

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

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

в н о м е р е :

*Инфекции
в трансплантологии*

*Возвратная HCV-инфекция
после трансплантации печени*

Эхинококкоз

*Коррекция углеводного обмена
при трансплантации почки*

*Радионуклидные исследования
в трансплантологии*

*Аутотрансплантация тканей
(клинический случай)*

*KDIGO 2009 – руководство
по ведению пациентов
с пересаженной почкой*

Страницы истории

2 '10

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

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



Межрегиональная общественная организация
«Общество трансплантологов»



Региональная общественная организация
«Общество трансплантационных координаторов»

ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЕ
КООДИНАТОРЫ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

проф., д.м.н. М.Ш. Хубутия

Заместитель главного редактора
проф., д.м.н. А.В. Чжао (Москва)

Ответственный секретарь
к.м.н. О.И. Андрейцева (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

проф., д.м.н. Э.М. Балакирев (Москва)

акад. РАМН Л.А. Бокерия (Москва)

проф., д.м.н. А.В. Ватазин (Москва)

проф., д.м.н. Э.И. Гальперин (Москва)

член-корр. РАМН С.В. Готье (Москва)

проф., д.м.н. Д.А. Гранов (Санкт-Петербург)

акад. РАМН М.И. Давыдов (Москва)

проф., д.м.н. С.Л. Дземешкевич (Москва)

проф., д.м.н. М.М. Каабак (Москва)

проф., д.м.н. Э.Ф. Ким (Москва)

член-корр. РАМН И.Д. Кирпатовский (Москва)

к.м.н. М.Г. Минина (Москва)

проф., д.м.н. Я.Г. Мойсюк (Москва)

проф., д.м.н. Н.А. Томилина (Москва)

проф., д.м.н. В.Б. Хватов (Москва)

Научный редактор

к.м.н. И.А. Курмуков (Москва)

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. M.Sh. Khubutia

Deputy Editor-in-Chief
Prof. A.V. Chzhao (Moscow)

Editorial Manager
O.I. Andreitseva (Moscow)

EDITORIAL BOARD

Prof. E.M. Balakirev (Moscow)

Prof. L.A. Bockeria (Moscow)

Prof. A.V. Vatazin (Moscow)

Prof. E.I. Galperin (Moscow)

Prof. S.V. Gotye (Moscow)

Prof. D.A. Granov (Saint Petersburg)

Prof. M.I. Davydov (Moscow)

Prof. S.L. Dzemeshkevich (Moscow)

Prof. M.M. Kabak (Moscow)

Prof. E.F. Kim (Moscow)

Prof. I.D. Kirpatovsky (Moscow)

M.G. Minina (Moscow)

Prof. Ya.G. Moisyuk (Moscow)

Prof. N.A. Tomilina (Moscow)

Prof. V.B. Khvatov (Moscow)

Science Editor

I.A. Kurmukov (Moscow)

2 '10

Адрес редакции:

Москва, Каширское шоссе, д. 24,
стр.15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
www.abvpress.ru
e-mail: abv@abvpress.ru

Заведующая редакцией А.Г.Шегая
Редактор Н.В. Черножукова
Корректор Е.В. Маурина
Дизайн и верстка Е.В. Степанова

Служба подписки и распространения
В.Ю. Тимохина, +7 (499) 929-96-19,
baza@roou.ru

Служба рекламы
В.А. Клоковкин, +7 (499) 929-96-19,
gm@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС77-36930 от 21 июля 2009 г.

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.

ISSN 2074-0506
Трансплантология. 2010.
№2. 1–56
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2010

Отпечатано в типографии
ООО «Графика».

Тираж 2000 экз.

От редакции	4
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ И ЛЕКЦИИ	
<i>И.А. Курмуков</i> Бактериальные и грибковые инфекционные осложнения ближайшего и раннего периода трансплантации	5
<i>В.Е. Сюткин, О.И. Андрейцева, А.В. Козлова</i> Лечение возвратной инфекции HCV после трансплантации печени по поводу терминальных стадий хронического гепатита С	10
<i>А.Н. Лотов, А.В. Чжао, Н.Р. Черная</i> Эхинококкоз: диагностика и современные методы лечения	18
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
<i>О.Н. Ржевская, В.К. Новиков, К.Е. Лазарева</i> Коррекция углеводного обмена при применении кибернетического комплекса инсулинотерапии после трансплантации	27
<i>Е.Н. Ходарева, О.Г. Синякова, А.В. Чжао, О.И. Андрейцева, Н.Е. Кудряшова</i> Значение гепатосцинтиграфии с коллоидом в оценке тяжести состояния пациентов с циррозом печени и функционального состояния печени до и после трансплантации	30
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ	
<i>А.Н. Погодина, Е.Ю. Шибяев, К.М. Рабаданов, Д.А. Кисель</i> Пластика шейного отдела пищевода и трахеи методами микрохирургической ауто трансплантации тканей: клиническое наблюдение	35
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	38
СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ	
<i>Э.И. Гальперин</i> Из истории трансплантации печени	53
ПОЗДРАВЛЯЕМ С ЮБИЛЕЕМ	56

Editorial	4
------------------------	----------

REVIEW ARTICLES AND LECTURES

I.A. Kurmukov

Bacterial and fungal infectious complications in the immediate and early periods of transplantation	5
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------

V.E. Syutkin, O.I. Andreitseva, A.V. Kozlova

Treatment for recurrent HCV infection after liver transplantation for final stages of chronic hepatitis C	10
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------

A.N. Lotov, A.V. Chzhao, N.R. Chernaya

Echinococcosis: diagnosis and current treatment	18
--------------------------------------------------------------	-----------

ORIGINAL INVESTIGATIONS

O.N. Rzhetskaya, V.K. Novikov, K.E. Lazareva

Correction of carbohydrate metabolism in the use of a cybernetic complex of insulin therapy after transplantation	27
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------

E.N. Khodareva, O.G. Sinyakova, A.V. Chzhao, O.I. Andreitseva, N.E. Kudryashova

Value of colloid hepatic scintigraphy in the evaluation of the condition of patients with hepatic cirrhosis and the functional status of the liver before and after transplantation	30
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------

CASE REPORT

A.N. Pogodina, E.Yu. Shibayev, K.M. Rabadanov, D.A. Kisel

Cervical esophageal and tracheal plasty with microsurgical tissue autotransplantation: a clinical observation	35
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------

CLINICAL RECOMMENDATIONS	38
---------------------------------------	-----------

PAGES FROM HISTORY

E.I. Galperin

From the history of liver transplantation	53
--------------------------------------------------------	-----------

ANNIVERSARY GREETINGS	56
------------------------------------	-----------

Глубокоуважаемые коллеги!

Мы рады представить вашему вниманию очередной (02/2010) номер журнала «Трансплантология». Хотелось бы выразить огромную признательность всем авторам, активно сотрудничающим с нашим изданием, благодаря которым журнал становится актуальной площадкой по обмену опытом для специалистов-трансплантологов из различных регионов. Нами принято коллективное решение об учреждении ежегодной премии для авторов наиболее интересных материалов и статей, опубликованных в журнале. Решение о присуждении премии будет приниматься членами редколлегии. По итогам 2010 г. результаты будут объявлены на ближайшей конференции Межрегиональной общественной организации «Общество трансплантологов» (МОООТ). Присылайте ваши работы, ждем новых материалов!

Также хотим сообщить вам о проекте создания коллективной монографии «Трансплантация органов и тканей в многопрофильном научном учреждении», выход которой ожидается в начале 2011 г. Перед авторами издания стояла задача представить вашему вниманию современные сведения о решении научных, научно-организационных и практических вопросов современной трансплантологии, поделиться опытом собственной работы по выполнению пересадки органов в крупном многопрофильном научном центре, показать преимущества этих трансплантаций.

В связи с расширением географии развития трансплантационной программы в России и странах ближнего зарубежья данная информация будет востребована не только врачами-трансплантологами, но и более широким кругом специалистов, сталкивающихся в своей профессиональной деятельности с различными вопросами трансплантации. Представленные в книге нравственные и этические вопросы этого научного направления, пути решения проблем органного донорства, исторический экскурс в развитие трансплантации, а также сегодняшние успехи, достигнутые в создании и использовании искусственных органов, должны привлечь внимание к этому изданию и вызвать интерес широкой



медицинской общественности, руководителей и организаторов научных и практических медицинских учреждений, а также специалистов других отраслей науки, интересующихся данной проблемой.

Не менее важная задача монографии – способствовать более широкому внедрению трансплантации органов в практическое здравоохранение всех регионов нашей страны. За последние годы в отделениях

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, специализирующихся на пересадке сердца, печени, почек и поджелудочной железы, прошли подготовку врачи из Белгорода, Самары, Улан-Удэ, Минска, Душанбе, Екатеринбурга, Нижнего Новгорода, Казани, Волгограда, Новосибирска и Кемерово. В большинстве городов уже приступили к реализации этих трансплантационных программ на базах крупных многопрофильных медицинских учреждений. Мы надеемся, что обобщенный в книге опыт по организации и проведению трансплантации органов в многопрофильном научном центре поможет тем учреждениям практического здравоохранения, в которых планируется открывать такое чрезвычайно актуальное и востребованное направление современной медицины, как трансплантология.

Презентацию монографии «Трансплантация органов и тканей в многопрофильном научном учреждении» планируется провести на одном из ближайших мероприятий МОООТ, ориентировочный срок – II квартал 2011 г.

Для дальнейшего плодотворного сотрудничества и обмена опытом приглашаем всех заинтересованных врачей к вступлению в МОООТ.

Более подробную информацию вы можете получить по электронной почте: olga-ltc@rambler.ru от исполнительного директора МОООТ Ольги Ивановны Андрейцевой.

*Главный редактор журнала,
директор НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского,
президент Межрегиональной общественной организации
«Общество трансплантологов», профессор
М.Ш. Хубутия*

Бактериальные и грибковые инфекционные осложнения ближайшего и раннего периода трансплантации

И.А. Курмуков

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Илдар Анварович Курмуков i_a_kurmukov@list.ru

В обзоре представлены данные об изменении спектра бактериальных и грибковых инфекционных осложнений раннего посттрансплантационного периода, происходящем в последнее время. Приведено обсуждение некоторых причин этого изменения. Появление полирезистентных штаммов возбудителей инфекционных осложнений требует проведения эпидемиологических исследований спектра возбудителей нозокомиальных инфекций в конкретных центрах трансплантации органов и медицинских учреждениях, в которых находятся потенциальные доноры органов. Перитрансплантационная антибиотикопрофилактика и эмпирическая антибиотикотерапия должны основываться либо на результатах таких исследований, либо на комбинированном применении антибиотиков, «перекрывающих» спектр наиболее опасных возбудителей.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация, инфекционные осложнения, полирезистентные штаммы

Bacterial and fungal infectious complications in the immediate and early periods of transplantation

I.A. Kurmukov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The review presents data on the recent change in the spectrum of bacterial and fungal infectious complications in the early posttransplantation period. It discusses some reasons for this change. The emergence of multidrug-resistant strains of infectious complications requires epidemiological studies of the spectrum of nosocomial pathogens at the specific organ transplant centers and health care facilities where potential organ donors are present. Peritransplantation antibiotic prophylaxis and empiric antibiotic therapy should be based on either the results of these studies or the combined use of antibiotics that overlap the spectrum of the most dangerous causative agents.

Key words: allotransplantation, infectious complications, multidrug-resistant strains

Трансплантация органов становится сегодня во всем мире не только единственно радикальным, но и основным методом лечения пациентов с терминальными нарушениями функции почек, печени, легких и сердца, а аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток – ТГСК (после высокодозной химиотерапии) – важнейшим компонентом лечения некоторых опухолевых заболеваний. К сожалению, неизбежным побочным эффектом используемой в настоящее время медикаментозной иммуносупрессии, необходимой для подавления реакции отторжения трансплантированных аллогенных органов и тканей, является нарушение противоинфекционного и противоопухолевого иммунитета. Благодаря использованию современных препаратов-иммуносупрессантов отмечено значительное снижение потери трансплантатов вследствие возникновения реакций отторжения и увеличение продолжительности жизни больных, однако одновременно зафиксировано снижение резистентности пациентов – реципиентов аллогенных органов (и тканей) к оппортунистическим и другим инфекциям, повлекшее за собой некоторый рост числа инфекционных осложнений (ИО) и изменение их спектра. При этом как в ближайшем, так и в ран-

нем посттрансплантационном периоде возросло значение грибковых и бактериальных инфекций [1, 2].

В начальный период развития трансплантации органов возможности лекарственной иммуносупрессии были ограничены небольшим набором препаратов (который включал азатиоприн, ингибиторы кальциневрина и глюкокортикостероиды) и определенными стандартными схемами их назначения. Вполне определенными и предсказуемыми были и ИО посттрансплантационного периода [2].

Изменение спектра ИО в последние 10–15 лет связано отчасти с возможностью осуществления эффективной профилактики некоторых типичных инфекций посредством вакцинации [3] или применения antimicrobial препаратов, отчасти – с более выраженной и длительной иммуносупрессией, достигаемой благодаря использованию новых иммуносупрессантов и их сочетаний. Так, рутинная длительная профилактика сульфаметоксазол-триметопримом (бисептол) позволила уменьшить значение *Pneumocystis jirovecii* (ранее называвшегося *P. carinii*). Вместе с тем в спектре ИО, возникающих в посттрансплантационном периоде, возросла этиологическая роль бактерий и грибов. К сожалению, в полном соответствии с общей тенденцией

современной интенсивной терапии высокими темпами увеличивается частота выявления в посттрансплантационном периоде полирезистентных штаммов бактерий и грибов [2, 4, 5].

Диагностика бактериального или грибкового ИО после трансплантации представляет определенные трудности. Клиническая картина ИО у пациента с медикаментозной иммуносупрессией может не соответствовать привычному течению заболевания у больных без иммуносупрессии ни по выраженности отдельных симптомов (например, лихорадки или лейкоцитоза), ни по скорости развития тяжелых осложнений. Некоторые симптомы ИО требуют проведения дифференциальной диагностики с реакцией отторжения трансплантата. При этом стандартные дополнительные лабораторные или инструментальные исследования не всегда помогают. Например, обычное рентгеновское исследование легких может оказаться малоинформативным при грибковой или пневмоцистной пневмонии, а стандартная диагностика грибковых ИО (определение маннанов и галактоманнанов крови) — неинформативной из-за приема пациентом антибактериальных или иммуносупрессивных препаратов. Из-за увеличения частоты выявления полирезистентной флоры и микст-инфекции даже при очевидно инфекционном характере осложнения (например, при рентгенологически подтвержденной пневмонии) для проведения адекватного лечения необходимо микробиологическое исследование.

Стратегия профилактики и лечения ИО посттрансплантационного периода основана на нескольких ключевых моментах [6]. Во-первых, это вероятный источник инфицирования: возникновение ИО после трансплантации может быть связано с предтрансплантационной инфицированностью реципиента, инфицированием донорского органа (или тканей), наличием госпитальной (нозокомиальной) или внебольничной инфекции. Во-вторых, это сроки развития посттрансплантационных осложнений. С точки зрения времени возникновения ИО после органной трансплантации общепринято выделение 3 периодов: ближайшего (первый месяц после осуществления трансплантации), раннего (со второго месяца до полугодия) и отдаленного (позднее первого полугодия). Такое разделение посттрансплантационного периода позволяет учитывать как различное влияние фактора источника инфицирования (например, в ближайшем и раннем периодах после трансплантации можно ожидать развития ИО, связанных с активацией инфекции реципиента, возникновением инфекции, полученной с донорским органом, госпитальной инфекции; появление ИО в поздние сроки обычно обусловлено наличием внебольничной инфекции), так и изменение иммунологической толерантности, происходящее под влиянием лекарственной иммуносупрессии. При аллогенной ТГСК принято выделять 2 периода: до 4 мес (120 дней) после ее проведения, когда определяющими в развитии ИО факторами являются лейкопения и выраженная

иммуносупрессия, и позднее 120 дней (в этот период в структуре ИО главную роль играют внебольничные инфекции). Третий ключевой фактор профилактики ИО в посттрансплантационном периоде — учет выраженности иммуносупрессии у конкретного реципиента: чем более выражена иммуносупрессия (что может быть связано как с неблагоприятным взаимодействием иммуносупрессантов с другими постоянно или время от времени принимаемыми лекарственными препаратами, так и с необходимостью усиления иммуносупрессии из-за возможного возникновения реакции отторжения), тем выше вероятность развития у пациента ИО. Четвертый чрезвычайно важный фактор профилактики ИО (особенно в отдаленном периоде трансплантации) — учет бытовых и социальных особенностей: даже при весьма умеренной лекарственной иммуносупрессии было бы наивным рассчитывать на отсутствие ИО у реципиента, не соблюдающего правил личной гигиены, имеющего периодический контакт с источником инфекции или проживающего в условиях, далеких от «санитарно-эпидемического благополучия».

Длительность предтрансплантационного периода, как правило, позволяет провести подробное обследование потенциального реципиента, включающее серологическое исследование крови для выявления вирусов гепатита, ретровирусных инфекций, герпес-вирусов и цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр; инструментальное и лабораторное обследование, позволяющее диагностировать туберкулез, сифилис, грибковое или паразитарное поражение и т.д. Активное лечение потенциального реципиента в подавляющем большинстве случаев способствует проведению эрадикации потенциальных возбудителей ИО уже на предтрансплантационном этапе. В связи с этим возникновение посттрансплантационных ИО, вызванное реактивацией хронической микробной инфекции реципиента, встречается достаточно редко и в большинстве случаев обусловлено субъективными факторами.

В противоположность этому обследование донора нередко ограничено как материально-техническим оснащением клиники, так и временем проведения, а возможные возбудители ИО не ограничиваются списком стандартно определяемых у потенциального донора инфекционных агентов. Инфекция может быть передана реципиенту органа даже от, казалось бы, чрезвычайно хорошо и всесторонне обследованного донора. Пример такой передачи грибковой инфекции приводят N.J. Mueller и соавт. [7]. В данной работе отражен целый ряд проблем, требующих разрешения при возникновении ИО в посттрансплантационном периоде: сложности выявления инфекции у донора (даже при тщательном его обследовании) и осуществления диагностики конкретного инфекционного поражения, возможность наличия микст-инфекции, стремительное прогрессирование ИО на фоне иммуносупрессии и при неадекватной антибиотикопрофилактике, необходимость проведения длительной антибиотикопрофилактики

при обнаружении высокого риска развития инфекционного поражения. Мультиорганный забор органов (две почки, печень, легкие и островковые клетки поджелудочной железы) был проведен у 24-летнего донора, погибшего от внутримозгового кровоизлияния через 9 дней после трансплантации ему сердца. Реципиентка одной из почек была выписана из клиники на 28-е сутки после выполнения трансплантации с удовлетворительной функцией трансплантата (клиренс креатинина к этому времени составлял у нее 19 мл/мин). На 40-й день после осуществления трансплантации в связи с выраженной общей слабостью и развитием диареи пациентка была госпитализирована повторно. Температура тела и артериальное давление больной оставались в пределах нормальных значений, однако при лабораторном обследовании у нее были выявлены выраженный лейкоцитоз ($35 \times 10^3/\text{мкл}$), повышение С-реактивного белка, лейкоцитурия. Пациентке немедленно начали проведение эмпирической антибактериальной терапии пиперациллином-тазобактамом, что было вполне адекватным обнаруженному в моче энтерококку (в титре $>10^5/\text{л}$). В связи с симптомами пострентальной обструкции, появившимися у больной через 3 дня после повторной госпитализации, ей была проведена цистоскопия, при которой в мочевом пузыре обнаружили флотирующие массы. При микроскопическом исследовании флотирующих масс выявлено наличие гифов грибов (диагноз аспергиллеза был затем подтвержден методом полимеразной цепной реакции — ПЦР и ростом *Aspergillus fumigatus* при посеве мочи). Немедленно начатая терапия липосомальным амфотерицином В оказалась безуспешной, и на 46-е сутки после трансплантации была проведена нефрэктомия. При морфологическом исследовании в почке обнаружены множественные абсцессы, посев содержимого которых дал рост *Aspergillus fumigatus*. После выполнения нефрэктомии пациентке отменили прием амфотерицина и назначили вориконазол (внутри, по 200 мг 2 раза в день), что на фоне проводимого гемодиализа позволило поддерживать адекватное содержание препарата в крови (при средней концентрации вориконазола 3 мг/л преддиализный уровень повышался до 4 мг/л, постдиализный составлял 2,4 мг/л) и способствовало в последующем нормализации уровня галактоманна в крови. Развитие аспергиллеза в ближайшем посттрансплантационном периоде у одной из реципиенток послужило поводом для проведения дополнительного обследования других реципиентов органов того же донора и пересмотра аутопсийного материала самого донора. При пересмотре аутопсийного материала донора был диагностирован инвазивный аспергиллез (поражение головного мозга *Aspergillus fumigatus*, вызвавшее фатальное кровоизлияние). К тому времени (48 сут после трансплантации) клинические или лабораторные признаки аспергиллеза присутствовали еще у 2 реципиентов (у реципиента второй почки и у пациентки, получившей клетки поджелудочной железы);

реципиент легких погиб в первые сутки после выполнения операции от возникновения гемодинамических нарушений; у реципиента печени признаки наличия аспергиллезной инфекции отсутствовали. Реципиентам почки и печени было назначено применение вориконазола (внутри, по 200 мг 2 раза в день) в течение 10 и 5 мес соответственно, реципиентке клеток поджелудочной железы, получавшей иммуносупрессию сиролиму-сом, — 3-месячный курс лечения итраконазолом (одновременное использование вориконазола и сиролимуса было противопоказано, так как вориконазол приводит к значительному увеличению концентрации сиролимуса в плазме). Ни у одного из пациентов развития аспергиллеза в дальнейшем не зарегистрировано [7].

Инвазивные микозы

При осуществлении аллогенной ТГСК или после трансплантации легких инвазивный аспергиллез поражает 15–35% реципиентов [8] и становится существенным отрицательным фактором прогноза выживаемости. Однако в целом в раннем периоде трансплантации органов инвазивный аспергиллез выявляют нечасто. Так, А. Minagi и соавт. [9], проанализировавшие результаты 2046 трансплантаций, обнаружили развитие инвазивного аспергиллеза всего у 33 (1,6%) реципиентов. Считается, что развитие этого системного микоза характерно для выраженной (например, вследствие пульс-терапии, проведенной по поводу реакции отторжения трансплантата) или длительно протекающей (около половины всех случаев инвазивного аспергиллеза диагностируется позднее первого года после осуществления трансплантации) иммуносупрессии. По данным эпидемиологического анализа, проведенного по результатам трансплантаций органов, выполненных в период с марта 2004 г. по сентябрь 2007 г. в 17 центрах США [10], инвазивный аспергиллез составил всего четверть всех инвазивных микозов, выявленных у реципиентов. В 59% случаев причиной возникновения инвазивного микоза были грибы рода *Candida* — это наиболее частый вариант инвазивного микоза после аллогенной трансплантации органов (за исключением трансплантации легких). При этом исследователи подчеркивают возрастающую роль кандидозов, обусловленных *Candida non-albicans* (53,6% всех инвазивных кандидозов). Факторами, оказавшими наибольшее влияние на увеличение летальности при развитии инвазивных микозов после трансплантации, были наличие у пациента недостаточности функции жизненно важного органа, нейтропения и необходимость применения глюкокортикостероидов.

Грамотрицательные возбудители ИО

Несмотря на профилактическое применение антибиотиков широкого спектра действия и теоретически обоснованные опасения возникновения «эпидемии грамположительной оппортунистической инфекции», наиболее распространенной причиной развития сеп-

сиса (и бактериемии) у пациентов после трансплантации органов остаются грамотрицательные возбудители [11, 12]. При этом в этиологии посттрансплантационных ИО значительно возросла роль полирезистентных (т.е. устойчивых к воздействию более чем двух групп антибактериальных препаратов) штаммов. Эта тенденция отмечается на протяжении последних 10–15 лет; неэффективная первичная эмпирическая антибактериальная терапия сепсиса у пациента с иммуносупрессией значимо ухудшает непосредственный прогноз, что в целом и обуславливает 50% летальность при развитии септического шока в посттрансплантационном периоде [12]. Полирезистентные штаммы представляют серьезную проблему не только в развитых странах, где антибиотики широкого спектра действия применяют уже давно и часто. Так, S.H. Shi и соавт. [13] в ходе проведения анализа результатов четырехлетней (2003–2006) работы трансплантационного центра в КНР выявили в раннем посттрансплантационном периоде 225 эпизодов развития грамотрицательной бактериемии у 152 (32%) из 475 реципиентов печени, причем в 56,3% (!) случаев возникновение этой бактериемии было обусловлено полирезистентными штаммами. В данном исследовании на долю эпизодов бактериемии, вызванной грамотрицательными бактериями, пришлось 69,7%. Наиболее частыми грамотрицательными возбудителями ИО были *Stenotrophomonas maltophilia* (14,9% всех эпизодов бактериемии), *Enterobacteriaceae* (13%), *Ochobactrum anthropi* (10,8%), *Pseudomonas* (10,2%) и *Acinetobacter baumannii* (9,9%). Анализ, проведенный авторами, показал, что в возникновении бактериемии, вызванной грамотрицательными бактериями, наибольшую роль играют предшествующая трансплантации антибиотикотерапия, повторные хирургические вмешательства, послеоперационные ИО (внутрибрюшная инфекция) и эпизоды отторжения трансплантата. Наилучшей эффективностью при *Stenotrophomonas maltophilia* сопровождалось назначение триметоприм-сульфометаксазола, при *Enterobacteriaceae* и *O. anthropi* – имипенем-циластатина, а при *Pseudomonas* и *Enterobacteriaceae* – продуцентах бета-лактамаз широкого спектра действия – пиперациллин-тазобактама или цефтазидима. Все применявшиеся в этом исследовании антибиотики оказались малоэффективны против *Acinetobacter baumannii*.

Грамположительные возбудители ИО

Считается, что в настоящее время возникновение около половины ИО у пациентов, находящихся в отделениях реанимации, вызвано грамположительными бактериями. Ведущее этиологическое значение имеют *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*), *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*. Для полирезистентных госпитальных штаммов именно этих грамположительных бактерий характерно быстрое распространение. Так, метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA) составляют до половины всех культур золотистого стафилококка,

выделяемого при проведении микробиологических исследований в отделениях реанимации Западной Европы и США [14], и характеризуются устойчивостью к оксациллину, перекрестной устойчивостью к β-лактамам антибиотикам (в том числе защищенным пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам) и нередко – устойчивостью к аминогликозидам, макролидам, линкозамидам, тетрациклинам, фторхинолонам. Штаммы золотистого стафилококка с промежуточной чувствительностью к ванкомицину (VISA) и устойчивые к его действию (VRSA), по счастью, пока еще не слишком распространены [15]. Значительно хуже обстоит дело с чувствительностью к действию ванкомицина энтерококков: около 5% штаммов, выделяемых от больных в отделениях реанимации Франции [16], более 30% – в Греции [17] и от 25 до 35% – в США устойчивы к действию ванкомицина (VRE) [18]. К тому же энтерококки, являющиеся частью нормальной флоры желудочно-кишечного тракта и наружных половых органов женщин, способны быстро колонизировать даже недолго контактировавшего с ними пациента, могут переноситься медицинскими работниками (на одежде, руках), сравнительно устойчивы к внешним факторам и долго живут на поверхностях (вне человеческого организма) [19]. У ≥50% людей колонизация (в абсолютном большинстве случаев бессимптомная) сохраняется на протяжении более полугода [20]. Главным фактором риска развития ИО, обусловленных VRE, служит длительное проведение терапии ванкомицином у пациентов с иммуносупрессией [21], а высокая летальность при этом (так, S.L. Orloff и соавт. в 1999 г. сообщали о 73% летальности реципиентов печени при возникновении ИО, обусловленных VRE [22], а E.M. Mascini и соавт. в 2003 г. – о 82% годичной летальности реципиентов, инфицированных VRE, при 86% годичной выживаемости неинфицированных [23]) связана с запоздалым назначением эффективной антибактериальной терапии [24, 25]. Альтернативой ванкомицину в последнее десятилетие стал линезолид (зивокс), проявляющий высокую активность против стафилококков, в том числе резистентных к метициллину (оксациллину), VISA и VRSA, а также против энтерококков, включая штаммы, устойчивые к ванкомицину. Лучший профиль токсичности линезолида по сравнению с ванкомицином, меньшая зависимость его выведения от функции почек и печени и положительные результаты нескольких сравнительных (в том числе фармакоэкономических) исследований по применению линезолида у пациентов после аллогенных трансплантаций стали поводом для широкого применения препарата у реципиентов как кроветворных стволовых клеток, так и донорских органов [26–28]. В последнее время отмечено также появление новых антибиотиков, характеризующихся высокой эффективностью в отношении важнейших грамположительных возбудителей ИО [29].

Заключение

Изменения, происходящие в медицине вообще и в трансплантологии в частности (продолжающееся селекционное давление антибиотиков и нарушение в связи с этим резистентности возбудителей ИО, появление новых эффективных иммуносупрессантов, использование в трансплантологии режимов длительной противомикробной профилактики или вакцинации и др.), приводят к изменению спектра возбудителей ИО в раннем периоде после выполнения трансплантации органов. Назначение перитрансплантационной антибиотикопрофилактики и эмпирической анти-

биотикотерапии должно основываться, по-видимому, не только на результатах обследования конкретного пациента, но и на данных эпидемиологических исследований, проводимых на базе конкретных центров трансплантации и медицинских учреждений, в которых осуществляют лечение потенциальных доноров органов. В этом смысле опыт зарубежных центров и результаты исследований, выполненных на их базе, служат ориентиром, обозначающим общую тенденцию изменения спектра возбудителей ИО, но никак не исключая необходимость проведения подобных исследований в нашей стране.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Candel F.J., Grima E., Matesanz M. et al. Bacteremia and septic shock after solid-organ transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:4097–9.
- Fishman J.A. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357:2601–14.
- Danzinger-Isakov L., Kumar D.; AST infectious diseases community of practice. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transpl* 2009;9(Suppl 4):258–62.
- Kotloff R.M., Vivek N.A., Crawford S.W. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:22–48; 357:2601–14.
- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS). System report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470–85.
- Parasuraman R., Samarapungavan D., Venkat K.K. Updated principles and clinical caveats in the management of infection in renal transplant recipients. *Transpl Rev* 2010;24:43–51.
- Mueller N.J., Weisser M., Fehr T. et al. Donor-derived aspergillosis from use of a solid organ recipient as a multiorgan donor. *Transpl Infect Dis* 2010;12:54–9.
- Sole A., Salavert M. Fungal infections after lung transplantation. *Transpl Rev* 2008;22:89–104.
- Minari A., Husni R., Avery R.K. et al. The incidence of invasive aspergillosis among solid organ transplant recipients and implications for prophylaxis in lung transplants. *Transpl Infect Dis* 2002;4(4):195–200.
- Neofytos D., Fishman J.A., Horn D. et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2010;12:220–9.
- Singh N., Wägener M.M., Obman A. et al. Bacteremias in liver transplant recipients: shift toward gram-negative bacteria as predominant pathogens. *Liver Transpl* 2004;10:844–9.
- Candel F.J., Grima E., Matesanz M. et al. Bacteremia and septic shock after solid-organ transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:4097–9.
- Shi S.H., Kong H.S., Xu J. et al. Multidrug resistant gram-negative bacilli as predominant bacteremic pathogens in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2009;11:405–12.
- Methicillin (oxacillin)-resistant staphylococcus aureus (MRSA) among ICU patients. Centers for Disease Control and Prevention, 1995–2004.
- Cetinkaya Y., Falk P., Mayhall C.G. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:686–707.
- Boisvion A., Thibault M., Leclercq R. et al. Colonization by vancomycin-resistant enterococci of the intestinal tract of patients in intensive care units from French general hospitals. *Clin Microbiol Infect* 1997;3:175–9.
- Metallidis S., Chatzidimitriou M., Tsona A. et al. Vancomycin-resistant enterococci, colonizing the intestinal tract of patients in a university hospital in Greece. *Braz J Infect Dis* 2006;10:179–84.
- Hautemaniere A., Hunter P.R., Diguio N. et al. A prospective study of the impact of colonization following hospital admission by glycopeptide-resistant Enterococci on mortality during a hospital outbreak. *Am J Infect Control* 2009;37:746–52.
- Wendt C., Wiesenthal B., Dietz E., Ruden H. Survival of vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococci on dry surfaces. *J Clin Microbiol* 1998;36:3734–6.
- Shay D.K., Maloney S.A., Montecalvo M. et al. Epidemiology and mortality risk of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections. *J Infect Dis* 1995;172:993–1000.
- Cookson B.D., Macrae M.B., Barrett S.P. et al. Guidelines for the control of glycopeptide-resistant enterococci in hospitals. *J Hosp Infect* 2006;62:6–21.
- Orloff S.L., Busch A.M., Olyaei A.J. et al. Vancomycin-resistant Enterococcus in liver transplant patients. *Am J Surg* 1999;177:418–22.
- Mascini E.M., Jalink K.P., Kamp-Hopmans T.E. et al. Acquisition and duration of vancomycin-resistant enterococcal carriage in relation to strain type. *J Clin Microbiol* 2003;41:5377–83.
- Hagen E.A., Lautenbach E., Olthoff K., Blumberg E.A. Low prevalence of colonization with vancomycin-resistant enterococci in patients with awaiting liver transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:902–5.
- McNeil S.A., Malani P.N., Chenoweth C.E. et al. Vancomycin-resistant enterococcal colonization and infection in liver transplant candidates and recipients: a prospective surveillance study. *Clin Infect Dis* 2006;15:195–203.
- Avery R., Kalaycio M., Pohlman B. et al. Early vancomycin-resistant enterococci (VRE) bacteremia after allogeneic bone marrow transplantation is associated with a rapidly deteriorating clinical course. *Bone Marrow Transpl* 2005;35:497–9.
- Dubberke E.R., Hollands J.M., Georgantopoulos P. et al. Vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections on a hematopoietic stem cell transplant unit: are the sick getting sicker? *Bone Marrow Transpl* 2006;38:813–9.
- Hogan H.L., Hachem R.Y., Neuhauser M. et al. Clinical experience of linezolid in bone marrow transplantation patients. *J Pharm Pract* 2010; doi:10.1177/0897190009358773.
- Canton R., Ruiz-Garbajosa P., Chaves R.L., Johnson A.P. A potential role for daptomycin in enterococcal infections: what is the evidence? *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1126–36.

Лечение возвратной инфекции HCV после трансплантации печени по поводу терминальных стадий хронического гепатита С

В.Е. Сюткин, О.И. Андрейцева, А.В. Козлова
НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

Контакты: Владимир Евгеньевич Сюткин vsyutkin@rambler.ru

В обзоре обсуждаются возможности проведения противовирусной терапии возвратной инфекции вирусного гепатита С (HCV) после трансплантации печени. Проанализированы концепции упреждающей терапии, начатой в первые недели после трансплантации, а также терапии «по факту» гистологического подтверждения активного гепатита и/или фиброза печени. Рассмотрены возможности и ограничения в использовании пегилированных интерферонов и рибавирина в виде монотерапии или комбинированного лечения. Особое внимание уделено роли вирусной кинетики в определении продолжительности предстоящей терапии, в том числе возможности ее продления >12 мес. Представлены аргументы в пользу более благоприятного течения возвратной инфекции HCV у больных, получающих циклоспорин, по сравнению с пациентами, принимающими такролимус.

Ключевые слова: хронический гепатит С, пегилированный интерферон, рибавирин, циклоспорин, трансплантация печени

Treatment for recurrent HCV infection after liver transplantation for final stages of chronic hepatitis C

V.E. Syutkin, O.I. Andreitseva, A.V. Kozlova
N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow

The review discusses whether antiviral therapy for recurrent hepatitis C virus (HCV) infection may be used following liver transplantation. It analyzes the concepts of pre-emptive therapy initiated within the first weeks after the transplantation, as well as therapy for histologically verified active hepatitis and/or liver fibrosis. Capabilities and limits in the use of pegylated interferons and ribavirin as monotherapy or combination therapy are considered. Particular emphasis is placed on the role of viral kinetics in the determination of the duration of further therapy, including the possibility of its prolongation up to > 12 months. There are arguments in favor of a better course of recurrent HCV infection in patients receiving cyclosporine versus those taking tacrolimus.

Key words: chronic hepatitis C, pegylated interferon, ribavirin, cyclosporine, liver transplantation

Введение

Терминальные стадии хронического гепатита С — ХГС (цирроз, гепатоцеллюлярный рак) являются ведущими причинами выполнения трансплантации печени (ТП) в США и Европе [1]. В последнее время в России также наблюдается рост числа реципиентов, подвергшихся ТП в связи с развитием у них осложнений вирусного гепатита С (HCV-инфекция).

В Московском городском центре трансплантации печени в период с сентября 2000 г. по май 2010 г. было проведено 159 ортотопических ТП 152 пациентам, в том числе 58 (38,2%) — по поводу терминальных стадий ХГС (у 22 пациентов был гепатоцеллюлярный рак).

В случае если на момент проведения ТП РНК HCV присутствует в крови реципиента, возникновение возвратной инфекции трансплантата неминуемо [2]. Возвратная инфекция HCV приводит к развитию ХГС по крайней мере у половины реципиентов уже в течение первого года после выполнения ТП, и практически в 100% случаев — на протяжении ближайших 5 лет, причем в 30% случаев к этому времени формируется цирроз

печеночного трансплантата [1–5]. Вероятность декомпенсации цирроза в течение года после установления диагноза составляет >40% [6]. Трехлетняя выживаемость реципиентов, подвергшихся трансплантации в связи с наличием у них терминальных стадий ХГС, таким образом, значительно ниже, чем реципиентов, не имеющих HCV (78,5% против 81,4%; отношение рисков — ОР 1,14; 95% доверительный интервал — ДИ 1,05–1,23; $p=0,001$) [7]. В группе больных с подтвержденным циррозом печеночного трансплантата 5-летняя выживаемость составляет только 30% [8].

Концепции проведения противовирусной терапии возвратной инфекции HCV

Обсуждаются 2 различные концепции осуществления противовирусной терапии (ПВТ) возвратной инфекции HCV: упреждающая ПВТ, которая предполагает начало лечения до того, как инфекция HCV приведет к серьезным гистологическим изменениям, или терапия «по факту», т.е. только после получения гистологического подтверждения болезни печени.

Упреждающая ПВТ направлена на предотвращение развития гепатита С в трансплантате. Поскольку возвратная инфекция трансплантата возникает в первые дни после операции, лечение начинают максимально рано после ТП всем реципиентам, не имеющим противопоказаний к проведению ПВТ. Концепция упреждающей терапии может считаться оправданной, поскольку в первые недели после осуществления ТП уровень вирусемии ниже, чем в последующем, а фиброз печени, препятствующий эффективной терапии, выражен незначительно. Уровень вирусемии до начала лечения является важным фактором, влияющим на эффективность терапии. P.A. Sheinert и соавт. [9] показали, что у больных с очень высокой вирусемией упреждающее лечение неэффективно. Ограничение к применению упреждающей ПВТ – наличие осложнений раннего посттрансплантационного периода (анемия, тромбоцитопения, нарушение функции почек).

Множество исследовательских коллективов применяли упреждающую ПВТ с использованием стандартного или пегилированного интерферона (ПЕГ-ИФН) в комбинации с рибавирином (РБВ) [9–18]. Три работы посвящены изучению применения ПЕГ-ИФН в режиме монотерапии [15] или в комбинации с РБВ [16, 17]. В исследовании, проведенном N. Chalasani и соавт. [15], 54 реципиентам монотерапия ПЕГ-ИФН была начата в первые 3 нед после выполнения ТП. Стойкий вирусологический ответ (СВО) наблюдался только в 8% случаев (5% – в группе больных с 1-м и 14% – со 2-м или 3-м генотипом HCV). В 31% наблюдений пациенты были вынуждены прервать лечение, а в 42% – потребовалось уменьшение дозы ПЕГ-ИФН. В двух других исследованиях комбинированное лечение ПЕГ-ИФН и РБВ начиналось в среднем через 3,4 [16] и 3,8 [17] мес после осуществления ТП. В группе больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, СВО составил 35 и 13% соответственно, а в группе пациентов, инфицированных HCV 2-го или 3-го генотипа, – 66%. Уменьшение доз препаратов в процессе лечения потребовалось в 57–65% случаев, а 11,5 [16] и 13% [17] больных были вынуждены рано прекратить лечение.

Влияние упреждающей ПВТ на прогрессирование фиброза печени проанализировали A. Kuo и соавт. [18], сравнившие биоптаты печени, полученные от реципиентов, которым проводилась ПВТ, с биоптатами реципиентов, которым упреждающая ПВТ не проводилась. Всем реципиентам ПВТ была начата в первые 6 нед после выполнения ТП. Кумулятивная вероятность развития умеренного или тяжелого фиброза (оценка фиброза по шкале Баттса–Людвига ≥ 2 балла) через 48 мес после ТП составила 22% в группе больных, получавших упреждающую ПВТ, и 49% – в контрольной группе ($p=0,08$). После проведения многофакторного анализа оказалось, что упреждающая ПВТ приводит к снижению риска развития значительного фиброза печени (т.е. по шкале Баттса–Людвига ≥ 2 балла) на 48% ($p=0,09$).

Несмотря на очевидные преимущества упреждающей терапии, связанные с предотвращением развития гепатита и фиброза печеночного трансплантата, значительным ограничением, как уже упоминалось, является переносимость терапии. Большинство реципиентов вынуждены прерывать терапию или уменьшать дозы используемых противовирусных препаратов, что отрицательно сказывается на возможности эрадикации вируса.

Эффективность ПВТ в отношении вирусологических показателей

Большинство исследователей предпочитают проводить ПВТ гепатита С в отдаленные сроки после ТП, после получения гистологического подтверждения болезни трансплантата. Опубликовано 2 систематических обзора, посвященных анализу результатов ПВТ возвратной инфекции HCV после ТП препаратами ПЕГ-ИФН и РБВ. В обзоре C.S. Wang и соавт. [19] проведен анализ 16 исследований: непосредственный вирусологический ответ (НВО) в конце терапии составил 42%, СВО – 24%. В обзоре M. Berenguer [20], включившем 19 работ, опубликованных в период с 2002 по 2007 г., НВО составил 42,2%, а СВО – 30,2%. Несмотря на значительный разброс в показателях НВО и СВО между отдельными исследованиями, в группах больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, показатели СВО были ниже, чем в группах пациентов, инфицированных HCV 2-го или 3-го генотипа. Эти результаты аналогичны результатам лечения больных гепатитом С до осуществления ТП.

В период с января 2007 г. по май 2010 г. были опубликованы результаты еще 9 исследований [21–29], посвященных лечению гепатита С трансплантата печени, основные параметры которых представлены в таблице. Так же как и предыдущие исследования, большинство работ включали небольшое число больных при значительной вариабельности схем лечения, изменявшихся с течением времени.

В этих 9 работах СВО составил от 25 до 50%, уменьшение доз препаратов – до 60%, прекращение терапии наблюдалось в 11–33% случаев. Предикторами СВО были генотип HCV [24, 25, 27], возраст донора [27, 28], уровень вирусемии до начала лечения [28, 29] и ранний вирусологический ответ (РВО) [24, 25, 28].

Таким образом, отмечено, что эффективность ПВТ у пациентов с гепатитом С трансплантата печени при применении стандартных доз препаратов и длительности терапии в 1,5–2 раза ниже, чем у иммунокомпетентных больных ХГС. СВО в группе пациентов с гепатитом С после ТП составляет от 20 до 45% в зависимости от генотипа HCV (60–70% при 2-м или 3-м и 15–30% – при 1-м или 4-м генотипе HCV). По-видимому, несколько факторов обуславливают низкую эффективность ПВТ у больных с возвратной инфекцией HCV после ТП. Это различия в кинетике вируса у иммунокомпетентных и иммунокомпрометированных пациентов [30, 31], более высокая частота резистентности к инсулину и плохая переносимость

Результаты ПВТ гепатита С трансплантата печени

Автор	Число больных	Режим ПВТ	СВО, %	Уменьшение доз препаратов (%)	Прекращение ПВТ, %
T. Bizollon и соавт. [21]	48	ПЕГ 1,5 мкг/кг/РБВ 48 нед	29,6	Н/д	7
S. Naig и соавт. [22]	50	ПЕГ 1 мкг/кг/РБВ/амантадин против ПЕГ 1/РБВ 48 нед	26/50	ПЕГ (62)/РБВ (66)	33
Y. Ueda и соавт. [23]	40	3–6 МЕ ИФН 3 раза в неделю/РБВ 48–72 нед	35	ИФН (58)/РБВ (65)	22,5
B. Raziortouh и соавт. [24]	36	Различные ИФН/ПЕГ ± РБВ 48 нед	26 (генотип 1)/100 (генотипы 2, 3)	(28)	13
S. Dinges и соавт. [25]	19	ПЕГ 180 мкг/ РБВ 48 нед	47	ПЕГ (42)/РБВ (37)	26
T. Walter и соавт. [26]	70	Различные ИФН/ПЕГ ± РБВ 48 нед	36	Н/д	23
M. Cescon и соавт. [27]	99	Различные ИФН/ПЕГ + РБВ	25	Н/д	11
M. Berenguer и соавт. [28]	107	ПЕГ/РБВ	36,5	ПЕГ (21,5)/РБВ (47)	35 (ПЕГ)/40 (РБВ). Оба 32
A. Jain и соавт. [29]	60	ПЕГ 180/РБВ (n=40) ПЕГ 1,5 мкг/кг/РБВ (n=20)	35	ПЕГ (35)/РБВ (26,7)	40

Примечание. Н/д – нет данных, ПЕГ – ПЕГ-ИФН, ИФН – стандартный интерферон.

ПВТ, приводящая к преждевременному прекращению лечения и уменьшению доз противовирусных препаратов у больных, перенесших ТП [1, 2, 5, 32, 33].

Эффективность ПВТ в отношении клинических и гистологических показателей

Приемлемость СВО как маркера клинической эффективности ПВТ была подтверждена в ряде исследований. Установлено, что у больных с СВО уменьшается скорость нарастания фиброза печени, увеличивается продолжительность жизни печеночных трансплантатов и реципиентов [23, 26, 34–36]. Более того, у реципиентов печени, получавших комбинированную терапию ПЕГ-ИФН и РБВ по поводу наличия у них гистологически подтвержденного гепатита С, 5-летняя выживаемость при сравнении с группой не ответивших на лечение пациентов (83%) оказалась выше не только в группе больных, у которых был получен СВО (96%), но и в группе пациентов с рецидивом, развившимся после получения ими курса ПВТ (93%) [37].

Интересные результаты исследований были опубликованы в 2009 г. японскими авторами, оценившими клиническую и гистологическую эффективность ПВТ в зависимости от варианта ответа на лечение. Оказалось, что даже при отсутствии СВО, в тех случаях, когда наблюдали НВО или хотя бы только биохимический ответ, активность аминотрансфераз сыворотки и коллаген IV типа оставались на низком уровне в течение 3 лет после начала ПВТ. В группе больных, у которых был получен СВО, значительно улучшались гистологические признаки активности и фиброза. Наоборот, при отсутствии как вирусологического, так и биохимического ответа

на лечение, прогрессирование фиброза было более быстрым, а активность аминотрансфераз и уровень коллагена IV типа – значительно выше, чем в остальных группах больных. Пятилетняя выживаемость составляла 91–100% при наличии вирусологического и/или биохимического ответов на ПВТ и была значительно ниже (62%, $p < 0,05$) при их отсутствии. Таким образом, лечение ИФН больных гепатитом С после ТП улучшает прогноз выживания реципиентов не только при достижении СВО, но и при получении хотя бы краткосрочного вирусологического и/или биохимического ответа на лечение [38].

V.J. Veldt и соавт. [39] проанализировали выживаемость трансплантатов печени и реципиентов в клинике Мейо (Рочестер) в период с 1995 по 2005 г. Из 215 реципиентов, которым была проведена ТП по поводу терминальных стадий ХГС, в 165 случаях гистологически был диагностирован гепатит С печеночного трансплантата и 78 реципиентов получали ПВТ. Длительность наблюдения составила в среднем 4,4 года. Между группами реципиентов, получавших и не получавших ПВТ, не было различий в тяжести заболевания печени по шкале MELD, стадии фиброза или времени регистрации возвратной инфекции HCV после ТП. Выживаемость трансплантатов печени оказалась выше у больных, у которых проведение ПВТ было начато в первые 6 мес после возникновения реинфекции, по сравнению с таковой у пациентов с более поздним началом осуществления ПВТ. После выполнения регрессионного анализа оказалось, что ПВТ возвратной инфекции HCV характеризуется значительным уменьшением риска потери трансплантата (ОР 0,34; 95% ДИ 0,15–0,77; $p=0,009$).

Влияние кинетики HCV на длительность и эффективность ПВТ

При оценке перспективности предстоящей ПВТ и планировании ее длительности значительное внимание уделяется ранней вирусной кинетике, т.е. срокам уменьшения виремии и исчезновения РНК HCV из сыворотки крови после начала ПВТ. В последние годы было опубликовано несколько исследований, в которых оценивали прогностическое значение РВО в отношении СВО у больных после ТП, получающих лечение ПЕГ-ИФН и РБВ в связи с наличием у них гистологически подтвержденного гепатита С трансплантата печени [16, 40–43]. Результаты этих исследований позволяют предположить, что прекращение ПВТ на 12-й неделе при отсутствии РВО у трансплантированных больных с возвратным гепатитом С является таким же обоснованным, как и у иммунокомпетентных пациентов с ХГС. Отрицательная прогностическая ценность РВО составляет 89–100%, положительная – значительно ниже (49–69,2%).

Более интересными нам представляются исследования, в которых оценивали прогностическое значение быстро (на 4-й неделе) вирусологического ответа (БВО). Так, в работе I.A. Hanouneh и соавт. [43] у всех больных, имевших БВО, был получен и СВО. В свою очередь, у 88% пациентов, у которых БВО отсутствовал, не было и СВО. М. Donato и соавт. [44] также сообщают о высокой – 86% случаев – положительной прогностической ценности БВО и только о 78% – отрицательной. В более ранней работе D. Samuel и соавт. [45] наблюдали БВО у 3 (10,7%) из 28 пациентов, получавших ПВТ. Только у 1 из них был получен СВО. Напротив, у 20 из 25 больных, у которых БВО отсутствовал, лечение оказалось неэффективным (т.е. отрицательная прогностическая ценность составила 80%). Роль БВО как прогностического фактора предстоящей длительности и эффективности ПВТ в данной группе больных, таким образом, требует дальнейшего изучения.

Исследования последних лет, проведенные у больных ХГС до выполнения им ТП, позволяют предположить, что в группе пациентов, у которых исчезновение РНК HCV наблюдается только после 24 нед лечения, увеличение длительности ПВТ до 72 нед приводит к повышению ее эффективности [46]. Обсуждение этих результатов вызывает особый интерес в условиях, когда ПВТ проводится после ТП и дозы противовирусных препаратов оказываются сниженными из-за плохой переносимости, что приводит к высокой частоте развития рецидивов после осуществления стандартного 48-недельного курса ПВТ.

Группа авторов из Германии [47] получила СВО у 26 (31,3%) из 83 пролеченных пациентов. РВО наблюдался у 47 больных, причем у 11 из них полный вирусологический ответ так и не наступил, и наоборот, у 5 пациентов, у которых к 12-й неделе отсутствовало снижение виремии ≥ 100 раз (РВО) был получен СВО. Наилучшей положительной прогностической ценностью (92%) обладала виремия на 24-й неделе лечения. Высокий уровень СВО

у больных без РВО позволяет предполагать, что назначение более длительных курсов ПВТ способствует повышению эффективности терапии.

Исследователи из Франции [26] ретроспективно проанализировали результаты ПВТ, проводимой ими начиная с 1990 г. препаратами стандартного или ПЕГ-ИФН в сочетании с РБВ или без него. Терапию проводили до получения вирусологического ответа или бессрочно длительно при его отсутствии. К концу 48-й недели лечения РНК HCV-инфекция сохранялась в крови у 32 пациентов. Применение комбинированной ПВТ было продолжено в течение >12 мес у 26 больных и >18 – у 21 пациента. Средняя длительность ПВТ составила 16 (от 1 до 62) мес. У 34 пациентов был получен СВО, причем только у 20 из них наблюдался вирусологический ответ (перестала выявляться РНК HCV) в первые 6 мес терапии. Из 14 оставшихся РНК HCV перестала определяться в крови у 6 пациентов между 6-м и 12-м месяцами лечения, у 5 – между 12-м и 18-м месяцами, и у 3 – после 18 мес получения ПВТ. Только 12 больных вынуждены были прекратить лечение из-за возникновения побочных эффектов. Вирусологический ответ ассоциировался с высокой частотой получения биохимического и гистологического ответов. Даже в отсутствие вирусологического ответа скорость прогрессирования фиброза была значительно снижена у больных, получавших ПВТ на протяжении >6 мес.

М. Moeller и соавт. [48] продемонстрировали аналогичные результаты лечения 66 больных гепатитом С трансплантата печени. Комбинированную ПВТ проводили в течение 52 нед после того, как переставала выявляться в крови РНК HCV. СВО составил 33%, а частота развития рецидивов – только 8%. Интересно, что у 32% пациентов вирусологический ответ наблюдался в первые 12 нед проведения ПВТ, у 32% – между 12-й и 24-й неделями, у 36% – после 24 нед (у 23% – после 48 нед). Положительная прогностическая ценность вирусологического ответа, полученного на 4, 12 или 24-й неделе осуществления ПВТ, составляла 80, 80 и 81% соответственно. Однако отрицательная предсказательная ценность ответа на 12-й и 24-й неделе была значительно ниже (62 и 65%). Вирусологический ответ после 24-й недели проведения ПВТ наблюдался у 1/3 пациентов, у которых был получен СВО.

Результаты этих работ позволяют предполагать, что проведение длительных курсов ПВТ препаратами ПЕГ-ИФН и РБВ способствует повышению эффективности терапии и не приводит к существенному увеличению частоты побочных эффектов у реципиентов трансплантата печени, не ответивших к 12-й неделе на применение стандартного курса ПВТ.

Роль и дозирование РБВ при проведении ПВТ у больных после ТП

Если необходимость включения РБВ в схемы комбинированного лечения ХГС у пациентов, не подвергавшихся ТП, не вызывает сомнений, то его место в ПВТ

больных после ТП определено менее четко. Это связано с ограниченным числом контролируемых исследований, проведенных в данной группе пациентов, в которых проспективно сравнивалась бы эффективность монотерапии ПЕГ-ИФН и комбинированной терапии ПЕГ-ИФН и РБВ. В единственной известной нам публикации такого рода, принадлежащей М. Angelico и соавт. [49], не выявлено различий в частоте достижения СВО между указанными группами больных. Одной из вероятных причин, по которым дополнительный противовирусный эффект РБВ в этом исследовании отсутствовал, может являться ослабление противовирусного действия РБВ в условиях иммуносупрессии. Другое возможное объяснение отсутствия различий в частоте достижения СВО между группами больных, получавших комбинированную и монотерапию, — неадекватность доз РБВ, полученных пациентами в данном исследовании. Средняя доза РБВ в группе больных, получавших комбинированную терапию, составила только 435 мг/сут, дозу препарата >800 мг/сут (или >10,6 мг/кг/сут) переносило небольшое число пациентов. Так же как и в большинстве других исследований, многим больным требовалось осуществление коррекции дозы РБВ, что было связано с гемолизом.

Механизм противовирусного действия РБВ остается неуточненным. Показано, что РБВ усиливает противовирусный иммунитет за счет переключения фенотипа CD4⁺-клеток с Th₂ на Th₁. Иммуномодулирующие свойства РБВ зависят от концентрации препарата: в низких дозах РБВ потенцирует фенотип Th₁, а в более высоких (>5 мкг/мл) — подавляет пролиферацию лимфоцитов и оказывает иммуносупрессивное действие [50–52].

Применение РБВ у больных ХГС, перенесших ТП, сопряжено с высокой токсичностью. РБВ-индуцированная гемолитическая анемия наблюдается у 70–100% реципиентов печени, получающих комбинированную ПВТ [40, 41, 49]. В связи с тем что вклад РБВ в I фазу снижения вирусемии не столь значителен, многие исследователи предлагают начинать лечение с постепенного увеличения дозы РБВ до максимально переносимой с учетом показателей креатинина сыворотки и красной крови [40, 42, 49]. Другой возможностью сохранить адекватные дозы РБВ при проведении ПВТ является применение препаратов эритропоэтина. Дозы эритропоэтина должны составлять 30 000–40 000 ЕД/нед. Соблюдение баланса между необходимостью применения высоких (>800 мг/сут) доз РБВ для получения СВО и их высокой гемотоксичностью — одна из проблем проведения ПВТ больным гепатитом С после выполнения у них ТП.

Еще одним интересным аспектом возможного использования РБВ в лечении больных гепатитом С трансплантированной печени является монотерапия низкими дозами РБВ. Показано замедление прогрессирования фиброза и уменьшение активности гепати-

та под влиянием монотерапии РБВ у больных, у которых проведение полноценной комбинированной ПВТ невозможно или она оказалась неэффективной. При этом монотерапия РБВ не влияет на уровень вирусемии [53, 54]. Поддерживающая монотерапия РБВ приводила к улучшению гистологических признаков гепатита С в группе пациентов, у которых был получен вирусологический ответ на комбинированную ПВТ [55].

Таким образом, показания к назначению и дозы РБВ, применяемые в лечении возвратной инфекции HCV у больных, перенесших ТП, нуждаются в уточнении.

Острое клеточное отторжение и ПВТ

ИФН α активирует экспрессию молекул HLA II класса на эпителии желчных протоков, что, в свою очередь, может явиться пусковым фактором возникновения лимфоцитарной инфильтрации и разрушения желчных протоков. В первых публикациях, посвященных монотерапии препаратами стандартного ИФН возвратной инфекции HCV, сообщалось об увеличении риска развития раннего острого клеточного отторжения — ОКО (по данным отдельных авторов — до 35%) и хронического (до 4%) отторжения у реципиентов печени [56]. Однако в проведенных позднее контролируемых клинических испытаниях, в которых изучали применение комбинированной с РБВ ПВТ, различий в частоте развития ОКО между реципиентами, получавшими и не получавшими препараты ИФН, не выявлено [14, 15, 42, 45].

Интерес представляет сообщение М. Angelico и соавт. [49], наблюдавших 4 эпизода ОКО, возникших на фоне лечения пегасисом и РБВ, причем в группе больных, получавших комбинированную терапию, был отмечен только 1 из них. В 3 из 4 случаев получен СВО, несмотря на то что ПВТ была прервана после диагностики ОКО (к моменту развития ОКО наблюдался вирусологический ответ, а после прекращения комбинированной ПВТ пациенты продолжали получать монотерапию РБВ по 400 мг/сут).

Напротив, в исследовании I.A. Hanouneh и соавт. [43] гистологически подтвержденное ОКО развилось у 3 (5%) больных, получавших ПВТ, и ни в одном из этих случаев не был достигнут СВО. Более того, у одного из этих пациентов через 2 мес после завершения ПВТ возникло хроническое отторжение трансплантата печени, потребовавшее осуществления ретрансплантации. E. Giostra и соавт. [57] также сообщают о развитии хронического отторжения трансплантата печени, вызванного лечением ИФН и РБВ.

Различия в сообщениях о частоте возникновения ОКО на фоне ПВТ могут быть связаны как с иммуномоделирующим действием РБВ [58], так и с недостаточной диагностикой ОКО у больных, у которых на фоне ПВТ сохраняются высокие показатели активности аланин- и аспартат-аминотрансфераз, а также с другими причинами (характер и уровень иммуносу-

прессии, стадия заболевания печени). Имеются отдельные сообщения о развитии аутоиммунного гепатита *de novo* как следствия проведения ПВТ [59]. Таким образом, при сохраняющихся высоких показателях активности аминотрансфераз на фоне ПВТ не стоит недооценивать возможность развития ОКО или аутоиммунного гепатита. В тех случаях, когда вирусологические результаты свидетельствуют об эффективном лечении, желательна осуществление гистологического исследования ткани печени.

Влияние иммуносупрессии на эффективность ПВТ

Вскоре после начала активного изучения возможностей использования ПВТ у больных, перенесших ТП, появились работы, в которых было *in vitro* обнаружено подавление репликации HCV под влиянием циклоспорина А [60–62], причем этот эффект не был показан для такролимуса. Подтверждение или опровержение этого факта в клинических испытаниях было затруднено тем, что большинство работ по изучению сравнительной эффективности применения циклоспорина и такролимуса у реципиентов печени включало относительно небольшое число (<100 человек) больных с возвратной инфекцией HCV. Статистическая мощность этих исследований была недостаточной для выявления различий в выживаемости пациентов с гепатитом С, получающих различные виды иммуносупрессии. Тем не менее ряд авторов сообщают о лучших исходах у больных гепатитом С после ТП, получавших циклоспорин, по сравнению с пациентами, принимавшими такролимус [63–67]. Среди исследований, включавших значительное число больных, следует отметить работу М. Verenguer и соавт. [68], которые в многофакторном анализе показали, что использование такролимуса чаще, чем применение циклоспорина ($p=0,009$), и независимо от других факторов ассоциируется с развитием цирроза печени в группе из 283 реципиентов, перенесших ТП по поводу терминальных стадий гепатита С. Ghobrial и соавт. [69] отмечают более быстрое наступление клинических проявлений возвратной инфекции HCV после ТП при применении такролимуса по сравнению с таковым при использовании циклоспорина в качестве базовой иммуносупрессии. Другие исследователи также выявляют тенденцию к более быстрому прогрессированию фиброза у больных гепатитом С трансплантата печени, получавших такролимус [70]. По результатам многоцентрового контролируемого исследования, проведенного G. Levy и соавт. [71], значительно меньшее число больных гепатитом С, получавших циклоспорин (5 из 88; 6%), по сравнению с количеством пациентов, принимавших такролимус (14 из 85; 16%; $p < 0,03$), умерли или потеряли трансплантат в течение первого года после осуществления ТП. Обе когорты реципиентов были сопоставимы по таким факторам, как возраст донора, время холодовой ишемии пересаженной печени, тяжесть болезни, оцененная по шкале Чайлда–Пью,

полученная после выполнения ТП ПВТ. При этом никаких различий в показателях смертности или числе случаев потери трансплантата между группами реципиентов, получавших циклоспорин или такролимус при другой этиологии болезни печени, не наблюдалось.

Помимо изучения естественного течения возвратной инфекции HCV в условиях различной иммуносупрессии, появились работы, в которых оценивается влияние иммуносупрессивных препаратов на получение СВО после проведения ПВТ. Так, R.J. Firpi и соавт. [72] показали, что частота достижения СВО после лечения ИФН и РБВ выше в группе больных, получавших циклоспорин (46%), чем в группе пациентов, принимавших такролимус (27%, $p=0,03$). Аналогичные результаты отмечают канадские авторы [73], выполнившие ретроспективный анализ данных 172 реципиентов, которые получали комбинированную ПВТ по поводу гепатита С после ТП. СВО был выше в группе больных, получавших циклоспорин (56%), чем в группе пациентов, принимавших такролимус (44%, $p=0,05$), главным образом за счет уменьшения числа рецидивов (6 против 19%, $p=0,01$). М. Cescon и соавт. [27] изучали влияние на эффективность ПВТ различных факторов риска в группе, состоящей из 99 больных гепатитом С после ТП. По результатам многофакторного анализа на вероятность получения СВО значимо и независимо друг от друга оказывали влияние возраст донора, генотип HCV (кроме 1-го) и использование циклоспорина.

Заключение

ПВТ является главным способом лечения возвратной инфекции HCV, развившейся после выполнения ТП. Проведение упреждающей ПВТ в первые недели после осуществления ТП возможно у небольшого числа реципиентов из-за противопоказаний, плохой переносимости и частого развития побочных эффектов. Большинство исследователей рекомендуют начинать проведение ПВТ после гистологического подтверждения наличия активного гепатита и/или фиброза печени. Цель ПВТ у больных гепатитом С трансплантата печени – полная эрадикация HCV, а СВО отражает клиническую эффективность лечения. Однако даже в отсутствие СВО лечение препаратами ПЕГ-ИФН и РБВ способствует замедлению прогрессирования болезни трансплантата печени в случае получения вирусологического и/или биохимического ответа. Длительность ПВТ должна определяться индивидуально, с учетом вирусной кинетики и переносимости препаратов. Применение длительного (>1 года) курса ПВТ может улучшить прогноз пациентов с недостаточным ответом на проведенный им стандартный курс ПВТ. У больных, получающих в качестве иммуносупрессии циклоспорин, течение возвратной инфекции HCV более благоприятное, а эффективность ПВТ – более высокое, чем у пациентов, принимающих такролимус.

1. Terrault N.A., Berenguer M. Treating hepatitis C infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2006;12:1192–204.
2. Gish R.G., Afdhal N.H., Dieterich D.T., Reddy K.R. Management of hepatitis C virus in special populations: patient and treatment considerations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:311–8.
3. Alter H.J., Seeff L.B. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis* 2000;20:17–35.
4. Berenguer M., Prieto M., Rayon J.M. et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000;32:852–8.
5. Berenguer M., Palau A., Fernandez A. et al. Efficacy, predictors of response, and potential risks associated with antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2006;12:1067–76.
6. Berenguer M. Natural history of recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002;8 (suppl 1):14–8.
7. Thuluvath P.J., Krok K.L., Segev D.L. et al. Trends in post-liver transplant survival in patients with hepatitis C between 1991 and 2001 in the United States. *Liver Transpl* 2007;13:719–24.
8. Saab S., Niho H., Comulada S. et al. Mortality predictors in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C cirrhosis. *Liver Int* 2005;25:940–5.
9. Sheiner P.A., Boros P., Klion F.M. et al. The efficacy of prophylactic interferon alfa-2b in preventing recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 1998;28:831–8.
10. Singh N., Gayowski T., Wannstedt C.F. et al. Interferon-alpha for prophylaxis of recurrent viral hepatitis C in liver transplant recipients. *Transplantation* 1998;65:82–6.
11. Belli L.S., Alberti A.B., Rondinara G.F. et al. Early ribavirin treatment and avoidance of corticosteroids in hepatitis C virus positive liver transplant recipients: interim report of a prospective randomized trial. *Transplant Proc* 2001;33:1353–4.
12. Mazzaferro V., Tagger A., Schiavo M. et al. Prevention of recurrent hepatitis C after liver transplantation with early interferon and ribavirin treatment. *Transplant Proc* 2001;33:1355–7.
13. Sugawara Y., Makuuchi M., Matsui Y. et al. Preemptive therapy for hepatitis C virus after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2004; 78:1308–11.
14. Shergill A.K., Khalili M., Straley S. et al. Applicability, tolerability and efficacy of preemptive antiviral therapy in hepatitis C-infected patients undergoing liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:118–24.
15. Chalasani N., Manzarbeitia C., Ferenci P. et al. Peginterferon alfa-2a for hepatitis C after liver transplantation: two randomized, controlled trial (published erratum appears in *Hepatology* 2005;42:506). *Hepatology* 2005; 41:289–98.
16. Castells L., Vargas V., Allende H. et al. Combined treatment with pegylated interferon (alpha-2b) and ribavirin in the acute phase of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2005;43:53–9.
17. Zimmermann T., Bocher W.O., Biesterfeld S. et al. Efficacy of an escalating dose regimen of pegylated interferon alpha-2a plus ribavirin in the early phase of HCV reinfection after liver transplantation. *Transpl Int* 2007; 20:583–90.
18. Kuo A., Tan V., Lan B. et al. Long-term histological effects of preemptive antiviral therapy in liver transplant recipients with hepatitis C virus infection. *Liver Transpl* 2008;14:1491–7.
19. Wang C.S., Ko H.H., Yoshida E.M. et al. Interferon-based combination antiviral therapy for hepatitis C virus after liver transplantation: a review and quantitative analysis. *Am J Transplant* 2006;6:1586–99.
20. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol* 2008;49:274–87.
21. Bizollon T., Pradat P., Mabrut J.Y. et al. Histological benefit of retreatment by pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in patients with recurrent hepatitis C virus infection posttransplantation. *Am J Transplant* 2007;7:448–53.
22. Nair S., Lipscomb J., Eason J. Efficacy of interferon based antiviral therapy for recurrent hepatitis C in patients who received steroid free immunosuppression for liver transplantation. *Transplantation* 2008;86:418–22.
23. Ueda Y., Takada Y., Haga H. et al. Limited benefit of biochemical response to combination therapy for patients with recurrent hepatitis C after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2009;85:855–62.
24. Raziourouh B., Jung M.C., Schirren C.A. et al. Antiviral therapy for recurrent hepatitis C after liver transplantation: sustained virologic response is related to genotype 2/3 and response at week 12. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:778–83.
25. Dinges S., Morard I., Heim M. et al. Pegylated interferon alpha 2a/ribavirin treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transpl Infect Dis* 2009;11:33–9.
26. Walter T., Scoazec J.Y., Guillaud O. et al. Long-term antiviral therapy for recurrent hepatitis C after liver transplantation in nonresponders: biochemical, virological, and histological impact. *Liver Transpl* 2009; 15:54–63.
27. Cescon M., Grazi G.L., Cucchetti A. et al. Predictors of sustained virological response after antiviral treatment for hepatitis C recurrence following liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:782–9.
28. Berenguer M., Aguilera V., Prieto M. et al. Worse recent efficacy of antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C: impact of donor age and baseline cirrhosis. *Liver Transpl* 2009;15:738–46.
29. Jain A., Sharma R., Ryan C. et al. Response to antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C viral infection: a single center experience. *Clin Transplant* 2010;24:104–11.
30. Torriani F.J., Ribeiro R.M., Gilbert T.L. et al. Hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) dynamics during HCV treatment in HCV/HIV coinfection. *J Infect Dis* 2003;188:1498–507.
31. Adeyemi O.M. Hepatitis C in HIV-positive patients – treatment and liver disease outcomes. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:75–87.
32. Oton E., Barcena R., Moreno-Planas J.M. et al. Hepatitis C recurrence after liver transplantation: viral and histologic response to full-dose PEG-interferon and ribavirin. *Am J Transplant* 2006;6:2348–55.
33. Dumortier J., Scoazec J.Y., Chevallier P. Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a pilot study of peginterferon alfa-2b and ribavirin combination. *J Hepatol* 2004;40:669–74.
34. Bahra M., Neumann U.P., Jacob D. et al. Fibrosis progression in hepatitis C positive liver recipients after sustained virologic response to antiviral combination therapy (interferon-ribavirin therapy). *Transplantation* 2007;83: 351–3.
35. Bizollon T., Pradat P., Mabrut J.Y. et al. Benefit of sustained virological response to combination therapy on graft survival of liver transplanted patients with recurrent chronic hepatitis C. *Am J Transplant* 2005;5:1909–13.
36. Picciotto F.P., Tritto G., Lanza A.G. et al. Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *J Hepatol* 2007;46:459–65.
37. Lilly L., Selzner N., Therapondos G. et al. Improved survival in liver transplant recipients (LT) treated for recurrent hepatitis C (HCV) is seen in both relapsers and in sustained responders. Paper presented at: 2008 American Transplant Congress; May 31–June 4, 2008. Toronto, Canada.
38. Ikegami T., Taketomi A., Soejima Y. et al. The benefits of interferon treatment in patients without sustained viral response after living donor liver transplantation for hepatitis C. *Transplant Proc* 2009;41(10):4246–52.
39. Veldt B.J., Poterucha J.J., Watt K.D.S. et al. Impact of pegylated interferon and ribavirin treatment on graft survival in liver transplant patients with recurrent hepatitis C

- infection. *Am J Transpl* 2008;8:2426–33.
40. Fernandez I., Meneu J.C., Colina F. et al. Clinical and histological efficacy of pegylated interferon and ribavirin therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1805–12.
41. Sharma P., Marrero J.A., Fontana R.J. et al. Sustained virologic response to therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation is related to early virologic response and dose adherence. *Liver Transpl* 2007;13:1100–8.
42. Carrion J.A., Navasa M., Garcia-Retortillo M. et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology* 2007;132:1746–56.
43. Hanouneh I.A., Miller C., Aucejo F. et al. Recurrent hepatitis C after liver transplantation: on treatment prediction of response to peginterferon/ribavirin therapy. *Liver Transpl* 2008;14:53–8.
44. Donato M., Agnelli F., Rigamonti C. et al. Might rapid virological response be used as a stopping rule in liver transplant recipients treated with pegylated interferon plus ribavirin? *Liver Transpl* 2008;14:1383–4.
45. Samuel D., Bizollon T., Feray C. et al. Interferon- α 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 2003;124:642–50.
46. Сюткин В.Е. Новые возможности повышения эффективности противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С. *Инфекц бол* 2009;7(2):55–9.
47. Schmidt S.C., Bahra M., Bayraktar S. et al. Antiviral treatment of patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation with pegylated interferon. *Dig Dis Sci*. 2009 Oct 2. [Epub ahead of print].
48. Moeller M., Divine G., Brown K.A. Impact of length of therapy and predictive value models on SVR in HCV patients post OLT. *Hepatology* 2009;50:391.
49. Angelico M., Petrolati A., Lionetti R. et al. A randomized study on Peg-interferon alfa-2a with or without ribavirin in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2007;46:1009–17.
50. Völlmer J., Rankin R., Hartmann H. et al. Immunopharmacology of CpG oligodeoxynucleotides and ribavirin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2314–17.
51. Zhang Y., Jamaluddin M., Wang S. et al. Ribavirin treatment up-regulates antiviral gene expression via the interferon-stimulated response element in respiratory syncytial virus-infected epithelial cells. *J Virol* 2003;77:5933–47.
52. Dixit N.M., Layden J., Layden T. et al. Modelling how ribavirin improves interferon response rates in hepatitis C virus infection. *Nature* 2004;432:922–4.
53. Calmus Y., Duvoux C., Pageaux G.P. et al. Multicenter randomized trial in HCV infected patients treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin followed by ribavirin alone after liver transplantation: final report. Paper presented at: 2008 American Transplant Congress; May 31–June 4, 2008. Toronto, Canada.
54. Lionetti R., Tisone G., Palmieri G. et al. Maintenance ribavirin monotherapy delays fibrosis progression in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C at high risk of progression. *Dig Liver Dis* 2010;42(4):297–303.
55. Brok J., Gluud L.L., Gluud C. Ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C infection: a Cochrane hepato-biliary group systematic review and meta-analysis of randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2006;101(4):842–7.
56. Stravitz R.T., Shiffman M.L., Sanyal A.J. et al. Effects of interferon treatment on liver histology and allograft rejection in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *LiverTranspl* 2004;10:850–8.
57. Giostra E., Kullak-Ublick G.A., Keller W. et al. Ribavirin/interferon alpha sequential treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transpl Int* 2004;17:169–76.
58. Jolley W.B., Call T.W., Alvord L.S., Hinshaw D.B. Immunosuppressive activity of ribavirin using the rabbit skin allograft model. *Ann NY Acad Sci* 1977;284:230–2.
59. Kontorinis N., Agarwal K., Elhadj N. et al. Pegylated interferon induced immune-mediated hepatitis post-liver transplantation. *LiverTranspl* 2006; 12:827–30.
60. Watashi K., Hijakata M., Hosaka M. et al. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 2003;38:1282–8.
61. Nakagawa M., Sakamoto N., Enomoto N. et al. Specific inhibition of hepatitis C virus replication by cyclosporin A. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;313:42–7.
62. Manire T., Ethier C., Raymond V.A. et al. Evaluation of the effect of immunosuppressive agents on hepatitis C: cyclosporine reduces viral replication in the replicon model [abstract]. *Transplantation* 2004;78 (suppl 1):13–4.
63. Sheiner P.A., Schwartz M.E., Mor E. et al. Severe or multiple rejection episodes are associated with early recurrence of hepatitis C after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1995;21:30–4.
64. Johnson M.W., Washburn W.K., Freeman R.B. et al. Hepatitis C viral infection in liver transplantation. *Arch Surg* 1996;131:284–91.
65. Paik S.W., Tan H.P., Klein A.S. et al. Outcome of orthotopic liver transplantation in patients with hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2002;47:450–5.
66. Duvoux C., Menecier D., Pageaux G. et al. Immunosuppression with tacrolimus an absence of antihypertensive therapy are associated with fibrosis progression after hepatitis C virus (HCV) graft reinfection. *International Society of Transplantation Congress 2002* [abstract 2652]. *Transplantation* 2002;74(Suppl).
67. Hunt J., Gordon F.D., Lewis W.D. et al. Histological recurrence and progression of hepatitis C after orthotopic liver transplantation: influence of immunosuppressive regimens. *Liver Transpl* 2001;7:1056–63.
68. Berenguer M., Prieto M., San Juan F. et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002;36:202–10.
69. Ghobrial R.M., Farmer D.G., Baquerizo A. et al. Orthotopic liver transplantation for hepatitis C: outcome, effect of immunosuppression, and causes of retransplantation during an 8-year single-center experience. *Ann Surg* 1999;6:824–33.
70. Neumann U.P., Berg T., Bahra M. et al. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10-year follow-up. *Transplantation* 2004;77:226–31.
71. Levy G., Grazi G.L., Sanjuan F. et al. 12-month follow-up analysis of a multicenter, randomized, prospective trial in de novo liver transplant recipients (LIS2T) comparing cyclosporine microemulsion (C2 monitoring) and tacrolimus. *Liver Transpl* 2006;12:1464–72.
72. Firpi R.J., Zhu H., Morelli G. et al. Cyclosporine suppresses hepatitis C virus in vitro and increases the chance of a sustained virological response after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:51–7.
73. Selzner N., Renner E.L., Selzner M. et al. Antiviral treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: predictors of response and long-term outcome. *Transplantation* 2009;88(10):1214–21.

Эхинококкоз: диагностика и современные методы лечения

А.Н. Лотов, А.В. Чжао, Н.Р. Черная
 НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва
 Контакты: Алексей Николаевич Лотов anlotov@mail.ru

Эхинококкоз и сегодня остается серьезной проблемой. Высокоинформативные методы диагностики позволяют на ранней стадии диагностировать эхинококкоз печени. Это выводит на новый уровень минимально инвазивные, сохраняющие операции под ультразвуковым, рентгенотелевизионным и эндоскопическим наведением. Накопленный опыт свидетельствует о широких возможностях современных высокотехнологичных операций, которые в ряде случаев являются альтернативой операциям из традиционного доступа. Однако только строгое соблюдение протокола сохраняющих операций, проведение их в специализированных стационарах и обязательная противопаразитарная терапия албендазолом принесут успех минимально инвазивной хирургии при эхинококкозе печени.

Ключевые слова: эхинококкоз, малоинвазивная хирургия, интервенционная радиология, эндохирургия

Echinococcosis: diagnosis and current treatment options

A.N. Lotov, A.V. Chzhao, N.R. Chernaya
 N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow

Echinococcosis also remains a serious problem today. Highly informative diagnostic methods allow hepatic echinococcosis to be diagnosed at its early stage. This brings mini-invasive, saving operations under ultrasound, X-ray, TV, and endoscopic guidance up to a new level. The accumulated experience suggests that the current high-tech operations that are an alternative to traditional access surgery can be extensively used. However, only strict observance of a protocol for saving operations, their performance in specialized hospitals, and compulsory anti-parasitic therapy with albendazole will be of benefit to mini-invasive surgery for hepatic echinococcosis.

Key words: echinococcosis, mini-invasive surgery, intervention radiology, endosurgery

Введение

Гиппократ в своих сочинениях писал о «jesur aqua reptetum» — печени, наполненной водой, и для лечения этого заболевания (скорее всего имелся в виду эхинококкоз) предлагал каленым железом прожигать ткани брюшной стенки для удаления жидкости, переполняющей печень [1]. Лишь в 1801 г., когда была изолирована половозрелая форма *Taenia echinococcus*, Rudolphi ввел термин «эхинококк».

Наиболее распространены *Echinococcus multilocularis* и *Echinococcus granulosus*. В западной литературе чаще используют термин «эхинококкозы», под которым подразумевается генетическое единство паразитов, вызывающих заболевание. В России и странах СНГ принято изначальное их деление на альвео- и эхинококкоз. Альвеококкоз встречается обычно только у человека, имеет инфильтративный рост, подобный раковому процессу, и практически никогда не приводит к возникновению кистозных образований. Эхинококкозом болеют человек и сельскохозяйственные животные, и он всегда проходит стадию формирования кист.

Диагностика и лечение больных эхинококкозом за последние 30 лет претерпели большие изменения. Выявлены многие морфологические особенности паразита, определена стратегия сохраняющей хирургии эхинококкоза.

Эпидемиология

О географической распространенности заболевания может свидетельствовать тот факт, что оно не выявлено только в Арктике и Антарктике. Заболеваемость напрямую связана с санитарной культурой и достигает максимума у населения в регионах, где годовая температура составляет около 10–20 °С. В экономически развитых странах рост заболеваемости в основном обусловлен иммиграцией и туризмом. Неосведомленность врачей в проблеме эхинококкоза приводит к поздней диагностике, отсутствию санитарно-профилактических мер и как следствие — к неадекватному лечению больных эхинококкозом.

Патогенез и патоморфология

Эхинококкоз относится к одному из наиболее тяжелых паразитарных заболеваний. Возбудитель его — цепень *Echinococcus granulosus*, который паразитирует у собак. В круг промежуточных хозяев паразита попадают человек и сельскохозяйственные животные.

Заражение собак происходит при поедании ими внутренностей животных с эхинококковыми кистами. Находящиеся в кисте зародышевые элементы (протосколексы и ацефалоцисты) прикрепляются к стенке тонкой кишки собаки и вырастают в половозрелых особей. Созревшие членики, содержащие 400–800 яиц эхинококка (онкосферы), отрываются

от брюшка; инфицированные фекалии собак загрязняют их шерсть, траву и землю; яйца попадают в кишечник овец, свиней, верблюдов и т.д.

Человек может заразиться при поглаживании собаки, употреблении в пищу загрязненных овощей. Роль мясных продуктов следует признать минимальной, так как и человек, и сельскохозяйственные животные являются промежуточными хозяевами, а термическая обработка мяса практически всегда приводит к гибели паразита. Возможность заражения через мясо играет роль только у людей, занятых в забое скота, разделке мяса и шкур. Распространенное даже среди медицинских работников мнение о возможности заражения здорового человека от больного не доказано.

Онкосфера покрыта оболочкой, которая растворяется под действием желудочного сока. Высвободившиеся паразиты пробуравливают слизистую оболочку кишечника и через систему воротной вены попадают в печень. Задержавшись в печеночных синусоидах, они развиваются в зрелую кисту. Таким образом, в печени происходит формирование от 54 до 84% эхинококковых кист. Отдельные онкосферы проходят печеночный барьер и через правые отделы сердца попадают в легочное капиллярное русло, что в 15–20% наблюдений сопровождается образованием легочных кист. В 10–15% случаев после преодоления легочного барьера паразит попадает в большой круг кровообращения, и атаке подвергаются все органы и ткани человека [2]. На сегодняшний день пока отсутствует описание случаев эхинококкоза зубов, ногтей и волос.

Из зародыша эхинококка медленно развивается материнская киста, имеющая вид пузыря, заполненного жидкостью. Жидкость представляет транссудат сыворотки крови и обладает антигенными свойствами. При попадании ее в кровеносную систему у больного может произойти возникновение эозинофильной реакции и/или анафилактического шока.

Орган, в который попала онкосфера, образует вокруг развивающейся кисты фиброзную капсулу, которая состоит из 3 слоев клеток. Внутренний (гладкий) слой представлен веретенообразными, средний – овальными соединительно-тканными клетками, наружный – соединительно-тканными фибриллами [3]. Нередко в толщине фиброзной капсулы происходит отложение солей кальция, в ряде случаев имеет место обызвествление всей капсулы.

Стенка эхинококковой кисты состоит из 2 оболочек: наружной кутикулярной (хитиновая) и внутренней герминативной (зародышевая). Кутикулярная оболочка – продукт экскреции клеток герминативной оболочки, близкой по химической природе к хитину насекомых. Оболочка непроницаема для микрофлоры, белков хозяина и выполняет функцию полупроницаемой мембраны, обеспечивая доступ к паразиту низкомолекулярных питательных веществ и предохраняя клетки герминативной оболочки от воздействия неблагоприятных факторов хозяина [4, 5].

Герминативная оболочка, выполняющая все жизненные функции паразита, разделена на 3 зоны: пристеночную – камбиальную, среднюю – зону известковых телец и внутреннюю – зону выводковых капсул с формирующимися зародышевыми элементами (протосколексы и ацефалоцисты). После созревания выводковой капсулы происходит ее разрыв, зародышевые элементы под действием гравитации оседают на дно кисты и образуют так называемый эхинококковый песок. В связи с тем что кутикулярная и герминативная оболочки внешне представлены единой капсулой, в литературе их объединяют единым понятием – хитиновая оболочка.

Между фиброзной капсулой и кутикулярной оболочкой остается микроскопическая щель, наполненная лимфой, из которой паразит получает питательные вещества. Таким образом, обе оболочки эхинококка тесно примыкают друг к другу, но не срастаются между собой, оставляя потенциальное щелевидное пространство, имеющее определенное диагностическое значение [6].

Угроза жизни материнской кисты запускает механизмы самосохранения рода, из зародышевых элементов развиваются вторичные эхинококковые кисты, а герминативная оболочка дает эндогенное или экзогенное почкование.

Из онкосфер происходят финны (эхинококки) – однокамерные пузыри. Через месяц они достигают 1 мм в диаметре. Через год величина отдельных эхинококковых кист варьирует от 2–3 до 20–30 мм и зависит от податливости пораженного органа и состояния самого паразита. Средняя скорость роста паразитарных пузырей – 1–3 см в год [7].

Гидатидные кисты могут локализоваться во всех отделах печени. Однако чаще (50–80% наблюдений) поражается правая доля, имеющая больший размер и более широкую ветвь воротной вены, по которой и проникает зародыш паразита. Инвазия левой доли печени наблюдается приблизительно в 30% случаев, правой и левой вместе – в 20–30% [3]. Паразитарные кисты обычно бывают одиночными, множественные гидатидомы встречаются примерно в 1/3 случаев [8].

Диагностика

Ранняя диагностика заболевания нередко представляет трудную задачу, что связано с отсутствием четкой симптоматики, особенно в раннем периоде, при расположении кисты в глубине органа.

Лабораторные методы исследования при эхинококкозе неспецифичны и дают лишь вспомогательную информацию для уточнения диагноза. В первую очередь это относится к эозинофилии, встречающейся в 18–83% наблюдений; некоторые авторы отмечают характерное для больных эхинококкозом повышение числа лейкоцитов, общего белка плазмы крови. Количество лимфоцитов крови обычно снижено, а содержание всех классов иммуноглобулинов – повышено. Интересно, что у большинства пациентов III (B) группа крови. Иммунологические методы в диагностике эхинококкоза имеют боль-

шое, едва ли не решающее значение. Распространенный до последнего времени один из первых иммунологических тестов, реакция Казони, потерял актуальность в связи с малой информативностью и побочными анафилактическими реакциями, порой достаточно тяжелыми. Наиболее информативными в последние годы считают реакции латекс-агглютинации (РЛА) и непрямой гемагглютинации (РНГА), иммуноферментный анализ (ИФА, ELISA). Они практически не имеют противопоказаний и применимы для выявления эхинококкоза и рецидивов заболевания посредством неоднократного проведения. При одновременном использовании нескольких иммунологических тестов их диагностическая эффективность превышает 80%. Тем не менее первоначально наличие эхинококковой кисты должно быть заподозрено, а уж тогда врач направит пациента на определение специфических реакций.

Нередко больные обращаются за медицинской помощью уже на том этапе, когда паразитарная киста достигает значительных размеров или возникают осложнения (нагноение, прорыв в желчные пути, брюшную или плевральную полости и т.д.). В большинстве случаев при проведении профилактического ультразвукового исследования (УЗИ) обнаруживают однополостное анэхогенное или гипоэхогенное образование с четкими, ровными стенками и симптомом дистального усиления эхосигнала. Однако подобное УЗ-изображение ассоциируется с простой кистой печени, а типичное УЗ-изображение эхинококковой кисты — с многокамерным жидкостным образованием. В действительности живая эхинококковая киста (рис. 1) представляет однополостное жидкостное образование, а возникновение дополнительных кист свидетельствует о наличии проблем с материнской кистой. По этой причине при выявлении при первичном УЗИ жидкостного образования следует бить тревогу, и лучше пусть она будет учебной.

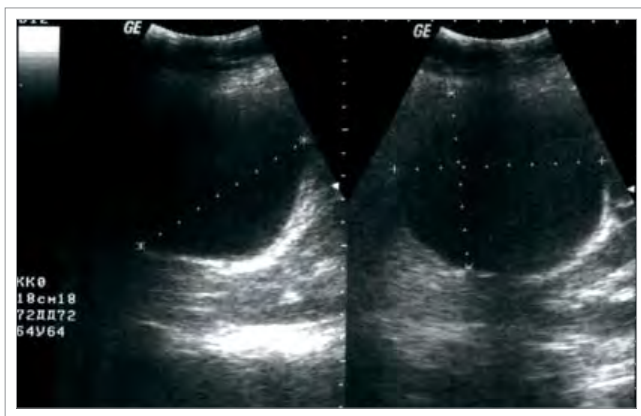


Рис. 1. Эхограмма эхинококковой кисты правой доли печени (продольное и косое сканирование)

В связи с изложенным выше особую актуальность приобретают визуальные методы диагностики, в первую очередь УЗИ. Метод позволяет диагностировать паразитарные кисты небольших размеров, что дает воз-

можность чаще выполнять сберегающие вмешательства. Современные УЗ-аппараты, обладающие высокой разрешающей способностью, цветовым доплеровским картированием и возможностью осуществления трехмерной реконструкции УЗ-изображения, позволяют специалистам обнаружить саму кисту и оценить ее характерные признаки.

Эхинококковая киста с гипо- или анэхогенным образованием характеризуется многослойным строением стенки. Хитиновая оболочка определяется как гиперэхогенная структура, часто имеющая гипоэхогенную прослойку между герминативным и кутикулярным слоями. На внутренней поверхности хитиновой оболочки нередко определяются множественные гиперэхогенные включения — эхинококковый песок. Фиброзная капсула при УЗИ имеет вид гиперэхогенного ободка. Она отделена от хитиновой оболочки гипоэхогенным слоем, представляющим собой лимфатическую щель.

При дуплексном сканировании кровотока в капсуле эхинококковой кисты и в стенках дочерних кист не определяется. Трехмерная реконструкция УЗ-изображения эхинококковой кисты дает возможность более точной дифференциации слоев ее стенки (рис. 2).

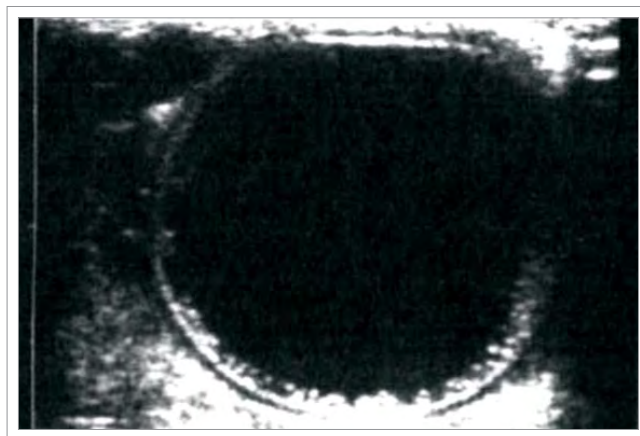


Рис. 2. Эхограмма эхинококковой кисты печени (трехмерная УЗ-реконструкция: четко определяется многослойность стенки)

Свидетельством гибели материнской кисты служит отслоение хитиновой оболочки. На УЗ-изображении она визуализируется как ленточная структура повышенной плотности в просвете кисты. Наличие дополнительных кистозных включений (дочерние кисты) присуще только эхинококковым кистам. Диагноз эхинококкоза правомочен при сочетании ≥ 3 признаков.

УЗИ является одним из наиболее перспективных методов диагностики эхинококкоза печени (в сочетании с серологическими реакциями на эхинококкоз), позволяющим в большинстве случаев установить диагноз. Однако ложноотрицательные результаты серологических реакций, отмечаемые более чем у 10–20% больных, и трудности проведения дифференциальной диагностики при кистах малых размеров и их

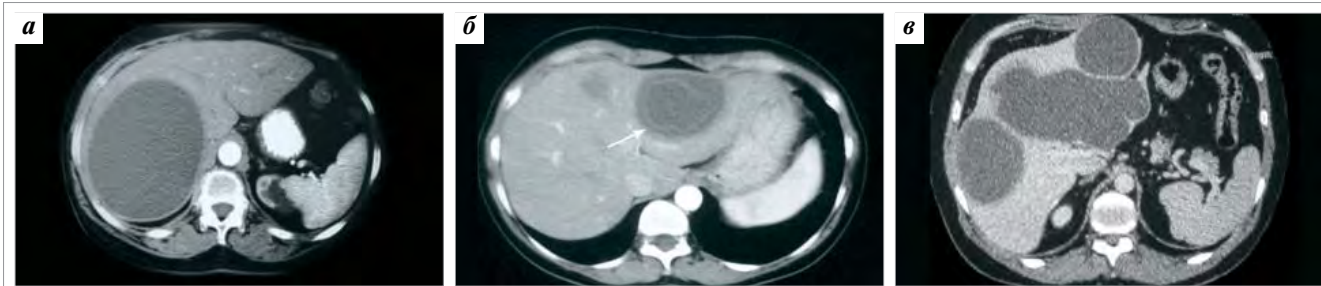


Рис. 3. КТ-изображение эхинококковой кисты: а – эхинококковая киста больших размеров (артериальная фаза исследования); б – двухконтурность стенки (стрелкой указана отслоившаяся оболочка); в – множественные эхинококковые кисты печени (нативная фаза исследования)

псевдоопухолевых формах при УЗИ нередко приводят к запоздалой диагностике и получению неудовлетворительных результатов лечения [9, 10].

В целях уточнения характера заболевания и осуществления дифференциальной диагностики между паразитарной и непаразитарной кистами целесообразно проведение компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). При наличии гигантских эхинококковых кист и множественных поражений интерпретация результатов УЗИ затруднена. В этих случаях возникает необходимость сочетания УЗИ с КТ или МРТ.

Денситометрические показатели, полученные в ходе проведения КТ эхинококковых кист, при больших размерах кисты различаются, составляя 10–25 ед. Н (рис. 3а) при эхинококковой кисте и 0–15 ед. Н – при непаразитарной. Это позволяет отличить эхинококковые кисты от непаразитарных и поликистоза печени даже при отсутствии других дифференциально-диагностических признаков.

Плотность содержимого эхинококковой кисты значительно повышается (≥ 20 ед. Н) после гибели паразита [11]. Возможно наличие двухконтурности стенки (рис. 3б). КТ позволяет определить толщину фиброзной капсулы и наличие в ней кальциноза, выявить участки разрушения капсулы, а иногда и выход дочерних кист за ее пределы (рис. 3в). Тем не менее по данным КТ не всегда можно точно поставить диагноз. Так, Е.С. Бельшев и соавт. отмечают, что при псевдосolidной форме эхинококкоза с перифокальным воспалением определение эхинококковой природы с помощью КТ затруднительно. КТ-картина может быть расценена как опухоль печени или абсцесс [10]. Ложноотрицательная диагностика обусловлена малыми размерами очагов или изоденсивностью очагов поражения и нормальной паренхимы органа [12].

При размерах ≤ 60 мм в диаметре стенка кисты слабо выражена (свидетельство молодого возраста), что чрезвычайно затрудняет осуществление дифференциальной диагностики. Наш опыт показывает высокую информативность МРТ в диагностике эхинококковых кист, даже при малых их размерах. Одно из важнейших преимуществ МРТ – отсутствие лучевой нагрузки, что наряду с УЗИ делает метод незаменимым при использовании в детской хирургии.

Благодаря получению четкого изображения и картины взаимоотношений с крупными сосудистыми и протоковыми структурами печени, окружающими органами и тканями можно планировать вид хирургического вмешательства.

При выполнении МРТ эхинококковые кисты характеризуются наличием выраженных гипоинтенсивного (Т1-взвешенное изображение – ВИ, рис. 4а) и гиперинтенсивного (Т2-ВИ, рис. 4б) сигналов. Перегородки в просвете кисты, стенки дочерних и внучатых кист имеют гипоинтенсивный сигнал. Хитиновая оболочка кисты также характеризуется наличием гипоинтенсивного сигнала на Т1- и Т2-ВИ. При этом различие гипоинтенсивности фиброзной капсулы и хитиновой оболочки паразита создает на томограммах двуслойное изображение стенки кисты (см. рис. 4б). Линейные участки снижения интенсивности сигнала в просвете характерны для погибшей кисты и представляют собой отслоившуюся хитиновую оболочку. Кальцинаты в стенке кисты определяются как области отсутствия МР-сигнала, т.е. как темные участки в стенках с низкой или очень низкой интенсивностью сигнала. Отхождение мелких кист от основного образования выглядит как периферическое повышение сигнала на Т2-ВИ и в STIR-последовательности и отражает активность заболевания [10].

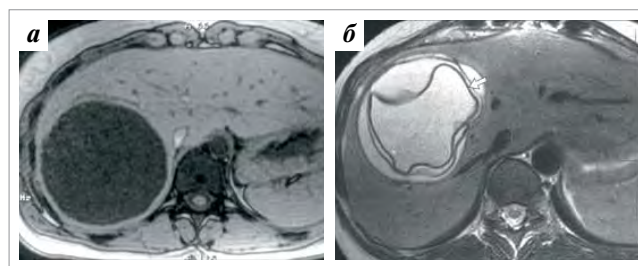


Рис. 4. МР-изображение эхинококковой кисты печени: а – Т1-ВИ; б – Т2-ВИ (стрелкой отмечена отслоившаяся хитиновая оболочка)

Применение МРТ в различных режимах способствует повышению эффективности дифференциальной диагностики паразитарных заболеваний с широким диапазоном первичных и вторичных очаговых поражений печени. Также МРТ оказывает большую помощь в определении органной принадлежности

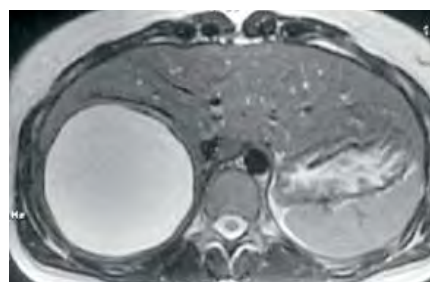


Рис. 5. МР-изображение эхинококковой кисты в режиме жесткой гидрографии — четко определяется многослойность стенки кисты



Рис. 6. МР-изображение эхинококковой кисты — формирование бухт (T2-VI)



Рис. 7. Изображение эхинококковой кисты печени в режиме МР-холангиопанкреатографии — желчные протоки V–VIII сегментов печени проходят по границе фиброзной и хитиновой оболочек

гигантских кист и при их множественном числе. Целесообразно использование модифицированных режимов гидрографии (сильно или умеренно взвешенная гидрография) [10], при которых даже при маленьких размерах кисты удается выявить двухконтурность строения оболочки за счет разделения ее на хитиновый и фиброзный слои, а также наличие дочерних кист (рис. 5).

Эхинококковые кисты всегда имеют округлую форму, что связано с активной жизнедеятельностью, приводящей к повышению давления в полости кисты. Это обуславливает возникновение в фиброзной капсуле, окружающей эхинококковую кисту, слабых мест. На МР-изображениях они проявляются в виде бухт, вдающихся в паренхиму окружающей печени (рис. 6). Данная особенность служит причиной развития ряда осложнений эхинококковых кист.

Увеличение размеров кист приводит к развитию атрофии окружающей паренхимы и повышению риска возникновения дефекта в желчевыводящих протоках. Проведение МРТ в режиме холангиопанкреатографии (рис. 7) позволяет с большой степенью вероятности (что важно для планирования и применения минимально инвазивных методов лечения) заподозрить формирование желчного свища.

Трудности, возникающие при осуществлении дифференциальной диагностики, особенно при малых размерах кист, требуют получения материала для морфологического подтверждения диагноза. Однако выполнение при подозрении на эхинококкоз чрескожных диагностических пункций вплоть до последних лет считалось противопоказанным в связи с опасностью обсеменения зародышевыми элементами паразита пункционного канала и брюшной полости.

Определение стратегии, разработка техники осуществления безопасного чрескожного вмешательства и создание для этого специального инструментария, предотвращающего развитие осложнений, способствовало широкому внедрению берегающей хирургии лечения эхинококкоза в повседневную практику. В настоящее время в мире накоплен большой (> 300 наблюдений у некоторых авторов) опыт выполнения

чрескожных вмешательств в лечении эхинококкоза печени. Первые чрескожные пункционно-дренажные вмешательства по поводу эхинококкового поражения печени в России были успешно проведены в 1986 г. А.Н. Лотовым в клинике 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова и, независимо, А.В. Гаврилиным в Институте хирургии им. А.В. Вишневского РАМН.

Однако при кажущейся простоте осуществления чрескожных вмешательств выполнение их при отсутствии опыта и специального оборудования чревато опасностью возникновения тяжелых интра- и послеоперационных осложнений, вплоть до развития летального исхода во время манипуляции. В медицинской литературе описаны тяжелые анафилактические реакции и даже несколько случаев смерти, возникших при проведении пункции эхинококковых кист. При этом авторы признают, что осложнения и летальные исходы были обусловлены нарушением техники осуществления вмешательства. В настоящее время признана целесообразность использования для дифференциальной диагностики в специализированных лечебных учреждениях прицельных чрескожных пункций эхинококковых кист. Доказана их безопасность при квалифицированном выполнении манипуляции с тщательным соблюдением методики.

Лечение

Традиционные хирургические вмешательства до сих пор считают «золотым стандартом» лечения эхинококкоза. Чаще всего применяют различные (закрытые, полужакрытые) виды эхинококкэктомий с частичным иссечением фиброзной капсулы. Более травматичными считают перицистэктомии (полное иссечение кисты с фиброзной капсулой). Немало остается и сторонников осуществления резекции органа или удаления его вместе с кистой, однако не следует забывать о паразитарной природе болезни и реальной возможности повторного заражения. Эти операции выполняют из широкого, нередко комбинированного оперативного доступа. Они сопряжены

с высоким риском развития интра- и послеоперационных осложнений и инвалидизации больных. В большинстве наблюдений в качестве гермицида используют формалин и гипертонические растворы хлорида натрия. Тем не менее, несмотря на усовершенствование методики проведения вмешательства, абластичности выполнения операции, внедрение различных химических и физических методов воздействия на паразита, частота возникновения рецидивов заболевания остается высокой и достигает 12–33%. Осуществление повторных оперативных вмешательств при рецидиве заболевания считается еще более травматичным, более того, практически у каждого второго больного в последующем вновь выявляют эхинококковые кисты.

Большое число рецидивов заболевания обусловило необходимость проведения дальнейших экспериментальных исследований с целью выяснения причин их возникновения.

Известно 2 вида зародышевых элементов эхинококковой кисты — протосколексы и ацефалоцисты. Основное значение при рецидивировании заболевания придавали протосколексам: по воздействию на них определяли эффективность гермицидов. Вероятно, это обусловлено тем, что зародышевые элементы кисты представлены преимущественно протосколексами и легко выявляются при микроскопии. Ацефалоцисты в кисте обычно единичные, часто не поддаются обнаружению, роль их до последнего времени оставалась неясной.

В ходе экспериментальных исследований Ф.П. Коваленко [13] было установлено, что протосколексы эхинококка погибают практически на 1-й минуте воздействия химических агентов. Чрезвычайно устойчивыми были ацефалоцисты, наличие которых до настоящего времени не придавали значения. Более того, широко используемые в хирургии эхинококкоза гермициды — формалин и 10–20% растворы хлорида натрия — оказались малоэффективными, так как не способствовали гибели ацефалоцист даже при экспозиции в течение 10–15 мин. Увеличение экспозиции (особенно формалина) повышает токсическое действие препарата на организм человека.

В последующих исследованиях продемонстрировано, что в большинстве наблюдений именно ацефалоцисты приводят к развитию рецидива заболевания после выполнения хирургических вмешательств.

Также впервые было отмечено массовое формирование микроскопических ацефалоцист из герминативных клеток ножки протосколекса (рис. 8). Это означает, что при определенных условиях число ацефалоцист в кисте возрастает, что нежелательно и даже опасно, так как при этом киста становится довольно агрессивной и устойчивой к воздействию гермицидов, а также повышается риск развития рецидива после лечения.

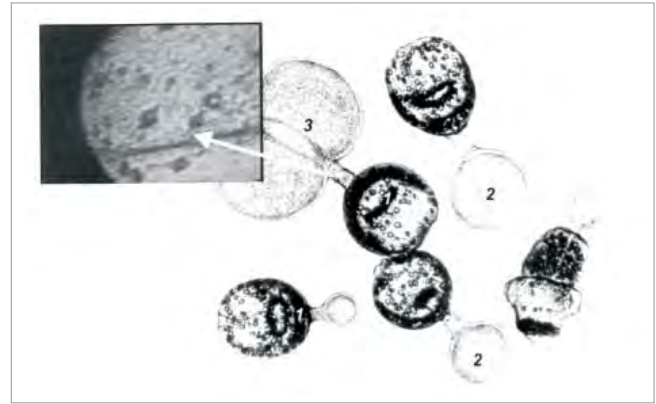


Рис. 8. *E. Granulosus*, полусхематическая реконструкция, ×200: 1 — протосколексы; 2 — ацефалоциста на разных стадиях развития; 3 — ацефалоциста в фазе деления. Формирование ацефалоцисты из герминативных клеток питающей ножки зрелых протосколексов (обозначено стрелкой)

Впервые у человека была выявлена еще одна чрезвычайно важная особенность паразита — экзогенное почкование эхинококка по типу, характерному для альвеококкоза. Это означает, что у паразита имеется способность к инфильтративному росту, хотя и менее выраженному, чем у альвеококка (рис. 9).

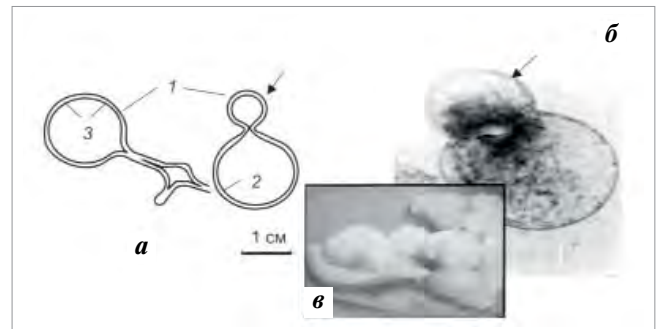


Рис. 9. *E. Granulosus*, экзогенное почкование ларвоцист (указано стрелками): а — схема (1 — кутикулярная оболочка, 2 — герминативная оболочка, 3 — выводковые капсулы с протосколексами); б — серия нативных препаратов; в — макроскопическая картина

Таким образом, протосколексы являются наиболее уязвимым элементом паразита и не могут служить критерием отбора гермицидов. Для интраоперационной обработки гидатидных кист необходимы высокоэффективные гермициды, губительные именно для ацефалоцист эхинококка как наиболее устойчивого звена и самого важного фактора в возникновении послеоперационных рецидивов заболевания.

Изучено воздействие различных химических агентов на зародышевые элементы паразита, особенно на ацефалоцисты гидатидозного эхинококка, *in vitro* и на лабораторных животных. Наиболее надежными и пригодными для практического применения оказались 80–100% глицерин и 30% раствор хлорида натрия (см. таблицу). Однако применение 30% раствора хлорида натрия сопряжено с возможностью разведения его тканевой жидкостью до неэффективной концентрации.

Влияние *in vitro* гипертонических растворов глицерина и хлорида натрия на выживаемость изолированных зародышевых элементов гидатидозного эхинококка

Гермицид	Концентрация, %	Число опытов	Экспозиция, губительная для зародышевых элементов, мин	
			протосколексы	ацефалоцисты
Раствор глицерина	20	5	1	9–14
	40	6	1	7–10
	85	6	1	6–7
	100	8	1	6–7
Раствор хлорида натрия	10	5	10–13	26–31
	20	5	5–7	17–23
	30	5	2–3	8–10

Глицерин активен даже при значительном разведении, что гарантирует его большую надежность.

Результаты патоморфологических исследований показали, что глицерин воздействует не только на содержащиеся в кисте зародышевые элементы, но даже и на экзогенные кисты, удаленные на 10–15 мм от фиброзной капсулы кисты. Это свидетельствовало о возможности применения глицерина при экзогенном почковании паразита и при выполнении оперативных вмешательств, не сопровождавшихся удалением фиброзной капсулы кисты.

До конца 1980-х годов в лечении больных эхинококкозом в клинике использовали преимущественно традиционные виды оперативных вмешательств. Хирург был вынужден прибегать к осуществлению небезопасной и высокотравматичной операции даже при наличии солитарной эхинококковой кисты небольших (30–40 мм) размеров в глубине паренхимы органа. Это потребовало разработки новых щадящих методов хирургии эхинококкоза.

Первое место в данном списке занимает минимально инвазивное вмешательство. Сегодня именно оно должно стоять во главе угла хирургии эхинококкоза. Все предпосылки для этого созданы историей, трудами наших великих предшественников, многолетними эффективными результатами отечественных и зарубежных хирургов, вооруженных высокотехнологичными методами диагностики и лечения.

Основными задачами, которые решали специалисты при разработке минимально инвазивных методов хирургических вмешательств, были герметичное удаление жидкости с предупреждением ее попадания в брюшную полость и обсеменения, противопаразитарная обработка кисты с гарантированной гибелью всех зародышевых элементов эхинококка. Решение этих вопросов возможно при скрупулезном соблюдении технологии выполнения пункции кисты, обработке полости и содержащихся в ней элементов глицерином.

Следует отметить, что введение инструмента в полость кисты следует осуществлять с тщательным соблюдением правил асептики. После аспирации гидатидной

жидкости кисту обрабатывают глицерином в объеме, адекватном эвакуированной жидкости. На этапе разработки методики в каждом наблюдении проводили интраоперационный микроскопический контроль, который показал, что экспозиция глицерина в течение 7 мин была во всех случаях достаточной для гибели зародышевых элементов эхинококка, что исключает обсеменение и позволяет выполнять дальнейшие манипуляции. Для удаления хитиновой оболочки кисты пункционный канал расширяют с использованием специального инструментария и выполняют дефрагментацию и удаление отслоившейся в процессе противопаразитарной обработки хитиновой оболочки паразита. Контроль полноты удаления хитиновой оболочки осуществляется рентгенологически (рис. 10). При подозрении на неполное удаление хитиновой оболочки или наличие цистобилиарного свища через специальную гильзу в полость кисты вводят эндоскоп, под контролем которого удаляют остатки хитиновой оболочки и при необходимости обрабатывают свищевое отверстие. Операцию заканчивают оставлением в кисте тонкого страховочного дренажа для последующего склерозирования остаточной полости. Дефрагментация оболочки осуществляется с помощью проводника и создания турбулентных потоков внутри кисты посредством быстрого ввода 20-граммовым шприцем физраствора в тонкий дренаж с одновременным удалением его через толстый дренаж с фрагментами хитиновой оболочки.

Лапароскопические методы применяют преимущественно при экстрапаренхиматозной локализации кисты. Следует подчеркнуть, что одномоментная лапароскопическая эхинококкэктомия весьма опасна. Использование различных насадок, вакуум-присосок на лапароскопический инструмент не позволяет добиться полной герметичности при аспирации гидатидной жидкости, чревато попаданием зародышевых элементов паразита в брюшную полость и сопровождается высоким риском развития интраоперационных осложнений и послеоперационного рецидива заболевания. В связи с этим операцию следует проводить только после получения объективных данных о полной гибели зародышевых элементов паразита, полученных при пункции кисты и противопаразитарной ее

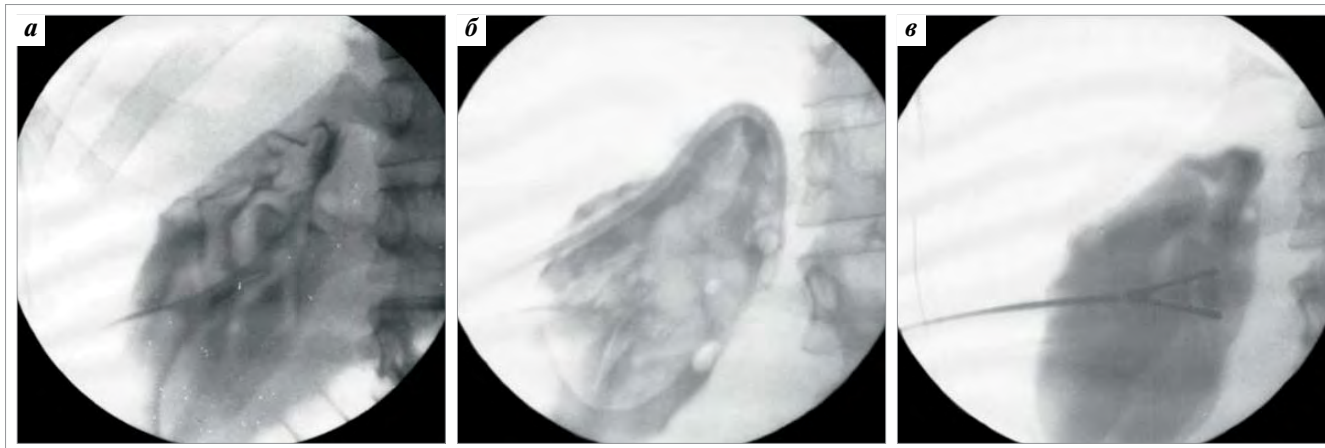


Рис. 10. Этапы удаления хитиновой оболочки под рентгенологическим контролем: а — начальное дренирование; б — аспирационно-катетерное удаление оболочки; в — дефрагментация и удаление фрагментов оболочки

обработке. Лапароскопический этап во многом идентичен фенестрации непаразитарной кисты печени.

Хирургическая тактика при эхинококковых кистах легких иная, так как часто кисты имеют сообщение с бронхом. В этой ситуации целесообразно осуществление операций из мини-торакального доступа, при необходимости с видеоподдержкой, позволяющих обходиться щадящими (малотравматичными) вмешательствами.

Применение минимально инвазивных технологий также позволяет повысить эффективность лечения у наиболее тяжелой категории больных с сочетанным эхинококкозом. На первом этапе следует выполнить хирургическое вмешательство по поводу осложненной кисты. В клиниках уже накоплен опыт лечения больных с сочетанным эхинококкозом при обширных поражениях легких, печени, селезенки, сердца и головного мозга. Комплексный подход с использованием минимально инвазивных операций у этой группы больных является еще более оправданным, так как позволяет в большинстве наблюдений избежать комбинированных операций высокой травматичности.

Многие авторы указывают на необходимость удаления хитиновой оболочки кисты при лечении больных эхинококкозом. При открытых операциях, лапаро- или торакокопических вмешательствах это не составляет больших трудностей. При чрескожных вмешательствах удаление хитиновой оболочки сопряжено с техническими трудностями, особенно при размерах кисты 40–50 мм. Однако обработка глицерином сводит к минимуму развитие рецидива заболевания и приводит наряду с гибелью зародышевых элементов кисты к разрушению герминативного слоя хитиновой оболочки. Это подтверждают результаты экспериментальных и патоморфологических исследований, продемонстрировавшие, что оставление хитиновой оболочки в полости предварительно обработанной гермицидом кисты вполне допустимо. В связи с этим при небольших размерах кисты нет необходимости расширять объем вмешательства для удаления оболочки. Опыт показал, что в последующем она подвергается кальцификации.

Следует помнить, что применение эффективных гермицидов, соблюдение правил асептики при операции, использование совершенного инструментария не исключают полностью возможности развития рецидива заболевания. На результаты лечения заметно влияет последующая химиотерапия (ХТ). Ее проведение необходимо и для воздействия на маленькие отсеки эхинококка, не доступные современным методам диагностики. Наиболее эффективным препаратом, воздействующим на гидатидозный эхинококк, является албендазол. В последние годы препарат находит все более широкое применение, так же и как самостоятельное лечение при кистах размерами < 30 мм. Албендазол особенно эффективен при легочном эхинококкозе.

Совокупный опыт использования минимально инвазивных методик хирургического лечения эхинококкоза более чем у 350 больных значительно (более чем в 5 раз) способствовал снижению числа осложнений; летальных исходов не зарегистрировано. Сроки стационарного лечения не превышали 2 нед. Послеоперационная противорецидивная ХТ считается обязательной. Опыт большинства авторов показывает, что проведение ХТ практически сводит к минимуму (< 1% случаев) возможность возникновения рецидива заболевания при условии удаления всех выявленных кист. Назначение противорецидивной ХТ после хирургических вмешательств (независимо от вида операции) позволило снизить частоту развития рецидивов заболевания с 18,8 до 0,5%. Сроки наблюдения за больными составили от 3 до 32 лет.

Как известно, пациенты с эхинококкозом после лечения подлежат динамическому наблюдению. До внедрения ХТ срок наблюдения составлял 5 лет. В последние годы в связи с использованием послеоперационной ХТ сроки учета могут быть сокращены. Критерием снятия больного с диспансерного наблюдения служит снижение титров серологических реакций до сомнительных показателей либо отрицательный результат исследования. Обычно эти сроки не превышают 1–1,5 года после хирургического лечения при условии проведения полноценных курсов ХТ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: М-Вести, 2002; с. 321–37.
2. Руководство по хирургии печени и желчных путей. Под ред. А.Е. Борисова. Т. I. Хирургия печени. С-Пб.: Скифия, 2003; с. 261–73.
3. Петровский Б.В., Милонов О.Б., Деевичин П.Г. Хирургия эхинококкоза. М.: Медицина, 1985.
4. Дейнека И.Я. Эхинококкоз человека. М., 1968.
5. Геллер И.Ю. Эхинококкоз (Медико-экологические аспекты и пути ликвидации инвазии). М.: Медицина, 1989.
6. Клиническая рентгенорадиология. Под ред. Г.А. Зедгенидзе. Т. I. М.: Медицина, 1983; с. 311–8.
7. The encyclopaedia of medical imaging. Petterson H. ed. Lund, Sweden: NICER Institute, 2000; p. 91–2.
8. Милонов О.Б., Рабкин И.Х., Гурев Х.Ф. Компьютерная томография в диагностике эхинококкоза печени. Хирургия. Журн им. Н.Н. Пирогова 1983;5:113–6.
9. Акматов Б.А. Активное комплексное выявление и хирургическое лечение ранних форм и рецидивов эхинококка. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1989.
10. Бельшева Е.С., Быченко В.Г., Лотов А.Н. и др. Магнитно-резонансная томография в комплексной диагностике гидатидозного эхинококкоза печени. Мед визуал 2003;2:6–12.
11. Кармазановский Г.Г., Вилявин М.Ю., Никитаев Н.С. Компьютерная томография печени и желчных путей. М.: Паганель-Бук, 1997.
12. Кармазановский Г.Г., Черемисинов О.В., Журавлев В.А. Лучевая диагностика эхинококкоза. М.: ВИДАР, 2006.
13. Коваленко Ф.П. Экспериментальные модели эхинококкозов: оптимизация и применение в разработке новых методов диагностики, профилактики и лечения эхинококкозов человека и животных. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998, 69 с.

Коррекция углеводного обмена при применении кибернетического комплекса инсулинотерапии после трансплантации

О.Н. Ржевская, В.К. Новиков, К.Е. Лазарева

Кафедра трансплантологии и искусственных органов ФПДО МГМСУ

Контакты: Ксения Евгеньевна Лазарева suksenia@yandex.ru

Описано использование аналога искусственной поджелудочной железы – кибернетического комплекса инсулинотерапии – для коррекции углеводного обмена у больных сахарным диабетом в раннем послеоперационном периоде после аллогенной трансплантации трупной почки.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация трупной почки, сахарный диабет, диабетическая нефропатия, кибернетический комплекс инсулинотерапии, гипергликемия

Correction of carbohydrate metabolism in the use of a cybernetic complex of insulin therapy after transplantation

O.N. Rzhetskaya, V.K. Novikov, K.E. Lazareva

Department of Transplantology and Artificial Organs, Moscow State University of Medicine and Dentistry

The paper describes the use of the artificial pancreatic analogue – a cybernetic complex of insulin therapy – to correct carbohydrate metabolism in patients with diabetes mellitus in the early postoperative period after cadaveric renal allotransplantation.

Key words: cadaveric renal allotransplantation, diabetes mellitus, diabetic nephropathy, cybernetic complex of insulin therapy, hyperglycemia

Введение

Аллогенная трансплантация трупной почки (АТП) – перспективный метод лечения больных с терминальной стадией диабетической нефропатии, поскольку выживаемость реципиентов почки выше, чем у пациентов, находящихся на гемодиализе [1, 2]. Однако нарушение углеводного обмена после АТП является серьезной проблемой у реципиентов с сахарным диабетом (СД), так как оперативное вмешательство, иммуносупрессивная терапия, криз отторжения и другие факторы могут вызвать декомпенсацию углеводного обмена, оказывая тем самым влияние на сроки восстановления функции трансплантата, реабилитацию самого реципиента и длительность его госпитализации [3, 4].

Цель исследования – повышение эффективности гипогликемической терапии в раннем послеоперационном периоде после АТП, выполненных по поводу диабетической нефропатии.

Материалы и методы

Для коррекции углеводного обмена у пациентов с СД в посттрансплантационном периоде мы использовали кибернетический комплекс инсулинотерапии (ККИТ). Работа прибора заключается в следующем: данные глюкометра в цифровом формате передаются компьютеру, где обрабатываются специальной программой, которая вычисляет последующую дозу ин-

сулина на основе оценки действия предыдущих, уже введенных его доз. Таким образом, ежеминутно подбирается очередная доза инсулина, которая даст наиболее благоприятный лечебный эффект. Мы оценили состояние углеводного обмена у 65 пациентов с СД, находящихся в раннем послеоперационном периоде после выполнения у них трансплантации почки. Пациенты были разделены на 2 группы. Больным 1-й группы ($n=36$) сразу после операции был подключен ККИТ на срок 8–12 ч, после чего им было выполнено дробное введение глюкозо-инсулиново-калиевой смеси (ГИКС) в течение 5 дней и применен фоновоболусный режим инсулинотерапии. Этим пациентам также проводили сеансы ККИТ при развитии криза отторжения. У больных контрольной группы ($n=29$) сразу после выполнения операции применяли стандартную схему инсулинотерапии в виде дробного режима с последующим переводом их на фоновоболусный режим на 3–5-е сутки. Значимых различий в указанных группах реципиентов по основным клиническим критериям (пол, возраст, срок пребывания на гемодиализе, совместимость по системе HLA) не было.

Статистическую обработку результатов, полученных при исследовании, проводили с использованием пакета программ STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., США). При обработке для данных, имеющих нор-

мальное распределение, рассчитывали средние значения (M), среднеквадратичные отклонения (SD) и среднюю ошибку среднего значения (SE). Для переменных с распределением, отличным от нормы, вычисляли медиану и верхние и нижние квартили – ME (25–75%). Во всех видах статистического анализа различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

У всех пациентов после выполнения АТПП от-

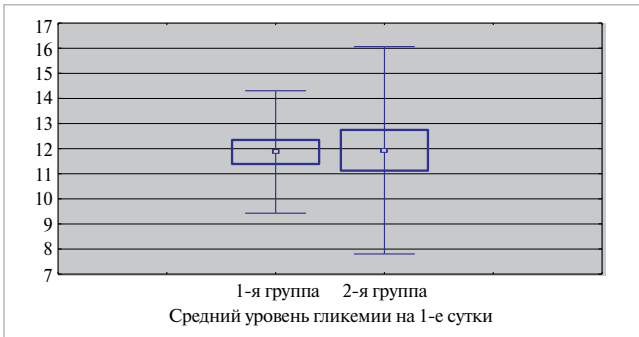


Рис. 1. Изменение уровня гликемии в первые сутки после выполнения АТПП

мечалось повышение уровня гликемии, однако в 1-й группе больных он быстро нормализовался, размах гликемии в течение суток и среднесуточный ее уровень были ниже, чем в контрольной группе (рис. 1).

Потребность в экзогенном инсулине также была меньше в 1-й группе по сравнению с контрольной: наличие инсулинорезистентности зафиксировано в 19% ($n=7$) и 31% ($n=9$) случаев соответственно. Метаболический ацидоз (показатели рН, ВЕ и $\text{HCO}_3^-/\text{PCO}_2$) встречался в обеих группах, однако в контрольной группе процент развития метаболического ацидоза был значительно выше (см. таблицу).

При оценке состояния углеводного обмена у реципиентов с СД после АТПП в группе больных, получавших ККИТ, декомпенсация углеводного обмена встречалась значительно реже, и стабилизация наступала к 9-м суткам, что значительно отличалось от показателей контрольной группы, в которой применяли стандартную инсулинотерапию.

Эпизоды гипогликемических состояний в контрольной группе наблюдали на 20% чаще, чем в исследуемой.

Глюкозурия в первую неделю после осуществления АТПП в 1-й группе отмечена у 25% ($n=9$) больных, во 2-й – у 58% ($n=17$). В последующие недели частота встречаемости глюкозурии в группах достоверно не различалась.

Среднесуточный уровень гликемии у реципиентов 1-й группы оказался значительно ниже, чем во 2-й, но к 15-м суткам после выполнения АТПП он стабилизировался и во 2-й группе, в дальнейшем отличий в группах не зафиксировано.

Изменение уровня гликемии после АТПП

Время после выполнения АТПП, показатель	Группа	
	1-я ($n=36$)	2-я ($n=29$)
<i>1-е сутки:</i>		
средний уровень гликемии, ммоль/л	11,5 ± 2,4	12,9 ± 3,1
размах суточной гликемии, ммоль/л	9,3 ± 4,6	8,5 ± 4,6
доза инсулина, ЕД/кг	0,7 ± 0,3	0,75 ± 0,2
метаболический ацидоз, % (n)	39 (14)	76 (22)
<i>3-и сутки:</i>		
средний уровень гликемии, ммоль/л	10,8 ± 2,1	11,8 ± 2,6
размах суточной гликемии, ммоль/л	9,6 ± 5,1	8,9 ± 3,9
доза инсулина, ЕД/кг	0,72 ± 0,3	0,74 ± 0,3
метаболический ацидоз, % (n)	31 (11)	66 (19)
<i>6-е сутки:</i>		
средний уровень гликемии, ммоль/л	10,4 ± 2,5	12,1 ± 3,4
размах суточной гликемии, ммоль/л	8,3 ± 5,1	8,6 ± 5,4
доза инсулина, ЕД/кг	0,74 ± 0,3	0,75 ± 0,3
метаболический ацидоз, % (n)	22 (8)	52 (15)
<i>9-е сутки:</i>		
средний уровень гликемии, ммоль/л	10,3 ± 1,7	12,1 ± 3,1
размах суточной гликемии, ммоль/л	8,2 ± 3,9	8,1 ± 3,5
доза инсулина, ЕД/кг	0,83 ± 0,3	0,86 ± 0,3
метаболический ацидоз, % (n)	36 (13)	55 (16)
<i>При выписке:</i>		
средний уровень гликемии, ммоль/л	8,9 ± 2	8,95 ± 2,1
размах суточной гликемии, ммоль/л	5,4 ± 2,7	6,9 ± 3,4
доза инсулина, ЕД/кг	0,8 ± 0,3	0,9 ± 0,3
метаболический ацидоз, % (n)	0	0
восстановление диуреза, сут	1 (1–1)	1 (1–4)
нормализация азотистых шлаков, сут (%)	6 (3–17)	9 (3–24)
число койко-дней	36,9 ± 11,6	44,5 ± 13,1

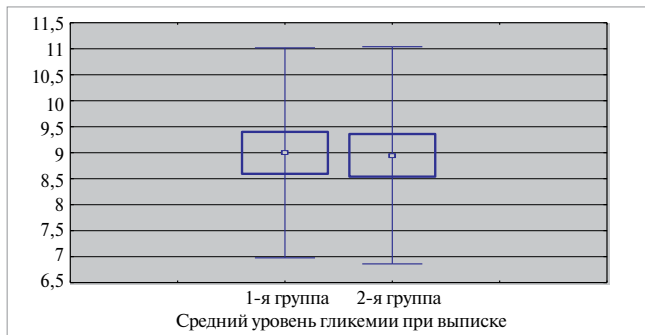


Рис. 2. Среднесуточный уровень гликемии при выписке

При выписке из стационара достоверной разницы уровня гликемии в обеих группах не отмечено: $8,9 \pm 2$ и $8,95 \pm 2,1$ ммоль/л соответственно (рис. 2).

Частота развития метаболических изменений в 1-й группе была значительно ниже, чем во 2-й. Время восстановления диуреза в группах не отличалось, однако нормализация уровня азотистых шлаков в 1-й группе произошла на 6-е (3–17%) сутки, тогда как во 2-й – на 9-е (3–24%). Число дней, проведенных в стационаре, в 1-й группе составило $36,9 \pm 11,6$ сут, во 2-й – $44,5 \pm 13,1$.

Сложности возникали при попытке добиться компенсации углеводного обмена при развитии криза отторжения в связи с реактивацией организма, а также из-за проведения глюкокортикостероидной пульс-терапии. При развитии криза отторжения у больных обеих групп наблюдался резкий подъем уровня глике-

мии до $32 \pm 10,2$ ммоль/л, рост среднесуточных колебаний уровня гликемии составил до $11,2 \pm 4,1$ ммоль/л в 1-й группе и до $12,5 \pm 4,8$ – во 2-й. Доза вводимого инсулина также возрастала до $1,1 \pm 0,3$ ЕД/кг в 1-й группе и до $1,3 \pm 0,3$ – во 2-й. Благодаря использованию ККИТ при развитии острого криза отторжения достигнута стабилизация уровня гликемии и поддержание среднесуточного ее уровня в пределах $9,2 \pm 0,31$ ммоль/л в течение 5–7 сут даже при проведении пульс-терапии, а также стабилизирован углеводный обмен. Во 2-й группе компенсация углеводного обмена в этих условиях представляла значительные трудности и требовала повышения дозы инсулина в 3 раза. При этом, несмотря на увеличение дозы инсулина, у реципиентов 2-й группы сохранялся метаболический ацидоз и отмечалось частое развитие гипогликемии (до $1,2 \pm 0,7$ ммоль/л) с возникновением последующей рикошетной гипергликемии (до $25 \pm 5,2$ ммоль/л).

Выводы

Применение ККИТ в первые часы после осуществления АТПП у реципиентов с СД позволяет стабилизировать у них углеводный обмен, избежать усугубления декомпенсации СД в раннем посттрансплантационном периоде и возникновения метаболических нарушений, снизить риск развития гипогликемических состояний, ускорить сроки восстановления после операции.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Loon N.R. Diabetic kidney disease: Preventing dialysis and transplantation. Clin Diabet 2003;21:55–62.
2. Secchi A., Soggi C., Maffi P. et al. Islet transplantation in IDDM patients. Diabetologia 1997;40:225–31.

3. Ржевская О.Н. Комплексный подход к ведению группы больных высокого риска (сенситизированных, с сахарным диабетом, сердечной недостаточностью) в ранние сроки после пересадки почки. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.

4. Словестнова Т.А. Роль аллотрансплантации культур островковых клеток поджелудочной железы плодов человека в комплексной терапии больных сахарным диабетом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1989; с. 30–3.

Значение гепатосцинтиграфии с коллоидом в оценке тяжести состояния пациентов с циррозом печени и функционального состояния печени до и после трансплантации

Е.Н. Ходарева, О.Г. Синякова, А.В. Чжао, О.И. Андрейцева, Н.Е. Кудряшова
НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, Москва

Контакты: Елена Николаевна Ходарева enkhodareva@mail.ru

Приводятся результаты скинтиграфии печени с коллоидом и исследований в режиме записи всего тела Whole body (WB) с определением захвата радиофармпрепарата (РФП) печенью и селезенкой у 105 больных с циррозом печени (ЦП) различной этиологии. Проведено сравнение полученных результатов в группах пациентов с различной степенью тяжести ЦП по классификации Чайлда–Пью и группе из 11 здоровых добровольцев. У 17 больных результаты проанализированы до и после трансплантации печени. Показано, что в группах пациентов с ЦП по Чайлду–Пью В–С имела тенденция к уменьшению печени в сочетании с прогрессирующим увеличением селезенки и перераспределением радиоколлоида в сторону селезенки и костного мозга с наиболее достоверными различиями по относительному захвату РФП селезенкой и костным мозгом ($p < 0,005$) и захвату РФП печенью в процентах от «счета всего тела» ($p < 0,001$). У пациентов, перенесших трансплантацию печени, через 1–6 мес после операции отмечалось достоверное улучшение всех показателей, с выраженной регрессией признаков портальной гипертензии. Показано, что скинтиграфия печени с коллоидом является высокоинформативным методом оценки функционального состояния печени у пациентов с ЦП, она также позволяет оценить регрессию симптомов портальной гипертензии и функциональное состояние печеночного трансплантата в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: скинтиграфия печени с коллоидом, ^{99m}Tc -технефит, распределение коллоида по печени и селезенке, цирроз печени, классификация Чайлда–Пью, трансплантация печени

Value of colloid hepatic scintigraphy in the evaluation of the condition of patients with hepatic cirrhosis and the functional status of the liver before and after transplantation

E.N. Khodareva, O.G. Sinyakova, A.V. Chzhao, O.I. Andreitseva, N.E. Kudryashova
N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow

The authors provide the results of colloid hepatic scintigraphy and whole body studies, by determining the hepatic and splenic uptake of the radiotracer in 105 patients with hepatic cirrhosis (HC) of different etiology. The results obtained in the groups of patients with varying HC according to the Child-Pugh classification and in the group of 11 healthy volunteers were compared. The results were analyzed in 17 patients prior to and following liver transplantation. In the Child-Pugh B-C groups, the liver showed a tendency to be reduced along with progressive splenic enlargement and radiocolloid redistribution towards the spleen and bone marrow with the most significant differences in the relative splenic and bone marrow uptake of the radiotracer ($p < 0.005$) and its hepatic capture in percentage of the whole body ($p < 0.001$). One-six months after surgery, there was a significant improvement of all parameters with obvious regression of the signs of portal hypertension in the patients who had undergone liver transplantation. Colloid hepatic scintigraphy has been shown to be a highly informative technique in assessing liver function in patients with HC; it also permits evaluation of the regression of symptoms of portal hypertension and the functional state of a liver graft in the postoperative period.

Key words: colloid hepatic scintigraphy, ^{99m}Tc -technephyte, colloid distribution in the liver and spleen, Child-Pugh classification, liver transplantation

Введение

Цирроз печени (ЦП), как исход хронических диффузных заболеваний печени, до настоящего времени остается одной из ведущих причин смертности в России и развитых странах. Единственный радикальный метод лечения при терминальных формах ЦП — трансплантация печени (ТП) [1]. Решение о проведении данной операции принимается с уче-

том стадии заболевания, наличия осложнений ЦП. Пациенты проходят ряд обследований, вносятся в «лист ожидания» ТП. Медицинский статус пациентов, внесенных в «лист ожидания» (класс неотложности выполнения ТП), определяется в соответствии с классификациями Чайлда–Пью и MELD, а также наличием у больных других медицинских показаний к неотложной операции [2].

Для оценки тяжести состояния пациентов с ЦП, выявления осложнений ЦП (портальная гипертензия, печеночная недостаточность и др.) традиционно применяются лабораторная диагностика, ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, эндоскопические исследования, при наличии онкопатологии – позитронно-эмиссионная томография. При этом, несмотря на имеющийся диагностический арсенал, радионуклидные методы исследования приобретают все большее значение в обследовании пациентов в перитрансплантационном периоде [3–6].

Гепатоангиосцинтиграфия, динамическая скintiграфия печени с производными иминодиуксусной кислоты позволяют оценивать печеночный кровоток [5–8], функциональное состояние гепатоцитов и желчевыводящих путей (что особенно важно при билиарном ЦП). Статическая скintiграфия печени и селезенки с коллоидом остается высокоинформативным методом диагностики и оценки тяжести течения диффузных поражений печени [3, 9–11]. В то же время определяемые стандартные показатели, характеризующие наличие и выраженность гепатоспленомегалии и портальной гипертензии, не всегда с точностью позволяют оценить резервные возможности печени, степень сохранности функционирующей паренхимы и количественно охарактеризовать размеры и степень поражения печени при ЦП различной этиологии, определяющие в совокупности с другими методами тактику ведения больного, показания к ТП [11].

Цель исследования – определение диагностической значимости скintiграфии печени с коллоидом в оценке тяжести течения ЦП с разработкой наиболее информативных параметров и новых диагностических подходов.

Задачи исследования:

1. Оценка корреляции данных радионуклидного метода в определении тяжести течения ЦП с системой оценки тяжести ЦП по классификации Чайлда–Пью.
2. Определение наиболее информативных параметров при анализе стандартной полипозиционной статической скintiграфии с коллоидом и при регистрации исследования в режиме Whole body (WB).
3. Определение возможности метода в оценке функции печеночного трансплантата и регрессии симптомов портальной гипертензии у больных после ТП.

Материалы и методы

Подвергнуты анализу результаты радионуклидных исследований 105 больных с ЦП различной этиологии. Нозологическая характеристика пациентов была следующей:

- ЦП вирусной этиологии – 57 (54,3%) пациентов;
- алиментарный ЦП – 17 (16,2%);
- ЦП смешанной этиологии (вирусный + алиментарный) – 6 (5,7%);
- криптогенный ЦП – 11 (10,4%);

- первичный билиарный цирроз – 4 (3,8%);
- первичный склерозирующий холангит – 5 (4,8%);
- ЦП в исходе аутоиммунного гепатита – 5 (4,8%).

Пациенты были распределены на 3 группы в соответствии с классом по Чайлду–Пью: группу А составили 28 (27%) больных; группу В – 31 (29%); группу С – 46 (44%). В контрольную группу вошли 11 здоровых добровольцев. Возраст больных варьировал от 16 до 69 (в среднем $44,6 \pm 3,1$) лет в группе А, от 29 до 64 ($47,1 \pm 2,4$) лет в группе В и от 26 до 64 ($46,1 \pm 1,5$) лет в группе С.

Всем больным выполняли статическую полипозиционную скintiграфию печени с коллоидом (^{99m}Tc -технефит, 100 МБк) в 4 стандартных проекциях (передняя, задняя и две боковые) в матрице 128×128 с экспозицией кадра 300 с. Кроме этого, проводили исследование в режиме «записи всего тела» WB с определением захвата РФП печенью и селезенкой от «счета всего тела» (с вычетом места введения индикатора), что теоретически расценивалось как эквивалент «введенной активности». Все исследования проводились на 2-детекторной ротационной гамма-камере DST-Xli (GE, США).

Анализировались следующие показатели [9–11]:

- 1) вклад левой доли в суммарную функцию печени, определяемый как отношение счета в зоне интереса над левой долей к счету зоны интереса всей печени (ЛД%) в передней проекции;
- 2) вклад селезенки в суммарную функцию ретикулоэндотелиальной системы, определяемую как отношение счета в зоне интереса над селезенкой к сумме счета с зоны интереса печени и селезенки в задней проекции (С%) и характеризующий наличие и выраженность портальной гипертензии;
- 3) процент накопления индикатора костным мозгом (КМ%), определяемый как отношение среднего счета в зоне интереса в области IV–V поясничных позвонков к среднему счету с зоны интереса печени в задней проекции и характеризующий внеорганный включение препарата при печеночной недостаточности и портальной гипертензии;
- 4) площади поверхности печени (Sp) и селезенки (Sc) в см^2 , определяемые как количество пикселей в зонах интереса печени и селезенки, умноженной на размер ячейки матрицы при данном увеличении изображения и размерах матрицы (128×128) в см^2 , а также их отношение (Sp/Sc) как объективные показатели гепатоспленомегалии;

5) по данным исследования в режиме WB усредненный по 2 проекциям процент захвата РФП печенью (WB-П%) и селезенкой (WB-С%) по отношению к общему счету с поля зрения детекторов в передней и задней проекциях, эквивалентного введенной активности, что количественно характеризовало функциональную активность печени и селезенки [11].

У 17 пациентов результаты скintiграфии проанализированы до и после трансплантации печени (7 боль-

ных – исходно с ЦП по Чайлду–Пью В и 10 больных – исходно с ЦП по Чайлду–Пью С), проведена оценка регрессии симптомов портальной гипертензии, а также оценка функционального состояния печеночного трансплантата.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований представлены в табл. 1.

У всех больных групп А, В и С по сравнению с группой контроля (рис. 1) выявлялись достоверные радиодиагностические признаки ЦП с гепатоспленомегалией, преобладанием функциональной активности в левой доле печени, портальной гипертензией и печеночно-клеточной недостаточностью по всем изучаемым показателям. В зависимости от стадии заболевания по классификации Чайлда–Пью наблюдалась на фоне выраженной гепатоспленомегалии тенденция к уменьшению печени (в группах В и С) в сочетании с прогрессирующим увеличением селезенки (рис. 2), перераспределением радиоколлоида в сторону селезенки (рис. 3) и костного мозга (рис. 4). Тем не менее, помимо стандартных показателей, наиболее выраженные различия отмечались по захвату радиоколлоида печенью, характеризующему количество функционирующей паренхимы (WB-П%) параллельно с увеличением данного показателя в селезенке (WB-С%) (рис. 5).

В то же время у больных группы А по сравнению с группой В достоверные отличия по изучаемым показателям отмечались только по скинтиграфическим признакам портальной гипертензии (С%), включению индикатора в костный мозг (КМ%) и функциональной сохранности паренхимы печени, определяемой по захвату РФП в процентах от «счета всего тела» (WB-П%) (табл. 1). При этом больные группы А достоверно отличались от группы С по всем изучаемым параметрам с наибольшей достоверностью различий по тем же показателям (рис. 6). Аналогичные результаты были получены в группах В (рис. 7) и С (рис. 8) с достоверными различиями по С% и WB-П% (см. табл. 1).

Таблица 1. Результаты скинтиграфии по группам

Группа	n	ЛД%	С%	КМ/П%	WB-П%	WB-С%	Sp, см ²	Sc, см ²	Sp/Sc	
Контрольная	11	31,0±3,5	11,9±4,1	6,9±1,1	47,5±1,5	3,9±0,5	105,9±21,7	36,9±8,9	3,1±0,2	
С ЦП	А	28	43,5±2,6	38,6±3,2	14,7±1,4	31,5±1,6	12,6±1,9	232,9±12	120,2±8,5	2,1±0,2
	В	31	45,8±3,2	47,8±2,8	25,1±3,3	24,3±1,3	16,1±2,1	213,1±11,2	120,9±6,6	1,9±0,1
	С	46	41,7±1,7	58,7±2,3	33,5±3,0	18,1±1,0	16,5±1,2	197,8±9,8	164,4±25	1,5±0,1
p (по непарному t-критерию Стьюдента)	А-В		>0,05	<0,05	<0,01	<0,002	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	А-С		>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
	В-С		>0,05	<0,005	>0,05	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

У 7 пациентов с исходной стадией по Чайлду–Пью В (рис. 9 а,б) и 10 с исходной стадией по Чайлду–Пью С, дополнительно обследованных после операции, через 1–6 мес после ТП (рис. 9 в,г) отмечалось достоверное улучшение всех показателей, со значительной регрессией симптомов портальной гипертензии по С% и КМ% и захвата РФП печенью WB-П% независимо от сохраняющейся спленомегалии (табл. 2).

Таблица 2. Результаты обследования пациентов, перенесших ТП (n=17)

Период обследования	WB-П%	WB-С%	КМ%	С%	Sc (см ²)
До ТП	21,2±2,2	18,1±1,4	24,4±3,1	60,4±4,7	138±12,7
После ТП	37,0±1,7*	10,6±1,6**	9,9±0,9*	35,1±3,9*	124±8,0 ⁿ

Примечание. *p<0,001, **p<0,01, ⁿp>0,05 по парному t-критерию Стьюдента.

Наиболее достоверные и выраженные изменения наблюдались по увеличению захвата РФП печенью (на 43%) и уменьшению относительного захвата индикатора костным мозгом и селезенкой (на 59 и 42% соответственно), что соотносилось с менее выраженным уменьшением размеров селезенки и диаметра воротной вены по данным УЗИ и указывало на большую чувствительность и информативность радионуклидного метода в оценке регрессии признаков портальной гипертензии в ранние сроки после ТП по сравнению с анатомо-морфологическими методами исследования.

Выводы

- Скинтиграфия печени с коллоидом – высокоинформативный метод диагностики и оценки тяжести течения ЦП, коррелирующий с системой оценки тяжести ЦП по Чайлду–Пью.
- Наиболее информативными и достоверными параметрами, характеризующими функцию печени до и после ТП, являются захват РФП печенью в про-

центах от «счета всего тела» (WB-П%), а также стандартные показатели распределения РФП в селезенке и костном мозге (С% и КМ%).

• Гепатосцинтиграфия с коллоидом высокоэффективна в оценке функции печени после ТП как

для оценки регрессии симптомов портальной гипертензии на фоне сохраняющейся спленомегалии, так и для непосредственного заключения о функциональном состоянии трансплантата по захвату им РФП в процентах от «введенной активности».

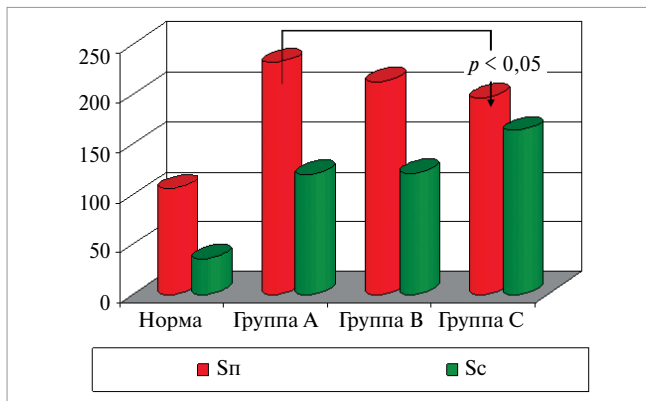


Рис. 1. Размеры печени и селезенки в см² в норме и при циррозе печени классов А, В и С по классификации Чайлда–Пью

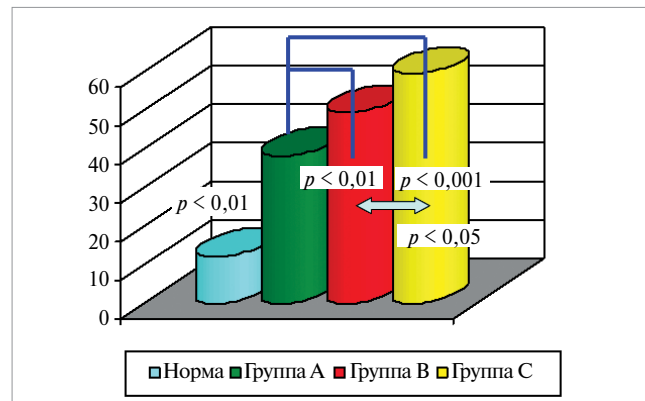


Рис. 2. Относительный захват РФП селезенкой (С%) в норме и при циррозе печени классов А, В и С по классификации Чайлда–Пью

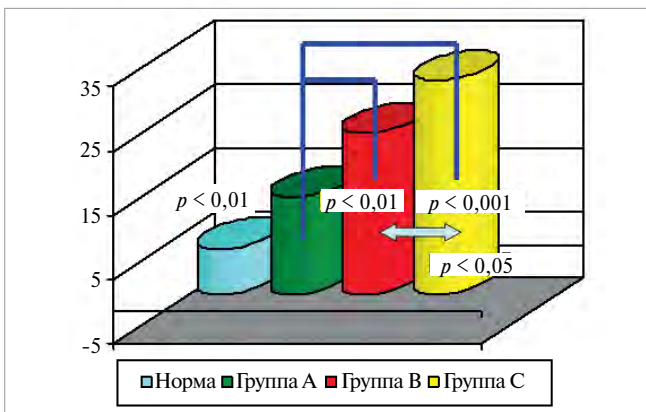


Рис. 3. Внеорганный захват РФП костным мозгом относительно печени (КМ%) в норме и при циррозе печени классов А, В и С по классификации Чайлда–Пью

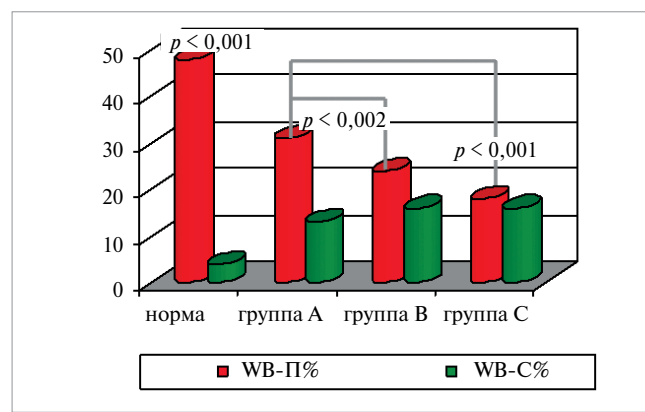


Рис. 4. Захват индикатора печенью и селезенкой в процентах эквивалента введенной дозы (WB-П% и WB-С%) в норме и при циррозе печени классов А, В и С по классификации Чайлда–Пью

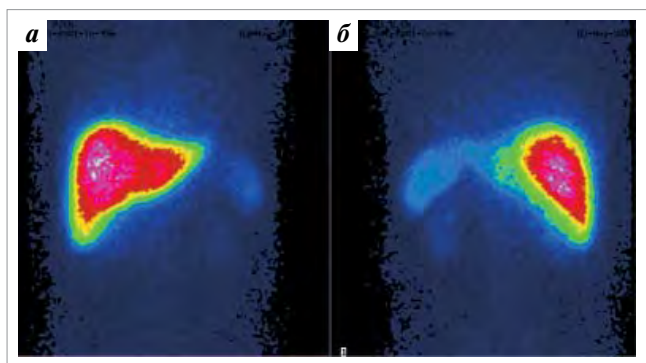


Рис. 5. Сцинтиграммы печени с ^{99m}Tc-технефитом в норме. На сцинтиграммах в передней (а) и задней (б) проекциях форма и размеры печени не изменены, правая доля – 16 см, левая доля – 9 см, горизонтальный размер – 17 см, вклад левой доли в суммарную функцию 30%, селезенка не увеличена (9 см × 5 см), С% = 8%, внеорганный захват РФП костным мозгом не регистрируется (КМ% = 4,6%), захват индикатора печенью от эквивалента «введенной активности» не изменен: WB-П%=54,3%

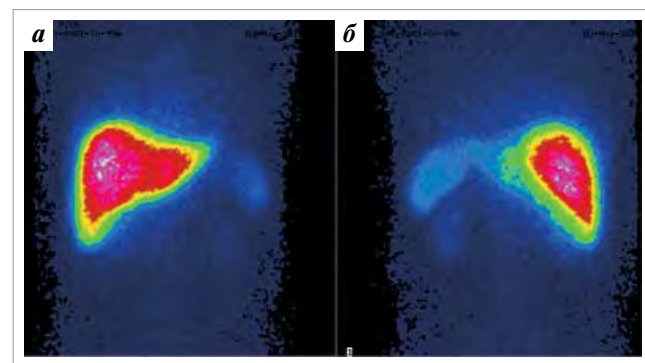


Рис. 6. Сцинтиграммы печени с ^{99m}Tc-технефитом у больного ЦП смешанной этиологии (токсический и вирусный) класса А по классификации Чайлда–Пью. На сцинтиграммах в передней (а) и задней (б) проекциях печень увеличена в размерах (правая доля – 17 см, левая доля – 12 см, горизонтальный размер – 19 см), распределение РФП диффузно-неравномерное с функциональным преобладанием левой доли (54%), селезенка увеличена (13 см × 9 см), С% = 29%, внеорганный захват РФП костным мозгом умеренно повышен (КМ% = 16,7%), захват индикатора печенью от эквивалента «введенной активности» умеренно снижен: WB-П% = 30%

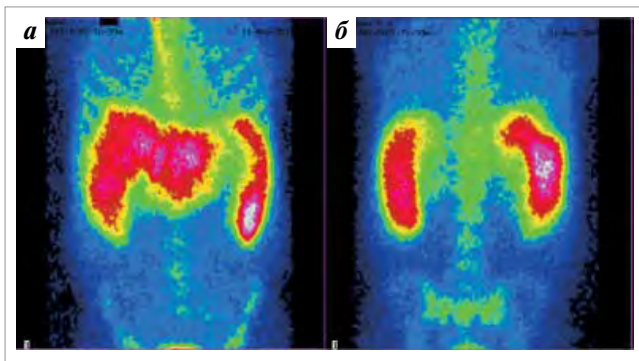


Рис. 7. Сцинтиграммы печени с ^{99m}Tc -технефитом у больного ЦП вирусной этиологии класса В по классификации Чайлда–Пью. На сцинтиграммах в передней (а) и задней (б) проекциях печень увеличена в размерах (правая доля – 21 см, левая доля – 12,8 см, горизонтальный размер – 23 см), распределение РФП диффузно-неравномерное с функциональным преобладанием левой доли (47%), селезенка значительно увеличена (20 см × 7 см), С% = 46%, внеорганный захват РФП костным мозгом существенно повышен (КМ% = 36%), захват индикатора печенью от эквивалента «введенной активности» значительно снижен: WB-П% = 22%

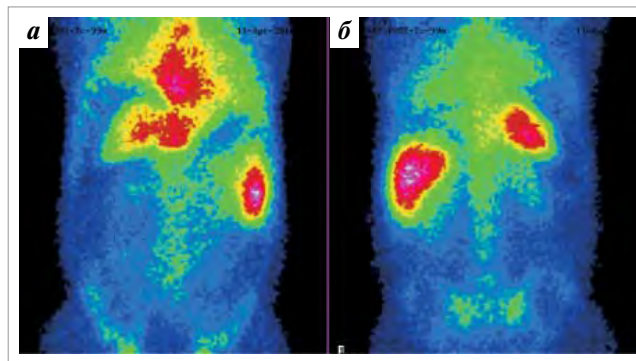


Рис. 8. Сцинтиграммы печени с ^{99m}Tc -технефитом у больного ЦП вирусной этиологии класса С по классификации Чайлда–Пью. На сцинтиграммах в передней (а) и задней (б) проекциях печень деформирована, уменьшена в размерах (правая доля – 10,5 см, левая доля – 7 см, горизонтальный размер – 15 см), распределение РФП диффузно-неравномерное с функциональным преобладанием левой доли (54%), селезенка увеличена (13 см × 9 см), С% = 61%, внеорганный захват РФП костным мозгом значительно повышен (КМ% = 40%), захват индикатора печенью от эквивалента «введенной активности» выражено снижен (WB-П% = 10%) Отмечается захват индикатора легкими (гепатопульмональный синдром)

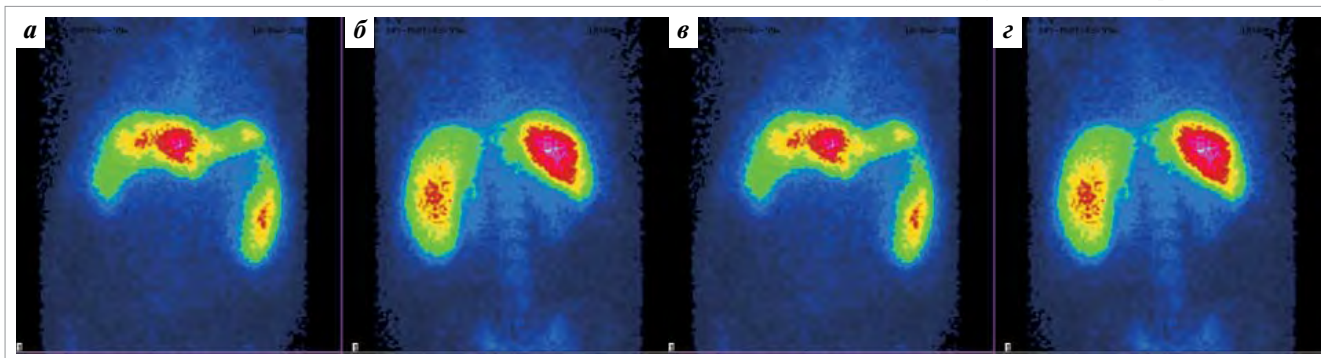


Рис. 9. Сцинтиграммы печени с ^{99m}Tc -технефитом у больного ЦП вирусной этиологии класса В по классификации Чайлда–Пью до (а, б) и через 2 нед после ТП (в, г). До ОТП: на сцинтиграммах в передней (а) и задней (б) проекциях печень увеличена в размерах (правая доля – 17 см, левая доля – 10 см, горизонтальный размер – 22 см), распределение РФП очагово-неравномерное с функциональным преобладанием левой доли (54%), селезенка значительно увеличена (21 см × 9 см), С% = 52%, внеорганный захват РФП костным мозгом умеренно повышен (КМ/П% = 15%), захват индикатора печенью от эквивалента введенной активности значительно снижен: WB-П% = 24%. После ОТП (14 дней): в передней (в) и задней (г) проекциях печень не увеличена (правая доля – 19 см, левая доля – 10 см, горизонтальный размер – 16 см), распределение РФП равномерное без функционального преобладания левой доли (30%), селезенка значительно увеличена (19 см × 9 см), С% = 29%, внеорганный захват РФП костным мозгом не определяется (КМ% = 6%), захват индикатора печенью от эквивалента «введенной активности» в пределах нормы: WB-П% = 41%. По сравнению с исследованием до операции значительно уменьшились проявления портальной гипертензии, несмотря на сохраняющуюся спленомегалию (по С% и КМ%), нормализовался захват индикатора печенью WB-П% (увеличился на 50%)

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ермолов А.С., Чжао А.В. Трансплантация органов – история, настоящее состояние, перспективы. Актуальные вопросы донорства и трансплантации органов. Материалы городской научно-практической конференции. Т.163. М.: НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 2003; с. 5–12.

2. Андрейцева О. И., Гуляев В. А., Журавель С. В. и др. Принципы отбора больных для трансплантации печени. Клинический перспект в гастроэнтерол и гепатол 2002;4:9–12.

3. Афукова О.А., Юдин А.Л. Лучевая диагностика цирроза печени. Мед визуал 2005;5:32–44.

4. Лучевая диагностика заболеваний печени (МРТ, КТ, УЗИ, ОФЭКТ и ПЭТ): руководство для врачей. Под ред. Е. Труфанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 264 с.

5. Хубутия М.Ш., Кудряшова Н.Е., Синякова О.Г. и др. Применение радиоизотопных методов исследования при подготовке больных к трансплантации печени и в послеоперационном периоде. Трансплантология 2010;1:5–11.

6. Bennik R.J., Dinant S., Ergodan D. et al. Preoperative assessment of postoperative remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy. J Nucl Med 2004;45:965–71.

7. Gao L., Yang F., Ren C. et al. Diagnosis of cirrhotic portal hypertension and compensatory circulation using transsplenic portal scintigraphy with $(^{99m}\text{Tc})\text{-phytate}$. J Nucl Med 2010;51(1):52–6.

8. Cheng M.H., Pan Z.H., Ling Y.B. et al. Evaluation of hepatic perfusion and function with modified hepatobiliary scintigraphy. Comput Med Imaging Graph 2009;33(3):182–6.

9. Тухбатуллин М.Г., Раимова Р.Ф., Зиганшина Р.Ф. и др. Значение радиоизотопной гепатосцинтиграфии для оценки функционального состояния печени при хронических диффузных заболеваниях. Мед визуал 2005;6:59–67.

10. Знаменский И.А. Исследование системы мононуклеарных фагоцитов радионуклидными методами у больных с заболеваниями печени и внепеченочной патологией. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008; 40 с.

11. Groshar D., Slobodin G., Zuckerman E. Quantitation of liver and spleen uptake of ^{99m}Tc -Phytate colloid using SPECT detection of liver cirrhosis. J Nucl Med 2002; 43:312–7.

Пластика шейного отдела пищевода и трахеи методами микрохирургической аутотрансплантации тканей: клиническое наблюдение

А.Н. Погодина¹, Е.Ю. Шибаяев², К.М. Рабаданов¹, Д.А. Кисель²

¹Отделение неотложной торакоабдоминальной хирургии, ²отделение неотложной пластической и реконструктивной хирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

Контакты: Дмитрий Александрович Кисель dkis@yandex.ru

Рассматривается подход к решению проблемы восстановления шейного отдела пищевода и закрытия окончатых дефектов трахеи в современной реконструктивной торакальной хирургии. Приведено клиническое наблюдение больного с постнекротическим дефектом шейного отдела пищевода, протяженным рубцовым стенозом и дефектом трахеи. Описаны методики выполнения сегментарной пластики пищевода аутотрансплантатом из тонкой кишки, префабрикации и перемещения трансплантата на основе большой грудной мышцы и свободных реберных хрящей.

Ключевые слова: дефект трахеи, стеноз трахеи, дефект пищевода, аутотрансплантация тканей

Cervical esophageal and tracheal plasty with microsurgical tissue autotransplantation: a clinical observation

A.N. Pogodina¹, E.Yu. Shibayev², K.M. Rabadanov¹, D.A. Kisel²

¹Department of Emergency Thoracoabdominal Surgery, ²Department of Emergency Plastic and Reconstructive Surgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow

The paper considers an approach to solving a problem in the recovery of the cervical esophagus and in the closure of fenestrated tracheal defects in modern reconstructive thoracic surgery. It describes the clinical observation of a patient with postnecrotic cervical esophageal defect, extensive cicatricial stenosis and defect of the trachea. Methods for esophageal segmental plasty using a small intestine autograft, prefabrication, and movement of a graft on the basis of the pectoralis major muscle and free costal cartilages are depicted.

Key words: tracheal defect, tracheal stenosis, esophageal defect, tissue autotransplantation

Аутотрансплантация кишки для восстановления шейного отдела пищевода, так же как и аутотрансплантация префабрикованных тканевых комплексов на сосудистой ножке, — относительно новые методы, пока не нашедшие широкого применения в клинической практике.

Больной, 27 лет, поступил в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского 23.10.2003 г. с последствиями травмы шейного отдела позвоночника и осложнениями ее лечения: тетраплегией, пищеводно-шейным свищом, протяженным рубцовым стенозом и дефектом трахеи. Ранее пациент перенес металлоостеосинтез C_{III}—C_{VI} позвонков. При поступлении на шею слева выявлялся рубец после коллотомии; в средней трети послеоперационного рубца открывался пищеводно-шейный свищ, сформировавшийся вследствие нагноения в области стояния металлической пластины; над яремной вырезкой — трахеостомическое отверстие (рис. 1).

План хирургического лечения включал подготовку и проведение последовательной серии операций восстановления шейного отдела пищевода и трахеи с помощью наиболее эффективных методов и был основан на наших представлениях о современных возможностях лечения такой патологии.

28.10.2003 г. пациенту проведены левосторонняя коллотомия, удаление инфицированных металлоконструкций, пересечение пищевода на шее с созданием фарингостомы, гастростомия по Кадеру и сформирована трахеофицсура. 02.03.2004 г. больному выполнена сегментарная пластика шейного отдела пищевода фрагментом тонкой кишки на сосудистой ножке длиной 12 см. Трансплантат был расположен изоперистальтически, артерия брыжейки кишечного трансплантата сшита с поперечной артерией шеи, а вена — с наружной яремной веной (рис. 2). В результате этого хирургического вмешательства была восстановлена функция глотания и проведения пищи естественным путем.

Первый, асептический этап реконструкции трахеи — префабрикация мышечно-хрящевого лоскута — был проведен 22.07.2004 г. Для замещения окончатого дефекта трахеи размером 5×2,5 см в качестве реваскуляризирующего компонента использована большая грудная мышца. Для «армирования» материала применяли собственные реберные хрящи, взятые в виде 4 полосок длиной 5, шириной 0,5 и толщиной 0,2 см. Доступ к субпекторальному пространству осуществили в проекции нижнего края большой грудной мышцы, что сделало до-



Рис. 1. Рубец после коллотомии с пищеводно-шейным свищом, трахеостомическое отверстие над яремной вырезкой до операции

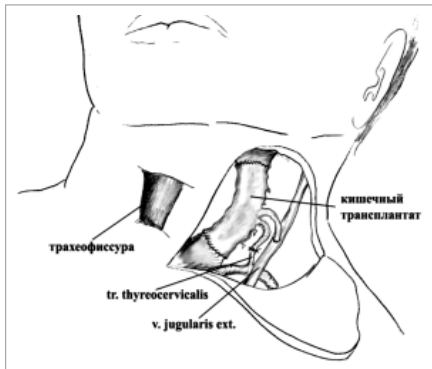


Рис. 2. Схематическое изображение сегментарной пластики шейного отдела пищевода фрагментом тонкой кишки на сосудистой ножке

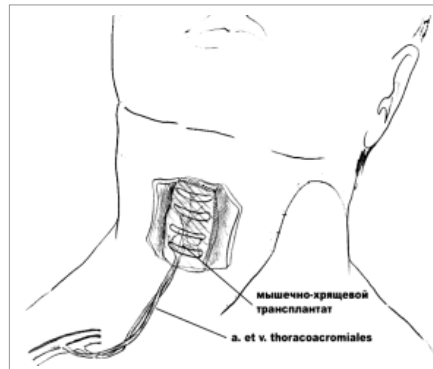


Рис. 3. Схематическое изображение закрытия дефекта трахеи префабрикованным перемещенным мышечно-хрящевым лоскутом

ступной внутреннюю поверхность мышцы с перимизи-ем. В проекции края реберной дуги выделили хрящевой комплекс и вырезали из него 2 полоски длиной до 5 и шириной до 1,5 см. Далее полоски рассекли вдоль и получили 4 отдельных хряща. В мышечном слое на расстоянии около 0,5 см от внутренней поверхности мышцы тупым способом сформировали тоннели, куда поместили хрящи. Хрящи были внедрены в мышцу параллельно друг другу в одной плоскости и фиксированы швами. Расстояние между хрящевыми полосками составило около 1 см.

27.10.2004 г. была выполнена операция закрытия дефекта трахеи перемещенным мышечно-хрящевым лоскутом на сосудистой ножке. В реципиентной области мобилизовали края трахеофиссуры; префабрикованный комплекс был выделен на торакоакромиальной артерии и сопровождающих венах и под кожей проведен на шею. Трансплантат размещали таким образом, чтобы хрящи, расположенные в мышце, были ориентированы перпендикулярно оси трахеи (рис. 3).

В результате лечения у пациента было восстановлено свободное дыхание, возобновлен прием пищи естественным путем.

Проведенные впоследствии рентгеноконтрастное исследование пищевода (рис. 4) и эндоскопическое исследование трахеи показали удовлетворительное функционирование восстановленных пищевода и трахеи.

Обсуждение

Методы восстановления шейного отдела пищевода перемещенной кишкой или фрагментом желудка довольно травматичны. Велик риск развития несостоятельности дистального анастомоза, некроза части перемещенного органа в связи с нарушением кровообращения, особенно у ослабленных больных [1–3]. Методом выбора для сегментарной пластики шейного отдела пищевода является аутотрансплантация свободного реваскуляризируемого фрагмента кишки или трансплантата на сосудистой ножке, выкроенного из желудка [4–8].

Наш опыт лечения больных с дефектами трахеи показывает, что, несмотря на наличие большого числа

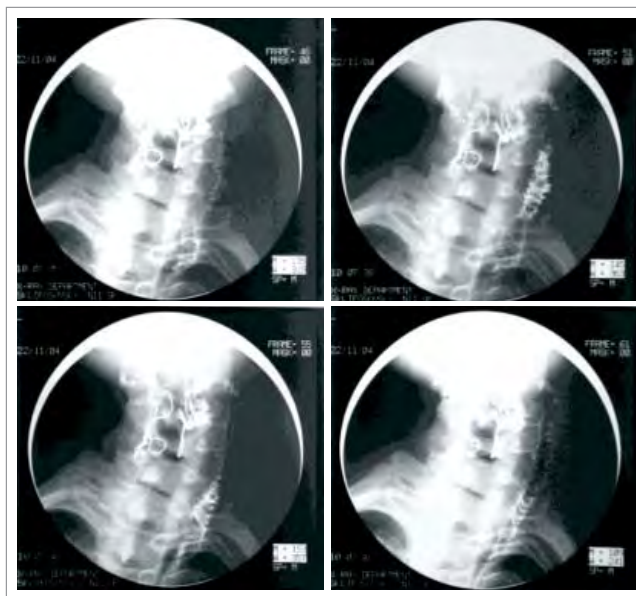


Рис. 4. Рубец после коллотомии с пищеводно-шейным свищом, трахеостомическое отверстие над яремной вырезкой до операции

экспериментальных работ и попыток клинических решений, еще не найдены оптимальные общие способы реконструкции трахеи. Синтетические материалы непригодны для использования ни отдельно, ни в составе тканевых комплексов для пластики трахеи. Трансплантация трахеи, консервированных аллотрансплантатов или применение лиофилизированной донорской трахеи – рискованные методы, требующие дальнейшего экспериментального изучения и обоснования [9, 10]. Замещение дефекта трахеи костно-костным аутотрансплантатом с фрагментом лучевой кости ограничено ригидностью костного каркаса трансплантата. Микрохирургическая аутотрансплантация у больных с длительно существующим гнойным процессом и обширными рубцовыми изменениями в области шеи в ряде случаев может быть невыполнима [11, 12]. Укрытие дефекта местными тканями в таких случаях – еще менее эффективный метод [13, 14]. Нами применен способ предварительного формирования («префабрикации») и последующего перемещения

мышечно-хрящевого лоскута с заданными свойствами для укрытия протяженного дефекта стенки шейного отдела трахеи. Надежность метода превосходит другие, а отсутствие необходимости микрохирургической операции делает его гораздо более доступным для клинической практики [15].

Заключение

Современные возможности микрохирургических технологий, методов аутотрансплантации ком-

плексов тканей, в том числе предварительно модифицированных (тканевая инженерия), значительно расширяют показания к пластическим и реконструктивным вмешательствам при заболеваниях и последствиях травм, улучшают результаты лечения. Дополнение этих методов клеточными технологиями на основе стволовых клеток в перспективе может дать много ранее невозможных комбинаций тканей в кровоснабжаемом аутотрансплантате для решения неразрешимых хирургических проблем.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Иванов А.П. Пластика пищевода кишечными аутотрансплантатами у детей с использованием микрососудистой техники. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1989.
2. Решетов И.В. Микрохирургические реконструктивные операции при лечении опухолей пищеварительного тракта. В кн.: Материалы 5-го международного симпозиума по пластической и реконструктивной микрохирургии. М., 1994; с. 86–7.
3. Schusterman M.A., Shestak K., de Vries E.J. et al. Reconstruction of the cervical esophagus: free jejunal transfer versus gastric pull-up. *Plast Reconstr Surg* 1990;85;1:16–21.
4. Вавилов В.Н., Ушаков В.С. Восстановление глотки и шейного отдела пищевода тонкой кишкой или стенкой желудка у больных раком гортаноглотки. *Анн пласт, реконструкт эстет хир* 1997;(1):48–56.
5. Korenaga D., Toh Y., Maekawa S. et al. Intra-operative measurement of the tissue blood flow for evaluating blood supply to the gastric tube for esophageal reconstruction. *Hepatogastroenterology* 1998;45;24:2179–80.
6. Murakami M., Sugiyama A., Ikegami T. et al. Additional microvascular anastomosis in reconstruction after total esophagectomy for cervical esophageal carcinoma. *Am J Surg* 1999;178(3):263–6.
7. Nagawa H., Seto Y., Nakatsuka T. et al. Microvascular anastomosis for additional blood flow in reconstruction after intrathoracic esophageal carcinoma surgery. *Am J Surg* 1997;173(2):131–3.
8. Vavylov V.N., Ushakov V.S., Tokarevitch K.K. et al. Microvascular free transfer in reconstruction of the pharynx and cervical esophagus. *Ann Plast Surg* 1993;31(5):443–6.
9. Горбунов В.А. Реконструктивная хирургия поврежденной гортани и шейного отдела трахеи. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999.
10. Walles T., Giere B., Hofmann M. et al. Experimental generation of a tissue-engineered functional and vascularized trachea. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128(6):900–6.
11. Миланов Н.О., Гудовский Л.М., Паршин В.Д., Трофимов Е.И. Микрохирургическая аутопластика обширных дефектов трахеи. *Анн пласт, реконструкт эстет хир* 1998;(2):9–17.
12. Паршин В.Д., Русаков М.А., Тарабрин Е.А., Гудовский Л.М. Лечение рубцовых стенозов трахеи в клинике торакальной хирургии. *Рос отоларингол* 2004;5(12):134–42.
13. Athanassiadi K., Gerazounis M. Repair of postintubation tracheoesophageal fistula in polytrauma patients. *Injury* 2005;36(8):897–9.
14. Lin H., Tang P.Z., Li S.K. Reconstruction of tracheal defect using the contralateral musculo-periosteum flap of the sternocleidomastoideus with clavicular periosteum. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi* 2005;21(3): 211–3.
15. Шибяев Е.Ю., Погодина А.Н., Абакумов М.М. и др. Способ пластики шейного отдела трахеи: патент на изобретение № 2285462. М., 2004.

KDIGO 2009: практическое клиническое руководство по ведению пациентов с пересаженной почкой*

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

¹Hennepin County Medical Center, Department of Medicine, Minneapolis, Minnesota, USA; ²University Hospital of Heidelberg, Department of Medicine, Heidelberg, Germany; ³Westmead Hospital, Department of Renal Medicine, Westmead, Australia; ⁴The Children's Hospital at Westmead, Department of Nephrology, Westmead, Australia; ⁵Lund University, Malmö, Department of Nephrology and Transplantation, Sweden; ⁶University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA; ⁷Children's Hospital of Pittsburgh, Division of Infectious Diseases, Pittsburgh, Pennsylvania, USA; ⁸Postgraduate Medical Institute, Chandigarh, India; ⁹University of Chicago, Department of Medicine, Section of Nephrology, Chicago, Illinois, USA; ¹⁰Dalhousie University, Department of Medicine, Halifax, Canada; ¹¹Université Paris Descartes & Hôpital Necker, Service de Transplantation, Paris, France; ¹²University of Washington, Seattle Children's Hospital, Division of Nephrology, Seattle, Washington, USA; ¹³Health Policy Research & Analysis, Reston, Virginia, USA; ¹⁴Universidad Panamericana School of Medicine, Mexico City, Mexico; ¹⁵University of California at San Francisco, Department of Medicine, Division of Nephrology, San Francisco, California, USA; ¹⁶National Kidney Foundation, New York, New York, USA; ¹⁷Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts, USA

Перевод: Е. В. Петрушина
Научный редактор: М. М. Каабак

KDIGO 2009: 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).

Настоящее Руководство содержит рекомендации по иммуносупрессии, мониторингу состояния трансплантата, профилактике и лечению инфекций, сердечно-сосудистых заболеваний, новообразований и других осложнений, которые наиболее распространены 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.

Представлено краткое описание методологии и указан полный состав рекомендаций практического руководства (обоснования рекомендаций и литературные ссылки по каждой рекомендации не включены).

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

Начиная с первой успешной трансплантации почки, выполненной в 1954 г., прослеживается экспоненциальный рост публикаций, связанных с ведением пациентов – реципиентов трансплантированной почки (РТП). Одновременно все более противоречивыми и сложными становятся проведение и интерпретация результатов как клинических, так и обсервационных исследований. Ведение РТП требует специальных знаний в различных областях медицины: иммунологии, фармакологии, нефрологии, эндокринологии и

инфекционных заболеваний. Два последних практических клинических руководства на тему ведения РТП были опубликованы в 2000 г. Американским сообществом трансплантологов (American Society of Transplantation) и Европейской экспертной группой методических рекомендаций на основе наилучших практик (European Best Practices Guidelines Expert Group) [1, 2]. Эти руководства основывались главным образом на мнениях экспертов, а не на обзорах исследований с высокой степенью доказательности.

*Kidney International advance online publication, 21 October 2009; doi:10.1038/ki.2009.377

По этой причине Международный консорциум разработчиков Практического клинического руководства по заболеваниям почек и организация KDIGO [3] пришли к выводу о необходимости выпуска нового практического руководства по ведению пациентов – РТП. Данное резюме включает в себя краткое описание использованной методологии и рекомендации Практического руководства. Дополнительная информация включена в отдельное издание [4].

Результаты

В данной статье приведены рекомендации Практического руководства. Обоснования рекомендаций и обсуждение других важных вопросов представлены в полном издании Практического руководства [4].

Каждой рекомендации присвоен рейтинг по степени ее убедительности (уровень доказательности –

УД, табл. 1) и общему качеству подтверждающих доказательств (степень рекомендации – СР, табл. 2).

Дополнительная категория «Уровень не дифференцирован», как правило, использовалась для формирования руководящих/методических указаний, основанных на здравом смысле, или в случаях, не допускающих адекватного применения системы доказательств. Это, например, относится к рекомендациям по режиму (временному интервалу) мониторинга, консультациям врачами других специальностей.

Не дифференцированные по уровням рекомендации обычно оформляют как простой декларативный документ и они не предназначены для того, чтобы толковаться как преимущественные по степени убедительности рекомендаций по сравнению с рекомендациями уровня 1 или 2.

Таблица 1. KDIGO: номенклатура и описание критериев для присвоения рейтинга рекомендациям

УД	Пациенты	Применение/ Врачи	Возможность принятия в качестве стандарта
1 («Рекомендуем»)	Большинство людей в вашей ситуации хотели бы следовать данным рекомендациям, и лишь небольшая часть – не хотели бы	Большинству пациентов показано рекомендуемое наблюдение/лечение	Рекомендация может быть принята в качестве стандарта в большинстве ситуаций
2 («Предлагаем»)	Большинство людей в вашей ситуации хотели бы следовать данным рекомендациям, но многие – не хотели бы	Для разных пациентов следует подбирать различные варианты лечения, подходящие именно им. Каждому пациенту необходима помощь в выборе и принятии решения, которое будет соответствовать ценностям и предпочтениям данного пациента	Рекомендации, вероятно, требуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве стандарта

Таблица 2. Итоговый рейтинг рекомендаций согласно общему качеству подтверждающих доказательств

СР	Характеристика
A	Высокая степень доказательности: реальный эффект находится близко к полученному значению его оценки
B	Средняя степень доказательности: реальный эффект, вероятно, находится недалеко от полученного значения его оценки, но существует вероятность, что они все же различаются
C	Низкая степень доказательности: реальный эффект может существенно отличаться от полученного значения его оценки
D	Крайне низкая степень доказательности: полученное значение оценки эффекта весьма неопределенное и поэтому может быть очень далеким от истины

Рекомендации Практического руководства**1. Индукция медикаментозной иммуносупрессии**

1.1. Рекомендуется начинать введение комбинации иммуносупрессивных препаратов до или во время осуществления трансплантации почки (1A).

1.2. Рекомендуется включать индукционную терапию биологическими агентами как часть стартового комплекса иммуносупрессивных препаратов для РТП (1A).

1.2.1. Рекомендуется, чтобы первоочередным средством в индукционной терапии были антагонисты рецепторов (АР) интерлейкина-2 – ИЛ-2 (1B).

1.2.2. Для РТП с высоким иммунологическим риском предлагается использование вместо АР ИЛ-2 антилимфоцитарных препаратов (2B).

2. Начальная поддерживающая иммуносупрессивная терапия

2.1. Рекомендуется использовать в качестве поддерживающей терапии комбинацию иммуносупрессивных лекарственных препаратов, включающую ингибиторы кальциневрина (CNI) и антипролиферативный препарат, с приемом или без приема кортикостероидов (1B).

2.2. Предлагается применение такролимуса как первоочередного CNI (2A).

2.2.1. Рекомендуется начинать прием такролимуса или циклоспорина А (CsA) до или во время трансплантации, а не откладывать их назначение до наступления первых признаков функционирования трансплантата (2D – такролимус; 2B – CsA).

2.3. Предлагается использование микофенолатов в качестве первоочередного антипролиферативного препарата (2B).

2.4. Пациентам, которые имеют низкий иммунологический риск и получают индукционную терапию, показана отмена кортикостероидов в течение первой недели после выполнения трансплантации (2B).

2.5. Рекомендуется в случае использования ингибиторов мишени рапамицина млекопитающих (mTORi) не начинать их прием до тех пор, пока не будет восстановлена функция трансплантата и не произойдет заживление хирургических ран (1B).

3. Поддерживающая иммуносупрессивная терапия в отдаленном периоде

3.1. Предлагается использование самых низких из запланированных доз иммуносупрессивных лекарственных препаратов к окончанию 2–4-месячного периода после осуществления трансплантации, если в течение данного промежутка времени не было отмечено реакции острого отторжения (2C).

3.2. Рекомендуется скорее продолжение приема CNI, чем их отмена (2B).

3.3. В случае использования преднизона дольше, чем в течение первой недели после осуществления

трансплантации, предлагается скорее продолжение приема препарата, чем его отмена (2C).

4. Стратегия сокращения расходов на лекарственные препараты

4.1. В случае если большие расходы на лекарственные препараты служат препятствием для проведения трансплантации, применение стратегии сведения к минимуму расходов на препараты является адекватным даже при необходимости использования препаратов более низкого качества для достижения более высокого уровня выживаемости и качества жизни пациентов за счет получения выгоды от выполнения трансплантации по сравнению с лечением диализом (уровень не дифференцирован).

4.1.1. Предложены следующие варианты уменьшения расходов на препараты:

- использование биологических агентов для индукции только у тех пациентов, которые имеют повышенный риск развития реакции острого отторжения (2C);
- применение кетоназола для уменьшения дозы CNI (2D);
- использование негидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов для снижения дозы CNI (2C);
- применение азатиоприна вместо микофенолатов (2B);
- использование адекватно протестированных биоэквивалентных препаратов-дженериков (2C);
- длительное использование преднизона (2C).

4.2. Не рекомендуется применение дженериков, которые при сравнении с базовыми/референтными препаратами (уровень не дифференцирован) не были сертифицированы независимым регулирующим органом для удовлетворения каждого из следующих критериев:

- содержание аналогичных активных веществ в качестве ингредиентов;
- идентичность по силе воздействия, дозировке, форме выпуска и способу назначения;
- наличие таких же показаний для применения;
- биоэквивалентность, подтвержденная в соответствующих исследованиях по биодоступности;
- удовлетворение однотипным требованиям для опознаваемости, силы воздействия, чистоте и качеству серий;
- изготовление по строгим стандартам.

4.3. Важно, чтобы пациент и клиницисты, ответственные за его жизнь и здоровье, были поставлены в известность о любых изменениях относительно рекомендованных иммуносупрессивных препаратов, в том числе об изменениях по дженерикам (уровень не дифференцирован).

4.4. После перехода на препараты-дженерики, назначение которых контролируют в зависимости от уровня концентрации в крови, и достижения соответствующих уровней следует по мере необходимости корректировать дозу так часто, пока не будет достиг-

нута желаемая концентрация (уровень не дифференцирован).

5. Мониторинг концентрации иммуносупрессивных препаратов

5.1. Рекомендуется регулярно осуществлять измерение уровня CNI в крови (1B) в следующих режимах:

- через день в течение ближайшего послеоперационного периода до тех пор, пока не будет достигнут целевой уровень (2C);
- всякий раз, когда происходит изменение в назначении препаратов или состоянии пациента, что может повлиять на содержание лекарственного средства в крови (2C);
- всякий раз, когда наблюдается ухудшение функции почек, что может свидетельствовать о возникновении нефротоксичности или развитии реакции отторжения (2C).

5.1.1. Предлагается проводить мониторинг уровня CsA с использованием 12-часовых минимумов (C0) через 2 ч после введения очередной дозы (2C) или по сокращенной AUC (2D).

5.1.2. Рекомендуется осуществление мониторинга уровня такролимуса с применением 12-часовых минимумов – C0 (2C).

5.2. Предлагается проводить мониторинг уровня микофенолатов (2D).

5.3. Рекомендуется осуществление мониторинга уровня mTORi (2C).

6. Лечение острого отторжения трансплантата

6.1. Рекомендуется выполнение биопсии перед началом лечения острого отторжения, за исключением случаев, когда при этом необходимо будет откладывать лечение на длительный срок (1C).

6.2. Предлагается проводить лечение субклинического и пограничного острого отторжения (2D).

6.3. Рекомендуется применение кортикостероидов для первоначального лечения острого клеточного отторжения (1D).

6.3.1. Предлагается добавлять или возобновлять назначение преднизона в качестве поддерживающей терапии у пациентов, не получающих стероиды, но имеющих эпизоды отторжения (2D).

6.3.2. Рекомендуется использование антилимфоцитарных антител или ОКТ-3 для лечения острого клеточного отторжения, когда нет ответа на лечение кортикостероидами, а также в случае развития рецидивирующего острого клеточного отторжения (2C).

6.4. Предлагается лечение антителоопосредованного острого отторжения путем использования одного либо нескольких из следующих альтернативных вариантов, с применением кортикостероидов или без них (2C):

- плазмаферез;
- внутривенное введение иммуноглобулинов;
- антитела против CD20-клеток;
- антилимфоцитарные антитела.

6.5. Пациентам, у которых были отмечены эпизоды отторжения, рекомендуется добавление микофенолатов (если больной не получал их ранее) или азатиоприна либо замена азатиоприна на микофенолаты (2D).

7. Лечение хронического повреждения аллотрансплантата

7.1. Рекомендуется выполнение биопсии почечного аллотрансплантата у всех больных с ухудшением функции почки неясной этиологии для выявления потенциально обратимых причин (1C).

7.2. У пациентов с хроническим повреждением аллотрансплантата (CAI) и гистологическими признаками CNI-токсичности предлагается сокращение дозы, отмена или замещение CNI (2C).

7.2.1. У пациентов с CAI, расчетным значением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) >40 мл/мин/1,73 м² и общей экскрецией белка в моче <500 мг/г креатинина (или эквивалент протеинурии другими методами) рекомендуется замена CNI на mTORi (2D).

8. Мониторинг функции почечного аллотрансплантата

8.1. Рекомендуется проводить измерение объема мочи (2C):

- по крайней мере каждые 1–2 ч в течение 24 ч после выполнения трансплантации (2D);
- ежедневно до достижения стабилизации функции трансплантата (2D).

8.2. Предлагается осуществлять измерение экскреции белка в моче по крайней мере (2C):

- 1 раз в течение первого месяца для определения базового уровня (2D);
- каждые 3 мес в течение первого года (2D);
- в последующем – 1 раз в год (2D).

8.3. Рекомендуется проводить измерение уровня креатинина сыворотки по крайней мере (1B):

- ежедневно в течение 7 дней или до выписки из больницы, в зависимости от того, что наступает раньше (2C);
- от 2 до 3 раз в неделю на протяжении 2–4 нед (2C);
- еженедельно для 2-го и 3-го месяцев (2C);
- каждые 2 нед для периода с 4-го по 6-й месяц (2C);
- ежемесячно для периода с 7-го по 12-й месяц (2C);
- в дальнейшем – каждые 2–3 мес (2C).

8.3.1. Предлагается рассчитывать СКФ всякий раз, когда происходит определение уровня креатинина сыворотки (2D), с помощью следующих критериев:

- одна из нескольких формул для взрослых (2C);
- формула Шварца – для детей и подростков (2C).

8.4. Рекомендуется включение ультразвукового исследования (УЗИ) почечного трансплантата в рамки комплекса оценки дисфункции трансплантата (2C).

9. Биопсия почечного аллотрансплантата

9.1. Показано выполнение биопсии трансплантацированной почки при наличии сохраняющегося увеличения уровня креатинина в сыворотке (1C).

9.2. Предлагается осуществлять биопсию трансплантированной почки в случае, если уровень креатинина в сыворотке не вернулся к исходному значению после лечения острого отторжения (2D).

9.3. Рекомендуется проведение биопсии трансплантированной почки каждые 7–10 дней в период отсроченной функции (2C).

9.4. Предлагается выполнять биопсию трансплантированной почки при наличии предположения о том, что функция почки не нормализуется в течение первых 1–2 мес после осуществления трансплантации (2D).

9.5. Рекомендуется осуществление биопсии трансплантированной почки в следующих случаях:

- повторное развитие протеинурии после выполнения трансплантации (2C);
- необъяснимое повышение уровня протеинурии ≥ 3 г/г креатинина или ≥ 3 г/сут (2C).

10. Рецидивирующие заболевания почек

10.1. Предлагается проведение скрининга РТП с первичным заболеванием почек, вызванным развитием фокального сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), на предмет выявления протеинурии (2C), по крайней мере:

- ежедневно в течение 1 нед (2D);
- еженедельно в течение 4 нед (2D);
- каждые 3 мес в течение первого года (2D);
- 1 раз в год в течение каждого последующего года (2D).

10.2. Рекомендуется осуществление скрининга РТП с потенциально излечимыми рецидивами первичных заболеваний почек: ИГА-нефропатии (ИГА – иммуноглобулин класса А), мембранопрлиферативный гломерулонефрит (МПГН), анти-ГБМ-заболевания (ГБМ – гломерулярная базальная мембрана) или ANCA-ассоциированного васкулита (ANCA – цитоплазматические антинеитрофильные антитела) на предмет выявления микрогематурии (2C), по крайней мере:

- 1 раз в первый месяц для определения базового значения (2D);
- каждые 3 мес в течение первого года (2D);
- ежегодно впоследствии (2D).

10.3. Во время эпизодов дисфункции трансплантата у пациентов с первичным гемолитико-уремическим синдромом (ГУС) предлагается проводить скрининг на наличие тромботической микроангиопатии: осуществлять подсчет тромбоцитов, выполнять микроскопию мазка периферической крови для установления морфологии кровяных клеток, определять уровни гаптоглобина плазмы и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сыворотки (2D).

10.4. В случае если скрининг проводят в целях обнаружения потенциально излечимого рецидивирующего заболевания, рекомендуется выполнение биопсии трансплантата (2C).

10.5. Лечение рецидивирующей болезни почек.

10.5.1. Предлагается осуществление плазмафереза в случае выявления в ходе биопсии болезни минимальных изменений или ФСГС у пациентов в качестве первичного заболевания почек (2D).

10.5.2. Рекомендуется применение высоких доз кортикостероидов и циклофосамида у пациентов с рецидивирующим ANCA-ассоциированным васкулитом или анти-ГБМ-заболеванием (2D).

10.5.3. Предлагается использовать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина у пациентов с рецидивирующим гломерулонефритом и протеинурией (2C).

10.5.4. У РТП с первичной гипероксалурией в целях предотвращения депонирования оксалатов до нормализации их уровней в плазме и моче (2C) рекомендуется применение следующих мер:

- использование пиридоксина (2C);
- соблюдение диеты с высоким содержанием кальция и низким – оксалатов (2C);
- увеличение перорального приема жидкости для повышения разведения оксалатов в моче (2C);
- применение цитрата калия или натрия для подщелачивания мочи (2C);
- прием ортофосфата (2C);
- использование оксида магния (2C);
- осуществление интенсивного гемодиализа для выведения оксалатов (2C).

11. Предупреждение, обнаружение и устранение последствий несоблюдения пациентом врачебных назначений

11.1. Рассмотрение возможности предоставления всем РТП и членам их семей образовательных материалов, информации по мерам профилактики и лечению заболеваний для минимизации несоблюдения пациентом врачебных назначений в отношении приема иммуносупрессивных лекарств (уровень не дифференцирован).

11.2. У РТП с повышенным риском несоблюдения врачебных назначений предлагается рассмотреть возможность осуществления дополнительного мониторинга и более тщательного скрининга на предмет контроля соблюдения пациентом врачебных назначений (уровень не дифференцирован).

12. Вакцинация

12.1. Рекомендуется введение всем РТП официально зарегистрированных инактивированных вакцин согласно рекомендациям для населения в целом, за исключением осуществления вакцинации против вируса гепатита В – HBV (1D).

12.1.1. Предлагается проведение вакцинации против HBV (в идеале – до выполнения трансплантации) и осуществление контроля титра анти-HBV-антител через 6–12 нед после завершения вакцинации (2D).

12.1.1.1. Рекомендуется проведение ежегодного контроля титра анти-НВV-антител (2D).

12.1.1.2. Предлагается осуществление ревакцинации в случае, если титр антител падает ниже уровня 10 мМЕ/мл (2D).

12.2. Рекомендуется избегать введения живых вакцин (2C).

12.3. Предлагается воздерживаться от проведения вакцинации (за исключением вакцинации против гриппа) в течение первых 6 мес после выполнения трансплантации почки (2C).

12.3.1. Рекомендуется возобновление иммунизации с момента начала получения пациентами минимальных поддерживающих доз иммуносупрессивных лекарств (2C).

12.3.2. Показано введение всем РТП, у которых прошел, как минимум, 1 мес после осуществления трансплантации, вакцины против гриппа до начала ежегодного сезонного распространения заболевания независимо от статуса иммуносупрессии (1C).

12.4. Группам РТП, которые в силу возраста, прямого контакта с больными, места жительства в эндемичных районах или поездок в такие районы либо в связи с наличием других эпидемиологических факторов подвержены повышенному риску, предлагается вводить вакцины против следующих заболеваний:

- бешенство (2D);
- клещевой менингоэнцефалит (2D);
- японский В-энцефалит — инактивированный (2D);
- менингококк (2D);
- пневмококк (2D);
- сальмонелла *typhi* — инактивированная (2D).

12.4.1. Рекомендуется получение консультаций специалистов — инфекционистов, медиков тургентств или должностных лиц общественного здравоохранения для решения вопроса о целесообразности осуществления вакцинации в конкретных случаях (уровень не дифференцирован).

13. Вирусные заболевания

13.1. Вирус полиомы (ВКV).

13.1.1. Предлагается проводить скрининг всех РТП на предмет наличия ДНК ВКV количественным методом (2C) по крайней мере:

- ежемесячно в первые 3–6 мес после выполнения трансплантации (2D);
- затем каждые 3 мес до конца первого года после осуществления трансплантации (2D);
- во всех случаях выявления необъяснимого роста уровня креатинина сыворотки (2D);
- после лечения острого отторжения (2D).

13.1.2. Рекомендуется сокращение приема иммуносупрессивных медикаментов, если количество ДНК ВКV в плазме неизменно превышает 10 000 копий/мл — 10⁷ копий/л (2D).

13.2. Цитомегаловирус (СМV).

13.2.1. Профилактика СМV.

РТП показано проведение химиопрофилактики СМV-инфекции (за исключением тех случаев, когда и донор, и реципиент имеют негативные СМV-серологии) посредством перорального приема ганцикловира или валганцикловира на протяжении ≥3 мес после выполнения трансплантации (1B) и в течение 6 нед после получения лечения анти-Т-клеточными антителами (1C).

13.2.2. У пациентов с СМV-заболеваниями рекомендуется еженедельное проведение мониторинга на выявление СМV с использованием тестов плазменного исследования нуклеиновых кислот (NAT) или pp65-антигенемии (2D).

13.2.3. Лечение СМV.

13.2.3.1. Всем пациентам с тяжелыми СМV-заболеваниями (в том числе большинству больных с тканевой инвазией) показано лечение ганцикловиrom внутривенно (1D).

13.2.3.2. У взрослых РТП, если СМV-заболевание не является серьезным (например, эпизоды, связанные с развитием легких клинических симптомов), рекомендуется осуществлять лечение либо ганцикловиrom внутривенно, либо валганцикловиrom перорально (1D).

13.2.3.3. У детей — РТП все СМV-заболевания предлагается лечить ганцикловиrom внутривенно (1D).

13.2.3.4. Рекомендуется продолжение проведения терапии до тех пор, пока СМV больше не обнаруживается путем осуществления NAT или pp65-антигенемии (2D).

13.2.4. Предлагается сокращать продолжительность иммуносупрессивной терапии при СМV-заболеваниях, представляющих угрозу для жизни, и тех, которые сохраняются в условиях терапии, до полного их излечения (2D).

13.2.4.1. Рекомендуется внимательное наблюдение за функцией трансплантата при СМV-заболевании (2D).

13.3. Вирус Эпштейна–Барр (EBV) и посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание (ПТЛЗ)

13.3.1. Предлагается проведение мониторинга РТП группы высокого риска (когда донор серопозитивен, а реципиент — серонегативен по EBV) методами NAT (2C) в следующем режиме:

- 1 раз в первую неделю после выполнения трансплантации (2D);
- как минимум, ежемесячно в течение первых 3–6 мес после осуществления трансплантации (2D);
- каждые 3 мес до конца первого года после проведения трансплантации (2D);
- дополнительно после лечения острого отторжения (2D).

13.3.2. Предполагается, что у EBV-серонегативных пациентов с растущей EBV-нагрузкой иммуносупрессия должна быть снижена (2D).

13.3.3. У пациентов с EBV-заболеваниями, включая ПТЛЗ, рекомендуется сокращение продолжительности или прекращение иммуносупрессивной терапии (1C).

13.4. Вирус простого герпеса (HSV) 1-го и 2-го типа, вирус ветряной оспы (VZV) и опоясывающего лишая.

13.4.1. РТП, имеющим поверхностную инфекцию HSV 1-го и 2-го типа, показано получение (1B) соответствующих пероральных противовирусных агентов (например, ацикловир, валацикловир или фамцикловир) до излечения всех поражений (1D).

13.4.2. РТП с системной инфекцией HSV 1-го и 2-го типа рекомендуется проведение лечения (1B) ацикловиром внутривенно и сокращение продолжительности иммуноподавляющей терапии (1D).

13.4.2.1. Показано внутривенное применение ацикловира до получения у пациента клинического ответа (1B), после чего следует переключиться на использование соответствующего перорального противовирусного препарата (например, ацикловир, валацикловир или фамцикловир) для завершения общего курса лечения длительностью 14–21 день (2D).

13.4.3. Предлагается использовать профилактический противовирусный препарат у РТП, имеющих частые рецидивы инфекции HSV 1-го и 2-го типа (2D).

13.4.4. Рекомендуется лечить первичное инфицирование VZV у РТП (1C) посредством внутривенного или перорального приема ацикловира или валацикловира, а также временно сократить использование иммуноподавляющей терапии (2D).

13.4.4.1. Следует продолжать лечение, по меньшей мере, до полного исчезновения последних пузырьков (1D).

13.4.5. Неосложненные формы опоясывающего лишая рекомендуется лечить (1B) перорально ацикловиром или валацикловиром (1B), по крайней мере, до тех пор, пока не исчезнут последние пузырьки (1D).

13.4.6. Диссеминированный или инвазивный опоясывающий лишай предлагается лечить (1B) внутривенно ацикловиром и временно сократить применение иммуноподавляющей терапии (1C), по крайней мере, до тех пор, пока не исчезнут последние пузырьки (1D).

13.4.7. В целях осуществления профилактики первичного инфицирования VZV у пациентов группы риска после контактов с зараженными VZV больными рекомендуют следующие меры (1D):

- применение ИГ (возможно внутривенно) в течение 96 ч после контакта (1D);
- в случае если использование ИГ невозможно или с момента контакта с больным VZV прошло более 96 ч, целесообразно назначение 7-дневного курса терапии ацикловиром перорально через 7–10 дней после контакта с носителем инфекции (2D).

13.5. Вирус гепатита С (HCV)

13.5.1. РТП, инфицированных HCV, предлагается лечить только в том случае, если преимущества лечения

явно перевешивают риск возникновения отторжения аллотрансплантата из-за терапии, базирующейся на интерфероне (ИФН): например, при фиброзном холестатическом гепатите, угрожающем жизни васкулите (2D) [на основе рекомендаций KDIGO по HCV 2.1.5].

13.5.2. Рекомендуется проведение монотерапии стандартным ИФН у инфицированных HCV РТП, для которых преимущества противовирусного лечения перевешивают риск (2D) [на основе рекомендаций KDIGO по HCV 2.2.4 и 4.4.2].

13.5.3. Предлагается использование всех обычных текущих индукций и проведение поддерживающей иммуноподавляющей терапии у больных, инфицированных HCV (2D) [на основе рекомендаций KDIGO по HCV 4.3].

13.5.4. Рекомендуется измерять уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) у пациентов, инфицированных HCV, ежемесячно в первые полгода и 1 раз в каждые 3–6 мес в последующем. Показано ежегодное выполнение УЗИ для выявления цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (уровень не дифференцирован) [на основе рекомендаций KDIGO по HCV 4.4.1] (см. рекомендацию 19.3).

13.5.5. У пациентов, инфицированных HCV, необходимо, по крайней мере, каждые 3–6 мес проводить обследование на наличие протеинурии (уровень не дифференцирован) [на основе рекомендаций KDIGO по HCV 4.4.4].

13.5.5.1. Пациентам с впервые выявленной протеинурией (или соотношением протеинурия/креатинин крови >1 либо обнаружением в суточной моче >1 г белка в течение 2 раз и более) следует выполнять биопсию аллотрансплантата в сочетании с иммунофлуоресцентной и электронной микроскопией (уровень не дифференцирован) [на основе рекомендаций KDIGO по HCV 4.4.4].

13.5.6. Предлагается воздерживаться от назначения ИФН пациентам с гломерулопатией, ассоциированной с HCV (2D) [на основе рекомендаций KDIGO по гепатиту С 4.4.5].

13.6. Вирус гепатита В (HBV).

13.6.1. Рекомендуется использование для всех инфицированных HBV РТП любых доступных в настоящее время видов индукционной и поддерживающей иммуноподавляющей терапии (2D).

13.6.2. Предлагается в основном избегать лечения ИФН инфицированных HBV РТП (2C).

13.6.3. Всем HBsAg-положительным РТП показано назначение профилактического лечения тенофовиром, энтекавиром или ламивудином (2B).

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

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

13.6.4. Рекомендуется проводить лечение адефовиром или тенофовиром у РТП с резистентностью к ламивудину: $> 10^5$ копий в 1 мл HBV-ДНК (2D).

13.6.5. Показано осуществление скрининга HBsAg-положительных пациентов с циррозом на предмет выявления гепатоцеллюлярной карциномы каждые 12 мес с помощью УЗИ печени и определения содержания α -фетопротейна – АФП (уровень не дифференцирован, см. рекомендацию 19.3).

13.6.6. У пациентов, являющихся HBsAg-негативными и имеющих титры HBsAb (антитела к HBsAg) < 10 мМЕ/мл, рекомендуется проведение усиленной вакцинации для повышения титров до уровня ≥ 100 мМЕ/мл (2D).

13.7. ВИЧ.

13.7.1. В случае если это еще не сделано, необходимо проведение скрининга на предмет обнаружения ВИЧ-инфекции (уровень не дифференцирован).

13.7.2. Для определения режима проведения антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированным РТП рекомендуется получение консультации специалиста по ВИЧ, который должен уделить особое внимание взаимодействию различных препаратов, их совместимости и определению соответствующих дозировок (уровень не дифференцирован).

14. Другие инфекции

14.1. Инфекция мочевого тракта (ИМТ).

14.1.1. Всем РТП показано профилактическое лечение ИМТ посредством ежедневного приема триметоприм-сульфаметоксазола, по меньшей мере, в течение 6 мес после выполнения трансплантации (2B).

14.1.2. При возникновении у пациентов пиелонефрита аллотрансплантата необходимо осуществление первоначальной их госпитализации и лечение внутривенными антибиотиками (2C).

14.2. Пневмоцистная пневмония (ПП).

14.2.1. Всем РТП рекомендуется назначение профилактического лечения ПП посредством ежедневного приема триметоприм-сульфаметоксазола в течение 3–6 мес после выполнения трансплантации (1B).

14.2.2. Всем РТП показано проведение профилактического лечения ПП с помощью ежедневного приема триметоприм-сульфаметоксазола в течение, по крайней мере, 6 нед во время возникновения острого отторжения и после его лечения (2C).

14.2.3. РТП с диагнозом ПП, установленным на основании результатов выполнения бронхоальвеолярного лаважа и/или биопсии легких, рекомендуется назначение терапии с использованием высоких доз триметоприм-сульфаметоксазола (внутривенно),

кортикостероидов и сокращение иммуноподавляющей терапии (1C).

14.2.4. Предлагается осуществление лечения кортикостероидами у РТП с умеренной или высокой стадией ПП, которую определяют по показателю парциального давления кислорода в артериальной крови – $PaO_2 < 70$ мм рт.ст. при дыхании атмосферным воздухом или альвеолярным градиентом, составляющим > 35 мм рт.ст. (1C).

14.3. Туберкулез.

14.3.1. Для профилактики и лечения туберкулеза у РТП, нуждающихся в такой терапии, рекомендуется использовать те же схемы, что и для популяции в целом (2D).

14.3.2. Показано осуществление мониторинга уровня CNi и mTORi в крови у больных, получающих рифампин (1C).

14.3.2.1. Предлагается рассмотреть вопрос о замене рифабутина на рифампин для сведения к минимуму взаимодействия с CNIs и mTORi (уровень не дифференцирован).

14.4. Профилактика кандидоза.

14.4.1. Рекомендуется осуществление профилактики орального и пищеводного кандидоза посредством перорального приема клотримазола, нистатина или флюконазола на протяжении 1–3 мес после выполнения трансплантации и в течение 1 мес после проведения лечения антилимфоцитарными антителами (2C).

15. Сахарный диабет

15.1. Скрининг на выявление повторного развития посттрансплантационного сахарного диабета (СД).

15.1.1. Рекомендуется проведение скрининга для всех не болеющих СД РТП: определение показателей уровня глюкозы в крови натощак, выполнение перорального теста на толерантность к глюкозе и/или HbA1c (1C), по крайней мере:

- еженедельно на протяжении 4 нед (2D);
- каждые 3 мес в течение 1 года (2D);
- ежегодно после первого года (2D).

15.1.2. Предлагается осуществлять скрининг на обнаружение вновь развившегося посттрансплантационного СД посредством определения уровня глюкозы в крови натощак, толерантности к глюкозе и/или HbA1c по приведенной выше схеме после начала приема или значительного увеличения доз CNIs, mTORi или кортикостероидов (2D).

15.2. Ведение пациента с СД, возникшим после выполнения трансплантации либо выявленным в ходе ее осуществления.

15.2.1. При наличии вновь развившегося после проведения трансплантации СД необходимо рассмотреть вопрос об изменении режима приема иммуноподавляющих препаратов с целью обратного развития либо улучшения течения заболевания. Это следует сделать после взвешивания возможности воз-

никновения риска отторжения и других неблагоприятных последствий (уровень не дифференцирован).

15.2.2. В качестве нормального рекомендуется рассматривать уровень HbA1c 7–7,5% и избегать его содержания $\leq 6\%$, особенно в условиях частого возникновения гипогликемических случаев (уровень не дифференцирован).

15.2.3. Больным СД показано применение аспирина (65–100 мг/сут) для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний с учетом предпочтений пациента и соблюдения баланса между риском возникновения ишемических расстройств и кровотечений (2D).

16. Гипертензия, дислипидемия, курение и ожирение

17. Ведение пациента с заболеваниями сердечно-сосудистой системы

17.1. Тактику ведения РТП с сердечно-сосудистыми заболеваниями следует осуществлять, по крайней мере, с той же интенсивностью, что и применительно к общей популяции, но с применением соответствующих специфических диагностических тестов и методов лечения (уровень не дифференцирован).

17.2. Рекомендуется использование аспирина (65–100 мг/сут) у всех пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями при отсутствии у них противопоказаний (2B).

18. Рак кожи и губ

18.1. Предлагается предупреждать РТП о высокой вероятности развития у них рака кожи и губ, в особенности больных со светлой кожей, проживающих в климатических условиях с высокой солнечной активностью, имеющих профессии, связанные с частым пребыванием на солнце, а также подвергавшихся в детстве значительному воздействию солнечных лучей или имеющих рак кожи в анамнезе (1C).

18.2. РТП рекомендуется на протяжении всей жизни сведение к минимуму времени нахождения на солнце и использование соответствующих агентов, блокирующих ультрафиолетовые лучи (1D).

18.3. Взрослым РТП необходимо выполнять самостоятельные обследования кожи и губ и сообщать врачу обо всех обнаруженных новых поражениях (2D).

18.4. У взрослых РТП (за исключением пациентов со смуглой или темной кожей) рекомендуется выполнение ежегодного обследования кожи и губ профессиональными квалифицированными медиками, обладающими опытом диагностики рака кожи (2D).

18.5. Больные, имеющие в анамнезе рак кожи, губ или предраковые поражения, должны находиться под наблюдением квалифицированных медицинских специалистов, обладающих опытом работы в области диагностики и лечения рака кожи (2D).

18.6. Пациентам, имеющим в анамнезе рак кожи, при отсутствии противопоказаний рекомендуется предлагать пероральный прием ацитретина (2B).

19. Некожные злокачественные новообразования

19.1. Следует разработать план осуществления индивидуального скрининга для каждого РТП с учетом медицинского анамнеза самого пациента и его семьи, генетически передающихся заболеваний, вредных привычек (курение), конкурирующих рисков смерти с соблюдением методологии при проведении скрининга (уровень не дифференцирован).

19.2. Рекомендуется в соответствии с местными руководящими пособиями для общей популяции осуществлять скрининг на выявление следующих видов рака (уровень не дифференцирован):

- рак шейки матки, молочной железы и кишечника (у женщин);
- рак предстательной железы и кишечника (у мужчин).

19.3. Необходимо проведение УЗИ печени и тестов на определение уровня АФП каждые 12 мес у пациентов с компенсированным циррозом печени (уровень не дифференцирован) [см. рекомендации 13.5.4 по лечению HCV и 13.6.5 — HBV].

20. Сокращение приема иммуносупрессивных препаратов при ведении онкологического больного

20.1. Предлагается рассмотреть вопрос о возможности сокращения иммуноподавляющей терапии у РТП, имеющих онкологическое заболевание (2C).

20.1.1. Изучению подлежат следующие факторы (уровень не дифференцирован):

- стадия рака при постановке диагноза;
- вероятность усугубления ракового заболевания в процессе проведения иммуноподавляющей терапии;
- виды терапии, доступные при данном раковом заболевании;
- влияние иммуноподавляющих медикаментов на возможность проведения и контролирования процедур стандартной химиотерапии.

20.2. У пациентов с саркомой Капоши предлагается применение mTORi наряду с общим сокращением иммуноподавляющей терапии.

21. Посттрансплантационные заболевания костей

См. *Практическое клиническое руководство KDIGO по диагностике, оценке, профилактике и лечению хронической болезни почек (ХБП) — минеральным и костным нарушениям (МКН)*.

21.1. В течение раннего посттрансплантационного периода пациентам рекомендуется проводить еженедельное измерение уровней кальция и фосфора в крови, по крайней мере, до достижения стабилизации ситуации (1B).

21.2. После завершения раннего посттрансплантационного периода у пациентов рекомендуется определять периодичность мониторинга кальция, паратиреоидного гормона (ПТГ) и фосфора в крови с учетом наличия и степени аномалии, а также скорости прогрессии ХБП (уровень не дифференцирован).

21.2.1. Периодичность осуществления мониторинга при ХБП может быть следующей (уровень не дифференцирован):

- 1Т–3Т-стадии — определение уровней кальция и фосфора в крови — каждые 6–12 мес, ПТГ — 1 раз с последующей периодичностью в зависимости от базового уровня и прогрессии заболевания;
- 4Т-стадия — определение содержания кальция и фосфора в крови — каждые 3–6 мес, ПТГ — каждые 6–12 мес.
- 5Т-стадия — определение уровней кальция и фосфора в крови — каждые 1–3 мес, ПТГ — каждые 3–6 мес;
- 3Т–5Т-стадии — измерение содержания щелочной фосфатазы — ежегодно или чаще (в случае повышения уровня ПТГ).

21.2.2. У пациентов с ХБП, получающих лечение ХБП–МКН, или у которых выявлены отклонения в биохимических анализах крови, рекомендуется увеличение частоты проводимых измерений для осуществления контроля эффективности и побочных эффектов (уровень не дифференцирован).

21.2.3. При ведении этих больных целесообразно использовать ту же тактику, что и для пациентов с ХБП 3Т–5Т-стадий (уровень не дифференцирован).

21.3. У пациентов с ХБП 1Т–5Т-стадий предлагается проводить измерение концентрации 25(ОН)D (25-гидроксивитамин D) с определением последующей периодичности в зависимости от базового уровня и выполненных вмешательств (2С).

21.4. У пациентов с ХБП 1Т–5Т-стадий рекомендуется корректировать дефицит и недостаток витамина D с помощью стратегий лечения, применяемых для общей популяции больных (2С).

21.5. Пациентам с уровнем СКФ >30 мл/мин/1,73 м² показано измерение минеральной плотности кости (МПК) в течение первых 3 мес после пересадки почки, если они получают кортикостероиды или имеют факторы риска развития остеопороза, так же как и в общей популяции (2D).

21.6. В первые 12 мес после пересадки почки у пациентов с уровнем СКФ >30 мл/мин/1,73 м² и низким значением МПК предлагается рассмотреть возможность проведения лечения путем приема витамина D, кальцитриола/альфакальцидиола или бисфосфонатов (2D).

21.6.1. При выборе тактики лечения рекомендуется принимать во внимание присутствие ХБП–МКН, что определяется отклонениями в уровнях кальция, фосфора, ПТГ, щелочной фосфатазы и 25(ОН)D(2С).

21.6.2. Для определения дальнейшей тактики лечения целесообразно рассмотреть возможность выполнения костной биопсии, особенно перед назначением бисфосфонатов, из-за высокой частоты развития адинамической болезни костей (уровень не дифференцирован).

21.6.3. Данных для формулирования рекомендаций по лечению пациентов после первых 12 мес недостаточно (уровень не дифференцирован).

21.7. У пациентов с ХБП 4Т–5Т-стадий рекомендуется воздерживаться от проведения тестирования на определение МПК на постоянной основе, так как по показателю МПК невозможно предсказать риск возникновения переломов так же точно, как в общей популяции, и маловероятно спрогнозировать тип заболевания костей, которое может развиваться после пересадки почки (2В).

21.8. Для пациентов с ХБП 4Т–5Т-стадий с низким уровнем МПК следует использовать те же тактики ведения, что и для недиализных пациентов с ХБП 4Т–5Т-стадий (2С).

22. Гематологические осложнения

22.1. Общий анализ крови рекомендуется проводить в следующем режиме (уровень не дифференцирован):

- ежедневно в течение 7 дней или до выписки — в зависимости от того, что произойдет раньше;
- 2–3 раза в неделю в течение 2–4-й недель;
- еженедельно на протяжении 2–3-го месяцев;
- ежемесячно в течение 4–12-го месяцев;
- затем, по крайней мере, ежегодно и после каждого изменения в лечении, которое может привести к развитию нейтропении, анемии и тромбоцитопении.

22.2. Показано проведение оценки степени и лечение анемии путем устранения первопричин всегда, когда это возможно, с использованием стандартных мер, применимых к терапии хронической почечной недостаточности — ХПН (уровень не дифференцирован).

22.3. Для лечения нейтропении и тромбоцитопении во всех случаях следует, по возможности, воздействовать на причину (уровень не дифференцирован).

22.4. Для первоначального лечения эритроцитоза рекомендуется использовать ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина (1С).

23. Гиперурикемия и подагра

23.1. Предлагается проводить лечение гиперурикемии у РТП при наличии осложнений, например подагры или камней в почках, образованных из солей мочевой кислоты (2D).

23.1.1. Для лечения острой подагры рекомендуется применение колхицина с соответствующим сокращением дозы препарата при снижении функции почек и сопутствующем использовании СНИ (2D).

23.1.2. Следует избегать назначения аллопуринола больным, получающим азатиоприн (1В).

23.1.3. При любой возможности рекомендуется воздерживаться от применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и ингибиторов циклооксигеназы-2 — ЦОГ-2 (2D).

24. Рост и развитие

24.1. Измерение роста и оценку развития детей предлагается осуществлять следующим образом (1С):

- по крайней мере, каждые 3 мес до 3-летнего возраста, включая измерение окружности головы (уровень не дифференцирован);
- каждые 6 мес начиная с 3 лет и далее до окончательного взросления, в том числе проводить оценку достижения роста в соответствии с возрастными нормами (уровень не дифференцирован).

24.2. Рекомендуется использование рекомбинантного человеческого гормона роста (rhGH) в дозе 28 МЕ/м²/нед (или 0,05 мг/кг/день) у детей со стойкими отставаниями в росте после выполнения им трансплантации почки (1В).

24.3. Предлагается свести к минимуму или отказаться совсем от применения кортикостероидов у детей, которые по-прежнему имеют потенциал роста (2С).

25. Сексуальная функция и фертильность**25.1. Сексуальная функция.**

25.1.1. Рекомендуется проводить оценку сексуальной дисфункции взрослых после выполнения им трансплантации почек (уровень не дифференцирован).

25.1.2. Предлагается включить обсуждение особенностей половой жизни и консультирование по контрацепции и практикам безопасного секса в программу мониторинга взрослых РТП (уровень не дифференцирован).

25.2. Женская фертильность.

25.2.1. Рекомендуется отложить наступление беременности как минимум на 1 год после проведения трансплантации и предпринимать попытки забеременеть лишь при наличии стабильной функции почки и уровня протеинурии, равного <1 г/сут (2С).

25.2.2. Следует предпринимать попытки забеременеть только после прекращения приема микофенолатов и ЕС-MPS или замены их на азатиоприн (1А).

25.2.3. Попытки забеременеть следует предпринимать только после прекращения приема mTORi или их замены на другой препарат (2D).

25.2.4. Женщинам – РТП, имеющим возможность деторождения, и их партнерам необходимо срочное получение консультации по фертильности и беременности сразу после выполнения трансплантации (уровень не дифференцирован).

25.2.5. Рекомендуется консультировать беременных РТП и их партнеров о рисках и преимуществах грудного вскармливания (уровень не дифференцирован).

25.2.6. Беременных следует направлять на консультацию к акушерам-гинекологам, специализирующимся на ведении беременности у женщин группы повышенного риска (уровень не дифференцирован).

25.3. Мужская фертильность.

25.3.1. Предлагается уведомлять мужчин – РТП и их партнеров о следующем:

- мужская фертильность может улучшиться после проведения трансплантации почки (2D);
- беременность от мужчин – РТП, по-видимому, не сопровождается развитием большего числа осложнений, чем беременность от мужчин общей популяции (2D).

25.3.2. Рекомендуется информировать взрослых мужчин – РТП о возможных рисках возникновения у них бесплодия из-за приема mTORi (1С).

25.3.2.1. Взрослым мужчинам – РТП, желающим сохранить фертильность, предлагается по возможности воздержаться от приема mTORi или сдать сперму в банк спермы до приема препарата (2С).

26. Образ жизни

Желательно, чтобы пациентам настоятельно советовали и помогали придерживаться здорового образа жизни, выполнять физические упражнения, соблюдать надлежащую диету и при необходимости добиваться снижения массы тела (1С).

27. Психическое здоровье

Рекомендуется включение прямых опросов по поводу наличия депрессии и тревоги в программу обычного планового мониторинга, осуществляемого у пациента после трансплантации почки (уровень не дифференцирован).

Обсуждение

В настоящем Руководстве описаны методы профилактики и лечения осложнений, возникающих после выполнения трансплантации почки. Не освещено лечение до трансплантации, в частности, не затронуты вопросы, касающиеся оценки и отбора пациентов – кандидатов для осуществления трансплантации и тактики их ведения, а также оценки и отбора доноров почек. Несмотря на то что многие вопросы, относящиеся к пациентам – РТП, касаются также и реципиентов других органов, содержание данного Руководства ограничено только проблемами РТП. Отражены лишь те аспекты оказания помощи, которые с большой вероятностью максимально отличают РТП от всей совокупности пациентов общей популяции. Например, рассмотрены вопросы диагностики и лечения острого отторжения трансплантата, но не затронуты проблемы диагностики и лечения внебольничной пневмонии в целом. Даны также рекомендации по тактике ведения пациентов на иммуносупрессивных препаратах и лечению возможных осложнений, связанных с их применением, в том числе инфекций, злокачественных новообразований и сердечно-сосудистых заболеваний.

Руководство охватывает период либо до потери функции почки, либо до возникновения смерти пациента с функционирующим трансплантатом, либо до возврата на диализ или проведения ретрансплантации. Не рассмотрены вопросы, связанные с под-

готовкой пациентов — РТП к возвращению на диализ или к осуществлению ретрансплантации. Руководство написано для врачей, медсестер, координаторов, фармацевтов и других медицинских специалистов, которые прямо или косвенно оказывают помощь пациентам — РТП. Данное Руководство не ориентировано на персонал, выполняющий административные или регулирующие функции как таковые. Например, не было предпринято попыток разработки показателей и методов оценки клинического эффекта. Аналогичным образом Руководство не ориентировано на использование непосредственно пациентами, хотя приведенные в нем тщательно подобранные в нужном объеме разъяснения рекомендаций могут представлять полезную для них информацию. Подразумевается, что эти рекомендации послужат базой для совместного принятия решений пациентами и врачами либо другими специалистами, оказывающими медицинскую помощь. Руководство написано для всех тех, кто оказывает трансплантологическую медицинскую помощь в любой точке мира. Таким образом, в Руководстве освещены вопросы, имеющие важное значение для ведения РТП как в развитых, так и в развивающихся странах, но ни в одной из них качество медицинского обслуживания не должно оказаться под угрозой в связи с наличием каких-либо утилитарных целей. Тем не менее следует принимать во внимание тот факт, что во многих странах лечение пациентов на конечной стадии болезни почек (ХПН, терминальная стадия) методом диализа невозможно, и трансплантация может предлагаться только в качестве терапии во имя спасения жизни, если этот метод является практически реализуемым и экономически эффективным.

Таким образом, при создании нового выпуска Руководства по уходу за пациентами — РТП, в котором содержится подробная и исчерпывающая информация и представлены рекомендации, основанные на клинической доказательственной практике, был учтен тот факт, что в некоторых районах мира программы, возможно, потребуют адаптации с целью снижения затрат, необходимого для того, чтобы сделать трансплантации практически осуществимыми.

Настоящее Практическое клиническое руководство основано на наиболее качественных данных, доступных по состоянию на март 2009 г. Руководство создано для предоставления информации и оказания помощи при принятии решений и не предназначено для определения стандартов оказания медицинской помощи, поэтому не следует толковать его таким образом и воспринимать как единственно возможный вариант ведения пациента.

На практике неизбежно будут возникать и иные варианты, когда врачи надлежащим образом принимают во внимание потребности конкретных пациентов, реально имеющиеся ресурсы и другие ограничения, связанные со спецификой данного учреждения или вида практики.

Каждый профессиональный медик, использующий настоящее Практическое клиническое руководство, несет самостоятельную ответственность за оценку целесообразности и адекватности их применения в каждой конкретной клинической ситуации.

Методы

Организационные вопросы подготовки рекомендаций, основанных на доказательствах

Сопредседатели KDIGO назначили сопредседателей Рабочей группы, которые сформировали эту группу из специалистов, включающих, в том числе, экспертов в области детской и взрослой нефрологии, трансплантационной хирургии и терапии, врачей скорой помощи, кардиологов, инфекционистов, онкологов и эпидемиологов, а также специалиста по защите прав пациентов.

Для осуществления экспертизы по методологии разработки Практического руководства и проведения систематических обзоров доказательств в Центре по разработке и внедрению Практического руководства по заболеваниям почек при Медицинском центре Tufts (Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation at Tufts Medical Center, Бостон, США) была создана Группа по мониторингу доказательств (Evidence Review Team — ERT).

Подбор литературы

По каждому основному клиническому вопросу, который разрабатывался Рабочей группой, Группа по мониторингу доказательств координировала проведение систематических обзоров литературы.

Систематические обзоры литературы включали развитие точно обозначенных исследуемых вопросов, подбор литературы, выборку данных первичных исследований и существующих систематических обзоров, сведение результатов в таблицы, оценку качества индивидуальных исследований и оценку общего качества литературных источников, а также заключений по каждой теме.

После проведения обзора доказательств вместе с Группой по мониторингу доказательств Рабочая группа принимала на себя главную роль в написании рекомендаций и изложении обоснований, а также сохраняла финальную ответственность за содержание рекомендаций и сопровождающих их материалов.

Группа по мониторингу доказательств с помощью Кохрановской почечной группы (Сидней, Австралия) выполняла подбор литературы в MEDLINE, Кохрановском центральном регистре контролируемых исследований и Кохрановской базе данных по систематическим обзорам, проведенным в период с января 1985 г. по февраль 2008 г. В дальнейшем были добавлены исследования, выполненные Рабочей группой, по состоянию до ноября 2008 г.

Электронный поиск использовался для максимизации чувствительности к исследованиям по РТП

с особыми условиями либо особыми видами медицинского вмешательства, которые представляли интерес для данной работы.

Приемлемость и пригодность исследования определяли на группах пациентов, видах медицинского вмешательства, сравнениях, исходах лечения, а дизайн исследования выбирали в соответствии с каждым клиническим вопросом.

По большинству тем поиск фокусировался на рандомизированных контролируемых исследованиях с числом участников ≥ 100 и периодом проведения мониторинга в течение 6 мес либо на мультивариантном анализе больших когортных исследований. Исключения были сделаны по темам с небольшой доказательственной базой или по детским исследованиям.

Неопубликованные и неотрецензированные коллегами статьи также были исключены. Кроме того, были приняты во внимание систематические обзоры, в которых использовались аналогичные критерии выборки. По темам, где такое присутствовало, поиск *de novo* исследований был ограничен датами публикации, которые приходились на окончание подбора в рамках систематических обзоров.

Баланс пользы и вреда

При определении баланса между пользой и вредом от медицинского вмешательства относительно конкретного пациента выводы были разделены на следующие группы:

- чистая польза — медицинское вмешательство однозначно приносит больше пользы, чем вреда;
- компромисс — медицинское вмешательство приводит к серьезному компромиссу между пользой и вредом;
- неоднозначный результат — невозможно точно установить, что больше приносит медицинское вмешательство — пользы или вреда;
- отсутствие чистой пользы — медицинское вмешательство однозначно приносит больше вреда, чем пользы.

Резюме по данным и оценке качества исследований

По каждому включенному исследованию были заполнены подробные формы с выборкой данных. По каждому вопросу исследования с достаточным числом данных были сделаны резюмирующие таблицы, которые содержат краткое описание результата лечения, базовые характеристики группы популяции, виды вмешательств, результаты и качество методологии. Эти таблицы доступны по ссылке <http://www.kdigo.org>

Каждому исследованию был присвоен рейтинг по качеству с использованием стандартизированной системы, применявшейся для предшествующих Практических рекомендаций KDIGO, что соответствует Рекомендациям по применению подходов для эффективного проведения сравнительных обзоров, из-

данным Агентством США по исследованиям в сфере здравоохранения и обеспечения качества (US Agency for Healthcare Research and Quality) [5–7].

Таким образом, характеристики дизайна исследований, отчетности по исследованиям и другие аспекты были использованы для оценки вероятности возникновения предвзятости суждений — от низкой (А, хорошее качество) до высокой (С, плохое качество).

Использование подхода GRADE для оценки содержания доказательств

Структурированный подход, основанный на методе GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation — метод присвоения рейтинга по результатам расчета, разработки и оценки уровней степени убедительности рекомендаций), применяется для присвоения исследованию рейтинга согласно качеству общей доказательственной базы и степени убедительности рекомендаций [8–10].

Качество содержания доказательств отражает уверенность в том, что оценка эффекта от вмешательства достаточна для поддержания соответствующих рекомендаций [10].

Степень убедительности рекомендаций отражает уверенность в том, что следование данной рекомендации принесет больше пользы, чем вреда.

Следовательно, каждый клинический исход был ранжирован Рабочей группой по степени своей клинической значимости.

Качество общего содержания доказательств в последующем было определено на основании качества рейтингов по всем интересующим специалистов исходам с учетом четко сформулированных и подробных суждений о соответствующей значимости каждого исхода.

Существует 4 финальных категории качества общих доказательств, ранжированных в группы от А до D (см. табл. 2) [8].

Чистая польза для здоровья определялась на основе ожидаемого баланса пользы и вреда по всем клинически важным исходам.

Оценку чистой медицинской пользы в дальнейшем подвергали рецензированию членами Рабочей группы и группы мониторинга доказательств.

Степень убедительности рекомендаций ранжирована по УД — 1, 2 и уровень не дифференцирован/без уровня (см. табл. 1).

Рекомендации содержат советы что-то делать или не делать.

Степень убедительности рекомендаций определяется не только качеством доказательств, но и другими, часто комплексными соображениями по поводу масштаба чистого положительного медицинского эффекта, ценностей и преимуществ, а также в отношении стоимости медицинских вмешательств.

KDIGO также содержит не получившие рейтинга материалы к рекомендациям, которые отвечают каким-либо из следующих критериев:

- содержат руководящие принципы на основе общего здравого смысла;
- содержат напоминания об общеизвестных данных;
- не являются достаточно специфическими, чтобы служить твердым доказательством по конкретному вопросу и, таким образом, не основаны на систематических обзорах базы доказательств.

Общие примеры включают в себя рекомендации по частоте проведения тестов, консультированию с различными специалистами и рутинной практике оказания медицинской помощи.

Ограничения методов

Несмотря на то что поиск литературы был достаточно полным и комплексным, он не был абсолютно исчерпывающим. Просматривались только базы данных MEDLINE и библиотеки Кохрановского общества. Тем не менее важные исследования, пропущенные при электронном поиске литературы, о которых известно специалистам-экспертам в соответствующей сфере, также были добавлены к выбранным статьям и попали в рамки обзора Рабочей группы.

Не все темы и подтемы, освещенные в данном Практическом руководстве, могут быть подвергнуты тщательному и систематическому обзору. Были приняты решения по сокращению количества тем для фокусирования обзоров на тех из них, существующая доказательная база по которым считалась способной оказать адекватную помощь при подготовке данного Руководства.

Несмотря на то что нерандомизированные исследования также подверглись обзору, большая часть ресурса Группы по мониторингу доказательств и Рабочей группы была выделена на обзор рандомизированных исследований, поскольку считалось, что они вероятнее всего предоставят необходимые данные в поддержку рекомендаций I уровня с высоким или очень высоким качеством доказательств (группы A или B).

Раскрытие информации

Организация KDIGO делает все возможное для избегания каких-либо фактических или разумно предполагаемых конфликтов интересов, которые могут возникнуть в результате взаимоотношений, складывающихся за пределами организации KDIGO, или касаться личного, профессионального либо делового интереса членов Рабочей группы.

Все члены Рабочей группы обязаны заполнить, подписать и представить информацию для раскрытия, а также аттестационные формы, отражающие все такие отношения, которые могут считаться предполагаемым или фактическим конфликтом интересов. Этот документ ежегодно обновляется и соответствующим образом корректируется.

Вся представленная информация публикуется в полном объеме в конце этого документа в разделе биографических данных членов Рабочей группы и ин-

формации для раскрытия. Вся представленная информация собирается и хранится в NKF, который является управляющим агентом по отношению к KDIGO.

B.L. Kasiske, MD (со-председатель Рабочей группы) – занимал должность консультанта в компаниях Astellas, LithoLink, Novartis и Wyeth и получал финансовую поддержку от компаний Bristol-Myers Squibb, Genzyme, Merck-Schering Plough.

M.G. Zeier, MD, FASN (со-председатель Рабочей группы) – получал финансовую поддержку от компаний Astellas, Novartis и Parexel.

J.R. Chapman, MD, FRACP, FRCP – занимал должность консультанта в компаниях Astellas, Hoffmann-LaRoche, Novartis и Wyeth и получал финансовую поддержку от компаний Bristol-Myers Squibb, Novartis и Wyeth.

H. Ekberg, MD, PhD – занимал должность консультанта в компаниях Astellas, Bristol-Myers Squibb, Hoffmann-LaRoche, Life Cycle Pharma, Novartis и Wyeth и также выступал докладчиком для Astellas и Hoffmann-LaRoche.

M.A. Josephson, MD – занимала должность консультанта в компаниях Digitas Health, MKSAP and Wyeth, и также выступала докладчиком для компании Hoffmann-LaRoche и получала финансовую поддержку от компаний Amgen, Astellas и Wyeth.

V.A. Kiberd, MD – выступал докладчиком для компании Hoffmann-LaRoche.

H.A. Kreis, MD – занимал должность консультанта в компании Novimmune.

J.M. Newmann, PhD, MPH – занимал должность консультанта в компаниях Arbor Research Collaborative и Renaissance Health Care.

F.G. Vincenti, MD – получал финансовую поддержку от компаний Astellas, Bristol-Myers Squibb, Genentech, Hoffmann-LaRoche, Novartis и Wyeth.

Следующие участники заявили об отсутствии у них каких-либо финансовых интересов и взаимоотношений:

S. Abariga, MD, MS; E.M. Balk, MD MPH; M. Cheung, MA; J. Craig, MBChB, MM (Clin Epi), DCH, FRACP, PhD; A. Earley, BS; C.A. Garrey, RN, BA, CCTC; M.D. Green, MD, MPH; V. Jha, MD, FRCP; R.A. McDonald, MD; G.T. Obrador, MD, MPH; G. Raman, MD; M. Wagner, MD, MS.

Благодарность

Организация KDIGO выражает свою благодарность спонсорам, которые дают возможность реализовать наши инициативы:

Abbott, Amgen, Belo Foundation, Coca-Cola Company, Dole Food Company, Genzyme, Hoffmann-LaRoche, JC Penney, NATCO – the Organization for Transplant Professionals (Профессиональная организация трансплантологов), National Kidney Foundation – Board of Directors (Совет директо-

пов), Novartis, Robert and Jane Cizik Foundation, Shire, Transwestern Commercial review BL Kasiske et al.: KDIGO guideline for kidney transplant recipients Services, Wyeth.

Организация KDIGO поддерживается консорциумом спонсоров, и для разработки конкретных рекомендаций никакие иные формы финансирования не принимаются.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Kasiske B.L., Vazquez M.A., Harmon W.E. et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1–86.
2. European Best Practice Guidelines Expert Group on Renal Transplantation. Section IV: long-term management of the transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 4):1–67.
3. Eckardt K.U., Kasiske B. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Nat Rev Nephrol* (in revision).
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):1–157.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of Hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73(Suppl 109):1–99.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD–MBD). *Kidney Int* 2009;76(Suppl 113):1–130.
7. Agency for Healthcare Research and Quality. *Methods Reference Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews*, version 1.0. Agency for Healthcare Research and Quality, US Department of Health and Human Services: Rockville, MD, 2007.
8. Atkins D., Best D., Briss P.A. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490–4.
9. Uhlig K., Macleod A., Craig J. et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;70:2058–65.
10. Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R. et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049–51.

Из истории трансплантации печени

Э.И. Гальперин

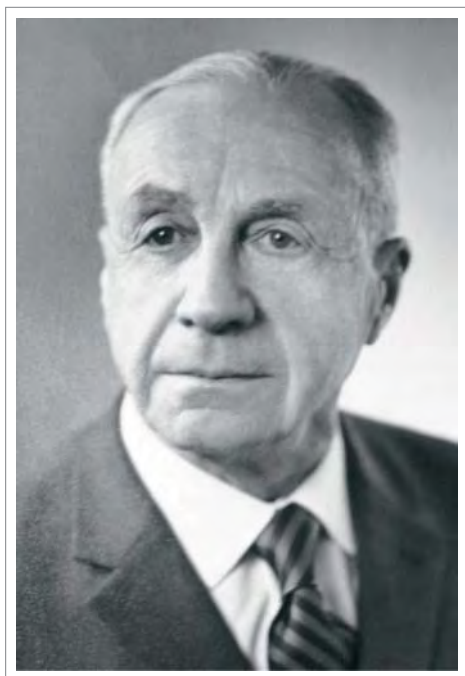
*Курс хирургической гепатологии при кафедре хирургии
ФППОВ Первого московского медицинского университета им. И.М. Сеченова*

Контакты: Эдуард Израилевич Гальперин edgalp@mail.ru

В феврале 2010 г. в Федеральном научном центре трансплантации и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова состоялась Всероссийская конференция «Трансплантация печени в России: 20 лет спустя». Конференция была посвящена памяти проф. А.К. Ерамишанцева, под руководством которого ровно 20 лет назад 14 февраля 1990 г. была выполнена первая в России ортотопическая пересадка печени.

Что же предшествовало этому событию?

1965 г. — в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского под руководством акад. Б.А. Петрова проводятся исследования по экстракорпоральному подключению печени свиньи для лечения печеночной недостаточности. Сконструирована специальная камера, в которую укладывают печень свиньи. В камере сохраняются заданная температура и влажность. Артериальная кровь собаки с печеночной недостаточностью поступает в печень свиньи, а оттекающая от печени кровь возвращается в системный кровоток животного.



Академик АМН СССР Б.А. Петров

1967 г. — в НИИ им. Н.В. Склифосовского поступает больной 47 лет с циррозом печени, портальной гипертензией, в состоянии печеночной комы. В анам-

незе — кровотечение из расширенных вен пищевода и желудка. Пациенту проведено экстракорпоральное подключение печени свиньи (рис. 1). Через 3 ч перфузии больной вышел из состояния комы, отвечал на вопросы, выполнял команды врача. Подключение печени проводилось экстренно ночью, утром и днем следующего дня пациент находился в сознании, однако в 6 ч вечера у него началось профузное кровотечение из расширенных вен пищевода и желудка, и следующей ночью больной скончался.

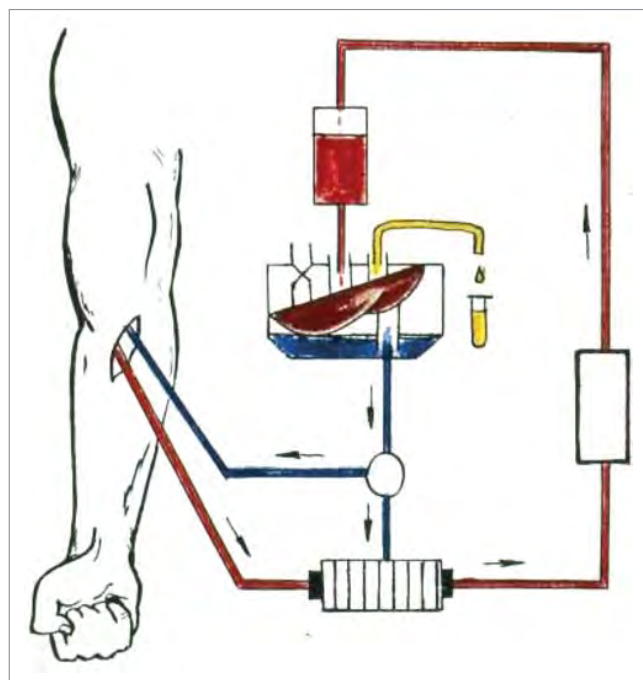


Рис. 1. *Схема экстракорпорального подключения печени свиньи*

1970 г. — в Институте трансплантации органов и тканей организовано отделение хирургии и пересадки печени, заведующим которого был назначен Э.И. Гальперин. Проводятся многочисленные эксперименты по ортотопической пересадке печени на собаках породы бигль. Данные опыты, проведенные с участием Э.И. Гальперина, Е.А. Неклюдовой, Н.В. Волковой, Н.Ф. Кузовлева, увенчались успехом: собаки с пересаженной печенью стабильно живут после операции (рис. 2).

Одновременно проводятся эксперименты по получению и пересадке левой доли печени в гетеротопическую позицию. Защищаются кан-



Рис. 2. Собака через 5 дней после ортотопической пересадки печени

дидатские диссертации: «Консервация печени» (А.В. Пугаев), «Методика получения левой доли печени» (В.Н. Королев), «Схемы гетеротопической пересадки левой доли печени с подключением ее воротной вены к портальному или системному кровотоку реципиента» (С.Р. Карагюлян), «Ведение беспеченочного периода» (А.Т. Михайлов).

Мозговая смерть не являлась критерием смерти в России в те годы, поэтому при воспроизведении возможной ситуации при пересадке печени в клинике был проведен эксперимент по забору донорской печени у собак через 10 мин после остановки у них сердца. Для возобновления кровообращения вскрывали грудную клетку и надевали на сердце так называемый ассистор — кардиомассажер, состоявший из двустенного мешка, внутренняя стенка которого была эластичной, а наружная — твердой, жесткой (рис. 3).

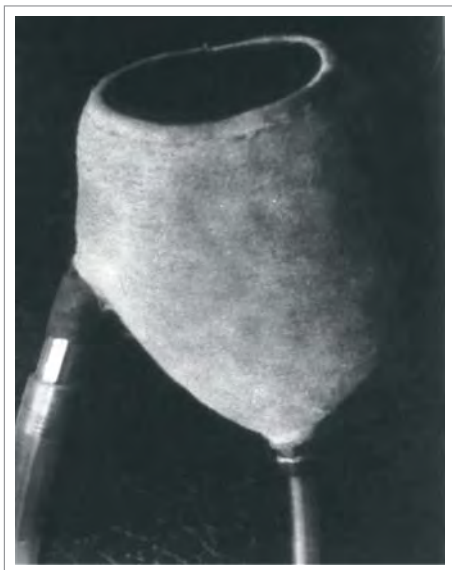


Рис. 3. Ассистор — кардиомассажер

Между стенками нагнетали воздух с частотой 60 раз в 1 мин. Ассистор создавал артериальное давление 60–80 мм рт. ст. — именно при таком давлении удаляли печень (диссертация Ю.М. Смирнова). Левую долю печени охлаждали и консервировали перфузией через левую воротную вену. После начала перфузии немедленно приступали к выделению и удалению левой доли (рис. 4).

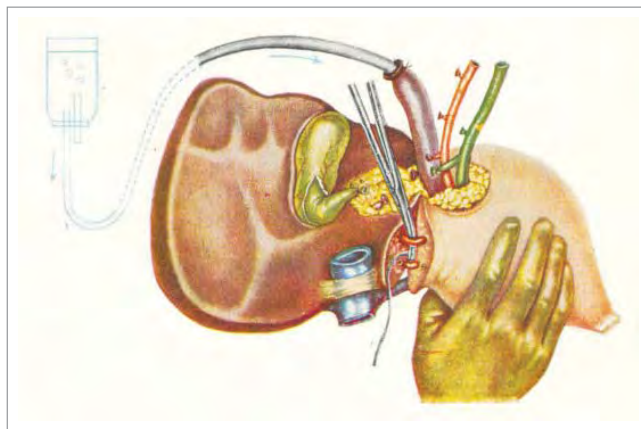


Рис. 4. Получение левой доли печени

1977 г. — проведены гетеротопические пересадки левой доли печени двум больным. Пациенты находились в тяжелом состоянии: у одной больной был массивный альвеококкоз, у другого — цирроз печени. Схема пересадки заключалась в следующем (рис. 5): воротную вену соединяли с верхней мезентериальной веной реципиента по типу «конец-в-бок», печеночную артерию — с внутренней подвздошной артерией «конец-в-бок» и левую печеночную вену — с внутренней подвздошной веной «конец-в-конец».

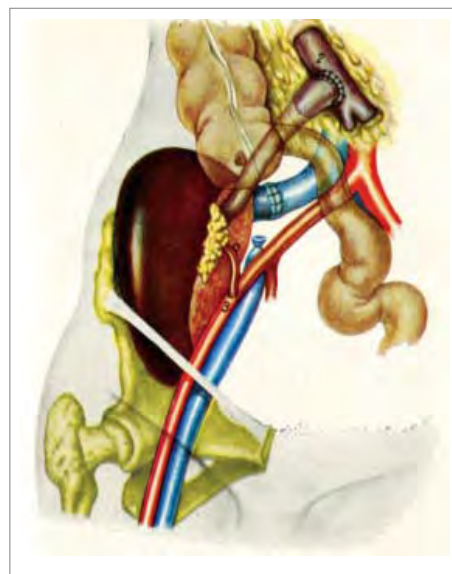


Рис. 5. Схема осуществления гетеротопической пересадки печени

Общий желчный проток был выведен наружу. По нему в послеоперационном периоде выделялась желчь, что являлось маркером функциональной активности трансплантата. После операции больная альвеококкозом прожила 1 мес, пациент с циррозом печени – 4 дня.

Опыт данной работы был обобщен в монографии В.И. Шумакова, Э.И. Гальперина и Е.А. Неклюдовой «Трансплантация печени».

1978 г. – спустя 10 лет после выполнения в клинике первой трансплантации левой доли печени по приглашению оргкомитета проф. В.И. Шумаков и Э.И. Гальперин выступили с докладом об этой операции на Международном конгрессе по трансплантации печени (г. Лунд, Швеция). На заседании, посвященном пересадке части печени, первым докладчиком был Э.И. Гальперин.

1989 г. – проф. Х. Бролш (С. Broelsch), сегодня один из самых известных трансплантологов мира, провел первую успешную ортотопическую трансплантацию левой доли печени девочке в возрасте

1 года 7 мес. Донором была ее мать. В интервью, данном проф. Х. Бролшем корреспонденту журнала «Эхо планеты», он отметил, что одна из первых операций по пересадке печени была проведена в Советском Союзе и сделали ее его «хорошие знакомые – доктора Эдуард Гальперин и Валерий Шумаков».

14 ТРУДНЫХ ЧАСОВ ДОКТОРА БРОЛША

— Кстати, вы знаете, что одна из первых операций по пересадке части печени произведена в Советском Союзе?

— Я признался, что и не подозревал об этом.

— Напишите об этом обязательно, это будет справедливо. Операцию, о которой я упомянул, сделали в 1977-м мои хорошие знакомые — доктор Эдуард Гальперин и Валерий Шумаков.

НЬЮ-ЙОРК

Вадим ЧИСТОВ

Поздравляем с юбилеем!

П.А. Иванов родился 6 мая 1935 г. в Абастумани (Адигенский район, Грузинская ССР). В 1954 г. он поступил в Северо-Осетинский государственный медицинский институт, в 1958 г. – перевелся в 1-й Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова, который окончил в 1960 г.

Трудовую деятельность П.А. Иванов начал в качестве главного врача больницы №5 и заведующего хирургическим отделением Волочанска (1961–1963).

В период с 1963 по 1966 г. проходил обучение в аспирантуре (хирургия) НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, где впоследствии (1966–1974) и стал работать в должности заведующего хирургическим отделением и старшего научного сотрудника.

В 1972–1973 гг. в составе группы врачей из СССР П.А. Иванов прошел стажировку в хирургических клиниках США, в том числе и в Денвере, где участвовал в проведении первых операций по трансплантации печени, ассистируя проф. Т. Стразлу. Таким образом, П.А. Иванов является первым российским хирургом, освоившим осуществление трансплантации печени в клинике.

В период с 1974 по 1979 г. П.А. Иванов возглавлял больницу Советского Красного Креста и Красного Полумесяца в Адис-Абебе (Эфиопия).

После возвращения, в 1979–1980 гг., снова трудился в качестве старшего научного сотрудника в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

В 1980–1981 гг. П.А. Иванов занимал должность главного врача московской городской клинической больницы № 63.

В период с 1981 по 1986 г. работал старшим научным сотрудником отделения пищеводной онкологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена.



В мае 2010 г. исполнилось 75 лет главному научному сотруднику, почетному руководителю отделения хирургии печени и поджелудочной железы НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, заслуженному врачу Российской Федерации, доктору медицинских наук, профессору Петру Алексеевичу Иванову.

В 1986 г. П.А. Иванов вернулся в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, где в течение 21 года возглавлял отделение острых хирургических заболеваний печени и поджелудочной железы.

Основными направлениями хирургической и научной деятельности П.А. Иванова были реконструктивная хирургия пищевода, хирургическое лечение печеночной недостаточности, портальной гипертензии, заболеваний печени, желчных путей и поджелудочной железы.

В 1989 г. П.А. Иванов защитил докторскую диссертацию на тему «Эзофагопластика из большой кривизны желудка на этапах комбинированного и хирургического лечения рака грудного отдела пищевода».

В 1993 г. ему было присвоено звание профессора.

П.А. Иванов – автор более 200 научных трудов, имеет 3 авторских свидетельства на изобретения. Под его руководством защищены 7 кандидатских и 1 докторская диссертации.

П.А. Иванов награжден орденом «Знак почета» (1978), медалями «Ветеран труда» и «В память 850-летия Москвы», знаком «Отличник здравоохранения» (1980), медалями ВДНХ; в 2004 г. был удостоен звания «Заслуженный врач Российской Федерации», награжден орденами «Слава нации» (Серебряная Звезда, 2008) и «За мужество и гуманизм» II степени (2010).

На протяжении всей своей трудовой деятельности П.А. Иванов являл пример высокого профессионализма, благородства и тонкой этики как в отношении тысяч излеченных им пациентов, так и в отношении коллег и подрастающего поколения молодых врачей. Под руководством П.А. Иванова получили путевку в жизнь врачи многих поколений, с которыми он всегда с великим удовольствием делился своими знаниями и навыками и проявлял к ним терпение, лояльность и уважение. Среди коллег П.А. Иванов заслужил большое уважение за профессионализм, выдержанность, глубокие знания в хирургии, постоянный интерес к новым достижениям хирургической науки, умение помочь нужным советом в трудную минуту.

Поздравляем Петра Алексеевича с прекрасным юбилеем и желаем ему здоровья, семейного благополучия и долгих лет плодотворного труда в качестве почетного руководителя отделения острых хирургических заболеваний печени и поджелудочной железы НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Желаем воспитать и дать путевку в большую хирургию еще не одному поколению молодых врачей!