветствии с Федеральным законом РФ от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Законом РФ от 22.12.1992 № 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека». Действует ряд подзаконных актов, регулирующих вопросы органного донорства:

- Приказ Минздрава России от 20.12.2001 № 460 «Об утверждении Инструкции по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга»;

- Приказ Минздрава России от 04.03.2003 № 73 «Об утверждении Инструкции по определению критериев и порядка определения момента смерти человека, прекращения реанимационных мероприятий», подкрепленный постановлением Правительства РФ «Об утверждении правил определения момента смерти человека, в том числе критериев и процедуры установления смерти человека, правил прекращения реанимационных мероприятий и формы протокола установления смерти человека» [2].

- Приказы Минздравсоцразвития России от 22.06.2009 № 357, РАМН от 25.05.2007 № 40 «Об утверждении Перечня органов и (или) тканей человека – объектов трансплантации, Перечня учреждений здравоохранения, осуществляющих трансплантацию органов и (или) тканей человека, и Перечня учреждений здравоохранения, осуществляющих забор и заготовку органов и (или) тканей человека» с дополнениями;

- Приказ Минздравсоцразвития России от 09.10.2009 № 819н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи методом трансплантации органов».

- Приказ Минздрава России от 31.10.2012 № 567н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)»;

#### “Родственники будут против...”

Презумпция согласия предусматривает изъятие органов и тканей у трупа без согласия родственников и доверенных лиц, если при жизни покойным не выражено несогласие.

Основным документом, регламентирующим возможность изъятия органа у трупа, является статья 8 Закона РФ от 22.12.1992 № 4180-1, в которой говорится: «Изъятие органов и (или) тканей у трупа не допускается, если учреждение здравоохранения на момент изъятия поставлено в известность о том, что при жизни данное лицо либо его близкие родственники или

законный представитель заявили о своем несогласии на изъятие его органов и (или) тканей после смерти для трансплантации реципиенту». Данный принцип подтвержден и в новой редакции Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (принят Государственной Думой 1 ноября 2011 г., одобрен Советом Федерации 9 ноября 2011 г.) [3].

В части 10 статьи 47 ФЗ РФ № 323-ФЗ говорится о том, что изъятие органов и тканей для трансплантации (пересадки) у трупа не допускается, если медицинская организация на момент изъятия в установленном законодательством Российской Федерации порядке поставлена в известность о том, что данное лицо при жизни либо иные лица в случаях, указанных в частях 7 и 8 настоящей статьи, заявили о своем несогласии на изъятие его органов и тканей после смерти для трансплантации (пересадки).

Часть 7 статьи 47 ФЗ РФ № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» четко определяет круг лиц, имеющих право заявить о своем несогласии на изъятие органов и тканей из тела умершего для трансплантации:

«В случае отсутствия волеизъявления совершеннолетнего дееспособного умершего право заявить о своем несогласии на изъятие органов и тканей из тела умершего для трансплантации (пересадки) имеют супруг (супруга), а при его (ее) отсутствии – один из близких родственников (дети, родители, усыновленные, усыновители, родные братья и родные сестры, внуки, бабушка, бабушка)».

Часть 8 статьи 47 ФЗ РФ № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» вводит испрошенное согласие в случае смерти несовершеннолетнего или признанного в установленном порядке недееспособным:

«В случае смерти несовершеннолетнего или лица, признанного в установленном порядке недееспособным, изъятие органов и тканей из тела умершего для трансплантации (пересадки) допускается на основании испрошенного согласия одного из родителей».

Иногда высказывается мнение, что эта статья находится в противоречии со статьей 5 ФЗ РФ от 12.01.1996 № 8-ФЗ «О погребении и похоронном деле» [4], в которой говорится, что изъятие органов и тканей у умершего возможно на основании прижизненного волеизъявления, сделанного в устной или письменной форме, а при отсутствии таково-

го – по разрешению родственников или лиц, взявших на себя обязанность осуществить погребение.

Однако пункт 2 той же статьи 5 звучит следующим образом: «Действия по достойному отношению к телу умершего должны осуществляться в полном соответствии с волеизъявлением умершего, если не возникли обстоятельства, при которых исполнение волеизъявления умершего невозможно либо иное не установлено законодательством Российской Федерации». Данная формулировка не содержит однозначной трактовки: является ли обязательным согласие родственников или иных уполномоченных лиц на изъятие органов?

В письме Главного управления Минюста России от 14.02.2002 № 11/1356-ЕС дается следующее разъяснение по данному вопросу:

«Представляется излишним дополнение ст. 5 закона п. 4, так как вопрос о волеизъявлении лица на изъятие его органов и (или) тканей после смерти уже урегулирован в рамках ст. 8 Закона РФ от 22.12.1992 № 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей».

Таким образом, если на момент изъятия органов администрация лечебного учреждения не была поставлена в известность о прижизненном несогласии умершего или его родственников быть донором органов, изъятие органов производится без получения прямого испрошенного согласия родственников умершего».

В определении Конституционного суда РФ от 04.12.2003 № 459-О «Об отказе в принятии к рассмотрению запроса Саратовского областного суда о проверке конституционности статьи 8 Закона Российской Федерации «О трансплантации органов и (или) тканей человека» подтверждена правомочность презумпции согласия:

«Презумпция согласия базируется, с одной стороны, на признании негуманным задавать родственникам практически одновременно с сообщением о смерти близкого человека либо непосредственно перед операцией или иными мероприятиями лечебного характера вопрос об изъятии его органов (тканей), а с другой стороны – на предположении, обоснованном фактическим состоянием медицины в стране, что на современном этапе развития трансплантологии невозможно обеспечить выяснение воли указанных лиц после кончины человека в сроки, обеспечивающие сохранность трансплантата.

Необходимым условием для введения в правовое поле презумпции согласия на изъятие в целях трансплантации органов (тканей) человека после его смерти является также наличие опуб-

ликованного для всеобщего сведения и вступившего в силу законодательного акта, содержащего формулу данной презумпции, – тем самым предполагается, что заинтересованные лица осведомлены о действующих правовых предписаниях. В Российской Федерации таким актом является Закон Российской Федерации «О трансплантации органов и (или) тканей человека».

Кроме того, российское законодательство не препятствует гражданам зафиксировать в той или иной форме (в том числе нотариальной) и довести до сведения учреждения здравоохранения свое несогласие на изъятие у них органов и (или) тканей после смерти в целях трансплантации, причем нарушение соответствующего волеизъявления влечет наступление юридической ответственности.

Таким образом, оспариваемая в запросе Саратовского областного суда статья 8 Закона Российской Федерации «О трансплантации органов и (или) тканей человека», содержащая формулу презумпции согласия на изъятие в целях трансплантации органов (тканей) человека после его смерти, сама по себе не является неясной или неопределенной, а потому не может рассматриваться как нарушающая конституционные права граждан».

Однако Конституционный суд РФ указывает на отсутствие четкого механизма прижизненного выражения и фиксации несогласия на изъятие органов после смерти. Это и является главным недостатком действующего закона, который может быть исправлен созданием федерального регистра отказов от донорства, что существует во многих странах, работающих по презумпции согласия. Таким образом, если человек по каким-либо причинам отрицает возможность посмертного использования его органов для трансплантации, он вправе защитить себя и свое тело регистрацией в данном регистре. При этом он должен осознавать, вправе ли он рассчитывать на получение донорского органа в случае необходимости, а именно: «должны ли другие помогать ему, если он не хочет помочь им?»

### Основные понятия органного донорства

Для понимания связи правовых и практических аспектов органного трупного донорства необходимо дать определения терминам «потенциальный донор», «смерть человека», «смерть мозга».

**Потенциальный донор** – это пациент с доказанным инкурабельным поражением головно-

го мозга, находящийся в состоянии атонической комы или прогрессирующего ухудшения гемодинамических показателей на фоне применения полного комплекса поддерживающих жизнь мероприятий.

Определяющим фактором при пересадке органов является порядок констатации смерти:

- изъятие органов после констатации смерти мозга при работающем сердце донора дает возможность пересаживать реципиентам сердце, печень, поджелудочную железу, кишечник и другие органы, обладающие низкой толерантностью к ишемии;

- при смерти человека, обусловленной необратимой остановкой сердечной и дыхательной деятельности, изъятие органов производят при неработающем сердце донора, при этом возможно, как правило, изъятие только почек как наиболее устойчивых к ишемии. Однако современные методы осуществления эксплантации позволяют в определенных случаях произвести изъятие печени, легких и поджелудочной железы. Хотя вероятность положительного исхода операции в этом случае значительно ниже.

**Смерть человека** – это состояние необратимой гибели организма как целого. Она может быть констатирована на основании как диагноза смерти мозга, так и традиционных критериев – необратимого прекращения дыхания и сердечной деятельности.

Констатацию смерти человека осуществляют в соответствии с «Инструкцией по определению критериев и порядка определения смерти человека, прекращения реанимационных мероприятий», утвержденной Приказом Минздрава России от 04.03.2003 № 73 и «Инструкцией по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга» [5].

Установление диагноза «смерть мозга» является самостоятельной и независимой диагностической процедурой, не связанной с деятельностью донорской службы и трансплантологов, которые заинтересованы в получении донорских органов с максимальным потенциалом жизнеспособности, а, значит, косвенным образом – в постановке данного диагноза.

Чтобы исключить малейшую предвзятость, запрещается участие трансплантологов и бригад, осуществляющих изъятие органов, в диагностике смерти у потенциального донора и в его лечении.

Диагноз смерти мозга устанавливает комиссия врачей того лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ), в котором находится больной, в составе: реаниматолога-анестезиолога с опытом работы

в отделении интенсивной терапии и реанимации не менее 5 лет и невролога с аналогичным стажем работы по специальности. При проведении специальных исследований в состав комиссии могут быть включены специалисты по дополнительным методам исследования с опытом работы по специальности не менее 5 лет, которых приглашают на консультативной основе из других лечебных учреждений. Заполненный и подписанный протокол диагностики смерти мозга в обязательном порядке вклеивают в историю болезни. Время смерти устанавливают в соответствии с протоколом диагностики смерти мозга.

После установления смерти мозга и оформления протокола реанимационные мероприятия, включая искусственную вентиляцию легких, могут быть прекращены или к работе с трупом может быть допущена бригада по изъятию органов.

В том случае, если немедленное изъятие органов невозможно, проводят комплекс мероприятий, направленных на поддержание гемодинамики и оксигенации для обеспечения жизнедеятельности внутренних органов (кондиционирование донора).

Разрешение (или обоснованный отказ) на трансплантацию органов и (или) тканей у трупа для трансплантации дает руководитель лечебного учреждения – главный врач (в его отсутствие – ответственный дежурный или администратор ЛПУ), что фиксируется его подписью в «Акте изъятия органов и (или) тканей у донора-трупа для трансплантации».

В случае, когда требуется проведение судебно-медицинской экспертизы трупа, разрешение на изъятие должно быть дано также судебно-медицинским экспертом.

Запрет на изъятие может быть получен лишь в том случае, если изъятие органов способно помешать проведению судебно-медицинской экспертизы и установлению причины смерти.

Заключение о возможности изъятия органов у трупа для трансплантации фиксируется судебно-медицинским экспертом подписью в «Акте изъятия органов и (или) тканей у донора-трупа для трансплантации». В соответствии с законом необходимо о факте выполненного изъятия уведомить прокуратуру.

Эксплантацию органов (донорская операция) осуществляют в условиях операционной, предоставляемой лечебным учреждением, в котором находится потенциальный донор. Изъятие донорских органов после выполнения донорской операции оформляется специальным актом. Акт об изъ-

ятии донорских органов является утвержденной формой отчетности, его составляют в 2 экземплярах, один из которых вклеивают в историю болезни умершего (донора), другой хранится в архивной документации донорской службы.

Учитывая вышеизложенное, **донорство органов в нашей стране закономерно**, но при этом необходимо признать, что не все вопросы, касающиеся этого сложного со всех точек зрения процесса, урегулированы. Так, не существует единой системы в организации донорства в стране. Каждый существующий центр организует этот процесс в зависимости от своих возможностей и потребностей, что зачастую приводит к нерациональному использованию донорского ресурса. Отсутствие системы приводит к тому, что донорство осуществляется лишь там, где есть в этом потребность и понимание необходимости этой работы. Иными словами, донорство органов должно быть отдельным от трансплантации видом медицинской деятельности, выполняемым не трансплантологами, а персоналом донорских стационаров в сочетании с обязательностью выполнения этой работы. Отказ от участия в донорских программах можно расценивать как факт неоказания помощи больным.

Одними из основных условий начала донорской программы в больничном стационаре являются понимание необходимости осуществления актов донорства и их законности всеми участниками процесса (включая младший и средний медицинский персонал), а также выработка мотивации для выполнения этой работы в сочетании с наличием необходимого уровня знаний как юридического, медицинского, так и организационного характера. Для этого необходимо доведение юридических и организационных аспектов до максимального количества участников из числа персонала ЛПУ, поскольку открытость и прозрачность данного вида деятельности служат одним из залогов успеха в развитии донорства в целом и в конкретном больничном стационаре в частности.

Реализация этой медицинской деятельности, имеющей признаки высокотехнологичной медицинской помощи, включает скоординированные усилия стационара по поддержанию витальных функций организма умершего человека с результатом предоставления качественного донорского материала. Вышесказанное обуславливает необходимость внедрения в нашей стране системы трансплантационной координации, существующей во всех передовых странах мира и доказавшей свою эффективность.

## Литература

1. Демихов, В.П. Пересадка жизненно важных органов в эксперименте / В.П. Демихов. – М.: Медгиз, 1960. – 260 с.
2. Приказ Минздрава РФ от 4 марта 2003 г. № 73 «Об утверждении Инструкции по определению критериев и порядка определения момента смерти человека, прекращения реанимационных мероприятий».
3. Федеральный закон РФ от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
4. Федеральный закон РФ от 12.01.1996 № 8-ФЗ «О погребении и похоронном деле».
5. Приказ Минздрава РФ от 20.12.2001 № 460 «Об утверждении Инструкции по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга».

## References

1. Demikhov V.P. Peresadka zhiznennо vazhnykh organov v eksperimente [Transplantation of vital organs in the experiment]. Moscow: Medgiz Publ, 1960. 260 p. (In Russian).
2. Prikaz Minzdrava RF ot 4 marta 2003 g. № 73 «Ob utverzhdenii Instruksii po opredeleniyu kriteriev i poryadka opredeleniya momenta smerti cheloveka, prekrashcheniya reanimatsionnykh meropriyatiy» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation on March 4, 2003 № 73 «On approval of the Instruction on criteria and procedure for determining the moment of death of the person, the termination of resuscitation»]. (In Russian).
3. Federal'nyy zakon RF ot 21 noyabrya 2011 g. № 323-FZ. «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii» [Federal Law of the Russian Federation dated November 21, 2011 № 323-FZ. «On the basis of the health of citizens in the Russian Federation»]. (In Russian).
4. Federal'nyy zakon RF ot 12.01.1996 № 8-FZ «O pogrebenii i pokhoronnom dele» [Federal Law of the Russian Federation of 12.01.1996 № 8-FZ «On the burial and funeral business»]. (In Russian).
5. Prikaz Minzdrava RF ot 20 dekabrya 2001 g. № 460 «Ob utverzhdenii Instruksii po konstatatsii smerti cheloveka na osnovanii diagnoza smerti mozga» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 20 December 2001 № 460 «On Approval of Instructions for ascertaining death of a person on the basis of the diagnosis of brain death»]. (In Russian).

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

<sup>1</sup> Hennepin County Medical Center, Department of Medicine, Minneapolis, Minnesota, USA;

<sup>2</sup> University Hospital of Heidelberg, Department of Medicine, Heidelberg, Germany;

<sup>3</sup> Westmead Hospital, Department of Renal Medicine, Westmead, Australia;

<sup>4</sup> The Children's Hospital at Westmead, Department of Nephrology, Westmead, Australia;

<sup>5</sup> Lund University, Malmo, Department of Nephrology and Transplantation, Sweden;

<sup>6</sup> University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA;

<sup>7</sup> Children's Hospital of Pittsburgh, Division of Infectious Diseases, Pittsburgh, Pennsylvania, USA;

<sup>8</sup> Postgraduate Medical Institute, Chandigarh, India;

<sup>9</sup> University of Chicago, Department of Medicine, Section of Nephrology, Chicago, Illinois, USA;

<sup>10</sup> Dalhousie University, Department of Medicine, Halifax, Canada;

<sup>11</sup> Universite Paris Descartes & Hospital Necker, Service de Transplantation, Paris, France;

<sup>12</sup> University of Washington, Seattle Children's Hospital, Division of Nephrology, Seattle, Washington, USA;

<sup>13</sup> Health Policy Research & Analysis, Reston, Virginia, USA;

<sup>14</sup> Universidad Panamericana School of Medicine, Mexico City, Mexico;

<sup>15</sup> University of California at San Francisco, Department of Medicine,  
Division of Nephrology, San Francisco, California, USA;

<sup>16</sup> National Kidney Foundation, New York, New York, USA;

<sup>17</sup> Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation,  
Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts, USA

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

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

## ГЛАВА 14. ДРУГИЕ ИНФЕКЦИИ\*

### 14.1. ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВОГО ТРАКТА

**14.1.1. Мы предлагаем всем реципиентам назначать профилактическое лечение инфекций мочевого тракта (УТИ) с ежедневным приемом триметоприм-сульфаметоксазола по меньшей мере в течение 6 месяцев после трансплантации (2В).**

**14.1.2. При пиелонефрите трансплантата почки мы рекомендуем первоначальную госпитализацию и лечение внутривенными антибиотиками (2С).**

#### Вводная информация

Инфекции мочевыводящего тракта (ИМТ) – это инфекции, вызывающие признаки и симптомы цистита или пиелонефрита (включая присутствие признаков системного воспаления), которые документированно обусловлены наличием инфекционного агента.

Пиелонефрит почечного аллотрансплантата – это инфекция, которая обычно сопровождается характерными признаками и симптомами системного воспаления и позитивными посевами мочи и (или) крови.

Иногда пиелонефрит диагностируют при биопсии аллотрансплантата.

Профилактика антибиотиками – это использование антимикробного агента (или агентов) для предотвращения развития ИМТ.

#### Обоснование

- ИМТ является частым и потенциально серьезным осложнением трансплантации почек.
- Использование профилактики антибиотиками может снизить риск ИМТ.
- Пиелонефрит почечного аллотрансплантата может быть связан с бактериемией, приводить к метастазированию инфекции, снижению функции трансплантата и даже смерти.
- Реципиенты с клиническими и лабораторными доказательствами возможного наличия пиелонефрита почечного аллотрансплантата должны быть госпитализированы и пролечены внутривенно антибиотиками.

Данные обсервационных исследований документально подтвердили высокую заболеваемость ИМТ у реципиентов почки.

Пиелонефрит почечного аллотрансплантата является распространенным осложнением у реципиентов.

Он может привести к гибели трансплантата, сепсису и смерти.

Использование профилактики антибиотиками с приемом триметоприм-сульфаметоксазола продемонстрировало возможность снижения частоты бактериальных инфекций у реципиентов, включая ИМТ.

Применение триметоприм-сульфаметоксазола в первые 9 месяцев после пересадки почки было связано со статистически значимым уменьшением случаев любого бактериального инфицирования, общего количества случаев ИМТ и числа случаев некатетерной ИМТ.

Существуют среднего качества подтверждающие доказательства того, что польза от профилактики ИМТ (главным образом, предотвращения инфицирования, однако имеются неоднозначные доказательства снижения смертности или предотвращения потери трансплантата) перевешивает риск (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные Таблицы №№ 50–51 на <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc>).

На основе этого и ряда других небольших исследований следует проводить профилактику триметоприм-сульфаметоксазолом в течение 6–12 месяцев после трансплантации почек.

Хотя использование ципрофлоксацина также кажется эффективным средством профилактики ИМТ, пациенты, получающие такое лечение, подвергались риску развития пневмоцистной пневмонии (см. Рекомендацию 14.2).

Соответственно, использование триметоприм-сульфаметоксазола является предпочтительным перед ципрофлоксацином по крайней мере в течение первых 6 месяцев после трансплантации.

Хотя некоторые исследователи рекомендовали бессрочное использование триметоприм-сульфаметоксазола, нет данных о клинической пользе такого лечения после первых 9 месяцев после трансплантации почек.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что проявившиеся в позднем периоде ИМТ, как правило, доброкачественны, не приводят к бактериемии, не метастазируют и не влияют на долгосрочную функцию трансплантата.

\* Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S59–S62.

По этой причине мы рекомендуем проводить профилактическое лечение как минимум в течение 6 месяцев.

Для пациентов, которые имеют аллергию на триметоприм-сульфаметоксазол, альтернативным агентом является нитрофурантоин.

Этот агент, который широко рекомендуется в качестве альтернативы триметоприм-сульфаметоксазолу, более предпочтителен, чем ципрофлоксацин (несмотря на доказанную эффективность у реципиентов почечного трансплантата), в связи со стремлением ограничить вероятность антибактериальной резистентности.

Пиелонефрит почечного аллотрансплантата может быть связан с бактериемией, метастазированием инфекции, снижением функции трансплантата и даже смертью.

Соответственно, реципиенты с клиническими и лабораторными доказательствами возможного наличия пиелонефрита почечного аллотрансплантата должны быть госпитализированы и пролечены внутривенно антибиотиками, как минимум при первоначальном курсе терапии.

Это особенно верно для ранних инфекций (первые 4–6 месяцев после трансплантации почки).

Признание заболеваемости и смертности, связанных с пиелонефритом почечного аллотрансплантата, привело к формированию в 80-х годах рекомендаций по лечению ИМТ 6-недельным курсом антимикробной терапии в случае раннего выявления ИМТ после трансплантации.

В последнее время ИМТ после трансплантации почки были связаны со значительно меньшей заболеваемостью и смертностью.

Соответственно, может потребоваться менее продолжительный курс лечения, хотя пациенты с рецидивирующей инфекцией должны получать более продолжительный терапевтический курс.

В связи с наличием потенциально серьезных осложнений пациенты с пиелонефритом почечного аллотрансплантата должны быть госпитализированы и пролечены внутривенно антибиотиками, как минимум при первоначальном курсе терапии.

Хотя пока нет доказательств (по результатам контролируемых исследований) об оптимальной продолжительности терапии для пациентов с пиелонефритом почечного аллотрансплантата, предполагается, что при отсутствии абсцесса трансплантата адекватная длительность лечения должна составлять 14 суток.

## **14.2. ПНЕВМОЦИСТНАЯ ПНЕВМОНИЯ**

**14.2.1. Мы предлагаем всем реципиентам назначать профилактическое лечение пневмоцистной пневмонии (ПЦП) с ежедневным приемом триметоприм-сульфаметоксазола в течение 3–6 месяцев после трансплантации (1В).**

**14.2.2. Мы рекомендуем у всех реципиентов проводить профилактическое лечение ПЦП с ежедневным приемом триметоприм-сульфаметоксазола в течение по крайней мере 6 недель во время и после лечения острого отторжения (2С).**

**14.2.3. Мы предлагаем реципиентов с диагнозом ПЦП на основании бронхоальвеолярного лаважа и (или) биопсии легких лечить высокими дозами внутривенного триметоприм-сульфаметоксазола, кортикостероидов и сокращением иммуносупрессивной терапии (1С).**

**14.2.4. Мы рекомендуем лечить кортикостероидами реципиентов с умеренной или серьезной степенью ПЦП (это определяется показателем (partial pressure of oxygen in arterial blood)  $PaO_2 < 70$  мм рт.ст. при дыхании атмосферным воздухом или альвеолярным градиентом  $> 35$  мм рт.ст.) (1С).**

### **Вводная информация**

*Pneumocystis jirovecii* (ранее известная как *Pneumocystis carinii*) – это оппортунистический грибковый патоген, который служит причиной угрожающей жизни пневмонии у иммуноослабленных пациентов, включая реципиентов почки.

ПЦП определяется как инфекция нижних дыхательных путей по причине наличия *Pneumocystis jirovecii*.

Окончательно диагноз ПЦП ставится после выявления организмов в легочной ткани или секрете нижних дыхательных путей.

Поскольку отсутствуют конкретные диагностические шаблоны для любых тестов, крайне важно, чтобы диагноз был подтвержден биопсией легких или бронхоальвеолярным лаважем.

### **Обоснование**

- Инфицирование *P. jirovecii* является опасным для жизни реципиентов.
- Профилактика триметоприм-сульфаметоксазолом является безопасным и эффективным средством.
- Хотя прием триметоприм-сульфаметоксазола трижды в неделю является адекватной

профилактикой ПЦП, ежедневный прием также обеспечивает профилактику ИМТ и может быть проще для пациента с точки зрения соблюдения назначений.

- Внутривенный прием высоких доз триметоприм-сульфаметоксазола и сокращение иммуносупрессивных лекарственных препаратов являются методом выбора лечения ПЦП.

- На основе данных, полученных от ВИЧ-инфицированных взрослых, использование кортикостероидов единообразно было рекомендовано для всех пациентов, имеющих от умеренной до серьезной формы ПЦП.

### Профилактика ПЦП

*P. jirovecii* является важным оппортунистическим патогеном, который известен как причина угрожающей жизни пневмонии у реципиентов.

Наиболее типичное время первичного проявления симптомов ПЦП – это 6–8 недель после начала иммуноподавляющей терапии.

Хотя ПЦП является потенциально опасным для жизни осложнением, использование химиопрофилактики показало себя чрезвычайно эффективным в деле предотвращения развития клинического заболевания, вызванного данным патогеном.

Использование триметоприм-сульфаметоксазола для профилактических мероприятий в результате дает RR на уровне 0,08 (95% МОПС 0,023–0,036) по развитию ПЦП по сравнению с плацебо, контролем или оставлением ситуации без вмешательства.

Лечение также снизило смертность.

Не было разницы в эффективности профилактики ПЦП при приеме триметоприм-сульфаметоксазола ежедневно или 3 раза в неделю.

Однако у реципиентов, принимающих триметоприм-сульфаметоксазол ежедневно, может быть уменьшен риск бактериальной инфекции.

Хотя нет окончательных доказательств о необходимости длительности профилактики ПЦП, большинство экспертов соглашались, что она должна быть проведена в течение не менее 6 месяцев (а, возможно, и 1 года) после трансплантации.

Так как большинство реципиентов останутся на иммуносупрессии до конца своей жизни, некоторые эксперты рекомендуют более продолжительное и, возможно, даже бессрочное использование профилактического лечения ПЦП.

Показания для применения альтернативных профилактических агентов включают в себя развитие аллергических реакций и (или) вызываемой препаратами нейтропении из-за приема триметоприм-сульфаметоксазола.

Потенциальные альтернативные агенты включают дапсон, пентамидин в форме аэрозоля, атоваквон или сочетание клиндамицина и пириметамина (таблица).

### Лечение ПЦП

До использования триметоприм-сульфаметоксазола смертность от ПЦП среди реципиентов почки была очень высокой.

Лечение включает в себя применение и триметоприм-сульфаметоксазола внутривенно, и кортикостероидов для реципиентов со значительной гипоксемией.

Контролируемые исследования показали, что использование кортикостероидов в первые 72 часа при ПЦП у пациентов с ВИЧ привело к улучшению результатов, включая такие показатели, как продолжительность болезни, смертность, и возможность избежать интубации.

Обычная длительность лечения составляет 2–3 недели.

Использование внутривенно пентамидина (pentamidine isethionate) можно считать показанным у пациентов с доказанной аллергией на триметоприм-сульфаметоксазол.

Другие стратегии лечения должны быть применены только у больных с мягкой формой ПЦП.

### 14.3. ТУБЕРКУЛЕЗ

**14.3.1. Мы предлагаем для реципиентов почечного трансплантата использовать такие же схемы профилактики и лечения туберкулеза (ТБ), как и для общего населения, которое нуждается в такой терапии (2D).**

**14.3.2. Мы рекомендуем проводить мониторинг уровня calcineurin inhibitor (CNI) и mammalian target of rapamycin inhibitor (mTORi) в крови у больных, получающих рифампин (1C).**

**14.3.2.1. Рассмотрите замену рифабутина на рифампин для минимизации взаимодействия с CNI и mTORi (уровень не дифференцирован).**

Таблица. Антимикробные агенты для профилактики пневмоцистной пневмонии у реципиентов почечного трансплантата

| Agent / агент   | Adult dose / дозировки для взрослых пациентов  | Pediatric dose / дозировки для детей   |
|---|--|--|
| Trimethoprim-Sulfamethoxazole <sup>a</sup> / триметоприм-сульфаметоксазол | Single-strength pill (80 mg as trimethoprim) or double-strength pill (160 mg as trimethoprim) daily or three times per week / одна (80 мг по триметоприму) или двойная (160 мг по триметоприму) доза ежедневно или в 3 раза в неделю | 150 mg/m <sup>2</sup> /day as trimethoprim daily or three times per week / 150 мг/м <sup>2</sup> /сут по триметоприму ежедневно или 3 раза в неделю  |
| Aerosolized Pentamidine / пентамидин в форме аэрозоля                     | 300 mg inhaled every 3–4 weeks via Respigard IITM nebulizer / 300 мг ингалировать каждые 3–4 недели через небулайзер   | For children > 5 years old, 300 mg inhaled monthly via Respigard IITM nebulizer / для детей > 5 лет, 300 мг ингалировать ежемесячно через небулайзер   |
| Dapsone <sup>b</sup> / дапсон   | 100 mg/day as a single dose or 50 mg twice a day / 100 мг/сут 1 раз в день или по 50 мг 2 раза в сутки   | Can be administered on a daily or weekly schedule as 2,0 mg/kg/day (maximum total dosage of 100 mg/day) or 4,0 mg/kg/week (maximum total dosage of 200 mg/week) orally / может приниматься, исходя из ежедневного или еженедельного графика в расчете 2,0 мг/кг/сут (максимальная общая доза 100 мг/сут) или из расчета 4,0 мг/кг/нед (максимальная общая доза 200 мг/нед) перорально Approximately two thirds of patients intolerant to Trimethoprim/sulfamethoxazole can take dapsone successfully. Studies in adults show; dapsone is as effective as atovaquone or aerosolized pentamidine but slightly less effective than Trimethoprim/sulfamethoxazole / примерно 2/3 пациентов, не переносящих триметоприм-сульфаметоксазол, могут успешно лечиться дапсоном. Исследования среди взрослых пациентов показали, что дапсон так же эффективен, как и атоваквон или аэрозольная форма пентамидина, но несколько менее эффективен, чем триметоприм-сульфаметоксазол |
| Atovaquone / атоваквон  | 1500 mg/day / 1500 мг/сут  | Administered with a meal as an oral yellow suspension in single dosage of 30 mg/kg/day for patients 1–3 months and > 24 months of age, and 45 mg/kg/day for infants aged 4–24 months / назначается во время еды в виде желтой оральной суспензии одновременно из расчета 30 мг/кг/сут для пациентов в возрасте 1–3 месяца и > 24 месяцев, из расчета 45 мг/кг/сут – для пациентов в возрасте 4–24 месяца   |

<sup>a</sup>This is first-line therapy. All other agents should be considered second-line therapy / это терапия первой линии. Все другие агенты должны рассматриваться как терапия второй линии.

<sup>b</sup>Must screen for glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency prior to using dapsone, as this is a risk factor for development of methemoglobinemia associated with use of dapsone / обязательно провести скрининг на дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы до использования дапсона, поскольку это фактор риска развития метгемоглобинемии, связанной с использованием дапсона.

### Обоснование

- Реципиенты подвергаются повышенному риску развития заболеваний, вызываемых микробактерией ТБ.

- Реципиенты с латентной формой ТБ, выявленной путем исследования кожи методом РРД (реакция Манту), или при наличии истории заболевания ТБ без адекватного лечения подвергаются наибольшему риску развития клинических проявлений ТБ после трансплантации и поэтому являются хорошими кандидатами для назначения им химиопрофилактики изониазидом.

- Лечение ТБ стандартными антимикробактериальными препаратами показало свою эффективность у реципиентов почки.

- Использование рифампина связано с многочисленными взаимодействиями между препаратами благодаря активации СYP3A4.

- Это взаимодействие может повлиять на уровни препаратов CNI, а также mTORi.

- При приеме рифабутина достигают аналогичного терапевтического эффекта с минимизацией возможного взаимодействия между препаратами.

Заболеваемость ТБ среди реципиентов варьирует в зависимости от географического местопо-

ложения: с показателем 0,5–1,0% – в Северной Америке, 0,7–5% – в Европе и 5–15% – в Индии и Пакистане.

Это представляет собой заметное (в 50–100 раз) увеличение частоты ТБ по сравнению с населением в целом.

Кроме того, существует также заметное увеличение степени тяжести заболевания у реципиентов с показателями смертности в 10 раз выше, чем у иммунокомпетентных лиц с ТБ.

Наиболее частым источником инфекции ТБ является реактивация скрытых очагов *Mycobacterium tuberculosis*, оставшихся после первоначальной бессимптомной инфекции.

Соответственно, скрининг и идентификация лиц с предварительными доказательствами латентной формы ТБ должны служить показанием для лечения до развития клинических симптомов заболевания, что приводит к улучшению результатов.

Данные по различным группам населения с иммуносупрессией продемонстрировали, что лечение латентной формы ТБ заметно снижает риск последующей прогрессии клинически активного ТБ.

Ограниченное количество контролируемых исследований дало оценку выгодам от профилактического лечения изониазидом у реципиентов почки или пациентов с пересаженными органами.

Результаты этих исследований показывают пользу для реципиентов, хотя масштабы исследований и их дизайн ограничивают убедительность результатов этих наблюдений.

Европейскими практическими пособиями по наилучшей практике в области трансплантации почек и практическими пособиями Американского сообщества трансплантологов по профилактике и тактике ведения пациентов с инфекционными осложнениями при трансплантации солидных органов ранее рекомендовалось профилактическое использование изониазида у пациентов с позитивными результатами кожного теста (реакция Манту) в настоящее время или в предыдущих тестах и (или) с ТБ в анамнезе без соответствующего документированного лечения.

Если, согласно этим практическим пособиям, вакцинация БЦЖ может дать ложнопозитивный результат кожного туберкулинового теста, то некоторые пациенты могли получать лечение без нужды.

Большинство исследователей считают, что эффект от БЦЖ не сохраняется более 10 лет.

Чаще всего вакцину БЦЖ используют в регионах, где распространенность ТБ является высокой.

По этой причине в таких регионах трудно отличить положительные результаты кожных туберкулиновых тестов из-за БЦЖ от тех, которые позитивны в связи с более ранним инфицированием *M. tuberculosis*.

Таким образом, рекомендуется игнорировать исторические результаты по вакцинации БЦЖ и назначать 9-месячный курс профилактического лечения изониазидом.

Также возможно, что пациенты на диализе и после пересадки почки часто имеют ложнонегативные результаты кожных туберкулиновых тестов кожи по PPD.

Соответственно, некоторые эксперты рекомендовали использование изониазида для выборочной профилактики при негативных результатах кожных туберкулиновых проб.

Сюда же следует отнести и тех, кто имел исторически активный ТБ, который не был адекватно вылечен, тех, у кого были/имеются рентгенографические признаки предыдущих заболеваний ТБ без истории лечения, и тех, кто получил орган от доноров с историей положительных результатов кожных туберкулиновых тестов.

Пробы с интерфероном-гамма, например, T-SPOT.TB и QuantiFERON, являются альтернативой кожным туберкулиновым тестам для обнаружения латентной формы инфекции ТБ.

Их чувствительность и специфичность, однако, не были систематически оценены среди реципиентов почки.

Данные по пациентам с терминальной стадией хронической почечной недостаточности предполагают, что существуют важные ограничения по выявлению латентной формы инфекции ТБ, что препятствует их широкому использованию в настоящее время.

Обширный опыт в лечении иммуносупрессивных больных (включая реципиентов пересаженных органов) свидетельствует о том, что ответ на лечение такой же, как у иммунокомпетентных пациентов.

К сожалению, рифампин является сильным индуктором микросомальных ферментов, которые метаболизируют CNI и mTORi, и может оказаться сложно поддерживать адекватные уровни этих иммуносупрессоров, необходимые для предотвращения отторжения.

Использование рифампина требует увеличения дозировки CNI в 2–3 раза.

Одна из потенциальных альтернатив заключается в замене рифабутина на рифампин.

Рифабутин проявляет активность против *M. tuberculosis* подобно рифампину, но рифабутин – не столь сильный индуктор CYP3A4, как рифампин.

Однако существует немного публикаций по опыту лечения рифабутином реципиентов почки.

Имеются данные об успешном лечении посттрансплантационного ТБ без рифампина.

В этом докладе рифампин заменяют на фторхинолоны вместе с изониазидом, этамбутолом и пипразинамидом в течение первых 2 месяцев.

Затем два последних препарата отменяют, а фторхинолоны вместе с изониазидом принимают в течение еще 10–12 месяцев.

По словам авторов, лечение было успешным в 100% случаев.

Наконец, коэффициент излечения среди пациентов с ТБ с резистентностью к препаратам увеличивается.

Поскольку и реципиенты, и их доноры могут проживать в различных географических точках, где резистентность к лекарствам может варьировать, все штаммы микобактерий ТБ среди излеченных пациентов должны быть представлены для тестирования на восприимчивость к лекарствам.

Изменения в лечении следует делать сразу после появления результатов тестирования на восприимчивость.

#### 14.4. ПРОФИЛАКТИКА КАНДИДОЗА

**14.4.1. Мы предлагаем проводить профилактику орального и пищеводного кандидоза пероральным приемом клотримазола, нистатина или флюконазола в течение 1–3 месяцев после трансплантации и в течение 1 месяца после лечения антилимфоцитарными антителами (2С).**

##### Обоснование

- Реципиенты почки находятся в зоне повышенного риска по оральной и пищеводной инфекциям, вызванным различными видами *Candida*.

- Местное использование перорального клотримазола или нистатина обеспечивает эффективное профилактическое лечение без системного всасывания и потому без опасений по поводу побочных эффектов.

- Хотя нет данных о продолжительности профилактического лечения реципиентов, логически профилактика должна продолжаться до тех пор, пока пациенты не достигнут окончательной стабилизации иммуносупрессивной терапии.

Данные обсервационных исследований сообщают о высокой распространенности оральной и ЖКТ-инфекции *Candida*.

Имеются ограниченные данные, поддерживающие целесообразность применения противогрибковой терапии, несмотря на пользу для реципиентов пересаженной печени.

Стандартные иммуносупрессивные препараты, обычно используемые у реципиентов, связаны с повышенным риском развития инфекций *Candida*.

Наиболее распространенным источником для этих инфекций является слизистая оболочка полости рта.

Соответственно, использование наиболее популярной противогрибковой терапии, такой как местное применение клотримазола и нистатина, открывает возможность для искоренения грибковых колоний без рисков, сопутствующих системно применяемым противогрибковым агентам.

Однако в недавнем докладе предполагается наличие потенциального взаимодействия между клотримазолом и такролимусом.

Важно отметить, что между флюконазолом и CNIs есть лекарственное взаимодействие.

Хотя нет данных относительно оптимальной продолжительности профилактики для этих агентов, риск является наибольшим сразу после трансплантации, когда пациенты получают самые высокие дозы иммуносупрессии и наиболее часто принимают антибиотики, которые повышают риск инфекций *Candida*.

Соответственно, эти агенты скорее всего можно отменять после того, как пациент переходит на поддерживающую иммуносупрессию, особенно когда дозы стероидов стабилизируются и являются низкими.

##### Научно-исследовательские рекомендации

- Необходимо проводить контролируемые исследования для определения оптимальной продолжительности и типа профилактики инфекций *Candida* для реципиентов почечного трансплантата.

**ФЕНОМЕН ДЕМИХОВА.**

**В Институте хирургии имени Вишневского (1947–1955):  
Разработка маммарокоронарного анастомоза (1952–1953).  
Пересадка органов в свете мичуринского учения (1953)**

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):  
Development mammaro coronary anastomosis (1952–1953).  
Organ transplantation in the light of the Michurin theory (1953)**

S.P. Glyantsev

*Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow***Разработка маммарокоронарного анастомоза  
(1952–1953)**

Проводя эксперименты по трансплантации сердца и хорошо зная современную ему литературу по хирургии грудной жабы, в начале 1950-х гг. В.П. Демихов (рис. 1) обратился к проблеме коронарного кровообращения при атеросклерозе, что, на наш взгляд, лишний раз подчеркивает клиническую направленность всех его исследований:

«... В процессе [экспериментов по пересадке сердца] и под влиянием работ по созданию окольного коронарного кровообращения мы предприняли попытку разработать хирургический способ устранения [его] недостаточности» [1].

Документальных сведений о том, когда и как идея соединить культю внутренней грудной артерии (ВГА) с коронарной ниже места ее сужения или окклюзии по типу «конец-в-конец» пришла в голову В.П. Демихова, у нас нет. Но мы знаем, что в СССР и за рубежом в эти годы хирурги разрабатывали операции так называемой непрямой реваскуляризации миокарда путем создания сращений между перикардом и эпикардом (С. Векс, S. Thompson, Б.В. Огнев и др.), а также между эпикардом и различными органами и тканями с развитой сосудистой сетью, рассчитывая

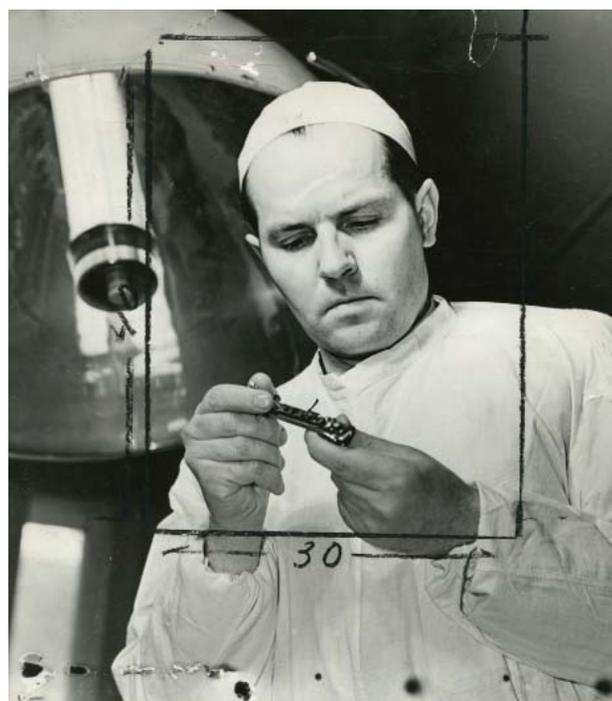


Рис. 1. В.П. Демихов в операционной. 1950-е гг. [Из фондов Музея истории медицины им. П.Я. Страдыня, Рига, Латвия]

на ее прорастание в миокард (L. O'Shaughnessy, A. Lezius, Б.В. Петровский, Л.С. Журавский и др.). Итальянцы внедряли операцию перевязки ВГА по D. Fieski, американцы направляли артериальную кровь из аорты в венозный синус сердца и венечные вены (С. Beck, W. Lillehei и др.), а канадцы имплантировали культю ВГА в миокард, создавая третью коронарную артерию по A. Vineberg, или пытались заместить иссеченный участок коронарной артерии трансплантатом по G. Murrey [2].

Первую операцию прямой реваскуляризации миокарда – эндартерэктомию из устья огибающей артерии – провел в 1956 г. американец С. Bailey из Филадельфии (в СССР – в 1961 г. В.И. Пронин из ИССХ АМН СССР). В 1957 г. D. Cooley (Хьюстон, США) выполнил первую операцию пластики коронарной артерии заплатой в эксперименте, которую в 1959 г. в клинике повторил Å. Senning (Стокгольм, Швеция). Таким образом, даже поверхностный анализ состояния хирургии коронарной болезни сердца в первой половине 1950-х гг. говорит о том, что никому тогда и в голову не приходила мысль о возможности напрямую соединить культю ВГА с венечной артерией ниже места ее сужения<sup>1</sup>.

Известно, что первую операцию прямого анастомоза между правой ВГА и правой коронарной артерией в клинике выполнил R. Goetz из Нью-Йорка только в 1960 г.

Как же В.П. Демихов в 1951–1952 гг. придумал то, до чего не могли додуматься лучшие хирургические умы мира? Мы полагаем, что идею прямого коронарного анастомоза с участием ВГА В.П. Демихов мог заимствовать из... хирургии пищевода.

Дело в том, что в 1951 г. «за разработку и внедрение в клиническую практику аппаратов для сшивания кровеносных сосудов» группа советских хирургов была удостоена Сталинской премии. В эту группу входил один из разработчиков этих аппаратов П.И. Андросов из Московского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, предложивший использовать ВГА в качестве дополнительного источника кровоснабжения участка тонкой кишки, перемещенной в грудную полость для протезирования пищевода. При этом П.И. Андросов накладывал анастомозы между культей ВГА и сосудистыми аркадами тонкой кишки при помощи сосудосши-

вающих аппаратов (рис. 2) [3]. Учитывая то, что В.П. Демихов хорошо знал как П.И. Андросова, так и автора этих аппаратов В.Ф. Гудова (рис. 3) и владел техникой механического сосудистого шва, нельзя исключить, что идею маммарокоронарного анастомоза он заимствовал у коллеги, взяв за прототип маммаромезентериальный анастомоз П.И. Андросова.

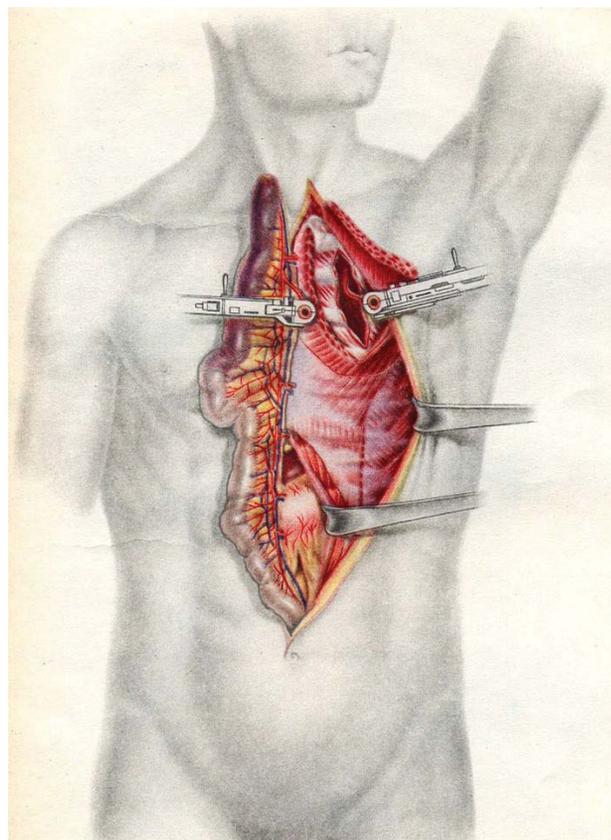


Рис. 2. Схема маммаромезентериального анастомоза по П.И. Андросову. 1950-е гг. [Богопольский П.М. и др. // *Анналы хирургии*. 2006; 6: 68–73]

Первая попытка сшить ВГА с коронарной артерией, предпринятая В.П. Демиховым 29 апреля 1952 г., закончилась неудачей, как и 10 последующих. Для чистоты эксперимента перед созданием анастомоза он перевязывал нисходящую ветвь левой коронарной артерии у ее устья, в результате чего спустя 2–3 минуты сердце начало фибриллировать, и собака погибала. А наложить анастомоз до наступления фибрилляции ему никак не удавалось. От шовного анастомоза

<sup>1</sup> G. Murrey пытался в эксперименте соединять ВГА с коронарными артериями, но отказался от этой затеи из-за малого диаметра сосудов.



**Рис. 3.** П.И. Андросов (слева) и В.Ф. Гудов рассматривают сосудисто-сшивающий аппарат. 1950-е гг. [Богопольский П.М. и др. // *Анналы хирургии*. 2006; 6: 68–73]

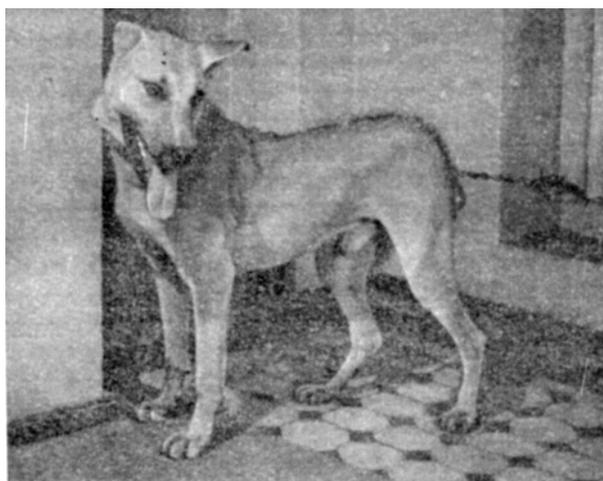
он отказался сразу. Коллоидные трубки его тоже не устроили.

Весь 1952-й и 1-ю половину следующего, 1953 г., В.П. Демихов бился над разрешением этой проблемы – искал не раздражающий ткани прочный материал для соединения ВГА и коронарной артерии, изготавливал микроканюли диаметром 2,5–3 мм длиной 3–4 мм, отрабатывал технику этого шва на сосудах подходящего диаметра.

Возможно, что проделать все это ему помогло назначение его с 16 марта 1953 г. исполняющим обязанности заведующего лабораторией по пересадке органов Института хирургии им. А.В. Вишневского<sup>2</sup>. Наконец, 29 июля 1953 г. ему удалось восстановить коронарный кровоток за 1,5 минуты, соединив сосуды на *работающем сердце* трубочкой из нержавеющей стали по методу Рауг. Собака осталась жива.

Оператор был настолько воодушевлен удачей, что отложил очередной отпуск и продолжил работу. 1 августа тем же способом он прооперировал собаку по кличке Дога, которая не только выжила, но и прожила с шунтированной артерией более 7 лет (рис. 4). 7 августа была удачно оперирована третья собака, которая прожила после операции 2,5 года и была использована для другого опыта. Анастомоз при этом оказался проходным (рис. 5). Для того чтобы оценить эту ювелирную работу, необходимо представить артерию диаметром 1,5 мм, которую надо осторожно мобилизовать, подвести под нее две эластичные лигатуры, перевязать проксимальный конец, надрезать сосуд дистальнее, а затем ввести в надрез культю ВГА, предварительно разбортованную на

канюле диаметром со спичку, и зафиксировать ее лигатурой, да так нежно, чтобы под ней не развился пролежень (рис. 6). И все это – на грозящем вот-вот зафибриллировать и остановиться сердце, в отсутствие дефибриллятора, антикоагулянтов, увеличивающей лупы, соответствующего микрохирургического инструментария и другой аппаратуры, чем оснащены современные операционные для коронарной хирургии. Но самое главное: никто ни в Советском Союзе, ни в мире этого еще не делал!



**Рис. 4.** Собака Дога, оперированная 1 августа 1953 г. и прожившая с маммарокоронарным анастомозом 7 лет. 1960 г. [Демихов В.П. Пересадка жизненно важных органов в эксперименте. М.: Медгиз, 1960]

Есть еще один вопрос, на который у нас нет ответа. Перевязкой *ex tempore* ветви левой коронарной артерии у ее устья В.П. Демихов, по сути дела, моделировал острый коронарный тромбоз. Но ведь лечить он собирался, очевидно, хроническую коронарную недостаточность? Что мешало ему перевязать артерию после неспешно наложенного анастомоза? Почему он нарочно создавал себе экстремальные условия? Ведь не думал же он, что его способом будут лечить больных острым инфарктом миокарда? Или думал?

Только в 20-х числах августа, убедившись в том, что оперированные 1 и 7 августа собаки поправились, В.П. Демихов ушел в отпуск, а уже 29 сентября 1953 г. у собаки по кличке Большой ему удалось соединить ВГА с коронарной артерией за 55 секунд. Операция была зафиксирована на киноплёнку отделом кинофотодокументалистики АМН СССР. До лигирования коронар-

<sup>2</sup> До него эту должность занимал М.П. Чепов.

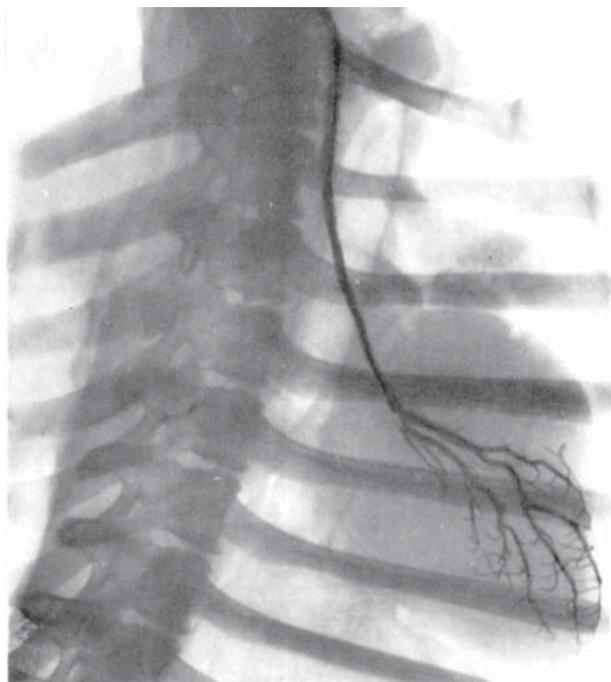


Рис. 5. Ангиограмма собаки с маммарокоронарным анастомозом. 1960 г. [Демихов В.П. Пересадка жизненно важных органов в эксперименте. М.: Медгиз, 1960]

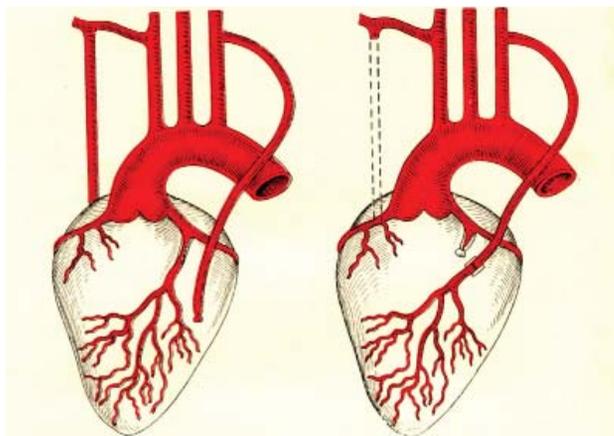


Рис. 6. Схема операции имплантации культы внутренней грудной артерии в миокард по А. Vineberg, 1946 (слева); схема операции маммарокоронарного анастомоза по В.П. Демихову, 1953 (справа). [Демихов В.П. Пересадка жизненно важных органов в эксперименте. М.: Медгиз, 1960]

ной артерии после ее перевязки и соединения с ВГА были сняты электрокардиограммы. А спустя 1,5 месяца псу была проведена селективная маммография, на которой был отчетливо виден проходимость маммарокоронарный анастомоз.

<sup>3</sup> В проспекте НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (1973) в разделе, озаглавленном «Лаборатория трансплантации органов», читаем: «В 1953 г. в эксперименте была разработана операция по предупреждению инфарктов сердца путем создания коронарно-маммарного анастомоза» (с. 104).

Напомним, что все это происходило летом и ранней осенью 1953 г. но, возможно, что не в стенах Института хирургии им. А.В. Вишневского, а в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, как это следует из проспекта института<sup>3</sup>. Дело в том, что в этом институте работал П.И. Андросов, с которым, по нашему мнению, В.П. Демихов мог сотрудничать.

В октябре того же года в Томске на выездной сессии АМН СССР, проведенной совместно с Томским медицинским институтом им. В.М. Молотова, В.П. Демихов впервые обнародовал свои результаты, выступив с докладом «Хирургическое лечение недостаточности коронарного кровообращения (экспериментальное исследование)». Его слушали академики А.Н. Бакулев, П.А. Куприянов, А.В. Мельников и другие крупнейшие хирурги страны.

В декабре 1953 г. заметка о новом методе хирургического лечения недостаточности коронарного кровообращения появилась в газете «Медицинский работник».

А через год, 24 сентября, с докладом «Хирургическое лечение недостаточности коронарного кровообращения (экспериментальное исследование)» В.П. Демихов выступил на заседании Хирургического общества Москвы и Московской области [4].

Но начал он не с коронарной хирургии, а с того, что:

«... лабораторией по пересадке органов Института хирургии им. А.В. Вишневского АМН СССР давно уже проводятся эксперименты по пересадке сердца у высших животных с целью добиться сохранения жизни больных с особо тяжелыми и необратимыми поражениями этого жизненно важного органа <...> [и] ... что в настоящее время смертность среди взрослых людей от атеросклероза коронарных сосудов выше, чем смертность от других заболеваний...».

А далее на конкретных примерах показал, что:

«Впервые в науке (sic! – С.Г.) экспериментально разработанный им метод хирургического лечения недостаточности коронарного кровообращения путем вшивания а. mammaria в коронарную артерию ниже места ее поражения отвечает всем требованиям физиологии и патологии, экспериментально проверен и может быть вполне эффективно внедрен в практику советского здравоохранения».

Заданные докладчику вопросы были конкретны. В.П. Демихова спросили о возможности тромбоза анастомоза и его профилактике, о возможности применения для этого анастомоза

аппарата Гудова, о диаметрах анастомозируемых сосудов, о технике наложения шва и т.п. Один из вопросов касался способа, которым интраоперационно можно было бы определить, склерозированы коронарные артерии у человека или нет? Последовал логичный ответ, что коронарные артерии можно пропальпировать, а пораженные артерии на ощупь плотны. Заметим, что этим способом через 10 лет воспользуется В.И. Колесов, когда будет накладывать первые маммарокоронарные анастомозы в клинике.

Вместе с тем подавляющее большинство пришедших на заседание хирургов, очевидно, плохо представляли себе то, о чем говорил В.П. Демихов. Так, Ф.М. Плоткин заявил, что поскольку в большинстве случаев причиной стенокардии является не атеросклероз, а *спазм коронарных артерий* (?! – С.Г.), то предлагаемый докладчиком метод лечения не соответствует патогенезу заболевания. Ему вторил В.И. Казанский, подчеркивая, что докладчик говорит о здоровых артериях собаки, а не о пораженных склерозом сосудах человека, к сердцу которого в таком случае лучше подшивать хорошо васкуляризованный сальник по методике Б.П. Кириллова.

Давний оппонент В.П. Демихова Б.В. Огнев, отметив мировой приоритет докладчика, тоже не рекомендовал его метод, а пытался пропагандировать свой, заключающийся в нанесении насечек на перикард с целью вызывания его сращения с эпикардом, что в своем сообщении раскритиковал В.П. Демихов.

Хирургический талант экспериментатора отметил А.А. Вишневецкий, но он также не спешил согласиться с необходимостью внедрения операции в клинику (хотя как директор института мог бы!), поскольку считал ее «тяжелее самой болезни». По его мнению, методы непрямой реваскуляризации тем и хороши, что они безопасны для больного. Добавим, что наряду с безопасностью время показало их крайне низкую эффективность и даже бесполезность, схожую с действием «плацебо».

К тому же слушатели, видимо, пропустили мимо ушей то, что собаки с анастомозом выжили после *перевязки левой коронарной артерии*, которая практически мгновенно приводила к смерти контрольных животных. Но все в один голос твердили, что внедрять операцию в клинику еще слишком рано.

И только пионер экспериментальной хирургии пороков сердца, доцент кафедры оперативной

хирургии и топографической анатомии Первого ММИ И.П. Дмитриев поддержал коллегу, сказав, что его опыты середины 1920-х гг. по моделированию и хирургии септальных дефектов сердца закрытыми методиками поначалу тоже никто не воспринимал всерьез, и что *В.П. Демихов своими экспериментами прокладывает новые пути в медицине*.

В заключение В.П. Демихов опроверг мнение Ф.М. Плоткина о преобладании в патогенезе стенокардии спазма коронарных артерий, вновь критически охарактеризовал операции оментокардиопексии Б.П. Кириллова – В.И. Казанского и перикардокардиопексии С. Векс – Б.В. Огнева как необоснованные ни физиологически, ни патологически, попутно сказав, что он «делал этот доклад в других московских обществах<sup>4</sup>, где к его содержанию отнеслись хорошо» (читай *гораздо лучше* – С.Г.).

Подытоживавший дискуссию председатель заседания В.И. Стручков также отметил тот «исключительный интерес», который вызвал доклад, но пришел к совершенно неожиданным выводам. Во-первых, коронарная артерия, по его мнению, поражается «не частично, а на всем протяжении», во-вторых, переносить метод в практику рано, а в-третьих, что будущее в лечении атеросклероза принадлежит не хирургам, а терапевтам.

Однако работа все же была замечена, ибо о новой демиховской разработке А.Н. Бакулев сказал в своем докладе на XXVI Всесоюзном съезде хирургов в январе 1955 г. К сожалению, дальше этого дело не пошло. Применять во 2-й половине 1950-х гг., равно как и в начале 1960-х, в клинике эту операцию никто из советских хирургов не решился.

Оставил эти эксперименты и В.П. Демихов. В 1956–1957 гг. он вернется к пропаганде маммарокоронарного анастомоза при разработке методики рентгенографической диагностики коронароангиосклероза, в 1958 г. еще раз опубликует полученные им результаты в печати, летом 1960 г. посвятит маммарокоронарной хирургии целую главу своей книги «Пересадка жизненно важных органов в эксперименте», а в ноябре сделает доклад о 7-летнем выживании собаки Доги с анастомозом и перевязанной коронарной артерией и покажет кинофильм о технике операции на Научной сессии Института им. Н.В. Склифосовского.

<sup>4</sup> Очевидно, речь шла о Московских обществах физиологов и патофизиологов.

Мы полагаем, что присутствие на том симпозиуме В.И. Колесова могло сыграть свою роль в том, что феврале 1964 г. этот хирург из Ленинграда выполнит первую в мире операцию маммарокоронарного анастомоза на больном сердце. Ведь В.И. Колесов не только слушал доклад В.П. Демихова и смотрел его фильм, но и выступал в прениях.

Но об этом – позже.

### Пересадка органов в свете мичуринского учения (1953)

А тогда, в 1953 г., после серии успешных операций коррекции коронарного кровообращения В.П. Демихов решил описать свои опыты по пересадке органов в свете ... мичуринского учения. Его статья, опубликованная в 9-м номере центрального хирургического журнала СССР «Хирургия» за 1953 г., согласно редакторской сноске «*в порядке обсуждения*», называлась весьма претенциозно и масштабно: «Проблема пересадки органов в свете мичуринского учения». Уже во введении В.П. Демихов четко обозначил свои позиции приверженца «*мичуринской биологии и павловской физиологии*» и далее со ссылками на И.В. Мичурину, Т.Д. Лысенко, О.Б. Лепешинскую и их сторонников и последователей попытался успехами вегетативной гибридизации (прививок) у растений обосновать возможность гомопересадки органов у животных:

«Если трансплантат при прививке полностью питается за счет соков подвоя (реципиента), то происходят соответствующие изменения свойств трансплантата, вплоть до изменения природы наследственности. Другими словами, организм реципиента, являясь внешней средой для трансплантата, изменяет в соответствии со своим обменом веществ природу трансплантата <...>. Пересадка органов у высших животных открывает перспективы не только для практической медицины, но и для решения общебиологических вопросов, связанных с переделкой природы организмов животных и выведением новых пород» [5].

Приведа из литературы в качестве примеров результаты «успешных» (как он думал) срощений между собой овцы и козы, кроликов с другими животными, гомопересадок хряща и роговицы – у человека, конечностей и хвостов – у крыс, крови – у собак, опухолей – в пределах разных видов и даже развитие человеческого (!) эмбриона на хорионаллантоисе цыпленка (иначе говоря,

в курином яйце), В.П. Демихов ничтоже сумняшеся заявил, что «*все перечисленные факты, полученные советскими учеными, опровергают различные теории Лексера, Зауэрбруха и др. о невозможности пересадок тканей по биологическим причинам*», потому что, «*несмотря на взаимобмен белками, никакой практически ощутимой реакции несовместимости тканей не наблюдается*». Ключевое слово здесь – «*практически ощутимой*», ибо наш герой оставался верен себе, признавая только то, что он получил на практике, и оставляя теории теоретикам.

Далее он перешел к результатам своих экспериментов и сообщил, что к настоящему времени ему удалось осуществить гомопересадки «*почти всех жизненно важных органов у животных и тем самым заложить экспериментальную базу для проблемы пересадки органов*» (по-видимому, он имел в виду «у человека», но почему-то этого слова не написал):

«Нами впервые разработаны у высших животных методы пересадки с полной заменой: сердца и легких (В.П. Демихов), печени (А.Б. Швейковский), кишечника и целиком всего комплекса органов брюшной полости (В.М. Горьяинов), надпочечников (В.П. Демихов и Н.А. Юдаев), всей половины млекопитающего до диафрагмы (В.П. Демихов).

[При этом] наши опыты по гомопересадке <...> показали, что при восстановлении нормального обмена веществ в пересаженном органе путем восстановления кровообращения и при отсутствии инфекции наблюдаются нормальная функция пересаженного органа и его быстрое приращение.

Правда, пока еще абсолютное большинство наших подопытных собак с пересаженными органами гибнут <...>, однако анализ причин гибели как органа, так и животного показывает, что эти причины относятся скорее к несовершенству нашей методики <...> и осложнениям тяжелых операционных вмешательств при недостаточной асептике, чем к реакциям несовместимости тканей» [5].

Чего здесь больше – убежденности, упрямства или дилетантства, – сказать сложно. Можно только поражаться стойкости убеждений В.П. Демихова, отстаивающего здесь и далее мичуринско-павловскую, мы бы назвали ее гибридно-физиологической, точку зрения на протяжении многих лет. Но была ли демиховская точка зрения неправильной с точки зрения официальной мичуринской биологии и павловской физиологии *того времени*? Нет, не была. Наоборот, она в точности ей соответствовала!

К тому же вслед за этим В.П. Демихов специально подчеркнул, что в его лаборатории профессор П.Н. Косяков<sup>5</sup> уже начал иммунологические

<sup>5</sup> Косяков Павел Николаевич (1905–1993), советский микробиолог и иммунолог, доктор мед. наук (1951), профессор (1966), академик РАМН (1974); зам. начальника ГУУЗ МЗ СССР (1947–1952); зам. директора Института экспериментальной биологии АМН СССР (1950–1953), зав. лабораторией иммунологии антигенов этого ин-та; зав. лабораторией серологии ЦИГиЛК МЗ СССР (1957–1959); директор Института вирусологии им. Д.И. Иванова АМН СССР (1954–1961); зав. лабораторией иммунологии и отделом общей вирусологии там же (1954–1989); заведующий кафедрой микробиологии ИИ МГМИ (1968–1977).

исследования «сходства и различия между собой донора и реципиента», что позволит «найти пути устранения иммунологических реакций в случае их появления при пересадках органов». Опять же слова «в случае их появления» указывают на то, что пока эти реакции зафиксировать не удалось. Важно подчеркнуть, и мы пытаемся провести эту мысль через все наше повествование: В.П. Демихов никогда, ни в начале, ни, тем более, в конце своей карьеры, не был противником иммунологии как таковой и предпринимал все доступные ему усилия, чтобы выявить хоть какие-то специфические иммунологические (или серологические) реакции, указывавшие на несовместимость органов при их пересадках. Но ничего не находил. А как быть с тем, – спросит читатель, – что явную воспалительную реакцию отторжения он принимал за банальную хирургическую инфекцию? Что ж, и великие могут заблуждаться. Но, с другой стороны, кто тогда в СССР знал морфологию отторжения?

Какие исследования проводил П.Н. Косяков, – В.П. Демихов не уточнил, но мы можем судить о них по названию докторской диссертации Павла Николаевича, которую он защитил в 1951 г. на тему «Иммунологический анализ клеток и тканей человека», и по его монографии, которая под названием «Антигенные вещества организма и их значение в биологии и медицине» вышла в 1954 г. Судя по уровню знаний ученых того времени, скорее всего, это были серологические реакции с клетками крови и плазмой, ничего не показывающие при пересадках органов.

Поскольку в последующем П.Н. Косяков стал крупным микробиологом, специалистом в области инфекционного (противовирусного) иммунитета, а также, учитывая его тогдашний статус заместителя директора Института экспериментальной биологии АМН СССР, привлечение его к работе по пересадкам органов следует считать большой удачей В.П. Демихова. Но, к сожалению, и этот блестящий ученый, как и ранее Президент АМН СССР, академик, морфолог Н.Н. Аничков, ничего «крамольного» в исследованиях В.П. Демихова не обнаружили.

Все это лишний раз убеждало Владимира Петровича в том, что никакой иммунологией тут и не пахнет. В доказательство этому он привел убедительный аргумент, «утерев нос» (как ему казалось) своим многочисленным оппонентам:

«Большая послеоперационная смертность собак в результате неблагоприятных анатомо-морфологических особенностей и несовершенства сосудистого шва дала воз-

можность авторам, отрицательно относящимся к нашим опытам, сделать вывод, что причиной этого является несовместимость тканей.

Однако мы, изучая результаты гомопересадок органов у собак более чем в 200 наблюдениях, ни разу не имели случай убедиться в этой несовместимости. Причина гибели трансплантата или всего организма реципиента всегда была ясна и, как правило, являлась результатом послеоперационных осложнений» [5].

Вот так: «мы ... ни разу не имели случай убедиться в этой несовместимости».

И снова:

«... продолжительность жизни собак с пересаженным сердцем увеличилась до 19 дней (а в отдельных случаях до 1,5 и 2,5 месяца) <...> сердце, пересаженное с учетом всех требований физиологии, нормально функционирует <...> углубленное изучение опытов И.П. Павлова <...> позволило нам добиться продления жизни собак с замененными сердцем и легкими до 6 суток <...> временная денервация пересаженного органа не может служить препятствием для пересадки <...> собаки с пересаженными гомопочками жили до 19 дней» [5].

И так далее, и тому подобное. И все – в рамках мичуринской биологии, провозглашенной на сессии ВАСХНИЛ в 1948 г. самой передовой биологией в мире. И все – в формате павловской физиологии, названной на сессии АН и АМН СССР летом 1950 г. ориентиром всей советской биологии и медицины. Попробуй, возрази...

Этой статьей, которую мы бы назвали для В.П. Демихова на то время *программной*, мичуринско-лысенковский и павловский фундамент был подведен под все «трансплантологическое здание», возведенное автором:

«На основании учения И.В. Мичурина и Т.Д. Лысенко о вегетативной гибридизации растений и животных, фактических данных, полученных другими учеными, а также многочисленных собственных экспериментальных наблюдений, мы выработали свой взгляд на пересадку органов, сущность которого заключается в следующем...:

1. При гомопластической пересадке органов и тканей можно ожидать успеха только при условии полного восстановления обмена веществ в трансплантате, для чего необходимо восстановление нормального кровообращения путем совершенного соединения кровеносных сосудов.

2. Включение трансплантата в выполнение функциональной рабочей нагрузки способствует нормализации обмена веществ в нем.

3. В первое время после пересадки трансплантат может сохранять свою жизнеспособность под влиянием нейрогуморальной регуляции и интрамуральной нервной системы. В последующем же <...> нервная регуляция может восстановиться за счет врастания нервных волокон извне или за счет регенерации нервов после их сшивания.

4. Организм реципиента является внешней средой для трансплантата и, согласно учению Мичурина-Лысенко, должен изменять природу трансплантата в соответствии со своим обменом веществ, для этого нужно «умело, по-мичурински, заставить соответствующие клетки одного сорта (донора – В.Д.) ассимилировать подставляемую пищу, изготовленную другим сортом (реципиентом – В.Д.)» (Т.Д. Лысенко).

5. Подбор животных для пересадки должен происходить согласно существующему в иммунологии «общему правилу, по которому антитела не образуются на введение своих же антигенов или взятых от того же вида животных (курсив наш – С.Г.)» (Н.Ф. Гамалея) <...> Пересадка же органов у человека должна происходить с учетом групп крови, так как клетки органов человека в антигенном отношении также дифференцированы на 4 группы, как и эритроциты» (Н.Н. Жуков-Вережников) [5].

Обратите внимание на авторов цитат: Т.Д. Лысенко, Н.Ф. Гамалея, Н.Н. Жуков-Вережников – названы все передовые ученые того времени.

При этом В.П. Демихова мало волновало то, что его изложенный выше взгляд «в целом в настоящее время не разделяется всеми исследователями (А.А. Вишневский и др.). Возможно, впоследствии потребуются ряд исправлений и детальная разработка отдельных положений. Однако и в сформулированном нами виде он является наиболее прогрессивным и мобилизующим на дальнейшую плодотворную работу в этой области».

Сказал, как отрезал: «Хотя все против меня, но мои взгляды самые прогрессивные!»

Выводы статьи предельно просты:

«1. Разрешение проблемы пересадки органов возможно на основе мичуринской биологии и павловской физиологии.

2. Советским ученым впервые удалось осуществить в эксперименте гомопластическую замену сердца, легких, печени, надпочечников, кишечника, всего комплекса органов брюшной полости, пересадку всей половины тела млекопитающих и внедрить в практику здравоохранения пересадку трупной роговицы и хряща.

3. Дальнейшие комплексные хирургические, физиологические, иммунологические, биохимические и морфологические исследования позволят разрешить всю проблему пересадки органов и положительные результаты внедрить в практику медицины» [5].

Как гордо звучат слова: «Советским ученым впервые удалось осуществить в эксперименте гомопластическую замену сердца, легких, печени, надпочечников, кишечника, всего комплекса органов брюшной полости, пересадку всей половины тела млекопитающих!» Фантастика? Но ведь автор не лгал. Он действительно все это уже сделал. И на фотографии 1953 г. (рис. 7), на которой на фоне памятника А.В. Вишневскому запечатлена большая группа иностранных гостей Института хирургии, сотрудников института всего трое – А.А. Вишневский (в центре), В.П. Демихов (за директором во втором ряду) и мужчина в халате (слева). Учитывая присутствие на фотографии В.П. Демихова, нельзя исключить того, что гости только что побывали на одной из его пересадок и, удовлетворенные, собрались у

памятника, чтобы сфотографироваться с автором этих уникальных операций.

Но как же их автор планировал проводить «*комплексные хирургические, физиологические, иммунологические, биохимические и морфологические исследования*», которые, как он полагал, позволят не только разрешить проблему пересадки органов, но и внедрить положительные результаты в практику? Неужели он всерьез думал ограничиться рамками своей лаборатории или задумывал создать нечто большее?

Ведь были же прецеденты. В 1926 г. в Москве по распоряжению И.В. Сталина первым в мире был создан Государственный институт переливания крови, директором которого стал врач-большевик А.А. Богданов. В 1935 г. постановлением Совнаркома СССР лаборатория С.С. Брюхоненко (который к тому времени еще не имел ученой степени) для проведения исследований по оживлению собак была реорганизована в Институт экспериментальной физиологии и терапии НКЗ СССР. В 1948 г. независимый статус и финансирование получила Научно-исследовательская лаборатория общей реаниматологии АМН СССР, которую организовал и возглавил В.А. Неговский. А в 1951 г. постановлением Совета Министров СССР «под» инженера В.Ф. Гудова был создан НИИ экспериментальной хирургической аппаратуры и инструментов.

Мог ли В.П. Демихов тогда рассчитывать на свой научно-исследовательский институт? Вряд ли. Но в том, что он об этом думал, мы почти не сомневаемся.

Самое интересное, что автор статьи в отличие от других исследователей, в частности, от А.А. Вишневского (мы приводим эту фамилию потому, что академика и директора института, в котором работал В.П. Демихов, он упомянул в качестве своего главного оппонента), хорошо видел ближайшую перспективу своих «наиболее прогрессивных» экспериментов, каковой являлся перенос их результатов в хирургическую клинику:

«При усовершенствовании метода оживления трупных сердец (как известно, в настоящее время максимальный срок, через который можно оживить сердце из трупа человека, по данным С.В. Андреева, равен 112 часам) пересадка второго, дополнительного сердца у человека с хирургической стороны может быть выполнена уже теперь и без большого риска для жизни больного.

**На трупах человека** (выделено нами – С.Г.) нам удалось установить, что для пересадки второго, дополнительного сердца наиболее легко доступны и по анатомическим данным легко подходят у человека легочная вена верхней доли левого легкого и левая подключичная артерия» [5].



Рис. 7. Участники иностранной делегации во дворе Института хирургии им. А.В. Вишневского у памятника основателю института. Москва, 1953 г. [Из фондов Музея НЦССХ им. А.Н. Бакулева, Москва, Россия]

Но нам эти слова показались чрезвычайно интересными не только как пример дальновидности их автора. Зададим простой вопрос: мог ли В.П. Демихов проводить эти опыты *на человеческих трупах* без ведома директора института? Нет, не мог. Ведь для того, чтобы их провести, надо было, по меньшей мере, поставить в известность заведовавшего патологоанатомическим отделением Б.Н. Могильницкого. Но и тот без согласия директора вряд ли разрешил бы их проводить. Ведь их цель была предельно ясна — разработать технику трансплантации дополнительного сердца у человека.

Но можно ли на основании этого предположения сделать вывод о том, что А.А. Вишневский готовился к пересадке сердца в клинике? Однозначного ответа на этот вопрос, как и прямых фактов, у нас нет. Но и допустить, что В.П. Демихов готовился к клинической пересадке сам, без участия директора, мы тоже не можем. Остается предположить, что, используя наработки В.П. Демихова, А.А. Вишневский уже

в 1953 г. искал подходы к пересадкам сердца в клинике, но что-то ему мешало.

Следует сказать, что кроме этой статьи фамилии Швейковского и Юдаева в литературе нам больше не встретились. Учитывая тот факт, что в книге В.П. Демихова «Пересадка жизненно важных органов в эксперименте» (1960) данных об этих авторах и их операциях нет, можно сделать вывод о том, что их идеи и исполнение были не его, не демиховские. Но если пересадки надпочечников в комплексе с почками он проводил, то пересадкой печени в эти годы, по-видимому, не занимался<sup>6</sup>.

(Продолжение следует)

<sup>6</sup> Пересадкам печени будут посвящены его последние научные работы 1980-х гг.

**Литература**

1. Демихов, В.П. Пересадка жизненно важных органов в эксперименте / В.П. Демихов. – М.: Медгиз, 1960. – 260 с.
2. Очерки истории коронарной хирургии / Л.А. Бокерия, В.С. Работников, С.П. Глянцев, М.Д. Алшибая. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2002.
3. Вклад П.И. Андросова в становление отечественной хирургии сосудов / П.М. Богопольский, С.П. Глянцев, Т.Н. Богницкая [и др.] // *Анналы хирургии*. – 2006. – № 6. – С. 68–73.
4. Демихов, В.П. Хирургическое лечение недостаточности коронарного кровообращения (экспериментальное исследование): Доклад [протокол заседания Хирургического общества г. Москвы и Московской области от 24.09.1954] / В.П. Демихов // *Хирургия*. – 1955. – № 3. – С. 92–93.
5. Демихов, В.П. Проблема пересадки органов в свете мичуринского учения / В.П. Демихов // *Хирургия*. – 1953. – № 9. – С. 27–33.

**References**

1. Demikhov V.P. Peresadka zhiznenno vazhnykh organov v eksperimente [Transplantation of vital organs in the experiment]. Moscow: Medgiz Publ., 1960. 260 p. (In Russian).
2. Bokeriya L.A., Rabotnikov V.S., Glyantsev S.P., Alshibaya M.D. Ocherki istorii koronarnoy khirurgii [Essays on the history of coronary surgery]. Moscow: NTsSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN Publ., 2002.
3. Bogopol'skiy P.M., Glyantsev S.P., Bog-nitskaya T.N., et al. Vklad P.I. Androsova v stanovlenie otechestvennoy khirurgii sosudov [Contribution of P.I. Androsov in the formation of domestic Vascular Surgery]. *Annaly khirurgii*. 2006; 6: 68–73. (In Russian).
4. Demikhov V.P. Khirurgicheskoe lechenie nedostatochnosti koronarnogo krovoobrashcheniya (eksperimental'noe issledovanie): doklad [protokol zasedaniya Khirurgicheskogo obshchestva g. Moskvy i Moskovskoy oblasti ot 24.09.1954] [Surgical treatment failure of coronary circulation (experimental research): the report of the [protocol of the meeting Surgical Society in Moscow and the Moscow region from 24.09.1954]]. *Khirurgiya*. 1955; 3: 92–93. (In Russian).
5. Demikhov V.P. Problema peresadki organov v svete michurinskogo ucheniya [The problem of organ transplantation in the light of the teachings of Michurin]. *Khirurgiya*. 1953; 9: 27–33. (In Russian).

## Пересадка почки: история, итоги и перспективы (к 50-летию первой успешной пересадки почки в России)

**С.А. Кабанова, П.М. Богопольский**  
ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»  
Контакты: Павел Майорович Богопольский, bogopol'skiy\_med@mail.ru

### Резюме

Представлена краткая история пересадки почки в эксперименте и клинике в России и мире. Освещены роль российских ученых в решении данной проблемы и их научные приоритеты. Показаны достижения научной школы академика Б.В. Петровского, выполнившего в 1965 г. первую успешную трансплантацию почки в России. Обращено внимание на сегодняшние проблемы в области трансплантации органов. Приведены некоторые итоги пересадки почки в России и обозначены перспективы ее применения.

**Ключевые слова:** трансплантация почки, история вопроса, роль российских ученых, проблемы трансплантации органов в России.

## Kidney transplant: history, results and perspectives (The 50th anniversary of the first successful kidney transplant in Russia)

**S.A. Kabanova, P.M. Bogopol'skiy**  
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department, Moscow

### Abstract

A brief history of kidney transplantation in experiment and clinic in Russia and in the world is presented. The role of Russian scientists in the solution of this problem and their research priorities are highlighted. Achievements of scientific school of academician B.V. Petrovskiy, who performed in 1965 the first successful kidney transplant in Russia, are showed. Attention is paid to current problems in the field of organ transplantation. Some results of kidney transplantation in Russia are given and perspectives of its applications are indicated.

**Keywords:** Kidney transplantation, history of the issue, the role of Russian scientists, problems in the field of organ transplantation in Russia.

Трансплантация органов и тканей является одним из выдающихся достижений мировой науки XX века. Успехи трансплантологии обусловлены деятельностью многих ученых из разных стран мира и, в том числе, из России. Взаимно обогащая друг друга новыми идеями и фактами, преодолевая различные барьеры на своем пути, они помогали выстраивать здание трансплантологии, каким оно сложилось к началу XXI столетия.

Исторический анализ развития трансплантологии в России подтверждает, что оно было обусловлено высоким уровнем отечественной медицинской науки. Но реализация ее потенциальных возможностей в нашей стране нередко

замедлялась по ряду объективных и субъективных причин.

На рубеже XIX–XX столетий благодаря работам ряда ученых стала возможной пересадка органов с сохранением их кровоснабжения. Первые попытки гетеротопической ауто-, алло- и ксенотрансплантации почки на шею в экспериментах на собаках и козах произвел Е. Ульман в 1902 г., используя для этого методику соединения сосудов с помощью канюль Пайра. В 1905 г. А. Каррель, применив разработанную им новую прогрессивную методику сосудистого шва, осуществил гетеротопическую пересадку аллогенной почки на шею. В 1906 г. он впервые выполнил в эксперименте на собаке двустороннюю нефрэктомия и аллотрансплантацию обеих почек вместе

с сегментами аорты и нижней полой вены, получив хорошую функцию трансплантатов в течение 9 суток [1, 2]. В России в 1914 г. киевский хирург Е.Г. Черняховский в экспериментах на собаках пересаживал почки в паховую область и также на сосудистых анастомозах [3]. Важно, что пересадки почек, произведенные Е. Ульманом, А. Каррелем и Е.Г. Черняховским, явились истинными органами трансплантациями (с соединением кровеносных сосудов), и в этом состоит их значение для мировой трансплантологии.

Проблемы трансплантации органов и тканей живо интересовали ведущих хирургов нашей страны. Так, П.А. Герцен в 1922 г. организовал отделение экспериментальной хирургии при возглавляемой им клинике, где были выполнены различные эксперименты по трансплантации органов и тканей [3].

В конце 20-х – начале 30-х гг. наиболее важные исследования в этой области осуществил ученик В.Н. Шамова – Ю.Ю. Вороной. Результаты своих исследований на животных по пересадке почки он впервые опубликовал в 1930 г. В экспериментах на собаках Ю.Ю. Вороной (рис. 1) пересаживал собственную почку животного на правую сторону шеи, почечные артерию и вену соединял с общей сонной артерией и наружной яремной веной. Пластику кожи осуществлял с помощью двух лоскутов, выкроенных таким образом, чтобы они прикрывали трансплантат; мочеточник выводил наружу. Ауто трансплантат почки у собаки, оперированной Ю.Ю. Вороным, хорошо прижился, почка правильно функционировала, давность пересадки к моменту демонстрации составляла более 6 месяцев [3, 4].



Рис. 1. Ю.Ю. Вороной с сотрудниками (1930-е годы)

Первую в мире аллотрансплантацию трупной почки человеку Ю.Ю. Вороной осуществил

3 апреля 1933 г., работая в этот период заведующим хирургическим отделением Херсонской городской больницы. Почка, изъятая из трупа 60-летнего мужчины через 6 часов после смерти от черепно-мозговой травмы, была трансплантирована 26-летней пациентке с острой почечной недостаточностью, развившейся вследствие отравления сулемой. Почка была пересажена на переднемедиальную поверхность правого бедра в его средней трети на бедренные артерию и вену. С трансплантированной почкой больная прожила 2 суток. Анализируя этот случай, Ю.Ю. Вороной обоснованно полагал, что такая кратковременная жизнь реципиента и трансплантата отнюдь не компрометирует пересадку почки как метод лечения сулемовых отравлений. Более того, он считал, что в случае гибели первой пересаженной почки следует заменять ее новой, свежей почкой, т.е. производить повторную трансплантацию. Чрезвычайно важным был факт, который в клинических условиях доказал Ю.Ю. Вороной: почки свежих трупов в состоянии оживать и функционировать при их трансплантации новому хозяину. По мнению Ю.Ю. Вороного, трупные органы при пересадке человеку не дают какой бы то ни было интоксикации либо анафилаксии, а причиной неприживления трансплантата является наличие местной мезенхимальной и общей иммунологической реакции в форме образования специфических антител [4].

Таким образом, Ю.Ю. Вороному принадлежит двойной приоритет: первая клиническая пересадка почки и первое использование трупной почки для трансплантации в клинике.

Подобную операцию – временную аллогенную пересадку трупной почки – произвел в 1947 г. американский хирург Ч. Хуфнагель молодой женщине, умиравшей от острой почечной недостаточности. В данном случае Ч. Хуфнагель, в отличие от Ю.Ю. Вороного, пересадил почку на сосуды плеча, причем сразу получил хорошую функцию трансплантата. Почка продолжала выделять мочу в течение нескольких суток, что позволило перевести заболевание в диуретическую стадию, после чего пациентка быстро поправилась [1].

В годы Второй мировой войны исследования по трансплантологии были в значительной степени сокращены. И все же в этот период получила свое принципиальное решение чрезвычайно важная проблема создания искусственных органов. В 1943 г. голландский ученый В. Кольф сумел воплотить в жизнь идею о возможности удаления

из крови шлаков, накапливающихся при почечной недостаточности, путем гемодиализа. Свой аппарат В. Кольф назвал «искусственная почка». 17 марта 1943 г. этот аппарат был впервые применен для лечения больного уремией [1].

Изобретение В. Кольфа сыграло огромную роль в развитии проблемы пересадки почки, так как хронический гемодиализ давал возможность продлевать жизнь пациентам с почечной недостаточностью и уремией, что позволяло многим из них дожидаться трансплантации донорского органа.

В 40–50-е годы ученые нашей страны продолжали свои исследования по клинической трансплантологии. В 1948 г. В.П. Демихов начал производить пересадку аллогенных почек собакам по нескольким разработанным вариантам. К 1955 г. он выполнил 30 пересадок почек, половина из которых функционировала более недели, а одна из оперированных собак прожила с пересаженной почкой 19 суток [5]. Однако этот замечательный ученый-экспериментатор не переставал настаивать: «Доказательств того, что тканевая специфичность является препятствием для пересадки органов, ... нет никаких» [6]. По сути, В.П. Демихов отрицал существование проблемы тканевой специфичности при пересадке органов, что, однако, не снижает научного значения его выдающихся экспериментов. В 1948 г. А.А. Вишневский и В.П. Демихов в Институте хирургии АМН СССР выполнили в эксперименте на собаках пересадку почки на заднебрыжеечную артерию [3].

Большим достижением советской медицины стало изобретение В.Ф. Гудовым в 1947 г. первого в мире сосудосшивающего аппарата. В 1949 г. с помощью одной из ранних моделей этого аппарата Г.А. Рихтер и Н.П. Петрова успешно произвели пересадку почки на шею собаки [3].

Современная эра клинической трансплантации началась в середине XX века. В 1950 г. Ю.Ю. Вороной, работавший тогда в Институте экспериментальной биологии и патологии им. А.А. Богомольца в Киеве, описал 5 наблюдений пересадок трупной почки после продолжительной (12–28 суток) консервации. Правда, Ю.Ю. Вороной не стремился к получению длительного приживления почечного трансплантата, а ставил перед собой задачу достижения временного благоприятного эффекта пересадки трупной почки при острой почечной недостаточности. Так, в одном из двух его наблюдений пересаженная почка была удалена на 4-е, в другом – на 7-е

сутки, а оба пациента с острой почечной недостаточностью затем быстро поправились [7].

К 1950 г. в США был готов к использованию усовершенствованный аппарат «искусственная почка», а получившие распространение в этот период методы переливания крови и антибиотикотерапии сделали более безопасными сложные хирургические операции. 31 марта 1951 г. в Бостоне (США) хирург Скола впервые пересадил 37-летнему больному хроническим гломерулонефритом, находящемуся на гемодиализе, аллогенную почку, удаленную у пациента, страдавшего раком нижней трети мочеточника. Обе операции были выполнены одновременно в двух операционных, длительность ишемии почечного трансплантата составила 70 минут. К сожалению, эта операция закончилась отторжением трансплантата, и реципиент умер через 5 недель от прогрессирования почечной недостаточности, несмотря на проведение гемодиализа. Тем не менее путь для клинической пересадки почки был открыт, и в ближайшие годы в США были выполнены 15 трансплантаций аллогенных почек пациентам, находящимся на хроническом гемодиализе. Этот первоначальный опыт позволил получить важные данные о том, что для достижения приемлемого качества жизни и более или менее длительного выживания почечного аллотрансплантата у реципиента необходимо удалять собственные почки, пораженные гломерулонефритом. В противном случае остается высоким риск тяжелых осложнений реноваскулярной гипертонии, причем артерии пересаженной почки в этих условиях быстро подвергаются склерозу [2, 3].

Следующее знаменательное событие произошло 23 декабря 1954 г., когда Джозеф Мюррей (Нобелевский лауреат 1991 г.) в Бостоне (США) выполнил первую в мире успешную пересадку почки больному хроническим гломерулонефритом от живого родственного донора – гомозиготного близнеца. Донор и реципиент совпадали по группе крови, кроме того, предварительно между близнецами была проведена проба на совместимость тканей путем перекрестной пересадки кусочков кожи, которые полностью прижились. Несмотря на такие благоприятные факты, перед учеными стояла важная морально-этическая проблема: насколько оправдано удаление почки у здорового человека для ее пересадки практически безнадежному пациенту, если исход такой трансплантации полностью не ясен? Но искреннее желание донора пожертвовать свою почку

тяжелобольному брату перевесило сомнения трансплантологов. Одновременная операция по изъятию почки у донора и ее ортотопическая трансплантация реципиенту прошли успешно. Через 6 месяцев после трансплантации у реципиента были удалены собственные почки ввиду прогрессирования реноваскулярной гипертензии, и вскоре он был выписан из клиники здоровым. С тех пор родственная трансплантация почек стала быстро распространяться в клинической практике [2, 3].

В этот период внимание исследователей вновь привлекла проблема консервации тканей и органов. Так, в 1946 г. в Ленинградском институте переливания крови впервые в СССР была организована специальная лаборатория консервирования тканей (фактически первый банк тканей) [3]. Позже подобные лаборатории были созданы в Москве в Центральном институте травматологии и ортопедии (1955) и Институте скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (1956), в Ростове (1957), а затем в институтах травматологии и ортопедии в Киеве (1958), Харькове (1959) и других городах СССР. Специальным приказом министра здравоохранения СССР (1959) было предусмотрено расширение работ по консервированию и пересадке органов и тканей, в том числе организация лабораторий консервирования тканей (банков тканей) при 20 научно-исследовательских институтах. Все эти инновации сыграли большую роль в практическом внедрении методов трансплантологии, так как позволяли хирургам постоянно расширять возможности внедрения пересадок органов в клинику. В то же время они явились важной и необходимой ступенью для перехода к новой проблеме – консервации органов [3].

В 1956 г. Р. Шварц и У. Дамешек обнаружили способность производных 6-меркаптопурина подавлять трансплантационный иммунитет и продлевать сроки функционирования пересаженных почек. Затем было открыто иммуносупрессивное действие кортикостероидов, и трансплантацию почки за рубежом стали выполнять все чаще и с лучшими результатами [8].

В этот период в отечественной медицине стали применять новейшие достижения научно-технического прогресса, совершенные и технологически сложные приборы, такие как созданный в 1957 г. в НИИ хирургической аппаратуры и инструментов МЗ РСФСР аппарат «искусственная почка» [3].

В 1960 г. увидели свет монографии В.П. Демихова «Пересадка жизненно важных

органов в эксперименте» и А.Н. Филатова и соавт. «Пересадки и замещения тканей и органов». Эти весьма ценные книги на долгие годы стали настольными руководствами для отечественных и зарубежных исследователей, занимающихся проблемами трансплантологии.

В середине 60-х годов в нашей стране в клинической трансплантологии произошел качественный сдвиг. В этот период в исследования по пересадке органов активно включились ведущие научно-исследовательские учреждения, прежде всего – НИИ клинической и экспериментальной хирургии (директор – Б.В. Петровский) и Институт хирургии им. А.В. Вишневского (директор – А.А. Вишневский). Наряду с экспериментальными исследованиями в области пересадок и консервации органов, трансплантационной иммунологии все большее развитие стала приобретать клиническая трансплантология.

Накопленный опыт направил усилия ученых на поиски путей снижения иммунологической несовместимости аллогенного трансплантата, преодоление реакции отторжения пересаженного органа. Проводившиеся в различных клиниках и лабораториях исследования в этом направлении дали свои плоды.

В апреле 1965 г. академик Б.В. Петровский выполнил первую в нашей стране успешную трансплантацию почки человеку (рис. 2). Это фактически открыло в советской клинической медицине «эру трансплантации». Вскоре подобные операции начали производить Г.М. Соловьев, Н.А. Лопаткин, Ю.М. Лопухин, В.И. Шумаков, В.С. Крылов, И.С. Ярмолинский, И.А. Беличенко и другие хирурги. За цикл работ по пересадке почки в клинике Б.В. Петровскому, Н.А. Лопаткину, Ю.М. Лопухину, Г.М. Соловьеву и В.И. Шумакову в 1971 г. была присуждена Государственная премия СССР (рис. 3) [3].

В 1966 г., выступая на конференции в г. Рязани, Б.В. Петровский сказал: «Мы присутствуем в самом начале развития трансплантации органов – направления, которому суждено большое будущее. Мы будем этому свидетелями и большая роль в успехе этого дела принадлежит, прежде всего, реконструктивной хирургии сосудов, благодаря которой вообще стало возможным осуществлять саму пересадку органа. Вслед за пересадкой почки, без сомнения, будет осуществлена и пересадка других жизненно важных органов, таких как печень, кишечник, а, возможно, и сердце» [9].



Рис. 2. Академик Б.В. Петровский (1908–2004)



Рис. 3. Лауреаты Государственной премии СССР (1971) за разработку и внедрение в клинику пересадки почки: Н.А. Лопаткин, Ю.М. Лопухин, Г.М. Соловьев, Б.В. Петровский и В.И. Шумаков

Вначале для трансплантации использовали почки от живых родственных доноров, а позднее

стали применять трупные органы. Развитие этого направления активно поддержала научная медицинская общественность, а Минздрав СССР разрешил изъятие трупных почек для целей трансплантации. Академия медицинских наук СССР в 1967 г. организовала лабораторию по пересадке органов и тканей (руководитель – В.В. Кованов), в которой изучали вопросы преодоления тканевой несовместимости, ее морфологические формы и рациональные способы консервирования трупных органов [3, 10].

В 1967 г. во Всесоюзном научно-исследовательском институте клинической и экспериментальной хирургии (ВНИИКиЭХ) МЗ СССР был организован первый в стране Центр трансплантации почки, где ученики Б.В. Петровского развернули широкое изучение и поиск путей и методов преодоления тканевой несовместимости. Была разработана программа исследований и научно обоснованы три основных направления: подбор иммуногенетически совместимых пар; подавление иммунологического сопротивления организма реципиента; воздействие на трансплантат с целью снижения активности антигенов несовместимости. Центр трансплантации почек ВНИИКиЭХ фактически возглавил научно-практические работы по этой проблеме в стране. В Институте были созданы исследовательские группы по изучению возможности консервирования донорских и создания искусственных органов. Работа по проблеме трансплантации органов велась настолько активно, что возникла необходимость создания нового плацдарма для ее развития. Исходя из этого, в 1969 г. по инициативе министра здравоохранения СССР академика Б.В. Петровского организовано первое в мире специальное научно-исследовательское учреждение – Институт трансплантации органов и тканей АМН СССР (ныне – Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов (ФНЦТИО) им. акад. В.И. Шумакова), который возглавили представители научной школы Б.В. Петровского: с 1969 по 1974 г. – Г.М. Соловьев, с 1974 по 2004 г. – В.И. Шумаков, с 2005 г. по настоящее время директором ФНЦТИО является С.В. Готье [11].

Важным событием для последующего прогресса трансплантологии было юридическое оформление концепции и критериев мозговой смерти. В 1968 г. в Медицинской школе Гарварда эти критерии (гарвардские критерии) были четко определены, и с 1970 г. забор органов у доноров

с мозговой смертью стал рутинной процедурой в большинстве стран мира [3].

В 1973 г. Б.В. Петровский писал: «В настоящее время в стране произведено около 500 операций пересадки почки (235 трансплантации выполнены в нашей клинике). Примерно в 25–30% из этого числа пересадки осуществлены от живого близкородственного донора, а в 70–75% – от трупа. Максимальные сроки жизни этих больных составляют 8,5 года для донорской почки и 7 – для трупной. В нашей стране действуют 12 центров пересадки почки (Москва, Киев, Минск, Рига, Кемерово, Баку, Ташкент и др.), в стадии организации находятся еще три. Центры пересадки почки создавались в едином комплексе с лабораториями гемодиализа, и сегодня уже функционируют 12 таких лабораторий. Дальнейшие успехи в области трансплантации почки и других органов зависят от решения целого ряда вопросов, в том числе вопроса консервации органов. В Институте клинической и экспериментальной хирургии Министерства здравоохранения СССР были разработаны и внедрены в клиническую практику методы консервации трупной почки в сроки до 33 часов. Создан ряд аппаратов для хранения и определения жизнеспособности органов перед их пересадкой. Это позволило начать пересылку почек в другие города нашей страны» [12].

В начале развития клинической трансплантации почки результаты операции были весьма посредственными. Более одного года пересаженные почки функционировали только у 25–30% больных, а послеоперационная летальность реципиентов достигала 40%. Постепенно результаты улучшались, однако значительный прогресс наступил, когда появился новый иммунодепрессивный препарат циклоспорин А (Сандимун). Ученики Б.В. Петровского первыми в нашей стране (1984) испытали и одобрили этот препарат, совершивший настоящую революцию в трансплантологии [3, 11].

Опыт научной школы Б.В. Петровского подтвердил, что необходимо учитывать многие важные факторы, влияющие на результаты пересадки почки: правильный отбор реципиентов, качество их предоперационной подготовки, отбор донора, степень иммунологической совместимости между донором и реципиентом, длительность консервации донорского органа, адекватное ведение больных в послеоперационном периоде и т.д. [11].

Живыми родственными донорами могут быть в основном прямые родственники: мать, отец,

брат, сестра. Идеальными в отношении донорства являются однояйцовые близнецы. Однако подобные пересадки по естественным причинам крайне редки, достаточно сказать, что в нашей стране такая пересадка у однояйцовых близнецов была выполнена в Российском научном центре хирургии (РНЦХ) РАМН только у одной пары. Это были сестры-врачи в возрасте 33 лет, наблюдавшиеся в течение 11 лет после операции. Среди других родственников, как показал опыт, наиболее благоприятны результаты пересадки почки между братьями и сестрами. От неродственных живых доноров почки берут редко. Результаты такой трансплантации из-за отсутствия генетического родства примерно соответствуют таковым при пересадке почек от трупа, если последние изымают при смерти мозга. По этой причине неродственных добровольцев в качестве доноров почек в настоящее время почти не привлекают [13].

Пересадка почки в последнее время приобрела некоторые важные особенности. Так, подтверждена возможность трансплантации почки с множественными артериальными и венозными стволами. При этом до трансплантации в условиях продолжающейся гипотермии выполняют различные, нередко довольно сложные реконструкции сосудов почечного трансплантата с использованием в отдельных случаях и микрохирургической техники [8, 11].

Опыт учеников Б.В. Петровского показал, что при пересадке почки крайне важно иметь информацию о ее функциональном состоянии уже на операционном столе, особенно когда трансплантат не выделяет мочу. Необходимые данные можно получать с помощью разработанных методов интраоперационной оценки гемодинамики трансплантата [14]. Повышение эффективности иммуносупрессивной терапии в сочетании с совершенствованием ранней диагностики кризов отторжения, а также методов консервации привели к значительному улучшению результатов пересадки трупных почек: выживаемость больных с функционирующим трансплантатом в течение одного года и более увеличилась с 42 до 95% при родственных трансплантациях и до 86% – при трупных пересадках [8, 11].

Важной проблемой остается борьба с инфекционными осложнениями. В то же время необходимо продолжать поиск новых, еще более эффективных препаратов для подавления трансплантационного иммунитета, совершенствовать методы подбора пар “донор-реципиент”. Отстает

от потребности сегодняшнего дня проблема реабилитации больных после трансплантации и их полноценной диспансеризации по месту жительства. В целом же для значительного улучшения качества трансплантации почки в стране необходимо увеличение количества гемодиализных центров, на базе которых должны быть созданы отделения пересадки почки и группы забора органов [3, 8, 11].

Введенный в начале 80-х годов в мировую клиническую практику циклоспорин А позволил значительно увеличить продолжительность жизни реципиентов и сроки выживания трансплантатов, а также минимизировать частоту посттрансплантационных осложнений. Это способствовало еще большему прогрессу трансплантологии в развитых странах. Однако в России к тому времени отсутствовали правовые и законодательные основы, обеспечивающие возможность констатации смерти мозга и изъятия донорских органов, что сдерживало дальнейшее развитие клинической трансплантологии.

Прорыв обозначился в 1986 г., когда Президиум АМН СССР обсудил вопрос о современном состоянии проблемы пересадки жизненно важных органов [15]. Решающим шагом стало утверждение Минздравом СССР Приказа № 236 от 17 февраля 1987 г. и «Временной инструкции по констатации смерти на основании диагноза смерти мозга», в результате чего были созданы условия для дальнейшего прогресса трансплантологии в нашей стране.

Однако постановление Президиума АМН СССР от 1986 г. во многом осталось «протоколом о намерениях». Причины такой ситуации лежат не в сфере профессионального мастерства специалистов (хирургов, иммунологов, анестезиологов, физиологов и др.). Уровень подготовки и потенциальные возможности отечественных трансплантологов весьма высоки, соответствуют мировым стандартам и подтверждены практическими результатами.

Наиболее важную роль в решении проблемы пересадки органов сыграл принятый в 1992 г. Закон РФ «О трансплантации органов и (или) тканей человека». В соответствии с принципами ВОЗ и Законом от 1992 г. изъятие органа у донора возможно, если донор находится с реципиентом в родственной связи. Тем не менее в проблеме отбора донора для изъятия трупных почек остается ряд дискуссионных вопросов. Это касается, прежде всего, определения возрастных границ. Хотя в литературе имеются сообщения

об использовании почек доноров старше 60 лет, все же, по мнению учеников Б.В. Петровского, возраст доноров не должен превышать 45–55 лет [11].

В России почки изымают от доноров с небульцимым сердцем, а также, согласно Закону от 1992 г., разрешено изъятие почек и при смерти мозга. Под последней понимают необратимые функциональные и морфологические поражения мозга при сохранении деятельности сердца и газообмена, обеспеченного непрерывной искусственной вентиляцией легких. Минздрав СССР разрешил изъятие органов при смерти мозга сравнительно небольшому количеству медицинских учреждений, которые в полном объеме располагают соответствующими возможностями [3, 11].

В 1997 г. в Москве организован Московский центр по забору и типированию органов. На него возложена ответственность за подбор доноров и реципиентов, а также за координацию распределения трупных почек среди московских центров трансплантации. К настоящему времени в России выполнено более 15 000 пересадок почек. Ежегодно во всех центрах страны производят 500–600 трансплантаций, в то время как по ориентировочным подсчетам потребность в трансплантации почки составляет 5000–7000. Сравнительно небольшое количество пересадок почек в нашей стране связано с рядом объективных факторов. В частности, с недостаточным обеспечением пациентов аппаратами «искусственная почка», но самое главное – с острой нехваткой трупных органов. Впрочем, дефицит последних ощущается и в других странах мира. Всего же в Европе (без бывших социалистических стран) ежегодно выполняют около 12 000 пересадок почек, в США – более 15 000. В азиатских странах количество пересадок от родственных доноров составляет 80–90%. В России эти операции выполняют в небольших масштабах (примерно 10% всех трансплантаций).

Опыт научной школы Б.В. Петровского по проблеме пересадки почки изложен в ряде монографий: «Пересадка почки» (1969), «Трансплантология» (1995), «Основы нефрологии» (1972), «Введение в клиническую трансплантологию» (1993), «Клиническая трансплантология» (2004).

В XXI веке трансплантация почки стала почти рутинной операцией. В настоящее время в Российской Федерации пересадку почки осуществляют в 35 из 41 действующего транспланта-

ционного центра, причем появляются все новые центры. Из числа последних самым успешным следует признать отделение трансплантации почки, созданное на базе НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, в короткие сроки занявшее лидирующие позиции в этой области. Всего в 2013 г. в РФ выполнено 935 трансплантаций почки (6,5 на 1 млн населения). Из них в: ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова – 112, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского – 91, Московском областном научно-исследовательском институте им. М.Ф. Владимирского – 55, НИИ урологии – 50, РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского – 46, Республиканской детской клинической больнице (РДКБ) – 33. Родственные пересадки почки произведены в: ФНЦТИО – 48, НИИ урологии – 32, РНЦХ – 24. Пересадок почки детям выполнено 57, из них 47 – в РНЦХ и РДКБ. В Листе ожидания пересадки почки в 2013 г. числились 4172 потенциальных реципиента (16% от всех 26 000 больных, получающих хронический гемодиализ). Смертность в Листе ожидания составила 3% (124 человека).

Всего в 2013 г. в РФ при численности населения 143,3 млн человек проведено 1400 трансплантаций органов, или 9,8 на 1 млн населения (в 2012 г. – 1345, или 9,4 на 1 млн). При этом число пациентов в Листах ожидания трансплантации в РФ в 3 раза меньше, чем в Западной Европе и США. Донорские программы были осуществлены в 20 из 83 субъектов РФ, 61 субъект не имеет трансплантационных центров. По обеспеченности населения центрами трансплантации РФ отстает от Западной Европы и США в 2–3 раза. Рациональным количеством центров трансплантации почки в РФ следует считать 82–104 [16].

Таким образом, аллогенная пересадка почки, открывшая в середине XX века эру клинической трансплантации жизненно важных органов, в настоящее время продолжает успешно развиваться. Перспективы пересадки почки в России в XXI веке связаны с преодолением дефицита донорских органов, совершенствованием системы их заготовки и распределения, а также открытием новых трансплантационных центров, обладающих всеми современными возможностями обследования и лечения тяжелых больных.

## Литература

1. Байтингер, В.Ф. История хирургии в лицах / В.Ф. Байтингер. – Томск: Красное знамя, 2007. – 248 с.
2. Мур, Ф. История пересадок органов / Ф. Мур. – М.: Мир, 1973. – 311 с.
3. Трансплантация органов и тканей в многопрофильном научном центре / Под ред. М.Ш. Хубутя. – М.: АирАрт, 2011. – 420 с.
4. Вороной, Ю.Ю. К вопросу о блокаде ретикулоэндотелиального аппарата у человека при некоторых формах отравления сулемой и о свободной пересадке целой почки, взятой от трупа, как методе лечения анурий при этом отравлении / Ю.Ю. Вороной // Труды Всеукраинского института неотложной хирургии и переливания крови. – Днепрпетровск, 1934. – Вып. 1. – С. 221–223.
5. Демихов, В.П. Пересадка жизненно важных органов в эксперименте: опыты по пересадке сердца, легких, головы, почек и других органов / В.П. Демихов. – М.: Медгиз, 1960. – 259 с.
6. Демихов, В.П. Пересадка сердца и легких в эксперименте и способы предупреждения смерти во время операции на органах грудной клетки // Тез. докл. на секц. 26-го Всесоюз. съезда хирургов, Москва, 20–29 января 1955 г. – М.: Медгиз, 1956. – С. 649–652.
7. Вороной, Ю.Ю. Пересадка консервированной трупной почки как метод биостимуляции при тяжелых нефритах / Ю.Ю. Вороной // Врачебное дело. – 1950. – № 9. – С. 813–816.
8. Клиническая трансплантология / Под ред. Б.А. Константинова. – М.: АирАрт, 2004. – 304 с.
9. Петровский, Б.В. Принципы и перспективы реконструктивной хирургии сосудов // Рукопись доклада на 2-й науч. конф., г. Рязань. – Рязань, 1966. – 10 с.
10. Кованов, В.В. Трансплантация сердца в эксперименте / В.В. Кованов, В.И. Бураковский, А.В. Покровский // Экспериментальная хирургия и анестезиология. – 1968. – № 3. – С. 3–9.
11. Кабанова, С.А. Научная школа академика Б.В. Петровского / С.А. Кабанова. – М., 2001. – 216 с.
12. Петровский, Б.В. Достижения современной хирургии: Доклад на торжественном заседании, посвящ. 10-летию ВНИИКиЭХ МЗ СССР / Б.В. Петровский. – [М.], 1973. – 23 л.
13. Введение в клиническую трансплантологию / Под ред. Б.А. Константинова, С.Л. Дземешкевича. – М., 1993. – 392 с.
14. Оценка ишемического повреждения почечного трансплантата и его функции в раннем послеоперационном периоде по данным интраоперационной гемодинамики, дуплексной сонографии и почечной энзимуррии / В.И. Садовников, В.А. Сандриков, О.С. Белорусов [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 1996. – № 1–2. – С. 40–49.
15. Современное состояние проблемы пересадки сердца и других жизненно важных органов: Постановление Президиума АМН СССР № 160 от 23.04.86 // Научный архив РАМН, Ф. 9120, оп. 4, д. 09, лл. 164–166.
16. Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2013 году (VI сообщение регистра Российского трансплантологического общества) / С.В. Готье, Я.Г. Мойсюк, С.М. Хомяков // Трансплантология: итоги и перспективы, 2013 г. Том V / Под ред. С.В. Готье. – М.-Тверь: Триада, 2014. – С. 30–38.

## References

1. Baytinger V.F. Istoriya khirurgii v litsakh [Surgery History People]. Tomsk: Krasnoe znamya Publ., 2007. 248 p. (In Russian).
2. Mur F. Istoriya peresadok organov [History of organ transplants]. Moscow: Mir Publ., 1973. 311 p. (In Russian).
3. Khubutiya M.Sh., ed. Transplantatsiya organov i tkaney v mnogoprofil'nom nauchnom tsentre [The transplantation of organs and tissues in multidisciplinary scientific center]. Moscow: Air Art Publ., 2011. 420 p. (In Russian).
4. Voronoy Yu.Yu. K voprosu o blokade retikulo-endotelial'nogo apparata u cheloveka pri nekotorykh formakh otravleniya sulemoy i o svobodnoy peresadke tselay pochki, vzyatoy ot trupa, kak metode lecheniya anuriy pri etom otravlenii / [On the issue of the blockade of the reticuloendothelial apparatus in humans in some forms of mercuric chloride poisoning and a free kidney transplant whole, taken from the corpse, as a treatment for poisoning while Anury]. Trudy Vseukrainskogo instituta neotlozhnoy khirurgii i perelivaniya krovi [Proceedings of the All-Ukrainian Institute of emergency surgery and blood transfusion]. Dnepropetrovsk: 1934; 1: 221–223. (In Russian).
5. Demikhov V.P. Peresadka zhiznennno vazhnykh organov v eksperimente: opyty po peresadke serdtsa, legkikh, golovy, pochek i drugikh organov [Transplantation of vital organs in the experiment: experiments on heart transplantation, lung, head, kidneys and other organs]. Moscow: Medgiz Publ., 1960. 259 p. (In Russian).
6. Demikhov V.P. Peresadka serdtsa i legkikh v eksperimente i sposoby preduprezhdeniya smerti vo vremya operatsiy na organakh grudnoy kletki [Transplantation of heart and lungs in the experiment and how to prevent death during operations on the organs of the chest]. Tezisy doklada na sektsiyu 26-go Vsesoyuznogo s"ezda khirurgov [Abstracts of the section of the 26th All-Union Congress of Surgeons]. Moscow, January 20–29, 1955. Moscow: Medgiz Publ., 1956. 649–652. (In Russian).
7. Voronoy Yu.Yu. Peresadka konservirovannoy trupnoy pochki kak metod biostimulyatsii pri tyazhelykh nefritakh [Cadaveric kidney transplantation preserved as a method of biostimulation for severe nephritis]. Vrachebnoe delo. 1950; 9: 813–816. (In Russian).
8. Konstantinov B.A., ed. Klinicheskaya transplantologiya [Clinical transplantology]. Moscow: AirArt Publ., 2004. 304 p. (In Russian).
9. Petrovskiy B.V. Printsipy i perspektivy rekonstruktivnoy khirurgii sosudov [Principles and perspectives of reconstructive vascular surgery]. Rukopis' doklada na 2-y nauchnoy konferentsii, g. Ryazan' [Materials submitted to the 2nd Scientific Conference, Ryazan]. Ryazan': 1966. 10 p. (In Russian).
10. Kovanov V.V., Burakovskiy V.I., Pokrovskiy A.V. Transplantatsiya serdtsa v eksperimente [Heart transplantation in experiment]. Eksperimental'naya khirurgiya i anesteziologiya. 1968; 3: 3–9. (In Russian).
11. Kabanova S.A. Nauchnaya shkola akademika B.V. Petrovskogo [The scientific school of academician B.V. Petrovskiy]. Moscow, 2001. 216 p. (In Russian).
12. Petrovskiy B.V. Dostizheniya sovremennoy khirurgii: Doklad na torzhestvennom zasedanii, posvyashchenom 10-letiyu VNIiKiEKh MZ SSSR [Achievements of contemporary surgery: report at the solemn meeting dedicated to the 10th anniversary of the All-Union Institute of Clinical and Experimental Surgery, USSR Ministry of Health]. Moscow, 1973. 23 l. (In Russian).
13. Konstantinov B.A., Dzemeshevich S.L., ed. Vvedenie v klinicheskuyu transplantologiyu [Introduction to clinical transplantology]. Moscow, 1993. 392 p. (In Russian).
14. Sadovnikov V.I., Sandrikov V.A., Belorusev O.S., et al. Otsenka ishemiicheskogo povrezhdeniya pochechnogo transplantata i ego funktsii v rannem posleoperatsionnom periode po dannym intraoperatsionnoy gemodinamiki, dupleksnoy sonografii i pochechnoy enzimurii [Evaluation of ischemic injury and renal graft function in the early postoperative period, according to intraoperative hemodynamic, duplex sonography and renal enzymuria]. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 1996; 1–2: 40–49. (In Russian).
15. Sovremennoe sostoyanie problemy peresadki serdtsa i drugikh zhiznennno vazhnykh organov: Postanovlenie Prezidiuma AMN SSSR № 160 ot 23.04.86 g. [Current status of heart transplantation and other vital organs: Resolution of the Presidium of the Academy of Medical Sciences of the USSR № 160 from 23.04.86]. Nauchnyy arkhiv RAMN, F. 9120, op. 4, d. 09, ll. 164–166 (In Russian).
16. Gautier S.V., Moysyuk Ya.G., Khomyakov S.M. Donorstvo i transplantatsiya organov v Rossiyskoy Federatsii v 2013 godu (VI soobshchenie registra Rossiyskogo transplantologicheskogo obshchestva) [Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2013 (VI Post register of Russian Transplant Society)]. In: Gautier S.V., ed. Transplantologiya: itogi i perspektivy [Transplantation: Results and Perspectives], 2013, Vol. V. Moscow–Tver': Triada Publ., 2014: 30–38. (In Russian).

## К 25-летию юбилею трансплантации печени в России

**А.В. Чжао**

ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России

Контакты: Алексей Владимирович Чжао, zhao@rambler.ru

## The 25th anniversary of liver transplantation in Russia

**A.V. Chzhao**

*A.V. Vishnevskiy Institute of Surgery*

Трансплантация печени в настоящее время стала стандартной операцией при большом количестве заболеваний печени. Первая ортотопическая трансплантация печени (ОТП) была выполнена в 1963 г. американским хирургом Томасом Старзлом в г. Денвере (США), а первая успешная операция состоялась лишь в 1967 г. Первая операция в Европе была проведена в Великобритании Роем Кальном в 1968 г. В СССР возможность трансплантации экстрапочечных органов появилась лишь в 1987 г., когда была принята временная инструкция по констатации смерти человека на основании смерти головного мозга. В том же году директор института трансплантологии и искусственных органов академик Валерий Иванович Шумаков выполнил первую успешную трансплантацию сердца. Трансплантация печени могла быть проведена лишь в клинике с большим опытом операций на печени. В 1989 г. директор РНЦХ РАМН академик Борис Алексеевич Константинов отправил на стажировку в Мадрид двух выдающихся хирургов: Александра Константиновича Ерамишанцева и Сергея Владимировича Готье, где они изучили все детали выполнения этой операции. Помимо этого, были проведены многочисленные экспериментальные операции на свиньях, позволившие осуществить обучение бригады врачей и медицинских сестер. Примечательно, что из НИИ трансплантологии на стажировку в США к профессору Томасу Старзлу в том же году был направлен врач-трансплантолог – Ян Геннадьевич Мойсюк.

Успех любой трансплантации во многом определяется командой врачей, состоящей из хирургов, анестезиологов-реаниматологов, терапевтов и иммунологов. Тщательную подготовку и подбор команды проф. А.К. Ерамишанцев начал осуще-



Главный вестибюль Городской клинической больницы № 20 украсил бронзовый бюст А.К. Ерамишанцева

ствлять одновременно с освоением хирургической техники, а также набором пациентов в Лист ожидания. Важными этапами операции, во многом определяющими его исход, являются изъятие печени у донора, правильная оценка качества трансплантата, его консервация и подготовка для имплантации. Этим вопросом на этапе внедрения трансплантации печени в РНЦХ занимался Олег Григорьевич Скипенко, что в дальнейшем легло в основу его докторской диссертации.

14 февраля 1990 г. в РНЦХ под руководством профессора А.К. Ерамишанцева состоялась первая в России ОТП. Реципиентом была женщина 37 лет, у которой развилась фульминантная форма острого вирусного гепатита С. Донорский этап операции был выполнен О.Г. Скипенко, гепатэктомия у реципиента – А.К. Ерамишанцевым, сосудистая реконструкция – В.М. Лебезевым, билиарный анастомоз – С.В. Готье. Несмотря на крайнюю тяжесть состояния пациентки, гран-

диозная по тому времени операция прошла успешно. К сожалению, через 40 суток больная умерла в результате сепсиса.

В том же году в НИИ трансплантологии (В.И. Шумаков, Я.Г. Мойсюк) была выполнена ОТП, а в 2000 г. открылся Московский городской центр трансплантации печени на базе НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, где с 18 сентября 2000 г. стали регулярно выполнять трансплантации печени.

Следует подчеркнуть, что быть первым всегда очень сложно, и только слаженная работа команды, благоприятный климат и понимание коллег, а также героизм пациентов позволяют сделать уникальные операции общедоступными. Об этом прекрасно написал пионер трансплантации печени Томас Старзл в своей книге «Puzzle People». В этой связи хотелось бы еще раз перечислить фамилии членов бригады, без чьих усилий невозможна была бы первая успешная трансплантация в России: хирурги – А.К. Ерамишанцев, С.В. Готье, О.Г. Скипенко, А.В. Пугаев, В.М. Лебезев, А.Г. Шерцингер,

О.В. Воскресенский, Е.Н. Панова; анестезиологи – А.В. Мещеряков, А.В. Кожевников, М.М. Шмырин; перфузиологи – Л.С. Локшин, А.В. Лаптий; реаниматологи – Н.И. Чаус, М.А. Бабаев; гепатолог – О.М. Цирульникова.

Жизнь профессора А.К. Ерамишанцева прервалась 7 января 2009 г. в расцвете творческих сил, но его имя живет в учениках и последователях, оно присвоено 20-й Городской клинической больнице г. Москвы, где с 1989 г. Александр Константинович возглавлял отделение портальной гипертензии. Александр Константинович Ерамишанцев был первым в нашей стране, кто выполнил пересадку печени. Его профессионализм, эрудиция, хирургический талант и человеческие качества позволили собрать работоспособную команду специалистов разных профилей, которые дали толчок для развития этой отрасли во всей стране. Это дало возможность в настоящее время считать операцию трансплантации печени стандартным оперативным вмешательством.

## 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.: AirArt, 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. Rzhetskaya, 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](mailto: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](mailto: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 отправок) 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](http://www.transplantolog.org), а также получить ее по электронной почте [transplantolog.org@mail.ru](mailto:transplantolog.org@mail.ru) или телефону +7 (495) 625-77-97.

|        |  |
|--------|--|
| Платеж | <p><b>Получатель:</b> МОО «Общество трансплантологов»<br/><b>КПП:</b> 770201001 <b>ИНН:</b> 7702371016<br/><b>Код ОКТМО:</b> 45379000--- <b>Р/сч.:</b> 40703810000002998001<br/><b>в:</b> ООО КБ «НЭКЛИС-БАНК»<br/><b>БИК:</b> 044583679 <b>К/сч.:</b> 30101810700000000679</p> <p><b>Код бюджетной классификации (КБК):</b> _____<br/><b>Платеж:</b> Членский взнос за 2015 год.<br/><b>Плательщик:</b> _____<br/><b>Адрес плательщика:</b> _____<br/><b>ИНН плательщика:</b> _____ <b>№ л/сч. плательщика:</b> _____<br/><b>Сумма:</b> 1000 руб. 00 коп. <b>Сумма оплаты услуг банка:</b> _____ руб. __ коп.</p> <p><b>Подпись:</b> _____ <b>Дата:</b> “___” _____ 2015 г.</p> |
|--------|--|

|           |  |
|-----------|--|
| Квитанция | <p><b>Получатель:</b> МОО «Общество трансплантологов»<br/><b>КПП:</b> 770201001 <b>ИНН:</b> 7702371016<br/><b>Код ОКТМО:</b> 45379000--- <b>Р/сч.:</b> 40703810100005028001<br/><b>в:</b> ООО КБ «НЭКЛИС-БАНК»<br/><b>БИК:</b> 044583679 <b>К/сч.:</b> 30101810700000000679</p> <p><b>Код бюджетной классификации (КБК):</b> _____<br/><b>Платеж:</b> Членский взнос за 2015 год.<br/><b>Плательщик:</b> _____<br/><b>Адрес плательщика:</b> _____<br/><b>ИНН плательщика:</b> _____ <b>№ л/сч. плательщика:</b> _____<br/><b>Сумма:</b> 1000 руб. 00 коп. <b>Сумма оплаты услуг банка:</b> _____ руб. __ коп.</p> <p><b>Подпись:</b> _____ <b>Дата:</b> “___” _____ 2015 г.</p> |
|-----------|--|

Президенту  
МОО «Общество  
трансплантологов»  
члену-корр. РАН  
Хубутя 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 60x90/8. Объем 8 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



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 циклоспориона через 4,5 месяца после трансплантации почки, отмечалось улучшение почечной функции, а также повышение риска острого отторжения трансплантата в сравнении с пациентами, продолжавшими применение циклоспориона. Следует соблюдать осторожность при применении индукционной терапии такролимусом (кроличий анти-тимочитарный глобулин) и схемы иммуносупрессии, включающей Сертикан®, циклоспориин 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 антигипертензивного отека. В подавляющем большинстве таких случаев пациенты одновременно получают ингибиторы АПФ в качестве сопутствующей терапии. У реципиентов возможно развитие протенирии. Увеличение степени выраженности протенирии может наблюдаться при полной отмене ингибитора кальциневрина (ИКН) на фоне терапии препаратом Сертикан® у реципиентов почки, получающих поддерживающую терапию и уже имеющих умеренную протенирию. Требуется снижение дозы циклоспориина 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 циклоспориина) в сыворотке крови, функции почек и протенирии. Не рекомендуется совместное применение препарата Сертикан® с сильными ингибиторами и индукторами СУР3А4, 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. Лимфоцитоз – самое частое нежелательное явление, отмечающееся у реципиентов почки. У пациентов после трансплантации сердца возможно развитие перикардального и плеврального выпота. У пациентов после трансплантации печени повышена частота развития послеоперационных грыж. Совместное назначение препарата Сертикан® и ингибиторов кальциневрина (ИКН) может повышать риск возникновения ИКН-индуцированного гемолитико-уремического синдрома, тромбоцитопенической пурпуры, тромбоцитической микроангиопатии. На фоне применения препарата Сертикан® отмечались случаи развития интерстициальной болезни легких (ИБЛ), иногда с летальным исходом. В большинстве случаев ИБЛ разрешалась после прекращения терапии препаратом Сертикан® и/или при применении глюкокортикостероидов. На фоне применения препарата Сертикан® повышается риск возникновения впервые диагностированного сахарного диабета, поэтому необходим тщательный мониторинг уровня глюкозы в сыворотке крови. Имеются данные о возникновении обратной азооспермии и олигоспермии у пациентов, получающих лечение ингибиторами m-TOR. Длительная терапия препаратом Сертикан® связана с риском развития мужского бесплодия. Женщины 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, являющимися субстратами изоферментов СУР3А4 и СУР2С6, и обладающими узким терапевтическим индексом. Следует соблюдать осторожность при совместном применении эверолимуса с рифабутином, тифабутином или кетоназолом, интраконазолом, вориконазолом, кларитромицином, телитромицином или ритонавиром и при необходимости снизить дозу препарата.

Также следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата с индукторами изофермента СУР3А4 (например, со Зверобоем продрыльвинным), противосудорожными средствами (например, карбамазепином), фенобарбиталом, фенитоином, противогрибковыми средствами, в том числе для лечения ВПЧ-инфекции (например, зидовудин, неvirталин), эритромицином, вераланином, умеренными ингибиторами изофермента СУР3А4 и Р-гликопротеина (например, пролегогрибковые средства – флуконазол, блокаторы «медленных» кальциевых каналов – нифедипин, дилтиазем, ингибиторы протеза – нелфинавир, индинавир, ампренавир), окретривидом и мидозолагом. 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/эритроцитопения, лейкопения, тромбоцитопения, гиперлипидемия (холестерин и триглицериды), впервые выявленный СД, гипокальциемия, бессонница, тревожность, головная боль, венозная тромбоз/эмболия, повышение АД, кашель, одышка, диарея, тошнота, рвота, боль в животе, перикардальный и плевральный выпот, периферические отеки, замедление репаративных процессов, повышение температуры тела. Часто (1–10%): злокачественные и неопределенные новообразования, новообразования кожи, раневые инфекции, сепсис, пневмония, тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, тахикардия, носовое кровотечение, лимфоцеле, тромбоз трансплантата почки, стоматит/язвление во рту, боль в ротголке, миалгия, ангионевротический отек, акне, артралгия, панкреатит, протенирия, зрительная дисфункция, некроз почечных канальцев, послеоперационная грыжа, нарушения показателя функции печени. Нечасто (0,1–1%) наблюдались: лимфома, гиномадиом у мужчин, интерстициальная болезнь легких, гепатит (неинфекционный), желтуха.

Редко (0,01–0,1%): альвеолярный протениоз, эритродермия, лейкоцитокластический васкулит.

#### ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки 0,25 мг, 0,5 мг, 0,75 мг, 1,0 мг: 10 таблеток в блистер ПА/Алюм./ПВХ. По 5, 6, 10 и 25 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. Таблетки диспергируемые 0,1 мг, 0,25 мг: 10 таблеток в блистер ПА/Алюм./ПВХ. По 5, 6, 10 и 25 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

#### ПРИМЕЧАНИЕ ДЛЯ ВРАЧА

Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите также инструкцию по применению.

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ.