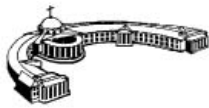


ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

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



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

Межрегиональная
общественная организация
«Общество трансплантологов»



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

чл.-кор. РАМН М.Ш. Хубутия (Москва)

Заместители главного редактора

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

д-р мед. наук С.А. Кабанова (Москва)

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

Ответственный секретарь

д-р мед. наук С.В. Журавель (Москва)

Зав. редакцией

К.В. Вакушина (Москва)

EDITOR-IN-CHIEF

Cor. Member RAMS M.Sh. Khubutia (Moscow)

Deputy Editors-in-Chief

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

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

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

Executive Secretary

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

Managing Editor

K.V. Vakushina (Moscow)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

канд. мед. наук О.И. Андрейцева (Москва)

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

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

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

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

канд. мед. наук К.Н. Луцык (Москва)

канд. мед. наук М.Г. Минина (Москва)

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

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

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

д-р мед. наук А.А. Темнов (Москва)

канд. мед. наук А.О. Чугунов (Москва)

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

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

канд. мед. наук А.В. Пинчук (Москва)

EDITORIAL STAFF

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

O.I. Andreytseva, Cand. Med. Sci. (Moscow)

Prof. E.M. Balakirev, Dr. Med. Sci. (Moscow)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A.O. Chugunov, Cand. Med. Sci. (Moscow)

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

акад. РАН и РАМН Л.А. Бокерия (Москва)

чл.-кор. РАМН Э.И. Гальперин (Москва)

акад. РАМН С.В. Готье (Москва)

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

акад. РАН и РАМН М.И. Давыдов (Москва)

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

чл.-кор. РАМН И.Д. Кирпатовский (Москва)

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

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

EDITORIAL BOARD

Acad. RAS and RAMS L.A. Bockeria (Moscow)

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

Acad. RAMS S.V. Gautier (Moscow)

Cor. Member RAMS D.A. Granov (Saint Petersburg)

Acad. RAS and RAMS M.I. Davydov (Moscow)

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

Cor. Member RAMS I.D. Kirpatovsky (Moscow)

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

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

SCIENTIFIC EDITORS

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

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

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

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

Размещение рекламы
+7 (495) 625-41-75

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

ПИ № ФС77-52997
от 01 марта 2013

Индекс в каталоге ОАО
Агентства «Роспечать» 70014

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

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых рекламных
материалов.

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

2 '13

СОДЕРЖАНИЕ

От редакции	4
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ	
М.Ш. Хубутя, В.Е. Сюткин, А.А. Салиенко, И.В. Карандашова, В.А. Долгин, В.П. Чуланов, М.С. Новрузбеков Лечение гепатита <i>C</i> у реципиентов печени в Московском центре трансплантации печени в течение 10 лет	5
А.Э. Королев, А.П. Мазур, Н.Ю. Дыховичная, С.М. Спасский, А.В. Шарапов Анестезия и интенсивная терапия при родственной трансплантации левой латеральной секции печени у детей до 3 лет	13
М.Ш. Хубутя, И.А. Козлов, В.Х. Тимербаев, М.В. Чумаков, Н.Ю. Зверева, А.В. Дублев, В.В. Соколов Анестезиологическое обеспечение трансплантации сердца: исторические аспекты и опыт НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского	17
М.Ш. Хубутя, В.Е. Сюткин, Н.К. Кузнецова, С.В. Журавель, М.С. Новрузбеков Длительное применение звералимуза в качестве одного из компонентов иммуносупрессивной терапии у реципиентов печени	23
ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ	
А.В. Пинчук, М.Г. Минина, В.Л. Виноградов Этические аспекты концепции смерти мозга	28
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ И ЛЕКЦИИ	
B.L. Kasiske, M.G. Zeier, J.R. Chapman, J.C. Craig, H. Ekberg, C.A. Garvey, M.D. Green, V. Jha, M.A. Josephson, B.A. Kiberd, H.A. Kreis, R.A. McDonald, J.M. Newmann, G.T. Obrador, F.G. Vincenti, M. Cheung, A. Earley, G. Raman, S. Abariga, M. Wagner, E.M. Balk Практическое клиническое руководство <i>KDIGO</i> по ведению пациентов после трансплантации почки	34
ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ	
С.П. Глянцев ФЕНОМЕН ДЕМИХОВА. Часть II. Становление экспериментатора (1916–1947). От сына крестьянина до студента-биолога (1916–1937)	40
ДАТЫ И СОБЫТИЯ	
Памяти профессора Александра Александровича Вишневецкого	48
К 80-летию профессора Эдуарда Михайловича Балакирева	49

CONTENTS

Editorial	4
ACTUAL ISSUES OF TRANSPLANTATION	
<i>M.Sh. Khubutia, V.E. Sjutkin, A.A. Salienko, I.V. Karandashova, V.A. Dolgin, V.P. Chulanov, M.S. Novruzbekov</i> Treatment of hepatitis C in liver transplant recipients in the Moscow Center for Liver Transplantation within 10 years	5
<i>A.E. Korolev, A.P. Mazur, N.Yu. Dykhovichnaya, S.M. Spassky, A.V. Sharapov</i> Anesthesia and intensive care for related transplantation of left-lateral section of the liver in children up to 3 years	13
<i>M.Sh. Khubutia, I.A. Kozlov, V.H. Timerbayev, M.V. Chumakov, N.Yu. Zvereva, A.V. Dublev, V.V. Sokolov</i> Anesthetic management of heart transplantation: historical aspects and experience of the N.V. Sklifosofsky Research Institute for Emergency Care	17
<i>M.Sh. Khubutia, V.E. Sjutkin, N.K. Kuznetsova, S.V. Zhuravel, M.S. Novruzbekov</i> Long-term use of everolimus as a component of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients	23
ASPECTS OF THE PROBLEM	
<i>A.V. Pinchuk, M.G. Minina, V.L. Vinogradov</i> Ethical aspects of the concept of brain death	28
REVIEW ARTICLES AND LECTURES	
<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	34
HISTORY OF MEDICINE	
<i>S.P. Glyantsev</i> Phenomenon of Demikhov Part II. Emergence of the experimenter (1916-1947). From the son of the peasant to the student biologist (1916-1937)	40
DATES AND EVENTS	
In Memoriam – Professor A.A. Vishnevsky	48
The 80th anniversary of Professor E.M. Balakirev	49



Уважаемые читатели!

Хотелось бы обсудить наиболее актуальную в настоящее время для врачей-трансплантологов тему – трупное органное донорство.

По данным национального регистра, выполняемое количество трансплантаций сердца, печени и почки в России в 7–10 раз ниже статистических потребностей, а такие органы, как легкие, кишечник, трансплантируются в единичных случаях. Сделать более доступным оказание трансплантологической помощи населению не позволяет, прежде всего, состояние органного донорства. Тому есть ряд причин, о которых вы можете узнать, прочитав статью А.В. Пинчука и соавт. в сегодняшнем номере журнала.

Трансплантация органов и тканей и органное донорство в России регламентируются прогрессивным Законом Российской Федерации «О трансплантации органов и (или) тканей человека» от 1992 г. В действующем законе, как и в законах многих европейских стран, утверждена презумпция согласия, которая позволяет забирать органы от умершего человека с целью трансплантации без согласия родственников или прижизненного завещания умершего.

В Украине, США, Германии, Англии необходимо получение письменного согласия родственников или наличие завещания умершего.

В ближайшее время планируется принятие нового закона, и на обсуждение вынесены вопросы, один из которых – смена принципа презумпции согласия на испрошенное согласие – заслуживает большого внимания.

Что мы видим в Украине после принятия закона с такой формулировкой – ни одной трупной трансплантации. В США большая часть взрослого населения имеют донорские карточки, где они прижизненно подтверждают свое желание быть донором органов в случае их смерти. Это связано с пониманием большинством населения вопросов, касающихся смерти мозга, а также гуманизма акта дарения органа после смерти, достигнутым благодаря многолетнему достоверному освещению в средствах массовой информации проблем в области донорства и трансплантации органов.

Следует подчеркнуть, что наше общество в настоящее время не подготовлено к восприятию идей донорства и трансплантации органов. Трансплантологи фигурируют в СМИ, как правило, в детективных сериалах.

Сколько жителей в России готовы быть донорами после смерти? По нашим данным, опрос 1000 человек, проведенный под эгидой МОООТ, показал, что только 30% опрошенных готовы после смерти стать донорами органов. Но не стоит забывать, что респонденты выражали свое мнение о собственных органах, а не принимали решение, касающееся органов родственника. Кроме того, они не находились в стрессовой ситуации, когда им сообщают о смерти близкого человека.

В странах Европы, где принята подобная система, проводится специальная подготовка, включающая изучение психологии трансплантат-координаторами, которые обучены, в том числе, и как общаться с родственниками умерших. При этом процент отказов даже в развитых странах достигает 40–50%. Кто будет общаться с родственниками у нас? Реаниматолог? Это не его задачи. Трансплантат-координатор? Такой специальности в РФ официально не существует. Их обязанности выполняются на общественных началах и им поставлены другие задачи.

Необдуманное решение может остановить посмертное органное донорство, что и произошло в Украине после принятия закона о трансплантации с подобной формулировкой.

Приглашаем всех заинтересованных врачей, научных работников к сотрудничеству и обмену мнениями на страницах журнала.

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

М.И. Хубутия

Лечение гепатита С у реципиентов печени в Московском центре трансплантации печени в течение 10 лет

М.Ш. Хубутия¹, В.Е. Сюткин¹, А.А. Салиенко¹, И.В. Карандашова²,
В.А. Долгин², В.П. Чуланов², М.С. Новрузбеков¹

¹ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗ Москвы

² ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия

Контакты: Анастасия Александровна Салиенко, salienko@pochta.ru

Проанализирован опыт Московского центра трансплантации печени в области противовирусной терапии гепатита С, развившегося у реципиентов печени. С 2002 по 2012 г. были инициированы 49 курсов лечения у 42 больных. Эрадикация инфекции, вызванной вирусом гепатита С (HCV), достигнута у 42% пациентов, получивших не менее одной дозы препаратов, и у 56% больных, получивших не менее 80% доз препаратов при более чем 80% запланированной продолжительности терапии. Скорость снижения вирусемии HCV на фоне противовирусной терапии у реципиентов печени более медленная, чем у иммунокомпетентных пациентов, что обосновывает необходимость более продолжительного лечения. Учет фармакогенетических показателей до начала противовирусной терапии позволяет прогнозировать скорость снижения вирусемии HCV. Основным осложнением противовирусной терапии после трансплантации печени являются цитопении. Применение эритропоэтина и филграстима на протяжении всей терапии позволило поддерживать терапевтические дозы противовирусных препаратов и не приводило к развитию серьезных нежелательных явлений.

Ключевые слова: трансплантация печени, противовирусная терапия, пегилированные интерфероны, рибавирин, гепатит С.

Treatment of hepatitis C in liver transplant recipients in the Moscow Center for Liver Transplantation within 10 years

M.Sh. Khubutia¹, V.E. Sjutkin¹, A.A. Salienko¹, I.V. Karandashova²,
V.A. Dolgin², V.P. Chulanov², M.S. Novruzbekov¹

¹ Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow

² Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology»

of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Russia

An experience of the Moscow Center for Liver Transplantation in the field of antiviral therapy of hepatitis C in recipients of liver grafts has been analyzed. From 2002 to 2012 forty nine courses of treatment were initiated in 42 patients. Eradication of infection caused by the hepatitis C virus (HCV) was achieved in 42% patients who received at least one dose of drugs, and in 56% patients who received at least 80% of doses of drugs for more than 80% of the planned duration of therapy. The rate of decrease of HCV viremia during antiviral therapy in liver transplant recipients is slower than in immunocompetent patients, and this fact justifies the need for a more long-term treatment. Accounting for pharmacogenetic indicators prior to antiviral therapy is able to predict the rate of decline in viremia HCV. The main complication of antiviral therapy after liver transplantation was cytopenia. The use of erythropoietin and filgrastim throughout the whole course of therapy allowed to maintain therapeutic doses of antiviral drugs and did not lead to serious adverse events.

Key words: liver transplantation, antiviral therapy, pegylated interferon, ribavirin, hepatitis C.

Исходы хронического гепатита С являются основной причиной, приводящей к ортотопической трансплантации печени (ОТП) во многих странах, в том числе и в России. Иммуносупрессивная терапия обуславливает быстрое прогрессирование гепатита с формированием цирроза трансплантата, в результате чего уменьшается продолжительность жизни трансплантата и реципиента. Гепатит С рецидивирует после ОТП и в подавляющем

большинстве случаев быстро приводит к развитию дисфункции трансплантата. В настоящее время проходят многочисленные клинические испытания лекарственных препаратов с прямым противовирусным действием, два из которых (телапревир и боцепревир) уже зарегистрированы для клинического применения у иммунокомпетентных паци-

ентов. Использование этих препаратов после ОТП ограничено лекарственным взаимодействием с ингибиторами кальциневрина, которые являются основным компонентом иммуносупрессивной терапии реципиентов печени. Поэтому в данной группе больных единственным путем контроля над репликацией *HCV* остается комбинированная противовирусная терапия (ПВТ) препаратами стандартного или пегилированного интерферона (ПЕГ-ИФН) и рибавирина. Нами проанализирован 10-летний опыт Московского центра трансплантации печени в области ПВТ инфекции *HCV* у реципиентов пересаженной печени.

Пациенты и методы

С 2002 по 2012 г. были инициированы 49 курсов ПВТ 42 больным, перенесшим ОТП по поводу терминальных стадий хронического гепатита С (48 курсов) или алкогольного цирроза печени (инфекция *HCV* приобретена после ОТП *de novo*). У 5 пациентов попытка проведения ПВТ предпринималась дважды и в одном случае – трижды. Повторные курсы ПВТ у 3 больных были инициированы в связи с плохим ответом на первый курс лечения (в том числе у 2 пациенток с преждевременной отменой ПВТ в связи с развитием гемолиза). У 3 других больных повторные курсы ПВТ были инициированы в связи с рецидивом репликации *HCV* после первого курса лечения.

Первый курс ПВТ, проведенный в 2002 г., осуществляли препаратами рекомбинантного ИФН и рибавирина, остальные – комбинированной терапией ПЕГ-ИФН и рибавирином (44 курса) или монотерапией ПЕГ-ИФН (4 курса).

Двум пациентам была проведена трансплантация печени от живого родственного донора, остальные 40 реципиентов получили печень от умершего донора. За время наблюдения умерли 5 больных: 2 – от декомпенсированного цирроза трансплантата печени в исходе гепатита С, 2 – от прогрессирования гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), в одном случае смерть наступила от печеночной недостаточности, развившейся в исходе фиброзирующего холестатического гепатита.

В 2002 г. был инициирован 1 курс ПВТ, в 2004 г. – 3 курса, в 2007 г. – 1 курс, в 2008 г. – 4 курса. Начиная с 2009 г. количество реципиентов, которым начата ПВТ, значительно возрастает: 9 курсов инициированы в 2009 г., 10 – в 2010 г., 10 – в 2011 г., 11 – в 2012 г.

Принципы проведения ПВТ до и после 2008 г. имели ряд отличий. До 2008 г. ПВТ характеризовалась частым уменьшением доз противовирусных препаратов вследствие развития цитопений, отсутствием применения факторов клеточного роста, повышенной настороженностью в плане риска развития острого клеточного отторжения. Ранняя вирусная кинетика не принималась в расчет при планировании продолжительности лечения и прогнозировании его эффективности. Большинство больных, инфицированных *HCV* 1-го генотипа, не получили полного (48-недельного) курса ПВТ в связи с развитием нежелательных явлений.

Начиная с 2009 г. при проведении ПВТ мы стали стремиться к максимальному повышению приверженности пациентов к лечению. Активно использовали эритропоэтин в высоких дозах (30 000 Ед/нед) и филграстим (300 мкг/нед) для профилактики и коррекции цитопений, часто на протяжении всей ПВТ. При определении предстоящей длительности терапии учитывали сроки получения авиремии.

Характеристика реципиентов печени, получавших ПВТ, представлена в табл. 1. Все больные, включенные в исследование, получали иммуносупрессивную терапию одним из ингибиторов кальциневрина. Концентрация такролимуса в крови поддерживалась на уровне 5–12 нг/мл, концентрация циклоспорина – на уровне 80–150 нг/мл. В 5 случаях пациенты получали сниженные дозы такролимуса или циклоспорина в сочетании с эверолимусом, концентрация которого поддерживалась на уровне 3–8 нг/мл.

Характеристика реципиентов печени, получавших ПВТ, представлена в табл. 1. Все больные, включенные в исследование, получали иммуносупрессивную терапию одним из ингибиторов кальциневрина. Концентрация такролимуса в крови поддерживалась на уровне 5–12 нг/мл, концентрация циклоспорина – на уровне 80–150 нг/мл. В 5 случаях пациенты получали сниженные дозы такролимуса или циклоспорина в сочетании с эверолимусом, концентрация которого поддерживалась на уровне 3–8 нг/мл.

Таблица 1. Характеристика 42 больных гепатитом С трансплантата печени, получавших противовирусную терапию в Центре трансплантации печени в 2002–2012 гг.

Характеристики	Значения
Пол, м/ж	28/14
Возраст при начале ПВТ (М (95% ДИ)), годы	49,5 (46,8; 51,3)
Начало ПВТ, месяц после ОТП (Ме (Q25; Q75))	8 (5; 13)
Генотипы <i>HCV</i> (1/2/3; n)	33/1/8
Виремия (\log_{10} МЕ/мл, М (95% ДИ))	7,06 (6,8; 7,3)
Иммуносупрессия (такролимус/циклоспорин)	26/16
Масса тела (М (95% ДИ)), кг	76,7 (72; 81,4)
Индекс массы тела (М (95% ДИ)), кг/м ²	25,8 (24,4; 27,2)

Перед началом 40 курсов ПВТ активность АЛТ была повышена, в том числе у 6 больных она превышала 10-кратный уровень, 3 реципиента получали лечение по поводу фиброзирующего холестатического гепатита. В остальных 9 случаях ПВТ начата

при исходно нормальных показателях активности АЛТ.

У 38 пациентов исследованы однонуклеотидные полиморфизмы *rs12979860* и *rs8099917* в гене интерлейкина (ИЛ) 28В. Для определения указанных полиморфизмов использовали набор реагентов «АмплиСенс® Геноскрин-IL28В-FL» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора).

Результаты

К моменту проведения анализа 33 пациента завершили запланированный курс ПВТ и наблюдение по его окончании, что позволяет оценить эффективность лечения. Шесть больных продолжают ПВТ, два – наблюдение после завершения курса. Одна пациентка умерла через 4 мес после завершения ПВТ (которая была завершена досрочно) от прогрессирования ГЦР.

Стойкий вирусологический ответ (СВО) отмечен у 14 реципиентов, у которых ПВТ завершена, и длительность наблюдения после ее окончания составляет 6 мес и более. Если проводить анализ в зависимости от назначенного лечения, т.е. по отношению ко всем пациентам, получившим, по крайней мере, одну дозу ПЕГ-ИФН, частота СВО в нашей группе больных составит 42,4% (табл. 2). Рецидив репликации HCV отмечен у 9 пациентов, в 10 случаях снижения вирусемии через 12 нед после начала ПВТ не наблюдалось (нулевой ответ). Биохимический ответ был получен при проведении 30 из 40 курсов ПВТ, начатых при повышенных показателях активности АЛТ, АСТ.

Таблица 2. Результаты противовирусной терапии

Исходы	Анализ в зависимости от назначенного лечения (n=33)	Анализ в зависимости от фактически полученного лечения (per protocol) (n=18)
Стойкий ответ	14 (42,4%)	10 (55,5%)
Рецидив	9 (27,3%)	3 (16,7%)
Нулевой ответ	10 (30,3%)	5 (27,8%)

Более интересным нам представляется анализ *per protocol*. Он подразумевает выполнение так называемого правила «80/80/80». То есть больные должны получить не менее 80% от расчетных доз ПЕГ-ИФН и рибавирина при длительности лечения не менее 80% от расчетной. Снижение вирусемии менее чем в 100 раз после 12 нед терапии позволяет квалифицировать ответ как нулевой и применять правило остановки терапии.

Из 8 больных, у которых ПВТ оказалась неуспешной, 5 являлись истинными «нулевыми ответчиками». У 3 других пациентов после окончания ПВТ наблюдался рецидив заболевания. В 2 случаях ПВТ проводили больным, инфицированным HCV 1-го генотипа, в течение 48 нед, причем доза фактически полученного рибавирина составляла 12,4 мг/кг и 14 мг/кг массы тела (м.т.) соответственно. Авиремия отмечена на 12-й нед лечения, но уже через месяц после окончания терапии наблюдался рецидив. Третьему пациенту, инфицированному HCV 3-го генотипа, проведено лечение Пегасисом и рибавирином в адекватных дозах в течение 24 нед. Авиремия была получена быстро (на 4-й нед), однако уже через 2 мес после отмены ПВТ зарегистрирован вирусологический рецидив. При гистологическом исследовании ткани печени – картина субтотального стеатоза, гепатит минимальный. Исходы ПВТ в зависимости от назначенного и фактически полученного лечения представлены в табл. 2.

Интересным и важным нам представляется тот факт, что СВО был отмечен в 4 случаях, когда правило «80/80/80» выполнено не было. У 3 пациентов имелись инфекция HCV 3-го генотипа и относительно невысокая (5,3–6,2 \log_{10} МЕ/мл) вирусемия. Во всех 3 наблюдениях авиремия была зарегистрирована впервые на 4–6-й нед ПВТ. Причины невыполнения правила «80/80/80» во всех этих случаях были различны. У одного пациента была отменена ПВТ на 16-й нед в связи с нарастанием тромбоцитопении, у другого – рибавирин с 6-й нед из-за выраженной анемии. В третьем случае монотерапию Пегасисом проводили с самого начала в связи с низкой клубочковой фильтрацией, а с 12-й нед его доза была снижена до 135 мкг/нед по причине нарастания тромбоцитопении. Особенно показательным представляется наше четвертое наблюдение, промежуточный анализ которого был опубликован ранее [2]. Нами получен полный клинический, биохимический и вирусологический ответ у больной тяжелым фиброзирующим холестатическим гепатитом С трансплантата печени после 48 нед ПВТ. При лечении этой пациентки с желтухой, с исходной вирусемией более 8 \log_{10} МЕ/мл Пегасисом и рибавирином в стандартных дозах авиремия получена на 8-й нед ПВТ, однако из-за выраженной анемии в условиях сниженной функции почек с этого же времени пришлось отменить рибавирин. Попытка возобновления приема рибавирина на 22-й нед ПВТ была безуспешной из-за возобновления гемолиза.

Шесть пациентов получили повторные курсы ПВТ. В 3 случаях повторные курсы были прове-

дены в связи с рецидивом после окончания первого курса и завершились успехом у 2 больных. При лечении третьего пациента авиремия получена к 24-й нед ПВТ, но из-за значительного увеличения активности АЛТ (в 4 раза от исходного уровня) лечение прервано. Еще у одной больной попытка проведения ПВТ препаратами ПЕГ-ИФН и рибавирина предпринята после безуспешной попытки лечения стандартным ИФН и рибавирином. Это клиническое наблюдение нами описано ранее [1]. И, наконец, в 2 случаях предпринимались повторные попытки провести ПВТ после прерванных в связи с развитием гемолиза первых курсов. Обе пациентки оказались «неответчицами» на комбинированную ПВТ. Приводим наблюдение.

Пациентке 1960 г.р. в июле 2009 г. выполнена ОТП по поводу декомпенсированного цирроза печени в исходе гепатита С. Течение раннего послеоперационного периода осложнилось развитием стриктуры билиарного анастомоза и желтухой, разрешенной повторными дренированиями наружных желчных протоков и баллонной дилатацией стриктуры. Иммуносупрессивная терапия в этот период включала эверолимус и преднизолон, отмененный через 6 мес после ОТП в рамках клинического испытания. В течение всего периода наблюдения активность АЛТ превышала верхнюю границу нормы (ВГН) в 6–10 раз, подтверждена репликация *HCV* 1-го генотипа ($7,2 \cdot 10^7$ МЕ/мл), в связи с чем с 06.02.2010 назначены Пегасис (180 мкг/нед) и рибавирин (800 мг/сут). Был получен быстрый биохимический ответ, впервые за все время наблюдения у пациентки зарегистрированы нормальные показатели активности АЛТ и АСТ, уровень виремии к 4-й нед ПВТ уменьшился до $9,6 \cdot 10^3$ МЕ/мл. Однако в связи с быстрым развитием гемолиза, сопровождавшимся снижением гемоглобина со 119 до 79 г/л, на 4-й нед лечения был отменен рибавирин, а на 7-й нед – Пегасис. На фоне ПВТ у пациентки отмечено нарастание холестаза, несмотря на многократные попытки последовательного наружновнутреннего дренирования желчных протоков и баллонной дилатации стриктуры, в связи с чем 28.05.10 проведено стентирование гепатикохоледоха. 28.06.2010 выполнена биопсия печени. При гистологическом исследовании ткани печени – картина активного гепатита (9 баллов по *Knodell*, 1981). С мая 2010 г. изменена иммуносупрессивная терапия: после отмены эверолимуса пациентка получала монокомпонентную иммуносупрессию такролимусом. В связи с возобновлением активного гепатита, сопровождавшимся увеличением активности АЛТ до 16 ВГН, с 03.07.2010 предпринята повторная попытка проведения ПВТ Пегасисом (180 мкг/нед) и рибавирином (800 мг/сут – первые 2 нед, 400 мг/сут – еще 2 нед). Несмотря на применение высоких доз эритропоэтина, наблюдалось развитие анемии, поэтому далее была про-

должна монотерапия Пегасисом. В связи с нейтропенией пациентка еженедельно получала филграстим в дозе 300 мкг. К 4-й нед ПВТ вновь отмечен полный биохимический ответ. Однако повторные эпизоды холангита, обтурация и дислокация стента привели к необходимости оперативного лечения. 29.10.10 выполнены холедохотомия, удаление билиарного стента, гепатикоеюностомия «бок-в-бок» на отключенной по Ру петле тощей кишки. В связи с отсутствием вирусологического ответа (РНК *HCV* – $2,83 \cdot 10^6$ МЕ/мл), развитием инфекционных осложнений (в том числе инфекции *EBV*), анемии, нейтропении ПВТ отменена на 19-й нед. Биохимический ответ сохранялся до декабря 2010 г. Далее активность АЛТ начинала нарастать и к августу 2011 г. достигала 8–9 ВГН. При гистологическом исследовании ткани печени выявлены признаки формирующегося цирроза трансплантата. С учетом значительного положительного влияния препаратов ИФН альфа на активность АЛТ, АСТ, несмотря на отсутствие вирусологического ответа, в целях спасения трансплантата печени решено предпринять третью попытку ПВТ. Поскольку м.т. пациентки составляла 62 кг, с учетом развития цитопений на фоне ПВТ решено провести монотерапию ПЕГ-ИФН альфа 2b (Пегинтроном) в дозе 90 мкг/нед. Первоначально наблюдалось незначительное уменьшение активности АЛТ, АСТ, которое вскоре сменилось их ростом, достигнув 14 ВГН к 19.09.11. Вирусологический ответ отсутствовал, и лечение было прекращено после 7-й нед. К настоящему времени у пациентки отмечаются нарастание спленомегалии, повышенная активность АЛТ и АСТ, выявляется РНК *HCV*.

Кинетика виремии *HCV* у больных, перенесших ОТП, оказалась более медленной, чем у иммунокомпетентных пациентов. Из 33 больных, инфицированных *HCV* 1-го генотипа, авиремия на 4-й нед получена только у 2 (6%), а на 12-й нед – еще у 10 (30%). У 11 пациентов (33%) авиремия отмечена только между 12-й и 24-й нед ПВТ, у одного – после 24-й нед ПВТ. В половине случаев авиремия *HCV*, полученная в ранние сроки ПВТ (до 12-й нед), конвертировалась в СВО. Длительность ПВТ у всех этих больных составляла 48 нед. Три пациента продолжают лечение и наблюдение. Из 12 больных, у которых авиремия получена позднее 12-й нед, лечение и наблюдение завершили 7 человек. СВО наблюдался у 3 из 4 пациентов, получавших ПВТ в течение 72 нед. У остальных 3 больных, получавших ПВТ менее 72 нед, отмечен рецидив.

Успех и безопасность длительных курсов ПВТ у пациентов, перенесших ОТП, можно проиллюстрировать следующим наблюдением.

Пациенту К. начинали ПВТ в августе 2008 г. через 26 мес после ОТП (с гистологической картиной формирующегося цирроза трансплантата). В это время нами

практически не применялись факторы клеточного роста, и для коррекции цитопений предпринималось снижение доз противовирусных препаратов. Доза рибавирина у нашего пациента была быстро снижена с 1200 до 800 мг/сут, а прием ПЕГ-ИФН неоднократно прерывался. Дозы препарата редуцировались до 135 мкг/нед и 90 мкг/нед из-за тяжелой нейтропении. В итоге к 32-й нед терапии уровень виремии снизился незначительно (с $1,73 \cdot 10^7$ МЕ/мл до $7,06 \cdot 10^5$ МЕ/мл), что, однако, сопровождалось нормализацией АЛТ и АСТ. С марта 2009 г. ПВТ была продолжена с использованием полных доз препаратов ПЕГ-ИФН альфа 2а (180 мкг/нед) и рибавирина (в дозе 800–1000 мг/сут). Для коррекции анемии пациент получал эритропоэтин в дозе 30 000 Ед/нед, для коррекции нейтропении – филграстим. Через 10 нед ПВТ, проводимой в таком режиме, была отмечена авиремия, которая сохранялась на протяжении всей последующей ПВТ (еще 38 нед), но через 2 мес после окончания ПВТ был зарегистрирован рецидив с возобновлением репликации HCV. К сентябрю 2010 г. вновь определялся прежний уровень виремии HCV ($1,7 \cdot 10^7$ МЕ/мл).

С учетом чувствительности пациента к ИФН, наличия формирующегося цирроза трансплантата встал вопрос о проведении второго курса ПВТ теми же препаратами. При м.т. пациента 95 кг (ИМТ – 33 кг/м²) начальная доза рибавирина составляла 1000 мг/сут. На протяжении всего лечения больной получал эритропоэтин и филграстим. Начиная с 37-й нед доза рибавирина была уменьшена до 800 мг/сут, а с 42-й нед – до 600 мг/сут. К 9-й нед получен биохимический ответ, а к 22-й нед – авиремия HCV. После завершения 72 нед ПВТ наблюдался СВО на протяжении года.

Итак, получение СВО при лечении гепатита С у реципиента печени оказалось возможным даже при большом числе неблагоприятных для прогноза факторов (1-й генотип, высокая виремия, фиброз, избыточная м.т., возраст, пол). Применение пегинтерферона после ОТП в течение 152 нед не привело к развитию отторжения или иных серьезных нежелательных явлений.

Однонуклеотидные полиморфизмы rs12979860 и rs8099917 в гене ИЛ 28В исследованы у 30 реципиентов, инфицированных HCV 1-го генотипа, и у 8 реципиентов, инфицированных HCV 2-го и 3-го генотипов. Интересно распределение наших больных по полиморфизмам rs12979860 и rs8099917 (рисунок).

Все 11 реципиентов (7 – с 1-м и 4 – со 2-м или 3-м генотипами HCV), у которых определен генотип СС по rs12979860, имели генотип ТТ по rs8099917. Больше всего было пациентов с генотипом СТ по rs12979860 (17 человек с 1-м и 4 – со 2-м или 3-м генотипами HCV соответственно). Эти больные имели генотип ТТ (10 пациентов) или GT (11 пациентов)

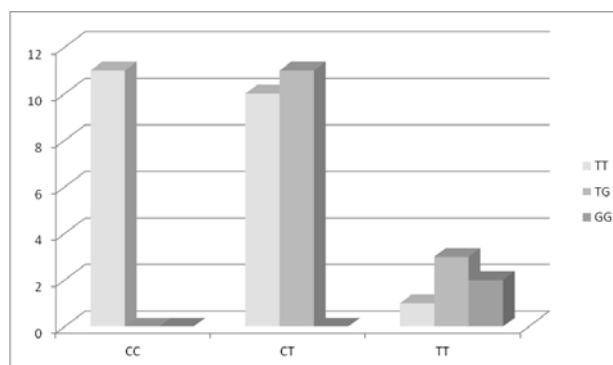


Рисунок. Распределение реципиентов печени, получавших ПВТ, в зависимости от генотипов по полиморфизмам rs12979860 и rs8099917.

по rs8099917. Наконец, только у 6 реципиентов был генотип ТТ по rs12979860. Все эти пациенты были инфицированы HCV 1-го генотипа и имели разные генотипы по rs8099917 (ТТ-1, GT-3, GG-2). Таким образом, по генотипам rs12979860 и rs8099917 в гене ИЛ 28В наблюдалась корреляционная связь: прогностически благоприятный вариант СС (rs12979860) ассоциировался только с благоприятным вариантом ТТ (rs8099917), гетерозиготы СТ – с благоприятным или гетерозиготным вариантом в rs8099917, а гомозиготы ТТ (rs12979860) – преимущественно с неблагоприятной аллелью G (коэффициент корреляции Спирмена $r=0,61$; $p<0,005$). Эта закономерность наблюдалась при всех генотипах HCV.

Оценка промежуточных результатов ПВТ у больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, приведена в табл. 3. У 5 пациентов (71,4%) из 7 с генотипом СС и только у 4 больных (17,4%) из 23 с генотипом СТ или ТТ наблюдался ранний ответ – авиремия получена до 12-й нед ПВТ ($p=0,014$).

Таблица 3. Оценка промежуточных результатов противовирусной терапии у больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, в зависимости от полиморфизма гена ИЛ 28В (rs12979860)

Сроки авиремии	СС (n=7)	СТ (n=17)	ТТ (n=6)
4-я нед	2 (28,6%)	0	0
12-я нед	3 (42,9)	3 (17,6%)	1 (16,7%)
Позже 12-й нед	1 (14,3%)	8 (47,1%)	3 (50%)
Не получена	1 (14,3%)	6 (35,3%)	2 (33,3%)

Оценка окончательных результатов ПВТ при анализе подгруппы больных с 1-м генотипом HCV из 7 пациентов с генотипом СС оказалась возможна в 5 случаях (продолжается наблюдение 2 больных). Стойкий ответ получен у 3 из них (60%), а нулевой

ответ – у одного (20%). Из 17 пациентов с генотипом *СТ* оценка окончательных результатов ПВТ была возможна в 13 случаях. Стойкий ответ получен у 5 из них (38,5%), а нулевой ответ – у 6 (46,2%). И, наконец, при оценке окончательных результатов ПВТ у 5 больных с генотипом *ТТ* (*rs12979860*) стойкий ответ наблюдался только в одном случае (20%), а нулевой ответ – в 2 (40%).

Обсуждение

К настоящему времени в лечении инфекции *НСV* у иммунокомпетентных пациентов достигнуты значительные успехи, а ближайшие годы обещают появление новых препаратов прямого противовирусного действия и, возможно, полный отказ от использования ИФН. У больных, перенесших ОТП, инфекция *НСV* по-прежнему представляет серьезную проблему, приводя к дисфункции трансплантата, снижению выживаемости трансплантатов и реципиентов. Инфекция *НСV* после ОТП рецидивирует с частотой, близкой к 100%, причем уровень виремии превышает дотрансплантационный на 1–2 порядка [7].

Стандартом лечения этой группы пациентов остается комбинированная терапия ПЕГ-ИФН и рибавирином. СВО нами получен у 42% больных хроническим гепатитом *С* трансплантата, получивших не менее одной дозы ПЕГ-ИФН и рибавирина, и у 56% пациентов, которые получили не менее 80% доз противовирусных препаратов при продолжительности терапии более 80% от запланированной. Наши результаты оказались не ниже, чем сообщаются в литературе [14, 15]. Необходимость проведения ПВТ после ОТП при возвратной инфекции *НСV* обосновывается также ее удовлетворительными клиническими результатами даже в отсутствие вирусологического ответа. Нормализация активности АЛТ и АСТ в нашей группе больных наблюдалась при проведении 75% курсов ПВТ. *Tanaka et al.* (2012) сообщают о значительном увеличении выживаемости реципиентов печени, у которых был получен СВО, по сравнению с группой реципиентов с нулевым ответом на ПВТ [16].

Основным осложнением ПВТ, приводящим к снижению доз противовирусных препаратов и (или) преждевременному прекращению лечения, являются цитопении (анемия, нейтропения, тромбоцитопения). Длительное использование факторов клеточного роста (эпоэтин бета, филграстим) позволило нам снизить частоту уменьшения доз и отмены противовирусных препаратов, а также поддерживать более высокие дозы рибавирина

в процессе лечения, и не привело к развитию серьезных нежелательных явлений в данной группе пациентов.

В последние годы произошла смена терапевтической парадигмы в лечении иммунокомпетентных больных гепатитом *С*. Вместо «терапии в зависимости от генотипа» предлагается «терапия в зависимости от ответа». Ключевым фактором, определяющим продолжительность ПВТ и ее прогноз, является ранняя вирусная кинетика (скорость уменьшения виремии и сроки получения авиремии). Возникает вопрос: могут ли результаты, полученные в клинических испытаниях, проведенных в группах иммунокомпетентных пациентов, быть экстраполированы на реципиентов, перенесших ОТП?

Скорость уменьшения виремии при возвратной инфекции *НСV* на фоне ПВТ после ОТП более медленная, чем в группах иммунокомпетентных больных гепатитом *С*. В тех случаях, когда к 12-й нед ПВТ виремия снижается более чем в 100 раз от исходного уровня, но в крови сохраняется РНК *НСV*, дальнейшее течение инфекции *НСV* возможно по двум сценариям. Если, несмотря на продолжение ПВТ, к 24-й нед виремия *НСV* сохранится (вирусологический ответ квалифицируется как *частичный*), продолжение ПВТ бессмысленно и опасно. При другом более благоприятном развитии событий виремия продолжит снижаться до полного исчезновения. Такой вирусологический ответ квалифицируется как *полный медленный*, а ПВТ следует продолжить за пределы 48 нед. Данный вариант течения возвратной инфекции *НСV* отмечен нами у 12 больных (36%) из 33, инфицированных *НСV* 1-го генотипа. Наблюдение завершено в 7 случаях: СВО удалось получить у 3 пациентов из 4, прошедших курс ПВТ в течение 72 нед. У 3 пациентов, получавших ПВТ менее 72 нед, отмечен рецидив. О медленном ответе на ПВТ после ОТП сообщают и другие авторы [4]. Медленное снижение виремии *НСV* на фоне ПВТ после ОТП может быть объяснено исходно более высокой виремией, более низкими дозами рибавирина, чем применяемые у иммунокомпетентных больных, а также снижением на фоне иммуносупрессии *Th1*-иммунного ответа, необходимого для элиминации вируса.

Необходимость выполнения длительных курсов ПВТ и, особенно, их безопасность у реципиентов печени требуют тщательного изучения. Исследователи из Франции (2009) проанализировали результаты ПВТ, проводимой ими с 1990 г. [13]. Лечение осуществляли до получения вирусологического ответа или бессрочно длительно при его

отсутствии. К концу 48-й нед лечения РНК *HCV* сохранялась в крови у 32 пациентов, 26 из которых продолжили получать терапию еще в течение более 12 мес, а 21 из них – более 18 мес после завершения стандартного курса. У 34 больных получен СВО. Причем только у 20 из них наблюдался вирусологический ответ (перестала выявляться РНК *HCV*) в первые 6 мес терапии. Из 14 оставшихся реципиентов РНК *HCV* перестала определяться в крови у 6 пациентов между 6-м и 12-м мес лечения, у 5 – между 12-м и 18-м мес и у 3 – после 18 мес ПВТ. Только у 12 пациентов (17%) вынуждены были прекратить лечение из-за побочных эффектов. Вирусологический ответ ассоциировался с высокой частотой биохимического и гистологического ответа. Даже в отсутствие вирусологического ответа скорость прогрессирования фиброза значительно снижалась у больных, получавших ПВТ более 6 мес.

Результаты этих работ позволяют предполагать, что длительные курсы ПВТ ПЕГ-ИФН и рибавирином способствуют увеличению эффективности терапии и не приводят к существенному увеличению частоты нежелательных явлений у реципиентов трансплантата печени, не ответивших к 12-й нед на стандартный курс ПВТ. Эффективность и безопасность подобных длительных курсов ПВТ иллюстрирует и приведенное нами наблюдение пациента, получавшего ПВТ в течение 152 нед.

Следующий вопрос, который возникает у исследователя и практического врача: возможно ли прогнозировать характер снижения вирусемии *HCV* до начала терапии? То есть, возможно ли планировать предстоящую длительность ПВТ не после ее начала, а до? При исследованиях, проведенных у иммунокомпетентных больных гепатитом С, выявлено, что полиморфизм в области гена ИЛ 28В существенно связан со стойким ответом при фиксированной (48-недельной) продолжительности терапии [8, 10, 11]. Более того, *Thompson et al.* (2010) показали, что до начала ПВТ полиморфизм гена ИЛ 28В является наиболее сильным прогностическим фактором ее успеха у больных с 1-м генотипом *HCV* [12].

Результаты нашей работы подтверждают результаты, полученные другими исследователями у реципиентов, перенесших ОТП. При стандартной продолжительности терапии наличие аллели

G в rs8099917 и (или) аллели T в rs12979860 препятствует получению авиремии к 12-й нед терапии; у таких пациентов чаще наблюдается медленный вирусологический ответ и реже – СВО, чем у реципиентов с генотипом TT/CC соответственно [3, 6, 9].

Группа больных, перенесших ОТП, особенно сложна для фармакогенетических исследований, поскольку требует учета влияния изменений в геноме не только реципиента, но и донорского органа. *Charlton et al.* (2011) провели ретроспективный анализ когорты, включавшей 60 пациентов с возвратной инфекцией *HCV*, получавших ПВТ после ОТП, в которой генотип ИЛ 28В изучался в ткани печени донора и реципиента [5]. В ДНК донора и реципиента исследовали полиморфизм rs12979860 в гене ИЛ 28В. Частота СВО оказалась сильно связана с генотипом как донора, так и реципиента по данному полиморфизму. При анализе пар «донор-реципиент» – «генотип CC – не-CC» наименьшая частота СВО (16%) наблюдалась в парах с не-CC генотипом реципиента и донора, увеличивалась, если реципиент или донор имели генотип CC (42% и 50%) и была максимальной, если и реципиент, и донор имели генотип CC (86%).

По-видимому, исследование полиморфизмов в гене ИЛ 28В донорского органа позволит улучшить прогноз ПВТ в группе больных гепатитом С трансплантата печени.

Заключение

ПВТ инфекции *HCV* после пересадки печени проводится в Московском центре трансплантации печени с 2002 г. В последние 4 года частота ее назначения значительно возросла, а эффективность повысилась. Это связано с использованием препаратов эритропоэтина и филграстима для коррекции цитопений, учетом ранней кинетики *HCV* при планировании терапии, проведением более длительных курсов лечения у больных с медленным снижением вирусемии. Изучение полиморфизмов в гене ИЛ 28В реципиента позволяет прогнозировать ответ на ПВТ до ее начала. Оценка отдаленных результатов лечения гепатита С в нашей группе больных будет возможна через несколько лет, когда, по-видимому, изменится палитра противовирусных препаратов, применяемых в том числе в группе реципиентов печени.

Литература

1. Сюткин, В.Е. Изучение возможностей противовирусной терапии гепатита С трансплантата печени / В.Е. Сюткин, О.И. Андрейцева, А.В. Чжао // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – № 1. – С. 17–26.
2. Успех ранней противовирусной монотерапии пегилированным интерфероном альфа-2а посттрансплантационного фиброзирующего холестатического гепатита С (клиническое наблюдение) / А.В. Чжао, О.И. Андрейцева, В.Е. Сюткин [и др.] // Трансплантология. – 2011. – № 2–3. – С. 69–74.
3. IL28B polymorphisms predict response to therapy among chronic hepatitis C patients with HCV genotype 4 / N. Antaki, S. Bibert, K. Kebbewar [et al.] // J Viral Hepat. – 2013. – Vol. 20, N 1. – P. 59–64.
4. Hepatitis C virus viral kinetics during alpha-2a or alpha-2b pegylated interferon plus ribavirin therapy in liver transplant recipients with different immunosuppression regimes / M. Berenguer, C. Ortiz-Canto, J. Abellan [et al.] // J Clin Virol. – 2012. – Vol. 53, N 3. – P. 231–238.
5. Interleukin-28B polymorphisms are associated with histological recurrence and treatment response following liver transplantation in patients with hepatitis C virus infection / M.R. Charlton, A. Thompson, B.J. Veldt [et al.] // Hepatology. – 2011. – Vol. 53, N 1. – P. 317–324.
6. Variants in IL28B in liver recipients and donors correlate with response to peg-interferon and ribavirin therapy for recurrent hepatitis C / T. Fukuhara, A. Taketomi, T. Motomura [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139, N 5. – P. 1577–1585.
7. A longitudinal analysis of hepatitis C virus replication following liver transplantation / E.J. Gane, N.V. Naoumov, K.P. Qian K.P [et al.] // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 110, N 1. – P. 167–177.
8. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / D. Ge, J. Fellay, A. Thompson [et al.] // Nature. – 2009. – Vol. 461, N 7262. – P. 399–401.
9. Impact of donor and recipient IL28B rs12979860 genotypes on hepatitis C virus liver graft reinfection / C.M. Lange, D. Moradpour, A. Doehring [et al.] // J Hepatol. – 2011. – Vol. 55, N 2. – P. 322–327.
10. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy / V. Suppiah, M. Moldovan, G. Ahlenstiel [et al.] // Nat Genet. – 2009. – Vol. 41, N 10. – P. 1100–1104.
11. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C / Y. Tanaka, N. Nishida, M. Sugiyama [et al.] // Nat Genet. – 2009. – Vol. 41, N 10. – P. 1105–1109.
12. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus / A.J. Thompson, A.J. Muir, M.S. Sulkowski [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139, N 1. – P. 120–129.
13. Long-term antiviral therapy for recurrent hepatitis C after liver transplantation in nonresponders: biochemical, virological, and histological impact / T. Walter, J.Y. Scoazec, O. Guillaud [et al.] // Liver Transpl. – 2009. – Vol. 15, N 1. – P. 54–63.
14. Pegylated-interferon and ribavirin in liver transplant candidates and recipients with HCV cirrhosis: systematic review and meta-analysis of prospective controlled studies / E. Xirouchakis, C. Triantos, P. Manousou [et al.] // J Viral Hepat. – 2008. – Vol. 15, N 10. – P. 699–709.
15. Rabie R. Efficacy of antiviral therapy for hepatitis C after liver transplantation with cyclosporine and tacrolimus: a systematic review and meta-analysis / R. Rabie, K. Mumtaz, E. Renner // Liver Transpl. – 2013. – Vol. 19, N 1. – P. 36–48. doi: 10.1002/lt.23516.
16. Virological response for recurrent hepatitis C improves long-term survival in liver transplant recipients / T. Tanaka, N. Selzner, G. Therapondos [et al.] // Transpl Int. – 2013. – Vol. 26, N 1. – P. 42–49.

Анестезия и интенсивная терапия при родственной трансплантации левой латеральной секции печени у детей до 3 лет

А.Э. Королев, А.П. Мазур, Н.Ю. Дыховичная, С.М. Спасский, А.В. Шарапов
Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова АМН Украины
Контакты: Андрей Эдуардович Королев, andriykorolov@mail.ru

Изучены особенности анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии у 43 реципиентов родственной трансплантации печени в возрасте до 3 лет, обеспечивающие стабильный интраоперационный гемодинамический и метаболический гомеостаз при использовании двух видов анестезии – тотальной внутривенной (30 пациентов) и газовой изофлюраном либо севофлюраном (13 пациентов), – а также послеоперационной интенсивной терапии (инфузионной, нутритивной, медикаментозной, диагностический алгоритм).

Ключевые слова: родственная трансплантация печени, тотальная внутривенная анестезия, изофлюран, интенсивная терапия, гемодинамика, метаболизм, гомеостаз.

Anesthesia and intensive care for related transplantation of left-lateral section of the liver in children up to 3 years

A.E. Korolev, A.P. Mazur, N.Y. Dykhovichnaya, S.M. Spassky, A.V. Sharapov
National Institute of Surgery and Transplantation Sciences of Ukraine named after A.A. Shalimov

Features of anaesthesiological management in 43 recipients of living relative liver transplantation aged of below 3 years were learned, providing a stable intraoperative circulatory dynamics and metabolic homeostasis using 2 methods of anaesthesia: total intravenous anaesthesia (30 patients) and gas anaesthesia with isoflurane or sevoflurane (13 patients), as well as features of postoperative intensive therapy (infusion, nutrition and medication therapy, diagnostic algorithm).

Key words: living relative liver transplantation, total intravenous anaesthesia, isoflurane, intensive therapy, circulatory dynamics, metabolism, homeostasis.

Трансплантация печени является единственным методом лечения пациентов с заболеваниями печени в терминальной стадии [1–4]. Существуют некоторые особенности интенсивной терапии у детей младшего возраста (до 3 лет), связанные как с физиологическими особенностями организма (отличные от взрослых показатели гемодинамики, дыхания, анатомия трахеобронхиального дерева, основной обмен, функциональная потребность в глюкозе, жидкости – 90–100 мл/кг/сут, в более высоких цифрах уровня гемоглобинемии – более 100 г/л), так и с резкой декомпенсацией жизненно важных функций в критических ситуациях. В то же время меньшая степень развития портокавальных шунтов предполагает снижение объемов интраоперационной кровопотери и длительности этапа гепатэктомии и беспеченочного (анастомо-

зируется одна печеночная вена) периода. Также немаловажным фактором для анестезиологов и хирургов является более высокая толерантность детей к полной васкулярной эксклюзии печени (отсутствие кровотоков по воротной и нижней поллой венам). Зато после восстановления воротного кровотока из-за частого анатомического несоответствия и малого диаметра сосудов транспланта и печеночной артерии ребенка, а также особенностей билиодигестивной системы длительность последующих этапов операции возрастает. И важно подойти к ним с максимально компенсированными гемодинамическими и биохимическими показателями гомеостаза, что в огромной степени будет зависеть от качества функционирования новой печени и квалификации хирургической бригады [2, 3].

Практически все реципиенты исходно находились в тяжелом состоянии с нарушением белково-синтетической, коагуляционной, дезинтоксикационной функций печени и соответствовали классу С классификации печеночной недостаточности по *Child-Pugh*. У этих пациентов нарушен метаболизм многих медикаментозных средств. Поэтому анестезия у данной категории больных должна нести минимальную метаболическую нагрузку на печень. Также она должна протекать в условиях стабильной центральной гемодинамики и адекватного кровообращения в спланхической зоне [5–9]. Выполнение этих условий будет способствовать скорейшему восстановлению функционального состояния трансплантата.

Актуальным является выбор анестезиологического обеспечения при столь травматичных операциях, нередко сопровождающихся массивной кровопотерей. Современное анестезиологическое обеспечение трансплантации печени, помимо сбалансированной внутривенной анестезии, включает широкое использование ингаляционных анестетиков – изофлюрана (ИФ) и севофлюрана (СФ) [5, 6, 8, 9].

Цель

Разработка оптимальной методики анестезии и интенсивной терапии при родственной трансплантации печени у детей до 3 лет для обеспечения стабильной гемодинамики на этапах операции и улучшения функции трансплантата в послеоперационном периоде.

Материал и методы

За период 2004–2013 гг. произведены 43 трансплантации печени у детей до 3 лет (24 мальчика, 19 девочек). Средний возраст – $14,0 \pm 8,0$ (6–30) мес, средняя масса тела – $10,0 \pm 1,2$ (5,7–17) кг.

Предоперационные особенности пациентов: порталная гипертензия (асцит, гиперспленизм с тромбоцитопенией) – у 69,8%; гипокоагуляция – у 83,7%; гипопротейнемия (общий белок менее 60 г/л) – у 79,1%; гипербилирубинемия – у 86,0%; дисфункция почек (гиперазотемия, олигурия, отеки) – у 32,6%. Этиология: билиарная атрезия – у 35 больных, гепатобластома – у 4, рабдомиосаркома – у 1, гемангиоэндотелиома – у 1, криптогенный цирроз печени – у 2. У всех родственных доноров выполнена левая латеральная секциэктомия (резекция II–III сегмента печени). Длительность операции составила в среднем $684,0 \pm 114,0$ мин.

Интраоперационный мониторинг: ЭКГ, ЧСС, АД инвазивным методом, центральное венозное давление (ЦВД), пульсоксиметрия, капнометрия, концентрация наркотических газов и кислорода во вдыхаемой и выдыхаемой газовой смеси, минимальная альвеолярная концентрация (МАК) наркотических газов, темп диуреза, термометрия, через каждые 1,5–2 ч и на важнейших этапах операции контролировали гематокрит, содержание гемоглобина, электролитов в плазме крови, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гликемии, протеинемии, билирубинемии, азотемии, коагулограмму, активированное частичное тромбопластиновое время, кислотно-основное состояние и газовый состав артериальной и венозной крови, лактат, активность печеночных ферментов.

Дополнительный мониторинг: а) потребление кислорода (VO_2) рассчитывали по формуле: VO_2 (мл/мин) = $[O_2insp (\%) - O_2exp (\%)] \times МОД$ (мл/мин)/100; б) биспектральный индекс (BIS при $N=40-60$).

Анестезиологическое обеспечение осуществляли у пациентов по двум методикам:

1. Тотальная внутривенная анестезия (ТВА): фентанил – 4,0–5,0 мкг/(кг·ч) + пропофол – 6–10 мг/(кг·ч) + векурониум – 0,08–0,10 мг/(кг·ч) – 30 пациентов (69,8%).

2. Газовая анестезия (ГА) ИФ либо СФ в объемной доле 0,8–1,2% (МАК – 0,6–0,8) и внутривенное введение малых доз фентанила (4,0–5,0 мкг/кг·ч) и векурониума (0,08–0,10 мг/(кг·ч)) – 13 пациентов (30,2%).

Вентиляцию проводили на малых потоках (поток свежей дыхательной смеси менее МОД) с использованием натровой извести при $FiO_2 < 50\%$. Дыхательный объем составлял 8–10 мл/кг, парциальное давление углекислоты в выдыхаемой смеси поддерживали на уровне 28–35 мм рт.ст. под контролем пульсоксиметрии и газового состава артериальной и венозной крови.

Результаты и их обсуждение

Целевыми показателями системной гемодинамики являлись: а) уровень среднего АД более 50 мм рт.ст.; б) ЦВД – на уровне 5–10 мм рт.ст. и не более 15 мм рт.ст. после реперфузии печени для предотвращения возможного блока оттока крови от печеночных вен; в) объем инфузионной терапии при этом составил 10–22 мл/кг·ч в зависимости от кровопотери и вида наркоза (при ГА темп инфузии статистически недостоверно ($p > 0,05$) выше,

чем при ТВА: 18,8+12,4 и 12,3+8,4 мл/(кг·ч) соответственно).

Гемодинамическую поддержку осуществляли: а) дофамином – 2–16 мкг/кг·мин; б) фенилэфрином (болюсы) – по 10–20 мкг; в) адреналином либо норадреналином (болюсы) – по 2–4 мкг; г) инфузией норадrenalина в дозе 50–400 нг/(кг·мин), при необходимости в комбинации с дофамином для поддержания стабильной гемодинамики. Уровень миметической поддержки инфузией норадrenalина в группе больных, где применяли ГА, был статистически недостоверно выше по сравнению с пациентами, у которых использовали ТВА (76,9% и 46,7% соответственно).

На этапе включения трансплантата в кровоток у всех реципиентов наблюдалось повышение VO_2 на 30–40% (с 70–90 до 110–120 мл/мин) при удовлетворительных показателях газового состава артериальной и венозной крови ($SVO_2 > 60\%$, $SAO_2 > 96\%$, $PAO_2 > 100$ мм рт.ст.), что, с одной стороны, свидетельствовало об увеличении окислительных процессов в тканях после реперфузии, а с другой – о достаточной доставке кислорода к тканям, т.е. об удовлетворительных показателях гемодинамики, внешнего дыхания, газообмена в легких, уровня гемоглобинемии и отсутствии вазоконстрикции (достаточный уровень обезболивания и седации, подтвержденный показателями BIS-мониторинга: 40–60).

Величина кровопотери составила 10–200% объема циркулирующей крови, не зависела от вида обезбоживания и тяжести исходного состояния пациента и определялась в основном анатомическими особенностями организма и операции, а, главное, наличием или отсутствием тромбоза воротной вены и степенью развития портокавальных анастомозов.

Для коррекции нарушений коагуляции использовали трансфузию карантинизированной свежезамороженной плазмы (СЗП). Целевым показателем при этом являлось поддержание протромбинового времени (ПВ) на уровне не более 22–23 с. Тромбоконцентрат переливали при тромбоцитопении менее $50,0 \cdot 10^{12}/л$. Темп инфузии эритромаcсы и альбумина соотносили с уровнем гематокрита и альбуминемии (не менее 30% и 30 г/л соответственно).

С целью предотвращения острого повреждения легких при массивных трансфузиях кровозамещающих препаратов использовали антилейкоцитарные фильтры.

Температурный гомеостаз (34–35°C) поддерживали укутыванием конечностей ватой, подогревом пациента водяным матрасом, согреванием

инфузионных растворов, поддержанием оптимальной температуры в операционной (20–22°C), при необходимости поддувом теплого воздуха.

Профилактика синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС):

- а) своевременная трансфузия СЗП (ПВ > 22 с);
- б) ингибиторы протеаз перед включением печени в кровоток (5000 Ед/кг по аprotинину);
- в) малые дозы гепарина (промывание инфузионных линий);
- г) использование антилейкоцитарных фильтров;
- д) поддержание температурного гомеостаза.

Антимикробную профилактику проводили сульбоктамзащищенными полусинтетическими пенициллинами (150 мг/кг/сут).

Длительность послеоперационной искусственной вентиляции легких после внедрения BIS-мониторинга снизилась с 7,5+4,7 до 5,7+3,3 ч ($p < 0,05$).

Послеоперационное питание пациентов проводили по следующей схеме: а) парентеральное – 0-е сут: 20 ккал/кг/сут – 10% глюкоза (30–50 г/сут); 1-е–3-и сут: 25–35 ккал/кг/сут – 15% глюкоза (50–80 г/сут); 4-е–5-е сут: 35–45 ккал/кг/сут – 20% глюкоза (80–100 г/сут); б) энтеральное питание начинали со 2-3-х сут сбалансированными питательными смесями через микроеюностому. Обезболивание в послеоперационном периоде осуществляли преимущественно метамизолом (анальгин), при необходимости продленной вентиляции легких седацию выполняли инфузией пропофола в дозе 4 мкг/кг·ч.

Осложнения: сепсис – 17 (39,5%); кризы отторжения – 13 (30,2%); пневмонии – 6 (14,0%); вирусные инфекции – 5 (11,6%); компартмент-синдром – 4 (9,3%); ДВС-синдром – 4 (9,3%); кровотечения из желудочно-кишечного тракта – 3 (7,0%); тромбоз воротной вены – 3 (7,0%); тромбоз печеночной артерии – 2 (4,7%); перфорация кишечника – 2 (4,7%); эвентрация кишечника – 1 (2,3%).

Ранняя послеоперационная летальность (до 30 сут) составила 23,3% (10 больных), выживаемость: 1-годичная – 76,7% (33 пациента), 5-летняя – 67,4% (29 пациентов).

Выводы

1. Стабильная гемодинамика при трансплантации печени обеспечивается выбором адекватного метода обезбоживания, темпа инфузионно-трансфузионной терапии, симптоматической поддержкой.

2. Оптимальным видом обезбоживания является ГА ИФ или СФ (МАК – 0,6–0,8) либо ТВА.

3. Поддержание устойчивой гемодинамики (САД > 50 мм рт.ст.) на всех этапах операции обеспечивается темпом инфузионной терапии 10–22 мл/кг·ч и использованием симпатомиметической стимуляции α -адреномиметиками (фенилэфрин, эпинефрин, норэпинефрин).

4. Стабильная гемодинамика обеспечивает диурез > 1 мл/кг/ч, $VO_2 > 10$ мл/кг·мин).

5. Для поддержания стабильной гемодинамики у пациентов с ГА необходимость в симпатомиметической стимуляции является большей.

6. Поддержание нормального биохимического, коагуляционного и температурного гомеостаза на всех этапах операции способствует более адекватному функционированию трансплантата в постреперфузионном периоде.

7. Комплексная послеоперационная интенсивная терапия (инфузионно-трансфузионная, медикаментозная, нутритивная, диагностический алгоритм) является необходимой для успешного функционирования трансплантированной печени у ребенка.

Литература

1. Саенко, В.Ф. Трансплантация печени / В.Ф. Саенко, О.Г. Котенко // Трансплантология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 44–49.
 2. Анестезиологическое обеспечение родственной трансплантации печени / А.А. Вабищевич, В.А. Кожевников, А.В. Мещеряков [и др.] // Анналы РНЦХ РАМН. – 2002. – № 11. – С. 37–47.
 3. Effectiveness of acute normovolemic hemodilution to minimize allogenic blood transfusion in major liver resections / I. Matot, O. Scheinin, O. Jurim, A. Eid // Anesthesiology. – 2002. – Vol. 97, N 4. – P. 794–800.

4. Adachi, T. Anesthetic principles in living – donor liver transplantation at Kyoto University Hospital: experiences of 760 cases / T. Adachi // J. of Anesthesia. – 2003. – Vol. 17, N 2. – P. 116–124.
 5. Rapid emergence does not explain agitation following sevoflurane anaesthesia in infants and children: a comparison with propofol / I.T. Cohen, J.C. Finkel, R.S. Hannallah [et al.] // Paediatric Anaesthesia. – 2003. – Vol. 13, N 1. – P. 63–67.
 6. Effect of hyperdynamic circulatory support on hepatic hemodynamics, oxygen supply and demand after massive hepatectomy / T. Nonami, K. Asahi, A. Harada [et al.] // Surgery. – 1991. – Vol. 109, N 3 Pt 1. – P. 277–283.

7. Anesthesia Care for Living-Related Liver Transplantation for Infants and Children With End-Stage Liver Disease: Report of Our Initial Experience / H. Djurberg, W. Pothmann Facharzt, D. Joseph [et al.] // J Clin Anesth. – 2002. – Vol. 14, N 8. – P. 564–570.
 8. Immediate tracheal extubation of pediatric liver transplant recipients in the operating room / S. Ulukaya, C. Arkan, S. Aydoqdu [et al.] // Pediatr Transplantation. – 2003. – Vol. 7, N 5. – P. 381–384.
 9. Living related liver transplantation in adults compared with children / Y. Harahara, M. Makuuchi, H. Kawarasaki [et al.] // Transplant Proc. – 2000. – Vol. 32, N 7. – P. 2160–2161.

Анестезиологическое обеспечение трансплантации сердца: исторические аспекты и опыт

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

М.Ш. Хубутия¹, И.А. Козлов^{1,2}, В.Х. Тимербаев¹, М.В. Чумаков¹,
Н.Ю. Зверева¹, А.В. Дублев¹, В.В. Соколов¹

¹ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗ Москвы

² ФГБУ «НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского» РАМН, Москва

Контакты: Надежда Юрьевна Зверева, nadesnda@mail.ru

Клинический опыт анестезиологического обеспечения трансплантации сердца, накопленный в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского к настоящему времени, дает все основания заключить, что, сочетая знания и навыки, приобретенные в результате повседневной кардиоанестезиологической деятельности, с разработанными ранее протоколами ведущих трансплантационных клиник, можно успешно освоить анестезиологическое обеспечение ортотопической трансплантации сердца и сделать эту трансплантационную операцию стандартной лечебной мерой. Полагаем, что использование адаптированных к собственному опыту протоколов и новейших разработок в области интенсивной терапии позволяет успешно реализовать программу ортотопической трансплантации сердца в многопрофильном стационаре.

Ключевые слова: ортотопическая трансплантация сердца, кардиоанестезиология.

Anesthetic management of heart transplantation: historical aspects and experience of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine

M.Sh. Khubutia¹, I.A. Kozlov^{1,2}, V.H. Timerbayev¹, M.V. Chumakov¹,
N.Yu. Zvereva¹, A.V. Dublev¹, V.V. Sokolov¹

¹ Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow

² FSBI «Institute of General Resuscitation named after V.A. Negovsky» RAMS, Moscow

Clinical experience of anesthetic management of orthotopic heart transplantation (OHT) gained at the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine up to date, gives every reason to conclude that combining the knowledge and skills acquired through everyday cardioanesthetic activities, with protocols previously developed in leading transplant clinics, could allow to successfully master the anesthetic management of OHT and make this transplant surgery the standard treatment option. We believe that the use of protocols adapted to our own experience and the latest developments in the field of intensive therapy will allow us to successfully implement the OHT program in a multidisciplinary hospital.

Key words: orthotopic heart transplantation, cardioanesthesiology.

Введение

Реализация программы трансплантации сердца (ТС) в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского происходила при наличии в достаточной степени разработанных и внедренных в практику анестезиологии-реаниматологии принципов обеспечения этого оперативного вмешательства [1–5]. Вместе с тем освоение новых методов трансплантационной помощи, особенно в условиях многопро-

фильной клиники, несомненно, имеет специфику и требует углубленного изучения не только современного состояния проблемы, но и особенностей ее развития в различных стационарах. Анестезиологическое обеспечение ортотопической ТС (ОТС) является типичным примером такой анестезиологической проблемы, периодически требующей дополнительного анализа и переосмысления достигнутых успехов и дальнейшей оптимизации методик. Можно полагать, что именно поэтому

совсем недавно была опубликована обзорная статья клиницистов одной из ведущих клиник США (*Mayo Clinic*, Феникс, Аризона), посвященная различным аспектам анестезиолого-реаниматологического обеспечения ОТС у взрослых [6]. Эта публикация наглядно демонстрирует, что наряду с современными достижениями, сохраняют актуальность многие принципы, разработанные на протяжении первых лет освоения ОТС в ведущих клиниках мира.

В 1967 г. вскоре после первых успешных операций *C. Barnard* в Кейптаунском госпитале *Groote Schuur* анестезиолог *J. Ozinsky* [7] опубликовал в Южно-Африканском медицинском журнале описание общей анестезии при этих операциях. Для индукции общей анестезии автор применил медленную инфузию тиопентала натрия, для интубации трахеи – сукцинилхолин, а для поддержания анестезии – небольшие концентрации фторотана (до 1 об%). В 1969 г. был обобщен опыт проведения общей анестезии при первых 10 успешных трансплантациях сердца в Техасском Институте Сердца [8]. Авторы использовали для индукции 0,2% раствор тиопентала натрия и закись азота, интубацию трахеи выполняли после введения сукцинилхолина, поддерживали анестезию закисью азота с кислородом (1:1) и фторотаном (0,5–1,5 об%) или меперидином (10–20 мг). В публикации, посвященной обобщенным особенностям таких операций, *D. Cooley et al.* [9] особо выделили роль анестезиологического пособия в профилактике и лечении интраоперационных осложнений ОТС. Авторы ранних работ подчеркивали особую тяжесть предоперационного состояния больных, высокую вероятность эпизодов резкой дестабилизации гемодинамики, необычную патофизиологию трансплантированного сердца и высокую вероятность снижения его производительности после искусственного кровообращения (ИК) [10].

В 1970-х гг. публикации, посвященные анестезиологическому обеспечению ОТС, практически исчезли, что было связано с неудовлетворительными отдаленными результатами операций вследствие несовершенства иммуносупрессивной терапии и снижением хирургической активности. С 1970 по 1977 г. более половины всех ОТС в мире выполняли в клинике Стенфордского университета. Свидетельством невысокого интереса анестезиологов к проблеме в этот период является отсутствие в известном руководстве «*Cardiac Anesthesia*» (под редакцией *J. Kaplan*), изданном в 1979 г., какого-либо упоминания об особенностях

анестезиологического обеспечения ОТС. Тем не менее, уже в эти годы были сформулированы основные анестезиологические проблемы ОТС, в частности, проведение общей анестезии больным с крайне истощенными или отсутствующими функциональными резервами сердца и рациональное медикаментозное поддержание функции денервированного донорского сердца в раннем посттрансплантационном периоде [11].

Многочисленное увеличение числа ОТС в 1980-х гг. в связи с внедрением в практику циклоспорина-А и улучшением отдаленных результатов операций сопровождалось возобновлением интереса анестезиологов к ОТС. Увеличилось число публикаций, появились соответствующие главы в руководствах по кардиоанестезиологии.

В мае 1987 г. на заседании Московского научного общества анестезиологов и реаниматологов коллектив авторов из НИИ трансплантологии и искусственных органов сделал первое в отечественной медицине сообщение об особенностях анестезиолого-реанимационного обеспечения успешной ОТС, выполненной академиком В.И. Шумаковым [12]. В 1989 г. были проведены первые успешные ОТС в Научном центре хирургии РАМН, общая анестезия при которых также стала предметом публикации [13].

В 1980–1990-х гг. клиницисты различных клиник мира опробовали при ОТС широкий спектр средств для общей анестезии: барбитураты ультракороткого действия, этомидат, дроперидол, кетамин, различные бензодиазепины, наркотические анальгетики и ингаляционные анестетики. Отношение к ним было неоднозначным, фармакодинамика этих препаратов была далека от идеальной и не всегда устраивала клиницистов. Анализ методов анестезиологического пособия при ОТС в 34 клиниках США в 1986 г. показал, что наиболее распространенными анестезиологическими средствами являются высокие дозы фентанила (так называемая центральная анестезия) в сочетании с малыми дозировками бензодиазепинов и кетамина для индукции [14]. Именно центральная анестезия в сравнении с другими методиками того времени была способна обеспечить наибольшую гемодинамическую стабильность без резких колебаний сосудистого тонуса в большом и малом круге кровообращения, благодаря чему получила широкое распространение и в отечественной практике [15].

В конце 1990-х гг. на фоне внедрения в практику новых средств для общей анестезии и разработки принципов их применения у наиболее тяже-

лых категорий пациентов начался постепенный пересмотр методики анестезиологического обеспечения ОТС [14]. К этому времени также были изучены особенности восстановления функции сердца после 4–6-часовой консервации, разработаны общие принципы поддержания насосной функции трансплантата в постперфузионном периоде [2, 3, 15].

Полагаем, что адаптация к практике НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского описанных ранее протоколов анестезиолого-реаниматологического обеспечения ОТС в сочетании с внедрением новейших разработок в области интенсивной терапии обеспечила удовлетворительные результаты программы ОТС, начатой в 2009 г. [16]. Представляем вниманию читателей анализ клинического опыта анестезиологического обеспечения ОТС, накопленный в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в 2009–2013 гг.

Клинические наблюдения

Оперировали 31 больного: 28 мужчин (90%) и 3 женщины (10%) в возрасте от 19 до 64 лет (47,5±2,3 г.). В 18 наблюдениях (58%) у пациентов диагностировали дилатационную кардиомиопатию, в 13 (42%) – ишемическую кардиомиопатию. Исходное состояние больных перед операцией было тяжелым: у большинства потенциальных реципиентов диагностировали хроническую сердечную недостаточность IV функционального класса NYHA, в 23 случаях (74,2%) они относились к классу UNOS II, в 5 (16,1%) – к UNOS IB и в 3 (9,7%) – к UNOS IA (фармакологический «мост» к ОТС).

По данным эхокардиографии, фракция изгнания левого желудочка реципиентов колебалась от 11 до 36 (25,1±1,16)%, конечно-диастолический объем левого желудочка составлял 295,3±17,2 мл, систолическое давление в легочной артерии (ДЛАС) – 43,5±2,5 мм рт.ст. При катетеризации легочной артерии ДЛАС было 39,8±1,4 мм рт.ст., транспульмональный градиент – 10,4±1,1 мм рт.ст., а общее легочное сосудистое сопротивление – 2,4±0,2 ед. Вуда (1 ед. Вуда=80 дин·с·см⁻⁵). Потенциальным реципиентам по показаниям выполняли пробу с ингаляционным оксидом азота и определяли уровень натрийуретических пептидов в крови [17].

Изъятие донорских сердец в 55% наблюдений осуществляли «дистанционно» на базе стационаров Москвы, а в остальных 45% – в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Длительность

консервации трансплантатов (во всех случаях в качестве консерванта использовали раствор Кустодиола) колебалась от 137 до 240 (179,7±5,9) мин. ИК продолжалось 82–280 (181,9±6,9) мин. Минимальная температура во время ИК составляла 22,5–32 (27,6±0,4) °С.

В 7 наблюдениях (22,6%) ОТС выполняли по предсердной методике R.R. Lower et N.E. Shumway, а в 24 (77,4%) – по бикавальной методике.

Статистическую обработку материала проводили с помощью статистического пакета IBM SPSS Statistics 19 (IBM Inc., USA). Определяли средние величины (M), медиану (Me), среднее квадратичное отклонение (σ), стандартную ошибку средней величины (s). Данные представлены в виде M±s.

Общая анестезия

Учитывая плохую предсказуемость фармакодинамических эффектов лекарственных средств у больных с резко сниженным сердечным выбросом [2], пациентов доставляли в операционную без премедикации. Под местной анестезией выполняли пункцию и катетеризацию лучевой и бедренной артерий, катетеризацию периферической вены и внутренней яремной вены слева двухканальным катетером и (или) интродьюсером для последующего проведения катетера Сван-Ганса. В легочную артерию катетер проводили после снятия зажима с аорты, восстановления коронарного кровообращения на фоне согревания (этап параллельного ИК).

Общую анестезию начинали после получения заключительной информации об анатомической и функциональной пригодности донорского органа. Для индукции в анестезию использовали дробное введение мидазолама (0,08±0,004 мг/кг) и фентанила (6,9±0,04 мкг/кг). Углубление анестезиологической защиты в отсутствие гемодинамических противопоказаний обеспечивали севофлораном в концентрациях 0,7–1,5 об%, что соответствовало 0,3–0,75 минимальной альвеолярной концентрации (МАК). Интубацию трахеи выполняли на фоне тотальной миоплегии рокуронием (0,9±0,03 мг/кг). До ИК анестезию поддерживали севофлораном (0,6±0,05 МАК) и дробным введением фентанила до общей дозы 14,7±0,7 мкг/кг. В период ИК проводили инфузию пропофола с регулирующей скоростью введения по целевой концентрации. Последняя колебалась в диапазоне от 0,3 до 1,5 (0,78±0,06) мкг/мл. После ИК по показаниям дроб-

но вводили фентанил (0,9–1,5 мкг/кг) и (или) ингалировали севофлюран (0,25–0,5 МАК).

Следует отметить, что подобные схемы общей анестезии, основанные на комбинации современных гипнотиков, внутривенных и ингаляционных анестетиков в сочетании со средними дозировками фентанила, в настоящее время являются наиболее распространенным при ОТС [6, 18], поскольку они обеспечивают вполне приемлемую гемодинамическую стабильность и вместе с тем не требуют многочасовой послеоперационной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), как это было характерно для анестезиологического пособия на основе высоких дозировок опиоидов.

Интраоперационное поддержание жизненно важных функций

До начала ИК у 28 больных (90%) гемодинамика была удовлетворительной на фоне инфузии допамина в дозах 2–5 (3,2±0,3) мкг/кг/мин. В 28 наблюдениях (90%) до ИК назначали профилактические дозы фуросемида (0,3–0,5 мг/кг); в 3 случаях в связи с низким темпом диуреза потребовались более высокие дозы препарата (2,5–3 мг/кг).

У 3 больных (9,6%), имевших дооперационный статус UNOS IA (в 2 случаях применяли фармакологический «мост» к ОТС с помощью высоких доз симпатомиметиков, а в 1 наблюдении ОТС предшествовала остановка кровообращения), предперфузионный период операций протекал сложно. Пациентам продолжали напряженную комбинированную инотропную терапию (допамин в дозе до 12 мкг/кг/мин, добутамин – до 15 мкг/кг/мин, адреналин – до 50 нг/кг/мин). Тем не менее, 2 больным потребовалось экстренное начало ИК: одному – по причине прогрессирующей дестабилизации гемодинамики, другому – в связи с многократными фибрилляциями желудочков. В обоих наблюдениях интенсивная терапия, включавшая эпизоды реанимационных мероприятий, позволила выполнить канюляцию аорты и правого предсердия и начать ИК по стандартной схеме.

Во время ИК продолжали инфузию «почечных» доз допамина (2 мкг/кг/мин). Основной период ИК проводили в соответствии с принятым в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского протоколом. Специфическими особенностями методики являлись отсроченное согревание реципиентов, которое начинали после снятия зажима с аорты, а также удлиненный период (не менее 10 мин на каждый час консервации сердца) параллельного кровообращения. Последнее исполь-

зовали в качестве вспомогательной меры для стабилизации насосной функции трансплантата и оптимизации инотропной терапии.

Самостоятельное восстановление сердечной деятельности наблюдали у 11 больных (35%); чаще, в 20 наблюдений (65%), восстановление сердечной деятельности проходило через фибрилляцию желудочков, что требовало дефибрилляции. У 22 реципиентов (71%) в течение всего постперфузионного периода проводили временную электрокардиостимуляцию (ЭКС) с частотой 120 мин⁻¹. У 9 пациентов показания к ЭКС возникли эпизодически, остальное время собственный ритм пересаженного сердца был самостоятельным в удовлетворительных пределах (115–130 мин⁻¹). После снятия зажима с аорты проводили ингаляцию оксида азота в рекомендуемых дозировках [19].

В период параллельного кровообращения после согревания начинали симпатомиметическую инотропную терапию, которую в 100% наблюдений продолжали вплоть до окончания оперативных вмешательств. При окончании ИК допамин (5,6±0,42 мкг/кг/мин) получали все реципиенты, 19 больным (61,3%) был назначен адреналин (81,9±9,1 нг/кг/мин) и 9 (29%) – добутамин (5,6±0,4 мкг/кг/мин). В дальнейшем схемы инотропной поддержки в большинстве наблюдений существенно не менялись. К концу операции инфузию допамина (5,3±0,5 мкг/кг/мин) продолжали у всех реципиентов, добутамина (5,4±0,5 мкг/кг/мин) – у 18 (58,1%). Число реципиентов, нуждавшихся во введении адреналина, возрастало до 25 (81%); дозировка этого симпатомиметика колебалась от 50 до 370 (127,2±7,6) нг/кг/мин. Комбинированное введение допамина, добутамина и адреналина использовали у 25 больных (80,6%). Лишь в 2 наблюдениях (6,5%) перед переводом реципиентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для поддержания гемодинамики была достаточной монотерапия допамином (7 мкг/кг/мин). В 1 случае (3,2%) для стабилизации кровообращения использовали внутриаортальную баллонную контрпульсацию, в 2 (6,4%) – ранние инфузии левосимендана (постоянное введение без нагрузочной дозы). У 8 реципиентов (25,8%) для оптимизации функции правого желудочка пересаженного сердца применяли инфузии натрия нитропруссиды или других нитропрепаратов в индивидуально подбираемых дозировках, у 3 (9,7%) – введение вазопростана.

В постперфузионном периоде у 20 больных (64,5%) снижение темпа диуреза потребовало введения фуросемида в дозах от 1 до 10 мг/кг. Объем инфузионной терапии за время опера-

ций составил $64,9 \pm 4,6$ мл/кг, в том числе отмытых эритроцитов – $11,3 \pm 0,9$ мл/кг, свежезамороженной плазмы – $15,5 \pm 1$ мл/кг, коллоидных плазмозаменителей – $12,6 \pm 1,5$ мл/кг. Показания к гемотрансфузии донорских эритроцитов возникли у 7 больных (22,6%) в дозе $4,3 \pm 0,2$ мл/кг; диурез составил $6,5 \pm 0,5$ мл/кг/ч. Продолжительность операции в среднем была $446 \pm 10,6$ мин. Общая кровопотеря за время операции равнялась $2160,7 \pm 192$ мл.

Интраоперационной летальности от острой сердечной недостаточности в наших наблюдениях не было. Показания к длительной ИВЛ в ОРИТ были поставлены у 2 реципиентов (6,5%), у остальных больных ИВЛ не превышала 12 ч.

Обсуждение результатов

Обсуждая результаты первого клинического опыта, можно констатировать тот факт, что использование на начальном этапе реализации программы ОТС отработанных ранее протоколов вполне себя оправдывает [2–6, 18]. Активное применение симпатомиметических препаратов, поддержание тахикардии и повышенное внимание к оптимизации функции правого желудочка трансплантата позволяют в подавляющем большинстве наблюдений стабилизировать гемодинамику. Важная роль в снижении давления в легочной артерии и оптимизации функции правого желудочка принадлежит раннему назначению оксида азота, который стал стандартным компонентом анестезиологического обеспечения ОТС [19]. Показания к вспомогательному кровообращению при правожелудочковой дисфункции возникают редко, что вполне согласуется с данными ведущих современных клиник [6]. Перспективным подходом к оптимизации функции пересаженного сердца представляется активное назначение левосимендана [20]. Этот обладающий инотропным и вазодилатирующим свойствами препарат из нового класса кальциевых сенситайзеров оказывает не только уникальное стимулирующее действие на сократимость миокарда без увеличения его потребности в кислороде, но и обладает способностью вызывать фармакологическое посткондиционирование, оптимизирующее метаболические процессы в сердце, переносящем ишемию-реперфузию [21–23].

Наконец, немаловажной с точки зрения анестезиолога-реаниматолога оказывается хирургическая методика ОТС. Опираясь на собственный опыт, можно сказать, что внедрение бикавальной

операции, несомненно являющейся более физиологичной с точки зрения послеоперационного периода, сопровождается определенными особенностями раннего постперфузионного периода. Анатомическая целостность зоны синусового узла повышает вероятность сохранения собственного ритма пересаженного сердца, что, с одной стороны, несомненно, благоприятно, но, с другой – повышает риск выраженных тахиаритмий на фоне интенсивной симпатомиметической терапии в ранние сроки после ИК. Это может затруднять назначение адекватных дозировок препаратов, требовать более активной, чем обычно, антиаритмической терапии. Наличие или отсутствие систолы предсердий существенно меняет гемодинамический профиль на фоне неизменных дозировок инотропных агентов. Восстановление систолы предсердий может приводить к резкому приросту ударного объема левого желудочка и увеличению артериального давления; прекращение предсердной функции вызывает резкое снижение сердечного выброса и артериального давления. Все это следует учитывать, проводя интенсивную терапию таким образом, чтобы не вызвать и по возможности предупредить нежелательные изменения гемодинамики. Клинический опыт, полученный в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, дает основания полагать, что особенности анестезиолого-реаниматологической тактики при разных хирургических методиках выполнения ОТС могут стать объектами дальнейших научно-практических исследований.

Заключение

Клинический опыт анестезиологического обеспечения ОТС, накопленный в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского к настоящему времени, дает все основания заключить, что, сочетая знания и навыки, приобретенные в результате повседневной кардиоанестезиологической деятельности, с разработанными ранее протоколами ведущих трансплантационных клиник, можно успешно освоить анестезиологическое обеспечение ОТС и сделать эту трансплантационную операцию стандартной лечебной мерой. Полагаем, что использование адаптированных к собственному опыту протоколов и новейших разработок в области интенсивной терапии позволяет успешно реализовать программу ОТС в многопрофильном стационаре.

Литература

1. Вабищевич, А.В. Анестезиологические аспекты трансплантации внутренних органов / А.В. Вабищевич, Л.А. Кричевский // Анестезиология: Национальное руководство / Под ред. А.А. Бунятяна, В.М. Мизикова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 825–878.
2. Козлов, И.А. Анестезиологическое обеспечение трансплантации сердца / И.А. Козлов // Трансплантация сердца: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Шумакова. – М.: МИА, 2006. – С. 91–130.
3. Анестезиологическое обеспечение трансплантационных операций / И.А. Козлов, В.М. Магилевец, Л.А. Кричевский, Ю.Г. Матвеев // Трансплантология: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Шумакова. – М.: МИА, 2006. – С. 116–160.
4. Martinez, E. Anesthetic management of heart and lung transplantation / E. Martinez, D. Nyhan // Heart and Lung Transplantation / W.A. Baumgartner, B. Reitz, E. Kasper, J. Theodore. – 2nd ed. – Saunders WBCo, Hardcover, 2002. – P. 171–179.
5. Quinlan, J.J. Anesthesia for heart, lung, and heart-lung transplantation / J.J. Quinlan, A.W. Murray, A. Casta // Kaplan's Cardiac Anesthesia / Ed. J.A. Kaplan, D.L. Reich, C.L. Lake, S.N. Konstadt. – 5th ed. – Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006. – P. 845–851.
6. Ramakrishna, H. Adult cardiac transplantation: A review of perioperative management. Part-I / H. Ramakrishna, D.E. Jaroszewski, F.A. Arabia // Ann Card Anaesth. – 2009. – Vol. 12. – N1. – P. 71–78.
7. Ozinsky, J. Cardiac transplantation – the anaesthetist's view: a case report / J. Ozinsky // S Afr Med J. – 1967. – Vol. 41. – N 48. – P. 1268–1270.
8. Observations during anesthesia for cardiac homotransplantation in ten patients / A.S. Keats, [et al.] // Anesthesiology. – 1969. – Vol. 30. – N 2. – P. 192–198.
9. Human cardiac transplantation / D.A. Cooley [et al.] // Circulation. – 1969. – Vol. 39. – N 5 (S. 1). – P. 13–12.
10. Anesthetic management in nine heart transplantations / Paiment B., [et al.] // Laval Medical. – 1970. – Vol. 41. – N 2. – P. 186–190.
11. Fernando, N.A. Anesthetic experience with cardiac transplantation / N.A. Fernando, R.L. Keenan, C.P. Boyan // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1978. – Vol. 75, N 4. – P. 531–535.
12. Большая с пересаженным донорским сердцем. Анестезиологическое обеспечение и послеоперационное ведение. Протокол 239-го заседания МНОАР от 23.05.87 / В.И. Шумаков, Э.М. Николаенко, Ю.К. Груздев [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 1988. – № 4. – С. 79.
13. Бунятян, А.А. Анестезиологическое обеспечение при трансплантации органов (сердце, сердце-легкие, печень) / А.А. Бунятян, Н.А. Трекова, А.В. Мещеряков // Введение в клиническую трансплантологию / Под ред. Б.А. Константинова, С.Л. Дземешкевича. – М., 1993. – С. 177–205.
14. Anesthetic management for cardiac transplantation in North America – 1986 survey / F.A. Hensley, D.E. Martin, D.R. Larach, M.E. Romanoff // J Cardiothoracic Anesth. – 1987. – Vol. 1, N 5. – P. 429–437.
15. Клинический опыт анестезиологического обеспечения трансплантации сердца / И.А. Козлов, И.Е. Пиляева, Ю.К. Груздев [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 1990. – № 3. – С. 3–9.
16. Хубутя, М.Ш. Некоторые аспекты трансплантации сердца. Первый собственный опыт / М.Ш. Хубутя, В.В. Соколов, С.Р. Гиляревский // Трансплантация органов и тканей в многопрофильном научном центре / Под ред. М.Ш. Хубутя. – М.: АирАрт, 2011. – С. 224–252.
17. Козлов, И.А. Анестезиолого-реаниматологическое обеспечение трансплантаций внутренних органов / И.А. Козлов, В.Х. Тимербаев, С.В. Журавель // Трансплантация органов и тканей в многопрофильном научном центре / Под ред. М.Ш. Хубутя. – М.: АирАрт, 2011. – С. 111–143.
18. Анестезиологическая тактика при трансплантации сердца после длительной консервации / И.А. Козлов, Д.В. Шумаков, Е.К. Морев, В.Н. Попцов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2003. – № 3. – С. 15–20.
19. Козлов, И.А. Ингаляционная окись азота при трансплантации сердца / И.А. Козлов, В.Н. Попцов // Анестезиология и реаниматология. – 1999. – № 5. – С. 9–14.
20. Длительная VNP-контролируемая терапия левосименданом при правожелудочковой недостаточности пересаженного сердца / И.А. Козлов, В.В. Соколов, В.Х. Тимербаев [и др.] // Материалы XI (выездной) сессии МНОАР, г. Голицыно, 26 марта 2010 г. – М., 2010. – С. 23.
21. Применение левосимендана в кардиоанестезиологии / Л.А. Кричевский, В.Ю. Рыбаков, О.Г. Гусева [и др.] // Общая реаниматология. – 2011. – № 4. – С. 60–66.
22. Никифоров, Ю.В. Патофизиология сердца и клиническая кардиоанестезиология / Ю.В. Никифоров, Л.А. Кричевский // Общая реаниматология. – 2012. – № 4. – С. 123–125.
23. Preoperative levosimendan decreases mortality and the development of low cardiac output in high-risk patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass / R. Levin, M. Degrange, C. Del Mazo [et al.] // Exp Clin Cardiol. – 2012. – Vol. 17, N 3. – P. 125–130.

Длительное применение эверолимуса в качестве одного из компонентов иммуносупрессивной терапии у реципиентов печени

М.Ш. Хубутия, В.Е. Сюткин, Н.К. Кузнецова, С.В. Журавель, М.С. Новрузбеков
ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ Москвы»
Контакты: Журавель Сергей Владимирович, sjuravel@rambler.ru

В статье освещен трехлетний опыт использования ингибиторов mTOR в схемах иммуносупрессивной терапии у пациентов после трансплантации печени.

Ключевые слова: трансплантация печени, иммуносупрессивная терапия, ингибиторы mTOR.

Long-term use of everolimus as a component of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients

M.Sh. Khubutia, V.E. Sjutkin, N.K. Kuznetsova, S.V. Zhuravel, M.S. Novruzbekov
Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow

This article presents a three-year experience with mTOR inhibitors in the schemes of immunosuppressive therapy in patients post liver transplantation.

Key words: liver transplantation, immunosuppressive therapy, inhibitors mTOR.

Введение

Одним из важных открытий в области иммунологии, совершенных в последние десятилетия, было обнаружение внутриклеточного регуляторного белка, связанного с рапамицином млекопитающих (mTOR). Эта протеинкиназа является важным путем регулирования нескольких биологических процессов, необходимых для клеточного деления, метаболизма и ангиогенеза. Поскольку mTOR интегрирует различные сигналы, полученные от воздействия множества факторов (в том числе от интерлейкинов 2 и 15), изменение его активности позволяет вмешиваться в течение различных патологических процессов. В последние годы активно изучается применение ингибиторов этого белка (которые сейчас чаще называют ингибиторами пролиферативного сигнала) – сиролимуса и эверолимуса (ЭВЕ) – при трансплантации солидных органов.

Большинство сведений об эффективности и побочных эффектах ингибиторов mTOR получено в исследованиях, проведенных у реципиентов почки; опыт применения этого класса препаратов у реципиентов печени ограничен [1]. Первые со-

общения о применении сиролимуса после трансплантации печени (ТП) позволяли предположить, что раннее включение этого препарата в схему иммуносупрессивной терапии увеличивает риск тромбоза печеночной артерии, ухудшает заживление ран и способствует увеличению летальности [2]. Результаты последующих исследований, в том числе ретроспективный анализ 688 реципиентов печени, получавших сиролимус, не подтвердили эти опасения [3].

Наиболее частым показанием к включению ингибиторов mTOR в схему иммуносупрессивной терапии является почечная недостаточность, которая развивается у 18–58% реципиентов печени через 5 лет после ортотопической ТП (ОТП) [4, 5]. При этом доза ингибиторов кальциневрина (ИК) уменьшается (так называемая минимизация ИК).

К другим показаниям к конверсии иммуносупрессивной терапии с ИК на ЭВЕ относится развитие злокачественных опухолей или профилактика их рецидива после ОТП. Изучаются возможности применения ЭВЕ при хроническом отторжении трансплантата, аутоиммунном гепатите трансплантата *de novo* и некоторых других состояниях.

Наиболее частым нежелательным явлением, наблюдавшимся у реципиентов солидных органов, получавших ЭВЕ, была гиперлипидемия. Ее пик приходился на 2–3-й мес после начала приема ЭВЕ, часто требовалось назначение препаратов, снижающих уровень холестерина. Миелосупрессия нехарактерна для ЭВЕ и встречалась в основном при назначении его высоких доз. После отмены препарата картина крови нормализовалась. Собственной нефротоксичности ЭВЕ не выявлено, однако показано усиление нефротоксичности циклоспорина при одновременном приеме этих препаратов без уменьшения дозы. При снижении дозы циклоспорина функция почек улучшалась.

В большинстве работ, посвященных изучению возможностей замены ИК на ЭВЕ, не выявлено увеличения частоты острого клеточного отторжения (ОКО). Только в 2 исследованиях, в которых отказ от ИК был слишком быстрым, авторы сообщают о частоте ОКО, составившей 7% и 10% [6, 7].

Цель исследования

Изучить эффективность и безопасность длительного применения ЭВЕ в схемах иммуносупрессивной терапии у реципиентов печени при одновременном снижении дозы ИК.

Пациенты и методы

В Московском центре трансплантации печени ЭВЕ в качестве одного из компонентов иммуносупрессивной терапии начали применять с августа 2010 г. За это время его назначили 24 реципиентам печени (19 мужчинам и 5 женщинам), перенесшим ОТП с марта 2007 по февраль 2013 г. В 15 случаях ОТП была проведена в связи с терминальными стадиями хронических вирусных заболеваний печени, вызванных *HCV* (14) и *HBV/HDV* (1), в 5 – в связи с алкогольной болезнью печени, а в 4 – в связи с аутоиммунными болезнями печени. Двум реципиентам, оперированным по поводу алкогольного цирроза, выполнена одновременная аллотрансплантация печени и почки (АТПП). Средний возраст пациентов при ОТП составил 51 (95% ДИ: 48; 54) год.

Показаниями к включению ЭВЕ в схему иммуносупрессивной терапии являлись: почечная недостаточность (16 реципиентов) и гепатоцеллюлярный рак – ГЦР (7 реципиентов, из которых у 4 имелись нарушения функции почек). У одной пациентки показанием к назначению ЭВЕ послужил демиелинизирующий процесс в голов-

ном мозге, проявившийся преходящей слепотой, который был расценен как осложнение терапии такролимусом. В данном случае назначение ЭВЕ сопровождалось полной немедленной отменой такролимуса, к иммуносупрессивной терапии был добавлен преднизолон (5 мг/сут). У остальных реципиентов после включения в схему иммуносупрессивной терапии ЭВЕ доза ИК была снижена.

На момент проведения анализа длительность приема ЭВЕ у 12 пациентов составила менее 12 мес. Остальные 12 реципиентов принимали ЭВЕ более года и были включены в анализируемую группу. Восемью пациентам ЭВЕ назначали в отдаленном посттрансплантационном периоде в сроки от 6 до 51 мес после ОТП (M=24,7; 95% ДИ: 10,0; 39,3 мес), у остальных 4 ЭВЕ использовали в течение 1-го мес после ОТП.

До назначения ЭВЕ 8 реципиентов в качестве основного компонента иммуносупрессивной терапии получали такролимус, 4 – циклоспорин. Препараты микофеноловой кислоты (МФК) к моменту конверсии иммуносупрессии получали 7 пациентов: 2 – после АТПП, 4 – в раннем послеоперационном периоде и один, оперированный по поводу первичного билиарного цирроза. После включения ЭВЕ в схему иммуносупрессивной терапии у всех, кроме одного реципиента, МФК была отменена (немедленно при конверсии – у 3 пациентов в отдаленном посттрансплантационном периоде; через 3–7 мес после конверсии – у 3 реципиентов в раннем посттрансплантационном периоде). Остальные 5 пациентов получали до конверсии монокомпонентную иммуносупрессию ИК.

ЭВЕ назначали в стартовой дозе 1–2 мг/сут (0,01–0,04 мг/кг) в два приема одновременно с ИК: в 10 и 22 ч. Целевая концентрация ЭВЕ в сыворотке крови, определяемая за 30 мин до приема препарата (C_0), составляла 5–12 нг/мл.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле Кокрофта-Голта (*Cockcroft-Gault*). Для сравнения двух связанных групп по количественным признакам применяли критерий Вилкоксона (*Wilcoxon*) для парных сравнений.

Результаты

После включения ЭВЕ в схему иммуносупрессивной терапии длительность наблюдения 12 реципиентов составила от 13 до 31 мес (медиана – 20 мес). Средняя доза такролимуса до назначения ЭВЕ была 3,75 (95% ДИ: 1,8; 5,7) мг/сут при медиане базовой концентрации 5 нг/мл. Доза циклоспорина

составила 150–300 мг/сут, т.е. 1,94–3,75 мг/кг, при базовой концентрации 79–262 нг/мл. После назначения ЭВЕ доза ИК была снижена. Средняя доза такролимуса составила 1,5 (95% ДИ: 0,4; 2,7) мг/сут при медиане C_0 – 1,65 нг/мл. Медианная доза циклоспорина в нашей группе больных на момент анализа была равна 125 мг/сут, медианная C_0 – 67,5 нг/мл.

Проводимая иммуносупрессивная терапия позволила предотвратить развитие тяжелого ОКО у всех реципиентов печени. Однако у пациентки, перенесшей ОТП в связи с первичным билиарным циррозом, после назначения ЭВЕ и снижения дозы такролимуса на протяжении 5 мес постепенно увеличивалась активность АЛТ и АСТ до 4-кратного уровня, что потребовало присоединения препарата МФК. После назначения МФК активность АЛТ и АСТ нормализовалась. Доза такролимуса была увеличена до поддержания C_0 около 5 нг/мл, после чего ЭВЕ был отменен. Пациентка чувствовала себя удовлетворительно в течение последующих 11 мес наблюдения. Дисфункция трансплантата, связанная с недостаточностью иммуносупрессии, развилась также у 3 больных, получавших противовирусную терапию препаратами пегинтерферона и рибавирина по поводу гепатита С. Нормализация активности АЛТ была получена только после увеличения дозы ИК с отменой ЭВЕ в 2 случаях, увеличения дозы ЭВЕ – в последнем случае. При дальнейшем наблюдении этого пациента ЭВЕ был заменен на МФК в связи с гиперлипидемией и афтозным стоматитом.

До назначения ЭВЕ функция почек была снижена у всех 12 реципиентов. Содержание креатинина в крови составляло 228 ± 86 мкмоль/л, а СКФ – $43,5 \pm 18,3$ мл/мин. Через 12 мес после минимизации ИК и назначения ЭВЕ содержание креатинина было $147,8 \pm 40$ мкмоль/л, а СКФ – $61,2 \pm 17,3$ мл/мин ($p < 0,005$). Пять реципиентов получали ЭВЕ более 2 лет. В этой подгруппе различия между исходным (207 ± 60 мкмоль/л) и наблюдаемым через 24 мес (166 ± 26 мкмоль/л) содержанием креатинина остались статистически значимы ($p = 0,04$). Через 24 мес после конверсии иммуносупрессии было зарегистрировано увеличение СКФ (с 49 ± 21 до 60 ± 18 мл/мин).

У 2 из 12 реципиентов, длительность наблюдения которых составила более 12 мес, на момент ОТП отмечен ГЦР. На момент проведения анализа признаков прогрессирования ГЦР не выявлено.

Изменения массы тела на фоне приема ЭВЕ у 9 реципиентов составили 1–5 кг, в 3 случаях наблюдалась значительная прибавка веса (7, 13 и

14 кг). Медиана индекса массы тела увеличилась на 1 (с 26,3 до 27,3) $\text{кг}/\text{м}^2$, что оказалось статистически значимо ($p = 0,04$).

Содержание холестерина в крови до назначения ЭВЕ составляло 3,8 (95% ДИ: 3,6; 4,1) мкмоль/л. К 12-му мес терапии ЭВЕ оно увеличилось до 5,25 (95% ДИ: 4,5; 6) мкмоль/л ($p = 0,02$). Содержание триглицеридов до назначения ЭВЕ составило 1,5 (95% ДИ: 0,9; 2) мкмоль/л. Через год после конверсии иммуносупрессии оно возросло до 2,9 (95% ДИ: 1,8; 4) мкмоль/л ($p < 0,05$). У 4 из 12 реципиентов на фоне длительного применения ЭВЕ уровень триглицеридов превысил 4,5 мкмоль/л. В связи с выраженной гиперлипидемией 5 пациентам был рекомендован фенофибрат в суточной дозе 145 мг, что позволило контролировать содержание липидов крови в пределах нормальных значений в 5 случаях. У одного пациента через 2 г. после назначения ЭВЕ уровень триглицеридов в крови превышал 9 (!) мкмоль/л, а холестерина – 8 мкмоль/л. Гиперлипидемия не поддавалась коррекции назначением розувастатина и фенофибрата. Уровень липидов нормализовался только после отмены ЭВЕ.

Ни в одном случае длительного приема ЭВЕ не наблюдалось клинически значимой протеинурии; следовая протеинурия отмечалась у 2 пациентов без тенденции к нарастанию.

Еще одним важным нежелательным явлением, возникшим на фоне приема ЭВЕ, явился афтозный стоматит. У 4 пациентов снижение дозы ЭВЕ и в 2 случаях отмена ЭВЕ привели к выздоровлению от стоматита. Ни в одном из наших наблюдений мы не выявили других причин развития стоматита, в том числе репликации вирусов герпетической группы.

Обсуждение

Эффективность иммуносупрессивной терапии у реципиентов, перенесших ОТП, обычно характеризуется частотой ОКО. В нашей небольшой группе больных после введения в схему ЭВЕ при одновременном снижении дозы ИК не было зафиксировано гистологически подтвержденных эпизодов ОКО. Вместе с тем у 3 реципиентов, получавших лечение интерфероном по поводу возвратной инфекции HCV трансплантата, наблюдалась дисфункция трансплантата, которая была связана с недостаточной иммуносупрессией. Эпизод дисфункции трансплантата, характеризовавшийся увеличением активности аминотрансфераз, отмечался также у пациентки, перенесшей

ОТП в связи с первичным билиарным циррозом. Биопсию печени не проводили, но во всех описанных случаях активность аминотрансфераз нормализовалась после увеличения дозы иммуносупрессивных препаратов.

Результаты исследований, в которых изучалась конверсия иммуносупрессивной терапии в отдаленные сроки после ОТП, неоднозначны. В наибольшем контролируемом клиническом испытании, включавшем более 600 реципиентов печени, не было выявлено улучшения фильтрационной функции почек после снижения дозы ИК и назначения сиролимуса [8]. Более того, последнее приводило к увеличению эпизодов ОКО. В другом проспективном исследовании конверсия иммуносупрессии на ЭВЕ с минимизацией ИК в отдаленные сроки после ОТП была признана безопасной, однако значительного улучшения функции почек также не было выявлено [9]. В оба исследования были включены реципиенты, средняя длительность наблюдения которых с момента ОТП составила более 3 лет.

Более обнадеживающей в плане сохранения функции почек является возможность минимизации ИК с одновременным назначением ЭВЕ в ранние сроки после ОТП. Так, *Masetti et al.* (2010), *De Simone et al.* (2012) изучали возможность очень ранней (30-е сут после ОТП) замены ИК на ЭВЕ [10, 11]. Частота ОКО через год после конверсии между группами реципиентов, получавших ИК и ЭВЕ, не различалась. В то же время функция почек заметно улучшилась, а частота хронической болезни почек тяжелой степени в группе больных, получавших ЭВЕ, была меньше, чем в группе сравнения, через 11 мес после рандомизации. *Fischer et al.* (2012) также подтвердили безопасность ранней (30-е сут после ОТП) минимизации ИК с одновременным назначением ЭВЕ в плане частоты ОКО, потери трансплантата и смерти реципиентов [12]. Однако убедительных результатов в плане нефропротекции через 11 мес после рандомизации при такой иммуносупрессивной терапии этим авторским коллективом получено не было.

Мы изучили возможность длительного (более года) применения ЭВЕ при одновременном снижении дозы ИК в небольшой группе реципиентов печени, в том числе у 2 реципиентов печени и почки, которые обычно нуждаются в более сильной иммуносупрессивной терапии. Из 12 пациентов, которые получали ЭВЕ более года, в 8 случаях его назначали в отдаленные сроки после ОТП, в 4 – минимизацию ИК проводили в течение 1-го мес после ОТП. Минимизация ИК с назначением ЭВЕ

в нашей небольшой группе реципиентов привела к улучшению функции почек через 12 мес после конверсии иммуносупрессии. Пять из 12 анализируемых пациентов получали ЭВЕ более 2 лет. Нефропротективный эффект сохранялся к 24-му мес.

Следует отметить ряд нежелательных явлений, часть из которых приводила к отмене препарата и пересмотру схемы иммуносупрессивной терапии. Так, у 2 реципиентов ЭВЕ был отменен через 2–5 мес после его назначения из-за развития стоматита, а еще у одного – из-за усиления протеинурии. Стоматит наблюдался у четверти наших реципиентов, не был связан с инфекционными и другими причинами и регрессировал после снижения дозы или отмены ЭВЕ. Симптоматическое лечение оказалось малоэффективным. При длительном приеме ЭВЕ на первый план выступали нарушения липидного обмена, в первую очередь триглицеридов. Через год после начала приема ЭВЕ содержание триглицеридов удваивалось, в половине случаев требовалось назначение фенофибрата, у одного пациента гиперлипидемия явилась главной причиной отмены ЭВЕ. *Levy et al.* (2006) сообщают о 7–10% частоте увеличения в крови уровня холестерина (>9,1 ммоль/л), наблюдавшейся независимо от суточной дозы ЭВЕ (1–4 мг) [13]. Сопоставимую частоту развития гиперхолестеролемии на фоне приема ЭВЕ отмечают также другие исследователи [6, 10]. При назначении плацебо в этих исследованиях частота увеличения содержания холестерина составляла 2–3%. Подробную информацию о частоте развития нежелательных явлений в группе из 240 реципиентов печени, получавших в течение года ЭВЕ, приводят *Saliba et al.* (2011). Они сообщают о повышении уровня в крови триглицеридов в 14,6% случаев, а холестерина – в 13,3%. Стоматит наблюдался авторами у 14,2% реципиентов [14]. В нашей группе больных мы не отметили клинически значимой протеинурии, развившейся после назначения ЭВЕ *de novo*, но у одного из реципиентов с мембранопролиферативным гломерулонефритом имело место увеличение протеинурии до нефротического уровня, что потребовало отмены препарата.

Заключение

Включение ЭВЕ в схему иммуносупрессивной терапии с одновременным снижением дозы ИК у реципиентов печени приводит к стойкому улучшению исходно нарушенной функции почек, которое сохраняется на протяжении 2 лет после конверсии иммуносупрессивной терапии. Одна-

ко значительное число нежелательных явлений, главными из которых служат нарушения липидного спектра и стоматит, приводят к необходимости отмены ЭВЕ у четверти пациентов. Особую осторожность следует соблюдать при проведении

противовирусной терапии гепатита С у больных, получающих иммуносупрессивную терапию, основанную на применении ЭВЕ с одновременным снижением дозы ИК.

Литература

1. Calcineurin inhibitor minimization protocols in liver transplantation / S.A. Farkas [et al.] // *Transpl Int.* – 2009. – Vol. 22. – N1. – P. 49–60.
2. Fung, J. Rapamycin: friend, foe, or misunderstood? / J. Fung, A. Marcos // *Liver Transpl.* – 2003. – Vol. 9. – N5. – P. 469–472.
3. A Decade of Experience Using mTor Inhibitors in Liver Transplantation / J. Campsen [et al.] // *J Transplant.* – 2011. – doi: 10.1155/2011/913094.
4. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ / A.O. Ojo [et al.] // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 349. – N 10. – P. 931–940.
5. Long-term renal function in liver transplant recipients and impact of immunosuppressive regimens (calcineurin inhibitors alone or in combination with mycophenolate mofetil): the TRY study / S. Karie-Guigues [et al.] // *Liver Transpl.* – 2009. – Vol. 15. – N9. – P. 1083–1091.
6. Conversion to everolimus monotherapy in maintenance liver transplantation: feasibility, safety, and impact on renal function / P. De Simone [et al.] // *Transpl Int.* – 2009. – Vol. 22. – N 3. – P. 279–286.
7. Rescue immunosuppression with mammalian target of rapamycin inhibitor drugs in liver transplantation / J.M. Martinez et al. // *Transplant Proc.* – 2010. – P. 42. – N 2. – P. 641–643.
8. Sirolimus conversion regimen versus continued calcineurin inhibitors in liver allograft recipients: a randomized trial / M.F. Abdelmalek [et al.] // *Am J Transplant.* – 2012. – Vol. 12. – N 3. P – 694–705.
9. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial / P. De Simone [et al.] // *Liver Transpl.* – 2009. – Vol. 15. – N 10. – P. 1262–1269.
10. Early withdrawal of calcineurin inhibitors and everolimus monotherapy in de novo liver transplant recipients preserves renal function / M. Masetti [et al.] // *Am J Transplant.* – 2010. – Vol. 10. – N 10. – P. 2252–2262.
11. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial / P. De Simone [et al.] // *Am J Transplant.* – 2012. – Vol. 12. – N 11. – P. 3008–3020.
12. A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin-inhibitors to everolimus after liver transplantation-PROTECT / L. Fischer [et al.] // *Am J Transplant.* – 2012. – Vol. 12. – N 7. – P. 1855–1865.
13. Safety, tolerability, and efficacy of everolimus in de novo liver transplant recipients: 12- and 36-month results / G. Levy [et al.] // *Liver Transpl.* – 2006. – Vol. 12. – N 11. – P. 1640–1648.
14. Conversion to everolimus in maintenance liver transplant patients: a multicenter, retrospective analysis / F. Saliba [et al.] // *Liver Transpl.* – 2011. – Vol. 17. – N 8. – P. 905–913.

Этические аспекты концепции смерти мозга

А.В. Пинчук¹, М.Г. Минина², В.Л. Виноградов¹

¹ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ Москвы»

² Московский координационный центр органного донорства

Контакты: Пинчук Алексей Валерьевич, avpin@rambler.ru

Авторами предпринята попытка обобщить взгляды и мнения ведущих отечественных специалистов по вопросам биоэтики и медицинской деонтологии относительно морально-этических проблем и вопросов, касающихся развития концепции смерти мозга и ее применения в современной медицине. Отмечено многообразие этических аспектов, связанных с использованием понятия «смерть мозга» в органном донорстве и клинической трансплантологии. Отражено официальное отношение к проблемам смерти мозга и пересадки органов со стороны представителей крупнейших мировых конфессий. В заключение авторы выразили собственное отношение к обсуждаемым вопросам как мнение специалистов, ежедневно сталкивающихся с проблемой смерти мозга в собственной клинической практике.

Ключевые слова: трансплантология, органное донорство, смерть мозга, запредельная кома.

Ethical aspects of the concept of brain death

A.V. Pinchuk¹, M.G. Minina², V.L. Vinogradov¹

¹ Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow

² Moscow Coordination Center of Organ Donation

The authors attempt to summarize views of leading russian experts in bioethics and medical deontology on the moral and ethical issues related to the development of the concept of brain death and its application in modern medicine. A variety of ethical issues associated with the use of the concept of "brain death" in organ donation and clinical transplantation is noted. The official attitude of representatives of the world's major faiths to the problems of brain death and organ transplantation is reflected. Authors express their own attitude to the issues discussed, as professionals facing daily with challenges of brain death in their own clinical practice.

Key words: transplantation, organ donation, brain death, ultraboundary coma.

Введение

Новые открытия в медицине, использование современной техники, высокоинформативные лечебно-диагностические исследования не только расширяют сферу профессиональных возможностей врача, но и ставят перед ним новые морально-этические вопросы. В середине прошлого века это привело к выделению биомедицинской этики в отдельную сферу деятельности. Одной из самых острых проблем стало появление потребности в новом определении смерти [4, 13].

Исторически критериями смерти человека считалось отсутствие самостоятельной деятельности двух систем организма: дыхательной и сердечной. Но с появлением ИВЛ, аппаратов искусственного кровообращения, позволивших поддерживать и замещать сердечно-легочные функции, ясные прежде признаки смерти стали более расплывчатыми [7, 8]. Возникли ситуации, когда у

человека, не способного самостоятельно дышать и реагировать на раздражители, благодаря работе механического респиратора может продолжаться сердечная деятельность и поддерживаться эффективное кровообращение. Считать ли такого человека живым? Отвечая на этот вопрос, наука приложила серьезные усилия, чтобы с этической точки зрения обосновать возможность нового определения смерти [9]. Поэтому полвека назад к традиционным историческим критериям добавился еще один – критерий смерти мозга.

Концепция смерти мозга основывается на понимании того, что на современном этапе технологического развития смерть человека – это необратимая деструкция критических систем организма. То есть нет систем ни сейчас, ни в будущем, не заменимых искусственными, биологическими, химическими или электронно-техническими системами. А действительно незаменимым является только мозг [3, 5]. Важно осознавать, что введение

нового критерия было обусловлено как необходимостью сделать возможным прекращение бессмысленного лечения пациентов со смертью мозга, так и появлением медицинских, юридических и моральных оснований для изъятия органов с целью трансплантации [8, 14]. До сих пор концепция смерти мозга продолжает развиваться, уточняться, совершенствоваться, и это происходит под непосредственным влиянием целей и задач трансплантологии [10, 11]. Первой страной, принявшей законодательство, формально признающее смерть мозга как свидетельство смерти человека, стали Соединенные Штаты Америки. В последующем в медицине и обществе большинства стран мира распространилась и законодательно закрепились следующая позиция: диагноз смерти мозга тождественен заключению о смерти пациента [6]. Сегодня в большинстве стран, в том числе и в России, смерть человека определяется как при утрате всех независимых функций сердца и легких, так и при необратимой потере всех функций всего головного мозга.

Концепция смерти мозга

Смерть мозга – это состояние, возникающее в клинической медицине при лечении критических состояний с применением современных методов реанимации, характеризующееся необратимой утратой всех функций головного мозга, включая стволовые, при работающем сердце [12]. По литературным данным, смерть мозга развивается в 4–8% случаев и длится не более 1–2 нед. Смерть мозга следует отличать от необратимой комы, так как в первом случае подразумевается разрушение всего мозга, а во втором – лишь декортикация [8, 9]. Смерть мозга является смертью как в этическом, так и в юридическом смысле; декортикация же не является и не должна приниматься за смерть [2].

Впервые клинический статус смерти мозга был описан французскими неврологами Пьером Моларом и Морисом Гулоном в 1959 г. под названием «запредельная кома», которое позже было изменено на современное [6]. Они определили запредельную кому как состояние тотальной гибели головного мозга, при котором с помощью реанимационных мероприятий искусственно поддерживаются насосная функция сердца, системное кровообращение и дыхательная деятельность, в совокупности создающие видимость жизни. В настоящее время под смертью мозга понимают патологическое состояние, связанное с тотальным

некрозом головного мозга, а также первых шейных сегментов спинного мозга, при сохранении сердечной деятельности и газообмена, обеспеченных с помощью непрерывной ИВЛ [12]. Фактическим синонимом смерти мозга является понятие *посткомы*, лечение которой бессмысленно. В практике патологоанатомов также использовался термин «респираторный мозг». Больной, у которого констатирована смерть мозга, фактически является трупом, в котором поддерживается жизнь, – *life-supported cadaver* [6].

На момент оформления концепции смерть мозга еще не была привязана к определению смерти человека. Изначально это понятие было сформулировано неврологами совершенно независимо от такой специальности, как трансплантология [1]. Однако по целому ряду причин этические вопросы смерти мозга неразрывно связаны с проблемами изъятия и пересадки органов. Так, уже в 1963 г. Александер, а в 1964 г. Амбурже впервые выполнили изъятие почек у доноров с бьющимся сердцем. В 1965 г. изъятие органов после мозговой смерти при обязательном согласии родственников погибшего было разрешено в США. В 1968 г. Министерство социальной защиты Франции также издало декрет, разрешающий изъятие органов в условиях мозговой смерти донора с лечебной целью. Аналогичное постановление в Великобритании было принято в 1967 г. Именно концепция смерти мозга с момента своего утверждения и легализации открыла новые возможности для стремительного развития трансплантации почек и особенно экстраренальных органов. Ведь при некоторых неизлечимых заболеваниях лишь трансплантация органов является единственным способом спасения пациента [3]. Операционный опыт показал, что органы, изъятые у трупа с констатированной биологической смертью, с уже необратимыми трупными изменениями, совсем не подходят для решения задач трансплантологии. Образно говоря, для пересадки нужно «живое» сердце [10]. А для этого оно должно быть изъято у донора с сохраненным системным кровообращением и адекватным органным газообменом. Поэтому в понятии смерти мозга, которое изначально возникло как клиническое для дифференциальной диагностики с коматозными состояниями, вскоре появились философские, богословские, моральные, профессионально-этические и юридические аспекты [6]. Некоторые из них до сих пор не утратили своей актуальности и продолжают оставаться предметом общественных дискуссий.

Философское наполнение концепции смерти мозга

В философском смысле появление понятия смерти мозга является продолжением вопроса разграничения, демаркации жизни и смерти человеческого индивида вообще, а в конечном счете – новой дефиниции, нового определения, новой формы констатации смерти человека как полного необратимого прекращения всех функций головного мозга, регистрируемого при работающем сердце и ИВЛ. Сложность проблемы смерти мозга, с философских позиций, состоит в том, что в конечном счете она представляет собой дилемму: для одних – это «еще делящаяся жизнь человеческого организма при протезированной функции дыхания и отсутствии признаков функционирования головного мозга», а для других – это «уже наступившая смерть человека как личности и даже как биологической индивидуальности, поскольку погиб его головной мозг, орган интеграции физиологических систем организма» [6].

После первой в истории клинической пересадки сердца Кристианом Барнардом в 1967 г. проблема философского обоснования и морального оправдания концепции смерти мозга и использования органов, полученных от доноров с сохраненным кровообращением, встала необычайно остро, а в США и вовсе приобрела безотлагательный характер. Дело том, что уже в 1968 г. ведущие американские кардиохирурги выполнили несколько десятков таких операций, за что на них обрушились шквал упреков и осуждение общественности. Необходимо отметить, что большинство выполненных трансплантаций оказались закономерно неудачными, поскольку эффективные средства профилактики отторжения появились лишь 12 лет спустя. В потоке критики хирургов, поддавшихся своеобразной спортивно-хирургической горячке, постоянно звучало обвинение, предъявленное годом ранее еще Барнарду. Оно заключалось в том, что с морально-этических позиций: нельзя оправдать использование для трансплантации такого органа, как сердце (которое должно биться до самого момента изъятия из грудной клетки донора); нельзя ценой жизни одного человека спасти жизнь другого. Отчасти поэтому в том же году были разработаны Гарвардские диагностические критерии смерти мозга, подтвержденные и уточненные впоследствии Сиднейской декларацией, в том числе и с этических позиций. Они и легли в основу юридических актов, легитимизирующих медицинскую практику вынесения

заклЮчения о смерти на основании констатации смерти мозга. В следующем десятилетии гибель головного мозга как целого была принята в качестве критерия смерти пациента уже в десятках стран [6].

Смерть мозга и религиозное мировоззрение

Противоречий в религиозной, моральной и медицинской оценке факта наступления смерти до этого момента не существовало. На протяжении многих столетий религия, общественная мораль и медицина дополняли друг друга, формируя траурные ритуалы, нормы захоронения и традиции. Так, например, христианский обычай отпевания и захоронения на третий день после смерти коррелирует разумному признанию возможности ошибок и исключает преждевременное захоронение в случаях мнимой смерти [10]. Медицинская диагностика смерти, связанная с констатацией факта прекращения дыхания и сердцебиения, была непротиворечиво связана с христианским пониманием сердца и дыхания как основ жизни. Большинство религий также испокон веков связывали понятие смерти с остановкой сердечной и дыхательной деятельности. В свою очередь необратимые последствия в виде трупных изменений у умершего не вызывали недоверия к медицинской констатации. Произшедшие изменения в определении момента смерти заставили представителей ведущих мировых конфессий сформулировать свое отношение как к вопросу смерти мозга, так и к неразрывно связанной с ним трансплантации органов [10].

Католическое христианство считает прекращение деятельности головного мозга критерием определения смерти человека, а концепция смерти мозга официально признана Римской католической церковью.

Во многих исламских странах смерть мозга принята в качестве критерия определения факта смерти организма, и после ее констатации разрешено прекращать интенсивную терапию. Такое решение основано на результатах работы Третьей международной конференции исламских юристов в 1986 г. и Четвертой сессии Совета Исламской академии юриспруденции, также одобрившей и разрешившей изъятие органов у человека после смерти мозга.

В православной церкви отсутствует однозначное мнение, является ли смерть мозга при сохраненной функции других систем организма основанием для признания человека умершим. В

Священном Писании смерть понимается как разрушение тела и души. Богословы утверждают, что разрушение тела отнимает от души основу ее существования, поскольку уже отсутствует функция мозга и нервной системы, через которые душа получает материал для жизни. Поэтому искусственное поддержание жизнедеятельности организма считается целесообразным, только когда существует надежда на продолжение жизни организма как целого. С этой стороны православная церковь признает диагностированную смерть мозга эквивалентной смерти человека и допускает прекращение ИВЛ [11]. С другой стороны, в «Концепции Российской Православной Церкви 2000 года» в главе по биоэтике оговаривается, что существующую презумпцию согласия на изъятие органов церковь считает недопустимым нарушением свободы волеизъявления человека. А при изъятии органов у только что скончавшихся людей должна быть исключена любая неясность в определении момента смерти, поскольку сокращение жизни одного человека через отказ от жизнеподдерживающих процедур с целью продления жизни другого – неприемлемо [13].

В иудаизме по данному вопросу также нет единодушия. Некоторые священнослужители единственным критерием признают исключительно сердечную деятельность. С этой точки зрения, пересадка сердца объявляется убийством и донора, и реципиента, так как в обоих случаях извлекается бьющееся сердце. Согласно второй концепции, жизнь человека заключается в жизнедеятельности мозга, поэтому пока не очевидно, что весь мозг разложился, остается возможность того, что человек жив. Еще одно мнение отличается от предыдущего тем, что констатация смерти мозга признается достаточным фактом для признания человека умершим. В этом толковании смерть мозгового ствола рассматривается эквивалентом талмудическому казусу о немедленной смерти при декапитации. Израильский раввинат в целом поддерживает именно эту точку зрения, на основании чего готовится законопроект, по которому смерть мозга будет устанавливаться комиссией из независимых врачей, юристов и специально подготовленных представителей раввинского надзора [6].

Отсутствие единого мнения по данному вопросу среди различных представителей даже одной и той же религии объясняет, почему же новые медицинские постулаты с большим трудом «адаптируются» в общественном сознании, для которого все еще очень странно и пугающе слышать сужде-

ния, что смерть уже констатирована, но человек все еще дышит, и сердце его все еще продолжает работать.

Смерть мозга и общественное мнение

Тесная связь религии, этики и медицины существует в мировой культуре тысячи лет. Задаваемая конкретной религией и традиционными культурно-нравственными ценностями, цель существования наполнялась конкретными поведенческими стереотипами и нормами морали. Особенностью современной интеллектуальной жизни является сосуществование различных, порой полярных морально-мировоззренческих ориентаций. Любого человека не может не озадачить обсуждение, пусть даже теоретическое, новых этических стандартов, понятий и терминов, сопровождающих практику современной медицины, таких как «дарение органов», «милосердное убийство», «искусственный отбор», «моральность трупного донорства». Обеспокоенность мирового сообщества проблемами, связанными с перспективами развития новых медицинских технологий, выражается и в том, что хотя критерий смерти мозга и принят в медицине, но не все в обществе его однозначно разделяют [9]. Это связано с традиционными представлениями людей о сердце как основе жизнедеятельности человека.

В настоящее время медицинская деятельность регламентируется двумя формами социального регулирования – моралью и правом. Диагноз смерти мозга устанавливается на основании целого комплекса объективных признаков, указанных в инструкциях по констатации, но в них речь идет только о клинических тестах. С этих позиций критерий смерти мозга как смерти человека морально уязвим [6]. В конечном счете моральное оправдание и общественное признание диагностики смерти мозга и неразрывно связанной с ней трансплантации органов зависят от уверенности в том, что органы будут изъяты у людей, которые действительно умерли в общественном понимании этого слова. Иначе говоря, часто произносимая фраза, что определение смерти есть медицинское решение, скрывает, что реальная констатация смерти, хотя и имеет медицинское и юридическое обоснование, в корне является общественным, а не научным понятием, сформированным культурными и религиозными убеждениями.

В контексте объективной логики медицинской науки смерть мозга не совсем корректно отождествлять с понятием «биологическая смерть».

Смерть мозга существует наряду с состояниями клинической и биологической смерти как особая реальность [8]. Возможно, из практических соображений было бы целесообразно не использовать выражение «смерть мозга», а употреблять слово «смерть» независимо от того, проводилась ли ИВЛ и как именно был установлен факт смерти. С другой стороны, выражение «смерть мозга» используется именно для того, чтобы объяснить, почему о человеке, у которого продолжается респираторная поддержка и сокращается сердце, говорят, что он умер.

Констатация смерти на основании смерти мозга все еще вызывает немало споров и опасений не только среди широкой общественности, но и в медицинской среде [7]. Чтобы обеспечить восстановление функции органов после трансплантации, потенциальный донор со смертью мозга требует такого же профессионального отношения к поддержанию его гомеостаза, как и пациент с перспективой выздоровления [3]. При этом складывается неоднозначное отношение медицинского персонала к донору, которого, с одной стороны, продолжают воспринимать как определенную личность, а с другой – вынуждены считать мертвым. Очень часто в подобной ситуации возникают эмоциональное раздвоение, дилемма у среднего медперсонала и даже у лечащих врачей. В таких случаях необходимо четко осознавать: при смерти мозга пациент перестает быть человеческой индивидуальностью.

Смерть мозга и профессиональная медицинская этика

Так можно ли изменять такую надежную константу биологической смерти, как кардиопульмональный критерий, столь очевидный, что им может воспользоваться любой фельдшер и даже простой человек? Мировой опыт свидетельствует: диагностика смерти мозга, если она выполняется без нарушения инструкций, абсолютно надежна [13]. Ни один больной в мире в этом состоянии не прожил больше нескольких дней; все такие больные обречены на остановку сердца в ближайшем будущем. Поэтому центр тяжести этических аспектов смерти мозга переносится в социальную плоскость. Надежность диагностики этого состояния зависит от уровня профессиональной подготовки врачей, оснащенности реанимационных отделений соответствующими средствами диагностики, соблюдения профессионально-этических стандартов и юридических норм специалиста-

ми, принимающими такого рода решения. Здесь следует подчеркнуть, что протокол констатации смерти мозга – одна из наиболее полно и тщательно регламентированных медицинских процедур, сводящая к возможному минимуму вероятность ошибочного заключения [7, 8].

Условием этически безупречной констатации смерти мозга является соблюдение трех условий, трех этических принципов: принципа единого подхода, принципа коллегиальности и принципа независимости [6]. Принцип единого подхода основан на соблюдении одинакового подхода к определению смерти мозга вне зависимости от того, будет ли впоследствии осуществлен забор органов для трансплантации. Принцип коллегиальности заключается в обязательном участии в диагностике нескольких врачей. Минимально допустимое количество – три специалиста. Это позволяет значительно уменьшить риск преждевременной диагностики и вероятность злоупотреблений. И наконец – принцип организационной и финансовой независимости бригад. В соответствии с ним в процессе участвуют три бригады, каждая из которых отдельно выполняет только свои функции. Первая – констатирует смерть, вторая – производит эксплантацию и третья – выполняет пересадку [5]. Финансирование бригад осуществляется по параллельным, никогда не пересекающимся потокам. Поощрение лечащих врачей в зависимости от количества пациентов с диагнозом «смерть мозга» недопустимо. Данный принцип закреплен юридически в Законе «О трансплантации», напрямую запрещающая трансплантологам и специалистам службы органного донорства участвовать в констатации смерти [3–5].

Смерть мозга и правовая регламентация

Вообще правовое определение смерти мозга представляет собой одну из важнейших проблем медицинской юриспруденции [11]. Стремительное развитие биомедицинских технологий диктует необходимость дать наиболее правильное определение смерти мозга, направленное на защиту интересов пациента. И от того, насколько точно в законе определяется это понятие, подчас зависит человеческая жизнь. Поэтому сегодня вопросам юридической регламентации смерти мозга во всех странах уделяется самое пристальное внимание.

Наибольший прогресс в законодательной детерминации смерти мозга достигнут в США – стране, где медицинская юриспруденция стандартизирована и регламентирована не меньше, а

то и больше, чем собственно медицинская помощь. Президентская комиссия по изучению этических проблем медицины еще в 1981 г. разработала и приняла «Унифицированное определение акта смерти», которое юридически обосновывает и законодательно закрепляет положение о смерти индивидуума, если имеет место необратимая потеря функции систем кровообращения и дыхания либо полная и необратимая утрата всех функций головного мозга, включая ствол, определенная в соответствии с принятыми медицинскими стандартами [12, 14].

Заключение

Необходимо отметить, что в большинстве своем споры и рассуждения об этичности концепции смерти мозга, ее моральной составляющей и философском наполнении постепенно остаются в прошлом. Специалисты и общественные деятели, политики и духовенство, принимавшие актив-

ное участие в дискуссиях общества на заданную тему, сегодня уже не поднимают подобных вопросов. Актуальным является решение практических проблем: совершенствования диагностики, унификации терминологии, выработки единых международных критериев и стандартов.

В то же время следует констатировать, что наше общество в целом не подготовлено к восприятию идеи донорства и трансплантации. Прежде всего, это обусловлено насаждением СМИ в сознание обывателя сенсационных, чаще всего непроверенных и непрофессионально освещенных фактов негативного характера. И это в громадной степени дискредитирует такое перспективное направление в медицине, как трансплантология. Поэтому именно в рамках этой отрасли медицины необходимы всестороннее освещение концепции, дальнейшее совершенствование ее правовых основ и терпеливое разъяснение ее кажущихся морально-этических противоречий самым широким слоям населения.

Литература

1. Галибин, О.В. Трансплантация органов: этические и юридические аспекты / О.В. Галибин, И.Г. Беляева // Качественная клиническая практика. – 2006. – № 2. – С. 24–28.
2. Гурвич, А.М. Стойкие вегетативные состояния и смерть мозга / А.М. Гурвич // Биомедицинская этика / Под ред. В.И. Покровского. – М.: Медицина, 1997. – С. 189–197.
3. Дземешкевич, С.Л. Биоэтика и деонтология в клинической трансплантологии / С.Л. Дземешкевич, И.В. Борогад, А.И. Гурвич // Биомедицинская этика / под ред. В.И. Покровского. – М.: Медицина, 1997. – С. 138–150.
4. Иванюшкин, А.Я. Профессиональная этика в медицине / А.Я. Иванюшкин. – М.: Медицина, 1990. – 224 с.
5. Введение в биоэтику / А.Я. Иванюшкин, В.И. Игнатьев, Р.В. Коротких [и др.] / М.: Прогресс-Традиция, 1998. – 381 с.
6. Иванюшкин, А.Я. Эволюция концепции смерти мозга в нашей стране / А.Я. Иванюшкин // Медицинское право и этика. – 2003. – № 1. – С. 43–53.
7. Смерть мозга при неврологических заболеваниях / Л.М. Попова, И.В. Мусатов, Н.И. Левченко [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 1980. – № 5. – С. 24–29.
8. Попова, Л.М. Нейрореаниматология / Л.М. Попова. – М.: Медицина, 1983. – 271 с.
9. Попова, Л.М. Этические проблемы, возникающие при диагностике смерти мозга / Л.М. Попова // Анестезиология и реаниматология, – 1992. – № 5–6. – С. 69–72.
10. Силуянова, И.В. Современная медицина и Православие / И.В. Силуянова. – М.: Изд-во Московского Подворья Свято-Троицкой Сергиевой лавры, 1998. – 292 с.
11. Силуянова, И.В. Биоэтика в России: ценности и законы / И.В. Силуянова. – М.: Философская мысль, 2001. – 192 с.
12. Диагностика смерти мозга / Под ред. И.Д. Стулина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 112 с.
13. Кэмпбелл, А. Медицинская этика / А. Кэмпбелл, Г. Джиллетт, Г. Джонс. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 400 с.
14. Уолкер, А.Э. Смерть мозга: Пер. с англ. / А.Э. Уолкер; Под ред. А.М. Гурвича. – М.: Медицина, 1988. – 288 с.

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 6. ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ*

6.1. Мы рекомендуем проводить биопсию перед началом терапии острого отторжения, за исключением случаев, когда биопсия будет существенно откладывать лечение (1C).

6.2. Мы предлагаем выполнять лечение субклинического и пограничного острого отторжения (2D).

6.3. Мы рекомендуем применять кортикостероиды для первоначального лечения острого клеточного отторжения (1D).

6.3.1. Мы предлагаем добавлять или возобновлять назначение преднизона в качестве поддерживающей терапии для пациентов, которые не получают стероиды, но имеют эпизоды отторжения (2D).

6.3.2. Мы рекомендуем использовать антилимфоцитарные антитела или ОКТ-3 для лечения острого клеточного отторжения, когда нет эффекта от применения кортикостероидов, а также при рецидиве острого клеточного отторжения (2C).

6.4. Мы предлагаем лечение антителоопосредованного острого отторжения путем одного или нескольких следующих методов с применением кортикостероидов или без них (2C):

- плазмаферез;
- внутривенное введение иммуноглобулинов;
- анти-CD20-антитела;
- антилимфоцитарные антитела.

6.5. Для пациентов, имеющих эпизоды отторжения, мы предлагаем добавлять микофенолаты (если больной их не получал) или азатиоприн, а также заменять азатиоприн микофенолатами (2D).

Вводная информация

Эпизод острого отторжения является следствием иммунного ответа реципиента с целью уничтожения трансплантата. Он имеет клеточное (лимфоциты) и (или) гуморальное (циркулирующие антитела) происхождение.

Острое отторжение клинически подозревается у пациентов при повышении уровня креатинина в сыворотке крови после исключения других причин дисфункции трансплантата (как правило, подтверждается биопсией).

Мы знаем, что с первых дней после трансплантации до начала эффективной иммуносупрессив-

ной терапии отсутствие противокризисового лечения неизбежно приводит к утрате трансплантата.

Таким образом, настоятельно рекомендуется проводить лечение эпизодов острого отторжения, кроме ситуаций, когда такое лечение считается угрожающим жизни или может причинить серьезный ущерб здоровью пациента.

Острое отторжение характеризуется снижением функции трансплантата в совокупности с детально установленными морфологическими критериями, выявляемыми при биопсии.

Субклиническое острое отторжение определяется присутствием гистологических изменений, характерных для острого отторжения на скрининговых или протокольных биопсиях, в случае отсутствия при этом клинических симптомов или признаков.

Острое клеточное отторжение – это острое отторжение, опосредуемое T-клетками и отвечающее на лечение кортикостероидами.

Пограничное острое отторжение характеризуется гистопатологическими изменениями, которые лишь вызывают «подозрение на острое отторжение», согласно классификации *Banff'99*.

Считается, что эпизод отторжения не дает ответа на лечение, если функция трансплантата не возвращается к базовому уровню после последней дозы противокризисовой терапии.

Антителоопосредованное отторжение характеризуется гистологическими изменениями, вызванными циркулирующей анти-*HLA* донор-специфических антител.

Следующие критерии обычно используют для определения, было ли острое отторжение вызвано антителами, специфическими для данного донора:

- 1) окрашивание перитубулярных капилляров C4d (четвертая фракция комплемента);
- 2) присутствие циркулирующих анти-*HLA* донор-специфических антител;
- 3) гистологические изменения, связанные с антителоопосредованным отторжением, включая (но не ограничиваясь этим) присутствие полиморфно-ядерных клеток в перитубулярных капиллярах.

Обоснование

- Некоторые причины нарушения почечной функции можно отличить от острого отторжения только методом биопсии.

* Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S21–S22.

- Лечение нарушения функции почечного трансплантата, которое не вызвано острым отторжением, дополнительной иммуносупрессивной терапией может оказаться небезопасным.

- Лечение субклинического острого отторжения, выявленного при протокольной биопсии, может улучшить выживаемость трансплантата.

- Большинство эпизодов острого клеточного отторжения является гормоночувствительным.

- Лечение рецидивирующего или гормонорезистентного острого клеточного отторжения антитимоцитарными антителами может продлить выживаемость трансплантата.

- Увеличение количества иммуносупрессивных препаратов после эпизода острого клеточного отторжения может предотвратить рецидив отторжения в дальнейшем.

- Лечение пограничного отторжения может продлить выживаемость трансплантата.

- Ряд мер может быть эффективным в лечении антителоопосредованного отторжения, включая плазмаферез, внутривенное введение иммуноглобулинов, анти-CD4-антитела, антилимфоцитарные антитела.

Хотя нет рандомизированных клинических исследований (РКИ), установивших, что проведение биопсии улучшает исходы предполагаемых острых отторжений, существуют альтернативные диагнозы, которые могут имитировать эпизоды острого отторжения.

Лечение полиомавирусной нефропатии в целом должно проводиться по другим принципам, чем терапия острого отторжения, например, с сокращением назначений иммуносупрессивных препаратов.

Таким образом, при возможности во избежание ненадлежащего лечения должно быть получено морфологическое подтверждение отторжения.

Некоторые центры используют протокольные биопсии для выявления и лечения субклинического острого отторжения.

В одном из РКИ при выявлении и лечении субклинического острого отторжения у пациентов ($N=72$), принимающих CsA, MMF и кортикостероиды, обнаружено улучшение функции трансплантата.

Однако в более крупном ($N=218$) мультицентровом РКИ у больных, получающих такролимус, MMF и кортикостероиды, проведение протокольных биопсий и лечение субклинического острого отторжения не привели к улучшению.

Наконец, в одноцентровом РКИ, охватившем 102 реципиента от живого донора почки (лечение

CsA [$N=96$] или такролимусом [$N=6$], MMF [$N=55$] или азатиоприном [$N=47$] и кортикостероидами), протокольные биопсии и лечение субклинического острого отторжения привели к улучшению функции трансплантата.

Неподтвержденные данные свидетельствуют о том, что при низкой распространенности клинических острых отторжений число больных с субклиническим отторжением может оказаться слишком малым для оправдания неудобства и стоимости протокольных биопсий.

Кортикостероидная терапия является наиболее часто используемым и первым методом лечения эпизодов острого клеточного отторжения. Хотя в большинстве случаев терапия кортикостероидами оказывается эффективной, доза и длительность такого лечения не были хорошо изучены в ходе РКИ.

Лечение, начинающееся с внутривенного введения 250–500 мг Солумедрола ежедневно в течение 3 сут, является распространенной практикой.

Лечение острого клеточного отторжения антителами к T-клеткам (ОКТ-3, ATG или ALG) оказывается более эффективным в восстановлении функции почек и предотвращении потери трансплантата, чем лечение кортикостероидами.

Систематический обзор позволяет сделать вывод о том, что лечение антителами связано с большей частотой побочных эффектов. Но не определено, перевешивает ли такой вред общие преимущества лечения антителами в сравнении с кортикостероидами.

Нет РКИ, изучивших, должна ли терапия антитимоцитарными антителами являться начальным методом лечения Banff'99 ПА или ПВ (сосудистого) отторжения в сравнении с кортикостероидами.

Низкая убедительность доказательств не демонстрирует преимуществ или вреда при выборе только между антителами или стероидами (см. Профиль доказательств во вспомогательной таблице № 39 по ссылке <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc>).

Исследования показывают, что применение поли- или моноклональных антитимоцитарных антител оказывается эффективным в лечении гормонорезистентного или рецидивирующего, опосредованного T-клетками, отторжения.

Возможно также, что добавление MMF к поддерживающей иммуносупрессивной терапии после эпизода отторжения или замена азатиоприна на MMF может предотвратить острое отторжение в последующем.

В одном из РКИ ($N=221$) изучали эффективность использования *ММФ* в сравнении с аза-тиоприном в лечении первого эпизода острого отторжения. Пациенты, получавшие *ММФ*, имели меньше последующих отторжений, и среди 130 больных, которые завершили исследование полностью, 3-летняя выживаемость трансплантатов была лучше в группе пациентов, принимавших *ММФ*.

Краткая информация о РКИ по замене аза-тиоприна на *ММФ*, с точки зрения лечения отторжения, предоставляется во вспомогательных таблицах №№ 40–41.

Остается спорным, нужно ли лечить пограничное острое отторжение. Нет РКИ, свидетельствующих о том, что лечение пограничных острых отторжений продлевает выживаемость трансплантата и что общие выгоды перевешивают вред.

Если функция трансплантата не возвращается к базовому уровню или если после успешного лечения острого отторжения снова наблюдается ухудшение почечной функции, то биопсия должна исключить дополнительное отторжение, *BKV*-нефропатию и другие причины дисфункции трансплантата.

Антитимоцитарные антитела (*ОКТ-3*, *ATG*, *ALG*) могут быть использованы для лечения гормонорезистентного или рецидивирующего отторжения. В таких обстоятельствах преимущества обычно перевешивают возможный вред.

Однако не существует достаточных доказательств, чтобы убедительно установить наилучший вариант лечения гормонорезистентного или рецидивирующего острого клеточного отторжения (см. Профиль доказательств во вспомогательной таблице № 38).

Большинство исследований, сравнивавших *ОКТ-3* с *ATG* или *ALG*, не имеют адекватных статистических данных, доказывающих различие в эффективности. Однако в одном РКИ показано, что *ATG* переносился пациентами лучше, чем *ОКТ-3*.

Если применение антилимфоцитарных антител в случае гормонорезистентного или рецидивирующего отторжения оказывается неэффективным, повторная биопсия должна исключить другие причины дисфункции трансплантата.

Для успешного лечения острого гуморального отторжения использовали терапевтические стратегии, включающие комбинации плазмафереза для удаления донор-специфических антител, внутривенное введение иммуноглобулина и применение моноклональных анти-*CD20*-анти-

тел (ритуксимаб) для подавления выработки донор-специфических антител. Однако оптимальный протокол для лечения острого гуморального отторжения еще предстоит найти. Действительно, нет РКИ с адекватной статистической убедительностью для сопоставления эффективности и безопасности этих различных терапевтических стратегий.

В одном РКИ, охватившем 20 реципиентов детского возраста, ритуксимаб продемонстрировал лучшую почечную функцию и улучшение морфологического состояния трансплантатов по данным биопсии в сравнении с лечением антитимоцитарными антителами и (или) кортикостероидами.

Безусловно, необходимы дополнительные исследования для определения оптимального варианта лечения острых гуморальных отторжений.

Научно-исследовательские рекомендации

Необходимо проведение дополнительных исследований, чтобы определить:

- улучшает ли общие результаты лечение пограничного острого отторжения;
- когда протокольные биопсии и лечение субклинического острого отторжения являются экономически эффективными;
- оптимальное лечение для отторжения, опосредованного антителами.

ГЛАВА 7. ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА*

7.1. Мы рекомендуем проводить биопсию почечного аллотрансплантата для всех больных с нарушением функции почечного трансплантата неясной этиологии для выявления потенциально обратимых причин (1С).

7.2. Для пациентов с хронической трансплантационной нефропатией (ХТН) и гистологическими признаками CNI-токсичности мы предлагаем сокращать, отменять или замещать ингибиторы кальциневрина (*Calcium Neurin Inhibitor – CNI*) (2С).

7.2.1. Для пациентов с ХТН, СКФ > 40 mL/min/1,73 m² и общей экскрецией белка в моче < 500 мг/г креатинина (или эквивалент протеинурии другими методами) мы рекомендуем заменять CNI ингибиторами пролиферативного сигнала (*mTORi*) (2D).

Вводная информация

Исторически сложилось так, что реципиенты с постепенно снижающейся функцией почечного аллотрансплантата, связанной с интерстициальным фиброзом и тубулярной атрофией канальцев (*IF/TA*), классифицируются как имеющие хроническое отторжение, или ХТН.

Однако эти диагнозы не являются специфическими, и семинар *Banff*[®] 2005 предложил использовать термин «хроническое повреждение аллотрансплантата» (*Chronic Allograft Injury – CAI*) во избежание ошибочного представления о том, что патофизиология и лечение этой сущности являются понимаемыми.

Причины *CAI* включают гипертонию, токсичность *CNI*, хроническое отторжение, опосредованное антителами, и др.

В целом смерть реципиента с функционирующей почкой составляет до 50% случаев утраты трансплантата.

Однако среди тех, кто возвращается на диализ или нуждается в повторной трансплантации, наиболее распространенной причиной утраты трансплантата является именно *CAI*, затем следуют острое отторжение и рецидив первичных заболеваний почек.

От умеренного до тяжелого *CAI* присутствует приблизительно у четверти реципиентов через 1 год после трансплантации и у 90% пациентов – через 10 лет после трансплантации.

CAI – это диагноз исключения, характеризующийся постепенным сокращением функции трансплантата не за счет рецидива болезни или других распознанных причин. Гистологически *CAI* опосредован интерстициальным фиброзом и *IF/TA*.

Другие признаки могут включать субклиническое отторжение, трансплантационную гломерулопатию или трансплантационную васкулопатию.

Обоснование

Почечная функция через 6–12 мес после трансплантации является результатом, на основании которого составляются отчеты большинства РКИ, посвященных иммуносупрессивной терапии.

Такие результаты представлены в соответствующих разделах настоящих методических рекомендаций.

Аналогичным образом, использование других лекарственных медикаментов (гипотензивных препаратов, статинов, антипротеинурических веществ) для профилактики развития и прогрессирования *CAI* обсуждается в соответствующих разделах настоящего руководства.

Некоторые причины *CAI* могут быть обратимыми.

Например, пациенты, у которых установлено острое отторжение, *BKV*-нефропатия или рецидив первичной почечной патологии в трансплантате, могут положительно отвечать на соответствующие им методы лечения. Поэтому важно, чтобы у больных, у которых подозревается *CAI*, по возможности проводили биопсию трансплантата.

Чаще всего, если нет рецидивирующей дисфункции трансплантата, биопсия покажет наличие *IF/TA* с другими признаками, соответствующими *CAI*, или без таковых. Иными словами, диагноз *CAI* является диагнозом исключения.

Остаются неясными роли *CNI*-токсичности, хронического антителоопосредованного отторжения и других иммунных и неиммунных механизмов повреждения. Результаты лечения *CAI* являются противоречивыми.

* Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S23–S24.

Отказ от *CNI* и (или) замещение

Хотя существует большое количество неконтролируемых исследований, описавших последствия отмены *CNI* у реципиентов с *CAI*, есть только два РКИ. В обоих РКИ *CNI* были заменены альтернативными иммуносупрессантами.

В исследовании «Ползуций креатинин», охватившем 143 реципиента, циклоспорин был заменен на *MMF*, и через 12 мес были оценены результаты.

Не было никаких различий в смертности, частоте утраты трансплантата, развития острого отторжения, инфекций или артериальной гипертензии между этими двумя группами.

Реципиенты, рандомизированные к *MMF*, имели небольшие улучшения в клиренсе креатинина ($+5,0 \text{ mL/min}$ [$+0,8 \text{ mL/s}$] vs. $-0,7 \text{ mL/min}$ [$-0,01 \text{ mL/s}$]) через 12 мес, но в 20% случаев клиренс креатинина не был измерен, а потому долгосрочное значение этого результата является неопределенным.

В ходе исследования «Хроническая утрата почечного аллотрансплантата» циклоспорин был заменен такролимусом у 186 реципиентов с умеренной ХТН (рандомизация 2:1). Базовые значения креатинина составляли $220 \text{ } \mu\text{mol/L}$, а результаты были оценены через 5 лет.

Не было никаких различий в смертности, утрате трансплантата, частоте развития острого отторжения, лимфоопролиферативных заболеваний, гипертензии, инфекционных или онкологических осложнений, а также в сроках лечения между этими двумя группами. Однако сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов, получавших такролимус, было меньше.

Через 5 лет креатинин сыворотки крови в группе принимавших циклоспорин вырос в среднем на $60 \text{ } \mu\text{mol/L}$ по сравнению с группой реципиентов, получавших такролимус.

В целом качество доказательств, оценивающих эффект замены *CNI* у пациентов с *CAI*, является низким, и существует неопределенность в отношении компромисса между преимуществами и вредом (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные таблицы №№ 42–44 по ссылке <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc>).

Замещение *CNI* на *mTORi*

Не проведены РКИ, которые бы изучили целесообразность перевода реципиентов с установленным *CAI* с приема *CNI* на прием *mTORi*.

Однако было выполнено одно РКИ, которое случайным образом распределило 830 пациентов с рассчитанной $\text{СКФ} > 20 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ для продолжения приема *CNI* ($N=275$) в сравнении с конверсией на сиролимус ($N=555$).

Больные были разделены на две группы на основе СКФ : в пределах $20\text{--}40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ($N=87$) и более $40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ($N=743$).

Совет безопасности и мониторинга данных остановил обследование пациентов с $\text{СКФ} = 20\text{--}40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, когда первичная конечная точка безопасности (острое отторжение, потеря трансплантата или смерть через 12 мес) была зафиксирована у 8 из 48 больных, получавших сиролимус, в сравнении с 0 из 25 пациентов, продолжавших прием *CNI* ($p=0,045$).

При уровне $\text{СКФ} > 40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ первичная конечная точка (изменения в базовых значениях СКФ через 12 мес) не различалась в двух группах, но более высокий уровень протеинурии был отмечен в группе реципиентов, принимавших сиролимус.

Таким образом, анализ этой подгруппы дает возможность предположить, что перевод пациентов с $\text{СКФ} = 20\text{--}40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ с *CNI* на сиролимус может оказаться вредным, а аналогичная конверсия больных с $\text{СКФ} > 40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ может не быть полезной.

Однако пациенты в этом исследовании не были отобраны по критерию наличия *CAI* как такового, и вполне возможно, что реципиенты с *CAI*, сохраненной функцией почек и низким уровнем протеинурии, тем не менее, могут получить определенные преимущества при переводе на прием другого иммуносупрессивного препарата.

Необходимы дополнительные исследования.

ФЕНОМЕН ДЕМИХОВА

«Конечная цель наших опытов – сделать возможной пересадку сердца и других органов у человека»

В.П. Демихов, 1959

Часть II. Становление экспериментатора (1916–1947). От сына крестьянина до студента-биолога (1916–1937)

С.П. Глянцев

НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва

Контакты: Сергей Павлович Глянцев, spglyantsev@mail.ru

Phenomenon of Demikhov

Part II. Emergence of the experimenter (1916–1947). From the son of the peasant to the student biologist (1916–1937)

S.P. Glyantsev

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

Владимир Петрович Демихов родился 5/18 июля 1916 г. в станице Ярыженская (в некоторых документах – Ерыженская) Ново-Аннинского уезда Царицынской губернии Российской империи (ныне – Ново-Николаевский район Волгоградской области Российской Федерации) в семье Петра и Домны (Доминики) Демиховых.

Интересно, что до выхода на пенсию свои именины, а равно и день рождения, Владимир Петрович отмечал 28 июля. Оно и понятно. В этот день (15 июля по старому стилю) Русская Православная Церковь празднует день памяти крестителя и покровителя Руси, Святого Равноапостольного Князя Владимира, имя которого при крещении получил новорожденный. Однако перед оформле-

«Биологизировать» страну – это значит, по-нашему, содействовать росту биологических наук, внедрять биологические знания в массы, оплодотворять биологической теорией хозяйственную практику, проверять теорию на этой практике.

Для этого нам нужны кадры зоо- и фитоинженеров, революционеров флоры и фауны, которые должны уметь перестраивать органический мир в интересах нашего строительства – ставить его на службу революции»

Б.М. Козо-Полянский,
декан биологического ф-та ВГУ, 1936

нием пенсии Владимиру Петровичу понадобилась точная дата его появления на свет. Запросив соответствующие органы, он получил справку, согласно которой он родился 18 июля. Но поскольку эта дата – старого стиля, то, отняв от нее 13 дней, получим 5 июля по Юлианскому календарю.

Церковь, где мальчика крестили и нарекли Владимиром, находилась на хуторе Куликовском, поэтому в его метрике местом рождения обозначен «хутор Куликовский». Этот хутор, расположенный неподалеку от станицы Ярыженской, был основан в 1859–1860 гг. братьями Куликовыми. Потому – Куликовский. А станица получила свое название от местности, на которой расположена, – Ярыжки. В 1871 г. близ хутора проложили желез-

ную дорогу, но станцию называли по имени станицы – «Ярыженская». Именно поэтому названия станицы и хутора оказались переплетены столь тесно, что в ряде источников о В.П. Демихове можно прочесть: «Родился на хуторе Куликовском» (или Кулики).

Отец Владимира Петровича, Петр Яковлевич, погиб в 1919 г. на Гражданской войне, когда сыну было 3 года, и мальчик его практически не знал. А Домна Александровна (по второму мужу – Наутова), которую до сих пор добрыми словами вспоминают односельчане, проживала на хуторе Куликовском вплоть до своей кончины в 1950-х гг. На местном кладбище она и похоронена.

Местность между Доном и Хопром, где находились Ярыженская, Ново-Аннинская, Ново-Николаевская и другие станицы, издавна была заселена казаками – вольными служивыми людьми, во всем полагавшимися только на самих себя. Впоследствии эти черты: свободомыслие, стремление служить, а не прислуживать, уверенность в себе и своих силах, надежда и опора на собственные знания и опыт – стали определяющими в характере В.П. Демихова.

На хуторе была семилетка, которую Володя Демихов окончил в 1931 г., после чего 15-летним пареньком начал трудиться слесарем-ремонтником на Сталинградском тракторном заводе, одновременно поступив в фабрично-заводское училище. Сталинград, бывший Царицын, был тогда одним из районных центров Нижне-Волжского края и располагался довольно далеко от Куликовского. Почему Володя выбрал этот город, где и у кого он там жил, мы не знаем. Возможно, у родственников по отцу или матери. Но известно, что, учась и работая в Сталинграде, В.П. Демихов помогал родителям, посылая часть заработанных денег домой. В июне 1933 г. без отрыва от производства он получил среднее образование¹, а спустя год по комсомольской путевке поступил на биологический факультет Воронежского государственного университета (ВГУ).

В том, что он хотел стать «революционером» фауны – зооинженером, скорее всего, сказались его крестьянские корни и детские впечатления от общения с домашними животными. Но ведь в будничестве он, несмотря на биологическое образование, скажет, что «в своей жизни он старался все делать для людей».

Тогда почему он не стал поступать в Воронежский государственный медицинский институт (ВГМИ), к тому времени уже образованный из медицинского факультета ВГУ? Этого мы не знаем. Может быть, потому, что, как вспоминал выпускник ВГМИ тех лет, профессор хирургии из Архангельска Г.А. Орлов, поступить в медицинский даже ему, городскому парню и комсомольскому секретарю, было в 1930-е гг. очень сложно. Уж очень сильными по преподавательскому составу и уровню преподавания были Воронежский (бывший Дерптский – Юрьевский) университет и его медицинский факультет.

Кафедра физиологии животных биофака ВГУ, на которой начал учиться Владимир, была создана незадолго до его поступления в вуз. По совместительству с заведованием кафедрой нормальной физиологии ВГМИ ее возглавлял профессор П.М. Никифоровский. Не случайно научная работа кафедры университета до 1938 г. почти целиком проводилась на базе кафедры мединститута, при которой были экспериментальная лаборатория и виварий. Потому-то на университетской кафедре долгое время не было ни специалистов-физиологов, ни научно-исследовательской тематики, что тоже сыграло свою роль в жизни Владимира Демихова.

Какими же научными исследованиями занимались обе кафедры? Считавший себя учеником старейшины физиологов мира академика И.П. Павлова, профессор П.М. Никифоровский и его сотрудники изучали деятельность центральной нервной системы у теплокровных животных. Естественно, что студенты – как медики, так и биологи – принимали в этих исследованиях самое активное участие. Их работой руководил ассистент университетской кафедры В.Л. Феддер².

А далее предоставим слово В.П. Демихову:

«Исходя из того, что сердце в естественных условиях является живым нагнетательным насосом, движущим кровь по всему организму, у нас возникла идея (курсив наш – С.Г.) попытаться заменить сердце механическим прибором (рис. 1).

Для этой цели нами в 1937 г. был сконструирован и изготовлен по размерам естественного сердца компактный прибор, состоящий из двух смежных мембранных насосов, которые выполняли функции двух желудочков сердца. Прибор помещался в грудную клетку собаки

¹ В личной карточке В.П. Демихова, заполненной им 2 декабря 1982 г. в ОК НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, указано, что среднюю школу он окончил в 1933 г. в г. Липецке.

² В 1951 г. в автобиографии В.П. Демихов напишет: «Научной работой начал заниматься с 1937 г.».

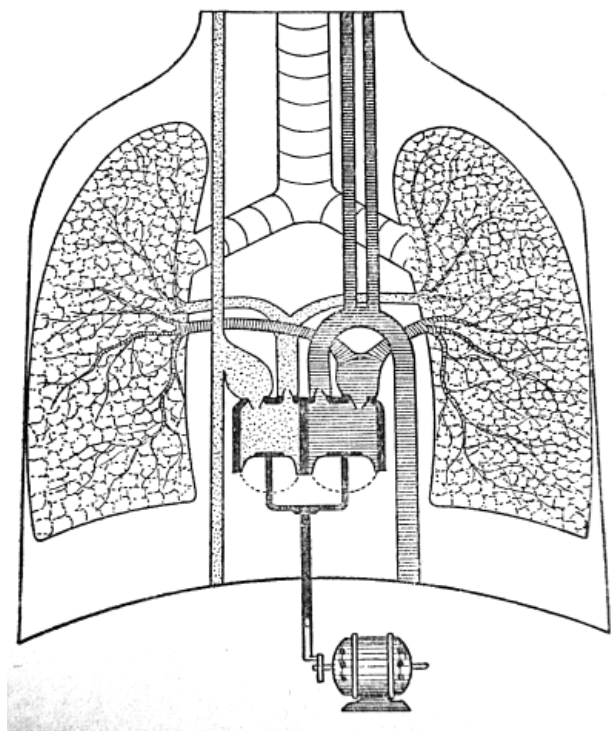


Рис. 1. «Схема замены сердца механическим прибором» (1938). Из: Демихов В.П. Пересадка сердца: это возможно? – М.: Знание, 1959. – С. 29.

на место удаленного собственного сердца; стержень от прибора выводился через грудную стенку наружу для приведения в движение его электродвигателем. Грудная клетка после выведения стержня зашивалась наглухо.

При испытании этого прибора на собаках в 1938 г. нам оказывали помощь ассистент кафедры физиологии В.Л. Феддер, студенты Н.П. Виноградов, Г.С. Иваненко, Л.Я. Ратгаузер и З.А. Приходько»³.

С точки зрения сегодняшнего дня, казалось бы, ничего особенного не произошло. Ну, создали студенты еще один физиологический прибор. Мало ли их было создано в вузах страны за десятки лет? Но это, если не знать, что до этого времени опытов по поддержанию жизни высших животных без сердца механическим устройством никто в мире еще не проводил.

Получается, что В.П. Демихов и сотоварищи были первыми. Сейчас это многократно повторено хирургами и историками и стало аксиомой. Однако, если мысленно перенестись в 1937 г., то сам

собой возникает вопрос, а с чего это вдруг у студента-биолога III курса провинциального университета вдруг возникла идея создать первое в мире имплантируемое механическое сердце? Ответа на него в доступной литературе мы не нашли, включая книгу В.П. Демихова, из которой мы взяли вышеприведенную цитату. Не увенчались успехом и наши поиски этого прибора в Воронежской медицинской академии, хотя в том, что он существовал, мы не сомневаемся. И тут возникает второй вопрос: а были ли у демиховского механического сердца прототипы?

Наши исследования показали, что созданию устройства могли способствовать два условия. Во-первых, до поступления в университет Владимир работал слесарем, а значит, имел навыки работы с металлом и конструирования различных механизмов. А, во-вторых, и это может показаться удивительным – на кафедре физиологии ВГМИ такой прототип был.

Дело в том, что кафедра изучала высшую нервную деятельность собак после их умирания и оживления по способу С.С. Брюхоненко, и нами совместно с Д.Т. Логиновым установлено, что профессор П.М. Никифоровский просил изобретателя прислать из Москвы в Воронеж свой аппарат. О том, что автожектор в Воронеж был послан, мы узнали из документов С.С. Брюхоненко, которые хранятся в Научном архиве РАН. Кстати, в Воронежской медакадемии о нем до сих пор сохранилась передаваемая из поколения в поколение легенда.

Идем далее. Очевидно, механическое сердце было создано в конце 1937 – начале 1938 г., в марте – апробировано, а 19 апреля 1938 г. на студенческой научной конференции ВГУ студент В. Демихов сделал доклад о своем изобретении. Спустя 18 дней заметка об этом появилась в университетской многотиражке «За научные кадры» (рис. 2), из которой следовало, что:

«Весьма интересное сообщение, вызвавшее шумное одобрение присутствующих, сделал тов. Демихов, студент-отличник IV курса <...> Тов. Демихов сконструировал очень оригинальный прибор, долженствующий заменить естественное сердце, лично его изготовил в мастерских ВГУ и вполне самостоятельно приступил к экспериментам на собаках <...> Следствием настоящей работы Демихова являются и вполне определенные результаты, зафиксированные в протоколе от 24 мар-

³ Демихов, В.П. Пересадка жизненно важных органов в эксперименте. – М.: Медгиз, 1960. – С. 187.

НАУЧНЫЕ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ

19 апреля состоялась конференция членов научных кружков биологического факультета. Конференция заслушала доклады студентов о проделанной ими научно-исследовательской работе.

Студентка-отличница V курса зоологов **Елисеева** исследовала питание беломорской сельди. Как известно, изучение условий питания имеет не только научно-биологический интерес, но и большое рыбохозяйственное значение. Выводы, которые делает в конце своего исследования т. Елисеева, являются вкладом в общую научно-исследовательскую работу кафедры по изучению ихтиофауны Ковденского залива.

Студент **Машкин** — отличник V курса, специальности высших растений, сделал сообщение «Дендрофлора Воронежского парка культуры и отдыха с интродукционной точки зрения». Его работа имеет научный и практический интерес: в смысле точного учета экзотических растений, так необходимых для наших социалистических городов. Исследование т. Машкина показывает, что многие экзоты с успехом могут быть и должны занять почетные места в наших городских садах, скверах и т. п., а некоторые из них, как, например, пробковый дуб, могли бы стать предметом промышленного использования.

Весьма интересное сообщение, вызвавшее шумное одобрение присутствующих, сделал т. **Демихов**, студент-отличник IV курса, специальность — генетика животных. Его работа была направлена на изучение вопроса искусственного кровообращения. Тов. Демихов сконструировал очень оригинальный прибор, должен-

ствующий заменить естественное сердце, лично его изготовил в мастерских ВГУ и вполне самостоятельно приступил к экспериментам на собаках. Тов. Демихов подробно рассказывает о методике экспериментов, о проведении операции. Следствием настойчивой работы Демихова являются и вполне определенные результаты, зафиксированные в протоколе от 24 марта: «В 6 ч. 15 мин. была констатирована смерть собаки, вызванная выключением естественного сердца (путем перевязки сосудов). Через 12 минут был включен прибор, заменяющий сердце и приводимый в движение от электромотора. Через 16 минут работы прибора собака стала проявлять вполне определенные признаки жизни (дыхательные, глазные и пр. рефлексы) вплоть до самого чувствительного рефлекса».

Дальше тов. Демихов останавливается на научном и практическом интересе, какой может иметь его работа при дальнейшей разработке, — изучение вопросов, связанных со смертью организма, операции сердца, анабиоз, действие фармакологических препаратов на отдельные системы животного организма и пр.

Студентка-отличница V курса, специальности низших растений, **Мирошникова** рассказала о своей работе «Семена как источник передачи бактериальной гнили корня тау-сагыза». Оказывается, это растение, имеющее колоссальное значение для добычи естественного каучука, иногда до 90 проц. поражается гнилостными бактериями. Над разрешением вопроса борьбы с гнилью работают многие ученые Советского Союза.

Естественно, что возник вопрос: не служат ли источником заразы сами семена тау-сагыза? Рядом экспериментов (очень кропотливых и трудоемких) т. Мирошникова доказывает, что бактериоз корня не передается через семена, но зараженные семена имеют плохую всхожесть (часто 40 проц.). Протравливание семян мышьяковистым препаратом значительно улучшает качество семян и их всхожесть. Урожай увеличивается в 11,2 раза.

Тов. **Каневская** — студентка V курса, генетики и селекции растений, сообщила о своей двухлетней работе над вишней. Биология цветения этого важного для разрешения кормовой проблемы растения до сих пор не выяснена. Разрешение задачи и взяла на себя т. Каневская.

Результатом ее работы явилось установление определенных периодов в зацветании, созревании способов опыления данного растения (что очень важно для селекционной работы).

Выступившие в конце заседания проф. К. К. Сент-Илер, проф. Б. М. Козо-Поллянский, проф. П. А. Успенский, доц. В. И. Бухалов, доц. Рудкий и доц. Черемисников отметили высокое качество докладов, их глубокий научный и практический интерес.

Проф. К. К. Сент-Илер, сказал, что «студенты получали соответствующую подготовку для зрелой научной работы, хорошо знакомы с литературой и имеют навыки самостоятельной научно-исследовательской работы».

Н. ВИНОГРАДОВ.

Рис. 2. Заметка из газеты «За научные кадры» Воронежского университета № 25 от 7 мая 1938 г. о создании студентом В. Демиховым имплантируемого механического сердца.

та: «В 6 ч 15 мин была констатирована смерть собаки, вызванная выключением естественного сердца (путем перевязки сосудов). Через 12 минут был включен прибор, заменяющий сердце и приводимый в движение от электромотора. Через 16 минут работы прибора собака стала проявлять вполне определенные признаки жизни (дыхательные, глазные и пр. рефлексы) вплоть до самого чувствительного рефлекса».

Дальше тов. Демихов останавливается на научном и практическом интересе, который может иметь его работа при дальнейшей разработке, — изучение вопро-

сов, связанных со смертью организма, операции сердца, анабиоз, действие фармакологических препаратов на отдельные системы животного организма и пр.⁴.

Обратите внимание: в заметке не сказано, как длительно прибор поддерживал жизнь собаки без сердца, и что он был имплантированным. Об этом В.П. Демихов сообщит гораздо позже. Но что все это значит?

⁴ Виноградов, Н. Научные работы студентов // За научные кадры. — 1938 (7 мая). — № 25. — С. 4.

Сформулируем наш первый вопрос иначе: откуда воронежский студент-биолог мог знать, на какое время можно прекратить кровообращение, чтобы затем поддержать его аппаратом, способным заменить сердце? Как он мог прогнозировать будущее своего изобретения для решения вопросов, связанных со смертью организма, операций сердца, анабиоза, действия фармакологических препаратов на отдельные системы животного организма и т.п., если, повторим, никто в мире до него этого не делал?

Однако все встало на свои места, когда мы сопоставили эти факты со следующим: «В то же время (имеется в виду апрель – май 1938 г. – С.Г.) о приборе [В.П. Демихова] на Областной конференции врачей Воронежской области сообщил С.С. Брюхоненко»⁵. А это значит, что не только студент В.П. Демихов и его товарищи были знакомы с аппаратом С.С. Брюхоненко, который к тому времени был на кафедре физиологии ВГМИ, но и сам его изобретатель, выдающийся физиолог, тогда – директор НИИ экспериментальной физиологии и терапии НКЗ СССР С.С. Брюхоненко находился в то время в Воронеже и был знаком и с талантливым студентом, и с его устройством.

Возможно также, что хорошо знавший С.С. Брюхоненко П.М. Никифоровский сообщил ему о созданном его студентом приборе и предстоящем докладе, и Сергей Сергеевич специально приехал в Воронеж. Отсюда легко прийти к выводу, что свой прибор В.П. Демихов создал по принципу автожектора, имея его перед глазами в качестве примера. Именно автожектор, по нашему убеждению, и стал прототипом первого в мире механического сердца. Идея его создания родилась у В.П. Демихова при знакомстве с научными публикациями С.С. Брюхоненко, которые так же, как и автожектор, наверняка были на кафедре. А с формулировкой научного и практического интереса, который студенческая работа могла иметь в будущем, предположительно ему помог С.С. Брюхоненко⁶.

Но давайте еще раз обратимся к описанию эксперимента. Даже для сегодняшнего студен-



Владимир Демихов – студент-отличник IV курса биологического факультета Воронежского университета (Воронеж, 1938)

та он довольно сложен. Ведь получается, что в 1937 г. студент IV курса В.П. Демихов: а) владел методами эфирного наркоза и искусственного дыхания (возможно, это обеспечивал В.Л. Феддер), торакотомии и препаровки сосудов корня сердца; б) хорошо знал методику применения редких в то время противосвертывающих препаратов и имел их; в) грамотно и быстро, в течение 5–6 минут, подключал канюли заполненного раствором Рингера прибора к камерам сердца и магистральным сосудам; г) обеспечивал работу прибора в грудной клетке со стержнем, выведенным наружу и прикрепленным к электромотору, не травмируя окружающие ткани.

⁵ Демихов, В.П. Пересадка жизненно важных органов в эксперименте. – М.: Медгиз, 1960. – С. 186 (сноска).

⁶ Прямых данных о встречах В.П. Демихова и С.С. Брюхоненко не имеется. Но на то указывает несколько обстоятельств:

1) заведующий кафедрой физиологии ВГУ П.М. Никифоровский был лично знаком с С.С. Брюхоненко, поскольку его письмо с просьбой прислать автожектор мы обнаружили в архиве Сергея Сергеевича; трудно также представить, чтобы С.С. Брюхоненко, послав в Воронеж автожектор, не поинтересовался проводимыми на кафедре опытами по оживлению собак и возобновлению у выживших условных рефлексов;

2) в 1960 г. Демихов писал, что с сообщением об изобретении им механического сердца летом 1937 г. Брюхоненко выступал на Обществе хирургов Воронежа; трудно представить, чтобы С.С. Брюхоненко выступил с сообщением о таком изобретении и не был знаком с изобретателем;

3) вскоре после своего выступления на студенческой конференции Демихов перевелся в МГУ, где одновременно с учебой в руководимом Брюхоненко институте приступил к работе над конструкцией кардиомассажера. Об этом Владимир Петрович тоже пишет в своей книге в 1960 г.

Согласитесь, что все это – на грани фантастики. Известно, что тогда он провел всего 3 опыта. Сколько времени собака подавала признаки жизни? В 1950 и 1959 гг. В.П. Демихов указал: «до 2,5 часов», в 1960 г. – «5 часов 30 минут». Какой цифре верить? И хотя в литературе на этот счет приводятся разные точки зрения, считаем, что в Воронеже оно равнялось 2 с половиной часам, а 5 с половиной часов работы относятся к аналогичным и более сложным приборам более позднего, «московского» производства.

Но самое главное: если автожектор С.С. Брюхоненко был экстракорпоральным устройством, то прибор В.П. Демихова – имплантируемым. И именно это не могло не удивить С.С. Брюхоненко. Думаем, что потому он и приехал в Воронеж. Ведь цель (поддержание жизни) и методика (имплантируемый прибор) опытов провинциального студента кардинально отличалась от его, ученого с мировым именем, цели (оживление организмов) и методик (экстракорпоральный аппарат). Поэтому полагаем, что в Воронеже у С.С. Брюхоненко и В.П. Демихова было несколько встреч и продолжительных бесед, во время одной из которых маститый ученый пригласил студента-четверокурсника в Москву. Почему мы так считаем?

Перед нами – копия документа из личного дела В.П. Демихова, хранящегося в архиве МГУ:

«Начальнику Управления [по делам] Высшей школы Наркомпроса Р.С.Ф.С.Р. от студентов биологического факультета Воронежского государственного университета Демихова В.П. и Ратгаузера Л.Я.

Заявление

Нами ведется научно-исследовательская работа в области физиологии животных с искусственным кровообращением целого организма. Эта работа имеет большое теоретическое и практическое значение. Для продолжения этой работы и приобретения необходимой практики необходим перевод на IV курс биофака Московского университета, т.к. специализация по физиологии животных в Воронежском гос. университете отсутствует⁷. Поэтому просим Вашего распоряжения о переводе нас в Московский университет. Мы являемся отличниками учебы. В общежитии не нуждаемся.

В. Демихов, Ратгаузер (подписи)
31 июля 1938 г.»

Внизу на документе – резолюция:

«Директору МГУ т. Бурягину. Со стороны Упр[авления] В[ысшей] Шк[олы] возражений к переводу В.П. Демихова и Ратгаузера не встречается. Можно принять на IV-к биофак без предоставления общежития. 31/VII. (Подпись)»

Обратите внимание на даты обоих документов. Полученная в день написания заявления положительная резолюция означает, что в конце июля 1938 г. Владимир Демихов и Лев Ратгаузер приехали из Воронежа в Москву и 31 числа принесли заявление в Наркомпрос. Нельзя исключить также, что накануне или ранним утром того же дня они приехали к С.С. Брюхоненко на Погодинскую улицу, где располагался его институт, под диктовку написали заявление (об этом свидетельствуют слова о том, что «работа имеет большое теоретическое и практическое значение»), а затем, после предварительного звонка Сергея Сергеевича в Управление Высшей Школы, отправились в наркомат.

В резолюции зачеркнута цифра «IV». По-видимому, ректор написал ее чисто автоматически, ибо та же цифра указана в заявлении В.П. Демихова и Л.Я. Ратгаузера. Но, скорее всего, только что перешедшие на V курс вчерашние четверокурсники просто ошиблись.

Но далее – еще интереснее. Окрыленные успехом, на следующий день ребята прибежали на Моховую в деканат биологического факультета, где на их заявлении появилась новая резолюция, охладившая пыл новоявленных «москвичей». Декан биологического факультета МГУ профессор С.Д. Юдинцев писал:

«Директору МГУ. Перевести невозможно ввиду полного отсутствия мест на каф[едре] физиологии животных. 1/VIII. Юдинцев»

Но либо декан не знал, с кем имеет дело, либо в ситуацию вмешался С.С. Брюхоненко. Иначе чем можно объяснить тот факт, что не имевший никакой другой протекции В.П. Демихов 1 сентября 1938 г. все-таки стал студентом V курса биологического факультета старейшего в России университета? Очевидно, перевели в Москву и Л.Я. Ратгаузера, но дальнейшие пути друзей разошлись.

Вскоре после того, как В.П. Демихов уехал из Воронежа, его первый учитель П.М. Никифоровский, был арестован. В 1938 г. кафедру физио-

⁷ Подготовка специалистов на кафедре началась в 1938–1939 гг., когда кафедрой стал заведовать проф. И.Н. Журавлев.

логии ВГМИ возглавил профессор Д.А. Бирюков, а кафедре физиологии ВГУ – профессор И.Н. Журавлев, который ее оборудовал и начал подготовку специалистов, отсутствием которой объяснил необходимость своего перевода в Москву В.П. Демихов.

Но прежде, чем описать его учебу в МГУ, подытожим период его пребывания в Воронеже. И, прежде всего, мировоззрение, с которым будущий зооинженер В.П. Демихов вступал во взрослую жизнь.

На чем основывались взгляды советского студента-биолога конца 1930-х гг., помимо коммунистической идеологии?

В первой части очерка мы рассмотрели основные положения мичуринско-лысенковской биологии и будем недалеко от истины, утверждая, что ее основные постулаты Владимир знал назубок. Мало того, что он был «студентом-отличником». Он еще и специализировался на генетике животных⁸.

Но все то, о чем мы писали выше, касалось, прежде всего, «передовой» столичной биологии и генетики. Может быть, в провинции было иначе? Чтобы окунуться в атмосферу Воронежского университета довоенного времени, перелистаем подшивку вузовской многотиражки тех лет.

Полагаем, что не раз и не два, а многожды студент В.П. Демихов слышал слова своего декана, члена-корреспондента АН СССР, директора НИИ биологии ВГУ, профессора Б.М. Козо-Полянского, ставшие эпиграфом данного раздела очерка:

«Биологизировать» страну – это значит, по-нашему (т.е. по-большевистски – С.Г.), <...> внедрять биологические знания в массы, оплодотворять биологической теорией хозяйственную практику, проверять теорию на этой практике.

Для этого нам нужны кадры зоо- и фитоинженеров, революционеров флоры и фауны, которые должны уметь перестраивать органический мир в интересах нашего строительства – ставить его на службу революции»⁹.

На наш взгляд, ключевыми словами этого политического, а иначе этот пассаж назвать сложно, лозунга были слова о необходимости перестройки органического мира в соответствии с требованиями пролетарского государства. Но возможно ли это? – спросит читатель. Конечно. Для этого были еще три постулата. Первый в устах Б.М. Козо-Полянского звучал так: «...законы физики и химии

<...> отступают на задний план перед особенными, высшими, чисто биологическими законами». Второй: «Задача биологии – найти эти биологические законы, иначе говоря, вскрыть особую диалектику, присущую живой материи». А эта задача, в свою очередь, должна быть решена под третьим лозунгом: «Практикой должен доказать человек правильность своего мышления»¹⁰.

Эта исключительность, мы бы даже сказали «вседозволенность» биологии и ее «особенных» законов, постулированная под общим лозунгом «Выковать новые кадры большевиков!», ставила советских биологов в особое положение первопроходцев, призванных изменить органический мир так, как того требует пролетарская революция, не считаясь с законами физики и химии.

Как легко заметить, здесь нет прямых экивоков в сторону «вейсманистов-морганистов», но косвенно говорится о том же: не надо заниматься теоретическими умствованиями, надо действовать и, как И.В. Мичурин, практикой доказывать свою правоту. Как все это созвучно тому, чем на протяжении 20 с лишним послевоенных лет будет заниматься В.П. Демихов, своей практической трансплантологией опровергая постулаты теоретической иммунологии!

Отметим, что в другой заметке Б.М. Козо-Полянский среди «миросозерцательных» проблем «философского значения» ставил перед студенчеством проблему познания «механизма жизни». Не могла ли такая максима стать идейным толчком к созданию В.П. Демиховым механического сердца?

Однако не будем утрировать. В то время перед советской биологией стояли и сугубо научные вопросы изучения зарождения жизни, ее истории «от амебы до обезьяны», происхождения человека и др. Но вот только все они рассматривались, прежде всего, с точки зрения их нужности революции. Так что механическое сердце, способное продлевать жизнь животного без сердца (а в перспективе и человека), было революции очень нужно. Вспомните слова из песни о летчиках – сталинских соколах:

«Нам Сталин дал стальные руки-крылья,
А вместо сердца – пламенный мотор!»

Перечислим учителей В.П. Демихова, преподавателей биологического факультета ВГУ, проводивших в жизнь лозунги своего декана. Помимо

⁸ Виноградов, Н. Научные работы студентов // За научные кадры. – 1938 (7 мая). – № 25. – С. 4.

⁹ Козо-Полянский, Б.М. Биологический факультет // За научные кадры. – 1936 (25 июня).

¹⁰ Там же.

Б.М. Козо-Полянского (морфология и систематика высших растений), это – профессора А.М. Сигрианский (морфология и систематика низших растений), Н.А. Успенский (генетика и селекция растений), И.Д. Буромский (микробиология и физиология растений), потомок *E.-J. Saint-Hilaire* К.К. Сент-Илер (зоология беспозвоночных животных), Я.П. Щелкановцев (зоология позвоночных животных), О.А. Иванова (генетика и селекция животных), П.М. Никифоровский (физиология животных), С.Е. Пучковский (гистология и эмбриология), доцент Н.Н. Конаков (энтомология животных), а также доценты Трофимов, И.А. Руцкий, Е.А. Свердлов и др.

Отмечая работу кафедр биофака в преддверии XIX годовщины Октябрьской революции (1936), доцент Трофимов сообщил, что «положительным моментом является стремление и готовность всех кафедр к вовлечению студентов в научную работу <...> Остается пожелать, – заключил он, – чтобы наши студенты проявили встречную инициативу»¹¹. Возможно, что создание механического сердца В.П. Демиховым было как раз из разряда таких «встречных инициатив».

Напоминанием о времени, в котором он учился, является также заметка под названием «Пособник реставраторов капитализма», опубликованная в газете «За научные кадры» 27 марта 1937 г. Речь в ней идет о разоблачении «двурушника» и «троцкистского агента» Щербакова. Думаем, что его исключением из университета дело не кончилось. Но бдительным коллегам этого было мало. Оказалось, что некий доцент Хроменко «в клубе научных работников» восхвалял «главаря шайки бандитов..., наймита фашизма, ...предателя народа... Иуду Троцкого». За это Хроменко был тут же заклеен как «враг партии и всего нашего народа». Более того, этот, очевидно, смелый и порядочный человек на собрании еще и защищал Щербакова и дру-

гого «троцкистского агента» профессора Уткина. А когда выяснилось, что Хроменко когда-то служил в Белой армии, судьба еще одного «контрреволюционера» была решена¹².

В заметке из той же газеты от 17 мая 1937 г., где был разоблачен еще один враг народа – Филиппов, как напоминание о недремлющем революционном оке – грозная фраза:

«Часть лекторов не увязывает содержание предмета с вопросами социалистического строительства, <...> что нередко приводит к апологетике буржуазной науки, к восхвалению работ иностранных ученых»¹³.

Так что, говоря о естественно-научном мировоззрении студента-биолога В.П. Демихова, с большой долей уверенности мы можем утверждать, что оно было таким же, как и большинства его преподавателей и товарищей-студентов, – мичуринско-лысенковским в общем и козо-полянским в частности. И это – не упрек будущему выдающемуся ученому. Это – констатация факта, лежащего на одной чаше весов. А на другой – сломанные судьбы кольцовых, вавиловых, щербаковых, уткиных, филипповых и иже с ними выпускника Военно-медицинской академии 1907 г., доктора биологии с дореволюционным стажем, первого учителя В.П. Демихова профессора Петра Михайловича Никифоровского. Исходя из вышесказанного, мы убеждены, что волонтаристское лысенковско-мичуринское воспитание, отрицающее генетические различия в биологии и приветствующее насилие человека над природой, сыграло в последующей жизни нашего героя немалую роль.

Но тогда над ним было еще абсолютно безоблачное московское небо.

(Продолжение следует)

¹¹ Трофимов. О работе кафедр биофака // За научные кадры. – 1936 (29 октября).

¹² П.В. Пособник реставраторов капитализма // За научные кадры. – 1937 (27 марта).

¹³ Обеспечить высокий идейно-политический уровень лекций // За научные кадры. – 1937 (17 мая).

Памяти профессора АЛЕКСАНДРА АЛЕКСАНДРОВИЧА ВИШНЕВСКОГО

(25.12.1939 – 30.05.2013)

30 мая 2013 г. на 74-м году ушел из жизни потомственный российский хирург Александр Александрович Вишневский.

Семейные традиции определили выбор профессии А.А. Вишневского: в 1963 г. он окончил I Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова. В 1968 г. защитил кандидатскую диссертацию, посвященную особенностям клеевого соединения мягких тканей в хирургии. Параллельно с этим исследованием А.А. Вишневским были начаты работы по использованию лазеров в клинике. Эти работы легли в основу докторской диссертации по теме «Возможности использования оптических квантовых генераторов в хирургии», которая была успешно защищена в 1973 г. Еще через год исследования применения лазерных технологий в эксперименте и клинике принесли А.А. Вишневскому премию научно-технического творчества молодежи. В 1976 г. ему было присуждено звание профессора.

Почти 40 лет Александр Александрович возглавлял отделение торакальной хирургии Института хирургии им. А.В. Вишневского. За это время им был разработан ряд методов эндоскопических операций в торакальной хирургии, а предложенный им в 1977 г. аппарат для наложения линейного скобочного шва на органы и ткани стал прототипом для многих аппаратов такого рода не только на родине, но и за рубежом.

Им были внедрены и различные методы хирургического восстановления кровотока по системе верхней полой вены у онкологических больных. Впервые в нашей стране Александр Александрович занялся разработкой и внедрением в широкую клиническую практику реконструктивно-восстановительных операций на молочной железе. Его работы в этом направле-



нии привели к переоценке данной проблемы. В дальнейшем он перешел к исследованию возможностей различных методов кожной и мышечной пластики на фиксированных сосудистых ножках в торакальной и пластической хирургии и начал регулярное лечение пациентов с хроническим остеомиелитом грудины и ребер и перихондритом различной этиологии. Под руководством А.А. Вишневского были выполнены первые в нашей стране работы по изучению роли

анаэробного компонента у больных с абсцессами легких и начато использование метронидазола в клинике при полостных образованиях легких.

А.А. Вишневским исследованы возможности хирургического лечения при эмфиземе легких, что позволило ему впервые в нашей стране выполнить редукцию объема легочной ткани при диффузной эмфиземе легких.

За свою работу он был удостоен Государственной премии РСФСР и премии Правительства РФ.

А.А. Вишневский умело сочетал организаторскую, педагогическую и лечебную работу. Особое внимание Александр Александрович уделял работе с молодыми кадрами, он являлся руководителем научной и клинической школы династии Вишневских, успешно разрабатывающей новые методы хирургического лечения больных с заболеваниями легких, органов средостения, молочной железы.

Под его руководством выполнены и защищены 35 кандидатских и 4 докторских диссертаций.

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

К 80-летию профессора Эдуарда Михайловича Балакирева

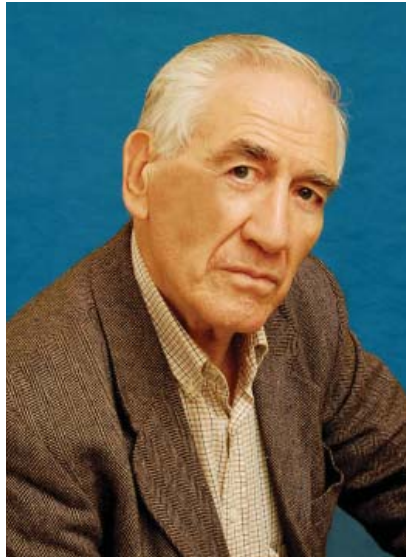
Редакция журнала «Трансплантология» поздравляет с 80-летием ученого и организатора здравоохранения, внесшего большой вклад в развитие отечественной трансплантологии и в подготовку кадров.

Работая в Научно-исследовательском институте трансплантологии и искусственных органов (НИИТиО) Минздрава СССР, Э.М. Балакирев в полной мере раскрыл свой талант организатора здравоохранения, способного не только определять, планировать и выполнять сложные исследования, но и прогнозировать дальнейшее развитие здравоохранения, а также определять приоритетные направления для последующего внедрения их в клиническую практику, способствовать созданию в нашей стране новых центров специализированной медицинской помощи. Он является одним из авторов концепции развития трансплантологии и искусственных органов в России и Закона Российской Федерации «О трансплантации органов и тканей человека», принятого Верховным Советом Российской Федерации в 1992 г.

Научные интересы Э.М. Балакирева были сосредоточены на изучении эпидемиологии хронической почечной недостаточности (ХПН), прогнозировании ХПН при различных типах хронического гломерулонефрита, на изучении факторов, влияющих на выживаемость больных и трансплантата после пересадки трупной почки, потребностей в программном гемодиализе и трансплантации почки больным в терминальной стадии ХПН, а также на организации трансплантологической помощи нефрологическим больным.

Э.М. Балакирев участвовал в разработке многих нормативных документов, методических рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с гломерулонефритом, а также по диспансеризации и социальной реабилитации больных после аллотрансплантации почки, способствовал их внедрению в практическое здравоохранение.

За 30 с лишним лет работы в НИИТиО Минздрава РФ Э.М. Балакирев активно занимался вопросами организации трансплантологической помощи в стране. Под его руководством и при его непосредственном участии была организована сеть региональных центров по пересадке почки и оказывалась повседне-



вая организационно-методическая помощь. В течение 20 лет он был руководителем научно-учебного центра и обеспечивал подготовку специалистов. За эти годы специализацию в данном центре прошли свыше 700 врачей из различных регионов нашей страны и ближнего зарубежья. Ученики профессора Э.М. Балакирева возглавляют ряд центров трансплантации почки (в Санкт-Петербурге, Волгограде, Кишиневе и др.)

С 2006 г. проф. Э.М. Балакирев работает главным научным сотрудником в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, занимаясь организацией трансплантологической помощи. Свою научную работу Э.М. Балакирев успешно совмещает с педагогической деятельностью, щедро делится своими знаниями с

молодыми врачами из различных регионов нашей страны.

Э.М. Балакирев является автором 10 монографий и более 300 печатных работ, опубликованных в отечественной и зарубежной печати.

Э.М. Балакирев является членом правления Межрегиональной общественной организации «Общество трансплантологов», членом редколлегии научных журналов «Трансплантология» и «Вестник трансплантологии и искусственных органов».

За большой вклад в развитие отечественной трансплантологии и подготовку кадров Э.М. Балакирев был награжден орденом «Дружба» и тремя медалями, а Российской академией естественных наук – серебряной медалью академика И.П. Павлова «За развитие медицины и здравоохранения». В 2006 г. он стал лауреатом премии Правительства г. Москвы в области медицины за разработку новых подходов к профилактике и лечению гепатитов В и С у больных с ХПН, получающих заместительную почечную терапию.

Сотрудники Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Межрегиональной общественной организации «Общество трансплантологов», редакции журнала «Трансплантология» поздравляют Вас, Эдуард Михайлович, с 80-летием со дня рождения и 55-летием научно-практической деятельности и желают Вам от всей души доброго здоровья, счастья и успехов, а главное – всегда сохранять присущий Вам энтузиазм, энергию, оптимизм, юмор и стремление к совершенствованию!

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!

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

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

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

Титульные данные должны содержать:

- название статьи;
- ФИО авторов с указанием ученой степени (проф. И.И. Иванов) и места работы;
- полное название учреждения и его местонахождение;
- точный адрес одного из авторов (с указанием имени и отчества, телефона, e-mail);
- подписи всех авторов.

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

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

Текст набирается 12-м кеглем через 1,5 интервала, с полями не менее 2 см в текстовом редак-

торе *Microsoft Word* либо в другом аналогичном текстовом редакторе, но с сохранением в формате *.doc*, *.docx*, *.txt*.

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

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

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

– наличие иллюстраций только в текстовом файле недопустимо;

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

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.

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

Примеры оформления литературных источников:

Статья в журнале с одним автором:

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

Статья в журнале с двумя авторами:

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

Статья в журнале с тремя авторами:

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

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

Статья в журнале с четырьмя авторами и более:

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

Диссертация:

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

Монография:

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

Глава из книги:

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

Информация в библиографических ссылках должна включать следующее:

Статьи: фамилия, инициалы автора; название статьи с сохранением орфографии и отметок ори-

гинала; название журнала соответственно аббревиатуре *Index Medicus* или его полное название, если аббревиатуры в *I. M.* нет; год выпуска, том, номер, страницы (начало и конец статьи).

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

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

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

Статьи, присланные в журнал рецензируются.

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

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

Научно-практический журнал
Формат 60x90/8. Объем 6,5 п. л. Тираж 1000 экз.

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