

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

Е ж е к в а р т а л ь н ы й
научно-практический
журнал



В н о м е р е :

*Опыт применения анидулафунгина
для лечения инвазивного кандидоза
у больного после трансплантации печени*

*Сравнение комбинированной общей анестезии
и сочетанной ингаляционной эпидуральной анестезии
при трансплантации почки
и поджелудочной железы*

3'14



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-глицан-синтетазу, важный компонент клеточной стенки грибов. Установлено, что анидулафунгин обладает фунгицидной активностью в отношении *Candida* spp., а также подавляет клеточный рост *Aspergillus fumigatus*. **Показания к применению:** Инвазивный кандидоз, включая кандидемию; Кандидоз пищевода. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к анидулафунгину или другим компонентам препарата. Повышенная чувствительность к другим препаратам класса эхинокандинов (например, к каспофунгину). **С осторожностью:** Пациенты, у которых развилась печеночная недостаточность в период терапии анидулафунгином, должны находиться под тщательным контролем, и решение о продолжении терапии анидулафунгином должно приниматься после оценки соотношения риск-польза. **Способ применения и дозы:** Лечение можно начать до получения результатов лабораторных исследований. Скорость инфузии не должна превышать 1,1 мг/мин, что эквивалентно 1,4 мл/мин для дозировки 100 мг. **Инвазивный кандидоз, включая кандидемию:** в первые сутки однократно 200 мг, далее по 100 мг/сут. Противогрибковую терапию следует продолжать не менее 14 дней после исчезновения симптомов инфекции и эрадикации возбудителя. **Кандидоз пищевода:** в первые сутки однократно 100 мг, далее по 50 мг/сут. Продолжительность лечения зависит от клинического ответа пациента и составляет не менее 14 дней и не менее 7 дней после исчезновения симптомов инфекции. Коррекция дозы у пациентов с любой степенью печеночной и почечной недостаточности не требуется. **Побочное действие:** По данным клинических исследований, нежелательные явления были слабыми или умеренными и редко приводили к отмене препарата. Связанные с инфузией препарата нежелательные явления включали сыпь, крапивницу, приливы, зуд, одышку и гипотензию. Связанные с инфузией препарата нежелательные явления включали сыпь, крапивницу, приливы, зуд, одышку, бронхоспазм и артериальную гипотензию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Анидулафунгин не является клинически важным субстратом, индуктором или ингибитором изоферментов цитохрома 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.

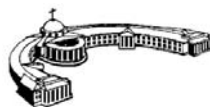


ООО «Пфайзер»
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (блок С).
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00

Эраксис
(анидулафунгин В/в)
ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЕЗ ОГРАНИЧЕНИЙ

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

Е ЖЕ КВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



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

МОО «Общество
трансплантологов»



Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
ПИ № ФС77-52997 от 01 марта 2013

Учредители журнала:

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

Журнал является рецензируемым изданием

Тираж 1000 экземпляров

Периодичность: 4 выпуска в год

Индекс в каталоге ОАО Агентства «Роспечать» 70014

Адрес редакции:

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

Размещение рекламы

+7 (495) 625-41-75

Зав. редакцией:

К.В. Вакушина

Корректор:

Н.Г. Строилова

Дизайн и верстка:

С.Н. Майорова
В.Е. Умников

Переводчик:

Е.А. Меркулова

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

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

чл.-кор. РАН М.Ш. Хубутия (Москва)

Заместители главного редактора

проф., д-р мед. наук С.Л. Дземешкевич (Москва)

д-р мед. наук С.А. Кабанова (Москва)

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

Ответственный секретарь

д-р мед. наук С.В. Журавель (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

канд. мед. наук В.Ю. Абрамов (Москва)

д-р мед. наук И.В. Александрова (Москва)

д-р мед. наук Н.В. Боровкова (Москва)

д-р мед. наук В.Л. Виноградов (Москва)

проф., д-р мед. наук И.Е. Галанкина (Москва)

проф., д-р мед. наук Э.Ф. Ким (Москва)

канд. мед. наук К.Н. Луцык (Москва)

канд. мед. наук М.Г. Минина (Москва)

канд. мед. наук Э.И. Первакова (Москва)

канд. мед. наук А.В. Пинчук (Москва)

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

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

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

д-р мед. наук А.А. Темнов (Москва)

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

акад. РАН Л.А. Бокерия (Москва)

чл.-кор. РАН Э.И. Гальперин (Москва)

акад. РАН С.В. Готье (Москва)

чл.-кор. РАН Д.А. Гранов (Санкт-Петербург)

акад. РАН М.И. Давыдов (Москва)

проф., д-р мед. наук М.М. Каабак (Москва)

проф., д-р мед. наук Я.Г. Мойсюк (Москва)

д-р мед. наук О.О. Руммо (Минск)

проф., д-р мед. наук Н.А. Томилина (Москва)

акад. РАН А.Г. Чучалин (Москва)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

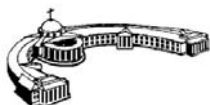
канд. мед. наук П.М. Богопольский (Москва)

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

3 '14

TRANSPLANTOLOGIYA

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



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

The Interregional
Public Organization
«Association of Transplantologists»



The Journal is registered in the Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications (Roscomnadzor).
Registration Certificate: ПИ № ФС77-52997 issued on 01 March, 2013.

The Founders of the Journal:

N.V. Sklifosovsky Research
Institute for Emergency Medicine
of Moscow Healthcare Department
The Interregional Public Organization
«Association of Transplantologists»

The Journal is a peer-reviewed scientific publication

Circulation: 1000 copies

Frequency: 4 issues per year

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

Address:

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

Advertising:

+7 (495) 625-41-75

Managing Editor:

K.V. Vakushina

Proof-reader:

N.G. Stroilova

Design and layouts:

S.N. Mayorova
V.E. Umnikov

Translator:

E.A. Merkulova

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

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

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

EDITOR-IN-CHIEF

Cor. Member RAS M.Sh. Khubutiya (Moscow)

Deputy Editors-in-Chief

Prof. S.L. Dzemeshevich, Dr. Med. Sci. (Moscow)

S.A. Kabanova, Dr. Med. Sci. (Moscow)

Prof. A.V. Chzhao, Dr. Med. Sci. (Moscow)

Executive Secretary

S.V. Zhuravel, Dr. Med. Sci. (Moscow)

EDITORIAL STAFF

V.Yu. Abramov, Cand. Med. Sci. (Moscow)

I.V. Aleksandrova, Dr. Med. Sci. (Moscow)

N.V. Borovkova, Dr. Med. Sci. (Moscow)

V.L. Vinogradov, Dr. Med. Sci. (Moscow)

Prof. I.E. Galankina, Dr. Med. Sci. (Moscow)

Prof. E.F. Kim, Dr. Med. Sci. (Moscow)

K.N. Lutsyk, Cand. Med. Sci. (Moscow)

M.G. Minina, Cand. Med. Sci. (Moscow)

E.I. Pervakova, Cand. Med. Sci. (Moscow)

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD

Acad. RAS L.A. Bockeria (Moscow)

Cor. Member RAS E.I. Galperin (Moscow)

Acad. RAS S.V. Gautier (Moscow)

Cor. Member RAS D.A. Granov, Dr. Med. Sci. (Saint Pb)

Acad. RAS M.I. Davydov (Moscow)

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

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

Prof. O.O. Rummo, Dr. Med. Sci. (Minsk)

Prof. N.A. Tomilina, Dr. Med. Sci. (Moscow)

Acad. RAS A.G. Chuchalin (Moscow)

SCIENTIFIC EDITORS

Prof. Yu.S. Goldfarb, Dr. Med. Sci. (Moscow)

P.M. Bogopolsky, Cand. Med. Sci. (Moscow)

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

3 '14



Уважаемые читатели!

Представляем вашему вниманию очередной выпуск журнала «Трансплантология».

В этом номере журнала мы продолжаем публикацию материалов, озвученных на 5-й научно-практической конференции с международным участием «Московская трансплантология» от 8 апреля 2014 года, а также цикл лекций о донорстве, целью которых является привлечь внимание к этой проблеме. В большинстве случаев для пересадки используют органы от доноров, смерть которых наступила в результате смерти головного мозга (в англоязычной литературе – DBD-доноры (Donation after Brain Death)). У донора со смертью мозга возможно изъять до 8 органов и вернуть к жизни пациентов с заболеваниями в терминальной стадии. Последние исследования зарубежных авторов показывают, что смерть мозга регистрируется до 12% у пациентов, умерших в отделении реанимации по причине черепно-мозговой травмы, острого нарушения мозгового кровообращения, опухоли мозга или гипоксии головного мозга различного генеза. Следует подчеркнуть, что ресурс потенциальных посмертных органных доноров в РФ используется неэффективно и реализуется в небольшом проценте. К сожалению, большинство реаниматологов даже не делают попытки уста-

новить диагноз смерти мозга и тем самым не оказывают помощь пациентам, которых может спасти трансплантация органа. В связи с этим проблема организации и развития органного донорства требует постоянного внимания.

Также мы представляем материалы, посвященные отдаленным результатам трансплантации почки, в аспекте разных вариантов поддерживающей иммуносупрессии, интересный клинический случай успешного лечения пациента после трансплантации печени с присоединившейся бактериальной инфекцией, вызванной полирезистентным возбудителем, в сочетании с инвазивным микозом, и еще ряд наших традиционных разделов, с которыми вы ознакомитесь, прочитав этот номер журнала.

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

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

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

М.Ш. Хубутия

СОДЕРЖАНИЕ

От редакции	3
5-Я НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «МОСКОВСКАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ»	
<i>Н.А.Томилина, Е.С. Столяревич, И.Г. Ким, Л.Ю. Артюхина</i>	
Отдаленные результаты трансплантации почки в аспекте разных вариантов поддерживающей иммуносупрессии	6
КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ	
<i>М.Ш. Хубутия, Н.К. Кузнецова, С.В. Журавель, Т.В. Черненькая, М.С. Новрузбеков, А.И. Баженов, И.И. Гончарова</i>	
Опыт применения анидулафунгина для лечения инвазивного кандидоза у больного после трансплантации печени	17
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ И ЛЕКЦИИ	
<i>В.Л. Виноградов</i>	
Ведение потенциального донора со смертью мозга (часть 1)	23
<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	32
ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ	
<i>М.Ш. Хубутия, С.В. Журавель, М.В. Лебедев, А.А. Романов, А.В. Пинчук, Р.В. Сторожев</i>	
Сравнение комбинированной общей анестезии и сочетанной ингаляционной эпидуральной анестезии при трансплантации почки и поджелудочной железы	38
ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ	
<i>С.П. Глянцев</i>	
ФЕНОМЕН ДЕМИХОВА. В Институте хирургии имени Вишневского (1947–1955): Научная сессия Института хирургии (программные выступления Б.В. Огнева и В.П. Демихова)	
ДАТЫ И СОБЫТИЯ	
К 75-летию профессора Сергея Владимировича Смирнова	53
Памяти академика РАН, профессора Зинаиды Александровны Суслиной	54
Памяти члена-корреспондента РАН, профессора Игоря Дмитриевича Кирпатовского	56

CONTENTS

Editorial	3
 THE 5TH SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION "MOSCOW TRANSPLANTOLOGY"	
<i>N.A. Tomilina, E.S. Stolyarevich, I.G. Kim, L.Yu. Artyukhina</i> Long-term outcomes of kidney transplantation in terms of different variants of maintenance immunosuppression	6
 CLINICAL CASES	
<i>M.Sh. Khubutiya, N.K. Kuznetsova, S.V. Zhuravel, T.V. Chernenkaya, M.S. Novruzbekov, A.I. Bazhenov, I.I. Goncharova</i> Experience of using anidulafungin for treatment of invasive candidosis in patients after liver transplantation	17
 REVIEW ARTICLES AND LECTURES	
<i>V.L. Vinogradov</i> Management of a potential donor with brain death (PART 1)	23
<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	32
 PROBLEMATIC ASPECTS	
<i>M.Sh. Khubutiya, S.V. Zhuravel, M.V. Lebedev, A.A. Romanov, R.V. Storozhev, A.V. Pinchuk</i> Comparison of inhalation and combined inhalation with epidural anesthesia for kidney and pancreas transplantation	38
 HISTORY OF MEDICINE	
<i>S.P. Glyantsev</i> Phenomenon of Demikhov. In the Vishnevsky Institute of Surgery (1947–1955): Scientific session at the Institute of Surgery (keynote presentations of B.V. Ognev and V.P. Demikhov)	45
 DATES AND EVENTS	
The 75th anniversary of Professor S.V. Smirnov	53
In Memoriam – Acad. RAS, Professor Z.A. Suslina	54
In Memoriam – Cor. Member RAS, Professor I.D. Kirpatovskiy	56

Отдаленные результаты трансплантации почки в аспекте разных вариантов поддерживающей иммуносупрессии

Н.А. Томилина¹, Е.С. Столяревич², И.Г. Ким², Л.Ю. Артюхина²

¹ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов
им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России,

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» ДЗМ

Контакты: Наталья Аркадьевна Томилина, E-mail: natomilina@yandex.ru

Long-term outcomes of kidney transplantation in terms of different variants of maintenance immunosuppression

N.A. Tomilina¹, E.S. Stolyarevich², I.G. Kim², L.Yu. Artyukhina²

¹V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology
and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

²GBU "City Clinical Hospital № 52"



Н.А. Томилина

Несмотря на значительные успехи клинической трансплантологии, одной из ее центральных проблем остается обеспечение длитель-

ного функционирования трансплантированного органа. При том, что трансплантация почки (ТП) является общепризнанным оптимальным и притом единственным радикальным методом лечения терминальной хронической почечной недостаточности, доля нефротрансплантатов, не сохраняющих достаточную функцию в течение более 10 лет, все еще остается весьма значительной, и в структуре причин начала/возобновления гемодиализа утрата функции трансплантированной почки составляет около 6% (USRDS – United States Renal Data System). По данным Collaboration Transplant Study – 2008 (CTS–2008), к 5 годам после трансплантации трупной почки функционируют 70% трансплантатов, а к 10 годам их число уменьшается до 60% (слайд 2). С этими данными полностью согласуются и результаты наших исследований, согласно которым 5-летняя выживаемость трансплантатов в когорте реципиентов, оперированных в 1995–2006 гг., составляет 77,7% и практически не отличается от величины этого показателя по данным EDTA – этилендиаминтетрауксусная кислота (слайд 3).

В настоящее время выделяют 3 класса причин дисфункции пересаженной почки. Один из них включает патологию трансплантата, обусловленную аллоиммунным ответом, которая проявляется разными морфологическими вариантами острого и хронического отторжения, второй – хроническим нефротоксическим эффектом инги-

биторов кальциневрина (иКН), а третий обусловлен действием разных факторов, не связанных с иммуносупрессией (слайд 4). В частности, к этому классу относятся рецидивы заболеваний реципиента, которые привели к хронической почечной недостаточности и рассматриваются в настоящее время как третья (после упомянутых первых двух) причина прекращения функции пересаженной почки в отдаленные сроки после трансплантации (Legendre et al., 2014). Третий класс причин включает вирусные поражения трансплантата и тубулоинтерстициальный склероз, обусловленный первоначальным ишемическим и реперфузионным повреждением донорского органа. Артериальная гипертензия, обструктивная нефропатия и хронический пиелонефрит также могут приводить к дисфункции трансплантата в позднем посттрансплантационном периоде.

По данным ряда многоцентровых исследований, в частности, одного из наиболее значимых из них, именуемого DeKAF study (2010), главной причиной, ограничивающей срок функционирования трансплантированной почки, при всех успехах современной клинической нефротрансплантологии остается позднее отторжение (слайд 5). По данным этого исследования, морфологические признаки острого либо хронического отторжения наблюдаются более чем у половины всех реципиентов, имеющих дисфункцию трансплантата в поздние (спустя 1 год и более) сроки после трансплантации почки. Главным выводом авторов этого исследования является заключение о том, что основной причиной потерь трансплантатов в поздние сроки после операции является их отторжение, в том числе с активацией гуморального звена иммунитета (слайд 6).

Наши собственные исследования, основанные на анализе морфологической структуры поздней дисфункции трансплантата по материалам 853 биопсий трансплантированной почки (слайд 7), полностью согласуются с этим выводом. В наших наблюдениях разные варианты острого и хронического отторжения были наиболее частой причиной поздней (по истечении 3 мес и более после трансплантации) дисфункции пересаженной почки, составляя 38% и несколько опережая хроническую нефротоксичность, индуцированную иКН (26%). В то же время наши данные свидетельствуют также о том, что в 2/3 всех случаев дисфункции трансплантата ее причиной была неадекватность иммуносупрессии, при которой недостаточная дозировка приводила к отторже-

нию, а передозировка – к развитию нефротоксичности.

Главным принципом современной иммуносупрессии (слайд 8) является комбинация минимальных доз разных классов иммуносупрессоров, достаточная для подавления аллоиммунного ответа благодаря потенцированию их иммуносупрессивного эффекта, при минимизации побочных действий иммуносупрессоров, как правило, дозозависимых. В настоящее время при трансплантации органов используют 6 основных классов иммуносупрессоров, 5 из которых применяют для поддерживающей иммуносупрессии. Последние включают: 1) кортикостероиды (КС), которые блокируют распознавание антигена и синтез ряда провоспалительных цитокинов; 2) иКН (циклоспорин – ЦиА и такролимус – Так), блокирующие транскрипцию и синтез интерлейкина-2 (IL-2) путем связывания кальциневрина и нарушения процесса дефосфорилирования ядерного фактора активации Т-лимфоцитов; 3) ингибиторы пролиферативного сигнала (эверолимус/сертикан и сиролимус/рапамун), блокирующие передачу на белки-циклины, регулирующие клеточный цикл, сигнала, возникающего при связывании IL-2 с его поверхностным клеточным рецептором, что предотвращает клональную экспансию эффекторных Т-клеток; 4) антиметаболиты (азатиоприн и препараты микофеноловой кислоты), которые ингибируют синтез нуклеотидов, что предотвращает клональную пролиферацию Т-лимфоцитов; 5) ингибиторы ко-стимулирующего сигнала, единственным представителем которых в клинической нефротрансплантологии является белатасепт. Этот препарат является достаточно хорошей альтернативой иКН и показал свою эффективность, в основном сопоставимую с эффектом последних, что позволяет использовать его при наличии противопоказаний к применению иКН, в частности, при повышенном риске нефротоксичности. Ограничением к использованию белатасепта в настоящее время является его высокая стоимость. Кроме того, он противопоказан Эпштейна–Барр-негативным реципиентам, ибо повышает риск развития лимфопролиферативных заболеваний. К шестому классу иммуносупрессоров относятся моноклональные антитела к рецепторам IL-2 (применяемые для индукционной иммуносупрессии) и моно- или поликлональные антитела к Т-лимфоцитам, используемые как в индукционной иммуносупрессии, так и при терапии тяжелых Т-клеточно-опосредованных кризов отторжения.

Современные тенденции в поддерживающей иммуносупрессии нацелены на ее оптимизацию, исходя из конкретной ситуации в каждом отдельном случае. При этом стремление к индивидуализации иммуносупрессии опирается на определенные общие тенденции, нацеленные на предупреждение опасных для жизни реципиента инфекционных осложнений, с одной стороны, и связанных с действием иммуносупрессоров необратимых нефротоксических повреждений донорского органа – с другой (слайд 9). Одна из них состоит в минимизации или отмене КС, которая может быть выполнена к 7-м сут после трансплантации почки или спустя 6 посттрансплантационных месяцев. Показано, что минимизация использования КС значительно снижает риск серьезных побочных эффектов при сопоставимой с когортами получающих стандартную дозу КС выживаемости почечного трансплантата. Однако доказано также, что полная отмена этих препаратов сопряжена с повышением риска острого отторжения, что, в свою очередь, требует возобновления приема КС, притом в более высоких дозах, чреватых развитием осложнений. Так, по данным исследования FREEDOM (2008), частота острого отторжения составляет 36% при режиме иммуносупрессии без КС, 29,6% – в группе их отмены и 19,3% – при стандартном дозировании КС. Таким образом, полная отмена КС показана при условии индукционной иммуносупрессии. Ее чаще выполняют в условиях применения Тас и не рекомендуют при высоком иммунологическом риске (слайд 9).

На слайде 10 приведены данные CTS-2005, обобщающие отдаленные результаты более 4000 трансплантаций трупной почки. Чуть более 1000 реципиентов в этой когорте случаев не получали КС. Выживаемость трансплантатов, анализ которой учитывал и потери трансплантата вследствие смерти с функционирующей пересаженной почкой, к 5 годам наблюдения была на 10% выше, чем в группе из примерно 3000 реципиентов, получавших КС. Таким образом, эти данные с очевидностью демонстрируют преимущества режима иммуносупрессии без КС, которые, конечно, связаны с отсутствием всего спектра серьезных побочных действий этих препаратов. Остается вопрос: как часто мы можем применить такой режим, избежав при этом развития острого отторжения?

На слайде 11 представлены результаты нашего весьма скромного опыта. Попытку отмены КС, причем по показаниям, основными из которых

были метаболические и кардиоваскулярные осложнения, мы предприняли у 32 больных. КС отменяли постепенно, в сроки 7–37 мес после трансплантации почки (в среднем через 17 мес), Все, кроме одного реципиента, в качестве базисного иммуносупрессора получали Тас, и только у одной пациентки применяли ЦиА. У 6 реципиентов мы были вынуждены возвратиться к КС (18,7%), что было связано с непереносимостью необходимой дозы микофенолатов (чаще всего из-за развития лейкопении, реже – вследствие появления диспептических явлений). Однако в 2 случаях прием КС был возобновлен ввиду возникновения протеинурии (0,1–0,2 г/л), которая ранее отсутствовала. После возобновления приема КС она исчезла. Только у одной пациентки функция трансплантата, причем родственного, была утрачена полностью, что было связано с ее некомплаентностью. Эта больная самостоятельно прекратила прием КС и далее, получая неполную дозу микофенолатов, принимала бесконтрольно и ЦиА. В целом же в 81,3% случаев более 1 года после отмены КС функция трансплантата оставалась стабильной, удовлетворительной. В настоящее время мы, к сожалению, прекратили это исследование, что связано с появлением разных генерических препаратов, клинического опыта применения которых у нас недостаточно, и сначала мы должны серьезно его проанализировать, чтобы далее иметь обоснованную стратегию иммуносупрессии.

Базисными иммуносупрессорами любых принятых современных режимов иммуносупрессивной терапии (ИСТ) являются иКН – ЦиА или Тас, которые применяют в комбинации с цитостатиками (микофенолаты или азатиоприн) и (чаще всего) с КС (слайд 12).

На слайде 13 схематически представлен механизм действия ЦиА и Тас на Т-лимфоцит. Принципиально основной механизм их действия одинаков. Оба препарата ингибируют действие фосфатазы кальциневрина, что блокирует вход в ядро клетки ядерного фактора активированного Т-лимфоцита (NF-AT), а тем самым и синтез IL-2. В этом заключается основной иммуносупрессивный эффект обоих препаратов. Однако каждый из них, входя в клетку, сначала связывается со своим собственным внутриклеточным рецептором, которым является циклофилин для ЦиА и FK506 binding protein (FKBP) для Тас. Это различие, как и отличное от ЦиА взаимодействие с белком-транспортером П-гликопротеином, в известной степени может объяснять как некото-

рые различия в спектре побочных эффектов этих препаратов, в частности, специально присущее Тас угнетение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, так и более сильный в сравнении с ЦиА иммуносупрессивный эффект Тас. Последний был продемонстрирован еще в период введения Тас в клиническую нефротрансплантологию в различных экспериментальных моделях и в клинике при лечении острого отторжения, и это даже позволило называть его в тот период «терапией спасения». Более сильный иммуносупрессивный эффект Тас при активном отторжении может объясняться положительным влиянием на апоптоз при отторжении и вызываемой им ингибцией секреции IL-10, что приводит к уменьшению инфильтрации трансплантата НК, а также ингибцией секреции IL-8, что ведет к ослаблению миграции лимфоцитов в почечный трансплантат и таким образом к уменьшению его лимфоцитарной инфильтрации. Отличием Тас от ЦиА является его способность связываться в клетке с рецептором КС с воспроизведением эффектов последних.

Однако широкое использование Тас в клинике и анализ отдаленных результатов трансплантации не подтвердили связанных с ним первоначальных ожиданий как «терапии спасения». В различных специальных проспективных исследованиях на большом материале клинических наблюдений никаких различий в выживаемости трансплантатов к 5 годам после пересадки почки выявить не удалось. Анализ текущей практики трансплантации, обобщающий опыт более 2000 трансплантаций, выполненных за период 2000–2007 гг., представленный CTS–2008, не выявил каких-либо различий в 5-летней выживаемости почечных трансплантатов в зависимости от режима иммуносупрессии независимо от того, базируется ли она на ЦиА или на Тас и сочетаются ли эти препараты с микофенолатами либо с азатиоприном (слайд 14).

В полном соответствии с этими данными в наших наблюдениях, как и в данных Opelz et al. (2009), величина таких важнейших показателей состояния почечного трансплантата, как уровень креатинина в сыворотке крови и протеинурия в условиях иммуносупрессии ЦиА (352 реципиента) и Тас (196 реципиентов) по истечении 12–24 мес (медиана – 19 мес) наблюдения существенно не различалась (слайд 15).

На слайде 16 представлены наши данные о частоте кризов отторжения почечного трансплантата в условиях базисной иммуносупрессии

ЦиА или Тас. Она была практически одинаковой для ранних кризов, возникавших в первые 3 мес после трансплантации, но значительно различалась для поздних кризов отторжения, под которыми мы, как и другие авторы, понимали кризы, развившиеся по истечении первых 3 посттрансплантационных месяцев. В условиях ЦиА последние возникали значительно чаще, чем при применении Тас (прографа). Эти данные полностью согласуются с литературными, в частности, с результатами мета-анализа данных 30 рандомизированных исследований (N – 4102), согласно которому Тас в сравнении с ЦиА более эффективен для предупреждения острого отторжения, возникающего спустя 3 мес после трансплантации почки, и особенно – для предупреждения КС-резистентных кризов отторжения (A.C. Webster et al., BMJ on line.bmj.com 21.06.2006).

Исходя из этих данных, а также доказанных преимуществ Тас перед ЦиА в отношении ранних кризов отторжения, мы изучили эффективность конверсии с ЦиА на Тас при позднем остром и хроническом активном отторжении, а также при пограничных изменениях, которые, как и другие авторы, рассматривали как «легкий» вариант острого клеточного отторжения. Конверсию с ЦиА на Тас выполняли сразу после лечения острой фазы отторжения, т.е. после пульсового введения метилпреднизолонa (МР) и (по показаниям) антилимфоцитарных антител. При пограничных изменениях МР вводили трехкратно по 250 мг. При гуморальном отторжении, о котором судили по интенсивности и распространенности свечения C4d-компонента комплемента на перитубулярных капиллярах, применяли сеансы плазмафереза, иногда в сочетании с введением внутривенного человеческого иммуноглобулина. Длительность наблюдения после начала лечения составляла не менее 6 мес, в среднем ее медиана составляла 12,8 мес в группе пациентов, принимавших Тас, и 12,9 мес – у больных, у которых использовали ЦиА. На слайде 17 представлены наши данные по результатам конверсии с ЦиА на Тас при пограничных изменениях, при которых он был особенно разительным. В этих случаях введение МР в большинстве случаев приводило к улучшению функции трансплантата, причем в равной мере в обеих группах. Уровень креатинина в крови снижался с 0,17 (0,16; 0,19) до 0,12 (0,11; 0,16) ммоль/л на фоне Тас и с 0,19 (0,16; 0,27) до 0,15 (0,14; 0,19) ммоль/л на фоне ЦиА (p-NS). Однако затем у пациентов, конвертированных на Тас, функция трансплантата оставалась практи-

чески нормальной, с уровнем креатинина в крови 0,14 (0,11; 0,15), тогда как в группе, где применяли ЦиА, наблюдалось прогрессирование дисфункции до уровня начальной хронической почечной недостаточности: содержание креатинина в крови при этом возрастало до 0,23 (0,15; 0,8) ммоль/л ($p=0,009$). Выживаемость трансплантатов к 3 годам после биопсии составила 100% в группе пациентов, принимавших Тас, и лишь 56,2% у больных, у которых применяли ЦиА. Правда, эти различия не достигают статистической значимости, что может быть связано с недостаточным количеством наблюдений.

На **слайде 18** представлены результаты конверсии на Тас при позднем остром отторжении ($n=146$). Хорошо известно, что именно эти кризы чаще всего не удается полностью купировать, и они завершаются формированием прогрессирующей дисфункции трансплантированной почки. Наши исследования выявили очевидный благоприятный эффект в таких случаях конверсии с ЦиА на Тас. Различия в динамике функции трансплантата и его выживаемости между группами с конверсией и без нее были высоко значимы. Выживаемость трансплантатов через 1 и 3 года после морфологической верификации криза составляла соответственно в группе, где принимали ЦиА, 69,9% и 44,2%, тогда как в группе конверсии на Тас она была равна 84,5% и 60,7% ($p=0,01$).

В то же время на течение активного хронического отторжения конверсия на Тас не оказывала заметного влияния (**слайд 19**).

Вторым подходом к оптимизации современной поддерживающей иммуносупрессии является «уход» от иКН (**слайд 20**), с действием которых связывают вторую по частоте причину прекращения функции трансплантированной почки, а именно индуцируемую ими хроническую нефротоксичность. Для предупреждения последней в настоящее время применяют два подхода, предполагающие минимизацию или полную отмену иКН с восполнением их иммуносупрессивного эффекта ингибиторами пролиферативного сигнала (иПС, или mTOR-ингибиторы) – сиролимусом или эверолимусом. Соответственно с этой целью используют два режима: в одном из них базисная иммуносупрессия обеспечивается mTOR-ингибиторами, которые комбинируются с малыми дозами иКН и КС; в другом применяют ту же базисную терапию mTOR-ингибиторами, но без иКН, а в комбинации с микофенолатами и КС. При этом предпочтительным является первый

подход, при котором иКН полностью не отменяются. Более того, иммуносупрессия на основе mTOR-ингибиторов рекомендуется пациентам с низким иммунологическим риском, с высоким риском развития хронической нефротоксичности, а также реципиентам с анамнезом, осложненным онкологическими заболеваниями.

Следует подчеркнуть, что хотя угроза развития дисфункции трансплантированной почки вследствие хронического нефротоксического эффекта иКН бесспорно доказана и сомнений не вызывает, тем не менее уменьшение доз этих препаратов или даже их полная отмена при отсутствии адекватного восполнения необходимого иммуносупрессивного эффекта резко отрицательно сказывается на отдаленной судьбе трансплантированной почки. На **слайде 21** представлены данные CTS–2008, демонстрирующие снижение 5-летней выживаемости трансплантатов как от трупного, так и от живого донора при уменьшении дозировки иКН или их отмене.

Более того, как показано на **слайде 22**, в исследовании DeKAF (2010) не удалось выявить значимого влияния иКН-индуцированной нефротоксичности на отдаленную судьбу трансплантированной почки.

По нашим собственным данным (**слайд 23**), главными факторами низкой отдаленной выживаемости трансплантатов (35% к 5 годам после операции) являются недостаточная иммуносупрессия и связанное с этим формирование отторжения, в то время как при хронической нефротоксичности, индуцированной иКН, прогноз относительно благоприятный и 5-летняя выживаемость трансплантатов составляет 88%, практически не отличаясь от таковой при неспецифическом тубулоинтерстициальном склерозе (83%).

На **слайде 24** представлены два подхода, предложенные в свое время для лечения иКН-нефротоксичности. Один из них состоит в умеренном снижении/оптимизации дозы иКН при условии ее тщательного мониторингирования (в условиях ЦиА предпочтительно по концентрации в крови через 2 ч после приема, C2) и сочетания с полной дозой микофенолатов и стандартным применением КС. Второй подход заключается в замене микофенолатов на иПС при более значительном снижении дозы иКН. Именно на этот подход возлагались большие надежды. Однако по истечении нескольких лет выяснилось, что он мало эффективен для лечения уже состоявшегося нефротоксического повреждения трансплантата. В многоцентровом исследовании CONVERT,

включавшем материалы наблюдений 830 реципиентов, которым проводили конверсию на сиролимус в поздние сроки после трансплантации почки с рандомизацией 2:1, было установлено, что перевод на сиролимус в случаях, когда скорость клубочковой фильтрации была ниже 40 мл/мин, приводил к прогрессированию дисфункции. С этими данными согласуются и результаты наших наблюдений, согласно которым конверсия на эверолимус у реципиентов с выраженным тубулоинтерстициальным склерозом усугубляла течение дисфункции трансплантированной почки.

По нашим данным (см. **слайд 24**), оба подхода при состоявшейся иКН-нефротоксичности были равно эффективными: выживаемость трансплантатов после снижения дозы ЦиА на фоне продолжавшейся терапии микофенолатами либо конверсии на иПС к 3 годам наблюдения значимо не различалась, составляя 76,3% и 73,8% при использовании микофенолатов и иПС соответственно, что было несколько выше, чем в контрольной группе (51,4%, P-NS). И сегодня иПС показаны не для лечения, а для профилактики нефросклероза, индуцируемого иКН, в связи с чем в настоящее время эти препараты рекомендуются для ранней, в первые 4–6 мес, конверсии с иКН, особенно в случаях высокой угрозы нефротоксичности, но при условии низкого иммунологического риска. Бесспорно также показание к их применению при онкологических заболеваниях.

Что касается случаев высокого иммунологического риска, то хотелось бы обратить внимание на данные, представленные на **слайде 25**, согласно которым кумулятивная частота развития первого антитело-опосредованного отторжения возрастает в условиях режима ИСТ на основе эверолимуса (L. Liefeld et al. *Am. J. Transplant.* 2012; 12:1192–1198). Кроме того, по материалам наблюдений 139 370 реципиентов в США за период 1999–2010 гг. было установлено, что риск потери трансплантированной почки и смерти в условиях режимов иммуносупрессии на основе mTOR-ингибиторов выше, чем при режимах на основе иКН (ОШ в первые 2 года равно 3,7) (T. Isakova et al. *Am. J. Transplant.* 2013; 13:100–110).

Заключение

Таким образом, в настоящее время клиническая трансплантология располагает достаточно широким спектром различных иммуносупрессоров, позволяющих модифицировать режимы

иммуносупрессии с учетом индивидуальных особенностей организма реципиента, в том числе уровня сенсibilизации, профиля морбидности, исходного состояния донорского органа, что, в свою очередь, является важнейшей предпосылкой к максимальному продлению срока функционирования трансплантированной почки.

Наиболее частыми причинами поздней дисфункции трансплантированной почки служат позднее острое отторжение и хроническая нефротоксичность, индуцированная иКН, поэтому основные усилия должны быть направлены на предупреждение и коррекцию этих состояний. Очевидно, что подходы к профилактике и лечению этих патологических процессов в пересаженной почке должны быть различными и подчас иметь противоположную направленность. Развиваясь на более поздних сроках и зачастую на фоне уже существующего повреждения трансплантата, острое позднее отторжение морфологически проявляется, с одной стороны, более значительной распространенностью интерстициального склероза и атрофии канальцев, которые сами по себе имеют значимое отрицательное прогностическое значение независимо от гистологических симптомов отторжения, а с другой стороны, чаще характеризуется прогностически более серьезной активацией гуморального звена иммунитета. Лечебные мероприятия, направленные на купирование активного аллоиммунного ответа в поздние сроки (пульс-терапия МР, антилимфоцитарные антитела, сеансы плазмафереза), как правило, не приводят к полному восстановлению функции трансплантата, что отрицательно сказывается на его отдаленной судьбе.

Хроническая нефротоксичность современных базисных иммуносупрессоров – иКН (CNI-нефротоксичность) является второй по частоте (после отторжения) важнейшей причиной, ограничивающей многолетнее функционирование трансплантированной почки. В связи с этим до настоящего времени она остается в центре внимания мировой нефротрансплантологии. Традиционно для ее решения применяют подход, предусматривающий максимально допустимую в пределах «терапевтического окна» минимизацию доз иКН в сочетании с введением полновесной дозы микофенолатов, что, однако, не всегда дает удовлетворяющие результаты. В связи с этим в целях дальнейшего решения этого аспекта проблемы был предложен другой подход – конверсия с иКН на иПС. В его основу было положено представление о том, что последние, обладая как

иммуносупрессивным, так и антипролиферативным действиями, а также синергизмом эффекта с иКН, могут предупредить, ослабить и затормозить прогрессирование индуцированного ингибиторами нефросклероза, что приведет к значительному продлению функции трансплантата. Опыт внедрения в клиническую практику обоих вариантов применения ИПС склонил большинство авторов в пользу второго подхода, хотя вопрос о показаниях и сроках конверсии на ИПС в течение долгого времени оставался открытым.

Одним из важных подходов к решению вопроса снижения побочных эффектов иммуносупрессоров является создание режимов, предполагающих полную отмену КС, что может быть достигнуто в условиях иммуносупрессии Тас, обеспечивающей более сильный в сравнении с ЦиА иммуносупрессивный эффект, включающий в том числе и потенцирование действия эндогенных КС.

Отдаленные результаты трансплантации почки в аспекте разных вариантов поддерживающей иммуносупрессии

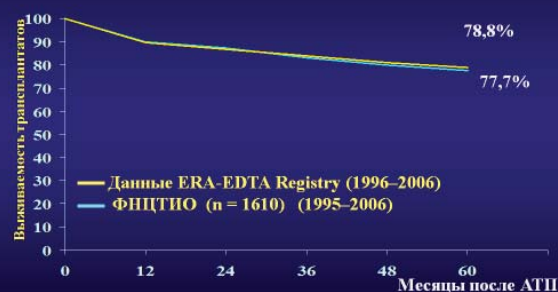
Н.А. Томилина, Е.С. Столяревич, И.Г. Ким, Л.Ю. Артюхина

ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова, ГБУЗ «ГКБ № 52» Департамента здравоохранения Москвы

Московская городская конференция по трансплантации НИИ им. Н.В. Склифосовского 08.04.2014

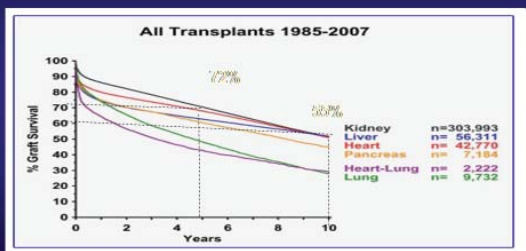
Слайд 1

5-летняя выживаемость почечных аллотрансплантатов (первичный трансплантат от трупного донора)



Слайд 3

ОТДАЛЕННАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ТРАНСПЛАНТАТОВ РАЗНЫХ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ



CTS-2008

Слайд 2

Причины прогрессирующей дисфункции трансплантата



Слайд 4

Морфологическая структура поздней (7,5±6,1 г.) дисфункции ТП (DeKAF study):

Острое отторжение (гуморальное) – 7%
 Острое отторжение (клеточное) – 19%
 Пограничные изменения – 7%
 Трансплантационная гломерулосклерозия – 20%
 ХГН – 48%
 CNF-нефротоксичность – 30%
 Возвратная/de novo патологии – 18%
 Нефроангиосклероз – 9%

У 57% DSA либо C4d+

Gourishankar S Am J Transplant. 2010 Feb;10(2):324-30

Слайд 5

Главный принцип современной иммуносупрессии – комбинация минимальных доз разных классов иммуносупрессоров, подавляющая аллоиммунный ответ благодаря потенцированию иммуносупрессии при минимизации дозозависимых побочных действий иммуносупрессоров

6 основных классов иммуносупрессоров:

- **Кортикостероиды** – блокируют распознавание антигена и синтез ряда провоспалительных цитокинов
- **Ингибиторы кальциневрина (СуА и Тас)** – блокируют транскрипцию и синтез интерлейкина-2 путем связывания кальциневрина и нарушения процесса дефосфорилирования ядерного фактора активации Т-лимфоцитов
- **Ингибиторы пролиферативного сигнала (сертикан и ратамун)** – блокируют передачу сигнала, возникающего при связывании интерлейкина-2 с его поверхностным клеточным рецептором, на белки-циклины, регулирующие клеточный цикл, что предотвращает клональную экспансию эффекторных Т-клеток
- **Антиметаболиты (азатиоприн и препараты микофеноловой кислоты)** – ингибируют синтез нуклеотидов, что предотвращает клональную пролиферацию Т-лимфоцитов
- **Моноклональные антитела к рецепторам IL-2** (применяются для индукционной иммуносупрессии) и моно- или поликлональные антитела к Т-лимфоцитам (индукционная иммуносупрессия или терапия тяжелых кризов отторжения)
- **Ингибиторы ко-стимулирующего сигнала (белатасепт)**

Слайд 8

Уроки DeKAF-исследования (Deterioration of Kidney Allograft Function)

Am J Transplant. 2010 Feb;10(2):201-2

Allograft fibrosis—unmasking the players at the dance.

Manson RB, Fairchild R

Transplantation. 2010 Jul 15;90(1):18-24

Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure.

Gaston RS, Cecka JM, Karpinski BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC, Gounthakkar S, Grande J, Halloran P, Hunsicker L, Manohar R, Rush D, Matas AJ

Am J Transplant. 2010 Jul 15;10(7):135-41

Основной причиной потери трансплантатов в поздние сроки является отторжение, в том числе с активацией гуморального звена иммунитета

Am J Transplant. 2010 Jul 15;10(7):135-41

Pathological and clinical characterization of the "doublet" transplant—data from the DeKAF study.

Gourishankar S, Leduc R, Connett J, Cecka JM, Cosio F, Fieberg A, Halloran P, Gaston R, Hunsicker L, Rush D, Grande J, Manson R, Matas AJ

Am J Transplant. 2010 Feb;10(2):421-30

Cluster analysis of lesions in nonselected kidney transplant biopsies: microcirculation changes, tubulointerstitial inflammation and scarring.

Sa D, Eneanya G, Chang J, Hidalgo G, Mengel M, Kaplan B, Halloran P

Слайд Е.С. Столяревич

Слайд 6

Современные тенденции в поддерживающей иммуносупрессии (1)

УХОД ОТ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

Минимизация или отмена КС (к 7 сут или после 6 мес) – снижает значительно риск серьезных побочных эффектов при сопоставимой с когортами получающих стандартную дозу КС выживаемости ТП

Полная отмена сопряжена с повышением риска ООТ

Проводится при условии индукционной ИСТ, чаще в условиях Тас, не рекомендуется при высоком иммунологическом риске

Исследование FREEDOM (2008) – частота ООТ при режиме без КС – 36% в группе отмены КС – 29,6% при стандартном дозировании – 19,3%

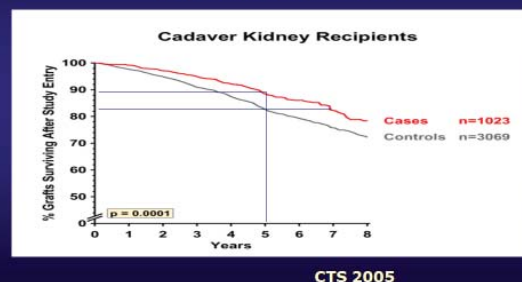
Слайд 9

Морфологическая структура поздней дисфункции трансплантата (по результатам 853 биопсий):



Слайд 7

Положительный эффект отмены кортикостероидов



Слайд 10

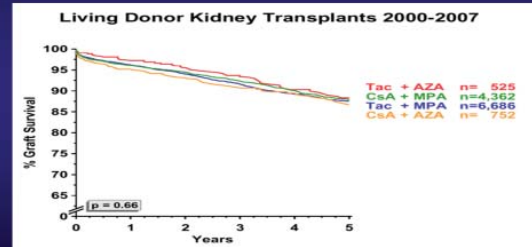
Собственный опыт отмены кортикостероидов

- Попытка отмены КС (по показаниям) – у 32 больных в сроки 7–37 мес после ТП (в среднем 17 мес) на фоне базисной иммуносупрессии Тас (31 больной) и ЦиА (1 больной).
- Вынужденный возврат на КС у 6 из 32 больных (18,7%) вследствие непереносимости необходимой дозы микофенолатов (лейкопения), у 2 больных – появление протеинурии 0,1–0,2 г/л
- У 1 из 6 больных – прекращение функции родственного трансплантата через несколько лет после отмены КС (на фоне неполной дозы МФ и бесконтрольного применения ЦиА)
- У 26 из 32 больных (81,3%) в течение более 1 г. после отмены КС – функция трансплантата стабильная, удовлетворительная

И.Г. Ким. Неопубликованные данные

Слайд 11

Выживаемость почечных трансплантатов не различается в условиях применения разных режимов иммуносупрессии



CTS-2008

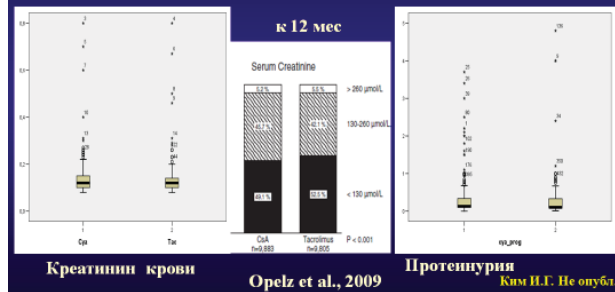
Слайд 14

Базисные иммуносупрессоры
любых принятых современных режимов
ИСТ – ингибиторы кальциневрина
(ЦиА или Тас/програф)

ЦиА/ Тас + МФК / Аза ± КС

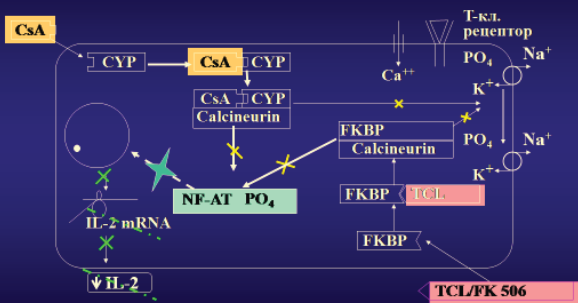
Слайд 12

Отсутствие существенных различий важнейших показателей состояния почечного трансплантата в условиях иммуносупрессии ЦиА и Тас (время наблюдения – медиана 19 мес)



Слайд 15

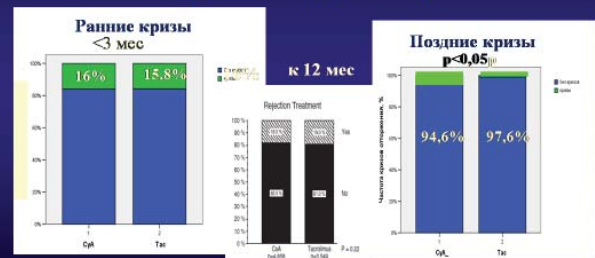
Схема механизма действия ингибиторов кальциневрина (ЦиА и Тас) на Т-лимфоцит



Адаптировано по Lea et al., Kidney Int., 1994; 46: 647–652

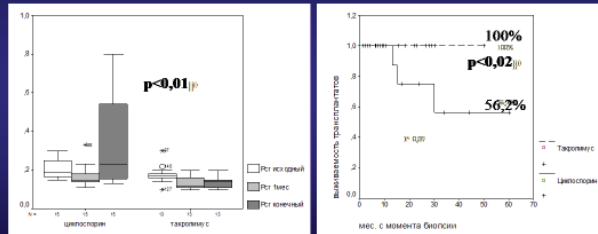
Слайд 13

Частота кризов отторжения почечного трансплантата в условиях базисной иммуносупрессии ЦиА или Тас (CsA n=352, Тас n=196)



Слайд 16

Конверсия на такролимус при пограничных изменениях существенно увеличивает сроки «жизни» ТП



Е.С. Столяревич, 2011

Слайд 17

Современные тенденции в поддерживающей иммуносупрессии (реципиенты низкого иммунологического риска)

УХОД ОТ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

(10%) Минимизация или отмена КС (к 7 сут или после 6 мес) при условии индукционной ИСТ (чаще в условиях Так и при низком иммунологическом риске)

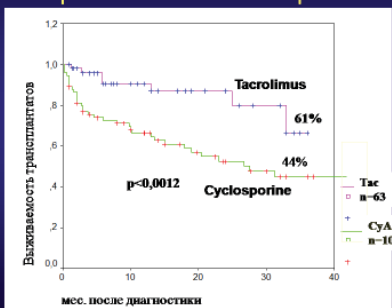
УХОД ОТ ИНГИБИТОРОВ КАЛЬЦИНЕВРИНА

(7-12%) Базисные препараты mTOR-ингибиторы + КС + низкие дозы iCaN
ЛИБО

Базисные препараты mTOR-ингибиторы + кортикостероиды + МФК

Слайд 20

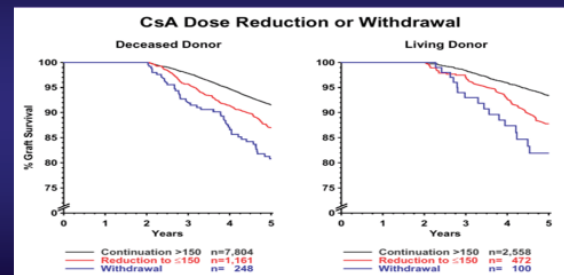
Значимое увеличение 3-летней выживаемости ТП с момента диагностики позднего острого отторжения после конверсии с ЦиА на Так



Е.С. Столяревич, 2011

Слайд 18

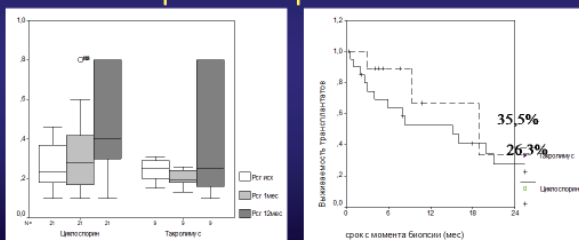
Отмена ингибиторов кальциневрина без адекватной замены их иммуносупрессивного эффекта снижает выживаемость трансплантата



CTS-2008

Слайд 21

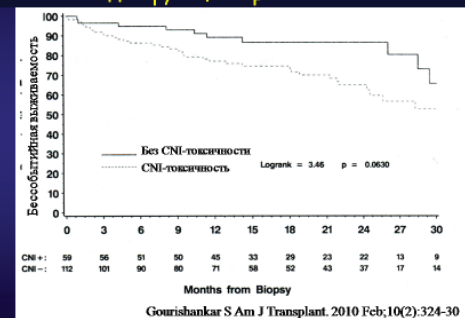
Отсутствие положительного эффекта конверсии на такролимус при активном хроническом отторжении трансплантата



Е.С. Столяревич, 2011

Слайд 19

Значение морфологических признаков CNI-нефротоксичности для отдаленного прогноза



Gourishankar S Am J Transplant. 2010 Feb;10(2):324-30

Слайд 22



Слайд 23



Слайд 25



Слайд 24

Опыт применения анидулафунгина для лечения инвазивного кандидоза у больного после трансплантации печени

М.Ш. Хубутия, Н.К. Кузнецова, С.В. Журавель, Т.В. Черненко,
М.С. Новрузбеков, А.И. Баженов, И.И. Гончарова
ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»
Контакты: Сергей Владимирович Журавель, zhsergey5@gmail.com

В статье приведен пример успешного лечения инвазивного микоза, а также бактериальной инфекции, вызванной полирезистентным возбудителем, после трансплантации печени.

Ключевые слова: кандидоз, бактериальная инфекция, трансплантация печени, анидулафунгин.

Experience of using anidulafungin for treatment of invasive candidosis in patients after liver transplantation

M.Sh. Khubutiya, N.K. Kuznetsova, S.V. Zhuravel, T.V. Chernenkaya,
M.S. Novruzbekov, A.I. Bazhenov, I.I. Goncharova
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department

This article is an example of a successful treatment invasive fungal infections and bacterial infections caused by multidrug-resistant pathogen after liver transplantation

Key words: candidosis, bacterial infection, liver transplantation, anidulafungin.

В настоящее время частота развития инвазивных грибковых инфекций в течение первого года после трансплантации солидных органов составляет примерно 3% и при этом остается одной из причин тяжелых клинических проявлений и смертельных исходов. По данным ряда исследований, годовая летальность от инвазивного аспергиллеза равна 40%, от кандидоза – 34%, а от криптококкоза – 27% [1–3].

После трансплантации печени угроза возникновения инвазивного микоза сохраняется в течение многих лет и проявляется в 4,7% случаев [1]. При этом на эпидемиологию микозов могут влиять как качество донорского органа, сопутствующие заболевания и тяжесть состояния реципиента, так и осложнения послеоперационного периода. Риск развития инвазивного микоза повышается при исходно тяжелом состоянии реципиента, наличии хронических вирусных инфекций (гепатит С и В, цитомегаловирус), лейкопении. Неблагоприятными факторами в

послеоперационном периоде являются массивная антибактериальная терапия и колонизация слизистых оболочек пациента патогенными грибами, а также пульс-терапия острого криза отторжения [4]. Большое внимание в последние годы уделяется донору органов как возможному источнику заражения патогенными грибами [5]. Инвазивный микоз у донора органов является противопоказанием к изъятию органов для трансплантации, но его диагностика представляет определенные сложности. Это особенно актуально для эндемических микозов и криптококкоза, которые часто существуют в латентной форме. Иногда необъяснимые симптомы у доноров органов становятся понятными только ретроспективно при развитии микоза у реципиента [6–15]. До настоящего времени нет единых рекомендаций по скринингу доноров на эндемический микоз [16].

Известны случаи инфицирования различными видами грибов рода *Candida* реципиента посредством донорского органа. Это может происходить

как на этапе кондиционирования донора и изъятия, так и при пересадке органа [17–19].

Некоторые исследователи отмечают определенный временной интервал развития микозов после трансплантации органов. В частности, возникновение инвазивного кандидоза после трансплантации печени возможно в срок от нескольких недель до нескольких месяцев [2]. Известно, что кандидоз является наиболее распространенной формой инвазивного микоза, а частота его развития составляет 50–60% от всех видов микозов [1]. Колонизация грибами рода *Candida*, особенно *Candida albicans*, происходит через желудочно-кишечный тракт, кожу, дыхательные и половые пути пациента.

Целью публикации является демонстрация случая успешной терапии инвазивного кандидоза, вызванного *Candida parapsilosis* и *Candida albicans*, у больного, перенесшего трансплантацию печени.

Пациенту С., мужчине 48 лет с диагнозом «цирроз печени в исходе гепатита С, гепатоцеллюлярный рак, печеночно-клеточная недостаточность, гепаторенальный синдром», была выполнена трансплантация печени с использованием трупного донорского органа. Тяжесть состояния перед операцией по классификации Чайлда-Пью составила 10 баллов, по шкале MELD регистрировали 24 балла, очаговые образования гепатоцеллюлярного рака соответствовали Миланским критериям.

Интраоперационный период протекал стабильно, в условиях многокомпонентной сбалансированной общей анестезии с использованием севорана в низком потоке свежего газа. Из особенностей следует отметить снижение диуреза до менее 50 мл/ч при выполнении гепатэктомии и на беспеченочном этапе, а также применение допамина в дозе 8–10 мкг/кг/мин и норадреналина в дозе 200–300 нг/кг/мин для стабилизации среднего артериального давления (САД) на уровне более 70 мм рт.ст. во время беспеченочного периода и в первые минуты после венозной реперфузии. Учетный объем кровопотери составил 1600 мл, при этом реинфузированы 450 мл отмытых аутоэритроцитов с помощью аппарата для возврата крови.

Пациент был экстубирован в палате интенсивной терапии через 6 ч после операции. С целью иммуносупрессии использовали даклизумаб (20 мг интраоперационно после достижения гемостаза перед наложением швов на лапаротомную рану и 20 мг на 4-е послеоперационные сутки),

такролимус, эверолимус и микофеноловую кислоту.

Максимальный подъем ферментов цитолиза (АЛТ/АСТ) зарегистрирован в 1-е сут после операции – 470 и 730 ед. соответственно. Гепаторенальный синдром явился причиной развития почечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде. К 3-м послеоперационным суткам тяжесть состояния пациента была обусловлена ростом уровня креатинина в крови свыше 200 мкмоль/л, мочевины более 30 ммоль/л, олигурией и гипергидратацией, которая диагностирована при рентген-контроле грудной клетки. В связи с этим 2 процедуры вено-венозной гемодиализации выполнили на 3-и и 5-е послеоперационные сутки, после чего функция почек нормализовалась.

Пациент получал профилактическую антибактериальную (цефтриаксон) и антифунгальную терапию (флуконазол). К 7-м сут были удалены все дренажи, получены стерильные посевы крови и с удаленных дренажей на бактериальную и грибковую флору. При этом сохранялся умеренный лейкоцитоз $10 \times 10^9/\text{л}$ с палочкоядерным сдвигом до 6%.

Была продолжена инфузионная, профилактическая антибактериальная и антифунгальная терапия. Несмотря на проводимую терапию, в состоянии пациента наблюдалась отрицательная динамика. К 22-м сут были отмечены тахикардия до 110 в минуту и олигурия (400 мл мочи в сутки). При УЗИ-исследовании выявлены жидкостное образование в подпеченочной области и парез кишечника. В клиническом анализе крови регистрировались: анемия (гемоглобин – 78 г/л, эритроциты – $3,83 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцитоз – $12,87 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом формулы влево до миелоцитов (3); тромбоцитопения (тромбоциты – $78 \times 10^9/\text{л}$). В системе гемостаза отмечена гипокоагуляция – МНО 1,86.

В биохимическом анализе крови: гипербилирубинемия (общий билирубин – 35 мкмоль/л), гиперазотемия (креатинин – 184 мкмоль/л, мочевины – 29 ммоль/л), гипоальбуминемия (альбумин – 29 г/л).

Клиническая картина сепсиса явилась показанием для повторной операции. При ревизии брюшной полости выявлен дефект в области холедохо-холедохоанастомоза, в области перешейки и головки поджелудочной железы, а также окружающей клетчатки отмечен воспалительный процесс с гнойным отделяемым и формированием секвестров. В ходе оперативно-

го вмешательства выполнили секвестрэктомию в области перешейка поджелудочной железы и дренирование. После релапаротомии осуществили эндоскопическую ретроградную холангиографию, папиллосфинктеротомию и стентирование холедоха.

При микробиологическом исследовании содержимого брюшной полости выявлен полирезистентный возбудитель *Acinetobacter sp.*, имеющий промежуточную чувствительность только к цефоперазону/сульбактаму. При исследовании на грибковую флору обнаружены *Candida spp.*

По результатам исследования полимеразной цепной реакции (ПЦР-исследования) в крови, зеве и кишечном отделяемом определены *Candida parapsilosis* и *Candida albicans* (рисунок).



Рисунок. Кандидоз полости рта

В соответствии с приведенными выше данными больному назначены цефоперазон/сульбактам в максимальной дозе – 8 г/сут внутривенно и анидулафунгин в начальной дозе 200 мг/сут, в дальнейшем – 100 мг/сут. Проведено интенсивное лечение, включающее заместительную почечную терапию в постоянном режиме, плазмаферез и LPS-адсорбцию. К дренажу из области парапанкреатического абсцесса подключена проточно-промывная система. На 4-е сут после релапаротомии пациент экстубирован, переведен в режим неинвазивной вентиляции через лицевую маску. На фоне проводимой терапии наблюдалась положительная динамика клинической картины и лабораторных показателей.

После 14-дневной терапии анидулафунгином в контрольных ПЦР-исследованиях крови, мокроты, мочи и кишечного отделяемого *Candida parapsilosis* и *Candida albicans* не определялись. В посевах крови роста бактериальной и грибковой флоры не отмечено.

Следует подчеркнуть, что возникновение бактериальных и инвазивных грибковых инфекций

является основной причиной тяжелых клинических проявлений и смертельных исходов после трансплантации печени. Состояние реципиента и воздействие внешних факторов определяют возможность развития инвазивного кандидоза. В нашем наблюдении грибковая инвазия связана с интенсивностью колонизации, которую стимулируют применение антибиотиков широкого спектра действия, кортикостероидов, сопутствующий сахарный диабет, продолжительное нахождение в отделении интенсивной терапии. Отрицательное воздействие в данном случае усугубляется повреждением слизистого и кожного барьеров, длительностью стояния внутрисосудистых катетеров, продолжительностью оперативного вмешательства, лейкопенией и иммуносупрессивной терапией.

Решающим фактором для выживания пациентов с жизнеугрожающими бактериальными инфекциями является раннее назначение целенаправленной антибактериальной терапии. Современные принципы лечения таких состояний предусматривают незамедлительное назначение антибиотиков резерва с широким спектром действия или комбинацию нескольких препаратов, активных против большинства возможных патогенов. В случае инфекционных заболеваний и осложнений, вызванных полирезистентными возбудителями, рекомендуется назначение антибиотиков в максимальных суточных дозах [21]. Вместе с тем массивная антибактериальная терапия является фактором риска развития инвазивных микозов, особенно у пациентов, у которых проводили иммуносупрессивную терапию. Такие осложнения характеризуются тяжестью клинических проявлений и очень высокой летальностью [22].

Применение антибактериальной терапии с увеличением дозы препаратов позволило в нашем наблюдении добиться хорошего эффекта в лечении бактериальной инфекции. Однако на этом фоне развился инвазивный кандидоз. Вероятно, это в свою очередь способствовало возникновению после операции несостоятельности билиобилиарного анастомоза с формированием желчного свища.

Согласно Российским национальным рекомендациям [22], при неэффективной антифунгальной профилактике у реципиентов трансплантации печени флуконазолом необходима смена терапии на препараты из группы эхинокандинов. Анидулафунгин, который относится к этой группе и был с успехом применен нами, имеет

ряд преимуществ по сравнению с другими противогрибковыми препаратами. Прежде всего, это возможность его использования у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью, а также отсутствие влияния на концентрацию циклоспорина и такролимуса в плазме крови. Препарат не имеет никаких известных лекарственных взаимодействий и не взаимодействует с цитохромом P450. Также он показан в случае проведения заместительной почечной терапии, повторных оперативных вмешательств, в том числе ретрансплантации, и выполнения у больно-

го продленной искусственной вентиляции легких (более 48 ч).

Пациент был выписан на 73-е сут после трансплантации печени в удовлетворительном состоянии.

Заключение: трансплантация печени, послеоперационная комплексная интенсивная терапия, включающая экстракорпоральные методы детоксикации, использование антибактериальных и противогрибковых препаратов позволили добиться выздоровления крайне тяжелого пациента.

Литература

1. Журавель, С.В. Проблема системного кандидоза после трансплантации солидных органов / С.В. Журавель, А.О. Чугунов, Т.В. Черненькая // Трансплантология. – 2012. – № 3. – С. 42–48.
2. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) / P.G. Pappas, B.D. Alexander, D.R. Andes [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 5, N. 8. – P. 1101–1111.
3. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients / D. Neofytos, J.A. Fishman, D. Horn [et al.] // Transplant. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 12, N. 3. – P. 220–229.
4. Invasive non-aspergillus mold infections in transplant recipients, United States, 2001–2006 / B.J. Park, P.G. Pappas, K.A. Wannemuehler [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 17, N. 10. – P. 1855–1864.
5. Fishman, J.A. Infection in solid-organ transplant recipients / J.A. Fishman // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357, N. 25. – P. 2601–2614.
6. Donor-derived disease transmission events in the United States: data reviewed by the OPTN/UNOS disease transmission advisory committee / M.G. Ison, J. Hager, E. Blumberg [et al.] // Am. J. Transplant. – 2009. – Vol. 9, N. 8. – P. 1929–1935.
7. Donor-related coccidioidomycosis in organ transplant recipients / P.W. Wright, D. Pappagianis, M. Wilson [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 37, N. 9. – P. 1265–1269.
8. Wong, S.Y. Transmission of disseminated histoplasmosis via cadaveric renal transplantation: case report / S.Y. Wong, D.M. Allen // Clin. Infect. Dis. – 1992. – Vol. 14, N. 1. – P. 232–234.
9. Donor-derived aspergillosis from use of a solid organ recipient as a multiorgan donor / N.J. Mueller, M. Weisser, T. Fehr [et al.] // Transplant. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 12, N. 1. – P. 54–59.
10. Miller, M.B. Posttransplantation disseminated coccidioidomycosis acquired from donor lungs / M.B. Miller, R. Hendren, P.H. Gilligan // J. Clin. Microbiol. – 2004. – Vol. 42, N. 5. – P. 2347–2349.
11. Transmission of tropical and geographically restricted infections during solid-organ transplantation / P. Martin-Davila, J. Fortun, R. Lopez-Velez [et al.] // Clin. Microbiol. Rev. – 2008. – Vol. 21, N. 1. – P. 60–96.
12. Transmission of histoplasma capsulatum by organ transplantation / A.P. Limaye, P.A. Connolly, M. Sagar [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343, N. 16. – P. 1163–1166.
13. Transmission of invasive aspergillosis from a subclinically infected donor to three different organ transplant recipients / M.R. Keating, M.A. Guerrero, R.C. Daly [et al.] // Chest. – 1996. – Vol. 109, N. 4. – P. 1119–1124.
14. Fungal infections in lung and heart-lung transplant recipients. Report of 9 cases and review of the literature / S.S. Kanj, K. Welty-Wolf, J. Madden [et al.] // Med. (Baltimore). – 1996. – Vol. 75, N. 3. – P. 142–156.
15. Grossi, P.A. Donor-derived infections in solid organ transplant recipients / P.A. Grossi, J.A. Fishman // Am. J. Transplant. – 2009. – Vol. 9, Suppl. 4. – S19–S26.
16. Fischer, S.A. Screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation / S.A. Fischer, R.K. Avery // Am. J. Transplant. – 2009. – Vol. 9, Suppl. 4. – S7–S18.
17. Renal artery rupture secondary to pretransplantation Candida contamination of the graft in two different recipients / J. Calvino, R. Romero, E. Pintos [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 1999. – Vol. 33, N. 1. – P. E3.
18. Transmission of Cryptococcus neoformans by organ transplantation / J.W. Baddley, D.C. Schain, A.A. Gupta [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 52, N. 4. – E94–E98.
19. Evidence that graft-site candidiasis after kidney transplantation is acquired during organ recovery: a multicenter study in France / L. Albano, S. Bretagne, M.F. Mamzer-Bruneel [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 48, N. 2. – P. 194–202.
20. Candida albicans arteritis transmitted by conservative liquid after renal transplantation: a report of four cases and review of the literature / H. Mai, L. Champion, N. Ouali [et al.] // Transplantation. – 2006. – Vol. 82, N. 9. – P. 1163–1167.
21. Справочник по антимикробной терапии. Вып. 2 / Под ред. Р.С. Козлова, А.В. Дехнича. – Смоленск: МАКМАХ, 2010. – 416 с.
22. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские национальные рекомендации / Под ред. Н.Н. Клишко. – М.: БОРГЕС, 2010. – 91 с.

References

1. Zhuravel' S.V., Chugunov A.O., Chernen'kaya T.V. Problema sistemnogo kandidoza posle transplantatsii solidnykh organov [The problem of systemic candidiasis after solid organ transplantation]. *Transplantologiya*. 2012; 3: 42–48. (In Russian).
2. Pappas P.G., Alexander B.D., Andes D.R., et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin. Infect. Dis.* 2010; 5 (8): 1101–1111.
3. Neofytos D., Fishman J.A., Horn D., et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transplant. Infect. Dis.* 2010; 12 (3): 220–229.
4. Park B.J., Pappas P.G., Wannemuehler K.A., et al. Invasive non-aspergillus mold infections in transplant recipients, United States, 2001–2006. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17 (10): 1855–1864.
5. Fishman J.A. Infection in solid-organ transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (25): 2601–2614.
6. Ison M.G., Hager J., Blumberg E., et al. Donor-derived disease transmission events in the United States: data reviewed by the OPTN/UNOS disease transmission advisory committee. *Am. J. Transplant.* 2009; 9 (8): 1929–1935.
7. Wright P.W., Pappagianis D., Wilson M., et al. Donor-related coccidioidomycosis in organ transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37 (9): 1265–1269.
8. Wong S.Y., Allen D.M. Transmission of disseminated histoplasmosis via cadaveric renal transplantation: case report. *Clin. Infect. Dis.* 1992; 14 (1): 232–234.
9. Mueller N.J., Weisser M., Fehr T., et al. Donor-derived aspergillosis from use of a solid organ recipient as a multiorgan donor. *Transplant. Infect. Dis.* 2010; 12 (1): 54–59.
10. Miller M.B., Hendren R., Gilligan P.H. Posttransplantation disseminated coccidioidomycosis acquired from donor lungs. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42 (5): 2347–2349.
11. Martin-Davila P., Fortun J., Lopez-Velez R., et al. Transmission of tropical and geographically restricted infections during solid-organ transplantation. *Clin. Microbiol. Rev.* 2008; 21 (1): 60–96.
12. Limaye A.P., Connolly P.A., Sagar M., et al. Transmission of histoplasma capsulatum by organ transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (16): 1163–1166.
13. Keating M.R., Guerrero M.A., Daly R.C., et al. Transmission of invasive aspergillosis from a subclinically infected donor to three different organ transplant recipients. *Chest*. 1996; 109 (4): 1119–1124.
14. Kanj S.S., Welty-Wolf K., Madden J., et al. Fungal infections in lung and heart-lung transplant recipients. Report of 9 cases and review of the literature. *Med. (Baltimore)*. 1996; 75 (3): 142–156.
15. Grossi, P.A., Fishman J.A. Donor-derived infections in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2009; 9 Suppl. 4: S19–S26.
16. Fischer, S.A., Avery R.K. Screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation. *Am. J. Transplant.* 2009; 9 (4): 7–18.
17. Calvino J., Romero R., Pintos E., et al. Renal artery rupture secondary to pre-transplantation Candida contamination of the graft in two different recipients. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 33 (1): E3.
18. Baddley J.W., Schain D.C., Gupta A.A., et al. Transmission of *Cryptococcus neoformans* by organ transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52 (4): E94–E98.
19. Albano L., Bretagne S., Mamzer-Brunel M.F., et al. Evidence that graft-site candidiasis after kidney transplantation is acquired during organ recovery: a multicenter study in France. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48 (2): 194–202.
20. Mai H., Champion L., Ouali N., et al. *Candida albicans* arteritis transmitted by conservative liquid after renal transplantation: a report of four cases and review of the literature. *Transplantation*. 2006; 82 (9): 1163–1167.
21. Kozlov R.S., Dekhnich A.V., ed. *Spravochnik po antimikrobnoy terapii* [Handbook of Antimicrobial Therapy]. Smolensk: MAKMAKh Publ., 2010; Vol. 2. 416 p. (In Russian).
22. Klimko N.N., ed. *Diagnostika i lechenie mikozov v otdeleniyakh reanimatsii i intensivnoy terapii: Rossiyskie natsional'nye rekomendatsii* [Diagnosis and treatment of fungal infections in intensive care units and intensive care: Russian national guidelines]. Moscow: BORGES Publ., 2010. 91 p. (In Russian).



SANOFI ONCOLOGY 

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

ВЕДЕНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ДОНОРА СО СМЕРТЬЮ МОЗГА (ЧАСТЬ 1)

В.Л. Виноградов

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

Контакты: Виктор Львович Виноградов, v.l.vinogradov@gmail.com

Основным фактором, ограничивающим трансплантацию, является недостаток донорских органов. В настоящее время большинство трансплантаций производится от доноров со смертью мозга (СМ). Со смертью в большинстве случаев связана выраженная физиологическая нестабильность, которая может привести или к ухудшению функции донорского органа до экцизии, или к потере донора. При активном или даже агрессивном ведении донора возможны управление и коррекция патофизиологических процессов в донорских органах, тем самым увеличивается число и улучшается функциональное состояние донорских органов.

Агрессивная стратегия ведения потенциальных доноров со СМ требует изменения не только в подходах к интенсивной терапии, но и философии в оценке проводимой работы. Несмотря на разработку и внедрение различных протоколов ведения доноров со СМ, оптимального сочетания целей, мониторинга, специфической терапии до настоящего момента пока не достигнуто.

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

Management of a potential donor with brain death (PART 1)

V.L. Vinogradov

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

The lack of donor organs is the main factor limiting organ transplantation. Currently, the majority of transplants are taken from brain-dead donors. In most cases the brain death is associated with a severe physiologic instability that may deteriorate the donor organ function prior to the excision or lead to the loss of the donor. An active or even aggressive management of a donor allows the control and correction of pathophysiological processes in donor organs, thus increasing the number and improving the functional condition of donor organs.

An aggressive management strategy for a potential donor with brain death requires to change both the approach to intensive care, and the philosophic aspect in the evaluation of this work. Despite the development and implementation of various protocols for brain-dead donors, an optimum combination of objectives, monitoring, specific therapy has not been worked out yet.

Key words: brain-dead donor, management of a brain-dead donor, transplantation, intensive care.

Трансплантация полностью зависит от наличия жизнеспособных донорских органов, что отражается в хорошо известном тезисе «нет органа – нет трансплантации». Существует высокий дисбаланс между количеством доступных донорских органов и потенциальных реципиентов [1–4].

Значительный вклад в увеличение доступных донорских органов в основном для трансплантации почки вносят живые доноры. Все более заметным становится увеличение числа доноров, умерших в результате прекращения кровообращения – DCD-доноры (Donation after Circulatory Death), но их доля от общего числа доноров является переменной и весьма варьирует в различных странах [1–3, 5].

В большинстве случаев для пересадки используют органы от доноров, смерть которых насту-

пила в результате смерти головного мозга – DBD-доноры (Donation after Brain Death). От DBD-донора возможно получить до 8 донорских органов (в среднем 3,9–4,2 органа от одного донора), что значительно выше, чем от DCD-донора (в среднем 2,5–2,9 от одного донора) [3]. К тому же DBD-доноры являются единственным источником для трансплантации сердца. Однако наиболее существенным преимуществом DBD перед DCD является возможность поддерживать и корректировать функциональное состояние донорских органов. От момента подписания протокола смерти головного мозга начинается уникальный для современной медицины процесс, получивший название в русскоязычной литературе «кондиционирование донора», а в англоязычной – «donor management». Идеология данного процесса осно-

вана на том, что у пациента констатирована смерть на основании диагностики смерти мозга (СМ) – полного и необратимого прекращения всех функций головного мозга, но при этом сохраняется сердечная деятельность и продолжается искусственная вентиляция легких (ИВЛ). СМ эквивалентна смерти человека. В связи с этим непосредственно лечебные мероприятия, направленные на сохранение жизни человека и восстановление его здоровья, прекращаются. В то же время пациент с диагностированной СМ является потенциальным донором органов при отсутствии абсолютных противопоказаний [6].

Подавляющему числу отечественных реаниматологов, к сожалению, диагноз СМ совершенно не знаком. Тем не менее, СМ как причина, приведшая к смерти, отмечается у 12,3% пациентов, умерших в отделении реанимации с черепно-мозговой травмой (ЧМТ), острым нарушением мозгового кровообращения, опухолями мозга, гипоксией головного мозга различного генеза (длительная сердечно-легочная реанимация, утопление, strangulation асфиксия и др.) [7]. Таким образом, можно утверждать, что каждый врач-реаниматолог неоднократно сталкивался с подобными состояниями. Однако ресурс потенциальных посмертных органных доноров в РФ используется неэффективно и далеко не реализован. Это определяется, прежде всего, устаревшей формой организации посмертного органоного донорства. Распоряжения местных органов исполнительной власти в области здравоохранения по вопросам органоного донорства носят рекомендательный характер и не подкреплены федеральным законодательством и нормативно-правовыми актами Минздрава РФ.

В лучшем случае фактически умерший пациент будет переведен на симптоматическую терапию, в худшем – будет продолжено использование всего арсенала реанимационного отделения.

Кондиционирование потенциального DBD-донора к эксцизии органов – это отдельная от трансплантации органов деятельность, которую выполняет персонал отделений реанимации. Комплекс мероприятий по идентификации и поддержанию функций у умершего человека – более сложная и трудозатратная задача, чем проведение стандартной интенсивной терапии у тяжелых больных.

В ходе формирования СМ и в последующем, когда диагноз СМ уже установлен, органы и ткани человека находятся в состоянии разной степени

дисфункции, требующей своевременной коррекции. Если своевременно не скорректировать грубые нарушения гомеостаза, вызванные СМ, органный дисфункция примет необратимый характер, что в конечном итоге приведет к потере донорских органов для трансплантации. Происходит потеря до 25% органов от потенциальных DBD-доноров в связи с необратимой остановкой кровообращения [8] на фоне ненадлежащей и недостаточной коррекции нарушений, вызванных СМ.

За последние 20 лет произошли заметные изменения в причинах, приведших к СМ. Ужесточение транспортного законодательства, совершенствование в конструкциях автомобилей, достижения в лечении ЧМТ привели к тому, что на первый план в причине СМ вышли цереброваскулярные заболевания, что в свою очередь отразилось в увеличении возраста, частоты сопутствующих заболеваний и ожирения среди пациентов с диагнозом СМ.

Это привело к расширению показаний к эксцизии донорских органов от так называемых маргинальных доноров или доноров с расширенными критериями. Трансплантации от так называемых доноров высокого риска ассоциируются с повышенной летальностью среди реципиентов, первичными дисфункциями, потерями трансплантата [9–11], но высокая летальность в Листах ожидания на пересадку сердца, легкого и печени не позволяет отказаться от использования доноров. Ключ к успешным результатам при трансплантации от доноров с расширенными критериями лежит в индивидуальной оценке состояния донора и выбора соответствующего реципиента [9, 10, 12, 13].

Патофизиология смерти головного мозга.

Клинические проявления

Смерть головного мозга – это процесс, а не событие. Это не просто функциональная потеря мозга как органа, это процесс, в ходе которого происходит отрицательное воздействие на другие органы и системы организма. Во время СМ в организме человека происходят разнообразные физиологические изменения. Помимо острых изменений, которые в отсутствие лечения, даже несмотря на проведение ИВЛ, приводят к быстрому ухудшению деятельности и остановке сердца, существуют еще общая воспалительная реакция, гормональные изменения, изменения водно-элек-

тролитного состава, которые отрицательно влияют на функции органов донора.

Качество ведения донора с момента диагностики СМ до извлечения и консервации является основным фактором, определяющим результаты DBD-донорства. В редких случаях пациентов со СМ поддерживают в таком состоянии очень длительно. Это связано с продлением беременности [14] или с тем, что родственники настаивали на продолжении лечения [15].

Тяжелые механические повреждения головного мозга, тяжелые формы кровоизлияний, аноксия головного мозга запускают сходные механизмы мозговых повреждений. Патофизиологические механизмы, ведущие к СМ, можно представить в виде схемы (рисунок) [16].

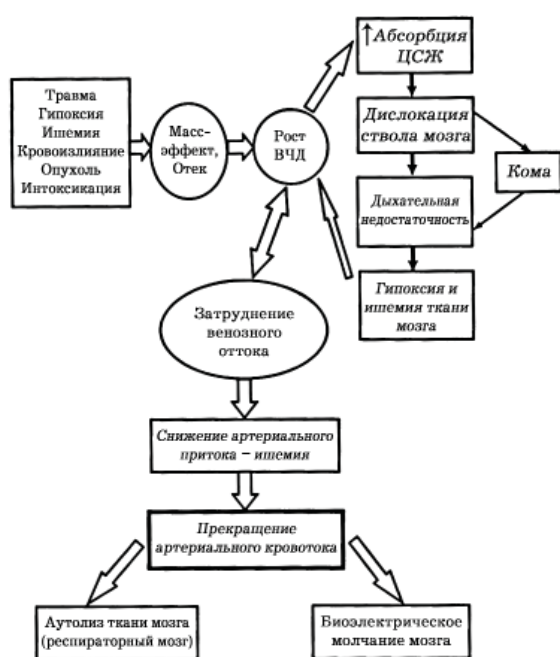


Рисунок. Патофизиологические механизмы, ведущие к смерти мозга

При повышении внутричерепного давления (ВЧД) и сдавлении головного мозга развиваются венозный застой и ишемия продолговатого мозга, что приводит к раздражению заложенных в нем вазомоторных центров и увеличению артериального давления (АД), снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС), нарушению дыхания. Классическое описание физиологических реакций при этом были даны Х.У. Кушингом [17,

18], впоследствии они были названы рефлексом (триадой) Кушинга. Эти реакции можно рассматривать как компенсаторный фактор для обеспечения достаточного кровоснабжения продолговатого мозга. Однако компенсаторные возможности имеют определенный предел. До тех пор, пока увеличение ВЧД не превышает компенсаторного роста АД, не возникает резких стволых расстройств с нарушением жизненно важных функций. На этом этапе ситуация еще обратима. При обратных соотношениях появляются симптомы декомпенсации стволых механизмов и реакции других систем организма. Важно отметить, что при прекращении мозгового кровотока и начале некротических изменений ткани мозга скорость необратимой гибели его участков различна [16, 19]. При распространении ишемии на продолговатый мозг происходит резкая активация симпатической системы с выбросом катехоламинов, выраженным сосудистым спазмом, артериальной гипертензией, тахикардией, увеличением сердечного выброса, ростом периферического сосудистого сопротивления [20]. Эту реакцию в литературе называют катехоламиновой бурей (вегетативный шторм, симпатический шторм, автономный шторм, симпатoadреналовый криз) [21–23]. Именно на этом этапе наступает СМ. Достигнув верхних шейных сегментов спинного мозга, ишемия вызывает симпатическую денервацию с утратой вазомоторного тонуса и развитием коллапса – спинальный шок. Гипотония приводит к гипоперфузии всех органов, в том числе и сердца, что может быстро закончиться потерей донора [24].

Клинические проявления при СМ разнообразны, и не обязательно их отмечают у всех доноров. Возраст, фоновое заболевание, характер основной патологии, стремительность развития событий, особенности лечения пациента будут определять симптоматику в каждом конкретном случае (табл. 1).

Таблица 1. Частота встречаемости патофизиологических изменений, связанных со смертью головного мозга

Катехоламиновый шторм	50%
Гипотермия	Всегда при отсутствии согревания
Артериальная гипотензия	81–97%
Несахарный диабет	46–78%
ДВС	29–55%
Аритмии	25–32%
Отек легких	13–18%

Нарушения гемодинамики

СМ характеризуется двумя гемодинамическими фазами. Как было отмечено выше, первая, гипердинамическая, фаза носит название «катехоламиновый шторм». Катехоламиновый шторм развивается у 50% больных со СМ [25]. Его начало острое, в считанные минуты развиваются высокая артериальная гипертензия и тахикардия с различными нарушениями сердечного ритма. Продолжительность катехоламинового шторма – от нескольких минут до нескольких часов. Это финальная попытка организма пациента удержать церебральную перфузию на адекватном уровне. Уровень систолического АД может достигать до 250–300 мм рт.ст., а ЧСС может превышать 150 уд./мин. Выраженность реакции и тяжесть поражения внутренних органов зависят от скорости наступления СМ. В экспериментальных моделях на животных отмечено, что степень увеличения концентрации адреналина в крови тесно связана со скоростью роста ВЧД. У DBD-доноров повреждение миокарда встречается в 20–35% случаев [26], а эхокардиографические признаки дисфункции миокарда – в 40% [27].

Вторая, гиподинамическая, фаза наступает фактически после вклинения продолговатого мозга и характеризуется серьезным гемодинамическим провалом вследствие снижения эндогенных катехоламинов, резким падением симпатического тонуса, вазодилатацией и уменьшением общего периферического сопротивления (спинальный шок, нейрогенный шок). Инотропная и хронотропная функции приводят к артериальной гипотонии и брадикардии, что сопровождается гипотензией и гипоперфузией органов, необходимости введения кардиотоников и вазопрессоров. Состояние усугубляется гиповолемией как абсолютной (ограничение инфузионной терапии на этапе лечения отека мозга, вследствие травмы и кровопотери; полиурия на фоне недостаточной секреции антидиуретического гормона и активного использования диуретиков; осмотический диурез при гипергликемии и гипернатриемии), так и относительной (увеличение объема сосудистого русла).

Легкие

Легкое является крайне уязвимым органом у доноров. Травма легких, аспирация, пневмония, ятрогенные повреждения (ИВЛ, гипергидратация, пневмо- и гидроторакс), системный воспали-

тельный ответ отмечаются у значительной части доноров [28]. Мощное повреждающее действие оказывает на легкие катехоламиновый шторм. В 15% случаев у пациентов без предшествующих нарушений функции левого желудочка развивается нейрогенный отек легких. Лавинообразное выделение симпатических медиаторов приводит к перераспределению крови в малый круг кровообращения с последующим увеличением давления заклинивания в легочных капиллярах и повышению их проницаемости, вызванному эндогенным норадреналином. Помимо этого, высокая симпатическая стимуляция приводит к снижению податливости левого желудочка (кардиомиопатия Такоцубо) [8, 28, 29].

Эндокринная система, метаболические изменения

Изменения в эндокринной системе при СМ варьируются по времени и степени тяжести. У бабуинов при резком увеличении ВЧД быстро прекращают функционировать передняя и задняя доли гипофиза [30]. У людей со СМ очень часто утрачивается функция задней доли гипофиза, что приводит к несахарному диабету с потерями жидкости и электролитным нарушениям. Функция передней доли гипофиза из-за особенностей кровообращения (гипофизарные экстрадулярные артерии) может быть частично сохранена [31], но, тем не менее, может наблюдаться дефицит тиреоидных гормонов (адренокортикотропного, соматотропного). Изменение тиреоидного статуса укладывается в так называемый синдром эутиреоидной слабости [32–36], который характерен для многих критических состояний, в том числе не связанных с поражением при ЧМТ. При этом страдает превращение на периферии неактивного тироксина в активный трийодтиронин (Т3), что сопровождается нарушениями метаболизма в миокарде со сдвигом к анаэробному и снижением его сократительной способности.

Гипергликемия является распространенным признаком при СМ. Концентрация инсулина уменьшается, но может оставаться в пределах нормы. В большей степени гипергликемию определяет развивающаяся тканевая инсулинорезистентность, что ведет к энергетическому дефициту. Инфузия растворов глюкозы, катехоламинов в ходе интенсивной терапии без должного контроля приводит к усугублению гипергликемии, которая способствует развитию осмотического диуреза, усугубляющего гиповолемию [21, 22, 37].

Гипотермия

Хотя при манифестации катехоламинового шторма может развиваться гипертермия, в последующем гибель гипоталамуса приводит к утрате терморегуляции и при отсутствии мер, направленных на поддержание температуры тела, развивается гипотермия. Этому способствуют отсутствие у пациента дрожи, снижение метаболизма, периферическая вазодилатация, высокообъемная инфузионная терапия холодными растворами и полиурия. Донор становится пойкилотермным, зависимым от температуры внешней среды и вводимых растворов. Гипотермия ($< 35^{\circ}\text{C}$) чревата развитием депрессии миокарда, нарушениями ритма сердца, гипокоагуляцией, полиурией [22].

Коагулопатия

Коагулопатия отмечается в 34% случаев при изолированной ЧМТ [40] и обусловлена выбросом тканевого тромбoplastина из некротизированных тканей головного мозга [39], распространенным повреждением эндотелия, гипотермией, гемодилюцией, системным воспалительным ответом. Помимо проблем ведения донора со СМ, гипокоагуляция может ухудшить функцию пересаженного органа у реципиента из-за отложения фибрина [40].

Системный воспалительный ответ

Активная системная воспалительная реакция характерна для тяжелых травм и критических заболеваний и может быть индуцирована множеством факторов на всех этапах заболевания [39]. При СМ выраженность определяется медиаторами, высвобождаемыми из поврежденной ткани мозга, развитием реперфузионного повреждения ишемизированных тканей, метаболических изменений во время катехоламинового шторма и некорректируемой сердечно-сосудистой недостаточности [41, 42]. Некоторые авторы называют этот процесс «цитокиновым штормом» и считают одним из важнейших факторов повреждения органов донора, повышенной иммуногенности трансплантата и его дисфункции после пересадки [43, 44].

Активное ведение пациентов с подозрением на СМ важно для достижения физиологической стабильности, необходимой для проведения диагностики СМ. До диагностики СМ лечение должно быть ориентировано на достижение максималь-

ных шансов на выживание, а не на поддержание функционирования отдельных органов. После диагностики СМ кондиционирование донора является продолжением предшествующей интенсивной терапии. Оно должно быть направлено на сохранение функции органов и систем, а также наибольшего количества органов, пригодных для трансплантации [45]. Хотя целью кондиционирования DBD-донора является мультиорганное изъятие, но эксцизия даже одного органа представляет большую ценность.

Требования к проведению кондиционирования столь же строги, как и к ранее проводимому лечению, поскольку между системами организма в условиях СМ отсутствует обратная связь. Это дает возможность более широко использовать инвазивные методики для мониторинга состояния донора.

Каждый потенциальный донор должен быть тщательно осмотрен с максимальным сбором по возможности анамнеза жизни. Хотя на уточнение анамнеза жизни при опросе родственников может быть затрачено много времени, в противном случае последствия могут быть катастрофическими. Так, A. Srinivasan et al. сообщили о смерти в результате заражения вирусом бешенства 4 реципиентов, которым пересадили органы от одного донора [46]. Поэтому требуется как можно более раннее привлечение опытных специалистов, занимающихся вопросами донорства.

Состояние DBD-доноров отличается крайней нестабильностью. Гипотензия, гипотермия, несхарный диабет не всегда поддаются адекватной коррекции, что приводит к снижению перфузии органов, гипернатриемии и обезвоживанию и, в конечном итоге, — к высоким потерям. Это привело к попыткам унификации в ведении DBD-доноров, в основу которой включили желаемые целевые показатели физиологических систем организма, близкие к «нормальным» значениям. Одним из первых унифицированных стандартов целевых показателей явилось «правило 100» [47]: систолическое АД ≥ 100 мм рт.ст.; темп диуреза > 100 мл/ч; $\text{PaO}_2 > 100$ мм рт.ст.; $\text{Hb} > 100$ г/л. Позднее в это правило было добавлено: уровень сахара в крови — 100% норма.

Дальнейшие исследования по физиологии СМ стимулировали включение в клиническую практику ведения DBD-доноров новейших методов мониторинга и лечения. Так, с целью улучшения результатов трансплантации органов грудной полости расширились показания к катетеризации легочной артерии. Исходя из физиологической

целенаправленности кондиционирования, в стандартах ведения DBD-доноров стали использовать гормональные «коктейли» (метилпреднизолон, вазопрессин, трийодтиронин или L-тироксин), что получило название «гормональная реанимация» [33, 48, 49].

Стандарты ведения DBD-доноров впервые были разработаны и внедрены в UNOS (United Network for Organ Sharing) США [50]. На основе текущих исследований и мнений специалистов происходят некоторые изменения в рекомендуемых подходах к ведению доноров, оценке их состояния и целевых значений физиологических показателей систем. Так, например, Canadian Multidisciplinary Forum on Donor Organ Management рекомендует поддерживать состояние физиологических показателей донора в следующих целевых границах (табл. 2) [35].

Применение стандартов на основе физиологически оправданного активного подхода к ведению DBD-доноров, который в литературе иногда называют «агрессивным» (aggressive organ donor management – ADM), позволило значительно увеличить число эффективных доноров, а также полученных донорских органов и одновременно улучшить их качество, что привело к увеличению количества пересаженных донорских органов [51, 52].

Таблица 2. Целевые значения физиологических показателей при проведении активного кондиционирования потенциальных доноров

Параметры	Целевые значения
ЧСС	60–100 сокращ./мин
АД	Систолическое > 100 мм рт.ст. Среднее ≥ 70 мм рт.ст.
ЦВД	6–10 мм рт.ст.
Темп диуреза	0,5–3 мл × кг/ч
Уровень электролитов в плазме крови	Na ⁺ – 130–150 ммоль/л K ⁺ , Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , P ⁺ – в пределах нормальных значений Уровень глюкозы в крови – 4–8 ммоль/л
Газы артериальной крови	pH – 7,35–7,45 PaCO ₂ – 35–45 мм рт.ст. PaO ₂ ≥ 80 мм рт.ст. SpO ₂ ≥ 95%
Если катетеризирована легочная артерия	
Давление заклинивания в легочных капиллярах	6–10 мм рт.ст.
Сердечный индекс	2,4 л/мин/м ²
Общее периферическое сосудистое сопротивление	800–1200 дин × с/см ⁵

Литература

1. Annual Report. Eurotransplant International Foundation 2013/ Ed. A. Rahmel – Leiden: Eurotransplant Foundation. 2013. 156 p. Режим доступа: <http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=AR20135.pdf>
2. Organ donation and utilization in the United States, 1999–2008 / A. Klein, E. Messersmith, L. Ratner [et al.] // Am. J. Transplant. – 2010. – Vol. 10, N.4. – Pt.2. – P. 973–986.
3. Organ donation and transplantation. Activity report 2013/14 // Режим доступа: http://www.organdonation.nhs.uk/statistics/transplant_activity_report/current_activity_reports/ukt/activity_report_2013_14.pdf
4. Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2013 году. VI сообщение регистра Российского трансплантологического

- общества / С.В. Готье, Я.Г. Мойсюк, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – № 2. – С. 5–23.
5. Manara, A.R. Donation after circulatory death / A.R. Manara, P.G. Murphy, G. O'Callaghan // BJA. – 2012. – Vol.108, Suppl. 1. – i108–i121.
6. Посмертное донорство. Национальные клинические рекомендации. – М., 2013 // Режим доступа: http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional_nye_klinicheskie_rekomendacii_posmertnoe_donorstvo_organov.pdf
7. Matesanz, R. Strategies to optimize deceased organ donation / R. Matesanz, B. Dominguez-Gil // Transplantation Reviews. – 2007. – Vol. 21. – P. 177–188.
8. Mackersie, R. Organ procurement in patients with fatal head injuries. The fate of the potential donor / R. Mack-

- ersi, O. Bronsther, S. Shackford // Ann. Surg. – 1991. – Vol. 213. – P. 143–150.
9. Donor factors are associated with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation / S.A. Hennessy, T. Hranjec, B.R. Swenson [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2010. – Vol. 89. – P. 1555–1562.
10. Interactions among donor characteristics influence post-transplant survival: a multiinstitutional analysis / J. Stehlik, D.S. Feldman, R.N. Brown [et al.] // J. Heart Lung. Transplant. – 2010. – Vol. 29. – P. 291–298.
11. Results of liver transplantation with donors older than 70 years: a case-control study / J.M. Alamo, L. Barrera, L.-M. Mari'n [et al.] // Transplant. Proc. – 2011. – Vol. 43. – P. 2227–2229.
12. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index / S. Feng, N.P. Goodrich, J.L.

- Bragg-Gresham [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2006. – Vol. 6. – P. 783–790.
13. Identification of new donor variables associated with graft survival in a single-center liver transplant cohort / O. Nafidi, D. Marleau, A. Roy, M. Bilodeau // *Liver Transpl.* – 2010. – Vol. 16. – P. 1393–1399.
14. One life ends, another begins: management of a brain-dead pregnant mother—a systematic review / M. Esmaeilzadeh, C. Dictus, E. Kayvanpour [et al.] // *BMC Med.* – 2010. – Vol. 8. – P. 74.
15. Prolonged somatic survival of clinically brain-dead adult patient / J. Maruya, K. Nishimaki, J. Nakahata [et al.] // *Neurol. Med. Chir.* – 2008. – Vol. 48. – P. 114–117.
16. Патологические механизмы смерти мозга // *Диагностика смерти мозга* / Под ред. И.Д. Стулина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 42.
17. Cushing, H. The blood-pressure reaction of acute cerebral compression, illustrated by cases of intracranial hemorrhage. A sequel to the Muttter lecture for 1901 / H. Cushing // *Am. J. Med. Sci.* – 1903. – Vol. 125. – P. 1017–1044.
18. Cushing, H. Some experimental and clinical observations concerning states of increased intracranial tension / H. Cushing // *Am. J. Med. Sci.* – 1902. – Vol. 124. – P. 375–400.
19. Echocardiography in the potential heart donor / R.V. Venkateswaran, J.N. Townend, I.C. Wilson [et al.] // *Transplantation.* – 2010. – Vol. 89. – P. 894–901.
20. Bradycardia in neurosurgery / A. Agrawal, J. Timothy, R. Cincu // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2008. – Vol. 110. – P. 321–327.
21. Bugge, J. Brain death and its implications for management of the potential organ donor / J. Bugge // *Acta. Anaesthesiol. Scand.* – 2009. – Vol. 53. – P. 1239–1250.
22. Smith, M. Physiologic changes during brain stem death—lessons for management of the organ donor / M. Smith // *J. Heart Lung. Transplant.* – 2004. – Vol. 23, Suppl. 9. – P. s217–s222.
23. Variable effects of explosive or gradual increase of intracranial pressure on myocardial structure and function / B. Shivalkar, J. Van Loon, W. Wieland [et al.] // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87. – P. 230–239.
24. Modulation of coronary perfusion pressure can reverse cardiac dysfunction after brain death / G. Szab, T. Hackert, C. Sebening [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1999. – Vol. 67. – P. 18–25.
25. Organ donation and treatment of the multiorgan donor / J.E. Tuttle-Newhall, B.H. Collins, P.C. Kuo, R. Schoeder // *Curr. Prob. Surg.* – 2003. – Vol. 40. – P. 253–310.
26. Ultrastructure changes associated with brain death in the human donor heart / D. Novitzky, J. Rhodin, D.K.C. Cooper // *Transpl. Int.* – 1997. – Vol. 10. – P. 24–32.
27. Myocardial dysfunction associated with brain death: clinical, echocardiographic, and pathologic features / K.S. Dujardin, R.B. McCully, E.F. Wijdsicks [et al.] // *J. Heart Lung. Transplant.* – 2001. – Vol. 20. – P. 350–357.
28. The hemodynamic mechanisms of lung injury and systemic inflammatory response following brain death in the transplant donor / V.S. Avlonitis, C.H. Wigfield, J.A. Kirby, J.H. Dark // *Am. J. Transplant.* – 2005. – Vol. 5, N 4. – Pt. 1. – P. 684–693.
29. Pathophysiology of pulmonary edema following experimental brain death in the chacma baboon / D. Novitzky, W. Wicomb, A.G. Rose [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1987. – Vol. 43. – P. 288–294.
30. Hormonal therapy of the brain-dead organ donor: experimental and clinical studies / D. Novitzky, D.K.C. Cooper, J.D. Rosendale, H.M. Kauffman // *Transplantation.* – 2006. – Vol. 82. – P. 1396–1401.
31. Tien, R.D. Sequence of enhancement of various portions of the pituitary gland on gadolinium-enhanced MR images: correlation with regional blood supply / R.D. Tien // *Am. J. Roentgenol.* – 1992. – Vol. 158. – P. 651–654.
32. Acute endocrine failure after brain death? / H.J. Gramm, H. Meinhold, U. Bickel [et al.] // *Transplantation.* – 1992. – Vol. 54. – P. 851–857.
33. Hormonal therapy to the brain-dead potential organ donor: the misnomer of the “Papworth Cocktail” / D. Novitzky, D.K.C. Cooper, W. Wicomb // *Transplantation.* – 2008. – Vol. 86. – P. 1479.
34. Hormonal changes in brain dead patients / D.J. Powner, A. Hendrich, R.G. Lagler [et al.] // *Crit. Care Med.* 1990. – Vol. 18. – P. 702–708.
35. Organ donor management in Canada: recommendations of the forum on medical management to optimize donor organ potential / S.D. Shemie, H. Ross, J. Pagliarello [et al.] // *CMAJ.* – 2006. – Vol. 174. – P. S13–S32.
36. Care of the potential organ donor / K.E. Wood, B.N. Becker, J.G. McCartney [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 2730–2739.
37. Insulin alters cytokine content in two pivotal organs after brain death: a porcine model / A. Barklin, A. Larsson, C. Vestergaard [et al.] // *Acta. Anaesthesiol. Scand.* – 2008. – Vol. 52. – P. 628–634.
38. Coagulopathy in severe traumatic brain injury: a prospective study / P. Talving, R. Benfield, P. Hadjizacharia [et al.] // *J. Trauma.* – 2009. – Vol. 66. – P. 55–61.
39. Barklin, A. Systemic inflammation in the brain-dead organ donor / A. Barklin // *Acta. Anaesthesiol. Scand.* – 2009. – Vol. 53. – P. 425–435.
40. Disseminated intravascular coagulation in cadaveric organ donors. Incidence and effect on renal transplantation / T.R. Hefty, L.W. Cotterell, S.C. Fraser [et al.] // *Transplantation.* – 1993. – Vol. 55. – P. 442–443.
41. Enhanced pulmonary inflammation in organ donors following fatal nontraumatic brain injury / A.J. Fisher, S.C. Donnelly, N. Hirani [et al.] // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 1412–1413.
42. McKeating, E.G. Cytokines and adhesion molecules in acute brain injury / E.G. McKeating, P.J.D. Andrews // *Br. J. Anaesth.* – 1998. – Vol. 80. – P. 77–84.
43. Pratschke, J. What can be learned from brain-death models? / J. Pratschke, P. Neuhaus, S.G. Tullius // *Transpl. Int.* – 2005. – Vol. 18. – P. 15–21.
44. Hemoadsorption to Improve Organ Recovery from Brain-Dead Organ Donors: A Novel Therapy for a Novel Indication? / R. Venkataraman, M. Song, R. Lynas, J.A. Kellum // *Blood Purif.* – 2004. – Vol. 22. – P. 143–149.
45. Management to optimize organ procurement in brain dead donors / L. Mascia, I. Mastromauro, S. Viberti [et al.] // *Minerva Anesthesiol.* – 2009. – Vol. 75. – P. 125–133.
46. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients / A. Srinivasan, E.C. Burton, M.J. Kuehnert [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1103–1111.
47. Approach to management of the heartbeating ‘brain dead’ organ donor / J.M. Darby, K. Stein, A. Grenvik, S.A. Stuart // *J. Am. Med. Assoc.* – 1989. – Vol. 261. – P. 2222–2228.
48. Transforming the ‘unacceptable’ donor: outcomes from the adoption of a standardized donor management technique / D.R. Wheeldon, C.D. Potter, A. Oduro [et al.] // *J. Heart Lung. Trans-*

plant. – 1995. – Vol. 14. – P. 734–742.

49. Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs / J.D. Rosendale, H.M. Kauffman, M.A. McBride [et al.] // Transplantation. – 2003. – Vol. 75. – P. 482–487.

50. UNOS. Critical Pathway for the

Organ Donor. – 2002 // Режим доступа: https://www.unos.org/docs/Critical_Pathway.pdf

51. Increased transplanted organs from the use of a standardized donor management protocol / J.D. Rosendale, F.L. Chabalewski, M.A. McBride [et al.]

// Am. J. Transplant. – 2002. – Vol. 2. – P. 761–768.

52. Aggressive organ donor management significantly increases the number of organs available for transplantation / A. Salim, G.C. Velmahos, C. Brown [et al.] // J. Trauma. – 2005. – Vol. 58. – P. 991–994.

References

1. Rahmel A., ed. Annual Report. Eurotransplant International Foundation 2013. Leiden: Eurotransplant Foundation. 2013. 156 p. Available at: <http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=AR20135.pdf>

2. Klein A., Messersmith E., Ratner L., et al. Organ donation and utilization in the United States, 1999–2008. *Am. J. Transplant.* 2010; 10 (4): Pt. 2. 973–986.

3. Organ donation and transplantation. Activity report 2013/14. Available at: http://www.organdonation.nhs.uk/statistics/transplant_activity_report/current_activity_reports/ukt/activity_report_2013_14.pdf

4. Got'e S.V., Moysyuk Ya.G., Khomyakov S.M. Donorstvo i transplantatsiya organov v Rossiyskoy Federatsii v 2013 godu. VI soobshchenie registra rossiyskogo transplantologicheskogo obshchestva [Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2013. VI Post Register Transplantological Russian society]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2014; 2: 5–23. (In Russian).

5. Manara A.R., Murphy P.G., O'Callaghan G. Donation after circulatory death. *BJA.* 2012; 108 (1): i108–i121.

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

7. Matesanz R., Dominguez-Gil B. Strategies to optimize deceased organ donation. *Transplantation Reviews.* 2007; 21: 177–188.

8. Mackersie R, Bronsther O., Shackford S. Organ procurement in patients with fatal head injuries. The fate of the potential donor. *Ann. Surg.* 1991; 213: 143–150.

9. Hennessy S.A., Hranjec T., Swenson

B.R., et al. Donor factors are associated with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Ann. Thorac. Surg.* 2010; 89: 1555–1562.

10. Stehlik J., Feldman D.S., Brown R.N., et al. Interactions among donor characteristics influence post-transplant survival: a multiinstitutional analysis. *J. Heart Lung. Transplant.* 2010; 29: 291–298.

11. Alamo J.M., Barrera L., Mari'n L-M., et al. Results of liver transplantation with donors older than 70 years: a case-control study. *Transplant. Proc.* 2011; 43: 2227–2229.

12. Feng S., Goodrich N.P., Bragg-Gresham J.L., et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 783–790.

13. Nafidi O., Marleau D., Roy A., Bilodeau M. Identification of new donor variables associated with graft survival in a single-center liver transplant cohort. *Liver Transpl.* 2010; 16: 1393–1399.

14. Esmailzadeh M., Dictus C., Kayvanpour E., et al. One life ends, another begins: management of a brain-dead pregnant mother – a systematic review. *BMC Med.* 2010; 8: 74 p.

15. Maruya J., Nishimaki K., Nakahata J., et al. Prolonged somatic survival of clinically brain-dead adult patient. *Neurol. Med. Chir.* 2008; 48: 114–117.

16. Stulin I.D., Patofiziologicheskie mekhanizmy smerti mozga. [Pathophysiological mechanisms of brain death]. In: Stulin I.D., ed. Diagnostika smerti mozga [Diagnosis of brain death]. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2009. 42 p. (In Russian).

17. Cushing H. The blood-pressure reaction of acute cerebral compression, illustrated by cases of intracranial hemorrhage. A sequel to the Mutter lecture for 1901. *Am. J. Med. Sci.* 1903; 125: 1017–1044.

18. Cushing H. Some experimental and

clinical observations concerning states of increased intracranial tension. *Am. J. Med. Sci.* 1902; 124: 375–400.

19. Venkateswaran R.V., Townend J.N., Wilson I.C., et al. Echocardiography in the potential heart donor. *Transplantation.* 2010; 89: 894–901.

20. Agrawal A., Timothy J., Cincu R. Bradycardia in neurosurgery. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2008; 110: 321–327.

21. Bugge J. Brain death and its implications for management of the potential organ donor. *Acta. Anaesthesiol. Scand.* 2009; 53: 1239–1250.

22. Smith M. Physiologic changes during brain stem death – lessons for management of the organ donor. *J. Heart Lung. Transplant.* 2004; 23 (9): 217–222.

23. Shivalkar B., Van Loon J., Wieland W., et al. Variable effects of explosive or gradual increase of intracranial pressure on myocardial structure and function. *Circulation.* 1993; 87: 230–239.

24. Szabó G., Hackert T., Sebening C., et al. Modulation of coronary perfusion pressure can reverse cardiac dysfunction after brain death. *Ann. Thorac. Surg.* 1999; 67: 18–25.

25. Tuttle-Newhall J.E., Collins B.H., Kuo P.C., Schoeder R. Organ donation and treatment of the multiorgan donor. *Curr. Prob. Surg.* 2003; 40: 253–310.

26. Novitzky D., Rhodin J., Cooper D.K.C. Ultrastructure changes associated with brain death in the human donor heart. *Transpl. Int.* 1997; 10: 24–32.

27. Dujardin K.S., McCully R.B., Wijdsicks E.F., et al. Myocardial dysfunction associated with brain death: clinical, echocardiographic, and pathologic features. *J. Heart Lung. Transplant.* 2001; 20: 350–357.

28. Avlonitis V.S., Wigfield C.H., Kirby J.A., Dark J.H. The hemodynamic mechanisms of lung injury and systemic inflammatory response following brain death in the transplant donor. *Am. J. Transplant.*

2005; 5 (4): Pt 1. 684–693.

29. Novitzky D., Wicomb W., Rose A.G., et al. Pathophysiology of pulmonary edema following experimental brain death in the chacma baboon. *Ann. Thorac. Surg.* 1987; 43: 288–294.

30. Novitzky D., Cooper D.K.C., Rosendale J.D., Kauffman H.M. Hormonal therapy of the brain-dead organ donor: experimental and clinical studies. *Transplantation.* 2006; 82: 1396–1401.

31. Tien R.D. Sequence of enhancement of various portions of the pituitary gland on gadolinium-enhanced MR images: correlation with regional blood supply. *Am. J. Roentgenol.* 1992; 158: 651–654.

32. Gramm H.J., Meinhold H., Bickel U., et al. Acute endocrine failure after brain death? *Transplantation.* 1992; 54: 851–857.

33. Novitzky D., Cooper D.K.C., Wicomb W. Hormonal therapy to the brain-dead potential organ donor: the misnomer of the “Papworth Cocktail”. *Transplantation.* 2008; 86: 1479.

34. Powner D.J., Hendrich A., Lagler R.G., et al. Hormonal changes in brain dead patients. *Crit. Care Med.* 1990; 18: 702–708.

35. Shemie S.D., Ross H., Pagliarello J., et al. Organ donor management in Canada: recommendations of the forum on medical management to optimize donor organ potential. *CMAJ.* 2006; 174: S13–S32.

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

37. Barklin A., Larsson A., Vestergaard

C., et al. Insulin alters cytokine content in two pivotal organs after brain death: a porcine model. *Acta. Anaesthesiol. Scand.* 2008; 52: 628–634.

38. Talving P., Benfield R., Hadjizacharia P., et al. Coagulopathy in severe traumatic brain injury: a prospective study. *J. Trauma.* 2009; 66: 55–61.

39. Barklin A. Systemic inflammation in the brain-dead organ donor. *Acta. Anaesthesiol. Scand.* 2009; 53: 425–435.

40. Hefty T.R., Cotterell L.W., Fraser S.C., et al. Disseminated intravascular coagulation in cadaveric organ donors. Incidence and effect on renal transplantation. *Transplantation.* 1993; 55: 442–443.

41. Fisher A.J., Donnelly S.C., Hirani N., et al. Enhanced pulmonary inflammation in organ donors following fatal non-traumatic brain injury. *Lancet.* 1999; 353: 1412–1413.

42. McKeating E.G., Andrews P.J.D. Cytokines and adhesion molecules in acute brain injury. *Br. J. Anaesth.* 1998; 80: 77–84.

43. Pratschke J., Neuhaus P., Tullius S.G. What can be learned from brain-death models? *Transpl. Int.* 2005; 18: 15–21.

44. Venkataraman R., Song M., Lynas R., Kellum J.A. Hemoadsorption to Improve Organ Recovery from Brain-Dead Organ Donors: A Novel Therapy for a Novel Indication? *Blood Purif.* 2004; 22: 143–149.

45. Mascia L., Mastromauro I., Viberti S., et al. Management to optimize organ procurement in brain dead donors. *Minerva Anesthesiol.* 2009; 75: 125–133.

46. Srinivasan A., Burton E.C., Kuehnert

M.J., et al. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1103–1111.

47. Darby J.M., Stein K., Grenvik A., Stuart S.A. Approach to management of the heartbeating ‘brain dead’ organ donor. *J. Am. Med. Assoc.* 1989; 261: 2222–2228.

48. Wheeldon D.R., Potter C.D., Oduro A., et al. Transforming the ‘unacceptable’ donor: outcomes from the adoption of a standardized donor management technique. *J. Heart Lung. Transplant.* 1995; 14: 734–742.

49. Rosendale J.D., Kauffman H.M., McBride M.A., et al. Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs. *Transplantation.* 2003; 75: 482–487.

50. UNOS. Critical Pathway for the Organ Donor. 2002. Available at: https://www.unos.org/docs/Critical_Pathway.pdf

51. Rosendale J.D., Chabalewski F.L., McBride M.A., et al. Increased transplanted organs from the use of a standardized donor management protocol. *Am. J. Transplant.* 2002; 2: 761–768.

52. Salim A., Velmahos G.C., Brown C., et al. Aggressive organ donor management significantly increases the number of organs available for transplantation. *J. Trauma.* 2005; 58: P.991–994.

Практическое клиническое руководство KDIGO

по ведению пациентов после трансплантации почки

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

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

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

ГЛАВА 12. ВАКЦИНАЦИЯ*

12.1. Мы рекомендуем вводить всем kidney transplant recipients (KTRs) официально зарегистрированные инаktivированные вакцины, согласно рекомендациям для населения в целом, за исключением вакцинации против гепатита В (1D).

12.1.1. Мы предлагаем проводить вакцинацию против гепатита В (в идеале до трансплантации) и контролировать титр анти-НВs-антител через 6–12 нед после завершения серии вакцинации (2D).

12.1.1.1. Мы рекомендуем ежегодно контролировать титр анти-НВs-антител (2D).

12.1.1.2. Мы предлагаем проводить ревакцинацию, если титр антител падает ниже уровня 10 mIU/мл (2D).

12.2. Мы рекомендуем избегать введения живых вакцин KTRs (2C).

12.3. Мы предлагаем избегать вакцинации, за исключением вакцинации против гриппа, в течение первых 6 мес после трансплантации почки (2C).

12.3.1. Мы рекомендуем возобновлять иммунизацию, как только пациенты начинают получать минимальные поддерживающие дозы иммуноподавляющих лекарств (2C).

12.3.2. Мы предлагаем всем KTRs, у которых прошел как минимум 1 мес после трансплантации, вводить вакцины против гриппа и делать это до начала ежегодного сезонного гриппа, независимо от статуса иммуносупрессии (1C).

12.4. Группам KTRs, которые в силу возраста, прямого контакта с больными, места жительства в эндемичных районах или поездок в такие районы либо других эпидемиологических факторов риска подвержены повышенному риску конкретных заболеваний, мы рекомендуем вводить нижеиследующие вакцины для предупреждения:

- бешенства (2D);
- клещевого менингоэнцефалита (2D);
- японского В-энцефалита – инаktivированная (2D);
- менингококкового менингита (2D);
- пневмококковой пневмонии (2D);
- сальмонеллеза (typhi) – инаktivированная (2D).

12.4.1. Консультируйтесь со специалистами-инфекционистами, медиками турагентств или должностными лицами общественного здра-

воохранения для получения информации о целесообразности вакцинации в конкретных случаях (уровень не дифференцирован).

Вводная информация

Рекомендуемые прививки – это те, которые одобрены и предложены местными и национальными органами здравоохранения для использования у своего населения. Это зависит от страны происхождения и географического расположения.

Эффективность вакцинации против гепатита В определяется профилактическими мерами против инфицирования вирусом гепатита В, которые косвенно оцениваются выработкой антител к поверхностному антигену (НВsAb) в титре > 10 mIU/мл.

Лицами, подверженными повышенному риску, являются те, которые имеют прямой контакт с больными, проживают в эндемичных районах или путешествуют в таких географических районах.

В случае менингококковой инфекции пациенты, которые перенесли спленэктомию, также подвержены повышенному риску.

Обоснование

Вред различных инфекций и потому потенциальные выгоды от вакцинации различны в зависимости от географического расположения.

- Имеющиеся описания содержат информацию о минимальном вреде или его полном отсутствии при использовании лицензированных инаktivированных вакцин для региона KTRs.

- Большинство вакцин вызывает синтез антител, хотя и слабый, у иммуноослабленных лиц, включая KTRs.

- Потенциальные преимущества перевешивают ущерб от иммунизации KTRs с помощью инаktivированных вакцин.

- Серьезные инфекции могут быть результатом введения живых вакцин иммуноослабленным пациентам, включая KTRs.

- При отсутствии данных о достаточной безопасности следует исходить из того, что вред живых вакцин перевешивает их преимущества для KTRs.

- Вакцинация скорее всего обеспечит максимальную эффективность, когда иммуносупрессия пациента самая низкая, а KTRs получают наи-

* Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S42–S43.

меньшие возможные дозы иммуноподавляющих средств.

- Вакцинацию против гриппа следует проводить на ежегодной основе заранее, до начала ежегодного сезона гриппа.

Даже в то время, когда KTRs получают высокие дозы иммуноподавляющих средств, преимущества своевременной вакцинации перевешивают риски отсроченной вакцинации.

- Некоторые KTRs подвергаются повышенному риску развития заболевания, вызываемого одним или несколькими (реже) патогенами в силу наличия прямого контакта с больными, если они проживают или путешествуют в эндемичных районах.

Хотя данные об эффективности этих инактивированных вакцин для редких патогенов ограничены, потенциальные выгоды скорее перевесят вред.

Инактивированные вакцины

Американское Общество развития руководств по трансплантологии, профилактике и лечению инфекционных осложнений при трансплантации солидных органов (The American Society for Transplantation's Guidelines for the Prevention and Management of Infectious Complications of Solid Organ Transplantation) предоставляет рекомендации по иммунизации, применимые к соответствующим пациентам. Эти рекомендации адекватны для населения Северной Америки, их не следует использовать для KTRs в других частях света.

Хотя лишь ограниченное число исследований оценивало безопасность и эффективность применения инактивированных вакцин среди реципиентов солидных органов в целом и у KTRs в частности, имеющиеся данные предполагают, что введение инактивированных вакцин безопасно.

Нет никаких доказательств того, что вакцинация может привести к повышенному риску отторжения.

К сожалению, данные об эффективности отдельных инактивированных вакцин ограничены.

В целом существующие данные свидетельствуют о том, что ответ на вакцинацию у KTRs слабее по сравнению с иммунизацией до трансплантации.

Соответственно оптимально проводить иммунизацию KTRs до трансплантации.

Однако это не всегда представляется возможным, и в некоторых случаях необходимы неоднократные повторные вакцинации после трансплантации.

В ряде исследований среди реципиентов пересаженных органов были получены результаты, демонстрирующие иммуногенность некоторых инактивированных вакцин после трансплантации солидных органов.

Вакцинация против гриппа относится к наиболее изученным у реципиентов пересаженных органов.

Хотя ответ KTRs на вакцинацию против гриппа среди пациентов может варьировать и различаться по годам, у 30–100% привитых KTRs вырабатывается достаточный уровень защитных, ингибирующих гемагглютинацию антител в сыворотке крови.

Следует заметить, что эффективность вакцинации против гриппа представляется более важной среди детей по сравнению со взрослыми KTRs.

Также доступны данные в поддержку использования 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины для KTRs старше 2 лет.

В отличие от этого вакцина против гепатита В имеет значительно сниженную иммуногенность у реципиентов пересаженных органов по сравнению с кандидатами на трансплантацию.

Конкретные данные относительно иммуногенности большинства оставшихся инактивированных вакцин по реципиентам солидных органов недоступны.

Хотя данные отсутствуют, большинство экспертов соглашаются, что польза перевешивает риски иммунизации инактивированными вакцинами.

Имеются достаточные данные по KTRs о том, что риск вакцинации инактивированными вакцинами является минимальным.

Риск заражения, с другой стороны, выше у KTRs, чем среди населения в целом.

По этой причине наиболее гарантирована польза вакцинации инактивированными вакцинами (табл. 1).

Таблица 1. Вакцины, рекомендуемые после трансплантации почек

Diphtheria–pertussis–tetanus / дифтерия–коклюш–столбняк
Haemophilus influenzae B / вакцина гемофильной палочки типа B
Hepatitis A / к гепатиту A*
Hepatitis B / к гепатиту B

Pneumovax / пневмовакс

Inactivated polio / инактивированная полиоvakцина

Influenza types A and B (administer annually) / грипп типов А и В (применять ежегодно)

Meningococcus: administer if recipient is in high risk / менингококк (использовать, если у реципиента повышен такой риск)

Typhoid Vi / тифозная вакцина Vi

*For travel, occupational or other specific risk, and edemic regions / для рисков, связанных с поездками, работой и другой спецификой, а также в эндемичных регионах Consider providing booster polysaccharide pneumococcal vaccination every 3–5 years / рассмотреть возможность более активной вакцинации полисахаридной пневмококковой вакциной через каждые 3–5 лет.

Живые вакцины

Лицензированные в настоящее время живые вакцины либо используют ослабленные вирусные штаммы, которые подверглись манипуляциям для сокращения их вирулентности при попытке сохранить их иммуногенность, либо, как и в случае с бациллой Кальмета–Жерена (*Bacillus Calmette–Guerin* – BCG, БЦЖ), замещают родственными бактериями, которые считаются менее патогенными, но все же могут вызвать формирование реакции перекрестного иммунитета к целевому патогену.

Хотя данные ограничены, существует значительное беспокойство по поводу использования живых вакцин у иммуноослабленных пациентов.

На сегодняшний день проведено лишь ограниченное число исследований по оценке использования живых вирусных вакцин среди реципиентов пересаженных органов.

Высокая распространенность инфекций у KTRs вызывает достаточно серьезную озабоченность по поводу того, что живые вакцины могут вызывать инфицирование KTRs.

Хотя количество публикаций по клиническому опыту с описанием использования некоторых живых вирусных вакцин среди реципиентов пересаженных органов ограничено, малое количество данных и небольшие масштабы исследованных примеров и выборки повышают озабоченность по поводу безопасности и эффективности использования этих вакцин у KTRs.

Соответственно большинство экспертов соглашаются, что в общем риски перевешивают потенциальные выгоды от использования живых вакцин у KTRs.

Ряд живых вакцин, лицензированных для использования среди населения в целом, противопоказан для KTRs (табл. 2).

Таблица 2. Вакцины, противопоказанные после трансплантации

Varicella zoster / ветряная оспа BCG / бацилла Кальмета–

Жерена Smallpox / натуральная оспа

Intranasal influenza / интраназальная грипповая вакцина

Live oral typhoid Ty21a and other newer vaccines / живая

оральная тифозная вакцина Ty21a и другие более новые вакцины

Measles (except during an outbreak) / противокоревая вакцина (кроме периода вспышки эпидемии)

Mumps / эпидемический паротит

Rubella / краснуха

Oral polio / оральная полиоvakцина

Live Japanese B encephalitis vaccine / живая вакцина

японского энцефалита типа B Yellow fever / желтая

лихорадка

BCG = *Bacillus Calmette–Guerin*.

Сроки вакцинации

Ограниченность ответа синтезом антител на разные вакцины у KTRs вероятнее всего связана с иммуноподавляющей терапией.

Хотя нет соответствующих RCTs, разумно предположить, что введение вакцин в период, когда дозы иммуноподавляющих средств, которые получают пациенты, самые низкие, то наиболее вероятно ожидать максимизации ответа на вакцины.

Иммуноподавляющая терапия обычно является наиболее сильной в первые несколько месяцев после трансплантации, когда существует наибольший риск острого отторжения.

Некоторое время в течение первых 6–12 мес дозы иммуноподавляющей терапии обычно сокращают до самого низкого поддерживающего уровня, если нет острого отторжения, и это, вероятно, является лучшим временем для вакцинации.

Эти моменты минимальной поддерживающей иммуноподавляющей терапии и оптимальные для вакцинации могут быть иными для пациентов, проходящих лечение по поводу острого отторжения.

Гриппозная инфекция является потенциально важной причиной заболеваемости и смертности у KTRs.

Использование вакцинации против гриппа показало свою возможность быть безопасным и в общем эффективным средством для реципиентов пересаженных органов, включая KTRs.

В частности, стоит отметить, что нет доказанной связи между использованием вакцина-

ции против гриппа у реципиентов пересаженных органов и развитием отторжения.

Соответственно рекомендуется ежегодно проводить вакцинацию против гриппа у KTRs и тех, с кем они ежедневно контактируют в быту.

Поскольку заболевание гриппом будет происходить во время ежегодных сезонных эпидемий, то может оказаться невозможным отложить вакцинацию до момента, пока у конкретного пациента пройдет достаточное время после операции по пересадке или у него будет применена низкоуровневая иммуносупрессивная терапия.

Учитывая, что вирусная вакцина инактивирована, основным следствием ее использования в слишком раннем периоде будет отсутствие эффективности вакцинации.

Учитывая потенциальные преимущества введения вакцины, рекомендуется ее вводить до начала сезона ежегодного гриппа, если у реципиента пройдет по меньшей мере 1 мес после операции по пересадке.

Такой график выбирают по той причине, что вакцина наименее вероятно будет работать в течение первого месяца после трансплантации, особенно если KTRs получил индукционную терапию.

Ревакцинация против гепатита В

Необходимость усиления вакцинации против гепатита В является спорной, и практика варьирует в зависимости от страны.

Пациенты с нарушениями функции иммунной системы, как правило, имеют тенденцию к проявлению более низких пиковых уровней HBsAb по сравнению с иммунокомпетентными реципиентами.

Существуют ограниченные данные по длительности иммунологической памяти у иммуноослабленных пациентов.

Однако поступали сообщения о случаях клинически значимого инфицирования вирусом гепатита В у ранее привитых диализных пациентов, у которых выработка анти-HBsAb уже не поддавалась измерению.

Последовательные измерения уровней антигенов HBsAb для информирования о необходимости увеличения доз вакцины против гепатита В были рекомендованы Консультативным комитетом США по практике иммунизации (US Advisory Committee on Immunization Practices) для пациентов на диализе.

Кроме того, Европейская группа консенсуса по иммунитету к гепатиту В (the European Consensus Group on Hepatitis B immunity) расширила эти рекомендации и включила туда и пациентов с нарушениями иммунной функции.

Ухудшение иммунологической памяти происходит быстрее у иммунокомпрометированных реципиентов пересаженных почек.

Уровень выше 10 mIU/мл обычно считают достаточным для обеспечения защитной функции, но реципиенты пересаженных органов с титрами ниже 100 mIU/мл, как правило, имеют предрасположенность быстро их терять.

Способность низкого уровня антител к HBs маскировать инфекции (проявляется через поверхностный антиген гепатита В – HBsAg) и наличие их дальнейшего быстрого снижения заставили Европейскую группу консенсуса предложить проводить ускоренную ревакцинацию при титрах ниже 100 mIU/мл.

Несмотря на отсутствие четких доказательств в поддержку этой рекомендации с учетом относительного соотношения риска и выгоды по вакцинации против гепатита В, представляется разумным ежегодно оценивать необходимость ускоренной ревакцинации.

Дополнительные вакцины

Реципиенты почечного трансплантата могут быть подвержены повышенному риску воздействия потенциально предотвращаемых вакцинацией патогенов в случае проживания или путешествия в эндемичных районах или из-за случайного контакта с больным.

Рекомендации для лиц, путешествующих по конкретным географическим регионам, часто включают в себя проведение одной или более прививок.

Эти рекомендации логически должны быть применены в отношении KTRs, если необходимо использование инактивированных вакцин, например, полисахаридной вакцины против сальмонеллы Vi или менингококковой вакцины.

Консультации со специалистом-инфекционистом, медиками турагентств или должностными лицами общественного здравоохранения рекомендуются для уточнения надлежащего применения вакцинации для сценариев, когда поездка или контакт может оправданно потребовать этих дополнительных вакцинаций.

Хотя могут быть недоступны данные по эффективности для KTRs, инаktivированные вакцины в целом безопасны.

Однако в некоторых случаях иммунологи традиционно советуют использовать для путешественников вакцины, доступные исключительно в форме живых вакцин.

Эти вакцины не могут быть рекомендованы нами для использования, так как данные ни по их безопасности, ни по эффективности недоступны для этой категории пациентов среди общего населения.

Научно-исследовательские рекомендации

Необходимо проводить исследования для определения следующего:

- оптимальные сроки иммунизации KTRs;
- длительность иммунологического ответа KTRs, которые получили прививки до и после трансплантации.

Сравнение комбинированной общей анестезии и сочетанной ингаляционной и эпидуральной анестезии при трансплантации почки и поджелудочной железы

М.Ш. Хубутия, С.В. Журавель, М.В. Лебедев, А.А. Романов, А.В. Пинчук, Р.В. Сторожев
ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»
Контакты: Максим Владимирович Лебедев, maxim-21@list.ru

Цель исследования: определить эффективность эпидуральной анестезии как компонента комбинированной ингаляционной анестезии у пациентов при трансплантации почки и поджелудочной железы.

Материал: ретроспективный одноцентровый анализ результатов анестезий у 21 пациента после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

Результаты: использование комбинированной ингаляционной эпидуральной анестезии позволяет добиться ранней активизации пациентов после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы.

Ключевые слова: эпидуральная анестезия, сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы, инсулинозависимый сахарный диабет.

Comparison of combined general anesthesia with complex inhalation and epidural anesthesia for kidney and pancreas transplantation

M.Sh. Khubutiya, S.V. Zhuravel, M.V. Lebedev, A.A. Romanov, A.V. Pinchuk, R.V. Storozhev
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department

Objective: To determine the efficacy of epidural anesthesia as part of combination inhalation anesthesia in patients undergoing kidney and pancreas transplantation

Material: The study enrolled 21 patients after combined kidney and pancreas transplantation in the Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.

Results: Use of combined inhalation and epidural anesthesia allows for early mobilization of patients after kidney and pancreas transplantation.

Key words: epidural anesthesia, kidney and pancreas transplantation, insulin-dependent diabetes mellitus.

Введение

На сегодняшний день основной контингент лиц для сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы (ПЖ) – это реципиенты, страдающие инсулинозависимым сахарным диабетом (ИЗСД) с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) и (или) другими диабетическими осложнениями; пациенты с предуремической стадией диабетической нефропатии с сопутствующими диабетическими осложнениями; пациенты с осложненным течением сахарного диабета (СД); реципиенты с СД после первичной неудачной трансплантации почки [1, 2]. Несмотря на столь широкий круг лиц, которым показана сочетанная трансплантация

почки и ПЖ, данная операция является операцией выбора в первую очередь у реципиентов, находящихся в терминальной стадии ХПН, развившейся в исходе диабетической нефропатии [1–3, 8].

Диабет 1-го типа преимущественно развивается в детском и юношеском возрасте [4, 9]. Смертность от почечной недостаточности приходится, как правило, на возраст 25–35 лет, т.е. погибают молодые люди трудоспособного возраста [1, 5, 8, 11]. В связи с этим СД и его почечные осложнения уже давно перестали быть только медицинской проблемой и приобрели социально-экономический характер [1, 4–6].

Поскольку терминальная стадия ХПН развивается у больных СД через 25–30 лет, возраст

оперируемых пациентов соответственно составляет от 30 до 46 лет [1, 7, 11]. Исходная тяжесть состояния реципиентов предъявляет особые требования к анестезиологическому пособию, которое должно обеспечить эффективную защиту организма от хирургической травмы [8, 10, 11]. В периоперационном периоде одной из главных задач является сохранение оптимального баланса между мерами по коррекции различных звеньев гомеостаза и функциональной активности трансплантированного органа [11].

Цель: определить эффективность эпидуральной анестезии путем сравнительной оценки качества анестезиологической защиты у пациентов при трансплантации почки и ПЖ в условиях комбинированной общей анестезии на основе анестезии севораном в сочетании с фентанилом и ингаляционной анестезии в сочетании с продленной дозированной эпидуральной инфузией раствора наропина.

Материал и методы исследования. Первая сочетанная трансплантация почки и ПЖ была выполнена в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в 2008 г. На сегодняшний день проведено уже 35 таких операций.

В основу нашего исследования положен ретроспективный одноцентровой клинический анализ анестезий у 21 пациента – 12 мужчин (57%) и 9 женщин (43%), которым была выполнена симультанная трансплантация почки и ПЖ (СТППЖ) в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Операционно-анестезиологический риск составил у всех пациентов 4-ю степень (по шкале МНОАР). Основной патологией, в связи с которой проводили СТППЖ, был СД 1-го типа (ИЗСД) с терминальной ХПН, развившейся в результате прогрессирования диабетической нефропатии. Из сопутствующей патологии чаще всего регистрировались заболевания сердечно-сосудистой системы. В частности, гипертоническую болезнь диагностировали у 9 пациентов (47,3%). Ишемическая болезнь сердца была выявлена у 6 больных (31,6%), из них со стабильной стенокардией напряжения – у 3 (15,8%), с нарушениями сердечного ритма – у 2 (10,5%), с постинфарктным кардиосклерозом – у 1 (5,3%).

Средний возраст оперированных реципиентов был $35,1 \pm 6,84$ года. Среднее время операции составило $599,2 \pm 103,42$ мин.

Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу включили 8 больных (35%), опери-

рованных в условиях общей многокомпонентной анестезии с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) без эпидуральной анестезии. Во 2-ю группу вошли 13 пациентов (65%), оперированных в условиях общей многокомпонентной анестезии с ИВЛ и с продленной эпидуральной анестезией.

У 2-й группы больных в качестве эпидурального анестетика интраоперационно использовали нарופן в средней дозировке $87,5 \pm 17,72$ мг. Катетеризацию эпидурального пространства выполняли до индукции в анестезию на уровне Th8–Th9 в положении сидя или лежа на боку. Положение зависело от глубины седации индивидуально для каждого пациента (мидазолам – $0,03 \pm 0,04$ мг/кг). Осложнений при пункции эпидурального пространства не было.

Схема премедикации (мидазолам – 0,1 мг/кг), индукция в анестезию (мидазолам – $0,08 \pm 0,004$ мг/кг, пропופол – $1,52 \pm 0,16$ мг/кг, фентанил – $3,2 \pm 0,14$ мкг/кг), достижение миоплегии (цисатракурия бромид – $0,16 \pm 0,02$ мг/кг) были одинаковыми в обеих группах. Поддержание проходимости дыхательных путей в обеих группах осуществляли стандартной оротрахеальной интубацией. Всем пациентам проводили ИВЛ (Drager Primus) в режиме Volume Control с использованием низкого потока свежего газа (2 л/мин). В обеих группах поддержание анестезии выполняли введением фентанила в дозе 1,5–2,1 мкг/кг × ч в зависимости от этапа операции и уровня контролируемых показателей адекватности анестезиологического пособия, а также ингаляционным анестетиком севораном с целевой минимальной альвеолярной концентрацией (МАК) 0,7–1,0 (в среднем 0,8–2,7%). Поддержание миоплегии осуществляли болюсным введением цисатракурия бромида в дозе 0,07–0,09 мг/кг × ч. Пациентам 2-й группы после стабилизации параметров вентиляции и гемодинамики начинали введение 0,375% раствора ропивакаина в эпидуральное пространство (официальный 0,75% раствор местного анестетика наропина разводили 0,9% раствором NaCl в соотношении 1:1). Ропивакаин вводили дозатором со скоростью от 3 до 10 мл/ч (от 0,16 до 0,54 мг/кг/ч). Выбранную дозировку ропивакаина подбирали для создания симпатической и анальгетической сегментарной блокады на уровне, где располагались подвздошные сосуды, а также участок тонкой кишки, необходимые для создания анастомозов с трансплантированными органами. Общая доза использованного ропивакаина

Таблица 1. Общая характеристика обследованных групп

Характеристика групп	Количество больных	Пол, %		Возраст, годы	Масса тела, кг	Вид анестезиологического пособия	Продолжительность операции, мин
		муж.	жен.				
1-я группа	8	57,14	42,86	37,42 ± 2,05	55,5 ± 11,4	Севоран + фентанил + нимбекс	647,8 ± 130,1
2-я группа	13	61,54	38,46	34,15 ± 2,40	63,4 ± 13,4	Севоран + фентанил + нимбекс + продленная эпидуральная анестезия 0,3% раствором наропина	573,8 ± 107,8

не превышала максимально допустимую [12] и составила $1,25 \pm 0,25$ мг/кг ($0,25 \pm 0,05$ мг/кг/ч).

Нами были выделены следующие основные этапы периоперационного исследования: I – начало анестезии и оперативного вмешательства; II – почечная реперфузия; III – реперфузия ПЖ; IV – наложение межкишечного анастомоза; V – окончание операции. Оценка эффективности методов анестезии включала изучение частоты сердечных сокращений (ЧСС), динамики артериального давления – АД (систолического, среднего, диастолического), измеряемого инвазивным путем с помощью артериального катетера, установленного в лучевую артерию; центральной температуры; насыщения гемоглобина кислородом; центрального венозного давления (ЦВД); показателей кислотно-основного состояния крови. Анализировали расход основных препаратов для анестезии, объем кровопотери, объем инфузии и трансфузии, диурез (до и после включения почечного трансплантата в системный кровоток), частоту и характер осложнений в периоперационном периоде, сроки экстубации. Кроме того, в обеих группах проводили оценку уровня гликемии до реперфузии ПЖ и после.

Поддержания адекватной гемодинамики во время операции достигали с помощью инфузионно-трансфузионной терапии, а также, если это было необходимо, инфузией симпатомиметиков (допамин в дозе 4–10 мкг/кг × мин).

Длительность операции в 1-й и 2-й группах составила соответственно $647,8 \pm 130,1$ и $573,8 \pm 107,8$ мин. Пациентам пересаживали трансплантат от трупных доноров. Температурный режим хранения, методика и продолжительность консервации в группах не различались.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью компьютерных программ (MS Excel 2007, StatSoft Statistica 10 и SPSS). Вычисляли среднее значение, стандартное отклонение и ошибку средней величины. Статистическую

значимость различий анализировали с помощью непараметрических методов статистики, используя критерии Манна–Уитни (для межгрупповых различий) и Вилкоксона (для внутригрупповых различий). Различия признавали статистически значимыми при вероятности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Таблица 2. Основные интраоперационные показатели обследованных групп

Показатели	1-я группа (n = 8)	2-я группа (n = 13)
Объем кровопотери, мл	621,4 ± 42,1	415,3 ± 36,4
Инфузионно-трансфузионная терапия, мл	4142,9 ± 232,6	4193,1 ± 216,8
Интраоперационный диурез, мл/ч		
До реперфузии почечного трансплантата	10,6 ± 3,14	30,2 ± 9,23
После реперфузии почечного трансплантата	84,6 ± 35,54	60,5 ± 24,3
Экстубация в операционной по окончании операции	2 (25%)	8 (61,5%)*
Частота интраоперационных сердечных осложнений (депрессий сегмента ST, аритмий, гипо- и гипертензий)	1 (12,5%)	2 (15,4%)

* $P < 0,05$ по сравнению с показателями в 1-й группе.

Из табл. 2 видно, что больные 1-й группы по окончании операции экстубировались значительно реже по сравнению с пациентами 2-й группы – 25% и 61,5% от общего количества экстубаций соответственно (рис. 1).

В таблице расхода основных анестезиологических препаратов прослеживается различие между группами. В 1-й группе пациентов, оперированных без эпидуральной анестезии, среднее

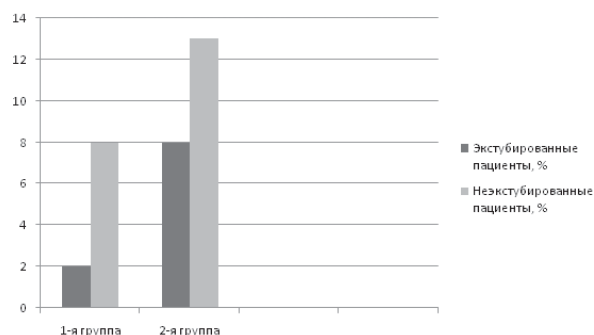


Рис. 1. Доля пациентов, экстубированных в операционной.

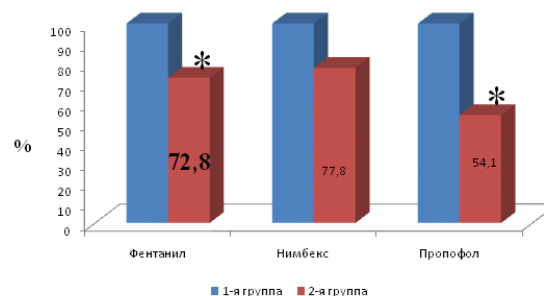
Таблица 3. Интраоперационный расход основных анестезиологических препаратов

Показатели	1-я группа (n = 8)	2-я группа (n = 13)
Фентанил, мкг/кг × ч	2,06 ± 0,32	1,5 ± 0,32*
Нимбекс, мг/кг × ч	0,09 ± 0,01	0,07 ± 0,01
Провайв, мг	231,4 ± 34,8	125,3 ± 28,6*
0,375% раствор наропина, мг	—	87,5 ± 17,7

* P < 0,05 по сравнению с 1-й группой.

количество всех приведенных препаратов выше по сравнению со 2-й группой. Согласно полученным данным, во 2-й группе расход фентанила был в 1,37 раза ($p < 0,05$), нимбекса – в 1,29, а пропофола – в 1,85 раза ниже ($p < 0,02$) по сравнению с аналогичными данными в 1-й группе без эпидурального компонента обезболивания (рис. 2). Этот фактор, вероятно, обуславливает более часто встречающееся наличие после операции постмедикации и остаточной кураризации у пациентов 1-й группы, что не всегда позволяет выполнить экстубацию в операционной по окончании операции.

Качество анестезиологической защиты при операциях сочетанной трансплантации почки и ПЖ оценивали по следующим критериям: потребность в препаратах, глубина угнетения сознания, оценка показателей гемодинамики. Анализируя показатели системной гемодинамики, можно отметить, что в обеих группах на всех этапах операции АД оставалось стабильным, однако на I, II и III этапах операции в 1-й группе имеется незначительная тенденция к гипертензии. Межгрупповое различие показателей среднего АД на первых двух этапах статистически значимо – оно оказалось ниже у больных с эпидуральным компонентом общей анестезии



* P < 0,05 между группами.

Рис. 2. Средняя потребность в препаратах у пациентов 1-й и 2-й групп (за 100% принят расход средств в 1-й группе).

Таблица 4. Показатели центральной гемодинамики, термометрии и пульсоксиметрии на основных этапах операции.

Группы	Этапы	АД сист., мм рт.ст.	АД диаст., мм рт.ст.	АД ср., мм рт.ст.	ЧСС в 1 минуту	ЦВД, см вод.ст.
1-я (n=8)	I	136±9,2	87±4,2	105±7,1*	78±2,1	8,5±1,5
	II	140±8,1	72,8±5,6	95,1±8,2*	79±5,4*	7±1,2*
	III	137±6,1	68±5,1	91±7,7	82±6,1	7,2±1,4
	IV	135±5,5	67,1±6,2	89,7±6,0	88±6,8*	7,9±1,4
	V	130±8,1	67,8±5,2	88,4±6,1	92,1±3,1	7,4±1,2
2-я (n=13)	I	125±7,6	74±5,2	89±5,2	71±2,2	7,7±2,1
	II	130,3±5,7	63,4±9,4	85,9±6,8	69±3,1	8,6±1,9
	III	133,1±8,3	65,7±6,3	88±8,3	74±5,2	8,2±2,5
	IV	133±5,2	68±7,1	90±7,2	78±4,8	8,3±2,1
	V	133±8,4	65±2,6	88±3,6	86±3,3	7,2±1,7

* P < 0,05 по сравнению с аналогичным показателем во 2-й группе.

($89 \pm 5,2$ мм рт.ст. на I и $85,9 \pm 6,8$ мм рт.ст. на II этапах), что может объясняться наличием эпидурального блока. Показатели ЧСС в обеих группах находятся в пределах допустимых значений, однако к V этапу в 1-й группе наблюдается тенденция к тахикардии, что может быть обусловлено началом пробуждения и возникновением болевых ощущений. В целом во 2-й группе на всех этапах отмечены более низкие гемодинамические показатели, чем в 1-й, не выходящие за пределы допустимых значений.

Оценка водно-электролитных показателей у обследуемых больных проведена на всех этапах операции (табл. 5).

Анализ полученных данных показал, что статистически значимые различия показателей уровня в крови электролитов между группами и на этапах операции присутствуют, но все они находятся в пределах допустимых значений и

Таблица 5. Показатели кислотно-основного состояния и электролитных сдвигов в крови в интраоперационном периоде

Показатели	Группы	Этапы исследования				
		I	II	III	IV	V
pH	1-я	7,37 ± 0,04	7,33 ± 0,03	7,37 ± 0,03	7,37 ± 0,02	7,38 ± 0,06
	2-я	7,35 ± 0,05	7,35 ± 0,06	7,35 ± 0,05	7,36 ± 0,05	7,36 ± 0,06
PaO ₂	1-я	111,31 ± 16,5	120,6 ± 5,2*	122,9 ± 6,7	113,6 ± 5,1	118,05 ± 10,6
	2-я	120,01 ± 11,4	130,09 ± 9,5**	119,37 ± 8,2	111,3 ± 5,6	128,9 ± 12,4**
Lac, ммоль/л	1-я	0,7 ± 0,2	1,0 ± 0,4	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,2	1,5 ± 0,2
	2-я	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,5	1,4 ± 0,7**	1,4 ± 0,8**	1,31 ± 0,5
Na ⁺ , ммоль/л	1-я	134,4 ± 4,7	134,2 ± 4,4	133,3 ± 3,2	132,8 ± 5,2	134,2 ± 4,1
	2-я	132,9 ± 3,4	132,8 ± 3,6	135,2 ± 4,5	134,8 ± 2,8	133,5 ± 3,7
Cl ⁻ , ммоль/л	1-я	105,1 ± 5,0	103,9 ± 4,9	102,6 ± 4,5*	101 ± 2,8*	101,6 ± 3,2*
	2-я	104,1 ± 4,2	106,7 ± 3,2	107,8 ± 3,9	107,5 ± 4,5	106,5 ± 3,9
K ⁺ , ммоль/л	1-я	4,02 ± 0,6	3,92 ± 0,54	3,8 ± 0,5	3,98 ± 0,13	3,92 ± 0,5
	2-я	4,8 ± 0,9	4,01 ± 0,6	3,95 ± 0,5	3,95 ± 0,6	4,19 ± 0,5
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	1-я	22,1 ± 1,6	21,4 ± 2,5	23,12 ± 1,7	24,04 ± 0,9	24,4 ± 1,2
	2-я	22,9 ± 2,3	22,7 ± 2,0	22,3 ± 2,6	22,9 ± 2,5	23,5 ± 2,3

* P < 0,05 по сравнению с показателями в 2-й группе на данном этапе.

** P < 0,05 по сравнению с показателями на предыдущем этапе для данной группы.

не связаны с эпидуральным компонентом общей анестезии. Это также свидетельствовало об адекватности объема и состава проведенной инфузионно-трансфузионной терапии у всех оперированных больных.

Также в группах на каждом этапе операции отслеживали уровень гликемии. Во 2-й группе снижение уровня глюкозы статистически значимо.

Средний уровень гликемии до включения ПЖ в кровоток в 1-й группе составил $9,5 \pm 2,1$ ммоль/л, а во 2-й – $8,7 \pm 1,2$ ммоль/л соответственно. Средняя доза инсулина для коррекции гипергликемии в 1-й группе равнялась $4 \pm 2,3$ ед., а во 2-й – $5,1 \pm 1,5$ ед. соответственно. После реперфузии ПЖ средний уровень гликемии в 1-й группе определялся как $8,5 \pm 1,8$ ммоль/л, а во 2-й – $7,3 \pm 1,9$ ммоль/л соответственно. Инсулинотерапия на этом этапе операции в 1-й группе составила $4,25 \pm 2,5$ ед., а во 2-й – $2,5 \pm 2,1$ ед. соответственно. Таким образом, определяется зависимость между включением ПЖ в кровоток и снижением уровня гликемии. Эта зависимость наблюдается в обеих группах. Значимой разницы по данному критерию между группами не выявлено. Вводимые дозы инсулина в зависимости от уровня гликемии в 1-й группе статистически незначимы, а во 2-й группе отмечено статистически значимое различие между дозировками инсулина на I и IV, а также на I и V этапах операций, что свидетельствует о луч-

Таблица 6. Интраоперационный уровень глюкозы в крови и дозы инсулина

Группы	Этапы	Уровень глюкозы	Дозы инсулина
1-я	I	10,2±2,8	4,6±2,8
	II	9,5±2,1	4±2,3
	III	7,4±2,1	2,7±1,2
	IV	8,5±1,8	4,25±2,5
	V	7,3±1,7	2,5±0,7*
2-я	I	11,3±2,7	6,1±1,8
	II	8,7±1,2	5,1±1,5
	III	6,5±2,2	2,7±1,0
	IV	7,3±1,9	2,5±2,1*
	V	7,8±1,8	1,5±0,5*

* P < 0,05 по сравнению с результатами на I этапе в той же группе.

шей работе инсулярного аппарата трансплантированной ПЖ.

Таким образом, общая многокомпонентная анестезия с ИВЛ на основе ингаляционного анестетика севорана обеспечивает адекватную глубину и управляемость анестезии при СТППЖ у обследуемых пациентов.

Продленная эпидуральная анестезия в комплексе общей многокомпонентной анестезии с ИВЛ на основе ингаляционного анестетика севорана является высокоэффективным методом анестезии при СТППЖ, при котором достигаются стабильность сердечного ритма и АД, а также достаточная нейровегетативная защита больных. При этом удастся снизить общее количество вводимых анестетиков, что позволяет добиться ран-

ней активизации пациентов в кратчайшие сроки после операции. Незначительное снижение ЧСС и АД при ПЭА не влияло на общее состояние больных, так как указанные параметры находились в пределах физиологических значений на уровне, необходимом для хорошей реперфузии трансплантатов.

Заключение

Оба метода анестезии при пересадке почки и ПЖ у пациентов с ХПН и СД 1-го типа обеспечивают стабильность электролитного баланса, кислотно-основного состояния, вентиляции и окси-

генации. При этом использование продленной эпидуральной инфузии 0,375% раствора ропивакаина в составе комбинированной общей анестезии на основе севофлурана позволяет снизить расход основных анестезиологических препаратов. Так, расход фентанила снижается в 1,37 раза (на 27%), миорелаксантов – в 1,29 (на 22%), а пропайва – в 1,85 раза (на 46%). Восстановление сознания у больных в условиях операционной происходит в 61,5% случаев, что на 36,5%, или в 2,5 раза выше по сравнению с аналогичными данными у пациентов, оперированных в условиях комбинированной общей анестезии на основе севофлурана, но без продленной эпидуральной анестезии.

Литература

1. Трансплантация органов и тканей в многопрофильном научном центре / Под ред. М.Ш. Хубутия. – М.: АирАтр, 2011. – 424с.
2. Transplantation of the Pancreas / eds. R.W.G. Gruessner, D.E. Sutherland. – New York: Springer-Verlag, 2004. – P. 349–380.
3. Clinical transplants 2008 / eds. J.M. Cecka, P.I. Terasaki. – Terasaki Foundation Laboratory, 2009. – 550p.
4. Дедов, И.И. Диабетическая нефропатия / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – М.: Универсум Паблишен, 2000. – 240 с.
5. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения / М.В. Шестакова, И.Я. Ярек – Мартынова, О.К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2011. – № 1. – С. 81–87.
6. Опыт сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки пациентам с сахарным диабетом 1-го типа и терминальной хронической почечной недостаточностью / С.В. Готье, С.В. Арзуманов, О.М. Цирюльникова [и др.] [Тезисы докл. V Всерос. съезда трансплантологов, г. Москва, 8–10 октября 2010 г. / Под ред. С.В. Готье] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – Т. XII. – Приложение. – С. 36–37.
7. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in type 1 diabetes / C. Morath, B. Schmied, A. Mehrabi [et al.] // Clin. Transplant. – 2009. – Vol. 23, Suppl. 21. – P. 115–120.
8. Анестезиологическое обеспечение трансплантационных операций / И.А. Козлов, В.М. Магилевец, Л.А. Кричевский, Ю.Г. Матвеев // Трансплантология: Рук-во для врачей / Под ред. В.И. Шумакова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: МИА, 2006. – Гл. 6. – С. 116–160.
9. Beebe, D.S. Anesthetic management / D.S. Beebe, K.G. Belani // Transplantation of the pancreas / eds. R.W.G. Gruessner, D.E. Sutherland. – New-York: Springer-Verlag, 2004. – P. 143–149.
10. Некоторые аспекты анестезиологического обеспечения трансплантации почки / И.А. Козлов, В.М. Магилевец, А.Н. Шепелюк, Э.К. Морев // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 3. – С. 30–36.
11. Шумаков, В.И. Пересадка поджелудочной железы / В.И. Шумаков, Н.В. Тарабарко // Трансплантология: Рук-во / под ред. В.И. Шумакова. – М.: Медицина, 1995. – С. 308–316.
12. Овезов, А.М. Эпидуральная инфузия нарпина в комплексе анестезиологического обеспечения резекций печени / А.М. Овезов, В.В. Лихванцев // Анналы хирургической гепатологии. – 2004. – Т. 9, № 2. – С. 234.

References

1. Khubutiya M.Sh., ed. *Transplantatsiya organov i tkaney v mnogoprofil'nom nauchnom tsentre* [Transplantation of organs and tissues in a multidisciplinary scientific center]. Moscow: AirArt Publ., 2011. 424 p. (In Russian).
2. Gruessner R.W.G., Sutherland D.E., eds. *Transplantation of the Pancreas*. New York: Spring-Verlang Publ., 2004. 349–380.
3. Cecka J. M., Terasaki P.I., eds. *Clinical transplants 2008*. Terasaki Foundation Laboratory, 2009. 550 p.
4. Dedov I.I., Shestakova M.V. Diabeticheskaya nefropatiya [Diabetic nephropathy]. Moscow: Universum Publ., 2000. 240 p. (In Russian).
5. Shestakova M.V., Yarek-Martynova I.Ya., Vikulova O.K., et al. Sakhar'nyy diabet i khronicheskaya bolezn' pochk: dostizheniya, nereshennyye problemy i perspektivy lecheniya [Diabetes and chronic kidney disease: achievements, challenges and the prospect of a cure]. *Sakhar'nyy diabet*. 2011; 1: 81–87. (In Russian).
6. Got'e S.V., Arzumanov S.V., Tsiryul'nikova O.M., et al. Opyt sochetannoy transplantatsii podzheludochnoy zhelezy i pochki patsientam s sakhar'nyy diabetom 1 tipa i terminal'noy khronicheskoy pochechnoy nedostatochnost'yu [Experience of co-transplantation of pancreas and kidney in patients with type 1 diabetes and terminal chronic renal failure] S.V. Got'e, ed. *Tezisy dokl. V Vseros. s"ezda transplantologov* [Abstracts. V Russian Congress of The Transplantation]. Moscow, October 8–10, 2010. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2010; Suppl. XII: 36–37. (In Russian).
7. Morath C., Schmied B., Mehrabi A., et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in type 1 diabetes. *Clin. Transplant*. 2009; 23 (21): 115–120.
8. Kozlov I.A., Magilevets V.M., Krichevskiy L.A., Matveev Yu.G. Anesteziologicheskoe obespechenie transplantatsionnykh operatsiy [Anesthetic management of transplant operations]. V.I. Shumakov, ed. *Transplantologiya: ruk-vo dlya vrachey*. 2nd ed. Moscow: MIA Publ., 2006; 6: 116–160. (In Russian).
9. Beebe D.S., Belani K.G. Anesthetic management. In: Gruessner R.W.G., Sutherland D.E., eds. *Transplantation of the pancreas*. New-York: Springer-Verlag Publ., 2004. 143–149.
10. Kozlov I.A., Magilevets V.M., Shepe-lyuk A.N., Morev E.K. Nekotorye aspekty anesteziologicheskogo obespecheniya transplantatsii pochki [Some aspects of the anesthetic management of kidney transplantation]. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2005; 3: 30–36. (In Russian).
11. Shumakov V.I., Tarabarko N.V. Peresadka podzheludochnoy zhelezy [Transplantation of the pancreas]. In: Shumakov V.I., ed. *Transplantologiya* [Transplantation]. Moscow: Meditsina Publ., 1995. 308–316. (In Russian).
12. Ovezov A.M., Likhvantsev V.V. Epidural'naya infuziya naropina v komplekse anesteziologicheskogo obespecheniya rezektsiy pecheni [Epidural infusion of naropina in the complex anesthetic management liver resections]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2004; 9 (2): 234. (In Russian).

ФЕНОМЕН ДЕМИХОВА.

**В Институте хирургии имени Вишневого (1947–1955):
Научная сессия Института хирургии
(программные выступления Б.В. Огнева и В.П. Демикова)**

С.П. Глянцев

ФГБНУ НЦССХ им. А.Н. Бакулева, Москва,
ФГБНУ Национальный НИИ общественного здоровья, Москва
Контакты: Сергей Павлович Глянцев, spglyantsev@mail.ru

Phenomenon of Demikhov.

**In the Vishnevsky Institute of Surgery (1947–1955):
Scientific session at the Institute of Surgery
(keynote presentations of B.V. Ognev and V.P. Demikhov)**

S.P. Glyantsev

*Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow,
National Scientific Research Institute of Public Health, Moscow*

Научная сессия, посвященная годовщине смерти А.В. Вишневого, состоялась в институте его имени 12 ноября 1949 г. (рис. 1, 2). Она открылась докладом о жизни и деятельности А.В. Вишневого, который сделал не его сын и директор института А.А. Вишневский, а профессор В.С. Левит. Более того, А.А. Вишневого среди докладчиков не было вообще, даже в соавторах, хотя на сессии он присутствовал и в прениях выступал.

Значимость сессии кроме вопросов по пересадке органов определялась еще и тем, что на ней помимо видных учеников А.В. Вишневого из Казани и Москвы присутствовали многочисленные гости – профессора, члены-корреспонденты и действительные члены АМН СССР из других учреждений академии, в частности, ученик и последователь И.П. Павлова, ведущий физиолог страны академик К.М. Быков, микробиолог и иммунолог академик АМН СССР П.Ф. Здродовский и др.

Что касается научной программы сессии, то поскольку в это время коллектив института продолжал разрабатывать направления, начатые его основателем (медикаментозное охра-



Рис. 1. Материалы Научной сессии Института хирургии (1949)

нительное торможение по И.П. Павлову, нервная трофика в медицине по А.Д. Сперанскому, этиопатогенез и неспецифическое лечение воспалительных процессов новокаиновыми блокадами и масляно-бальзамической эмульсией по А.В. Вишневскому, местное обезболи-

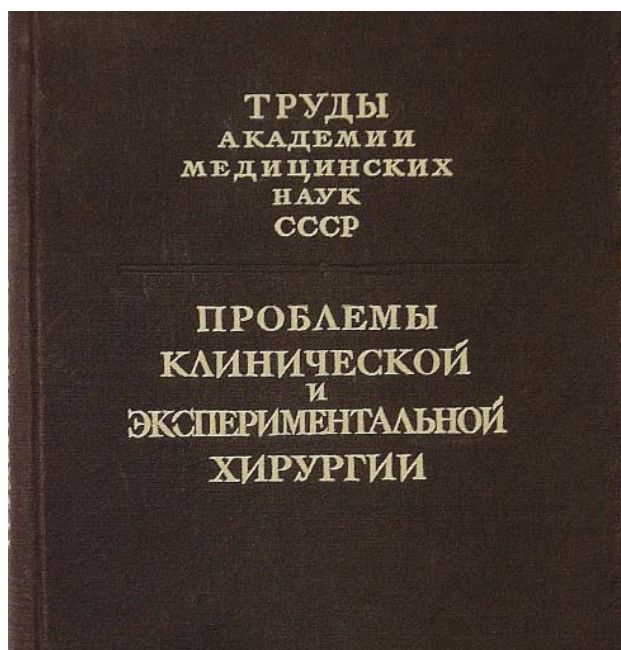


Рис. 2. Материалы Научной сессии Института хирургии (титул)

вание методом тугого ползучего инфильтрата по А.В. Вишневскому), то, естественно, все эти вопросы и были на ней обсуждены.

Например, о лечении сном в хирургической клинике сообщил А.С. Харнас, будущий кардиохирург и перфузиолог, а особенности лечения туберкулезного гонита по методу А.В. Вишневского обобщил Н.И. Краковский, впоследствии – один из крупнейших сосудистых хирургов страны. С докладами выступили также С.П. Протопопов, М.Н. Аршинова, В.И. Пшеничников и другие ведущие хирурги и ученые Института им. А.В. Вишневского.

В отсутствие Б.В. Петровского институтом очень скромно была заявлена грудная хирургия. Из 8 докладов вишневцы сделали только один – по хирургии рака пищевода. Зато широко были представлены клиники I и II Московских медицинских институтов, Институт им. Н.В. Склифосовского, НИИ туберкулеза, ЦОЛИУВ и Ярославский медицинский институт. Именно на этой сессии будущий академик РАМН и крупнейший российский фтизиохirurg, а тогда – молодой кандидат медицинских наук из Ярославля М.И. Перельман – впервые доложил о своем опыте хирургии открытого артериального

протока, перевязку которого 2 июля 1949 г. он провел третьим в стране¹. Но этот, безусловно, заслуживавший пристального внимания своей абсолютной новизной доклад о хирургии порока сердца был третьим... с конца! С чего же началась научная часть сессии?

Научная часть сессии Института хирургии им. А.В. Вишневского, посвященная памяти А.В. Вишневского, началась... докладами по пересадкам органов. Причем, первый, «О пересадке сердца», сделал член-корреспондент АМН СССР, профессор Б.В. Огнев (рис. 3, 4), третий, «К проблеме пересадки почек», – профессор Г.А. Рихтер. А вот вторым (NB!) на трибуну сессии с сообщением «Пересадка сердца и легких в эксперименте» поднялся уже достаточно известный в хирургических кругах 33-летний биолог и врач-патологоанатом В.П. Демихов.



Рис. 3. Член-корреспондент АМН СССР, профессор Б.В. Огнев

¹ После А.Н. Бакулева (24 сентября 1948 г.) и Б.К. Осипова.

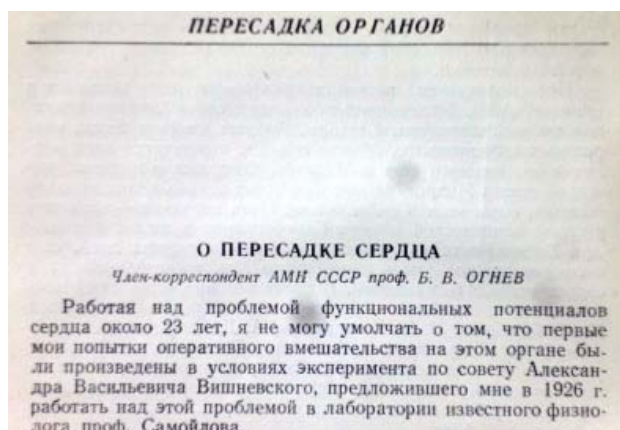


Рис. 4. Доклад Б.В. Огнева (1949)

Почему мы считаем, что в 1949 г. он уже был достаточно известным? Дело в том, что, во-первых, с аналогичным сообщением в мае 1947 г. В.П. Демихов выступал на 1-й Всесоюзной конференции по грудной хирургии². А во-вторых, никому не известному докладчику вряд ли бы дали слово сразу же после Б.В. Огнева – авторитетного хирурга, члена-корреспондента АМН СССР и признанного пионера экспериментальной пересадки сердца в стране. Причем, очевидно, что прочитанные один за другим доклады Б.В. Огнева и В.П. Демихова на схожую тему по замыслу организаторов сессии должны были вызвать острую дискуссию. Что и случилось. Но вот, что удивительно. Вольно или невольно поставив вопросы по пересадке органов на первое место, А.А. Вишневский предоставил возможность выступить с явно приоритетным сообщением *одному В.П. Демихову*. Почему? Ведь если в 1947 г. В.П. Демихова действительно еще никто не знал, и на Всесоюзном уровне он выступал «от себя», то в конце 1949 г. А.А. Вишневский прекрасно знал, чем занимается его сотрудник, присутствовал на опытах и должен был понимать важность этих работ для будущего хирургии.

Кроме того, как директор института и академик, он имел полное право не только поставить свою фамилию перед фамилией своего сотрудника без ученой степени и звания, но и *выступить вместо него*, застолбив себе место пионера пересадки жизненно важных органов в эксперименте. Так почему же А.А. Вишневский не стал выступать сам? Не потому ли, что ожидал услы-

шать острую критику экстраординарных работ и теоретических воззрений В.П. Демихова? Но и в это тоже верится с трудом. Во-первых, вряд ли доклад сомнительной научной ценности мог быть представлен на мемориальной сессии в присутствии научной элиты страны. Да еще в самом ее начале. А во-вторых, уж очень непохож этот шаг на А.А. Вишневского. Уж кто-кто, а он всегда был на острие всех научных и хирургических новинок. Ведь именно он через 4 года *первым в мире* прооперирует митральный стеноз под местной анестезией, в 1957 г. *первым в стране* решится на операцию «открытого сердца», а в 1968 г. *первым* из советских хирургов пересадит сердце в клинику.

Почему же А.А. Вишневский – пионер многих направлений отечественной хирургии (включая хирургию сердца, которая в 1960 г. будет отмечена Ленинской премией) – дистанцировался от пионерских работ В.П. Демихова? На этот вопрос у нас ответа нет. Ведь поддержки А.А. Вишневский В.П. Демихова тогда, в *ноябре 1949 г.*, и история отечественной трансплантологии была бы совершенно иной.

Но вернемся в зал заседания сессии и послушаем, о чем говорят ее участники. Первым выступил Б.В. Огнев. Он сообщил, что «над проблемой функциональных потенциалов сердца» он работает уже 23 года, что экспериментальные вмешательства на сердце (с его слов, «по совету А.В. Вишневского») он начал еще в 1926 г. в лаборатории В.Ф. Самойлова³, установив в то время «опасные, мало опасные и совсем безопасные зоны выключения» коронарных сосудов. Наряду с этим (опять таки не по рекомендации ли А.В. Вишневского?) его заинтересовала местная анестезия при операциях на сердце. Настолько, что в 1929 г. (по мнению докладчика, *впервые в мире*) он попытался экстренно зашить рану сердца *под местной инфльтрационной анестезией*.

Эти и другие, «неоднократно вынужденные оперативные вмешательства на сердце»⁴ побудили Б.В. Огнева заняться новым направлением исследований – углубленным изучением, как выразился докладчик, «функциональных потенциалов [сердца] <...> при его пересадке в условиях эксперимента».

Кратко описав суть опытов по пересадке щенячьих сердец на сосудистые пучки шеи, бедра и

² Материалы конференции были изданы в 1949 г.

³ Профессор Казанского университета, один из пионеров электрофизиологии сердца.

⁴ Какие, докладчик не назвал. Но, очевидно, он имел в виду операции по поводу слипчивого перикардита и ранений, поскольку никаких других тогда не делали.

забрюшинного пространства собак с целью получить два функционирующих⁵ сердца, которые были проведены им в 1939–1940 гг.⁶, Б.В. Огнев сообщил, что все они были неудачными, а с появлением апробированных в Институте хирургии АМН СССР сшивающих аппаратов «можно будет осуществить эту операцию в течение кратчайшего времени». И хотя из доклада было совершенно неясно, что подразумевал докладчик под термином «функциональные потенциалы сердца», почему их нужно было изучать именно «при пересадке», и что нового кроме представленной методики он внес в проблему, ничего более он не сказал, кроме того, что несколько раз подчеркнул: «Только применение специальных сосудистых скоросшивателей может обеспечить успех пересадки сердца!»

Запомните эти слова, уважаемый читатель, мы к ним еще вернемся. А сейчас перейдем к сути доклада Б.В. Огнева, потому что, имея, мягко скажем, весьма небольшой опыт гетеротопической трансплантации сердца, отрицательные результаты и всего лишь призрачную надежду на сосудосшивающие аппараты в будущем, Б.В. Огнев, тем не менее, позволил себе резкую критику в адрес еще не выступавшего, но готовившегося выступить следом коллеги.

«Операция пересадки сердца и ряда других органов технически освоена советскими хирургами!» – безапелляционно заявил Б.В. Огнев и привел целый ряд фамилий: «Шамов, Вороной, Синицын, Вишневский, Демихов, Рихтер, Мазаев». Привел без всяких комментариев. А они были бы нужны, ибо сердце у теплокровных животных из всего списка приведенных фамилий в то время пересаживал один В.П. Демихов. Но слушаем дальше:

«Но не только одна техника является решающей в проблеме пересадки органов. Мы должны смотреть гораздо глубже. Если мы сегодня имеем право сказать, что технически можно пересадить почти любой орган (интересно, а на основании чего Б.В. Огнев сделал такой вывод, да еще говоря «мы»? Ведь до него так говорил только А. Carrel – С.Г.), то, к сожалению, вопрос о совместимости белка, эпителия и эндотелия органов донора и реципиента еще не разрешен. По моему мнению, здесь заложена основная ошибка некоторых ученых, пренебрегающих этими весьма важными моментами»⁷.

В чей огород брошен камень? Явно не в уважаемого профессора В.Н. Шамова, известного военного хирурга и трансфузиолога, пионера переливания трупной крови и пересадок фасций. Также явно не в пионера подсадки почки человеку, харьковского хирурга Ю.Ю. Вороного и не в пионера пересадки сердец лягушкам, горьковского физиолога Н.П. Синицына. Проблемами совместимости они не занимались, да и на сессии отсутствовали. И не в «хозяина» сессии А.А. Вишневского, который пересадками пока вообще не занимался. И не в ученика А.В. Вишневского профессора Г.А. Рихтера, всего 2 раза пересадившего аутопочку на шею собаке. И не в рентгенолога П.Н. Мазаева, не пересаживавшего, а реплантировавшего конечности собакам.

И кто же остается? А остается один В.П. Демихов. Он один из всех перечисленных докладчиком ученых регулярно «ошибался», пересаживая гомоорганы (сердце, легкие, почки) без учета «совместимости белка, эпителия и эндотелия органов донора и реципиента», и имел самый большой в стране и в мире опыт таких пересадок, постоянно подчеркивая приоритет техники в их успехе. Надо сказать, что замечания Б.В. Огнева «о совместимости белка, эпителия и эндотелия» были вполне справедливы. Сегодня мы бы отнесли их к вопросам гистосовместимости гомотканей. Но это – сегодня. А тогда?

Между тем, Борис Владимирович продолжал:

«Мы еще не знаем полного восстановления функций пересаженного органа в течение длительного времени у теплокровного. Это, по-видимому, объясняется недостаточным восстановлением кровообращения периферического сердца (речь идет о восстановлении кровообращения в пересаженном органе – С.Г.), а также обмена, иннервации и функции костных и мышечных элементов («мы знаем пересадку кожи, кости, хряща, почек, отдельных пальцев, конечности и даже сердца», – скажет докладчик в другом месте – С.Г.).

Пока нам не удастся пересадка органов на короткие сроки. Это касается тех случаев, когда мы пересаживаем сердце от одного животного другому»⁸.

Последняя фраза говорит о высоком самонимении и весьма невысокой информированности докладчика. Подчеркивая неуспех своих пересадок даже «на короткие сроки», он почему-то гово-

⁵ То есть сокращающихся, что практически было невозможно.

⁶ См. Трансплантология, 2012'4.

⁷ Огнев Б.В. О пересадке сердца // Проблемы клинической и экспериментальной хирургии / Под ред. А.А. Вишневского. – М.: Изд-во АМН СССР, 1951. – С. 16.

⁸ Там же. – С. 16.

рит о себе в настоящем времени и во множественном числе – «нам не удастся». Почему «нам», если пересадками сердца с 1940 г., т.е. на протяжении почти 9 лет, он не занимался? И совершенно очевидно, что с работами В.П. Демихова 1947–1949 гг. Б.В. Огнев был знаком только понаслышке и ни о «стандартном» 5-суточном и более выживании демиховской собаки с двумя сердцами и 2 месячным (!) – с двумя гомопочками – он ничего не знал. Тем не менее, докладчик продолжал:

«Все наши неудачи теперь зависят уже не от технической стороны опытов (а вот тут вспомним сделанное им чуть раньше заявление о том, что «только применение специальных сосудистых скоросшивателей может обеспечить успех» – С.Г.), а от малого знакомства с вопросами физиологии и биохимии пересаженного органа. Я хочу обратить на это внимание всех ученых, занимающихся проблемой пересадки органов <...> так как эта проблема являлась и является в настоящее время самой актуальной в хирургии (sic! – С.Г.) <...>».

Когда мы изучим динамику изменений всех процессов в пересаженном органе и выработаем метод предупреждения этих изменений, возможно, связанных с определенными видами сенсibilизации и десенсibilизации донора и реципиента, только тогда мы можем рассчитывать на успех наших операций <...>».

Мы должны изучить динамику восстановления функции периферического сердца в пересаженном органе: вначале с помощью артериографии, но так как последняя особенно ценных результатов дать не может, то мы должны использовать все виды капиллярскопии с определением кровотока, состояния капилляров, а также все виды электрофизиологических методов исследования и изучить обмен в связи с теми изменениями, которые наступают в эндотелиальных клетках капилляров и спаячном веществе их, обращая особое внимание здесь на наличие белка.

Второй очень важной проблемой, которая должна рассматриваться в свете взаимоотношения нервных центров реципиента и периферии, полученной от донора, являются вопросы регенерации соматических и нервных элементов. Я не говорю здесь уже о грубых патолого-анатомических изменениях, которые начинают развиваться тут же после пересадки <...>».

Мы должны стремиться к полному восстановлению функции пересаженного органа»⁹.

Несмотря на явную эклектику выступления Б.В. Огнева (тут и сшивающие аппараты, одно только применение которых «может обеспечить успех», и вопросы «совместимости белка, эпителия и эндотелия органов донора и реципиента», и восстановление кровообращения пересажен-

ного органа как залог успешной его функции, а также обмена веществ (экивок Т.Д. Лысенко), и восстановление иннервации (а как же без И.П. Павлова?) и функции его костно-мышечных (?) элементов, и большее знакомство с физиологией и биохимией пересаженного органа, и учет «определенных видов сенсibilизации и десенсibilизации донора и реципиента» и взаимоотношений нервных центров реципиента и донорских органов, и грубые патолого-анатомические изменения, развивающиеся «тут же после пересадки»¹⁰ и пр.), мы должны сказать, что в его словах была заложена целая программа будущих исследований в области трансплантации – физиологических, морфологических, иммунологических.

Но докладчик почему-то (полагаем, в силу небольшого практического опыта) не обратил внимания на тот факт, что изучать, вырабатывать и предупреждать все то, что он предлагал, можно только имея хорошо отлаженную, надежную и функционирующую в течение более или менее длительного времени *модель пересаженного органа*. Что без соответствующей экспериментальной модели изучать вопросы биохимии, физиологии, регенерации соматических и нервных элементов и т.п. нельзя. Для этого надо было, прежде всего, решить техническую сторону пересадки, кстати, по словам докладчика, уже давно и успешно им решенную, и получить работающий хотя бы в течение нескольких суток орган.

О чем, собственно, и говорилось в следующем докладе.

Анализ опубликованных в 1951 г. трудов сессии показал, что доклад В.П. Демихова «Пересадка сердца и легких в эксперименте» занял на ней основное время. По крайней мере, текст его выступления – 15 страниц с рисунками – был наибольшим. Кроме того, не Б.В. Огнев или кто-либо еще, а именно В.П. Демихов (рис. 5, 6) продемонстрировал собравшимся операцию по пересадке дополнительного сердца. О чем же он говорил? А он говорил то же самое, что и 2 года назад на 1-й Всесоюзной конференции по грудной хирургии¹¹. И прямо противоположное тому, о чем говорил Б.В. Огнев:

«До последнего времени господствовало представление, что гомопластическая пересадка органов и тканей невозможна по биологическим причинам. Были выдвинуты гипотезы о белковой несовместимости

⁹ Там же. – С. 17.

¹⁰ Возможно, Б.В. Огнев наблюдал сверхострое или ускоренное отторжение пересаженного сердца.

¹¹ См. раздел 26 части 2.



Рис. 5. Младший научный сотрудник В.П. Демихов

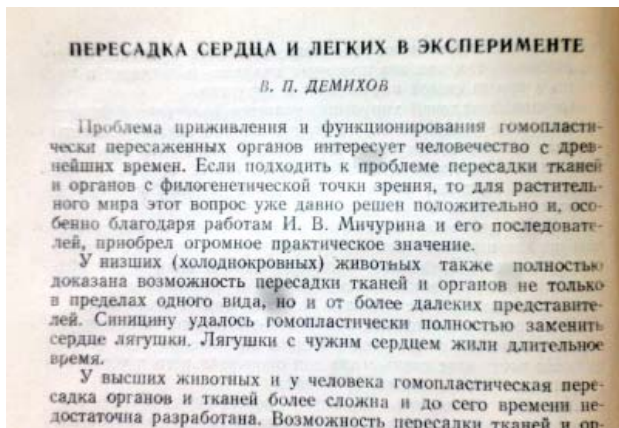


Рис. 6. Доклад В.П. Демихова (1949)

мости, чужеродности тканей, реакции иммунитета, несовместимости групп крови и т.п. Ни одна из этих теорий не получила экспериментальных подтверждений (здесь и далее в прямой речи курсив наш, но в данном месте потому, что это – ключевая фраза,

означающая: «Я не против, но вы докажете, что это – так!» С.Г.).

Тщательно анализируя литературные данные по этому вопросу и подходя к нему с биологической, физиологической и патофизиологической точек зрения, мы пришли к убеждению, что многие неудачи при гомопластической пересадке тканей и органов объясняются несовершенством применявшейся хирургической техники»¹².

Более того:

«Все эти отрицательные результаты при пересадках, полученные при явной погрешности методики операций, привели многих авторитетных хирургов к малообоснованному выводу о невозможности гомопластических пересадок по биологическим причинам и послужили основанием для построения различных биологических гипотез»¹³.

А вот тут Владимира Петровича «занесло». Ибо, как мы уже убедились, *post hoc* не всегда означает *propter hoc*. Например, тот же А. Carrel, впервые выдвинувший гипотезу о «биолизинах», обладал блестящей хирургической техникой¹⁴. Но ответный камешек в сторону Б.В. Огнева был брошен.

Далее докладчик привел многочисленные результаты, полученные советскими учеными (всего – 12 фамилий), доказывающие, по его мнению, возможность приживания гомопластических тканей, органов, конечностей и целых организмов (сращивание двух животных и более, например, крыс), и сделал вывод, повторявший аналогичный двухлетней давности:

«Для успеха гомопластической пересадки органов необходимо полное восстановление обмена веществ в трансплантате, что может быть достигнуто восстановлением нормального кровообращения через посредство совершенного соединения кровеносных сосудов трансплантата с сосудами реципиента.

Выполнение функциональной рабочей нагрузки трансплантатом должно нормализовать обмен веществ в нем.

Могущая быть индивидуальной внутритканевая специфичность не должна оказывать отрицательного влияния на приживание трансплантата, так как срастание идет за счет неспецифической соединительной ткани, а продукты обмена веществ тождественны»¹⁵.

Назвав доказательство и развитие этих положений основной целью своих исследований, В.П. Демихов поблагодарил своих помощни-

¹² Демихов В.П. Пересадка сердца и легких в эксперименте // Проблемы клинической и экспериментальной хирургии / Под ред. А.А. Вишневого. – М.: Изд-во АМН СССР, 1951. – С. 18.

¹³ Там же. – С. 19.

¹⁴ О близкой к совершенству хирургической технике А. Carrel писал R. Leriche.

¹⁵ Демихов В.П. Указ. соч. – С. 20–21.

ков 1946–1947 гг. (Завьявкин, Гурвич, Ивенина, Малюгина и Гудикова) и периода работы в Институте хирургии 1947–1949 гг. (Горяйнов, Фатин, Слабожанова, Васильев, Морозов, Колитенец и Егоров) и сообщил, что его опыты не имеют аналогов в мире, а применявшаяся ранее другими исследователями, в том числе Н.П. Синицыным и Б.В. Огневым, пересадка сердца на сосуды шеи принципиально от них отлична.

Более того, В.П. Демихов позволил себе явную иронию в адрес коллег, назвав их опыты не пересадками сердца для собаки, а «пересадкой собаки для питания сердца». Далее он подробно разобрал и раскритиковал методику подсадки сердца в забрюшинную клетчатку (на аорту и полую вену) Б.В. Огнева, позволявшую сердцу работать всего 52 мин, и бросил в его огород уже не маленький камешек, а огромный булыжник:

«Исходя из своих технически неудачных единичных попыток пересадки сердца, профессор Огнев сделал сегодня на сессии теоретическое обобщение о биологической стороне вопроса при пересадке органов, чем лишний раз подтвердил неубедительность защищаемых им доводов»¹⁶.

А вот это обвинение в научной некомпетентности 48-летнего члена-корреспондента АМН СССР и заведующего кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии ЦОЛИУВ было очень серьезным. Впрочем, в то время резкие выпады на научных конференциях были нередки: в острых дискуссиях ученые доказывали свою правоту. Так поступали многие. Так было принято.

Говоря о результатах своих опытов, В.П. Демихов рассказал о поведении собак после операции, проводимых им исследованиях функции пересаженного сердца, анализах крови и мочи, подчеркнув при этом, что никаких специфических реакций на трансплантат у собак-реципиентов он не видел, и что продолжительность жизни оперированных животных определялась наличием или отсутствием осложнений, связанных с сосудистым или бронхиальным швом либо инфекцией.

С его слов, в хроническом опыте большинство собак жили от 5 до 10 сут, а их гибель наступала от кровотечения, инфекции или пневмоторакса.

Имел он повод и для гордости. С его слов, двое животных с дополнительными сердцами жили

по 2,5 (опыт № 47/5) и 1,5 (опыт № 47/44) мес. Первая собака умерла от пневмонии, а на секции у второй, погибшей *от случайной причины*, было обнаружено полное сращение перикарда пересаженного сердца с окружающей его плеврой реципиента, а миокард донорского органа имел такой же вид, как и мышца сердца хозяина.

Здесь следует сделать небольшое, но важное отступление, потому что в книге «Пересадка жизненно важных органов в эксперименте», изданной 11 лет спустя, протоколы этих экспериментов... отсутствуют. Первый опыт, судя по номеру, был проведен весной 1948 г. Но в книге на странице 57 описан опыт от 8 сентября 1947 г. (без номера), затем сразу же идут эксперименты от 15 и 18 июня 1948 г. (тоже без номеров), а следующий, от 22 июня, помечен как № 47/12.

Почему же опыт № 47/5 не попал в книгу? Менее успешные попали, а этот – нет. То же самое – с опытом № 47/44. В книге приведены протоколы опытов № 47/41 от 29 ноября и № 47/42 от 4 декабря 1948 г. А следующий, от 5 января 1949 г., имеет № 47/58. А где же 44-й, после которого собака якобы прожила 1,5 мес? Почему эти явно успешные эксперименты не были включены в книгу? Нет их и в сводной таблице результатов всех 250 экспериментов, приведенных на странице 94 и выполненных к концу 1958 г., когда В.П. Демихов приступил к написанию книги. Самый длительный период выживания равен 32 дням. Куда в таком случае исчезли 45 и 75 сут – совершенно непонятно.

Но вернемся к докладу. «Патолого-анатомический анализ трупов собак с пересаженным сердцем показал, что при отсутствии технических погрешностей во время операции и при достаточной стерильности трансплантат быстро прирастает к окружающим тканям. [Это было показано], в частности, в опытах № 47/4 и 47/6...»¹⁷, – четко зафиксировал В.П. Демихов общий ход своих мыслей, подкрепленный результатами наблюдений. Скажите, кто после этого мог ему вообще что-либо возразить, если *ни у кого в мире* подобных результатов не было?

Два важных наблюдения, которые сделал докладчик, касались интраоперационного ослабления сердечной деятельности вследствие: а) снижения давления крови во время операции, что, по его мнению, было связано с недостаточностью коронарного кровообращения, и б) «недоста-

¹⁶ Там же. – С. 21.

¹⁷ Там же. – С. 30.

точной аэрации» (оксигенации) крови. Кровяное давление он предлагал поднимать временным пережатием грудного отдела нисходящей части аорты, а сердечную деятельность (NB!) усиливать «достаточной аэрацией».

Сегодня об этом знают все кардиохирурги и анестезиологи.

В конце В.П. Демихов перечислил свои выводы, сделанные на основании приведенных им данных:

«1. При гомопластической пересадке органов и тканей можно ожидать успеха только при условии полного восстановления нормального обмена веществ в трансплантате, что достигается восстановлением нормального кровообращения в нем путем совершенного соединения кровеносных сосудов трансплантата с сосудами реципиента (перенесите себя в 1949 год, читатель, и попробуйте что-либо возразить – С.Г.).

2. Включение трансплантата в выполнение функциональной рабочей нагрузки способствует нормализации обмена веществ в нем (и здесь все – строго в рамках биологической науки того времени – С.Г.).

3. В первое время после пересадки трансплантат может сохранять свою жизнедеятельность под влиянием нейрогуморальной регуляции и интрамуральной нервной системы. В последующем же (согласно данным Синицына, Шпуга и др.) нервная регуляция может восстанавливаться за счет врастания нервных волокон извне или за счет регенерации нервов после их сшивания (все – логично и научно – С.Г.).

4. Пересаженное сердце сохраняет свою работоспособность и при отсутствии инфекции быстро прирастает у реципиента (автор сам это видел – С.Г.).

5. Пересаженное дополнительное сердце, принимая на себя часть нагрузки по поддержанию кровообращения, тем самым облегчает деятельность первого, собственного сердца (концепция вспомогательного кровообращения – С.Г.).

6. Пересаженное второе сердце может взять на себя всю нагрузку по поддержанию кровообращения в случае ослабления или удаления собственного сердца (концепция заместительного кровообращения – С.Г.).

7. Пересаженное сердце от взрослой собаки сохраняет свой собственный ритм, который может быть близким к ритму реципиента.

8. Каких-либо видимых специфических реакций на трансплантат у собак не наблюдается (ключевые слова здесь – «видимых» и «специфических», которые могут означать, что «невидимые» и «неспецифические» могут быть – С.Г.).

9. Разработанные нами методы пересадки сердца позволяют, не нарушая кровообращения, переносить орган из одного организма в другой (речь идет о пересадке работающего органа и не только сердца – С.Г.).

10. Методы пересадки сердца могут быть широко использованы для более глубокого и всестороннего изучения всей проблемы пересадки органов, а также для изучения физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы (на наш взгляд, это основной вывод, свидетельствующий о правильности выбран-

ного В.П. Демиховым пути: его пересадки всего лишь модели, на которых нужно изучать проблему пересадки органов – С.Г.).

11. Дальнейшее усовершенствование методики пересадки органов и более всестороннее их изучение открывают широкие перспективы для практической медицины (ну, тут и добавить-то нечего – С.Г.).».

Обратим внимание на факт: всего за 3 года интенсивной работы В.П. Демихов в одиночку решил многие проблемы пересадки органов, стоявшие в то время перед начинающими трансплантологами. Конечно, теоретически можно было рассуждать и о несовместимости белков у животных одного вида, и о сенсibilизации и десенсibilизации, и о повреждении эндотелия.

Но В.П. Демихов мыслил практически. Возобновляя обмен веществ в трансплантате восстановлением кровообращения в нем (по Б.В. Огневу – в «периферическом сердце»), он тем самым проводил свои эксперименты в полном соответствии с основными постулатами мичуринско-лысенковской биологии и павловской физиологии своего времени: измени условия существования органа пересадкой в чужой организм, и ты изменишь его биологические свойства; восстанови функцию пересаженного органа, и изменится его структура; наладь в нем соответствующий обмен веществ доставкой питательных веществ и отводом продуктов обмена, и орган приживется!

Мы не знаем, по какой методике он тут же, в зале заседаний, пересадил дополнительное сердце собаке, но знаем, что такая демонстрация на сессии была.

Доказала ли она что-либо ее участникам? Полагаем, что нет, не доказала, ибо сразу же после операции собака была забита. Как ничего не доказал и сам доклад В.П. Демихова, непонятный подавляющему большинству слушателей, для которых пересадка сердца в то время, когда грудная хирургия еще только начиналась, была такой же фантастикой, как полет в космос.

Кстати, при аутопсии животного Б.В. Огнев усмотрел столько технических погрешностей, допущенных В.П. Демиховым при соединении сосудов пересаженного сердца, что не преминул тут же сказать о них автору. А что ему еще оставалось делать?

(Продолжение следует)

К 75-летию профессора Сергея Владимировича СМЕРНОВА

*заведующий отделением острых термических поражений НИИ СП им. Н.В. Склифосовского,
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный врач России,
член редколлегии журнала «Трансплантология»*

Редакция журнала им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь» сердечно поздравляет с 75-летием члена редакционной коллегии журнала, заведующего отделением острых термических поражений, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача России Сергея Владимировича Смирнова.

Ученик академика РАН и РАМН В.С. Савельева, Сергей Владимирович всю свою трудовую деятельность связал с хирургией. Получив свой первый врачебный опыт в качестве хирурга общей практики, около 40 последующих лет он отдал изучению вопросов термической травмы, в том числе более 20 лет возглавляя отделение острых термических поражений НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. За это время под руководством С.В. Смирнова проведены исследования по вопросам инфузионно-трансфузионной терапии, холодовой травмы конечностей, по искусственному лечебному питанию ожоговых больных, ранней некрэктомии при глубоких ожогах, а также по патогенезу ожоговой травмы. Особое значение имеют исследования по стимуляции регенеративных процессов в ожоговой ране, а также трахеобронхиальном дереве при ингаляционной травме с использованием клеточных технологий, которые являются новым достижением современной трансплантологии.

Результаты многолетней деятельности Сергея Владимировича Смирнова отражены более чем в 400 научных трудах, включая 6 монографий и 15 авторских свидетельств и патентов на изобретения. Профессор С.В. Смирнов – консультант и научный руководитель 3 докторских и 8 кандидатских диссертаций.



Сергей Владимирович ведет активную научно-общественную и организационную деятельность, являясь действительным членом Ассоциации хирургов им. Н.И. Пирогова, Всероссийского общественного объединения «Общество комбустиологов «Мир без ожогов», почетным членом ожоговых ассоциаций США, ЮАР и Европы и членом редколлегий ряда научных журналов. В течение многих лет он с успехом выполнял обязанности главного специалиста-комбустиолога Департамента здравоохранения г. Москвы.

С.В. Смирнов является лауреатом премии Мэрии

Москвы в области здравоохранения и медицины. Он награжден орденом Почета, медалями «Ветеран труда», «В память 850-летия Москвы», а также Почетной грамотой Совета Федерации Федерального собрания РФ и Почетной грамотой Мосгордумы.

Высокий профессионализм Сергея Владимировича отмечен главной медицинской премией России «Призвание» за оказание помощи пострадавшим во время войн, террористических актов и стихийных бедствий.

Мы от всей души желаем Сергею Владимировичу крепкого здоровья, благополучия, бодрости, большой творческой энергии и новых ярких достижений в такой чрезвычайно сложной области клинической медицины, как комбустиология!

Памяти академика РАН, профессора ЗИНАИДЫ АЛЕКСАНДРОВНЫ СУСЛИНОЙ

03.07.1949 – 22.06.2014

22 июня скорпостижно ушла из жизни крупнейший невролог страны академик РАН, директор Научного центра неврологии РАМН, лауреат Премии Правительства Российской Федерации, заслуженный деятель науки Российской Федерации Зинаида Александровна Суслина.

Всю свою профессиональную деятельность З.А. Суслина связала с НИИ неврологии АМН СССР (позже переименованный в НЦ неврологии РАМН), в который она пришла в 1973 г. по окончании II МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. Зинаида

Александровна прошла путь от ординатора до директора учреждения. В 1978 г. она защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Простагландины крови при церебральных гипертонических кризах», а в 1990 г. – докторскую диссертацию «Ишемические нарушения мозгового кровообращения и система простагландин».

Научные интересы З.А. Суслиной на протяжении многих лет были связаны с мультидисциплинарной проблемой сосудистой патологии головного мозга, а также наиболее распространенными заболеваниями центральной и периферической нервной систем. Ее работы в этой области стали ярким примером гармоничного сочетания фундаментальных и клинических исследований.

З.А. Суслина стала основоположником нового научного направления – ангионеврологии, связанного с изучением системы гемостаза и гемореологии при cerebrovasкулярных заболеваниях. Приоритетные исследования, выполненные ею в рамках концепции гетерогенности ишемического инсульта, неврологических аспектов артериальной гипертензии и проблем кардионеврологии, значительно расширили представления о патогенезе нарушений мозгового кровообращения.



З.А. Суслина также приобрела авторитет в разработке научных основ клинических исследований лекарственных средств, в том числе проводимых в рамках международных многоцентровых испытаний. Ею впервые в мире была предложена и научно доказана принципиальная возможность применения малых доз ацетилсалициловой кислоты в качестве антиагреганта для лечения и предупреждения ишемических нарушений мозгового кровообращения, впоследствии ставшая общепризнанной.

В последние годы авторский коллектив под руководством З.А. Суслиной приступил к разработке и внедрению новых неинвазивных методов оценки структурного повреждения мозга (диффузионно- и перфузионно-взвешенная МРТ головного мозга, спиральная КТ, в том числе в режиме ангиографии) при различных заболеваниях нервной системы.

З.А. Суслина – автор более 350 научных работ, 11 монографий, в том числе ставших классическими: «Очерки ангионеврологии», «Инсульт: диагностика, лечение, профилактика», «Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения», 12 изобретений и многочисленных методических рекомендаций.

Свою научную и административную деятельность в НЦ неврологии РАМН Зинаида Александровна с успехом сочетала с обязанностями заведующего кафедрой нервных болезней стоматологического факультета МГМСУ и курсом нервных болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, а также председателя и активного участника большого числа структур, занимающихся вопросами организации научных исследований в Российской Федерации.

В 2005 г. З.А. Суслина стала членом-корреспондентом РАМН, а в 2007 г. – действительным членом РАМН. В 2011 г. она была избрана академиком-секретарем отделения клинической медицины РАМН.

В 2002 г. З.А. Суслина была удостоена Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники "За создание и внедрение в медицинскую практику антиоксидантных препаратов для лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний". В 2005 г. ей присвоено почетное звание заслуженного деятеля науки Российской Федерации.

Зинаиду Александровну Суслину запомнят как авторитетнейшего ученого с тонким чувством нового, блестящего клинициста, талантливого и высокоэффективного организатора медицинской науки, а также очень порядочного и ответственного человека.

Редакция журнала и сотрудники НИИ СП им. Н.В. Склифосовского скорбят о преждевременной кончине Зинаиды Александровны и выражают глубокие соболезнования ее родным и близким.

Памяти члена-корреспондента РАН, профессора ИГОРЯ ДМИТРИЕВИЧА КИРПАТОВСКОГО

27.06.1927 – 09.07.2014

9 июля 2014 г. на 87-м году жизни скончался известный хирург-трансплантолог Игорь Дмитриевич Кирпатовский.

Игорь Дмитриевич родился 27 июня 1927 г. на Украине, в селе Малая Виска, в семье служащих. В 1951 г. он окончил I Московский медицинский институт (I ММИ) им. И.М. Сеченова, а в 1953 г. – аспирантуру на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии I ММИ им. И.М. Сеченова.

С 1953 по 1960 гг. Игорь Дмитриевич работал ассистентом на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии I ММИ, с 1961 по 1962 гг. – научным руководителем лаборатории по пересадке органов и тканей АМН СССР.

В 1954 г. И.Д. Кирпатовский защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Фасции и клетчаточные пространства стопы», а в 1961 г. – диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Теоретические основы кишечного шва».

В дальнейшем эти исследования были обобщены в монографии «Кишечный шов» (1964), в которой были сформулированы основные принципы наложения кишечного шва на различных отделах пищеварительного тракта, что дало возможность разработать собственную методику двухрядного субмукозного шва. Этот вид кишечного шва вошел в практику как шов Кирпатовского. В том же году по инициативе академика В.В. Кованова была создана первая в стране лаборатория по пересадке органов и тканей, где основное внимание уделялось экспериментальной разработке биологических основ трансплантации органов и новых хирургических моделей пересадки органов и тканей. В этой лаборатории Игорем Дмитриевичем произведены первые экспериментальные операции по реплантации конечностей и пересадке почки. Здесь же выполнены первые операции по трансплантации тонкой кишки.



С 1963 г. И.Д. Кирпатовский работал в Российском университете дружбы народов заведующим кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, а с 1997 г. – профессором этой же кафедры.

В 1964 г. И.Д. Кирпатовскому присуждено ученое звание профессора, а в 1997 г. – почетное звание заслуженного деятеля науки Российской Федерации.

И.Д. Кирпатовский – известный в России и за рубежом специалист в области клинической и экспериментальной трансплантологии, андрологии

и экспериментальной хирургии. Он первым ввел в учебный процесс в вузах клиническую андрологию. С его именем связаны серьезные исследования по изучению функции органов нейроэндокринной системы при андрогенной недостаточности. Разработанная и примененная им техника пересадки семявыносящего протока или сочетанной пересадки гормонсекретирующих клеток при мужском бесплодии вызывает особый интерес.

Игорь Дмитриевич Кирпатовский был блестящим ученым, талантливым специалистом и мудрым наставником. Он автор более 300 научных работ, из них – 10 монографий, 11 авторских свидетельств на изобретения в области микрохирургии, сосудистой и трансплантационной хирургии, андрологии. Под научным руководством И.Д. Кирпатовского подготовлено и защищено более 100 диссертаций, из которых 30 – на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Игорь Дмитриевич Кирпатовский был удостоен ордена «Дружба народов», медали «Ветеран труда», нагрудного знака «Почетный работник высшего профессионального образования Российской Федерации».

Сотрудники НИИ СП им. Н.В. Склифосовского и редакции журнала «Трансплантология» выражают соболезнование родным и близким своего талантливого коллеги и вместе с ними скорбят о его потере.

Правила приема публикаций

Все представляемые статьи должны быть оригинальными.

Статьи принимаются в электронном виде на любых носителях.

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

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

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

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

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

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

Титульные данные должны содержать:

- название статьи;
- ФИО авторов с указанием ученой степени (проф. И.И. Иванов) и места работы;
- полное название учреждения и его местонахождение;
- точный адрес одного из авторов (с указанием имени и отчества, телефона, e-mail);
- подписи всех авторов 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 набирается шрифтом Times New Roman, кегль 12, через 1,5 интервала, с полями не менее 2 см в текстовом редакторе *Microsoft Word* либо в другом аналогичном текстовом редакторе, но с сохранением в формате .doc, .docx, .txt.

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

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

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

- с разрешением не менее 300 dpi при ширине 85 мм;
- наличие иллюстраций только в текстовом файле недопустимо;
- если в иллюстрациях используются разные текстовые обозначения, то они должны быть выполнены в отдельном графическом слое.

Подрисовочные 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 подрисовочной подписи.

Список использованной литературы необходимо оформлять по ГОСТу 7.1-2004 «Библиографическая запись. Библиографическое описание». Все работы должны быть пронумерованы в порядке цитирования или упоминания в тексте, при этом необходимо придерживаться сквозной нумерации.

Информация в библиографических ссылках должна включать следующее:

Статьи: фамилия, инициалы автора; название статьи с сохранением орфографии и отметок оригинала; название журнала соответственно аббревиатуре Index Medicus или его полное название, если аббревиатуры в I. 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; полная информация о титульном авторе (авторах) монографии; название монографии, идентичное оригиналу; место издания; название издательства; год издания; страницы (начало и конец главы).

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

Примеры оформления литературных источников:

На русском языке:

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

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

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

Динамика атеросклеротических изменений в сонных артериях после каротидной эндартерэктомии по данным ультразвукового исследования / В.В. Ахметов, О.А. Алексеечкина, А.В. Макаревич [и др.] // Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение: Материалы Рос. науч.-практ. конф., г.

Пятигорск, 20–21 мая, 2010 г. – М.: Реал Тайм, 2010. – С.116–117.

В латинице:

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

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

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

Akhmetov V.V., Alekseechkina O.A., Makarevich A.V., et al. Dinamika ateroskleroticheskikh izmeneniy v sonnykh arteriyakh posle karotidnoy endarterektomii po danym 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.

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

Уважаемые коллеги!

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

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

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

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

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

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

Платеж	Получатель: МОО «Общество трансплантологов» КПП: 770201001 ИНН: 7702371016 Код ОКМО: 45379000--- Р/сч.: 40703810000002998001 в: ООО КБ «НЭКЛИС-БАНК» БИК: 044583679 К/сч.: 30101810700000000679 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. Подпись: _____ Дата: “__” _____ 2014 г.
--------	---

Квитанция	Получатель: МОО «Общество трансплантологов» КПП: 770201001 ИНН: 7702371016 Код ОКМО: 45379000--- Р/сч.: 40703810100005028001 в: ООО КБ «НЭКЛИС-БАНК» БИК: 044583679 К/сч.: 30101810700000000679 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. Подпись: _____ Дата: “__” _____ 2014 г.
-----------	---

Президенту
МОО «Общество
трансплантологов»,
члену-корр. РАН
Хубутия М.Ш.
от

Заявление

Я, _____
(ФИО)

прошу Вас принять меня в члены МОО «Общество трансплантологов»
(подтвердить мое членство в МОО «Общество трансплантологов») с «_____»
«_____» 20____ г.

Обязуюсь соблюдать Устав Межрегиональной общественной организации
«Общество трансплантологов».

«_____» «_____» 20____ г.
_____/_____/

Сведения о члене МОО «Общество трансплантологов»:

ФИО: _____

Дата рождения: _____

Место работы: _____

Должность, звание, ученая степень: _____

Контактные данные:

Адрес: _____

Тел.: _____

Факс: _____

E-mail: _____

Научно-практический журнал
Формат 60х90/8. Объем 7,5 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., Jacob 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 снижения дозы ИКН более чем на 60%, на протяжении 12 и 24 месяцев наблюдения¹
- 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 такролимусом и глюкокортикостероидами. Трансплантация печени. Профилактика отторжения трансплантата у реципиентов печени с низким и средним иммунологическим риском, получающих базовую иммуносупрессивную терапию такролимусом и глюкокортикостероидами.

Способ применения и дозы. Рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов с трансплантатами почек и сердца составляет 0,75 мг 2 раза в сутки; следует начать применение препарата как можно скорее после трансплантации. Рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов с трансплантатом печени составляет 1,0 мг 2 раза в сутки, терапию начинают примерно через 4 недели после трансплантации. У пациентов с печеночной недостаточностью следует тщательно мониторировать базальную концентрацию эверолимуса в цельной крови. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (Чайлд-Пью класс А) дозу препарата Сертикан® следует уменьшить приблизительно до 2/3 по сравнению с обычной дозой. У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (Чайлд-Пью класс В) доза эверолимуса должна быть уменьшена приблизительно в 2 раза по сравнению с обычной дозой. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (Чайлд-Пью класс С) доза эверолимуса должна быть уменьшена приблизительно до 1/3 по сравнению с обычной дозой. Опыт применения эверолимуса у детей ограничен.

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

Меры предосторожности. У пациентов, прекративших применение циклоспорина через 4,5 месяца после трансплантации почки, отмечалось улучшение почечной функции, а также повышение риска острого отторжения трансплантата в сравнении с пациентами, продолжавшими применение циклоспорина. Следует соблюдать осторожность при применении индукционной терапии тимоглобулином (кроличий анти-тимочитарный глобулин) и схемы иммуносупрессии, включающей Сертикан®, циклоспорин и глюкокортикостероиды. Повышается риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи. Гипериммунная реакция предdispose 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 мультифокальной 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 ухудшать процесс заживления ран, приводить к возникновению пост-трансплантационных осложнений, особенно при наличии у пациента избыточной массы тела. Лимфоцелле - 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 грибов. 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 обратимой 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.

Взаимодействие. 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 рифамицином, рифабутином или кетоконазолом, интраконазолом, вориконазолом, клотримидом, телитроницином или ритонавиром и при необходимости снижать дозу препарата. Также следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата с индукторами изофермента CYP3A4 (например, со Зверобоем продырявленным), противосудорожными средствами (например, карбамазепином), фенобарбиталом, фенитоином, противовирусными средствами, в том числе для лечения ВИЧ-инфекции (например, эфавиренц, невирапин), эритромицином, верапамилом, умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина (например, противогрибковые средства - флуконазол, блокаторы «медленных» кальциевых каналов - нифедипин, дилтиазем, ингибиторы протеаз - нелфинавир, индинавир, ампренавир), октреотидом и мидзоламом. 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 неопухолевые новообразования, новообразования кожи, раневые инфекции, сепсис, пащитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, тахикардия, носовое кровотечение, лимфоцелле, тромбоз трансплантата почки, стоматит/язвление во рту, боль в ротоглотке, миалгия, ангионевротический отек, акне, артралгия, панкреатит, протеинурия, эритропная дисфункция, некроз почечных канальцев, послеоперационная грыжа, нарушения показателей функции печени. Нечасто (0,1-1%) наблюдались: лимфома, гипогонадизм у мужчин, интерстициальная болезнь легких, гепатит (неинфекционный), желтуха. Редко (0,01-0,1%): альвеолярный протеиноз, эритродермия, лейкоцитокластический васкулит.

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

Применение для врачей. 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 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.