

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 :

*Итоги 5-й
научно-практической конференции
с международным участием
«Московская трансплантология»
Межрегиональной
общественной организации
«Общество трансплантологов»
08.04.2014*

2'14



Эраксис

Меняет стандарты терапии инвазивного кандидоза

- Достоверное превосходство над флуконазолом в терапии инвазивной кандидозной инфекции^{2,3}
- Положительная разница в выживаемости vs. флуконазол у пациентов с инвазивным кандидозом³
- Отсутствие известных лекарственных взаимодействий, требующих коррекция дозы¹
- Не требуется коррекция дозы в зависимости от функции печени¹

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 каспофунгину). **С осторожностью:** Пациенты, у которых развилась печеночная недостаточность в период терапии анидулафунгином, должны находиться под тщательным контролем, и решение о продолжении терапии анидулафунгином должно приниматься после оценки соотношения риск-польза. **Способ применения и дозы:** Лечение можно начать до получения результатов лабораторных исследований. Скорость инфузии не должна превышать 1,1 мг/мин, что эквивалентно 1,4 мл/мин для дозировки 100 мг. **Инвазивный кандидоз, включая кандидемию:** в первые сутки однократно 200 мг, далее по 100 мг/сут. Противогрибковую терапию следует продолжать не менее 14 дней после исчезновения симптомов инфекции и эрадикации возбудителя. **Кандидоз пищевода:** в первые сутки однократно 100 мг, далее по 50 мг/сут. Продолжительность лечения зависит от клинического ответа пациента и составляет не менее 14 дней и не менее 7 дней после исчезновения симптомов инфекции. Коррекция дозы у пациентов с любой степенью печеночной и почечной недостаточности не требуется. **Побочное действие:** По данным клинических исследований, нежелательные явления были слабыми или умеренными и редко приводили к отмене препарата. Связанные с инфузией препарата нежелательные явления включали сыпь, крапивницу, приливы, зуд, одышку и гипотензию. Связанные с инфузией препарата нежелательные явления включали сыпь, крапивницу, приливы, зуд, одышку, бронхоспазм и артериальную гипотензию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Анидулафунгин не является клинически важным субстратом, индуктором или ингибитором изоферментов цитохрома P₄₅₀. При совместном применении с анидулафунгином не наблюдалось никаких клинически значимых лекарственных взаимодействий с циклоспорином, вориконазолом, такролимусом, липосомальным амфотерицином В, рифампицином. **Форма выпуска:** Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 100 мг. **Срок годности:** Лиофилизат – 3 года. Восстановленный раствор – не более 24 часов. Раствор для инфузий – не более 48 часов.

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

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эраксис, ЛП 001066-24.12.13. 2. Glockner A, Steinbach A, Vahreschild JJ, Cornely OA. *Mycoses*. 2009;52(6):476-486. 3. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al; N Engl J Med. 2007;356(24):2472-2482.



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

Эраксис
(анидулафунгин в/в)
Эффективность без ограничений

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

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



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

Межрегиональная
общественная организация
«Общество трансплантологов»



The Interregional
Public Organization
«Association of Transplantologists»

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

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. Журavelь (Москва)

Зав. редакцией

К.В. Вакушина (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)

проф., д-р мед. наук С.В. Смирнов (Москва)

проф., д-р мед. наук В.В. Соколов (Москва)

д-р мед. наук А.А. Темнов (Москва)

проф., д-р мед. наук В.Б. Хватов (Москва)

канд. мед. наук Е.А. Тарабрин (Москва)

канд. мед. наук А.В. Пинчук (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. Томила (Москва)

акад. РАН А.Г. Чучалин (Москва)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

проф., д-р мед. наук Ю.С. Гольдфарб (Москва)

канд. мед. наук П.М. Богопольский (Москва)

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

EDITOR-IN-CHIEF

Cor. Member RAS M.Sh. Khubutia (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)

Managing Editor

K.V. Vakushina (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)

Prof. S.V. Smirnov, Dr. Med. Sci. (Moscow)

Prof. V.V. Sokolov, Dr. Med. Sci. (Moscow)

A.A. Temnov, Dr. Med. Sci. (Moscow)

Prof. V.B. Khvatov, Dr. Med. Sci. (Moscow)

E.A. Tarabrin, Cand. Med. Sci. (Moscow)

A.V. Pinchuk, Cand. Med. Sci. (Moscow)

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 Petersburg)

Acad. RAS M.I. Davydov (Moscow)

Prof. M.M. Kaabak, Dr. Med. Sci. (Moscow)

Prof. Ya.G. Moisyuk, Dr. Med. Sci. (Moscow)

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, Cand. Med. Sci. (Moscow)

E.E. Lukyanova, Cand. Ped. Sci. (Moscow)

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

Размещение рекламы
+7 (495) 625-41-75

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

ПИ № ФС77-52997

от 01 марта 2013

Индекс в каталоге ОАО

Агентства «Роспечать» 70014

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

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых рекламных
материалов.

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

2 '14

СОДЕРЖАНИЕ

От редакции	4
5-я НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «МОСКОВСКАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ»	
Круглый стол	5
<i>О.О. Руммо</i> Трансплант-координация в 2014 г.	7
<i>К. Грозовский</i> Координация органного донорства в Израиле	12
<i>М.Ш. Хубутя, В.Ю. Абрамов</i> Проблемы комплексной оценки иммунологического риска при трансплантации почки	17
<i>М.Ш. Хубутя, Н.В. Боровкова, Н.В. Доронина, А.В. Пинчук</i> Антитела к HLA при трансплантации почки: новые подходы к подбору пары донор-реципиент	21
<i>А.И. Сушков, Я.Г. Мойсюк</i> Трехлетний опыт выполнения АВО-несовместимых трансплантаций почки	26
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ И ЛЕКЦИИ	
<i>А.В. Пинчук</i> Индукционная иммуносупрессия при трансплантации почки: Тимоглобулин®	31
<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> Практическое клиническое руководство KDIGO по ведению пациентов после трансплантации почки	44
ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ	
<i>С.П. Глянцев</i> ФЕНОМЕН ДЕМИХОВА. В Институте хирургии имени Вишневского (1947–1955): под руководством А.А. Вишневского	50
ДАТЫ И СОБЫТИЯ	
К 70-летию академика РАН профессора Валерия Алексеевича Кубышкина	57

CONTENTS

Editorial	4
THE 5TH SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION "MOSCOW TRANSPLANTOLOGY"	
A Round-Table Discussion	5
<i>O.O. Rummo</i> Transplant coordination in 2014	7
<i>K. Grozovsky</i> Coordination of organ donation in Israel	12
<i>M. Sh. Khubutia, V.Yu. Abramov</i> Problems of complex immunological risk assessment in kidney transplantation	17
<i>M. Sh. Khubutia, N.V. Borovkova, N.V. Doronina, A.V. Pinchuk</i> Anti-HLA antibodies in kidney transplantation: new approaches to the selection of donor-recipient pairs	21
<i>A.I. Sushkov, Ya.G. Moysiuk</i> A three-year experience of ABO-incompatible kidney transplantations	26
REVIEW ARTICLES AND LECTURES	
<i>A.V. Pinchuk</i> Induction immunosuppression in kidney transplantation: Thymoglobulin®	31
<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> KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients	44
HISTORY OF MEDICINE	
<i>S.P. Glyantsev</i> Phenomenon of Demikhov. In the Vishnevsky Institute of Surgery (1947–1955): Under the leadership of A.A. Vishnevsky	50
DATES AND EVENTS	
The 70th anniversary of Acad. RAS Prof. V.A. Kubyshkin	57



Уважаемые читатели!

В этом номере журнала мы публикуем основные материалы 5-й научно-практической конференции «Московская трансплантология» Межрегиональной общественной организации «Общество трансплантологов» (МОООТ), которая состоялась в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского 8 апреля 2014 г.

Конференция вызвала большой интерес у специалистов, работающих в разных областях клинической медицины: сердечно-сосудистой, торакальной, абдоминальной хирургии, анестезиологии, интенсивной терапии, иммунологии, трансфузиологии и др., а также у молодых врачей-ординаторов, обучающихся различным клиническим специальностям. Стоит подчеркнуть, что трансплантология – это современная область медицины, развитие которой связано с внедрением инновационных технологий, использованием новейших достижений, что также способствует прогрессу во многих областях медицины. И, несомненно, главной целью трансплантологов является обеспечение населения качественной и доступной медицинской помощью в виде пере-

садки органов в соответствии с реальной потребностью, которая невыполнима без эффективного использования донорского ресурса.

В рамках конференции был организован круглый стол, в ходе которого состоялось обсуждение проекта нового Закона «О трансплантации органов и тканей в Российской Федерации», а приглашенные зарубежные эксперты поделились опытом развития трансплантологической помощи в Испании, Франции, Белоруссии и Израиле.

Подытоживая мнения экспертов, отмечу, что закон имеет огромное значение для дальнейшего развития трансплантологии в Российской Федерации, проект изменился за последние полгода в лучшую сторону, и до его внесения на рассмотрение в Государственную думу необходимо достигнуть максимальной точности определений.

Проведение конференции освещалось средствами массовой информации, что имеет немаловажное значение для популяризации и преодоления негативного образа трансплантологии в глазах населения.

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

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

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

М.Ш. Хубутия

КРУГЛЫЙ СТОЛ



В рамках конференции «Московская трансплантология» состоялся круглый стол, который был посвящен обсуждению проекта нового Закона «О трансплантации органов и тканей в Российской Федерации» и вопросам организации системы посмертного донорства. Участниками круглого стола были ведущие ученые-трансплантологи России, а также зарубежные коллеги из Испании, Франции, Белоруссии и Израиля.

Модератором круглого стола являлся директор НИИ СП им. Н.В. Склифосовского член-корреспондент РАН М.Ш. Хубутия.

Участники круглого стола: директор НИИ СП им. Н.В. Склифосовского член-корр. РАН **М.Ш. Хубутия**, директор ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова акад. РАН **С.В. Готье**, директор НИИ неотложной детской хирургии и травматологии проф. **Л.М. Рошаль**, директор РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАН проф. **С.Л. Дземешкевич**, заместитель директора Института хирургии им. А.В. Вишневского проф. **А.В. Чжао**, руководитель отделения трансплантации печени и почки ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова проф. **Я.Г. Мойсюк**, руководитель отделения трансплантации почки РНЦХ им.

акад. Б.В. Петровского РАН проф. **М.М. Каабак**, заведующий научным отделением анестезиологии и реаниматологии для трансплантации органов НИИ СП им. Н.В. Склифосовского д.м.н. **С.В. Журавель**, проф. кафедры философии РАН **А.Я. Иванюшкин**, руководитель Центра органного донорства г. Москвы к.м.н. **М.Г. Минина**, ведущий аналитик Левада-Центра **О.С. Караева**, директор Департамента нефрологии и урологии отделения трансплантации почки Клинической больницы Университета г. Барселоны проф. **Джозе Кампистоль** (Испания), руководитель отделения нефрологии и трансплантации почки Госпиталя Св. Луи проф. **Денис Глотц** (Франция), трансплант-координатор Медицинского центра Хадасса **Кирилл Грозовский** (Израиль), руководитель РНПЦ трансплантации органов и тканей г. Минска, д.м.н. **О.О. Руммо** (Белоруссия).

В ходе круглого стола участники высказывали свое мнение о проекте нового закона. Большинство выступающих отмечали, что пересадка органов спасает жизнь больных, неизлечимых с помощью других методов лечения, и моральный долг общества – обеспечить справедливый доступ граждан к этому высокотехнологичному лечению. В целом большинство участников круглого стола

отметили положительные стороны нового закона, в проект которого в процессе обсуждения, начиная с прошлого года, были внесены изменения. И высказали надежду, что до принятия закона Государственной думой он еще будет доработан.

Ольга Сергеевна Караева поделилась результатами аналитического исследования Левада-Центра относительно позиции российского населения о трансплантологии, об информированности и представлении россиян о донорских пересадках и их намерениях стать донорами органов, а также оценки готовности россиян завещать свои органы и аналогичные данные о намерениях жителей европейских стран. В частности, она отметила, что сложившиеся представления россиян в настоящее время не создают позитивных прецедентов для развития донорства, основанного на солидарной системе «завещания органов». Сравнение с данными европейских стран по общественной позиции в отношении завещания своих органов после смерти и фактической донорской активностью показывает, что Россия занимает одно из самых последних мест по обоим направлениям.

Зарубежные коллеги поделились своим опытом в организации системы посмертного донорства. Отмечалось наличие разных моделей решения вопроса о том, как люди становятся донорами органов и тканей в разных странах – «презумпции согласия», «презумпции испрошенного согласия». Различия всех моделей сводятся к разным способам получения согласия на использование органов для пересадки.

Так, в Белоруссии (как и в России) действует презумпция согласия (предполагается априорное согласие человека на посмертное донорство и только наличие выраженного при жизни отказа может служить основанием для невыполнения забора органов), и по такому показателю, как количество эффективных доноров на миллион населения, Белоруссия за последние годы приблизилась к ведущим европейским странам (**доклад О.О. Руммо представлен ниже**).

Заседание было завершено интерактивным голосованием. Участники конференции (зарегистрировались более 500 человек) высказали свое мнение о посмертном донорстве органов, завещании органов и по другим важным вопросам, касающимся трансплантологии.

Трансплант-координация в 2014 г.



О.О. Руммо

РНПЦ

трансплантации органов и тканей,
9-й Городская клиническая больница,
Минск, Республика Беларусь

Контакты: Олег Олегович Руммо руководитель РНПЦ
трансплантации органов и тканей,
olegrumm@tut.by

O.O. Rummo

Republican Scientific and Practical Centre
of Organ and Tissue Transplantation,
9th city clinical hospital,
Minsk, Republic of Belarus



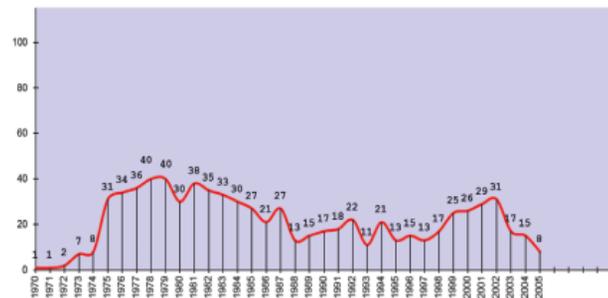
Опыт организации донорства органов в Республике Беларусь

Руммо О.О.

Hic locus est ubi mors gaudet succurrere vitae

*Это место, где смерть служит торжеству
жизни*

Ежегодное число трансплантаций почки, 1970–2007 гг. (4,2 на 1 млн. жителей)



Трансплантационная активность стран бывшего СССР

Россия – 626 (4,32)
Украина – 122 (2,74)
Литва – 116 (22,4)
Латвия – 76 (36,2)
Эстония – 60 (46,2)
Казахстан – 20 (1,34)
Узбекистан – 26 (1,0)
Грузия – 14 (2,8)
Беларусь – 8 (0,82)
Молдова – 2 (0,48)



Трансплантационная активность 3,1 на 1 млн. жителей

Global observatory on organ donation and transplantation, 2006



Органное донорство – один из самых сложных видов медицинской деятельности. Научный прогресс в этой области опережает изменения в общественном сознании

Факторы, определяющие развитие органного донорства:

- развитие анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии, хирургии
- целенаправленная работа системы здравоохранения
- национальные программы по донорству
- организационно-административная сфера
- СМИ
- общественное сознание

Уровень развития органного донорства является индикатором доверия общества системе охраны здоровья в стране

Реализация программы по внедрению трансплантационных технологий

Подготовка высококвалифицированных медицинских кадров

создана программа по обучению хирургов, анестезиологов-реаниматологов, морфологов, гепатологов, нефрологов в ведущих трансплантационных центрах Европы и выполнению экспериментальных операций

2007–2010 гг. – 18 специалистов

Оптимизация организационно-штатной структуры многопрофильных больниц и РНПЦ

Правовые механизмы активизации работы в области органного донорства

Свод основополагающих принципов по трансплантации органов человека

(приняты в 1991г. на сессии ВОЗ последняя редакция утверждена на Всемирной ассамблее здравоохранения 63.22 от 21.05. 2010г.)

Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины (24.01.2002, Страсбург)

(Закон Республики Беларусь «О трансплантации органов и тканей» принятый в 1997г. был основан на «Презумпции согласия».

Новая редакция Закона Республики Беларусь «О трансплантации органов и тканей» принята в 2007г. был основан на «Презумпции согласия»)

План мероприятий по внедрению трансплантационных технологий в клиническую практику

(Министерство здравоохранения – административный ресурс)

Активизация работы в области органного донорства

Отделения по координации забора донорских органов в г. Минске и регионах

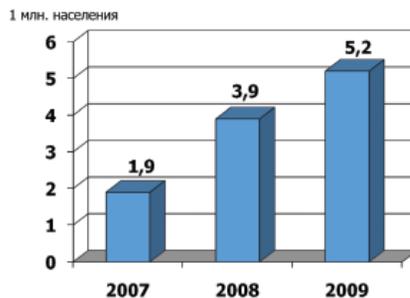


Рассмотрение вопросов трансплантологической помощи населению на коллегии МЗ РБ и ЛКС МЗ РБ – 1 раз в год

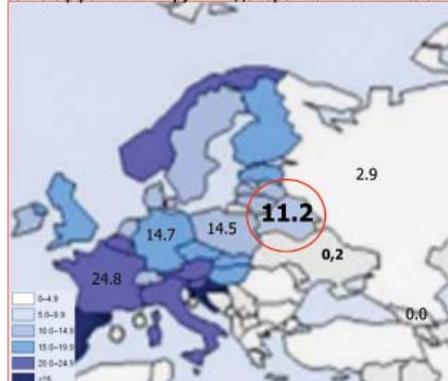
Включение мероприятий по кондиционированию потенциальных доноров в перечень высокотехнологичных медицинских процедур

Создание курса трансплантологии на базе БелМАПО

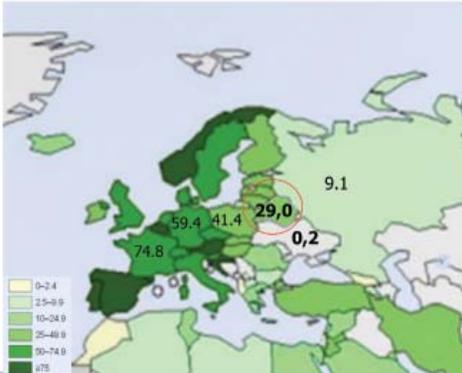
Количество эффективных трупных доноров на 1 млн. населения (2007–2009 гг.)



Количество эффективных трупных доноров на 1 млн. жителей в 2012 г.



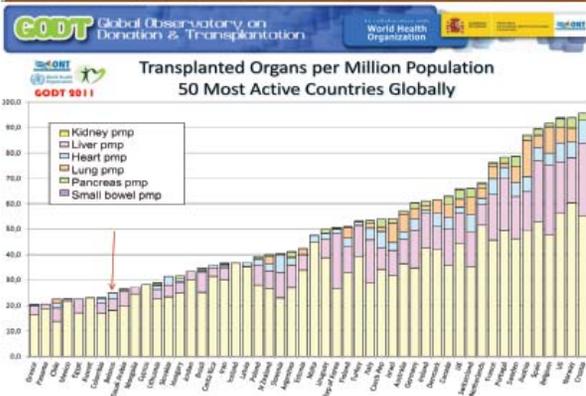
Количество органных трансплантаций на 1 млн. населения в 2012 г.



Свод основополагающих принципов по трансплантации человеческих органов

1. *Защита прав умершего донора при заборе органов*
2. *Диагностика смерти донора должна производиться независимыми специалистами*
3. *Предпочтение использования органов от трупных доноров*
4. *Согласие, компетентность и свобода живого донора от влияния и давления*
5. *Запрет на куплю-продажу органов*
6. *Запрет на рекламу потребности или предоставления органов за плату*
7. *Распределение органов только по медицинским показаниям, а не по финансовым или иным соображениям*

50 ведущих стран мира в области трансплантации органов



Недостатки системы «презумпции согласия»

- Люди, не осведомленные о существовании этой нормы, автоматически попадают в разряд «согласных»



В 2010–2013 гг. выполнены 10 экплантаций у доноров младше 18 лет с последующей педиатрической трансплантацией:

в 2011 г. – 4 экплантации

в 2012 г. – 4 экплантации

в 2013 г. – 2 экплантации



Закон Республики Беларусь «О трансплантации органов и тканей» от 13 июля 2012 г. № 407-3;

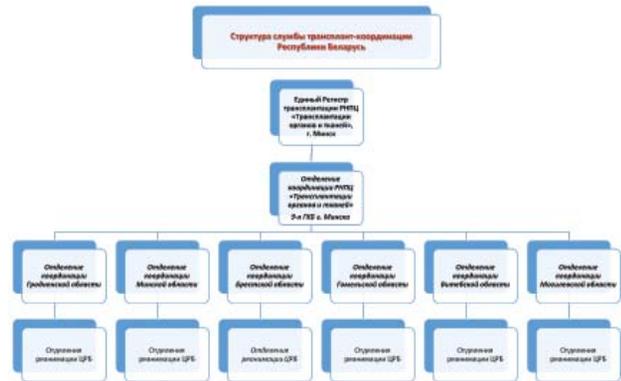
Вступил в силу 13 января 2013 г.

- Сохранена «презумпция согласия»
- Создан и функционирует Единый регистр трансплантации (на базе РНПЦ трансплантации органов и тканей УЗ «9-я ГКБ» г. Минска)



Единый регистр трансплантации

Отдел создан в Республиканском центре трансплантации органов и тканей при учреждении здравоохранения «9-я городская клиническая больница» г. Минска в целях осуществления контроля за использованием органов и (или) тканей человека, а также оперативного оказания медицинской помощи лицам, нуждающимся в трансплантации



Основания для создания отдела «Единый регистр трансплантации»

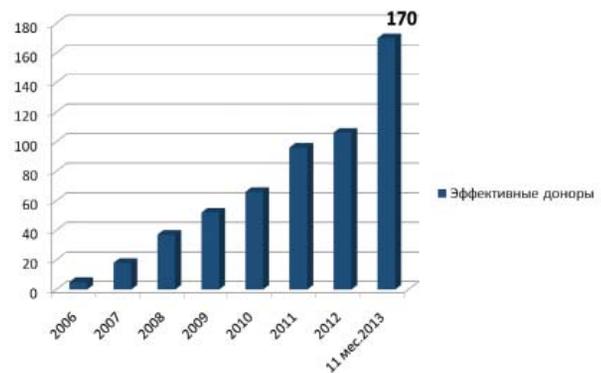
Закон Республики Беларусь «О трансплантации органов и тканей» от 13 июля 2012 г. (статья 10-2)

Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 27 декабря 2012 г. № 1216 «О порядке создания и ведения Единого регистра трансплантации»

Постановление Министерства здравоохранения и Министерства юстиции Республики Беларусь от 18 марта 2013 г. № 19 «Об утверждении Инструкции о порядке создания и ведения Единого регистра трансплантации»

Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 6 мая 2013 г. «О создании Единого регистра трансплантации»

Количество эффективных доноров в Республике Беларусь



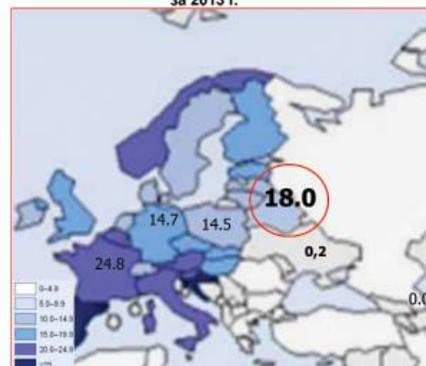
В Единый регистр трансплантации включаются сведения:

О лицах, которые в установленном порядке заявили о несогласии на забор органов для трансплантации после смерти (2134 человека на 01.04.2014)

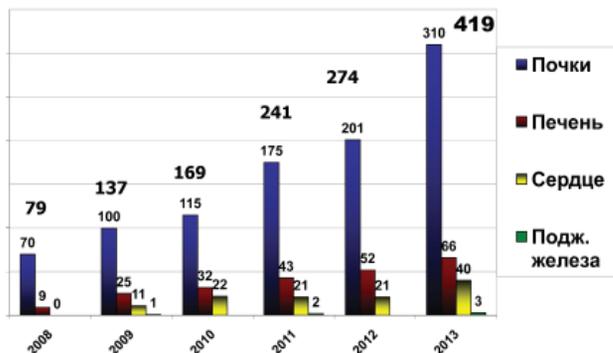
О лицах, которым проведена трансплантация (1425 пациентов после трансплантации органов на 01.04.2014)

На ЕРТ возложена обязанность аудита эффективности проведенных трансплантаций (оценка ближайших и отдаленных результатов)

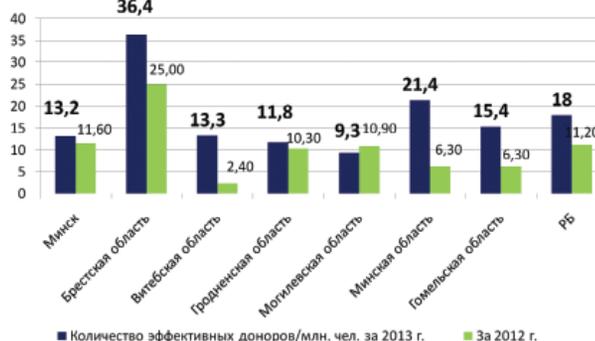
Количество эффективных умерших доноров на 1 млн. жителей за 2013 г.



Количество органных трансплантаций в Республике Беларусь за 2008–2013 гг. В 2013 г. умерли 24 пациента после 419 трансплантаций (летальность – 5,75%)



Количество эффективных доноров за 2012–2013 гг. в Республике Беларусь на 1 млн. населения



Трансплантация органов в Республике Беларусь

Трансплантация почки – **310**
(**32,8 на 1 млн. населения**)



Трансплантация сердца – **40**
(**4,2 на 1 млн. населения**)



Трансплантация печени – **66**
(**7,0 на 1 млн. населения**)



Перспективы развития трансплантологии в Республике Беларусь на 2011–2015 гг.

Активизация работы в области органного донорства в регионах (создание полноценных региональных отделений по примеру Брестской области)

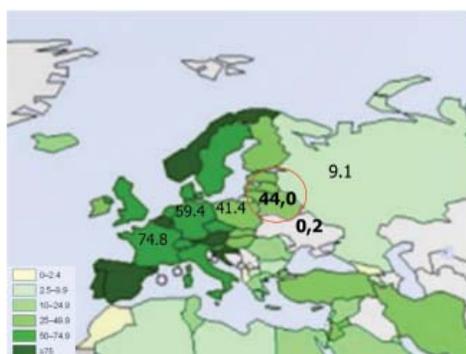
Сохранение единого Республиканского листа ожидания

Организация отделений трансплантации
(2011 г. – Брест, 2012 г. – Гомель, 2013 г. – Гродно,
2014 г. – Могилев, 2015 г. – Витебск)

Развитие трансплантации органов детям
Выполнены в 2013 г. 2 трансплантации сердца ребенку

Расширение спектра выполняемых органных трансплантаций

Количество органных трансплантаций на 1 млн. населения в 2013 г.



Условия для успешного развития трансплантологии в странах СНГ

1. Прогрессивная законодательная база («презумпция согласия»)
2. Государственная поддержка
3. Наличие квалифицированных медицинских кадров
4. Государственная служба, координирующая развитие трансплантации в стране

Координация органного донорства в Израиле



К. Грозовский

*университетский госпиталь Хадасса,
Иерусалим, Израиль*

Контакты: Кирилл Грозовский трансплант-координатор, kyrgroz@yahoo.com

K. Grozovsky

*Transplant Coordinator,
Hadassah University Hospital, Jerusalem, Israel*

С середины 90-х годов операции по трансплантации органов в Израиле стали частью повседневной медицинской практики. С 1997 г. в Израиле принята и эффективно работает «Испанская модель» координации и организации трансплантологической службы. Эффективность «Испанской модели» была доказана почти сразу. В первый год работы по новой схеме (1998 г.) количество доноров увеличилось почти вдвое (с 43 до 85). С тех пор оно растет незначительно, что говорит о предельном использовании потенциала тех секторов общества, которым близка альтруистическая форма пожертвования. Во главе службы трансплант-координации стоит Национальный центр трансплантаций, объединяющий 20 локальных трансплант-координаторов (ТК) в 19 донорских больницах. Одной из функций этого центра является ведение списка ожидающих пересадку и выделение донорских органов в соответствии со строгими медицинскими критериями, включающими медицинскую совместимость, время ожидания в очереди и срочность пересадки.

На должность ТК назначаются лица из среднего медперсонала, имеющие специальную подготовку по интенсивной терапии и прошедшие повышение квалификации в области психологии, коммуникации, групповой динамики и культурно-религиозных аспектов. Работа ТК требует востребованности 24 ч в сутки и 7 дней в неделю.

Он находится в постоянном контакте с отделениями клиники с потенциалом выявления больных с необратимыми повреждениями головного мозга. В случае идентификации пациента как потенциального донора, его переводят для дальнейшего лечения и наблюдения в отделение интенсивной терапии, условия которого позволяют осуществлять ведение столь нестабильных больных.

В ходе периода госпитализации ТК предоставляет родственникам необходимую психологическую помощь и социальную поддержку и самое главное – регулярную информацию о состоянии больного. Особенно важно квалифицированное объяснение состояния смерти мозга доступным для понимания языком. Осознание и принятие семьей донора церебральной смерти являются ключевым моментом всего процесса и решающим фактором для получения согласия на пожертвование органов. При возникновении вопросов, связанных с религией и преодолением культурно-традиционных препятствий, ТК обращается к представителям теологических и общинных институтов, мнение которых часто оказывается определяющим для принятия родственниками столь непростого решения. Законодательной основой всего донорского процесса являются: Закон об анатомии и патологии (1953), Закон о трансплантации (2008), Закон о церебро-респираторной смерти (2008). Контроль за качеством работы ТК проводится дважды в год на основе программы *Donor Action* путем внешнего аудита.

Несмотря на заметный рост числа трансплантаций за последние 15 лет, проблеме обеспечения донорскими органами уделяется все больше и больше внимания в израильском обществе. Направляющую работу в этой области ведет Национальный центр трансплантаций. Основными направлениями этой работы являются:

- Контакт со СМИ.
- Просветительская работа в школах, университетах и на предприятиях.
- Организация акций, посвященных теме донорства.
- Создание мемориального сайта по увековечению памяти умерших доноров.
- Психологическая поддержка членов донорских семей. Установление связи между семьями доноров и реципиентов (при условии обоюдного согласия), что также освещается в СМИ.

• Введение донорской «Карты Ади» («Карта Ади» получила свое название по имени Эхуда Бен-Дрора, скончавшегося, так и не дождавшись пересадки почки). Подписавшие карту донора выражают тем самым свою готовность пожертвовать после своей смерти органы для пересадки и выполнить гуманный долг по спасению жизни. Подпись карты донора представляет собой духовное завещание членам семьи и облегчает им принятие решения о пожертвовании органов. В Законе о пересадке органов от 2008 г. содержится параграф – единственный и первый такого рода во всем мире – предоставляющий лицам, подписавшим карту донора, и их близким родственникам преимущество в списке ожидающих пересадку, если в будущем у них возникнет в этом необходимость. В 2013 г. карту донора подписали рекордное число израильтян – 90 224! Теперь общее количество обладателей этой карточки составляет 787 087 человек.



Израиль



- Население – 8 млн. человек
- Поликультурное общество
- Национальный центр трансплантации (основан в 1994 г.)
- 6 трансплантационных мед. центров
- 19 донорских больниц
- 20 координаторов трансплантации (с 1997 г.)
- Врач-реаниматолог-консультант Национального центра – круглосуточная линия (с 2002 г.)
- Врач-реаниматолог, курирующий лечебный процесс в каждой больнице (с 2004 г.)
- Модель опрошенного согласия на изъятие органа



Законодательство



- 1953 г. – Закон об анатомии и патологии
- 2008 г. – Закон о трансплантации
- 2008 г. – Закон о церебро-респираторной смерти



Задачи Национального центра трансплантаций



- Увеличение числа пожертвований органов и тканей в Израиле
- Оптимальное использование органов, предназначенных для пересадки
- Реализация политики выделения органов на основе равноправия и открытости
- Управление системой контроля качества в области пожертвования и пересадки органов
- Повышение информированности и готовности населения жертвовать органы
- Увеличение числа людей, подписавших «Карту донора Ади»
- Поддержка и сопровождение семей, пожертвовавших органы своим близким, посредством увековечения памяти этих доноров, организации групп поддержки
- Реализация программы пересадок от живых доноров, включая работу общезраильской комиссии по разрешению пересадок



Число трансплантаций в Израиле



	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
Почка	56	97	57	112
Печень	34	59	40	57
Сердце	11	18	14	13
Легкие	32	55	38	49
Печень/Почка	4	8	3	1
Поджелудочная железа/Почка	3	12	7	10
Сердце/Легкое	–	4	–	–
2 почки	2	5	3	5
Тонкий кишечник	–	–	–	1
Почка – живой донор	78	119	108	134
Доля печени – живой донор	7	6	7	10
Итого	229	386	277	392



Средний возраст актуальных доноров 53,5 (1–79) года

Возраст, годы	Актуальные доноры (n = 80), %	Процент согласия, %
<18	8	60
18–29	13	68
30–39	8	50
40–49	8	54.5
50–59	13	40
60–69	33	65
70–79	14	50

Внешний аудит координационной службы

Программа Donor Action – 2002 г.
 Проверка экспертами Национального центра трансплантации. Проверка историй болезни в каждом центре 2 раза в год:

- качество выявления потенциальных доноров
- качество ведения доноров
- констатация церебро-респираторной смерти (соблюдение протоколов)



J. Cohen. Donor Action. March 2014



J. Cohen. Donor Action. March 2014





Обращение к родственникам

- Предварительное разъяснение родственникам понятия «смерть мозга»
- Спокойная обстановка
- Выделение доминантных фигур в семье
- Выбор подходящей техники беседы и языка
- Помощь религиозных, общественных или клановых лидеров

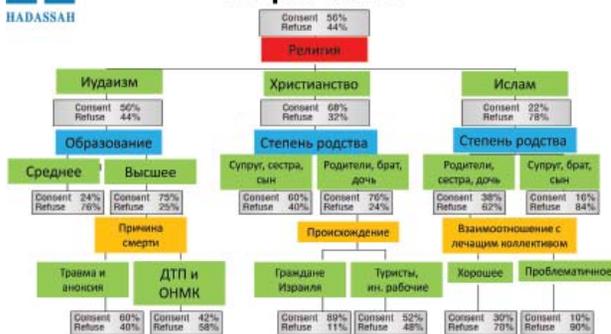


Подготовка кадров

- Семинары
- Симпозиумы
- Лекции
- Ролевые игры
- Компьютерные программы обучения
- Публикация законов
- Распространение протоколов



Факторы, влияющие на решение



Ashkenazi, Klein; Progress in Transplantation, 2012



Формирование позитивного общественного мнения

- Необходимость и эффективность трансплантаций
- Донорство – спасение жизни
- Нехватка органов – общественная проблема
- Смерть мозга – смерть организма
- Дарение органа – альтруизм
- Этические, религиозные и правовые аспекты
- Критическая важность волеизъявления



Поддержка донорских семей

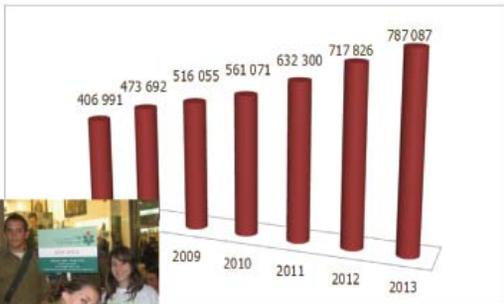


Донорская «карта АДИ»

- С 1978 г. в память об Эхуде Бен-Дроре, не дождавшемся пересадки почки
- С 1989 г. – компьютеризированный донорский регистр
- Выражение согласия на пожертвование органов **ПОСЛЕ смерти, ТОЛЬКО для СПАСЕНИЯ ЖИЗНИ** других людей
- Возможность выбора органа
- Пожертвование с разрешения религиозных деятелей
- Регистрация бесплатно с 17 лет и до...
- Возможность изменить волю в любой момент
- Преимущественное право



Регистрация в «АДИ»



Завтра...



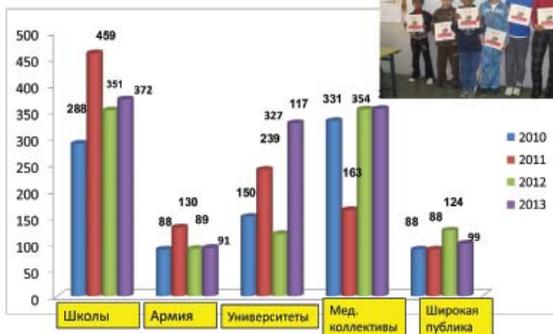
- Подъем процента согласия
- Внедрение программы асистолических доноров (DCD)
- Углубление просветительской работы
- Расширение привлечения религиозных и общественных лидеров
- Дальнейшее улучшение конденсации доноров
- Изменение законодательства:

«Презумпция согласия»

Обязательный выбор



Просветительская активность в 2010–2013 гг. (число мероприятий)



Проблемы комплексной оценки иммунологического риска при трансплантации почки



М.Ш. Хубутия, В.Ю. Абрамов
ГБУЗ «НИИ скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы»
Контакты: Владимир Юрьевич Абрамов заведующий
отделом клеточных и тканевых технологий,
v_abramov@list.ru

M. Sh. Khubutia, V. Yu. Abramov
Sklifosovsky Research Institute for Emergency
Medicine Public Healthcare Institution
of Moscow Healthcare Department

Мало какой вид терапии требует соблюдения принципа персонализации лечения в такой же мере, как трансплантация аллогенных органов. Обусловленное биологической несовместимостью тканей отторжение, ведущее к преждевременной потере трансплантата, не только опасно для больного, которому этот орган пересажен, но и лишает многих других пациентов шансов на излечение. Большинство ученых в настоящее время соглашались с тем, что судьба трансплантата, продолжительность сохранения им функции и характер неотвратно развивающихся в пересаженном органе патологических изменений зависят от сочетанного действия неиммунных и иммунных факторов, при этом степень влияния факторов каждой из указанных категорий на конечный результат трансплантации разными исследователями оценивается неодинаково. Попытки построить систему распределения трансплантатов в популяции потенциальных реципиентов, ориентированную лишь на обеспечение равных шансов на операцию для всех больных, но при этом не принимающую во внимание генетически детерминированных биологических особенностей потенциального реципиента и донора, ведут к неэффективному использованию такого ограниченного ресурса, как трупные органы.

Тканевая несовместимость при аллотрансплантации остается проблемой, далекой от разрешения. Иммунодепрессанты улучшают результат трансплантации, но при этом обладают массой серьезных побочных эффектов, сказывающихся как на функции трансплантата, так и на выживаемости реципиента, и не устраняют в полной мере влияния биологической несовместимости тканей. В основу подхода к обеспечению тканевой совместимости при трансплантации в настоящее время положена классическая идея *достижения подобия*: если молекулы тканевой совместимости донора идентичны таковым у реципиента, исчезают предпосылки для возникновения стимула к отторжению. Реализующийся в рамках этой концепции подход можно определить как *поиск наилучшего варианта*. Однако в силу целого ряда причин эффективность подобного подхода в современных условиях невысока.

Несмотря на то, что многие вопросы, касающиеся фундаментальных основ иммунного аллораспознавания, остаются пока без ответа, не вызывает сомнений, что тканевая совместимость реципиента и донора определяет успех аллотрансплантации в значительной мере. Пересадка несовместимого аллотрансплантата создает предпосылки для прямого и непрямого иммунного аллораспознавания, а с трудом контролируемое

Сегодня мы лишь приблизительно представляем себе иерархию иммуногенности аллоантигенов HLA

Поскольку знаний, необходимых для надежного прогноза, пока не хватает, практически приемлемым тестом для оценки иммунологического риска при аллотрансплантации становится **прямая проба** на биологическую совместимость тканей реципиента и донора **in vitro**

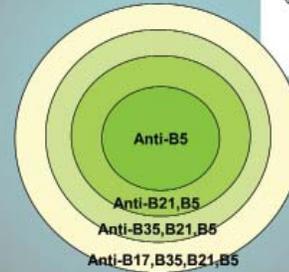
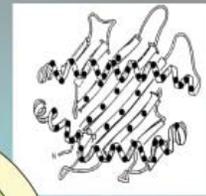
Прямая проба – это тест на **исключение неприемлемого варианта** (=противопоказание) «Идеальная» проба одновременно оценивает шансы на развитие как **гуморального, так и клеточно-опосредованного отторжения** трансплантата
К сожалению, «идеальный» тест пока не предложен

Оценка совместимости тканей путем пересадки кожного лоскута, 1961 г. Фото 2004 г.



D. Ward, NEJM 2004

При развитии гуморального ответа на аллоантиген последовательно появляется несколько популяций антител против **ограниченного числа эпитопов HLA** (Legrand & Dausset, 1974)



Реципиент – отец, HLA A24,B18/A2,B12
Донор – дочь с материнским гаплотипом HLA A24,B5

Оценка гуморальной компоненты анамнестической иммунной реакции на аллоантигены трансплантата



Kissmeyer-Nielsen F. et al., 1966. – Доказательство патогенетической роли циркулирующих антилейкоцитарных антител в отторжении аллотрансплантата почки

Patel R. & Terasaki P., 1969. – Доказательство эффективности прямой перекрестной пробы (кросс-матч) с лейкоцитами донора для предупреждения гуморального отторжения трансплантата

Цитотоксический кросс-матч – технически простой и даже примитивный по сегодняшним меркам исследовательский метод *in vitro* – обладает недостижимым пока для других методов преимуществом – выявляет те антитела (как HLA, так и не-HLA), **патогенетическая роль** которых в развитии отторжения трансплантата **доказана**

Поскольку цитотоксический кросс-матч – это тест «на исключение», его **результат не имеет промежуточных градаций**, интерпретация результата проста, а клиническая значимость результата высока. Таким образом, цитотоксический кросс-матч отвечает основному требованию, предъявляемому к прямой пробе, – позволяет выявить **противопоказание** к трансплантации в каждом отдельном случае.

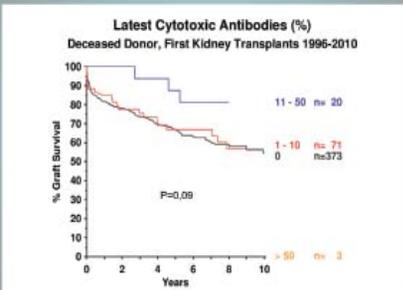
У многих потенциальных реципиентов **величина показателя PRA изменяется во времени** вследствие последовательного «затухания» или «проявления» популяций предсуществующих антител



Абрамов с соавт., 1998

Выживаемость трансплантата трупной почки в зависимости от **предоперационного** уровня предсуществующие антитела (panel reactive antibodies – PRA) при **отрицательном цитотоксическом кросс-матче** у впервые оперированных пациентов (Москва, n=467)

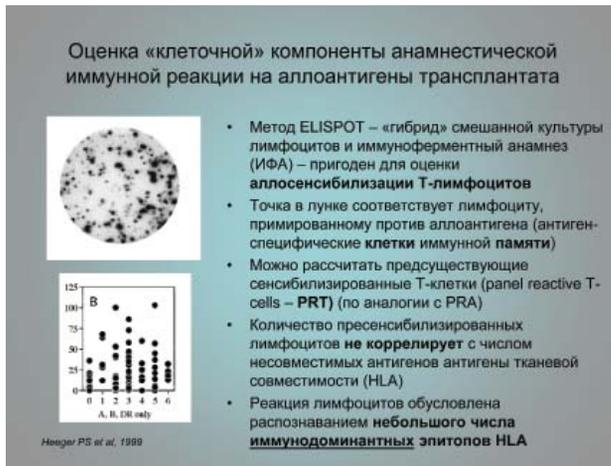
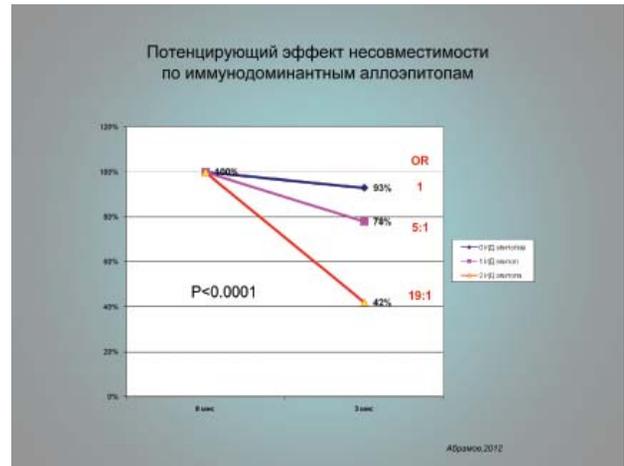
(проспективное исследование, включение со дня 0, зарегистрировано: CTS-k157)



CTS Collaborative Transplant Study MOSCOW K157 N 7301 0812 Абрамов с соавт., 2012

Как повысить клиническую значимость результата прямой перекрестной пробы (кросс-матча)?

- Тщательный сбор анамнеза, в т.ч. в период пребывания в Листе ожидания (A)
- Кросс-матч не только с Т-, но и с В-лимфоцитами донора (A)
- Кросс-матч с сывороткой реципиента, полученной в момент максимально высокого уровня показателя PRA (A/B)
- Проточно-цитометрический кросс-матч (B)
- Применение твердофазных методов (B)
- Виртуальный кросс-матч на основе точной идентификации предсуществующих антител (B)



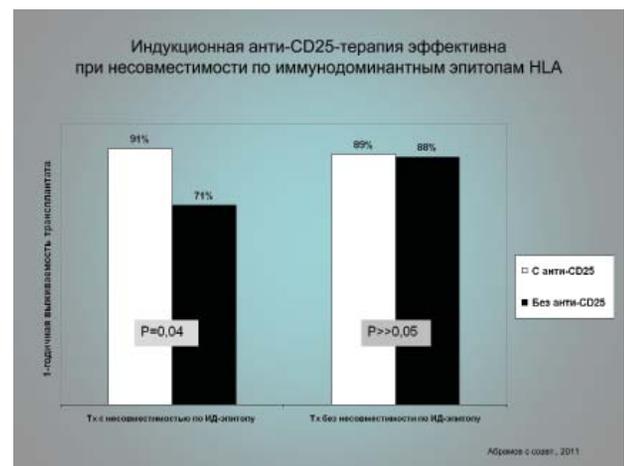
Результат оценки совместимости по иммунодоминантным эпитопам HLA в сопоставлении с «классическими» схемами оценки тканевой совместимости реципиента и донора трансплантата

Несовместимость	n	Доля от общего числа	Выживаемость, % (ср. ± статистическая ошибка среднего)	
			1 год	5 лет
HLA-ABDR = 0-1	8	1,5%	88±12	75±15
HLA-ABDR = 2-6	524		83±2	66±2
HLA-ABDR = 0-2	58	10,9%	91±4	75±6
HLA-ABDR = 3-6	474		82±2	65±2
HLA-DR = 0	68	12,8%	88±4	73±6
HLA-DR > 0	464		82±2	65±3
Совместимость по ИД-эпитопу	373	70,1%	87±2	70±3
Несовместимость по ИД-эпитопу	159		72±4	55±4
Всего	532	100%	83±2	66±2

Абрамов с соавт., 2012

Несовместимость по иммунодоминантным аллоэпитопам HLA достоверно повышает риск острого отторжения трансплантата

Несовместимость по эпитопу HLA	Фенотип реципиента	Отношение шансов (odds ratio – OR) (3 мес)
HLA 9C	HLA DR7	11:1
HLA 10C	HLA DR3	8:1
HLA 8C	HLA DR3	7:1
HLA 12C	HLA DR2	6:1
HLA 10C	HLA DR6	5:1
HLA 4C	HLA DR6	5:1
HLA 27C	HLA DR5	5:1
HLA 28C	HLA DR1	5:1



Антитела к HLA при трансплантации почки: новые подходы к подбору пары донор-реципиент



**М.Ш. Хубутя, Н.В. Боровкова,
Н.В. Доронина, А.В. Пинчук**
ГБУЗ «НИИ скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы»
Контакты: Наталья Валерьевна Боровкова
заведующая лабораторией трансплантации клеток
и иммунотипирования, borovkovanv@yandex.ru

**M.Sh. Khubutia, N.V. Borovkova,
N.V. Doronina, A.V. Pinchuk**
*Sklifosovsky Research Institute for Emergency
Medicine Public Healthcare Institution
of Moscow Healthcare Department*

Пациенты, сенсibilизированные к HLA и имеющие предрасполагающие антитела вследствие гемотрансфузий, трансплантаций и беременности, представляют одну из важнейших проблем клинической трансплантологии.

В этом году исполняется 50 лет методу комплементзависимой цитотоксичности, разработанному П. Тerasаки. Метод позволяет при взаимодействии лимфоцитов донора и сыворотки реципиента выявить наличие антител к HLA I класса, что используется до настоящего времени в реакции кросс-матч (перекрестная проба) непосредственно перед трансплантацией органа. Определение антител в панели типированных лимфоцитов от 40–60 доноров позволяет выявить сенсibilизацию реципиента к HLA, выраженную в проценте положительных результатов по отношению ко всей панели (ПРА), и дает информацию для клиницистов о возможности трансплантации органа реципиенту. Однако этот метод имеет ряд существенных недостатков и прежде всего – отсутствие специфичности к антигенам донора.

В последнее время разработаны и внедрены в клиническую практику новые высокочувствительные методы идентификации антител, основанные на твердой фазе. При оценке влияния предрасполагающих анти-HLA-антител на течение посттрансплантационного периода выявлено, что у пациентов с наличием предрасполагающих

антител в 3–4 раза чаще наблюдаются отсроченная функция трансплантата и развитие острого криза отторжения. Отмечено, что у больных с высокой степенью сенсibilизации к HLA риск развития острого криза отторжения значительно выше, чем у пациентов с низкой степенью сенсibilизации.

Современные мультиплексные методы обнаружения анти-HLA-антител на платформе Luminex обеспечивают детальную оценку антител к HLA у реципиента. Определение профиля антител у реципиента позволяет выявлять неприемлемые сочетания при подборе пары донор-реципиент, что вошло в клиническую практику как виртуальный кросс-матч.

В посттрансплантационном периоде в 10–20% случаев отмечено образование de novo антител к HLA, что в 57,1% наблюдений приводит к развитию реакции отторжения трансплантата и в 42,8% – к его утрате. Использование иммуносупрессивной терапии, включающей индукцию тимоглобулином, сеансы плазмафереза на фоне трехкомпонентной терапии (такролимус/микофенолата мофетил/преднизолон), позволяет существенно снизить как частоту развития кризов отторжения у сенсibilизированных пациентов, так и частоту образования de novo антител к HLA.

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Антитела к HLA при трансплантации почки: новые подходы к подбору пары донор-реципиент

М.Ш. Хубутя, Н.В. Боровкова,
Н.В. Доронина, А.В. Пинчук

Панель реактивных антител (ПРА)

- Анализ определения антител к HLA в сыворотке реципиента проводят на панели типированных лимфоцитов
- Сенсibilизация реципиента выражается в проценте реактивных (положительных) результатов по отношению ко всей панели
- Высокий ПРА свидетельствует о высокой степени сенсibilизации к HLA у реципиента
- Информация для клиницистов о возможности трансплантации органа реципиенту

ПРА является антиген-неспецифичным тестом

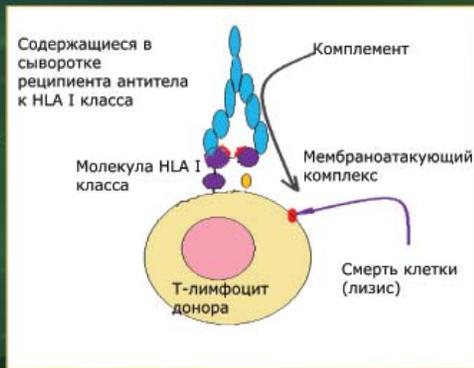
Антитела, влияющие на исход трансплантации

- Антитела к HLA:
 1. Антитела IgG и IgM
 2. Антитела к I и II классам HLA
 3. Комплементсвязывающие антитела
- Не-HLA-антитела:
 1. Аутоантитела
 2. Антитела к MICA
 3. Рецептор I типа к Angiotensin II (AT1R)

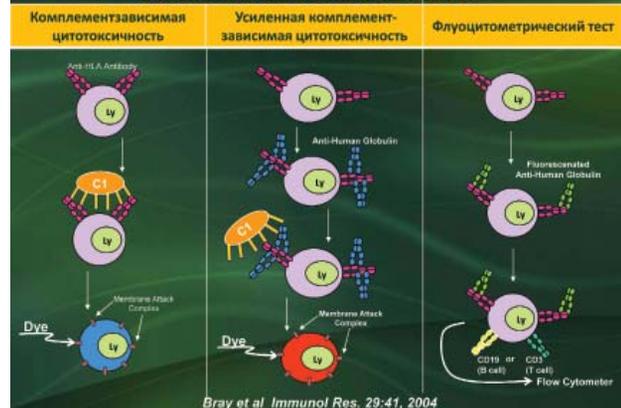
Недостатки ПРА

- Относительно неинформативный
- Неспецифичный
- Зависит от национального состава населения
- Может широко варьировать в зависимости от панели лимфоцитов

Определение in vitro антител к HLA методом комплементзависимой цитотоксичности



Эволюция методов определения антител к HLA, основанных на анализе клеток



Метод определения антител к HLA на проточном цитометре значительно чувствительнее методов, основанных на использовании комплементзависимой цитотоксичности

Сыворотка + разведение	Комплемент-зависимая цитотоксичность Т-клетки	Усиленная комплемент-зависимая цитотоксичность Т-клетки	Цитофлуориметрический метод Т-клетки
1:1	8	8	+
1:2	2/4	8	+
1:4	1	8	+
1:8	1	6/4	+
1:16	1	2	+
1:32	1	1	+
1:64	1	1	+
1:128	1	1	-

Особенности течения послеоперационного периода у пациентов с антителами к HLA

Параметр	Основная группа (с HLA-антителами) n=30		Группа сравнения (без HLA-антител) n=38	
	абс.	% (M±σ)	абс.	% (M±σ)
Отсроченная функция трансплантата	20	66,6±8,8	7	18,4±8,1*
Среднее время нормализации азотистых оснований (до 21 суток)	11	36±3,1	31	81,6±1,0*
Острый криз отторжения	18	60±7,8	6	15,8±6,0*
Утрата трансплантата	5	16,6±6,9	3	7,8±4,3

* Различия достоверны, p<0,05

Антитела к HLA, выявляемые методом проточной цитометрии, и их влияние на частоту развития реакции отторжения



Наличие антител не имеет клинического значения

Kerman et al Transplantation 68:1855-1858, 1999

Влияние степени сенсибилизации к HLA на частоту развития реакции отторжения трансплантата

Реципиенты основной группы	Острый криз отторжения	
	абс.	% (M±σ)
С низкой степенью сенсибилизации (средняя интенсивность флуоресценции – MFI – 500,0–1000,0)	n = 5 (16,7%)	1 20±4,0
Со средней степенью сенсибилизации (MFI – 1000,0–3000,0)	n = 14 (46,7%)	7 50±13,9*
С высокой степенью сенсибилизации (MFI > 3000,0)	n = 11 (36,6%)	10 90±9,4*

* Различия достоверны, p<0,05

Методы определения антител к HLA, основанные на твердой фазе

ELISA

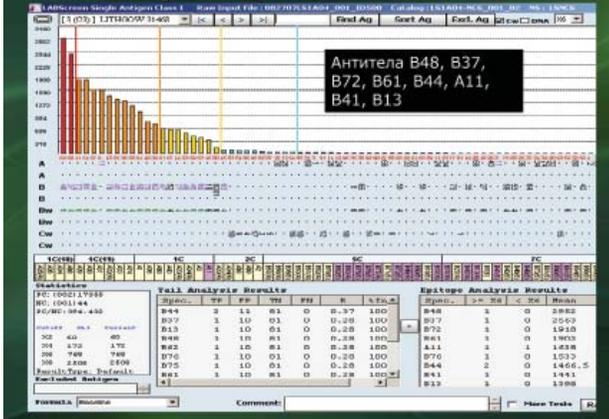
Flow Cytometry

PRA = 78%

Luminex Array

Gebel and Bray, Transplantation Reviews 20: 189-194, 2006

Идентификация антител к HLA



Виртуальный кросс-матч (новый подход к подбору пары донор-реципиент)

- Детальная оценка антител к HLA у реципиента. Фокус на выявление несоответствия, а не на поиск HLA «match»
- Сдвиги акцента на идентификацию антител от перекрестной пробы к выявлению допустимых и неприемлемых сочетаний
- Не является заменой для окончательной реакции кросс-матч для остальных потенциальных реципиентов



Виртуальный кросс-матч

Реципиент, женщина, 65 лет

ПРА – 96%

HLA : A11,30; B49,27 C1,7

DR1,13 DRw52 DQ5,6

Профиль антител (MFI > 3000 у.е.)

- A2
- B18,35,39,41,42,45,48,50,54,55,56,57,60,61,62,64,65,67,7,71,72,75,76,78,8,81,82
- DR15,16
- DRw51

Общие данные (de novo донор-специфические антитела – ДСА)

- Появление de novo ДСА встречается у 10–20% пациентов в течение первого года после трансплантации
- Независимые предикторы
 - * Молодой возраст
 - * Несоблюдение назначений
 - * Острое клеточное отторжение
 - * Несовпадение HLA II класса (DQ, DRβ1)
- Проявления
 - * Повреждение эндотелия
 - * Острое и хроническое повреждение (антитело-зависимое отторжение – AMR)
 - * Повышенный риск потери трансплантата

Everry et al. Transplantation 2013;95(3):410-417.
 Wiebe C et al. Am J Transplant 2012;12:1157-1167.
 Lockman R et al. Transplantation 2009;87:1506-1513.

Виртуальный кросс-матч

Донор – HLA A24; B27,44 C2,5

DR4,13 DRw52,53 DQ6

Профиль антител у предполагаемого реципиента

- A2
- B18,35,39,41,42,45,48,50,54,55,56,57,60,61,62,64,65,67,7,71,72,75,76,78,8,81,82
- DR15,16
- DRw51

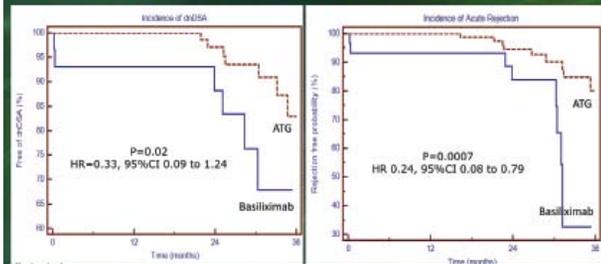
Влияние de novo образованных ДСА на течение посттрансплантационного периода

Параметр	Реципиенты			
	С ДСА, n=7 (18,4%)		Без ДСА, n=31 (81,6%)	
	абс.	% (M±σ)	абс.	% (M±σ)
Реакция отторжения	4	57,1±20,2*	2	6,4±4,3
Утрата трансплантата	3	42,9±20,2*	0	0±1,8

Сравнение между группами, p<0,05



Влияние тимоглобулина на частоту выработки de novo ДСА и развития острого отторжения трансплантата



Данные мультицентрового международного исследования (декабрь 2009 г. – ноябрь 2011 г.)

Схема иммуносупрессивной терапии у реципиентов с предшествующей сенсibilизацией к HLA с de novo образованными ДСА

- Индукция: кроличий АТГ (тимоглобулин) и (или) базиликсимаб в зависимости от выбора врача
- Подготовка к трансплантации: плазмаферез и низкие дозы внутривенного иммуноглобулина
- Поддерживающая терапия: такролимус /микофенолата мофетил/преднизолон

Выводы

- Идентификация антител реципиента позволяет выявлять неприемлемые сочетания при подборе пары донор-реципиент
- Реципиентам с антителами к антигенам донора трансплантация противопоказана
- В схему иммуносупрессивной терапии у реципиентов с предшествующей сенсibilизацией к HLA рекомендуется включать индукцию тимоглобулином

Трехлетний опыт выполнения ABO-несовместимых трансплантаций почки



А.И. Сушков, Я.Г. Мойсюк
ФГБУ «Федеральный научный центр
трансплантологии и искусственных органов
им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России
Контакты: Александр Игоревич Сушков
младший научный сотрудник
отделения клинической трансплантологии,
sushkov.transpl@gmail.com

A.I. Sushkov, Ya.G. Moysiuk
FSBI "Shumakov Scientific Centre
of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

Одним из подходов к преодолению глобального дефицита органов для трансплантации является активное использование ресурса прижизненного донорства. Однако даже при наличии родственного донора, изъявившего желание помочь своему близкому и не имеющего противопоказаний к донорству почки, не всегда удается выполнить трансплантацию. Так, по данным зарубежных и отечественных трансплантационных центров, в 20–25% случаев потенциальный родственный донор несовместим с реципиентом по группе крови. В этой ситуации возможными альтернативами могут быть: отказ от трансплантации и лечение диализом, ожидание органа от умершего донора в течение 2–3 лет или выполнение ABO-несовместимой (nABO) трансплантации.

В ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова программа трансплантации от родственного донора активно функционирует с 1999 г., к настоящему моменту выполнено более 550 операций. С 2011 г. в центре начато выполнение nABO-трансплантаций. Предпосылками к этому стали следующие обстоятельства:

- Частота отказов в родственной трансплантации почки по причине несовместимости донора

и реципиента по группе крови составляет примерно 20%.

- Увеличение количества пациентов в Листе ожидания.
- Увеличение срока ожидания трупного органа.
- Доступность препаратов для подготовки реципиента к nABO-трансплантации (ритуксимаб, внутривенный иммуноглобулин).
- Отсутствие проблем с проведением селективной иммуноадсорбции анти-A/B-антител или плазмафереза.
- Возможность интенсивного лабораторного контроля уровня анти-A/B- и анти-HLA-антител.
- Активно функционирующая программа родственной трансплантации почки.
- Положительный опыт зарубежных центров.

При подготовке реципиента к nABO-трансплантации необходимо решить две задачи: (1) добиться снижения количества анти-A/B-антител до безопасного уровня и (2) заблокировать их *de novo* образование (рис. 1). При выполнении первых трех nABO-трансплантаций почки в нашем центре мы использовали оригинальный Стокгольмский протокол (рис. 2). Однако далее нами была выдвинута идея о том, что длительность и интенсивность предоперационного кондиционирования должны зависеть от исходного

титра антигрупповых антител, и в последующих наблюдениях мы использовали собственную «персонализированную» схему подготовки (рис. 3).

Для анализа результатов нАВ0-трансплантаций были сформированы две контрольные группы из пациентов, перенесших изолированную трансплантацию почки либо от трупного, либо от родственного, совместимого по группе крови донора. Все операции были выполнены в ФНЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова в период с 1 января 2011 г. по 1 апреля 2014 г. (рис. 4).

Родственные доноры для реципиентов групп нАВ0- и АВ0-совместимой родственной трансплантации почки (РТП) были сопоставимы по основным демографическим признакам. Демографические данные реципиентов групп РТП, нАВ0 и трупной трансплантации почки (ТТП) представлены на рис. 5. Отметим, что 8 из 22 реципиентов исходно имели допустимый титр антигрупповых антител и не нуждались в проведении иммуноадсорбции или плазмафереза перед трансплантацией (рис. 6). Во всех наблюдениях кондиционирование было эффективным, и накануне трансплантации у всех пациентов группы нАВ0 титр анти-А/В-антител не превышал допустимого значения 1:8. Результаты трансплантаций приведены на рис. 7. В послеоперационном периоде пристальное внимание мы уделяли исследованию динамики сывороточного креатинина, контролю уровня антигрупповых антител и результатам гистологического и иммуногистохимического анализов биоптатов пересаженных почек.

Динамика уровня сывороточного креатинина в течение первого месяца после пересадки у пациентов групп нАВ0 (данные всех 22 реципиентов) и РТП (данные 13 случайно выбранных пациентов) представлена на рис. 8. У некоторых больных группы нАВ0 в период с 7-х по 21-е послеоперационные сутки наблюдалось повышение концентрации сывороточного креатинина. Всем этим пациентам была выполнена пункционная биопсия трансплантата, и ни в одном случае признаков отторжения зафиксировано не было. При разделении больных группы нАВ0 на подгруппы в зависимости от исходного титра анти-А/В-антител видно, что реципиенты с исходно низким титром (не более 1:8) имеют такой же профиль креатинина, как реципиенты группы РТП, а транзиторная дисфункция свойственна пациентам с исходным титром 1:128 и более (рис. 9). В настоящее время у нас нет объяснений данному феномену, и мы проводим дальнейшие исследования.

Контроль уровня антигрупповых антител является ключевым моментом в ведении реципиентов после нАВ0-трансплантации почки. В послеоперационном периоде сеансы плазмафереза или иммуноадсорбции провели 5 реципиентам: в 3 случаях процедуры были плановыми (Стокгольмский протокол), а в 2 других причиной был рост титра анти-А/В-антител до 1:16. При сравнении уровней антител до трансплантации («День 0») и непосредственно после («День 1–2») мы отметили статистически значимое снижение титра (рис. 10). Никому из пациентов в этот период не были проведены эфферентные процедуры. По-видимому, непосредственно после реперфузии антитела фиксируются в А/В-антигенах трансплантата, однако при этом они не инициируют его повреждение.

Еще одним интересным аспектом является более частая фиксация С4d-компонента компонента в стенках перитубулярных капилляров, обнаруживаемая при иммуногистохимическом исследовании: 63,3% биопсий в группе нАВ0 были С4d-положительными. При этом, так же как и большинство зарубежных центров, мы не связываем такую иммуногистохимическую картину с развитием гуморального отторжения и, по крайней мере, в течение первого месяца не рассматриваем С4d как критерий в постановке диагноза гуморального отторжения. Однако по прошествии 3 мес после трансплантации сохраняющаяся фиксация С4d, возможно, является прогностически неблагоприятным признаком (рис. 11).

Два трансплантата в группе нАВ0 были утрачены через 3 и 26 мес после операции. В первом случае причиной утраты стал рецидив у пациентки атипичного гемолитико-уремического синдрома, а во втором случае – несоблюдение больным медицинских рекомендаций через 2 года после пересадки привело к развитию острого гуморального и клеточного отторжения (обнаружены донор-специфические антитела MFI 8 000–11 000, С4d+, BANFF IB) и, несмотря на интенсивную терапию отторжения (пульс-терапия метилпреднизолоном, ритуксимаб, плазмаферез, сывороточный иммуноглобулин в высокой дозе), трансплантат был утрачен.

Выживаемость трансплантатов, рассчитанная по методу Каплана–Мейера (конечные точки – возврат на диализ или смерть пациента) в группах нАВ0, РТП и ТТП, представлена на рис. 12. Отметим, что статистически значимых различий при сравнении выживаемости трансплантатов в

группах nAB0 против РТП и nAB0 против ТТП обнаружено не было.

Полученные результаты мы считаем вполне удовлетворительными и делаем вывод о том, что:

- Выполнение nAB0-трансплантаций является закономерным развитием программ РТП почки в крупных центрах.

- Персонализированный протокол десенсибилизации позволяет не использовать высокие дозы иммуносупрессантов и в определенных случаях сокращать длительность подготовки до 5–10 сут без потери эффективности.

- Аккумуляция анти-A/B-антител в трансплантате, фиксация C4d-компонента комплемента в стенке перитубулярных капилляров и транзитное повышение креатинина в раннем посттрансплантационном периоде в большинстве

случаев не свидетельствуют об иммунологическом повреждении трансплантата и, скорее всего, отражают протекающий процесс адаптации.

- 1-, 2- и 3-летняя выживаемость почечных трансплантатов при nAB0-пересадке составляет 95,0%, 95,0% и 76,0% соответственно и статистически значимо не отличаются от выживаемости при «стандартной» совместимости по AB0 РТП (1 год – 96,4%, 2 года – 93,4%, 3 года – 93,4%; $p = 0,4334$).

- Преодоление барьера групповой несовместимости позволяет на четверть расширить пул потенциальных родственных доноров и, таким образом, повысить доступность трансплантации почки как оптимального метода заместительной почечной терапии.

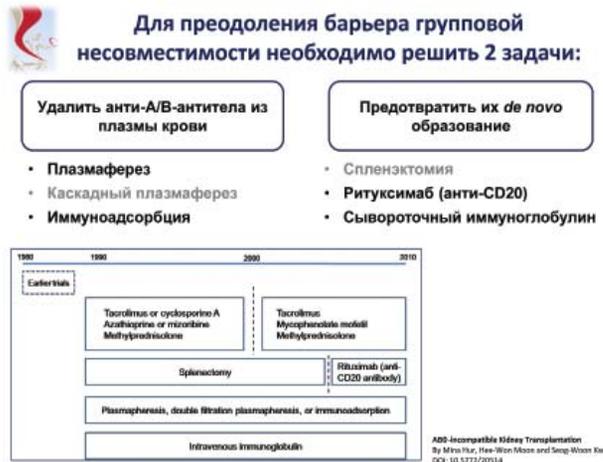


Рис. 1

Персонализированный протокол подготовки к AB0-несовместимой трансплантации почки

Исходный титр анти-A/B-антител	Доза RTX	День введения RTX	ПФ	ИА	ИГ	ИА/ПФ после трансплантации
≤ 1:8	200 – 300 мг	- 7	Нет	Нет	0,5 г/кг независимо от исходного титра за сутки до Tx	Только, если титр анти-A/B-антител ≥ 1:16
1:16 – 1:64	500 мг	- 10	Да	Нет		
≥ 1:128	375 мг/м ²	- 14	+/-	Да		

Такролимус: целевая концентрация 6–8 нг/мл
 ММФ / МФК-Na: 2000 / 1440 мг в сутки
 Метилпреднизолон: 16 мг в сутки

Рис. 3



Рис. 2



Рис. 4



Демографические данные. Реципиенты

	РТП (n = 146)	p1	наВО (n = 22)	p2	ТПП (n = 202)
Возраст реципиента, годы Медиана [25–75%]	28 [23–33]	0,2483	25 [23–31]	0,0000	39 [30–51]
Пол реципиента, n (%)					
Женский	68 (46,5)	0,6190	9 (41,0)	0,6151	94 (46,5)
Мужской	78 (53,4)		13 (59,0)		108 (53,5)
Диагноз, n (%)					
ХГН	80 (54,9)	0,8485	11 (50,0)	0,4751	122 (60,4)
ВАРИС	25 (17,1)	0,3957	6 (27,3)	0,0021	32 (16,0)
СД 1 типа	11 (7,5)	–	0 (0,0)	–	15 (7,4)
Политравма	6 (4,1)	0,6335	1 (4,5)	0,9077	13 (6,4)
Неизвестная этиология	12 (8,2)	0,7827	2 (9,1)	0,9503	14 (6,9)
Другое	12 (8,2)	0,7827	2 (9,1)	0,8652	26 (12,9)
Количество исследований с донором по комплексу HLA Медиана [25–75%]	3 [3–3]	0,8427	3 [3–3]	0,0001	4 [3–5]
Длительность диализа до трансплантации, мес Медиана [25–75%]	6 [1–20]	0,0387	10 [6–36]	0,0041	31 [17–60]
№ трансплантации, n (%)					
1	142 (97,2)	0,3787	20 (90,9)	0,6800	172 (85,1)
2	2 (1,4)	0,1431	2 (9,1)	0,9700	24 (11,9)
3	2 (1,4)	–	0 (0,0)	–	6 (3,0)

Рис. 5



Динамика креатинина в течение первого месяца после трансплантации

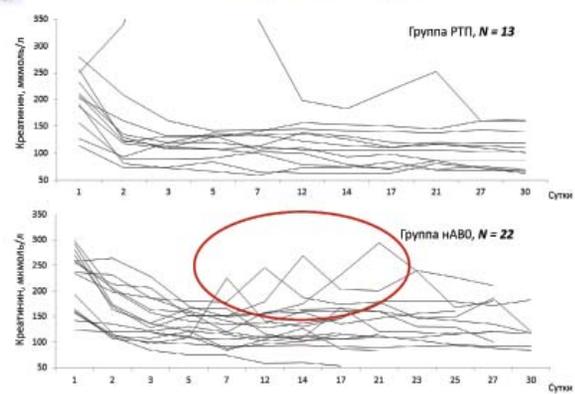


Рис. 8



ABO-несовместимости и исходный титр антител

Анти-А N = 13	Анти-В N = 9
• A → 0, n = 7	• B → 0, n = 4
• A → B, n = 4	• B → A, n = 2
• AB → B, n = 2	• AB → A, n = 3

8 из 22 реципиентов **исходно** имели допустимый уровень анти-А/В-антител

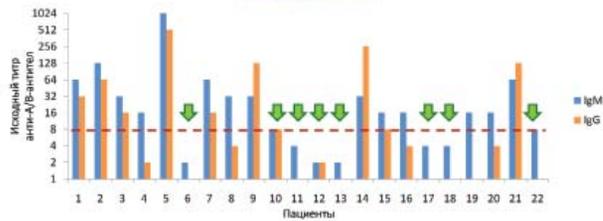


Рис. 6



Зависит ли динамика креатинина от исходного титра анти-А/В-антител?

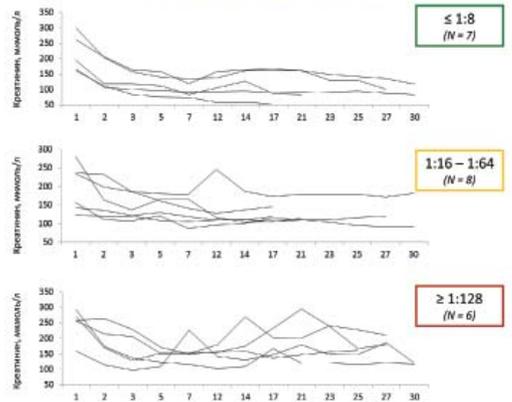


Рис. 9



Результаты трансплантаций

	РТП (n = 146)	p1	наВО (n = 22)	p2	ТПП (n = 202)
Длительность наблюдения, мес Медиана [25–75%]	19 [10–28]	0,1854	13,5 [6–25]	0,7765	16 [6–27]
Функция трансплантата, n (%)					
Нормальная	142 (97,4)	0,4320	22 (100,0)	0,0000	98 (48,5)
Спонтанная ПНФТ	2 (1,3)	–	0 (0,0)	–	93 (46,0)
2 (1,3)					11 (5,5)
Биопсия, n (%)	30 (20,5)	0,0027	11 (50,0)	0,0667	62 (30,7)
Подтвержденное биопсией острое клеточное отторжение					
IA, n	4		2		7
IB, n	2		1		7
IIA, n	1		0		3
IB, n	0		0		1
Всего, n (%)	7 (4,8)	0,1023	3 (13,6)	0,3480	16 (7,9)
Сбл ±, n (% от биопсий) (% от реципиентов)	7 (23,3) (4,8%)	0,0159 0,0000	7 (63,6) (31,8)	0,0086 0,0000	15 (24,2) (7,4)
Креатинин при выписке, мкмоль/л Медиана [25–75%]	114 [91–149]	0,4861	126 [106–135]	0,0475	143 [115–170]

Рис. 7



Изменение уровня анти-А/В-антител после трансплантации

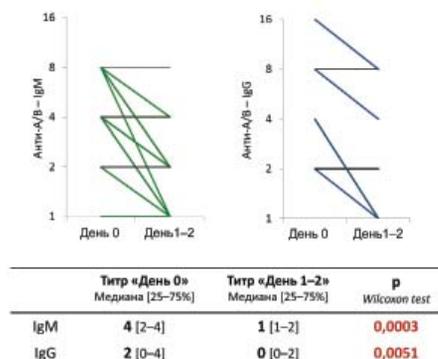


Рис. 10



Прогностическое значение C4d+ при ABO-несовместимой трансплантации

#	C4d		Срок, мес	Функция трансплантата
	< 3 мес	≥ 3 мес		
21	●	○	1	
12		●	16	Стабильная
11		●	20	Стабильная
9	● ● ● ● ●		3	Рецидив агУС → Утрата
8		●	23	Стабильная
7		● ● ●	25	BC → IA → IA → ?!
5	●	●	29	Стабильная (риск?!)
4	●		29	Стабильная
3	●	●	31	Стабильная
2	● ●	●	26	IB, DSA + → Утрата
1	● ●	●	36	Стабильная

Рис. 11



Выживаемость трансплантатов

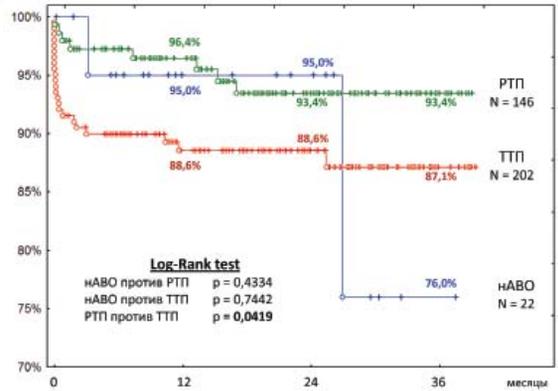


Рис. 12

Индукционная иммуносупрессия при трансплантации почки: Тимоглобулин® (обзор литературы)

А.В. Пинчук

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

Контакты: Алексей Валерьевич Пинчук, avpin@rambler.ru

Кроличий антилимфоцитарный иммуноглобулин – тимоглобулин – впервые был получен более 25 лет назад и в настоящее время является наиболее широко используемым антилимфоцитарным иммуноглобулином в трансплантации паренхиматозных органов. Тимоглобулин взаимодействует с широким диапазоном поверхностных антигенов Т-лимфоцитов, натуральных киллеров, В-лимфоцитов и плазматических клеток, а также с молекулами адгезии и рецепторами хемокинов, что приводит к длительной лимфопении. Рандомизированные исследования показали эффективность тимоглобулина в отношении профилактики острого отторжения трансплантата при пересадке почки. Экспериментальные и клинические исследования дают основание предполагать, что применение тимоглобулина может уменьшить явления ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП), снижая, таким образом, частоту случаев отсроченной функции трансплантата (ОФТ). Также данные исследования доказали преимущество тимоглобулина, связанное с минимизацией иммуносупрессии: отменой кортикостероидов и ингибиторов кальциневрина (CNI) и улучшением эффективности лечения в отношении сердечно-сосудистой системы и почек. Оптимальная кумулятивная доза тимоглобулина в режиме индукционной терапии составляет 6–7,5 мг/кг при условии мониторинга показателей лабораторных исследований крови.

На данный момент индукция тимоглобулином показана пациентам из группы высокого иммунологического риска (с повышенным риском ОФТ), а также в целях сохранения эффективности иммуносупрессии у реципиентов из группы стандартного риска, получающих терапию с использованием минимальных доз стероидов или ингибиторов CNI, либо же в случае их полной отмены.

Ключевые слова: тимоглобулин, иммуносупрессия, трансплантация почки.

Induction immunosuppression in kidney transplantation: Thymoglobulin® (a literature review)

A.V. Pinchuk

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

Rabbit anti-thymocyte immunoglobulin, Thymoglobulin, was first obtained over 25 years ago and currently it is the most widely used antilymphocytic immunoglobulin in solid organ transplantation. Thymoglobulin interacts with a broad range of surface antigens of T-lymphocytes, natural killer cells, B-lymphocytes and plasma cells, as well as, with adhesion molecules and chemokine receptors, which results in a prolonged lymphopenia. Randomized studies have shown the effect of thymoglobulin on the prevention of acute graft rejection in kidney transplant. Experimental and clinical studies suggest that the use of thymoglobulin can reduce the impact of ischemia-reperfusion injury, thus reducing the incidence of delayed graft function (DGF). These studies have also shown the thymoglobulin advantage associated with minimizing the immunosuppression: the discontinuation of corticosteroids and calcineurin inhibitors (CNI) and with the improvement of treatment effect in relation to the cardiovascular system and kidneys. Optimal cumulative dose of Thymoglobulin in induction therapy scheme makes 6–7.5 mg/kg, provided monitoring via serial blood laboratory tests is performed.

Currently, the induction with Thymoglobulin proved to be indicated for high immunological risk patients (increased DGF risk), and also for maintenance of immunosuppression effect in the standard risk group of kidney recipients receiving treatment with low doses of steroids and the calcineurin inhibitors (CNI), or in the cases of their complete withdrawal.

Keywords: Thymoglobulin, immunosuppression, renal transplantation.

Клинический потенциал антилимфоцитарных препаратов в отношении профилактики острой реакции отторжения трансплантатов солидных

органов был признан более чем 40 лет назад [1]. Разработан ряд различных препаратов на основе антилимфоцитарного (АЛГ) и антилимфоцитарного

(АТГ) глобулинов, полученных от разных видов животных. Первым препаратом, используемым в клинической практике при пересадке почки в 1966 г. Старзлом и его коллегами [2], был лошадиный АЛГ. Первичного острого отторжения не произошло при том, что АЛГ также оказался эффективным в профилактике хронического отторжения трансплантата [3].

В дальнейшем годы интенсивной научно-исследовательской работы, наконец, привели к разработке тимоглобулина, кроличьего АТГ, в исследованиях на животных продемонстрировавшего высокую эффективность в подавлении иммунного клеточного ответа. Впервые протестированный в клинических условиях в начале 1970-х гг., тимоглобулин стал доступным во Франции в 1984 г., а затем и в других странах по всему миру. В Европе и США тимоглобулин остается наиболее широко используемым препаратом АТГ.

В настоящее время хорошо известно, что тимоглобулин значительно снижает частоту случаев острого отторжения после трансплантации почки [1]. Это достигается благодаря эффективной иммуносупрессии в раннем посттрансплантационном периоде, которая обеспечивает надежную защиту почечного трансплантата у пациентов как стандартного, так и высокого иммунологического риска [4]. Однако, несмотря на большой опыт применения тимоглобулина при пересадке почки, многие аспекты его использования заслуживают дальнейшего клинико-иммунологического изучения. В клинической практике нет единого мнения касательно оптимальной дозировки, длительности лечения или категорий реципиентов трансплантатов, у которых тимоглобулин может оказаться наиболее эффективным препаратом.

В этой обзорной статье приводятся данные литературы, затрагивающие основы современных знаний об индукционной терапии с использованием тимоглобулина у пациентов с почечным трансплантатом, включая механизм действия препарата, аспекты его применения в профилактике острого отторжения и возможности влияния на ОФТ, а также протоколы минимизации иммуносупрессии с применением низких доз стероидов и ингибиторов СNI, обзор профиля безопасности препарата, практические вопросы применения тимоглобулина и клинико-лабораторного мониторинга реципиента.

В отличие от моноклональных антител, поликлональные антиtimoцитарные антитела, такие как тимоглобулин, воздействуют на широкий диапазон поверхностных антигенов Т-лимфоцитов, а также содержат антитела к антигенам клеток натуральных киллеров, антигенам В-лимфоцитов, антигенам плазматических клеток, молекулам адгезии и рецепторам хемокинов [5] (рисунок).

Иммуносупрессивная активность тимоглобулина является главным образом результатом элиминации Т-лимфоцитов. Это приводит к быстрому и глубокому уменьшению количества CD3⁺ Т-лимфоцитов в крови, однако, несмотря на обширные исследования [6], точные механизмы, с помощью которых достигается эта дозозависимая лимфопения, остаются малоизученными. Концентрация тимоглобулина, которая необходима для запуска классического каскада активации комплемента и лизиса лимфоцитов *in vitro* (> 100 мкг/мл), является труднодостижимой в условиях *in vivo* [6]. Напротив, Тимоглобулин®-индуцированный апоптоз активированных Т-клеток путем Fas/FasL-зависимого [7] и Fas/FasL-независимого [8] каскадов возникает даже при его низкой концентрации (1 мкг/мл). Элиминации Т-лимфоцитов также может способствовать антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ), так как кроличий IgG может связываться с Fc-рецепторами человека, что приводит к АЗКЦ активированных лимфоцитов *in vitro*, даже при низких концентрациях (1–10 мкг/мл). Кроме того, предполагается, что лечение тимоглобулином ведет к Т-клеточной иммунологической толерантности и подавлению активности функциональных молекул Т-клеток [9]. Как было доказано, лечение тимоглобулином макак-крабоедов вызывает дозозависимую лимфопению в крови и, в меньшей степени, в селезенке и лимфатических узлах, но не в тимусе [6].

В том же исследовании наблюдалась существенная Т-лимфоцитопения при использовании малой дозы препарата (эквивалентной 0,15–0,20 мг/кг/сут у человека) которая меньше, чем доза, применяемая в настоящее время в клинической трансплантологии. В то же время при дозе, часто используемой в клинической практике (0,8–1,0 мг/кг/сут), отмечается еще более выраженная лимфопения. Очень высокая доза (эквивалентна 3,5 мг/кг/сут) вызывает почти полную элиминацию Т-клеток в лимфатических узлах и селезенке

Т-лимфоцит	Активированный Т-лимфоцит	В-лимфоцит	Плазмоцит	Моноцит	Дендритная клетка	Антиген-представляющая клетка
CD3	CD4	CD5	CD5	CD86	HLA-DR	HLA-DR
CD4	CD4	HLA-DR	HLA-DR	CD49d	CD58	CD58
CD8	CD8	CD58	CD58	CD50	CD80	CD80
CD5	CD5	CD152	CD28	CD54	CD86	CD86
CD2	CD2	CD40	CD38	CD102	CD40	CD40
CD58	CD58	CD7		CCR5	CD50	CD50
CD28	CD28	CD80*		CCR7		CD16
CCR5	CD80	CD86*		CXCR4		
CCR7	CD86	CD6		CD45		
CXCR4	CD152		Лейкоциты	CD7		
HLA-DR	CCR5	CD11a	CD99	CD38	Другие клетки*	
CD7	CCR7	CD44	A4 интегрин		CD58	CD99
	CXCR4	CD45	CD102		CD40	CD102
	CD38	CD52	CD54		CD44	CD38
	CD6	CD49d			CD50	
		CD50			CD54	

* Эпителиальные, эндотелиальные, фибробласт.

Рисунок. Специфичность антител, определяемых в препарате Тимоглобулин®

ке [6]. Эти данные позволяют предположить, что уровень лимфопении в периферических тканях может быть связан с пиком концентрации тимоглобулина, а не с его суммарной дозой.

В дополнение к своей способности к элиминации тимоглобулин, как было доказано, также вызывает изменения функции Т-лимфоцитов, о чем свидетельствуют нарушение пролиферативного ответа клеток лимфатических узлов макаки и отрицательная модуляция поверхностных молекул Т-клеток [6].

Вместе взятые многочисленные иммунологические эффекты тимоглобулина – глубокая лимфопения, толерантность и активизация толерогенных клеток – вызвали интерес в ряде протоколов клинических исследований. Прежде всего были исследованы его эффективность в области профилактики отторжения трансплантата, кинетика и последствия вызванной тимоглобулином лимфопении в то же время вероятное стимулирование тимоглобулином функциональной толерантности может быть целью для будущих исследований.

Профилактика острого отторжения

Случаи острого отторжения продолжают оказывать негативное влияние на выживаемость трансплантата, в силу чего решающим является подавление функции лимфоцитов в течение первой недели после трансплантации. Ранее использование препаратов поликлональных АЛГ в период с 1967 по 1976 г., когда (до появления циклоспорина) АЛГ вводили в течение первых 2 нед после трансплантации почки, привело к положительной динамике показателей как выживаемости пациентов, так и функционального состояния почек, хотя и сопровождалось увеличением числа случаев сепсиса [10, 11].

Препараты АТГ проявляют большую эффективность и лучшую переносимость, нежели моноклональные антилимфоцитарные антитела ОКТ-3 [12]. Сравнивая тимоглобулин с АТГАМ¹ом (лошадиным АТГ) в рандомизированном двойном слепом исследовании пациентов с пересаженной почкой, получающих иммуносупрессию, основанную на CNI, K.L. Hardinger et al. [13] обнаружили, что тимоглобулин приводит к более высокой, чем АТГАМ, бессобытийной выживаемости (94% в

сравнении с 63%), более редким случаям острого отторжения (4% в сравнении с 25%) и более высокой выживаемости трансплантата в течение первых 5 лет после пересадки почки, сравнительные показатели которой сохраняются до 10 лет [14].

С середины 1990-х гг., препаратами выбора для индукции после трансплантации почки стали антагонисты рецепторов интерлейкина-2 (IL-2RA).

В метаанализе 71 исследования одногодичный относительный риск острого отторжения после индукции с применением IL-2RA в сравнении с отсутствием индукции был установлен на уровне 0,67 (95%, ДИ: 0,59–0,76) [15]. У пациентов со стандартным иммунологическим риском [4, 16, 17] показатели острого отторжения, выживаемости пациента и трансплантата представляются сходными при индукции как IL-2RA, так и тимоглобулином, независимо от типа поддерживающей схемы лечения, но с лучшей переносимостью в случае индукции IL-2RA [15, 18]. В двух крупных рандомизированных исследованиях проводили сравнение индукции с применением тимоглобулина и IL-2RA у пациентов с высоким иммунологическим риском [4]. В этих условиях касательно профилактики острого отторжения в целом и стероидорезистентного острого отторжения индукция тимоглобулином превосходила индукцию IL-2RA, но приводила к большему числу случаев бактериальных инфекций [4]. Уменьшение количества случаев острого отторжения в течение одного года после трансплантации подтвердилось и в течение последующих 5 лет наблюдений с аналогичными показателями выживаемости пациента и трансплантата [19]. Интересно, что субпопуляционный анализ одного из этих рандомизированных исследований дал основание предполагать, что преимущество индукции тимоглобулином в сравнении с IL-2RA, с точки зрения уменьшения случаев острого отторжения, может скорее относиться к реципиентам донорских трансплантатов со стандартными критериями риска, нежели к пациентам, получающим почку от доноров с расширенными критериями [20].

Сравнительная эффективность индукции тимоглобулином и IL-2RA также была исследована Сетью заготовки и трансплантации органов (OPTN) в ретроспективном анализе данных реестра из 19 137 реципиентов, получивших почечный трансплантат в течение 2001–2005 гг. [21]. Пациентам назначали или индукцию тимоглобулином, базиликсимабом, или только поддер-

живающую схему лечения такролимусом и мофетила микофенолатом (ММФ), со стероидами или без них. При оценке эффективности в качестве комбинированной конечной точки, включающей в себя острое отторжение трансплантата, потерю трансплантата или смерть, было получено снижение относительного риска на 22% при применении тимоглобулина по сравнению с базиликсимабом (0,78, 95%, ДИ: 0,69–0,87) в сравнении с отсутствием индукции (0,64, 95%, ДИ: 0,58–0,71) среди пациентов, получавших стероиды; с еще большим уменьшением риска в сравнении с результатами использования базиликсимаба у пациентов, не принимавших стероиды при выписке из больницы, хотя статистическая значимость была пограничной (0,66, 95%, ДИ: 0,44–1,00).

Тимоглобулин и отсроченная функция трансплантата

Ишемия и поражение системы микроциркуляции, обусловленные ИРП, являются неизбежным следствием при трансплантации паренхиматозного органа. Лейкоциты служат причиной многих патофизиологических изменений при ИРП, включая активацию лейкоцитарных молекул адгезии, которая приводит к инфильтрации реперфузированной ткани и апоптозу, а также медиации цитотоксических эффектов [22]. В дополнение к лейкоцитам Т-лимфоциты были недавно идентифицированы как важные клеточные медиаторы при ИРП [23]. Тимоглобулин дает возможность профилактики ИРП посредством подавления активации и адгезии воспалительных клеток и медиаторов, а также вследствие развития лейко- и лимфопении. Как было доказано, препараты АТГ модифицируют поверхностные антигены лейкоцитов и блокируют молекулы адгезии, угнетая посттрансплантационную адгезию лейкоцитов к эндотелию капилляров [22], уменьшая лейкоцитарную инфильтрацию [24], ингибируя провоспалительные медиаторы, которые участвуют в механизмах поражения эндотелиальных клеток [5], и ограничивая апоптоз реперфузированной ткани [25]. Тимоглобулин действует на ряд лейкоцитарных мишеней и эндотелиальных клеточных маркеров [26]. В клиническом отношении W.C. Goggins et al. [27] сообщили, что интраоперационное введение тимоглобулина до начала реперфузии значительно снижает частоту ОФТ по сравнению с послеоперационным введением (3,5% в сравнении с 14,8%; $p < 0,05$), а также улучшает функцию почек к 10-м и 14-м сут после трансплантации, при этом длительность

пребывания больного в стационаре уменьшается. Применение индукции тимоглобулином у пациентов с риском развития ОФТ может быть эффективным методом, позволяющим отсрочить начало лечения СНИ, с целью увеличения вероятности восстановления функции трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде. В случае индукции IL-2RA преимущество в отношении частоты случаев ОФТ или острого отторжения в сравнении с немедленным введением СНИ не достигается [28].

Отмена или отказ от приема кортикостероидов

Длительная терапия кортикостероидами связана с целым рядом побочных эффектов, включающих в себя поражения кожи, остеопороз, артериальную гипертензию, сахарный диабет и дислипидемию, поэтому минимизация дозы кортикостероидов является оптимальной стратегией.

Благодаря эффективности тимоглобулина в профилактике острого клеточного отторжения и предотвращении долгосрочных иммунологических последствий, было исследовано его применение с целью облегчения ранней отмены кортикостероидов. В крупном двойном слепом рандомизированном исследовании частоту случаев острого отторжения оценивали у 500 пациентов, получавших тройную терапию с применением циклоспорина, ММФ и стандартных режимов приема кортикостероидов или половинной дозы стероидов в течение 3 мес с последующей их отменой [29]. Только 34% реципиентов назначали тимоглобулин или ОКТ-3, и на 6-м мес исследования частота случаев подтвержденного биопсией острого отторжения была значительно выше в группе низкой дозы/досрочного завершения терапии глюкокортикостероидами (23% в сравнении с 14% в группе со стандартным режимом приема кортикостероидов; $p = 0,008$) с расхождением, сохраняющимся до 12-го мес (25% в сравнении с 15%) в целом по всей исследуемой популяции. Однако в подгруппах пациентов, которые получали индукцию тимоглобулином, частота случаев острого отторжения была сходной независимо от режима приема кортикостероидов (13,4% в группе низкой дозы/досрочного завершения терапии в сравнении с 11,5% в группе стандартной терапии кортикостероидами; $p = N/A$) [29]. Эти данные впервые дали возможность предположить, что минимизация приема стероидов возможна без прироста частоты острого отторжения, если пациенты получали индукционную

терапию тимоглобулином. Такие осложнения, как цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ), катаракта, впервые выявленный сахарный диабет и асептический некроз, значительно реже встречаются у пациентов, получающих лечение без кортикостероидов, вызывая интерес к такой тактике лечения [29].

В другом рандомизированном исследовании с участием 151 реципиента почечных трансплантатов от живых доноров ранняя отмена кортикостероидов на 8-е сут с проведением индукции тимоглобулином привела к такой же частоте возникновения острого отторжения, которая наблюдалась при стандартной терапии кортикостероидами, но без индукции (13,9% в сравнении с 19,4%; не значимо) [30].

Взятые в совокупности данные результаты позволяют предположить, что применение тимоглобулина в протоколах минимизации приема кортикостероидов, в частности ранняя отмена в течение первой недели после трансплантации почки может привести к улучшению клинических результатов без повышения показателей частоты возникновения острого отторжения.

Отмена или отказ от приема ингибиторов кальциневрина

Применение в клинической практике препаратов из группы СНИ позволило уменьшить показатели частоты возникновения острого отторжения и способствовало улучшению показателей краткосрочной выживаемости почечного трансплантата, но не оказало большого влияния на показатели долгосрочной выживаемости из-за нежелательных явлений, таких как нефротоксичность, злокачественные новообразования и сердечно-сосудистые заболевания. После предварительных исследований, в которых индукция тимоглобулином продемонстрировала хорошие результаты в рамках протоколов с редукцией дозы СНИ, в частности, у пациентов, получивших почечные трансплантаты от субоптимальных доноров [31, 32], в трех проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях использовали индукцию тимоглобулином для ускорения полной отмены СНИ у реципиентов, принимающих сиролimus. В исследовании M. Büchler et al. 150 пациентов с впервые пересаженным почечным трансплантатом были рандомизированы на получающих сиролimus без применения СНИ и получающих стандартную схему с использованием циклоспорина. Обеим группам назнача-

ли ММФ и кортикостероиды [33]. Все больные получали тимоглобулин в течение 5 сут. Через 12 мес после трансплантации показатели выживаемости пациентов и трансплантатов были одинаковы в обеих группах (97% в сравнении с 97% и 90% в сравнении с 93% для групп, принимающих сиролимус и циклоспорин, соответственно). Кортикостероиды отменили, как и планировалось, через 6 мес более чем у 80% пациентов в обеих группах. Частота случаев подтвержденного биопсией острого отторжения была низкой и сходной в обеих группах (14,3% в группе сиролимуса в сравнении с 8,6% в группе циклоспорина; $p = 0,30$). То же можно отметить и в отношении тяжести проявлений. Через 12 мес функция почек, если судить по расчетной скорости клубочковой фильтрации – СКФ (формула Нанкивелла), не различалась между группами в целом по всей исследуемой популяции. Однако среди пациентов, которые продолжили лечение, СКФ через 12 мес была значительно выше ($68,7 \pm 19$ мл/мин в сравнении с $60,1 \pm 13,8$ мл/мин) с разницей в 8 мл/мин и была отмечена уже через 2 мес после трансплантации [33]. Через 5 лет после трансплантации позитивная динамика сохранилась, да и вообще стала более выраженной (средняя расчетная СКФ – $63,8 \pm 21,9$ мл/мин у сиролимуса против $46,6 \pm 18,2$ мл/мин у циклоспорина; $p < 0,01$). При этом не было выявлено статистического расхождения между двумя группами в частоте развития позднего острого отторжения (два пациента в группе сиролимуса в сравнении с шестью в группе циклоспорина с подтвержденным биопсией острым отторжением; $p = 0,28$) или в появлении анти-HLA-антител [34]. Семьдесят семь процентов больных, получающих сиролимус, и 72% из рандомизированных на циклоспорин не принимали кортикостероиды в течение 5 лет.

В последующем исследовании D. Glotz et al. [35] с участием 141 пациента с почечным трансплантатом сравнивались эффективность и безопасность режима приема сиролимуса без применения CNI со стандартной схемой лечения такролимусом. Все пациенты в группе сиролимуса в течение первых 5 сут после трансплантации получали тимоглобулин, в то время как реципиентам, принимавшим такролимус, назначали тимоглобулин только в случае ОФТ. При однолетнем последующем наблюдении частота подтвержденного биопсией острого отторжения была одинакова в обеих группах, но случаи потери трансплантата отмечались значительно чаще в группе сиролимуса в сравнении с группой

такролимуса. Однако у пациентов с функционирующими трансплантатами функция почек была значительно выше в группе сиролимуса в течение 9 мес наблюдения [35].

В противоположность этим данным, полученным с применением индукции тимоглобулином, два крупных рандомизированных исследования, посвященные схемам лечения с отказом от CNI, в которых использовали индукцию IL-2RA (исследования SYMPHONY [36] и ORION [37]), продемонстрировали неутешительные результаты. Во всех случаях частота подтвержденного биопсией острого отторжения была существенно выше в группе отказа от применения CNI (37,2% и 31,3% через год в исследованиях SYMPHONY и ORION соответственно), что подвигло организаторов исследования ORION к исключению пациентов из группы, где CNI не применяли.

Это несоответствие между эффективностью режимов без использования CNI в сочетании с применением mTOR-ингибиторов и индукции тимоглобулином или IL-2RA дает основание предполагать, что иммуносупрессивная активность тимоглобулина, а не препаратов IL-2RA, является достаточным основанием для отказа от приема CNI в течение первых недель после трансплантации, когда риск развития отторжения самый высокий.

Прием тимоглобулина

Профилактика острого отторжения. Какова оптимальная доза? Данные, полученные при исследованиях на низших приматах, где тимоглобулин вводили в диапазоне доз 1–20 мг/кг, показали, что и лимфоцитопения в периферической крови и элиминация Т-клеток в селезенке и лимфатических узлах зависят от дозы [6]. Однако, несмотря на долгую историю использования тимоглобулина для профилактики отторжения после трансплантации почки, оптимальный режим дозирования в этой ситуации до сих пор не определен. Это отражено в инструкции производителя по медицинскому применению препарата, где рекомендуемая доза составляет 1–1,5 мг/кг/сут в течение 2–9 сут после трансплантации [38], в результате чего кумулятивная доза равняется 2–13,5 мг/кг. Кумулятивная доза со временем снизилась и в настоящее время составляет примерно 6–7,5 мг/кг.

В клинических исследованиях, с точки зрения эффективности и безопасности, превосходные результаты показала кумулятивная доза, состав-

ляющая 6–7,5 мг/кг [7, 39, 40]. Недавний ретроспективный обзор 188 трансплантаций почек доказал, что раннее острое отторжение развивается чаще, если кумулятивная доза тимоглобулина составляет менее 6 мг/кг [41]. Напротив, применение высоких доз (1,5 мг/кг/сут в течение 9 сут, т.е. в сумме 13,5 мг/кг) связано с высокой частотой случаев инфекционных заболеваний, особенно ЦМВ-инфекции. Трехдневный режим приема, как было замечено, также эффективен и безопасен, как и 7-дневный, со снижением случаев первичной госпитализации, однако исследование не было рандомизированным, а контрольные группы были историческими.

Какова оптимальная продолжительность терапии? Продолжительность применения тимоглобулина варьирует в различных центрах с использованием различной длительности курса терапии – менее, чем 4 сут, 4–7-суточных длительных курсов или более, – но в целом со временем продолжительность терапии снизилась и в настоящее время, как правило, длится 3–5 сут [42]. Когда следует начинать введение тимоглобулина? С целью минимизации риска развития ОФТ первую дозу тимоглобулина можно вводить во время операции [37]. Доказательства того, что такой подход снижает риск развития ОФТ у пациентов, принимающих тимоглобулин, все еще противоречивы, так что послеоперационное введение также приемлемо (см. «Тимоглобулин и ОФТ»).

С целью уменьшения риска острых реакций, вызванных инфузией препарата, рекомендовано введение тимоглобулина в виде внутривенной инфузии через высокопоточную вену (центральную вену или артериовенозную фистулу) в течение как минимум 6 ч для первой инфузии и не менее 4 ч для последующих доз. Это является стандартным подходом к индукционной терапии.

Особые ситуации

Лечение острого отторжения. Тимоглобулин часто рассматривают в качестве препарата для лечения тяжелого или устойчивого к стероидам отторжения. Рекомендованную дозу для лечения острого отторжения – 1,5 мг/кг/сут в течение 7–14 сут – вводят путем внутривенной инфузии с использованием высокопоточной вены в течение как минимум 6 ч для первой инфузии и по меньшей мере 4 ч в последующие дни лечения.

Тимоглобулин и пересадка почки в педиатрии. У детей в качестве индукционной терапии приме-

няли дозу 1,5–2,5 мг/кг 1 раз в сутки в течение 5–10 сут [43–46]. Относительно короткий (5-дневный) курс в дозе 1,5 мг/кг/сут может быть эквивалентен по эффективности более длительному режиму приема [45], однако данные немногочисленны.

Контроль и безопасность. При отсутствии стандартного режима дозирования и продолжительности приема тимоглобулина необходимо мониторировать как его кратковременные, так и долгосрочные гематологические и иммунологические эффекты. В краткосрочной перспективе определение уровня лимфопении дает возможность для регулирования суточной дозы препарата. Элиминацию Т-клеток крови можно оценивать либо количеством лейкоцитов в крови, либо с помощью проточного цитометрического анализа субпопуляций Т-лимфоцитов. Наиболее широко используемым тестом является подсчет количества CD3+ Т-клеток, проводимый ежедневно или 3 раза в неделю. Цель состоит в том, чтобы сохранить количество лимфоцитов на уровне менее 200/мм³ и (или) CD3+ Т-клеток – на уровне менее 20/мм³. Принято считать, что при введении тимоглобулина этот уровень лимфопении соотносится с отсутствием острого клеточного отторжения. Возможные причины недостижения адекватной лимфопении включают в себя повторную трансплантацию или наличие антител против тимоглобулина. В случае выявления чрезмерной лимфопении необходима корректировка дозы тимоглобулина. Дозу следует уменьшить вдвое, если количество лейкоцитов снижается до 2000–3000/мм³, с возможным досрочным завершением терапии тимоглобулином при падении количества клеток ниже 2000/мм³, как указано в инструкции по применению препарата.

Тимоглобулин хорошо переносится, не вызывает анафилаксии или местных реакций в месте введения [40]. Тем не менее, инфузионные реакции, которые не должны влиять на принятие решений в отношении дозы и длительности лечения тимоглобулином, такие как лихорадка или сыпь, лейкопения и тромбоцитопения, наблюдаются у 25% пациентов. Наиболее частое зарегистрированное нежелательное явление – умеренная лихорадка в течение первых 3 сут введения, связанная с высвобождением цитокинов. Респираторные симптомы, которые могут быть вызваны высвобождением цитокинов, относительно редки (2,5%) [40]. Гематологические явления, такие как тромбоцитопения (< 50 x 10⁹/л), встречаются со сходной частотой и обычно

Тимоглобулин®

Кроличий антитимоцитарный иммуноглобулин



SANOFI ONCOLOGY 

ЗАО «Санофи Россия», 125009 Москва, ул.Тверская д.22
Тел.: (495) 721 14 00. Факс: (495) 721 14 11,
www.sanofi.ru

не требуют прекращения приема препарата. Рекомендуются, однако, уменьшать дозу препарата вдвое, если количество тромбоцитов снижается до $50\,000\text{--}75\,000/\text{мм}^3$, и прекращать его введение при показателе ниже $50\,000/\text{мм}^3$.

Сывороточная болезнь с лихорадкой и артралгией, сыпью и лимфаденопатией или без них, возникающая на 7–11-е сут после трансплантации, как сообщалось, встречалась в 7,5% случаев в 1990-х гг. [40]; однако в настоящее время из-за снижения суммарных доз и меньшей продолжительности введения она возникает реже (0,25%) [47]. Сывороточная болезнь чаще наблюдается у пациентов, ранее получавших тимоглобулин, а еще чаще – у больных, имеющих ее в анамнезе. Обычно сывороточная болезнь купируется высокими дозами кортикостероидов [47].

Хорошо известна связь между антилимфоцитарной терапией и вирусными инфекциями. После лечения тимоглобулином, как сообщалось, возрастают частота случаев и тяжесть проявления ЦМВ-инфекции и пневмоцистной пневмонии, особенно у пациентов, не получавших профилактическую терапию [48]. Одно маленькое проспективное исследование [49] дало возможность предположить связь между тимоглобулином и ВК-полиомавирусной инфекцией. Это может быть особенно актуально у пациентов, получающих высокую дозу тимоглобулина ($> 500\text{ мг}$), поэтому рекомендуется проверка на ВК-полиомавирусную инфекцию в течение как минимум 6 мес после трансплантации [50]. Влияние высоких доз тимоглобулина не является неожиданным, так как репликация ВК и нефропатия соотносятся с высокой интенсивностью иммуносупрессии [49]. Пневмония, вызванная микроорганизмами класса пневмоцист, также отмечена у пациентов, получающих индукцию тимоглобулином [48]. Сохраняющаяся в течение 3 мес после трансплантации CD4^+ Т-клеточная лимфопения ($< 300/\text{мм}^3$) может потребовать длительной противовирусной и противопневмоцистной (*Pneumocystis carinii*) профилактики, а также пересмотра режима поддерживающей иммуносупрессивной терапии. Тем не менее, основываясь на вышеперечисленных данных, можно сказать, что адекватная профилактика инфекционных осложнений позволяет значительно минимизировать риск их возникновения.

Влияние CD4^+ Т-клеточной лимфопении на риск развития злокачественных новообразований остается спорным, что связано с увеличением частоты случаев некоторых [51], но не всех

[52] типов злокачественных новообразований. Проспективные исследования посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний у пациентов с почечным трансплантатом, получавших тимоглобулин, отсутствуют. D. Tribaudin et al. [53] сообщили, что в последовательном анализе субпопуляций CD4^+ и CD8^+ за 10-летний период наблюдений раннее выявление низкого количества CD4^+ клеток имело менее значительное прогностическое значение для злокачественных новообразований в сравнении с возрастом и сроком жизни трансплантата.

Заключение

Данные литературы свидетельствуют о том, что благодаря своему уникальному механизму действия, эффективности и хорошему профилю безопасности, тимоглобулин был и остается важнейшим препаратом в арсенале иммуносупрессивных средств. Основываясь на экспериментальных и клинических исследованиях, накопленных за последнее десятилетие, стало возможным рассмотреть вопрос об использовании тимоглобулина с позиции преимуществ, которые можно получить в конкретных условиях.

Во-первых, есть существенные доказательства того, что тимоглобулин может быть препаратом выбора для реципиентов из группы высокого иммунологического риска (например, в случае сенсibilизации и многократных трансплантаций), а также для пациентов, получающих трансплантат от доноров с расширенными критериями и высоким риском ОФТ. В последнее время трансплантация почки от асистолического донора является причиной поражения реципиентов ИРП при высокой частоте случаев развития ОФТ (примерно 50%, но в ряде случаев до 80%). В этих условиях лимфопения, вызванная тимоглобулином во время трансплантации, может уменьшить степень повреждения тканей. Во-вторых, можно утверждать, что индукция тимоглобулином может быть необходимой для плановой минимизации (после трансплантации) использования как стероидов, так и CNI. По сравнению с применением ингибиторов IL-2RA индукция элиминирующими препаратами эффективнее снижает риск развития острого отторжения, связанного с минимизацией иммуносупрессии, что убедительно подтверждено многими исследованиями. Минимизация приема стероидов или CNI, крайне желательная в определенных ситуациях (например, у пожилых реципиентов или при

трансплантации органов от доноров с расширенными критериями), при условии использования тимоглобулина способна обеспечить ожидаемые

преимущества без снижения степени иммунологической безопасности.

Литература

1. Rabbit antithymocyte globulin (Thymoglobulin®): 25 years and new frontiers in solid organ transplantation and haematology / A.O. Gaber, A.P. Monaco, J.A. Russell [et al.] // *Drugs*.– 2010.– Vol. 70, N.6.– P. 691–732.
2. Starzl, T.E. Heterologous antilymphocyte globulin / T.E. Starzl // *N. Engl. J. Med.*– 1968.– Vol. 279, N.13.– P. 700–703.
3. The use of antilymphocyte globulin in human renal homotransplantations / T.E. Starzl, K.A. Porter, Y. Iwasaki [et al.] // *Antilymphocyte Serum* / eds. G. Wolstenholme, M. O'Connor.– London: J & A Churchill Ltd, 1967.– P. 4–34.
4. Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation / D.C. Brennan, J.A. Daller, K.D. Lake [et al.] // *N. Engl. J. Med.*– 2006.– Vol. 355, N.19.– P. 1967–1977.
5. Bonnefoy-Bérard, N. Antibodies against functional leukocyte surface molecules in polyclonal antilymphocyte and antithymocyte globulins / N. Bonnefoy-Bérard, C. Vincent, J.P. Revillard // *Transplantation*.– 1991.– Vol. 51, N.3.– P. 669–673.
6. Mechanisms involved in antithymocyte globulin immunosuppressive activity in a nonhuman primate model / X. Préville, M. Flacher, B. Lemauff [et al.] // *Transplantation*.– 2001.– Vol. 71, N.3.– P. 460–468.
7. Induction of Fas (Apo-1, CD95)-mediated apoptosis of activated lymphocytes by polyclonal antithymocyte globulins / L. Genestier, S. Fournel, M. Flacher [et al.] // *Blood*.– 1998.– Vol. 91, N. 7.– P. 2360–2368.
8. Cathepsin-B-dependent apoptosis triggered by antithymocyte globulins: a novel mechanism of T-cell depletion / M.C. Michallet, F. Saltel, X. Preville [et al.] // *Blood*.– 2003.– Vol. 102, N.10.– P. 3719–3726.
9. Merion, R.M. Partial T-cell activation and anergy induction by polyclonal antithymocyte globulin / R.M. Merion, T. Howell, J.S. Bromberg // *Transplantation*.– 1998.– Vol.65, N.11.– P. 1481–1489.
10. Clinical evaluation of equine antithymocyte globulin in recipients of renal allograft: analysis of survival, renal function, rejection, histocompatibility, and complications / A.G. Diethelm, J.S. Aldrete, J.F. Shaw [et al.] // *Ann. Surg.*– 1974.– Vol. 180, N.1.– P. 20–28.
11. Seven years' experience with antilymphoblast globulin for renal transplantation from cadaver donors / J.S. Najarian, R.L. Simmons, R.M. Condie [et al.] // *Ann. Surg.*– 1976.– Vol. 184, N.3.– P. 352–368.
12. Uslu, A. Treatment of first acute rejection episode: systematic review of level I evidence / A. Uslu, A. Nart // *Transplant. Proc.*– 2011.– Vol. 43, N.3.– P. 841–846.
13. Fiveyear follow up of thymoglobulin versus ATGAM induction in adult renal transplantation / K.L. Hardinger, M.A. Schnitzler, B. Miller [et al.] // *Transplantation* 2004.– Vol. 78, N.1.– P. 136–141.
14. 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.
15. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients / A.C. Webster, L.P. Ruster, R. McGee [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.*– 2010.– N.1.– CD003897.
16. A randomized trial of three renal transplant induction antibodies: early comparison of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroid dosing, and newer immune-monitoring / G. Ciancio, G.W. Burke, J.J. Gaynor [et al.] // *Transplantation*.– 2005.– Vol. 80, N.4.– P. 457–465.
17. CMV infections after two doses of daclizumab versus thymoglobulin in renal transplant patients receiving mycophenolate mofetil, steroids and delayed cyclosporine A / R. Abou-Ayache, M. Bchler, P. Lepogamp [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.*– 2008.– Vol. 23, N.6.– P. 2024–2032.
18. Interleukin-2 receptor antagonist induction in modern immunosuppression regimens for renal transplant recipients / F. Vincenti, A. de Andrés, T. Becker [et al.] // *Transplant Int.*– 2006.– Vol. 19, N.6.– P. 446–457.
19. Brennan, D.C. Long-term results of rabbit antithymocyte globulin and basiliximab induction / D.C. Brennan, M.A. Schnitzler // *N. Engl. J. Med.*– 2008.– Vol. 359, N.16.– P. 1736–1738.
20. Hardinger, K.L. Rabbit antithymocyte globulin is more beneficial in standard kidney than in extended donor recipients / K.L. Hardinger, D.C. Brennan, M.A. Schnitzler // *Transplantation*.– 2009.– Vol. 87, N.9.– P. 1372–1376.
21. Early outcomes of thymoglobulin and basiliximab induction in kidney transplantation: application of statistical approaches to reduce bias in observational comparisons / L.M. Willoughby, M.A. Schnitzler, D.C. Brennan [et al.] // *Transplantation*.– 2009.– Vol. 87, N.10.– P. 1520–1529.
22. Thymoglobulin and ischemia reperfusion injury in kidney and liver transplantation / A. Mehrabi, Z.A. Mood, M. Sadeghi [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.*– 2007.– Vol.22, Suppl 8.– viii54- viii60.
23. Huang, Y. Ischemia-reperfusion and immediate T-cell responses / Huang Y., Rabb H., Womer K.L. // *Cell. Immunol.*– 2007.– Vol.248, N.1.– P. 4–11.
24. Influence of polyclonal antithymocyte globulins upon ischemia-reperfusion injury in a non-human primate model / A. Beiras-Fernandez, D. Chappell, C. Hammer, E. Thein // *Transplant. Immunol.*– 2006.– Vol. 15, N.4.– P. 273–279.
25. Polyclonal anti-thymocyte globulins influence apoptosis in reperfused tissues after ischemia in a non-human primate model / A. Beiras-Fernandez, E. Thein, D. Chappell [et al.] // *Transplant. Int.*– 2004.– Vol. 17, N.8.– P. 453–457.
26. Mueller, T.F. Mechanisms of action of Thymoglobulin / T.F. Mueller // *Transplantation*.– 2007.– Vol. 84, Suppl. 11.– S.5–S.10.

27. A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative Thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients / W.C. Goggin, M.A. Pascual, J.A. Powelson [et al.] // *Transplantation*.– 2003.– Vol. 76, N.5.– P. 798–802.
28. Impact of early or delayed cyclosporine on delayed graft function in renal transplant recipients: a randomized, multicenter study / Kamar N, Garrigue V, Karras A [et al.] // *Am. J. Transplant.*– 2006.– Vol. 6, N.5.– Pt. 1.– P. 1042–1048.
29. Could steroids be withdrawn in renal transplant patients sequentially treated with ATG, cyclosporine, and cellcept? One-year results of a double-blind, randomized, multicenter study comparing normal dose versus low-dose and withdrawal of steroids. M 55002 French Study Group / Y. Lebranchu, P. Aubert, F. Bayle [et al.] // *Transplant. Proc.*– 2000.– Vol. 32, N.2.– P. 396–397.
30. Study Investigators. A prospective, randomized, multicenter study evaluating early corticosteroid withdrawal with Thymoglobulin in living-donor kidney transplantation / E.S. Woodle, V.R. Peddi, S. Tomlanovich [et al.] // *Clin. Transplant.*– 2010.– Vol. 24, N.1.– P. 73–83.
31. Kidney transplantation with rabbit antithymocyte globulin induction and sirolimus monotherapy / S.J. Swanson, D.A. Hale, R.B. Mannon [et al.] // *Lancet.*– 2002.– Vol. 360.– P. 1662–1664.
32. Calcineurin inhibitor-free immunosuppression based on antithymocyte globulin and mycophenolate mofetil in cadaveric kidney transplantation: results after 5 years / J.M. Grinyó, S. Gil-Vernet, J.M. Cruzado [et al.] // *Transplant. Int.*– 2003.– Vol. 16, N.11.– P. 820–827.
33. Sirolimus versus cyclosporine in kidney recipients receiving thymoglobulin, mycophenolate mofetil and a 6-month course of steroids / M. Béchler, S. Caillard, S. Barbier [et al.] // *Am. J. Transplant.*– 2007.– Vol. 7, N.11.– P. 2522–2531.
34. Five-year results of a randomized trial comparing de novo sirolimus and cyclosporine in renal transplantation: the Spiesser study / Y. Lebranchu, R. Snanoudj, O. Toupance [et al.] // *Am. J. Transplant.*– 2012.– Vol. 12, N.7.– P. 1801–1810.
35. Thymoglobulin induction and sirolimus versus tacrolimus in kidney transplant recipients receiving mycophenolate mofetil and steroids / D. Glotz, B. Charpentier, D. Abramovicz [et al.] // *Transplant.*– 2010.– Vol. 89, N.12.– P. 1511–1517.
36. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation / H. Ekberg, H. Tedesco-Silva, A. Demirbas [et al.] // *N. Engl. J. Med.*– 2007.– Vol. 357, N.25.– P. 2562–2575.
37. The ORION Study: comparison of two sirolimus-based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients / S.M. Flechner, M. Glyda, S. Cockfield [et al.] // *Am. J. Transplant.*– 2011.– Vol. 11, N.8.– P. 1633–1644.
38. Thymoglobulin 25 mg powder for solution for infusion: summary of product characteristics [Electronic resource].– URL: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20799/SPC>.
39. A randomized, double-blinded comparison of Thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients / D.C. Brennan, K. Flavin, J.A. Lowell [et al.] // *Transplantation*.– 1999.– Vol. 67, N.7.– P. 1011–1018.
40. Induction therapy by anti-thymocyte globulin (rabbit) in renal transplantation: a 1-yr followup of safety and efficacy / M. Béchler, B. Hurault de Ligny, C. Mavec [et al.] // *Clin. Transplant.*– 2003.– Vol. 17, N.6.– P. 539–545.
41. Small thymoglobulin dose adjustments have profound impact on early rejections in renal transplantation / D. Tsapepas, S. Mohan, R.J. Crew [et al.] // *Am. J. Transplant.*– 2011.– Vol. 11, Suppl. 2.– Abst. 389.
42. Hardinger, K.L. Rabbit antithymocyte globulin induction therapy in adult renal transplantation / K.L. Hardinger // *Pharmacotherapy*.– 2006.– Vol. 26, N.12.– P. 1771–1783.
43. Thymoglobulin versus ATGAM induction therapy in pediatric kidney transplant recipients: a single-center report / S. Khositseth, A. Matas, M.E. Cook [et al.] // *Transplantation*.– 2005.– Vol. 79, N.8.– P. 958–963.
44. Decreased incidence of acute rejection in adolescent kidney transplant recipients using antithymocyte induction and triple immunosuppression / J.J. Schwartz, M.B. Ishitani, J. Weckwerth [et al.] // *Transplantation*.– 2007.– Vol. 84, N.6.– P. 715–721.
45. Comparison of polyclonal induction agents in pediatric renal transplantation / P.D. Brophy, S.E. Thomas, K.D. McBryde, T.E. Bunchman // *Pediatr. Transplant.*– 2001.– Vol. 5, N.3.– P. 174–178.
46. Rabbit antithymocyte globulin as induction immunotherapy for pediatric deceased donor kidney transplantation / M.H. Kamel, P. Mohan, D.M. Little [et al.] // *J. Urol.*– 2005.– Vol. 174, N.2.– P. 703–707.
47. Serum sickness after treatment with rabbit antithymocyte globulin in kidney transplant recipients with previous rabbit exposure / R. Boothpur, K.L. Hardinger, R.M. Skelton [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.*– 2010.– Vol. 55, N.1.– P. 141–143.
48. Issa, N. Infectious complications of antilymphocyte therapies in solid organ transplantation / N. Issa, J.A. Fishman // *Clin. Infect. Dis.*– 2009.– Vol. 48, N.6.– P. 772–786.
49. Epidemiology of BK virus in renal allograft recipients: independent risk factors for BK virus replication / D. Dadhania, C. Snopkowski, R. Ding [et al.] // *Transplantation*.– 2008.– Vol. 86, N.4.– P. 521–528.
50. Total rabbit ATG dose is a risk factor for onset of BK viremia in kidney transplant recipients / T.R. Srinivas, J. Schold, G. Guerra [et al.] // *Am. J. Transplant.*– 2007.– Vol. 7, Suppl. 2.– P. 235.
51. Lymphocyte subsets and assessment of cancer risk in renal transplant recipients / D. Ducloux, P.L. Carron, G. Motte [et al.] // *Transplant. Int.*– 2002.– Vol. 15, N.8.– P. 393–396.
52. Long-term kinetics of a T-lymphocytes subset in kidney transplant recipients: relationship with posttransplant malignancies / F. Glowacki, M. AL Morabiti, A. Lionet [et al.] // *Transplant. Proc.*– 2009.– Vol. 41, N.8.– P. 3323–3325.
53. Long-term kinetic of T-lymphocyte subsets in kidney-transplant recipients: influence of anti-T-cell antibodies and association with posttransplant malignancies / D. Thibaudin, E. Alamartine, C. Mariat [et al.] // *Transplantation*.– 2005.– Vol. 80, N.10.– P. 1514–1517.

References

1. Gaber A.O., Monaco A.P., Russell J.A., et al. Rabbit antithymocyte globulin (thymoglobulin): 25 years and new frontiers in solid organ transplantation and haematology. *Drugs*. 2010; 70 (6): 691–732.
2. Starzl T.E. Heterologous antilymphocyte globulin. *N. Engl. J. Med.* 1968; 279 (13): 700–703.
3. Starzl T.E., Porter K.A., Iwasaki Y., Marchioro T.L., Kashiwagi N. The use of heterologous antilymphocyte globulin in human renal homotransplantation. In: Wolstenholme GEW, O'Connor MJ, editors. *Antilymphocytic Serum*. London: J. & A. Churchill, Ltd; 1967. 4–34.
4. Brennan D.C., Daller J.A., Lake K.D., et al. Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (19): 1967–1977.
5. Bonnefoy-Bérard N, Vincent C, Revillard J.P. Antibodies against functional leukocyte surface molecules in polyclonal antilymphocyte and antithymocyte globulins. *Transplantation*. 1991; 51 (3): 669–673.
6. Prévile X., Flacher M., LeMauff B., et al. Mechanisms involved in antithymocyte globulin immunosuppressive activity in a nonhuman primate model. *Transplantation*. 2001; 71 (3): 460–468.
7. Genestier L., Fournel S., Flacher M., et al. Induction of Fas (Apo-1, CD95)-mediated apoptosis of activated lymphocytes by polyclonal antithymocyte globulins. *Blood*. 1998; 91 (7): 2360–2368.
8. Michallet M.C., Saltel F., Preville X., et al. Cathepsin-B-dependent apoptosis triggered by antithymocyte globulins: a novel mechanism of T-cell depletion. *Blood*. 2003;102 (10): 3719–3726.
9. Merion R.M., Howell T., Bromberg J.S. Partial T-cell activation and anergy induction by polyclonal antithymocyte globulin. *Transplantation*. 1998; 65 (11): 1481–1489.
10. Diethelm A.G., Aldrete J.S., Shaw J.F., et al. Clinical evaluation of equine antithymocyte globulin in recipients of renal allograft: analysis of survival, renal function, rejection, histocompatibility, and complications. *Ann. Surg.* 1974; 180 (1): 20–28.
11. Najarian J.S., Simmons R.L., Condie R.M., et al. Seven years' experience with antilymphoblast globulin for renal transplantation from cadaver donors. *Ann. Surg.* 1976; 184 (3): 352–368.
12. Uslu A., Nart A. Treatment of first acute rejection episode: systematic review of level I evidence. *Transplant. Proc.* 2011; 43 (3): 841–846.
13. Hardinger K.L., Schnitzler M.A., Miller B., et al. Fiveyear follow up of thymoglobulin versus ATGAM induction in adult renal transplantation. *Transplantation*. 2004; 78 (1): 136–141.
14. 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.
15. Webster A.C., Playford E.G., Higgins G., et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (1): CD003897.
16. Ciancio G, Burke G.W., Gaynor J.J., et al. A randomized trial of three renal transplant induction antibodies: early comparison of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroid dosing, and newer immune-monitoring. *Transplantation*. 2005; 80 (4): 457–465.
17. Abou-Ayache R., Bchler M., Lepogamp P., et al. CMV infections after two doses of daclizumab versus thymoglobulin in renal transplant patients receiving mycophenolate mofetil, steroids and delayed cyclosporine A. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23 (6): 2024–2032.
18. Vincenti F., de Andrés A., Becker T., et al. Interleukin-2 receptor antagonist induction in modern immunosuppression regimens for renal transplant recipients. *Transplant Int.* 2006; 19 (6): 446–457.
19. Brennan D.C., Schnitzler M.A. Long-term results of rabbit antithymocyte globulin and basiliximab induction. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (16): 1736–1738.
20. Hardinger K.L., Brennan D.C., Schnitzler M.A. Rabbit antithymocyte globulin is more beneficial in standard kidney than in extended donor recipients. *Transplantation*. 2009; 87 (9): 1372–1376.
21. Willoughby L.M., Schnitzler M.A., Brennan D.C., et al. Early outcomes of thymoglobulin and basiliximab induction in kidney transplantation: application of statistical approaches to reduce bias in observational comparisons. *Transplantation*. 2009; 87 (10): 1520–1529.
22. Mehrabi A., Mood Z.A., Sadeghi M., et al. Thymoglobulin and ischemia reperfusion injury in kidney and liver transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 Suppl. 8: viii54–viii60.
23. Huang Y., Rabb H, Womer K.L. Ischemia-reperfusion and immediate T-cell responses. *Cell. Immunol.* 2007; 248 (1): 4–11.
24. Beiras-Fernandez A., Chappell D., Hammer C., Thein E. Influence of polyclonal antithymocyte globulins upon ischemia–reperfusion injury in a non-human primate model. *Transplant. Immunol.* 2006; 15 (4): 273–279.
25. Beiras-Fernandez A., Thein E., Chappell D., et al. Polyclonal anti-thymocyte globulins influence apoptosis in reperfused tissues after ischemia in a non-human primate model. *Transplant. Int.* 2004; 17 (8): 453–457.
26. Mueller T.F. Mechanisms of action of Thymoglobulin. *Transplantation*. 2007; 84 Suppl. 11: 5–10.
27. Goggins W.C., Pascual M.A., Powelson J.A., et al. A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative Thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation*. 2003; 76 (5): 798–802.
28. Kamar N, Garrigue V, Karras A., et al. Impact of early or delayed cyclosporine on delayed graft function in renal transplant recipients: a randomized, multicenter study. *Am. J. Transplant.* 2006; 6 (5 Pt. 1): 1042–1048.
29. Lebranchu Y., Aubert P., Bayle F., et al. Could steroids be withdrawn in renal transplant patients sequentially treated with ATG, cyclosporine, and cellcept? One-year results of a double-blind, randomized, multicenter study comparing normal dose versus low-dose and withdrawal of steroids. M 55002 French Study Group. *Transplant. Proc.* 2000; 32 (2): 396–397.
30. Woodle E.S., Peddi V.R., Tomlanovich S., et al. Study Investigators. A prospective, randomized, multicenter study evaluating early corticosteroid withdrawal with Thymoglobulin in living-donor kidney transplantation. *Clin. Transplant.* 2010; 24 (1): 73–83.
31. Swanson S.J., Hale D.A., Mannon R.B., et al. Kidney transplantation with rabbit antithymocyte globulin induction and sirolimus monotherapy. *Lancet*. 2002; 360 (9346): 1662–1664.
32. Grinyó J.M., Gil-Vernet S., Cruzado J.M., et al. Calcineurin inhibitor-free immunosuppression based on antithymocyte globulin and mycophenolate

- mofetil in cadaveric kidney transplantation: results after 5 years. *Transplant. Int.* 2003; 16 (11): 820–827.
33. Bchler M., Caillard S., Barbier S., et al. Sirolimus versus cyclosporine in kidney recipients receiving thymoglobulin, mycophenolate mofetil and a 6-month course of steroids. *Am. J. Transplant.* 2007; 7 (11): 2522–2531.
34. Lebranchu Y., Snanoudj R., Toupance O., et al. Five-year results of a randomized trial comparing de novo sirolimus and cyclosporine in renal transplantation: the Spiesser study. *Am. J. Transplant.* 2012; 12 (7): 1801–1810.
35. Glotz D., Charpentier B., Abramovicz D., et al. Thymoglobulin induction and sirolimus versus tacrolimus in kidney transplant recipients receiving mycophenolate mofetil and steroids. *Transplant.* 2010; 89 (12): 1511–1517.
36. Ekberg H., Tedesco-Silva H., Demirbas A., et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (25): 2562–2575.
37. Flechner S.M., Glyda M., Cockfield S., et al. The ORION Study: comparison of two sirolimus-based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *Am. J. Transplant.* 2011; 11 (8): 1633–1644.
38. Thymoglobulin 25 mg powder for solution for infusion: summary of product characteristics. Available at: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20799/SPC>.
39. Brennan D.C., Flavin K., Lowell J.A., et al. A randomized, double-blinded comparison of Thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients. *Transplantation.* 1999; 67 (7): 1011–1018.
40. Bchler M., Hurault de Ligny B., Madec C., et al. Induction therapy by anti-thymocyte globulin (rabbit) in renal transplantation: a 1-yr followup of safety and efficacy. *Clin. Transplant.* 2003; 17 (6): 539–545.
41. Tsapepas D., Mohan S., Crew R.J., et al. Small thymoglobulin dose adjustments have profound impact on early rejections in renal transplantation. *Am. J. Transplant.* 2011; 11 Suppl. 2: 147
42. Hardinger K.L. Rabbit antithymocyte globulin induction therapy in adult renal transplantation. *Pharmacotherapy.* 2006; 26 (12): 1771–1783.
43. Khositseth S., Matas A., Cook M.E., et al. Thymoglobulin versus ATGAM induction therapy in pediatric kidney transplant recipients: a single-center report. *Transplantation.* 2005; 79 (8): 958–963.
44. Schwartz J.J., Ishitani M.B., Weckwerth J., et al. Decreased incidence of acute rejection in adolescent kidney transplant recipients using antithymocyte induction and triple immunosuppression. *Transplantation.* 2007; 84 (6): 715–721.
45. Brophy P.D., Thomas S.E., McBryde K.D., Bunchman T.E. Comparison of polyclonal induction agents in pediatric renal transplantation. *Pediatr. Transplant.* 2001; 5 (3): 174–178
46. Kamel M.H., Mohan P., Little D.M., et al. Rabbit antithymocyte globulin as induction immunotherapy for pediatric deceased donor kidney transplantation. *J. Urol.* 2005; 174 (2): 703–707.
47. Boothpur R., Hardinger K.L., Skelton R.M., et al. Serum sickness after treatment with rabbit antithymocyte globulin in kidney transplant recipients with previous rabbit exposure. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 55 (1): 141–143.
48. Issa N., Fishman J.A. Infectious complications of antilymphocyte therapies in solid organ transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48 (6): 772–786.
49. Dadhania D., Snopkowski C., Ding R., et al. Epidemiology of BK virus in renal allograft recipients: independent risk factors for BK virus replication. *Transplantation.* 2008; 86 (4): 521–528.
50. Srinivas T.R., Schold J., Guerra G., et al. Total rabbit ATG dose is a risk factor for onset of BK viremia in kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2007; 7 Suppl. 2: 235.
51. Ducloux D., Carron P.L., Motte G., et al. Lymphocyte subsets and assessment of cancer risk in renal transplant recipients. *Transplant. Int.* 2002; 15 (8): 393–396.
52. Glowacki F., Al Morabiti M., Lionet A., et al. Long-term kinetics of a T-lymphocyte subset in kidney transplant recipients: relationship with posttransplant malignancies. *Transplant. Proc.* 2009; 41 (8): 3323–3325.
53. Thibaudin D., Alamartine E., Mariat C., et al. Long-term kinetic of T-lymphocyte subsets in kidney-transplant recipients: influence of anti-T-cell antibodies and association with posttransplant malignancies. *Transplantation.* 2005; 80 (10): 1514–1517.

Практическое клиническое руководство KDIGO по ведению пациентов после трансплантации почки

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

**B.L. Kasiske¹, M.G. Zeier², J.R. Chapman³, J.C. Craig⁴, H. Ekberg⁵, C.A. Garvey⁶,
M.D. Green⁷, V. Jha⁸, M.A. Josephson⁹, B.A. Kiberd¹⁰, H.A. Kreis¹¹, R.A. McDonald¹²,
J.M. Newmann¹³, G.T. Obrador¹⁴, F.G. Vincenti¹⁵, M. Cheung¹⁶,
A. Earley¹⁷, G. Raman¹⁷, S. Abariga¹⁷, M. Wagner¹⁷, E.M. Balk¹⁷**

¹ Hennepin County Medical Center, Department of Medicine, Minneapolis, Minnesota, USA;

² University Hospital of Heidelberg, Department of Medicine, Heidelberg, Germany;

³ Westmead Hospital, Department of Renal Medicine, Westmead, Australia;

⁴ The Children's Hospital at Westmead, Department of Nephrology, Westmead, Australia;

⁵ Lund University, Malmö, Department of Nephrology and Transplantation, Sweden;

⁶ University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA;

⁷ Children's Hospital of Pittsburgh, Division of Infectious Diseases, Pittsburgh, Pennsylvania, USA;

⁸ Postgraduate Medical Institute, Chandigarh, India;

⁹ University of Chicago, Department of Medicine, Section of Nephrology, Chicago, Illinois, USA;

¹⁰ Dalhousie University, Department of Medicine, Halifax, Canada;

¹¹ Université Paris Descartes & Hospital Necker, Service de Transplantation, Paris, France;

¹² University of Washington, Seattle Children's Hospital, Division of Nephrology, Seattle, Washington, USA;

¹³ Health Policy Research & Analysis, Reston, Virginia, USA;

¹⁴ Universidad Panamericana School of Medicine, Mexico City, Mexico;

¹⁵ University of California at San Francisco, Department of Medicine,
Division of Nephrology, San Francisco, California, USA;

¹⁶ National Kidney Foundation, New York, New York, USA;

¹⁷ Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation,
Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts, USA

Практическое клиническое руководство по наблюдению за пациентами с пересаженной почкой и их лечению 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 11. Предупреждение, обнаружение и устранение последствий несоблюдения пациентом врачебных назначений*

11.1. Рассмотрите возможность предоставления всем реципиентам почечного трансплантата и членам их семей образовательных материалов, информации по мерам профилактики и лечения заболеваний для минимизации несоблюдения пациентом врачебных назначений по иммуносупрессивным лекарствам (уровень не дифференцирован).

11.2. При повышенном риске несоблюдения реципиентом врачебных назначений рассмотрите возможность установления дополнительного мониторинга и повышенного уровня скрининга на предмет контроля соблюдения пациентом врачебных назначений (уровень не дифференцирован).

Вводная информация

Уровень соблюдения реципиентом врачебных назначений – «это степень соответствия поведения пациента тем рекомендациям, которые дал доктор при согласии с ними пациента».

На недавней конференции при выработке консенсуса это определение было изменено. Решено, что следует дополнительно учитывать порог эффекта от несоблюдения пациентом врачебных назначений на терапевтические результаты.

Мы приняли в качестве определения несоблюдения пациентом врачебных назначений следующую формулировку: «такое отклонение от предписанного врачом лекарственного режима, которое является достаточным, чтобы негативно повлиять на ожидаемый эффект от предписанного лекарственного режима».

Несоблюдение реципиентом врачебных назначений включает в себя первичное (на момент начала лечения) и вторичное (в последующем периоде), частичное и (или) полное несоблюдение пациентом врачебных назначений, а также графика приема лекарственных препаратов.

Обоснование

- Несоблюдение пациентом врачебных назначений связано с высоким риском острого отторжения и утраты трансплантата.

- Несоблюдение реципиентом врачебных назначений после трансплантации может наблюдаться в раннем периоде и (или) позже.

- Переход от детской к взрослой нефрологии может быть тем моментом, когда несоблюдение пациентом врачебных назначений встречается особенно часто.

- Могут приниматься меры для уменьшения степени несоблюдения реципиентом врачебных назначений, тем самым возможно улучшение результата.

Несоблюдение пациентом врачебных назначений широко распространено в первые месяцы после трансплантации почки и увеличивается по мере продолжения последующих мероприятий.

Степень несоблюдения реципиентом врачебных назначений влияет на клинические результаты и связана с ранним и поздним отторжением трансплантата, что снижает функцию трансплантата и его выживаемость.

Потеря трансплантата в 7 раз более вероятна у пациентов, не соблюдающих врачебные назначения, по сравнению с лицами, их соблюдающими.

В другом исследовании несоблюдение реципиентом врачебных назначений (пропущенные визиты к врачу, отклонения в концентрации принимаемых препаратов) было причиной утраты более половины трансплантатов.

Несоблюдение пациентом врачебных назначений имеет много аспектов, хотя мы были главным образом сосредоточены на соблюдении им врачебных назначений по приему иммуносупрессивных лекарств.

Дополнительные области несоблюдения реципиентом врачебных назначений включают: предписанную диету; физические упражнения; употребление табака, алкоголя и наркотиков; самоконтроль своего состояния по очевидным признакам (например, артериальное давление, масса тела и визиты для контрольных обследований).

Удовлетворительное соблюдение режима приема лекарственных препаратов достигается в тех случаях, когда разница между фактическими дозировками и предписанным режимом не влияет на терапевтические результаты.

Определение несоблюдения пациентом врачебных лекарственных назначений подчеркивает терапевтический результат в отличие от приема конкретных препаратов или их уровня в крови.

* Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S38–S40.

Измерение уровня препаратов в крови обычно используют среди реципиентов в трансплантологии.

Измеримые параметры несоблюдения пациентом врачебных назначений – это принятие (принимает ли пациент рекомендуемое лечение), исполнение (насколько хорошо он выполняет рекомендованные назначения) и прекращение приема (когда он перестает принимать лекарства).

Оценивать соблюдение реципиентом врачебных назначений можно путем или прямого наблюдения за приемом лекарств, или косвенных мер по получению подтверждения о фактическом использовании всех лекарств, или добровольных отчетов пациента (табл. 1).

Таблица 1. Оценка соблюдения пациентом врачебных рекомендаций

Self-reporting medication use by patient/добровольные отчеты пациента о приеме лекарств
Collateral reporting of medication use by relatives, friends or caretakers/дополнительные отчеты о приеме лекарств родственников, друзей, медперсонала
Patient diaries/дневники пациента
Questionnaires/опросники
Laboratory tests (drug and metabolite levels)/лабораторные тесты (уровень лекарств и метаболитов в крови)
Medical record review, outcomes/обзоры медицинских отчетов, результаты лечения
Prescription refills/обновление выданных предписаний и рецептов
Monitored pill counts/мониторинг количества лекарственных средств
Electronic monitoring devices/использование электронных устройств для мониторинга
Modified with permission/изменения должны быть разрешены

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S38–S40.

Косвенные меры включают в себя анализ уровня препаратов в сыворотке крови, биологические маркеры, электронный мониторинг, подсчет таблеток и ведение записей о выдаче рецептов.

Поскольку нет идеального способа оценки соблюдения пациентом врачебных назначений, следует рассмотреть возможность использования более одного подхода для такой оценки.

Для реципиентов пересаженных органов средняя частота несоблюдения пациентом врачебных назначений была наивысшей по назначениям диеты (25 случаев на 100 человек в год), иммуносупрессивным препаратам (22,6 случая на 100 человек в год), самоконтролю пациентом своего состояния по очевидным признакам (20,9 случая на 100 человек в год) и физическим упражнениям (19,1 случая на 100 человек в год).

Среди реципиентов почечного трансплантата несоблюдение ими врачебных назначений было наивысшим по приему иммуносупрессивных лекарств (35,6 случая на 100 человек в год).

Несоблюдение пациентом врачебных назначений по долгосрочной терапии наблюдается в 50% случаев в развитых странах, еще чаще – в развивающихся странах.

Метаанализ показал, что шансы получить хорошие результаты в 2,9 раза выше, если реципиент соблюдает врачебные назначения.

Факторами риска для несоблюдения пациентом врачебных назначений являются длительное лечение (со снижением темпов соблюдения пациентом врачебных назначений со временем), неудовлетворительный уровень общения и отсутствие социальной поддержки (табл. 2).

Таблица 2. Факторы риска для несоблюдения пациентом врачебных рекомендаций

Nonadherence behavior prior to transplantation/поведенческие привычки по нарушению предписаний врача в период до трансплантации
Psychiatric illness/психические заболевания
Personality disorders/поведенческие привычки пациента со склонностью к беспорядку
Poor social support/слабая социальная поддержка
Substance abuse and other high-risk behavior/злоупотребление алкоголем или наркотиками, другие вредные привычки и высокорисковое поведение
Adolescence/пубертатный возраст
High education level/высокий уровень образования
Time since transplantation (higher earlier)/период времени, прошедший с момента трансплантации (в раннем периоде более высокие риски)
Lack of adequate follow-up with transplant specialists/отсутствие адекватного послеоперационного наблюдения специалистами-трансплантологами
Inadequate pretransplant education/неадекватность уровня информирования до трансплантации
Multiple adverse effects from medications/многочисленные побочные эффекты от препаратов
Complex medication regimens/сложный лечебный режим
Modified with permission/изменения должны быть разрешены

Факторы риска для несоблюдения реципиентом врачебных назначений могут быть разделены на четыре взаимосвязанные области: «пациент/его внешняя окружающая среда», «наблюдающий пациента врач», «заболевание» и «лекарства».

«Пациент/его внешняя окружающая среда» является основной областью и связана с другими тремя категориями.

Первичные факторы в области «пациент–лекарства» включают побочные эффекты, сложность лечебного режима, стоимость и ограниченность доступа.

Неверие или недоверие по отношению к медицинской помощи и отсутствие знаний по лекарственным препаратам имеют умеренное влияние.

Факторы в области «пациент–наблюдающий пациента врач» включают некачественный уровень общения и плохое планирование мероприятий после лечения/выписки.

Первичные факторы в области «пациент–заболевание» – это недостаток достоверных и глубоких знаний и информации о болезни, продолжительность течения болезни и сопутствующие психические заболевания.

Метаанализ 164 исследований в неспециальной литературе по психиатрии содержит данные о следующих факторах риска для несоблюдения реципиентом врачебных назначений: возраст (подростки менее склонны к соблюдению рекомендаций), пол (среди детей девочки более склонны к соблюдению рекомендаций, чем мальчики), уровень образования (положительная корреляция по соблюдению пациентом врачебных назначений при хронических болезнях) и социально-экономический статус (положительная корреляция по соблюдению пациентом врачебных назначений среди взрослых пациентов).

Комплексный подход, состоящий из обучения, наблюдения, распознавания и вмешательства, критически важен для обеспечения успеха трансплантации.

Сочетание обучения, правильного поведения и социальной поддержки дает наилучшие результаты (табл. 3).

Упрощенный лечебный режим, специальные емкости с ячейками для лекарств для правильного и удобного использования медикаментов, индивидуальные инструкции (особенно для путешественников и работников ночной смены), сочетание управления процессом медицинской помощи с ежедневной плановой деятельностью, а также использование электронных приборов могут способствовать повышению степени соблюдения пациентом врачебных назначений.

Таблица 3. Краткое описание мероприятий, направленных на улучшение соблюдения пациентом врачебных рекомендаций

Education and medical intervention/обучение и медицинские процедуры
 Ensure that patients know their medications by name, dosage, and reason for prescription; reinforce these points during every clinic visit/убедитесь, что пациент знает наименования и дозировки своих лекарств, цель их назначения, повторяйте и обновляйте эти сведения каждый раз во время визита к врачу
 Inform patients about the adverse effects of drugs/

информируйте пациента о побочных эффектах лекарств
 Provide written instructions for each change in medication dose or frequency/каждый раз при изменении дозировки или частоты приема лекарств давайте пациенту письменную инструкцию

Reduce the number and frequency of medications. Where possible, medications should be given either once or, at most, twice daily/сократите количество и частоту приема лекарств. По возможности назначайте препараты один раз в день, как максимум, дважды в день

Ensure the patients understand that they need to continue taking immunosuppressive agents even if the transplanted organ is functioning well/убедитесь, что пациент понимает необходимость приема иммуносупрессантов даже тогда, когда трансплантированный орган нормально функционирует

Teach patients that chronic rejection is insidious in onset, hard to diagnose in its early stages and often not reversible once established/объясните пациенту, что хроническое отторжение – это коварно начинающийся процесс, протекающий без явных симптомов, быстро развивающийся, он плохо диагностируется на ранних стадиях и если развился, то часто становится необратимым

Attempt to treat adverse effects by means other than dose reduction/постарайтесь избавляться от побочных эффектов иными средствами, чем снижение дозировок лекарств

Inquire about problems during every clinic visit, and address specific patient concerns/расспрашивайте пациента обо всех клинических симптомах во время каждого визита к врачу, внимательно относитесь ко всем его жалобам и вопросам
 Monitor compliance with laboratory work, clinic visit and prescription refills/контролируйте соблюдение режима с помощью лабораторных анализов, клинических визитов и обновления выдачи предписаний

Behavioral and psychosocial approaches/поведенческие и психологические подходы

Provide positive support to encourage adherent behaviors during preparation for transplant/обеспечьте положительную поддержку для стимулирования соблюдения пациентом правил поведения в период подготовки к трансплантации

Encourage patient to demonstrate a track record of medication adherence and knowledge/стимулируйте пациента подтверждать, что он ведет дневник соблюдения им приема лекарств и событий

Encourage individual team members to develop rapport with patient/стимулируйте членов индивидуальной команды пациента развивать с ним отношения

Identify and involve a backup support system (family or friends)/выявите и привлекайте на пользу лечению поддерживающих пациента окружающих людей (семью или друзей)

Treat depression, anxiety or other psychological issues/помогайте пациенту избавляться от депрессии, тревог, беспокойства, других психологических проблем

Elicit a personal promise of adherence (e.g. a written contract)/добейтесь от пациента его персонального обещания выполнять назначения врача (например, в форме письменного контракта)

Use a nonjudgmental approach to the discussion of adherence/при обсуждении ситуаций несоблюдения назначений врача не используйте осуждение, обвинения

Address social problems such as insurance changes or

difficulties at school or work/принимайте во внимание социальные проблемы: например, изменения страховки, сложности на работе или в школе
 Tailor interventions for nonadherence to its root cause/ воздействуйте на поведение пациента в случае несоблюдения им режима устранением первопричины
 Integrate taking medication into the daily routine/интегрируйте режим приема лекарств в ежедневный режим жизни пациента
 Consider reminders such as digital alarms or alerts/используйте возможности электронных устройств, напоминающих о необходимости приема лекарств
 Provide ongoing education, discussion and easily accessible counseling/обеспечьте пациенту постоянный процесс получения информации, проведения обсуждений и быстрый доступ к консультациям
 Modified with permission/изменения должны быть разрешены

Простая забывчивость принять лекарства является одной из наиболее распространенных причин, которую называют пациенты в качестве объяснения пропуска приемов назначенных доз препаратов.

Пациенты должны быть проинформированы о различных возможностях интегрировать процесс приема медикаментов в их повседневную жизнь.

Специальные емкости с ячейками для лекарств могут быть полезными для сложных режимов лечения, состоящих из нескольких препаратов с несколькими ежедневными приемами доз лекарств по определенному расписанию.

Использование электронных устройств, включая будильник, также помогает повышению степени соблюдения пациентом врачебных назначений.

Система помощи в управлении процессом лечения является устройством, которое включает в себя запрограммированный голосовой информатор для напоминаний с установленным временем и применяется для пациентов, получающих антиретровирусную терапию.

Наконец, системы онлайн пейджеров или мобильных телефонов могут улучшить соблюдение лечебных режимов.

Однако все меры, за исключением метода непосредственного наблюдения, который может быть обременительным, имеют существенные недостатки, главным образом в связи с отсутствием в них точности.

Так как идеального способа оценки соблюдения пациентом врачебных назначений не существует, следует рассмотреть возможность использования более одного подхода для такой оценки.

Общие подходы для оценки соблюдения пациентом врачебных назначений требуют индивидуализации.

Количество предписанных медикаментов и частота приема препаратов влияют на степень соблюдения пациентом врачебных назначений.

Если лечебный режим чрезвычайно сложен, забывчивость становится дополнительным фактором для несоблюдения пациентом врачебных назначений.

Сложность лечебного режима обратно пропорциональна степени соблюдения реципиентом врачебных назначений: чем больше количество предписанных медикаментов, тем выше степень несоблюдения пациентом врачебных назначений.

Режим, требующий приема лекарственных препаратов дважды в день, дает больше шансов для должного соблюдения пациентом врачебных назначений, чем режим более частого приема лекарств.

Упрощение стратегии терапии включает в себя прием как иммуносупрессивных, так и других лекарственных препаратов (например, гипотензивных).

Кроме того, протоколы, подразумевающие сокращение или исключение применения стероидов или ингибиторов кальциневрина, можно считать способствующими сокращению количества принимаемых препаратов и уменьшению побочных эффектов.

Привлечение клинического фармацевта может оказаться целесообразным для предоставления реципиенту наиболее полных и адекватных данных о пользе медицинских препаратов и влиянии должного соблюдения пациентом врачебных назначений на исход лечения.

Значительно большая часть пациентов хорошо соблюдали врачебные назначения по иммуносупрессивным лекарственным препаратам в течение 1 года после трансплантации при привлечении фармацевта.

Стратегии изменения поведения были применены в клинических условиях.

Модификации поведения среди реципиентов почечного трансплантата были включены в шесть клинических исследований по изучению улучшения результатов лечения за счет соблюдения пациентом врачебных назначений.

Методы включали в себя поведенческие связи, повышение образованности и профессиональной подготовки, обратную связь и подкрепление.

Эти данные показали, что такие вмешательства в поведенческие привычки являются очень

индивидуализированным процессом, а мотивация к соблюдению врачебных назначений должна быть применена с учетом специфики конкретного пациента и постоянно обновляться.

С помощью системы мониторинга событий, происходящих в процессе лечения, для ежедневного мониторинга приема азатиоприна в течение 6 мес среди реципиентов отмечена высокая корреляция между соблюдением врачебных назначений и частотой выживания без отторжения в первые 6 мес после трансплантации.

Научно-исследовательские рекомендации

- Необходим ряд дополнительных проспективных исследований для разработки наилучших мер соблюдения пациентом врачебных назначений и изучения зависимости между соблюдением им врачебных назначений и результатами лечения.
- Необходим ряд рандомизированных клинических исследований для проверки эффективности различных методов воздействия на увеличение степени соблюдения пациентом врачебных назначений среди реципиентов почечного трансплантата.

ФЕНОМЕН ДЕМИХОВА

В Институте хирургии имени Вишневого (1947–1955): под руководством А.А. Вишневого

С.П. Глянецв

НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва

Национальный НИИ общественного здоровья РАМН, Москва

Контакты: Сергей Павлович Глянецв, spglyantsev@mail.ru

Phenomenon of Demikhov

In the Vishnevsky Institute of Surgery (1947–1955): under the leadership of A.A. Vishnevsky

S.P. Glyantsev

Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Academy of Medical Sciences

National Scientific Research Institute of Public Health RAMS, Moscow

Минул еще месяц. Утром 12 ноября 1948 г. А.В. Вишне夫斯基 прооперировал больного с опущением почки, днем давал показания в Прокуратуре СССР, возможно, по поводу тех анонимок, о которых говорилось раньше, а вечером председательствовал на заседании Хирургического общества Москвы и Московской области, где почувствовал резкую давящую боль за грудиной. Ночью 13 ноября одного из корифеев отечественной хирургии не стало. 15 ноября его сын, 42-летний профессор А.А. Вишне夫斯基, был назначен директором института, которому через 5 дней специальным постановлением СНК СССР было присвоено имя А.В. Вишневого, а еще через 3 года перед зданием института был установлен памятник его третьему директору (рис. 1). Заместителем А.А. Вишневого по научной работе стал профессор В.И. Пшеничников.

Вскоре Б.В. Петровский перешел из института на кафедру общей хирургии II МГМИ им. И.В. Сталина вторым профессором, а потом был командирован в Венгрию. Его назначили директором кафедры госпитальной хирургии с клиникой Будапештского университета.

Как все это отразилось на В.П. Демихове и его исследованиях? Самым непосредственным образом. Поначалу новый директор проявил к его опытам самое живое внимание. Возможно, это было связано и с тем, что буквально за несколь-

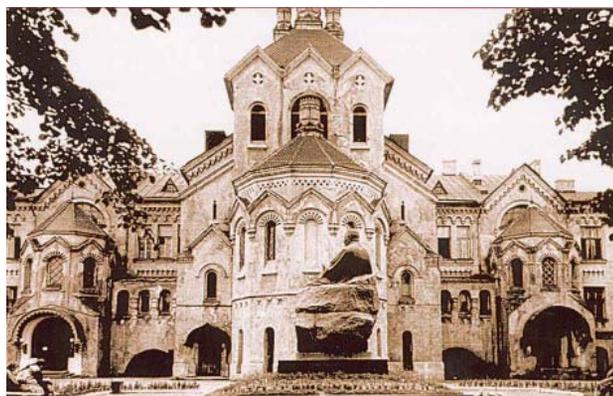


Рис. 1. Институт хирургии им. А.В. Вишневого АМН СССР (1951)

ко месяцев до описываемых событий, 24 сентября 1948 г., директор факультетской хирургической клиники II МГМИ профессор А.Н. Бакулев выполнил первую в стране операцию по поводу врожденного порока сердца.

Об отношении А.А. Вишневого к работам В.П. Демихова лучше всего говорят факты: если до переезда института на Большую Серпуховскую в Новогириевском питомнике Владимир Петрович оперировал в лучшем случае раз в 2 нед, то в Институте хирургии в начале 1949 г. он стал делать по 2–3 операции в неделю. Например, в марте он провел 2 ортотопические пересадки

почки, 7 пересадок дополнительного сердца и в остром опыте изъясл комплекс органов грудной и брюшной полостей на сегменте аорты и нижней полой вены¹. Итого – 10 операций в месяц. И при этом за всеми собаками, как записано в протоколах опытов, велось пристальное, ежедневное наблюдение.

Среди ставших для экспериментатора в известном смысле *рутинными* пересадками дополнительного сердца отметим операцию симультанной *пересадки двух почек*, проведенную 7 марта 1949 г.

Во-первых, пересадок за одну операцию было проведено две. Взяв примерно равных по размерам и возрасту собак – Жучку и Шарика, В.П. Демихов пересадил левую почку Шарика – Жучке, а правую Жучки – Шарика, выполнив, таким образом, одновременно две гомопластические пересадки. Во-вторых, предварительно для чистоты опыта он удалил у каждой собаки по одной почке. А в-третьих, в этой операции, возможно, впервые в стране при операциях по пересадке почки был применен аппарат для циркулярного механического сосудистого шва конструкции талантливого инженера, руководителя опытно-конструкторской группы (ОКГ) при ВНИИ медицинского инструментария и оборудования В.Ф. Гудова (рис. 2). Возможно, поэтому операция длилась 5 ч.



Рис. 2. Сосудосшивающий аппарат В.Ф. Гудова (1949)

Как указывала Н.П. Петрова в своей диссертации², первое испытание аппарата для бокового сосудистого шва она провела в Институте хирургии АМН СССР осенью 1947 г. вместе с В.П. Демиховым. Но в статье «О способах соединения кровеносных сосудов», опубликованной в 1958 г., В.П. Демихов писал, что не Н.П. Петровой, а ему «первому пришлось в эксперименте испытывать прибор для механического соединения кровеносных сосудов», и указал не 1947-й, а 1948-й г.

Осенью 1948 г. сотрудники опытного конструкторского бюро под руководством В.Ф. Гудова создали несколько моделей аппаратов для циркулярного сосудистого шва. А 19 декабря 1948 г. Н.П. Петрова и М.П. Чепов при участии П.Н. Мазаева и, как заметил в 1949 г. В.П. Демихов, при «нашем небольшом участии» в экспериментальной лаборатории Института хирургии АМН СССР впервые в стране выполнили реплантацию конечности у собаки с хорошим исходом. Поэтому неудивительно, что в протоколе демиховской операции по пересадке почки от 7 марта 1949 г. появилась запись: «Сосуды сшивала Н.П. Петрова аппаратом Гудова».

В операциях, проведенных весной 1949 г., В.П. Демихову ассистировала врач Слободжанова³, наркоз и ИВЛ обеспечивали В.М. Горяйнов и Морозов, иногда – вместе с А.Ф. Фатиним, а операционной сестрой («на инструментах») была Васильева. Правда, результаты большинства опытов были неутешительными. Собаки с пересаженными сердцами и почками погибали либо во время операций, либо вскоре после них. В большинстве случаев причинами смертельных исходов были технические погрешности: то «закровит» пересеченная и неперевязанная по причине ее незамеченности оператором межреберная артерия или некачественно наложенный вено-венозный анастомоз, то «соскочит» лигатура с культи магистральной артерии, то разойдется плевральный шов. Но если собака выживала, то уже на следующие сутки после операции она, как отмечал В.П. Демихов, «ходила по комнате, ласкалась, живо реагировала на окружающих, имела бодрый вид и пила много воды».

¹ Эту операцию В.П. Демихов называл «изолированные потроха» и проводил примерно 1 раз в месяц. На некоторых присутствовали А.Г. Лапчинский и Прокопенко. Органы (сердечно-легочный комплекс, желудочно-кишечный тракт, печень, почки, селезенка, надпочечники, мочевого пузыря) переносились в ванну с раствором Рингера, трахея интубировалась и вентилировалась вручную, а сердце сокращалось по 2–3 ч и более, обеспечивая жизнедеятельность «потрохов». Нетрудно заметить, что предтечей «изолированных потрохов» В.П. Демихова был «висцеральный организм» А. Carrel (см. часть 1).

² Петрова Н.П. Сосудосшивающие аппараты при восстановительных операциях на кровеносных сосудах: Дис. ... докт. мед. наук. – М., 1966.

³ Здесь и далее инициалы у некоторых фамилий не указаны потому, что мы их не знаем.

Несмотря на такие, прямо скажем, нестабильные результаты, когда оперированное 28 марта по схеме № 12⁴ животное с дополнительным сердцем выжило, А.А. Вишнеvский предложил В.П. Демихову продемонстрировать его «хвостатого пациента» на заседании Ученого совета института.

31 марта 1949 г. в 11 часов у животного была снята ЭКГ обоих сердец, каждое из которых сокращалось в собственном ритме. В 14.30 В.П. Демихов перенес собаку в расположенный неподалеку от института в здании бывшей Гурьевской богадельни Институт терапии АМН СССР, где с помощью рентгенолога И.И. Савченкова на «акустической установке звукового рентгена» сделал ей рентгенокимограмму грудной клетки, одновременно воспроизведя и записав звуковые тоны каждого сердца. После чего этот аппарат был перемещен в конференц-зал Института хирургии, где должно было состояться заседание. В 17.00 того же дня собака с двумя сердцами была продемонстрирована членам Ученого совета института. В начале демонстрации И.И. Савченков поставил собаку за экран своей «акустической установки», и «все присутствующие не только отчетливо увидели два сокращающихся сердца, но и слышали их звуки». Затем В.П. Демихов под наркозом (так – в книге, в протоколе сказано иначе: «состоялась вивисекция») провел реторакотомию, и присутствующие «простым глазом увидели работу обоих сердец». В конце демонстрации искусственное дыхание было прекращено, и собака была выведена из эксперимента.

У нас нет отзывов современников о той демонстрации, но, реконструируя ее обстановку, мы убеждены, что она произвела на собравшихся неизгладимое впечатление. Нетрудно догадаться, что задавались вопросы, и что В.П. Демихов на них отвечал. Вероятно, кто-то выступил, поблагодарив автора за демонстрацию. Кто-то покритиковал его за смелость. Кто-то посетовал на отсутствие иммунологических исследований, а А.А. Вишнеvский, возможно, сделал соответствующее заключение, рассказав о том, что такие опыты нигде более, как только в этом институте, не проводятся, и тоже пожурил сотрудника за отсутствие внимания к биологическим вопросам пересадки органов, о которых, впрочем, большинство советских хирургов имели в те годы

весьма смутное представление. Но, повторим, это только наше предположение. Что было на самом деле, мы не знаем.

И что дальше? Группе В.П. Демихова предоставили дополнительный персонал? Дополнительный автоклав или аппаратуру для физиологических исследований? Дали дополнительные средства на закупку лекарств? Ничего подобного.

Но, как бы поощрив автора за смелость и настойчивость, после следующей пересадки, проведенной 4 апреля, собака-реципиент прожила 10 сут и погибла от «ущемления» аорты донорского сердца между сердцем хозяина и грудной клеткой. А другая собака после операции 18 апреля прожила 17 дней и погибла от плеврита на фоне тромбоза трансплантата. Мы не знаем, как долго работали у них дополнительные сердца, но думаем, что недолго, потому что при вскрытии второй собаки пересаженный орган был обнаружен в некротизированном и «полураставшемся» состоянии. Но дело было не в этом. А в том, что В.П. Демихову на проведение опытов выделялось ограниченное количество антикоагулянтов и антибиотиков. И если какое-то животное «перехаживало» средние сроки выживания, то для его дальнейшего ведения просто не хватало лекарств.

Дальнейшие несколько операций В.П. Демихов провел по схеме № 15 (рис. 3), когда оксигенированная кровь поступала в донорское сердце из нижней доли правого легкого и, минуя собственное сердце, направлялась в голову.

16 апреля 1949 г. ему за чем-то понадобилась характеристика, экземпляр которой за подписью А.А. Вишнеvского оказался в личном деле (выкопировал А.А. Зингман). Из документа следует, что до поступления в институт стаж практической работы Владимира Петровича составлял 7 лет, что до войны (?) он работал ассистентом кафедры нормальной физиологии в Московском зоотехническом (?) институте, а в годы войны – в армейской патолого-анатомической лаборатории. Но что нас по-настоящему заинтересовало, так это ее последние строки: «... За период с 1947 г. по настоящее время т. Демихов В.П. сконструировал прибор «протез сердца» и занимается вопросами гомопластической пересадки сердца и легких у собак и вопросами патологии шока».

Таким образом, «протез сердца» в документах конца 1940-х гг. упоминается дважды – в

⁴ Так – в книге В.П. Демихова «Пересадка жизненно важных органов в эксперименте» на с. 63. Но в протоколе от 28 марта 1949 г. соединение сосудов иное (схема № 15 на рис. 20). Мы полагаем, что в данном случае для автора принципиальной разницы между методиками «обхода» левого сердца не было. Соединение сосудов было иное, но принципиальной разницы не было.

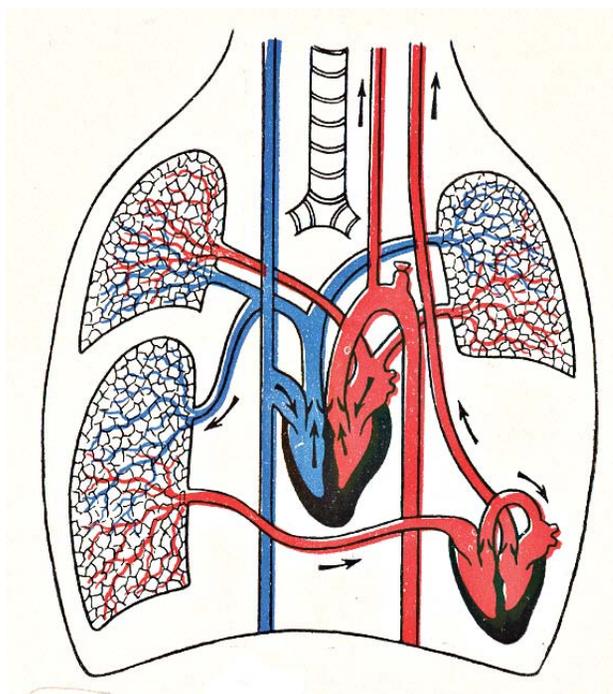


Рис. 3. Схема пересадки сердца по В.П. Демихову № 15 (1949)

«Самоотчете» В.П. Демихова от 14 июня 1948 г.⁵ и в этой характеристике, написанной годом позже. Но о каком приборе шла речь, если 20 мая 1949 г. В.П. Демихов привез в редакцию журнала «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» свою статью под названием «Экспериментальное обоснование замены сердца механическим прибором в остром опыте», написанную... по материалам его студенческого доклада в Воронеже в апреле 1938 г. (рис. 4)?

Позднее текст этой статьи⁶ вместе с рисунком-схемой имплантируемого сердца почти без изменений вошел в книги В.П. Демихова, изданные в 1959-м и 1960-м гг., где также ни о каком другом «механическом сердце», изобретенном в конце 1940-х гг., речи нет. Но в таком случае получается, что либо такой прибор был, но по каким-то причинам публиковать сведения о нем было нельзя, либо... его не было. Но вернемся на месяц ранее.

27 апреля 1948 г. А.А. Вишневский пришел к В.П. Демихову в экспериментальную операционную. И не один, а со своим заместителем, профессором В.И. Пшеничниковым, и оператором киностудии научно-популярных фильмов, который

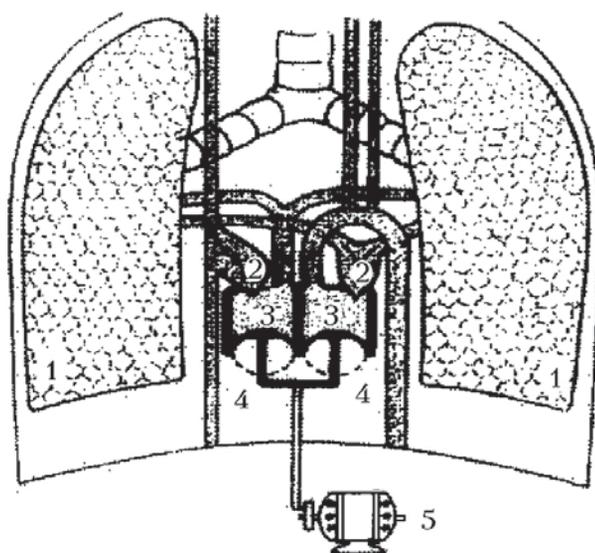


Рис. 4. Схема механического имплантируемого сердца по В.П. Демихову (1937)

отснял на киноплёнку всю операцию по пересадке дополнительного (вспомогательного) сердца по схеме № 15. Более того, А.А. Вишневский принес свою любительскую кинокамеру и снял операцию для себя.

В тот же день вечером на «Доске объявлений» был вывешен Приказ № 63 по Институту хирургии АМН СССР от 27 апреля 1949 г., в котором, согласно пункту 6 решения Ученого совета института от 27 апреля 1949 г., 32-летнему В.П. Демихову было присуждено научное звание «младший научный сотрудник».

Наблюдение за оперированной собакой велось 3 сут. Вечером 30 апреля, когда В.П. Демихов уходил домой, животное чувствовало себя вполне удовлетворительно, а оба сердца работали (рис. 5). И Владимир Петрович позволил себе немного расслабиться.

1 мая вместе с Лией Николаевной он гулял по праздничным улицам Москвы, вечером участвовал в дружеском застолье, а 2-е провел в кругу семьи. Но когда утром 3-го числа он пришел на работу, оперированная собака лежала на боку, отказывалась от пищи и жадно хватала воздух широко открытой пастью. 4 мая она погибла. На вскрытии было обнаружено нагноение операционной раны, распространившееся на плевру. Видимых тромбов в трансплантате и сосудах не было.

⁵ См. нашу предыдущую статью, опубликованную в «Трансплантологии» 2014'1.

⁶ Почему-то статья, поступившая в редакцию в мае 1949 г., была представлена академиком АМН СССР И.П. Разенковым только 10 января 1950 г., а опубликована и того позже – в июле 1951 г. Т.е. от момента ее поступления до публикации прошло более 2 лет.

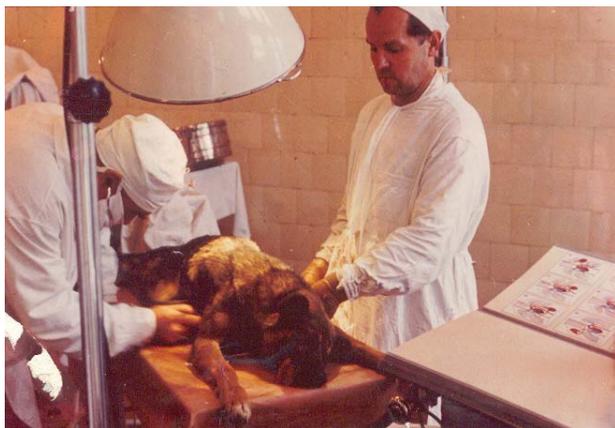


Рис. 5. Выслушивание сердец собаки после операции (1949)

В.П. Демихов залил донорское сердце формалином и доложил А.А. Вишневному об исходе операции, посетовав на отсутствие антибиотиков. Директор обещал помочь. Между 3 и 9 мая по распоряжению А.А. Вишневого аптека института выделила на экспериментальную лабораторию сверх нормы несколько флаконов с дефицитнейшим в то время пенициллином.

В годовщину Победы, 9 мая 1959 г., В.П. Демихов провел ставшую для него привычной операцию по отработанной схеме № 15. Собака выжила. 10 мая он снял ЭКГ обоих работающих сердец. 11-го в 8 и 11 часов утра ввел животному по 50 000 ед. пенициллина и снова снял ЭКГ. 12, 13 и 14 мая то же самое – введен антибиотик и снята ЭКГ. Оба сердца работали, а 15 мая наступила смерть. На аутопсии – никакого воспаления и тромбоз сосудов в месте соединения. Антибиотики-то ему выдали, а вот антикоагулянты, скорее всего, нет.

Следующая собака жила 8 сут. Пересаженное сердце работало 7 дней. 15 мая в Институте радиологии и рентгенологии им. В.М. Молотова по договоренности с П.Н. Мазаевым была снята рентгенокимограмма двух сердец. Смерть наступила 21 мая от гнойного плеврита. Из протокола следующей операции от 19 мая узнаем, что на ней присутствовал заведующий лабораторией экспериментальной хирургии института М.П. Чепов, а операция, выполненная 26 мая, под названием «изолированные потроха» закончилась фибрилляцией сердца, так как «при неосторожном обращении на легкие упала раскаленная грелка...».

3 июня 1949 г. В.П. Демихов вновь предпринял «взаимную пересадку почек», впервые проведенную, как мы упоминали выше, 7 марта того же года. Но несколько модифицировал ее. Как и раньше, почка пса Куцика была имплантирована собаке Пальме, а ее почка – псу-донору. Но затем вторая почка у Пальмы была удалена, а у Куцика сохранена. Пальма прожила 13 сут и погибла от перитонита. А Куцик в это время с одной гомопочкой был клинически здоров. Спустя еще 3 сут В.П. Демихов удалил ему здоровую почку и на ее место пересадил почку другой собаки. Результат был феноменальный. С двумя гомопочками Куцик прожил более 1,5 мес. Причем, как следует из записи в дневнике наблюдения, 24 июля собака мочилась до 5 раз в сутки мочой нормального цвета и прозрачности, 25 июля состояние пса было «очень хорошее», 28-го числа ему был введен пенициллин в дозе 80 000 МЕ, а 30 июля пес мочился в последний раз. Этим опытом В.П. Демихов доказал, что теоретически жизнь пациента с почечной недостаточностью можно продлить, пересаживая ему вначале одну, а затем – вторую донорские почки. По очереди.

Лето 1949 г. началось с повторения удачной методики по схеме № 12 (рис. 6): 6 июня – операция по пересадке дополнительного сердца, работавшего 5 сут. 15 июня – аналогичная операция. Смерть в день операции. 16 июня – операция была повторена. Сосуды сшивались аппаратом Гудова. Дополнительное сердце работало 6 сут. Смерть от тромбоза в месте сосудистых швов. 20 июня – еще одна аналогичная операция. Аппарат Гудова. Смерть через сутки. 23 июня – то же вмешательство. Смерть от кровотечения из аорты. 25 июня – еще одно. Собака выжила и прожила с работающим пересаженным сердцем 12 сут.

Судя по номеру протокола, взятого из книги «Пересадка жизненно важных органов в эксперименте»⁷, к этому времени В.П. Демихов сделал уже 82 пересадки сердца и обрел не только опыт, но и уверенность в своих силах. У большинства собак он брал анализы крови и мочи, многим снимал ЭКГ, у некоторых отправлял сердца на гистологию, единичным проводил рентгенокимографию.

Но операция по пересадке дополнительного сердца 25 июня 1949 г. собаке Лиске была особенной. Во-первых, сосуды Владимир Петрович впервые сшил, хотя и с трудом, сосудосшивающим аппаратом. Во-вторых, диагностирован-

⁷ Демихов В.П. Пересадка жизненно важных органов в эксперименте. – М.: Медгиз, 1960. – С. 64.

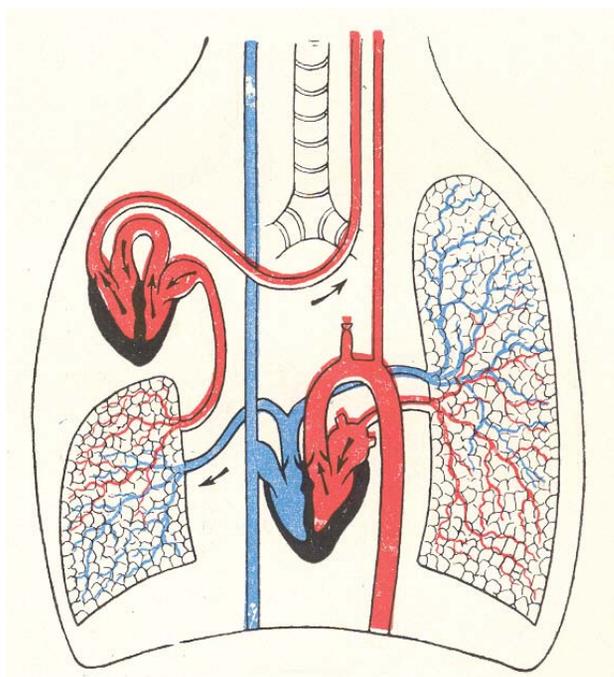


Рис. 6. Схема пересадки сердца по В.П. Демихову № 12 (1948)

ный сразу после окончания операции пневмоторакс потребовал нестерильной реторакотомии и ушивания культи бронха. В-третьих, сразу же после окончания реоперации Лиске начали вводить пенициллин по 50 000 МЕ, и она выжила. В-четвертых, дополнительное сердце в ее грудной клетке работало 12 сут, что было подтверждено 11 (!) ежедневными ЭКГ. Смерть животного наступила 7 июля в 16.30 от тампонады пересаженного сердца скопившимся в полости его перикарда воспалительным экссудатом. Препарат сердца был взят на гистологическое исследование, но ничего, заслуживавшего внимания, обнаружено не было.

2 июля вновь был изготовлен препарат «изолированные потроха», прекративший функционировать через 3 ч от перегрева. 13 июля пересадка дополнительного сердца закончилась смертью животного от неисправности аппарата Гудова, а 14-го числа на операции по пересадке дополнительного сердца, проведенной младшим научным сотрудником В.П. Демиховым, присутствовали: заместитель министра здравоохранения СССР М.Г. Ананьев, председатель Ученого медицинского совета МЗ СССР профессор Л.Н. Федоров, директор института академик АМН СССР А.А. Вишневский и его заместитель профессор В.И. Пшеничников. Этому животному

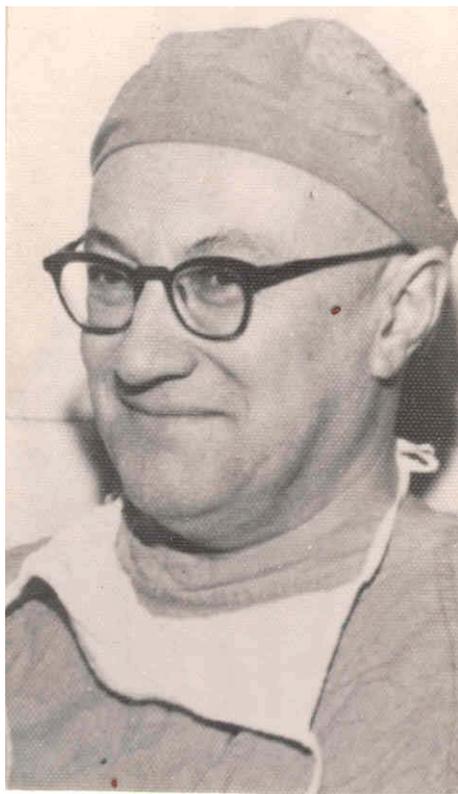
му в послеоперационном периоде также вводили пенициллин, снимали ЭКГ. На 5-е сут оба сердца работали, а на 6-е — собака погибла.

Мы полагаем, что читателю уже многое становится ясным. И то, что, перейдя в клинико-экспериментальный хирургический институт с августа 1947 г. по июль 1949 г. В.П. Демихов работал очень интенсивно. И то, что всех своих собак-реципиентов он настойчиво и бережно выхаживал. И то, что к концу этого срока у него были многие доступные ему физиологические и клинические способы доказательства работы пересаженных органов в течение некоторого времени (ЭКГ, анализы крови и мочи), которые он не раз демонстрировал публично. И то, что он изучал пересаженные органы гистологически. Причем, ему были доступны методики патолого-анатомической лаборатории Президента АМН СССР академика Н.Н. Аничкова. И то, что пересаженные им дополнительные сердца, облегчая работу сердца собаки-хозяина, работали по 6–12 сут, а заменявшие хозяйские донорские почки — по 2 мес. И то, что о его опытах знали и ими интересовались не только в институте, на уровне директора и Ученого совета, но и в Минздраве. И то, что у В.П. Демихова был изготовлен «протез сердца», о внешнем виде и работе которого пока ничего не известно. Вспомним также про корреспондентов ТАСС, о которых в 1947 г. упоминал Б.В. Петровский.

Казалось бы, ясно должно было быть и окружающим, что в передовом советском хирургическом институте проводится большая экспериментальная работа, *имеющая явный мировой приоритет*. К ее выполнению подключены мощные научные силы. Но все же что-то нас в этой ясности не устраивает. Что же?

А вот, что. У нас нет ответа на простой вопрос: почему же А.А. Вишневский, смелый и амбициозный хирург (рис. 7), не спешил внедрять разработки В.П. Демихова в клинику? Например, подсадку гомопластического сердца больным с тяжелой сердечной недостаточностью или гомопластической почки больным с критической почечной недостаточностью? Что ему мешало? Воли и авторитета у Александра Александровича было с избытком. Самостоятельности в принятии решений и хирургического опыта — тоже.

Поставим вопрос иначе: достаточно ли было полученных В.П. Демиховым экспериментальных результатов для клинического внедрения разработанных им методик? Ведь именно для этого он и попросился работать в клиническом институте.



**Рис. 7. А.А. Вишневский – директор Института хирургии
АМН СССР**

Не зная мнения самого А.А. Вишневского и других хирургов и ученых, занимавшихся в те годы схожими проблемами, ответить на него трудно. Однако многое, хотя и косвенно, нам прояснили материалы прошедшей в конце 1949 г. Научной сессии Института хирургии АМН СССР, на которой впервые в стране была обсуждена проблема трансплантации органов. Но об этом – в следующей статье.

(Продолжение следует)

К 70-летию Валерия Алексеевича Кубышкина

25 мая 2014 г. исполнилось 70 лет академику РАН профессору Кубышкину Валерию Алексеевичу.

В 1968 г. выпускник II Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова В.А. Кубышкин был принят в клиническую ординатуру, а затем в аспирантуру кафедры факультетской хирургии этого института. Его наставником и учителем стал профессор, а позднее академик РАМН и РАН В.С. Савельев. Более 20 лет в стенах прославленной клиники шаг за шагом совершенствовалось мастерство Валерия Алексеевича как хирурга, ученого, педагога. И сегодня бывшие студенты с благодарностью вспоминают

своего преподавателя – ассистента (1971), доцента (1983), профессора кафедры (1988) В.А. Кубышкина. Уже в первые годы работы Валерий Алексеевич проявил себя как талантливый клиницист, исследователь-новатор, умеющий определять самые актуальные задачи и находить пути их решения. В 1973 г. В.А. Кубышкин успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Лечение острого аппендицита и аппендикулярного перитонита». В 1985 г. вышла его докторская диссертация «Панкреонекроз. Диагностика и лечение». В.А. Кубышкин становится одним из ведущих специалистов в области абдоминальной хирургии и, в частности, хирургической панкреатологии. Работа Валерия Алексеевича в этом направлении заложила основу диагностической и лечебной тактики, во многом определила успехи в лечении тяжелейшего заболевания. Вклад В.А. Кубышкина в решение проблем хирургического перитонита и панкреонекроза был отмечен присуждением ему в 1989 г. Государственной премии РСФСР.

С 1991 г. профессор В.А. Кубышкин возглавляет крупное подразделение Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН – отдел абдоминальной хирургии. С первых дней Валерий Алексеевич уделяет большое внимание изучению и разработке современных хирургических тех-



нологий и инструментальных методик. Под его руководством внедрены антирефлюксные операции на желудке, обоснована тактика органосохраняющих и реконструктивных вмешательств при язвенной болезни 12-перстной кишки.

Валерий Алексеевич – один из тех, кто способствовал становлению и развитию эндоскопической хирургии в нашей стране. Благодаря его работе в повседневную практику вошли минимально инвазивные операции на органах брюшной полости. Профессор В.А. Кубышкин – признанный специалист в области хирургического лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Одним из первых он обосновал современные принципы диагностики, показания и технику лапароскопических вмешательств на пищеводно-желудочном переходе и диафрагме. Монография «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» (1998), основанная на опыте коллектива, привлекла внимание к этой проблеме отечественных исследователей и практических врачей и для многих стала руководством к действию. Валерий Алексеевич активно участвовал в создании и становлении Российской ассоциации эндоскопической хирургии, представляет отечественную эндохимию за рубежом.

В.А. Кубышкин – ученый и практик с очень широким кругом интересов. Как высококвалифицированный хирург, имеющий большой опыт сложнейших оперативных вмешательств, он обладает собственным взглядом на многие проблемы современной хирургической гастроэнтерологии, способностью выделять их самые важные аспекты, находить верное решение. Много лет коллективом отдела проводятся исследования, связанные с диагностикой и лечением хронического панкреатита и опухолей поджелудочной железы. Возможности прогнозирования радикальности хирургического вмешательства, применение различных оперативных методик в зависимости от стадии заболевания и степени морфологической дифференцировки опухоли,

повышение эффективности лечения путем внедрения расширенных операций обоснованы в монографии «Рак поджелудочной железы» (2003). Под руководством профессора В.А. Кубышкина разрабатываются также новые направления в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей, неорганных забрюшинных новообразований, кист и опухолей селезенки. При непосредственном участии Валерия Алексеевича были также созданы новые направления хирургической гепатологии. Уникальные технологии для лечения больных со злокачественными новообразованиями печени и печеночных протоков были по праву отмечены премией Правительства РФ (2002). В 2003 г. в соавторстве с В.А. Кубышкиным вышло в свет фундаментальное научное издание – «Операции на печени».

С 2000 г. В.А. Кубышкин является членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук. Он – вице-президент ассоциации хирургов-гепатологов России и стран СНГ, Российского отделения Международной ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов, заместитель председателя Проблемной комиссии по хирургии органов брюшной полости научного совета по хирургии РАМН, ученый секретарь секции Комиссии Президента РФ по Государственным премиям в области науки и техники, национальный представитель в Европейской ассоциации эндоскопических хирургов, член Правления Российской ассоциации эндоскопической хирургии, главный редактор и член редколлегии ряда таких авторитетных медицинских журналов, как «Хирургия», «Эндоскопическая хирургия», «Анналы хирургической гепатологии», несколько лет возглавлял Хирургическое общество Москвы и Московской области. С 2003 г. он был заместителем директора по научной рабо-

те ГУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» РАМН. Заслуги Валерия Алексеевича перед отечественной медициной отмечены орденом Почета. В.А. Кубышкин – лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники за 2013 г. за внедрение отечественной криохирургической техники в лечение опухолей печени и поджелудочной железы.

С 2007 по 2011 г. В.А. Кубышкин возглавлял кафедру общей хирургии МГМСУ. В 2011 г. он был назначен директором ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в этом же году его избрали действительным членом (академиком) Российской академии медицинских наук. Валерий Алексеевич – автор 7 монографий, 6 глав в национальных руководствах по хирургии и более 300 научных статей. Под его руководством выполнены 12 докторских и 18 кандидатских диссертаций.

В.А. Кубышкин – талантливый хирург, способный организатор, внимательный педагог. Своими удивительными человеческими качествами он заслужил искреннюю любовь сотрудников, учеников, пациентов. Интеллигентность, порядочность, душевная щедрость сочетаются в нем с принципиальностью, верностью своим убеждениям. Валерий Алексеевич – активный, творческий человек, яркий и интересный собеседник, надежный друг. Свой день рождения он встречает полным энергии, планов и новых идей.

Межрегиональная общественная организация «Общество трансплантологов» и редколегия журнала "Трансплантология" сердечно поздравляют Валерия Алексеевича с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, благополучия и осуществления всех замыслов и надежд.

Правила приема публикаций. Новые требования!

Все представляемые статьи должны быть оригинальными.

Статьи принимаются в электронном виде на любых носителях.

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

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

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

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

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

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

Титульные данные должны содержать:

- название статьи;
- ФИО авторов с указанием ученой степени и звания (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 приемов, наиболее важных результатов и основных выводов, отметить новые аспекты исследований.

Текст (кегель 12) набирается 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, начиная с цифры 1 (сквозная нумерация).

Таблицы должны иметь свой порядковый номер соответственно последовательности их 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, только в виде графических файлов с расширением .tif, .jpg, .eps:

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

– 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 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание».

Все работы должны быть пронумерованы в порядке цитирования или упоминания в тексте, необходимо придерживаться сквозной нумерации.

Информация в библиографических ссылках должна включать следующее:

Статьи журнальные: фамилия, инициалы автора; название статьи с сохранением орфографии и отметок оригинала; название журнала соответственно аббревиатуре Index Medicus или его полное название, если аббревиатуры в I. М. 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; название монографии, идентичное оригиналу; полная информация о титульном авторе (авторах) монографии; 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:

M.Sh. Khubutiya, 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).

M.Sh. Khubutiya, 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 по результатам собственных исследований принимаются к печати бесплатно.

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

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.

Уважаемые коллеги!

Если Вы хотите стать нашим постоянным подписчиком, предлагаем Вам сделать это через каталог ОАО Агентства «Роспечать» «Газеты. Журналы» (индекс 70014). Стоимость одного номера составляет 400 р. Также Вы можете обратиться напрямую в редакцию журнала по адресу:

129090, г. Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, корп. 1, к. 1026,

E-mail: transplantolog.org@mail.ru, тел. +7 (495) 621-01-83.

Если же, помимо получения всех номеров журнала, Вы желаете принимать активное участие в работе Межрегиональной общественной организации «Общество трансплантологов», насыщенная деятельность которой широко отражается в нашем издании (анонсы и отчеты о мероприятиях, проводимых под эгидой общества, информация о его новых проектах и планах), предлагаем Вам стать ее членом.

Для этого Вам необходимо заполнить заявление на имя председателя регионального подразделения общества (в документе необходимо указать полную контактную информацию о себе, в том числе адрес для почтовых отправки) и внести ежегодный членский взнос в соответствии с приведенными ниже реквизитами.

Подробную информацию о МОО «Общество трансплантологов» и контакты региональных отделений Вы можете найти на сайте нашего общества www.transplantolog.org, а также получить ее по электронной почте transplantolog.org@mail.ru или телефону +7 (495) 625-77-97.

Платеж	<p>Получатель: МОО «Общество трансплантологов» КПП: 770201001 ИНН: 7702371016 Код ОКТМО: 45379000 Р/сч.: 40703810000002998001 в: ООО КБ «НЭКЛИС-БАНК» БИК: 044583679 К/сч.: 30101810700000000679</p> <p>Код бюджетной классификации (КБК): _____ Платеж: Членский взнос за 2014 год. Платательщик: _____ Адрес плательщика: _____ ИНН плательщика: _____ № л/сч. плательщика: _____ Сумма: 1000 руб. 00 коп. Сумма оплаты услуг банка: _____ руб. __ коп.</p> <p>Подпись: _____ Дата: “___” _____ 2014 г.</p>
--------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Квитанция	<p>Получатель: МОО «Общество трансплантологов» КПП: 770201001 ИНН: 7702371016 Код ОКТМО: 45379000 Р/сч.: 40703810000002998001 в: ООО КБ «НЭКЛИС-БАНК» БИК: 044583679 К/сч.: 30101810700000000679</p> <p>Код бюджетной классификации (КБК): _____ Платеж: Членский взнос за 2014 год. Платательщик: _____ Адрес плательщика: _____ ИНН плательщика: _____ № л/сч. плательщика: _____ Сумма: 1000 руб. 00 коп. Сумма оплаты услуг банка: _____ руб. __ коп.</p> <p>Подпись: _____ Дата: “___” _____ 2014 г.</p>
-----------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Президенту
МОО «Общество
трансплантологов»,
член-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 7,75 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

НАЗНАЧЬТЕ СЕРТИКАН® СЕГОДНЯ

ОБЕСПЕЧЬТЕ УЛУЧШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЗАВТРА



Раннее назначение Сертикана позволяет значительно уменьшить дозу ингибиторов кальциневрика (ИКН) без снижения эффективности терапии и улучшить отдаленные результаты трансплантации¹

- Низкая частота тяжелых острых реакций отторжения трансплантата подтвержденных при биопсии на фоне после трансплантации. Рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов с трансплантатами почек и сердца составляет 1,0 мг 2 раза в сутки, терапию начинают примерно через 4 недели после трансплантации. Рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов с трансплантатами 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.
- Улучшение функции почек уже на 3-й день и сохраняющееся на протяжении 12 и 24 мес. терапии¹
- Дополнительные преимущества: антипролиферативный и противовирусный эффект^{1,2}

СЕРТИКАН®/CERTICAN®

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Лекарственная форма. Эверолимус. Таблетки 0,25 мг, 0,5 мг, 0,75 мг, 1 мг; таблетки диспергируемые 0,1 мг, 0,25 мг.

Показания. 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 трансплантатами печени составляет 1,0 мг 2 раза в сутки, терапию начинают примерно через 4 недели после трансплантации. У пациентов с печеночной недостаточностью следует тщательно мониторировать базальную концентрацию эверолимуса в цельной крови. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (Чайлд-Пью класс А) дозу препарата Сертикан® следует уменьшить приблизительно до 2/3 по сравнению с обычной дозой. У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (Чайлд-Пью класс В) доза эверолимуса должна быть уменьшена приблизительно в 2 раза по сравнению с обычной дозой. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (Чайлд-Пью класс С) доза эверолимуса должна быть уменьшена приблизительно до 1/3 по сравнению с обычной дозой. Опыт применения эверолимуса у детей ограничен.

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

Меры предосторожности. У пациентов, прекративших применение циклоспорина через 4,5 месяца после трансплантации почки, отмечалось улучшение почечной функции, а также повышение риска острого отторжения трансплантата в сравнении с пациентами, продолжавшими применение циклоспорина. Следует соблюдать осторожность при применении индукционной терапии тимоглобулином (кроличий анти-тимочитарный глобулин) и схемы иммуносупрессии, включающей Сертикан®, циклоспорин и глюкокортикостероиды. Повышается риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи. Гипериммуносупрессия predisposes 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 лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Пациентов, получающих Сертикан®, следует мониторировать с целью контроля уровня липидов в крови. Применение препарата совместно с ингибиторами АПФ может сопровождаться развитием ангионевротического отека. В подавляющем большинстве таких случаев пациенты одновременно получали ингибиторы АПФ в качестве сопутствующей терапии. У реципиентов возможно развитие протеинурии. Увеличение степени выраженности протеинурии может наблюдаться при полной отмене ингибитора кальциневрина (ИКН) на фоне терапии препаратом Сертикан® у реципиентов почки, получающих поддерживающую терапию и уже имеющих умеренную протеинурию. Требуется снижение дозы циклоспорина при совместном использовании с эверолимусом для того, чтобы избежать развития дисфункции почек. Применение препарата Сертикан® у пациентов после трансплантации печени в комбинации со сниженной дозой такролимуса не приводит к ухудшению функции почек по сравнению со стандартной дозой такролимуса. Рекомендуется регулярный мониторинг концентрации препаратов (эверолимуса и циклоспорина) в сыворотке крови, функции почек и протеинурии. Не рекомендуется совместное применение препарата Сертикан® с сильными ингибиторами и индукторами CYP3A4, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза такой терапии превышает потенциальный риск. В течение первых 30 дней после трансплантации отмечено увеличение риска развития тромбоза почечной артерии или вены, приводящего к отторжению трансплантата. Сертикан®, как и другие ингибиторы mTOR, может ухудшить процесс заживления ран, приводить к возникновению пост-трансплантационных осложнений, особенно при наличии у пациента избыточной массы тела. Лимфоцеле - самое частое нежелательное явление, отмечающееся у реципиентов почки. У пациентов после трансплантации сердца возможно развитие перикардального и плеврального выпота. У пациентов после трансплантации печени повышается частота развития послеоперационных грыж. Совместное назначение препарата Сертикан® и ингибиторов кальциневрина (ИКН) может повысить 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 mTOR. Длительная терапия препаратом Сертикан® связана с риском развития мужского бесплодия. Женщинам детородного возраста следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции в период лечения препаратом Сертикан® и в течение 8 недель после окончания терапии. Беременность: Не следует применять Сертикан® у беременных женщин за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза от терапии превышает потенциальный риск для плода. Период лактации: При применении препарата Сертикан® следует отказаться от кормления грудью. Вспомогательные вещества: Сертикан® не следует применять у пациентов с редкими наследственными нарушениями, связанными с непереносимостью галактозы, тяжелой лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Взаимодействия. Следует соблюдать осторожность при совместном применении эверолимуса с препаратами, являющимися субстратами изоферментов CYP3A4 и CYP2D6, и обладающими узким терапевтическим индексом. Следует соблюдать осторожность при совместном применении эверолимуса с рифампицином, рифабутином или кетоконазолом, интраконазолом, вориконазолом, кларитромицином, телитромицином или ритонавиром и при необходимости снижать дозу препарата. Также следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата с индукторами изофермента CYP3A4 (например, со Зверобоем продырявленным), противосудорожными средствами (например, карбамазепином), фенобарбиталом, фенитоином, противовирусными средствами, в том числе для лечения ВИЧ-инфекции (например, эфавиренц, неврирапин), эритромицином, верапамилом, умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина (например, противогрибковые средства - флуконазол, блокаторы «медленных» кальциевых каналов - нифедипин, дилтиазем, ингибиторами протеаз - нелфинавир, индинавир, ампренавир), окретеидом и мидозоламом. Следует избегать использования живых вакцин, употребления грейпфрутового сока и грейпфрута.

Побочное действие. Очень часто (>10%) отмечаются: вирусные, бактериальные и грибковые инфекции, инфекции нижних дыхательных путей, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, анемия/ эритропения, лейкопения, тромбоцитопения, гиперлипидемия (холестерин и триглицериды), впервые выявленный СД, гипокалиемия, бессонница, тревожность, головная боль, венозная тромбоэмболия, повышение АД, кашель, одышка, диарея, тошнота, рвота, боль в животе, перикардальный и плевральный выпот, периферические отеки, замедление репаративных процессов, повышение температуры тела. Часто (1-10%): злокачественные и неопластические новообразования, новообразования кожи, раневые инфекции, сепсис, панцистит, инфекции, гемолитико-уремический синдром, тахикардия, носовое кровотечение, лимфоцеле, тромбоз трансплантата почки, стоматит/ изъязвление во рту, в ротоглотке, миалгия, ангионевротический отек, акне, артралгия, паникратит, протеинурия, эректильная дисфункция, некроз почечных канальцев, послеоперационная грыжа, нарушения показателя функции печени. Нечасто (0,1-1%) наблюдались: лимфома, гипогонадизм у мужчин, интерстициальная болезнь легких, гепатит (неинфекционный), желтуха. Редко (0,01-0,1%): альвеолярный протеиноз, эритродермия, лейкоцитокластический васкулит.

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

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

Новартис Фарма АГ, произведено Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария

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

Литература. 1. Cibrik D et al. Randomized Trial of Everolimus-Facilitated Calcineurin Inhibitor/Minimization Over 24 Months in Renal Transplantation. 2013, 95(7), 933-942. 2. Kauffman MN, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. Transplantation. 2005; 8: 883-889.



ООО «Новартис Фарма»: 125315, Ленинградский пр-т, д. 72, стр. 3; тел. (495) 967 1270; факс (495) 967 1268, www.novartis.ru



Защити будущее сегодня