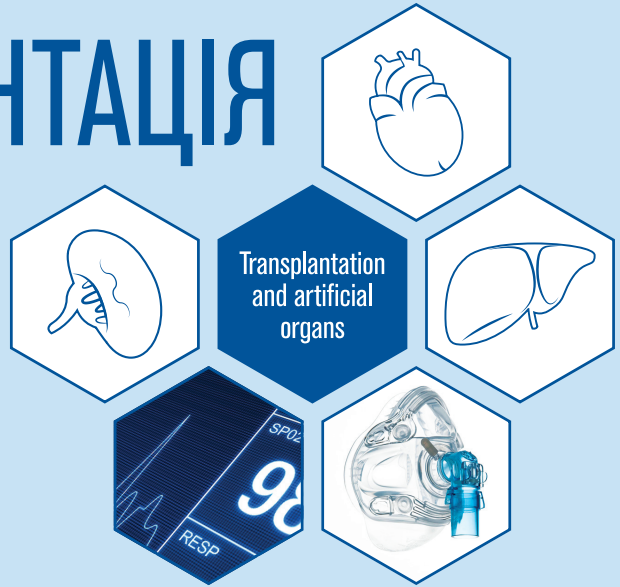




ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ХІРУРГІЇ ІМЕНІ М.М. АМОСОВА



ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ТА ШТУЧНІ ОРГАНИ



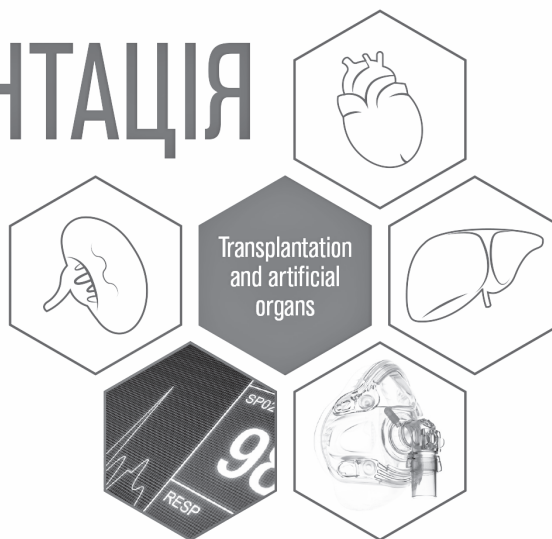
Том 3, № 2, 2022



ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ХІРУРГІЇ ІМЕНІ М.М. АМОСОВА



ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ТА ШТУЧНІ ОРГАНИ



Том 3, № 2, 2022

Трансплантація та штучні органи

Transplantation and artificial organs

Виходить 4 рази на рік

Published 4 times a year

Заснований у лютому 2018 року

Founded in February 2018

Київ

Kyiv

ЗАСНОВНИКИ:

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти
Міністерства охорони здоров'я України»,
Державна установа «Національний інститут серцево-судинної хірургії
імені М. М. Амосова Національної академії медичних наук України»,
ТОВ «Професійні видання Східна Європа»

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 23740–13580Р
від 14.02.2018 р. видано Міністерством юстиції України

Головний редактор:

Никоненко О. С., академік НАМН України, д-р мед. наук, проф. (Україна, Запоріжжя)

Заступник головного редактора:

Лазоришинець В. В., академік НАМН України, д-р мед. наук, проф. (Україна, Київ),
Усенко О. Ю., член-кореспондент НАМН України, д-р мед. наук, проф. (Україна, Київ)

Науковий редактор:

Салютін Р. В., д-р мед. наук (Україна, Київ)

Технічний редактор:

Голдовський Б. М., канд. мед. наук, проф. (Україна, Запоріжжя)

Відповідальний секретар:

Сідь Є. В., канд. мед. наук (Україна, Запоріжжя)

Редакційна колегія:

Алещенко І. Є., д-р мед. наук (Україна, Київ)
Бойко В. В., д-р мед. наук, проф. (Україна, Харків)
Гайко Г. В., академік НАМН України, д-р мед. наук, проф. (Україна, Київ)
Гриценко С. М., д-р мед. наук, проф. (Україна, Запоріжжя)
Гук І. І., д-р мед. наук, проф., доктор медицини, іноземний член НАН України (Австрія, Відень)
Дубров С. О., д-р мед. наук, проф. (Україна, Київ)
Картавцев Р. Л., канд. мед. наук (Україна, Київ)
Колесник М. О., д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАМН України (Україна, Київ)
Котенко О. Г., д-р мед. наук, проф. (Україна, Київ)
Лоскутов О. Є., академік НАМН України, д-р мед. наук, проф. (Україна, Дніпро)
Луценко Н. С., д-р мед. наук, проф. (Україна, Запоріжжя)
Никоненко А. О., д-р мед. наук, проф. (Україна, Запоріжжя)
Пасечнікова Н. В., д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАМН України (Україна, Одеса)
Руденко К. В., д-р мед. наук, проф. (Україна, Київ)
Тодуров Б. М., д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАМН України (Україна, Київ)
Трибушний О. В., д-р мед. наук (Україна, Запоріжжя)
Хобзей М. К., д-р мед. наук, проф. (Україна, Київ)

Згідно з Наказом Міністерства освіти і науки України № 320 від 07.04.2022 року
науково-практичний журнал «Трансплантація та штучні органи» включено до Категорії «Б»
Переліку наукових фахових видань України.

Рекомендовано до друку Вченою радою ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» (протокол № 6 від 20.06.2022 р.)

Статті, що отримує редакція видання для публікації,
проходять внутрішнє та зовнішнє сліпе незалежне рецензування.

Відповідальність за точність наведених фактів, цитат, власних імен та інших даних,
а також за розголошення закритої інформації несуть автори. Редакція може
не поділяти точку зору автора та публікувати статті в порядку обговорення.

Відповідальний за випуск – Костюк С. В.
Видавець: Професійні видання Східна Європа
Україна, м. Київ, вул. Північна, 3, 03056, profizd@ukr.net

transplant.org.ua
©Трансплантація та штучні органи

FOUNDERS

Zaporizhia medical academy of post-graduate education Ministry of health of Ukraine
National Amosov Institute of cardiovascular surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine
Professional Edition Eastern Europe

Certificate of state registration: series KB No. 23740–13580P dated 14 February 2018

Editor-in-Chief:

Nykonenko O. S. (Zaporizhzhia, Ukraine)

Deputy Chief Editors:

Lazoryshynets V. V. (Kyiv, Ukraine),
Usenko O. Yu. (Kyiv, Ukraine)

Scientific Editor:

Saliutin R. V. (Kyiv, Ukraine)

Layout Editor:

Goldovsky B. M. (Zaporizhzhia, Ukraine)

Executive Secretary:

Sid E. V. (Zaporizhzhia, Ukraine)

Editorial Board:

Aleshchenko I. E. (Kyiv, Ukraine)	Loskutov O. Ye. (Dnipro, Ukraine)
Boyko V. V. (Kharkiv, Ukraine)	Lutsenko N. S. (Zaporizhzhia, Ukraine)
Gayko G. V. (Kyiv, Ukraine)	Nikonenko A. S. (Zaporizhzhia, Ukraine)
Gritsenko S. M. (Zaporizhzhia, Ukraine)	Pasychnikova N. V. (Odesa, Ukraine)
Huk I. I. (Vienna, Austria)	Rudenko K. V. (Kyiv, Ukraine)
Dubrov S. O. (Kyiv, Ukraine)	Todurov B. M. (Kyiv, Ukraine)
Kartavtsev R. L. (Kyiv, Ukraine)	Tribushniy O. V. (Zaporizhzhia, Ukraine)
Kolesnyk M. O. (Kyiv, Ukraine)	Khobzei M. K. (Kyiv, Ukraine)
Kotenko O. H. (Kyiv, Ukraine)	

According to the order of the Ministry of education and Science of Ukraine № 320 07.04.2022 year
scientific and practical journal "Transplantation and artificial organs" is included in Category "B"
of the List of scientific professional publications of Ukraine.

Recommended for publication by the Academic Board of the Zaporizhia medical academy of post-graduate
education Ministry of health of Ukraine (protocol No. 6 dated 22.06.2022).

All submitted articles undergo internal and external double-blind peer review

Responsibility for the accuracy of the facts, quotations, proper names and other data, as well as for the
disclosure of confidential information rests on the authors. The articles reflect the opinions of individual authors
and not of the Editorial Board. The articles may be published in the order of discussion

Production editor: Serhii V. Kostyuk

Publishing company: Professional edition Eastern Europe

Address 03056 5a Politekhnichna str., Kyiv, Ukraine, Email profizd@ukr.net

transplant.org.ua

©Transplantation and artificial organs

Місце трансплантації серця при лікуванні пацієнтів з серцевою недостатністю за рекомендаціями європейського товариства кардіологів 2021 року

Доценко М. Я., Шехунова І. О., Боєв С. С., Герасименко Л. В.6

Анестезия и интраоперационная интенсивная терапия при ортотопической трансплантации печени (лекция, часть 2)

Гриценко С. Н.19

Особливості реконструкції ниркової вени трансплантату при пересадці від живого донора

Федорів Д. Є., Кобза І. І., Жук Р. А., Ярема Я. І.45

Передові лабораторні методи фенотипування та генотипування донора та реципієнта з гістосумісності

Воронцова Л. Л., Міхеев О. О., Русанов І. В., Ташевська Л. І.53

Ефективність кардіоресинхронізуючої електростимуляції в лікуванні хронічної серцевої недостатності при дилатаційній міокардіопатії з блокадою лівої ніжки пучка Гіса

Никоненко О. С., Поліщук Д. В., Наконечний С. Ю.66

Особливості показників доплерографічного спектру міждольових судин ниркового трансплантата у реципієнтів в пізньому післяопераційному періоді

Якименко В. В.78

Місце сімейних лікарів у медичному супроводі пацієнтів-реципієнтів після трансплантації нирки

Кульбачук О. С., Сідь Є. В., Марченко-Антидзе О. О.87

Предиктори важкості ішемічно-реперфузійного пошкодження ниркового аллотрансплантату

Никоненко О. С., Никоненко Т. М., Никоненко А. О., Вільданов С. Р.97

CONTENTS

The place of heart transplantation in the treatment of patients with heart failure. according to the recommendations of the european society of cardiologists 2021

N. Ya. Dotsenko, I. A. Shekhunova, S. S. Boev, L. V. Herasymenko6

Anesthesia and intraoperative intensive therapy for orthotopic liver transplantation

S. N. Gritsenko19

Peculiarities of the kidney transplant vein reconstruction during living donor transplantation

D. E. Fedoriv, I. I. Kobza, R. A. Zhuk, Y. I. Yarema45

Advanced laboratory methods of donor and recipient phenotyping and genotyping for histocompatibility

L. L. Vorontsova, O. O. Miheev, I. V. Rusanov, L. I. Tashevska53

The effectiveness of cardioresynchronizing electrostimulation in the treatment of chronic heart failure in dilated cardiomyopathy with a blockage of the left leg of the bundle of His.

O. S. Nikonenko, D. V. Polishchuk, S. Y. Nakonechny66

Specifics of the dopplerographic spectrum indicators of the renal transplant interlobar vessels in recipients in the late postoperative period

V. V. Yakymenko78

Involvement of general practitioners in the medical support of the recipients-patients after kidney transplantation

O. S. Kulbachuk, E. V. Sid', O. O. Marchenko-Antidze87

Predictors of the grade of ischemia reperfusion injury of the kidney Allograft

O. S. Nykonenko, T. M. Nykonenko, A. O. Nykonenko, S. R. Vildanov97

Доценко М. Я., д. мед. н., професор, зав. кафедри кардіології

Шехунова І. О., к. мед. н., доцент кафедри кардіології

Боев С. С., к. мед. н., доцент кафедри кардіології

Герасименко Л. В., к. мед. н., доцент кафедри кардіології

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», м. Запоріжжя, Україна

Кафедра кардіології

E-mail: nic.dotsenko@gmail.com, zmapo40@gmail.com

Місце трансплантації серця при лікуванні пацієнтів з серцевою недостатністю за рекомендаціями європейського товариства кардіологів 2021 року

Резюме. Мета роботи ознайомити практикуючих лікарів з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2021 року з відбором пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю для трансплантації серця, показами та проти показами до неї.

Експерти пропонують починати розглядати це питання з визначення поняття «важкої серцевої недостатності». Це питання не однозначне. Наприклад, величина фракції викиду лівого шлуночка, яка зазвичай використовується для позначення тяжкості серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду, експертами не пропонується для характеристики цього поняття. Починати відбір пацієнтів для трансплантації серця експерти пропонують виходячи з «Міжвідомчого реєстру механічної підтримки кровообігу INTERMACS». Ця система розроблена для класифікації пацієнтів з потенційними показаннями для використання пристроїв механічної підтримки кровообігу, де описуються клінічні параметри та характеристики, що відповідають потребам у інноваційних методах лікування. Показано, що ця класифікація є корисною для оцінки прогнозу пацієнтів, які перенесли екстрену трансплантацію серця, для оцінки ризику у амбулаторних пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю. У роботі також представлені основні показання та протипоказання до трансплантації серця і, що є дуже важливим, рекомендації Європейського товариства кардіологів щодо лікування пацієнтів із серцевою недостатністю на пізніх стадіях, заснованих на засадах доказової медицини.

Ключові слова: серцева недостатність на пізніх стадіях; трансплантація серця.

Вступ

Експерти Європейського товариства кардіологів вважають, що трансплантація серця є «золотим стандартом» лікування серцевої недостатності на пізніх стадіях. Слід визнати, що нещодавно прийнятий в

Перелік скорочень

AMA	антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів
ЄТК	Європейське товариство кардіологів
ІАПФ	інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту
ОМТ	оптимальна медикаментозна терапія
рШКФ	розрахована швидкість клубочкової фільтрації
СН	Серцева недостатність
ФВ ЛШ	фракція викиду лівого шлуночка
ЯЖ	якість життя
ARNI	інгібітор рецепторів ангіотензину-неприлізину
BNP	натрійуретичний пептид В-типу
ВТВ	шлях до встановлення
ВТС	міст до кандидатури
ВТД	шлях до рішення
ВТР	шлях до відновлення
СРЕТ	серцево-легеневе навантаження
CRT	серцева ресинхронізуюча терапія
ВТТ	шлях до трансплантації
ЕСМО	екстракорпоральна мембранна оксигенація
НТ	трансплантація серця
IABP	внутрішньоаортальний балонний насос
ICD	імплантований кардіовертер-дефібрилятор
INTERMACS	міжвідомчий реєстр механічної підтримки кровообігу
KCCQ	анкета кардіоміопатії Канзас-Сіті
LT-MCS	тривала механічна підтримка кровообігу
LVAD	допоміжний пристрій лівого шлуночка
LVAD-BTC	допоміжний пристрій для лівого шлуночка - міст до кандидатури
LVAD-DT	допоміжний пристрій для лікування лівого шлуночка
6MWT	тест 6-хвилинної ходьби
RASi	інгібітор ренін-ангіотензинової системи
RV	правий шлуночок
MCS	механічна підтримка кровообігу
NT-proBNP	N-кінцевий натрійуретичний пептид про-В типу
NYHA	Нью-Йоркська асоціація серця
SBP	сistolічний артеріальний тиск
TandemHeart, Impella	пристрої для короткострокової MCS

Україні закон про «Трансплантацію...» вже успішно працює. Виходячи з цього є нагальна потреба ознайомлення широкого кола лікарів України з останніми рекомендаціями з цього питання.

Річна виживання після трансплантації серця становить близько 90% за середнього виживання 12,5 років [1, 2]. Трансплантація значно покращує якість життя та функціональний стан, хоча з неясних причин відсоток пацієнтів, які повертаються до роботи, нижчий за очікуваний. Крім первинної дисфункції трансплантату, основні проблеми після трансплантації серця пов'язані або з ефективністю, або з побічними ефектами імуносупресії (наприклад, відторгнення, інфекція, васкулопатія та пізня дисфункція трансплантату, злаякісні новоутворення).

Нестача донорів органів залишається основним обмеженням трансплантації серця. Критерії донорського серця тепер розширено, щоб дозволити збільшити верхню межу віку донора, особливо в Європі. Більше того, необхідний ретельний відбір реципієнтів, що базується на очікуваній тривалості життя до і після трансплантації (обидва залежать від доопераційного статусу та супутніх захворювань).

27 серпня 2021 р. було опубліковано нові рекомендації ЄТК з діагностики та лікування СН [3]. Дані рекомендації суттєво доповнені новими поняттями, класифікаціями та визначенням СН, що й стало приводом для написання даної роботи. На сам перед, експерти ЄТК вперше визнали «Універсальне визначення СН», яке слід розглядати як «клінічний синдром із симптомами та ознаками, спричиненими структурною та/або функціональною серцевою аномалією, що підтверджується підвищеними рівнями натрійуретичних пептидів та/або об'єктивними доказами легеневого або системного застою [4].

Як ми знаємо, в Україні планується введення «Універсальної класифікації СН». Пропонується переглянути стадії СН наступним чином:

Група ризику СН (стадія А): пацієнти з ризиком СН, але без поточних або попередніх симптомів чи ознак СН та без структурних змін серця чи підвищення біомаркерів.

Пре-СН (стадія В): пацієнти без поточних або попередніх симптомів або ознак СН, але з ознаками структурного захворювання серця або порушення серцевої діяльності, або підвищення рівня натрійуретичних пептидів.

Симптоматична СН (стадія С): пацієнти із поточними або попередніми симптомами та/або ознаками СН, викликаними структурними та/або функціональними порушеннями роботи серця.

Виражена СН (стадія D): пацієнти з тяжкими симптомами та/або ознаками СН у спокої, повторними госпіталізаціями, незважаючи на керівництво СН та ОМТ, що вимагають сучасних методів лікування, таких як трансплантації, механічної підтримки кровообігу або паліативної допомоги.

Таблиця 1. Критерії СН на пізній стадії

Незважаючи на ОМТ, повинні бути присутніми всі наступні критерії:	
1.	Важкі і стійкі симптоми СН [клас III–IV за NYHA].
2.	Важка серцева дисфункція, обумовлена, як мінімум, одним з таких чинників: • ФВ ЛШ $\leq 30\%$ • Ізольований відмова правого шлуночка (наприклад, аритмогенна кардіоміопатія правого шлуночка) • Неоперабельні важкі аномалії клапанів • Неоперабельні важкі вроджені аномалії • Стабільно високі значення натрійуретичних пептидів і важка діастолічна дисфункція лівого шлуночка або структурні аномалії (згідно з визначенням СН із збереженою фракцією викиду).
3.	Епізоди легеневих або системних набряків, що вимагають внутрішньовенного введення високих доз діуретиків, або епізоди низької продуктивності серця, що вимагає інотропних або вазоактивних препаратів, або зловиякісні аритмії, що вимагають >1 незапланованого візиту або госпіталізації за останні 12 місяців.
4.	Важке порушення працездатності з неможливістю виконувати вправи або низька відстань 6MWT (<300 м), імовірно серцевого походження.

Представлені оновлені критерії СН на пізній стадії (таблиця 1). Це слід вважати важливим для теми, що обговорюється, оскільки саме ця група пацієнтів потребує трансплантації серця.

Експерти зауважують, що значно знижена ФВ ЛШ є звичайним явищем, але не потрібна для діагностики тяжкої СН, оскільки вона також може розвиватися у пацієнтів із СН збереженою ФВ. Окрім зазначених критеріїв, дисфункція позасерцевих органів через СН (наприклад, серцева кахексія, порушення функції печінки або нирок) або легенева гіпертензія II типу можуть бути присутніми, але не є обов'язковими для визначення важкої СН.

Також представлені «Профілі Міжвідомчого реєстру для підтримки кровообігу з механічною підтримкою (INTERMACS)», розроблені для класифікації пацієнтів з потенційними показаннями для використання пристроїв MCS, де описуються клінічні параметри та характеристики, що відповідають потребам у інноваційних методах лікування (таблиця 2).

Показано, що ця класифікація також є корисною для оцінки прогнозу пацієнтів, які перенесли екстрену трансплантацію серця або імплантацію LVAD, та для оцінки ризику у амбулаторних пацієнтів з тяжкою СН [6]. Прогностична стратифікація важлива для визначення

Таблиця 2. Міжвідомчий реєстр механічної підтримки кровообігу INTERMACS

Опис профілів пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю

(Модифіковано за Stevenson LW et al. [5])

Профіль	Термін втручання
Профіль 1. Критичний кардіогенний шок. Пацієнт із небезпечною для життя гіпотонією, незважаючи на швидко наростаючу інотропну підтримку, гіперперфузією критичних органів, що часто підтверджується погіршенням ацидозу та/або рівня лактату. “Crash and burn.” (Зруйнувати та спалити).	Остаточне втручання потрібно протягом декількох годин
Профіль 2. Прогресивне зниження. Пацієнт із зниженням функції серця, незважаючи на внутрішньовенну інотропну підтримку, може маніфестувати погіршенням функції нирок, виснаженням поживних речовин, нездатністю відновити баланс об'єму. “Sliding on inotropes” (Ковзання на інотропах). Також визначає погіршення статусу у пацієнтів, які не переносять інотропну терапію.	Остаточне втручання потрібно протягом декількох днів.
Профіль 3. Стабільний на інотропах або інотропозалежний. Пацієнт зі стабільним артеріальним тиском, функцією органів, харчуванням і симптомами на постійній внутрішньовенній інотропній підтримці (або/та тимчасовому пристрої підтримки кровообігу), але демонструє неодноразову нездатність відлучення від підтримки через симптоми, що повторюються - артеріальна гіпотензія або порушення функції нирок. “Dependent stability.” (Залежна стабільність).	Остаточне втручання на вибір протягом періоду від тижнів до декількох місяців.
Профіль 4. Що часто літає. Пацієнт може бути стабілізований, близький до нормального стану, але відчуває щоденні симптоми застою у спокої або під час повсякденної діяльності. Дози діуретиків зазвичай коливаються на дуже високих рівнях. Повинні бути застосовані більш інтенсивні стратегії ведення та нагляду; в деяких випадках може виявитися погане дотримання режиму, що може поставити під загрозу результати будь-якої терапії. Деякі пацієнти можуть пересуватися між INTERMACS 4 і 5.	Остаточне втручання на вибір протягом періоду від тижнів до декількох місяців.

Профіль	Термін втручання
Профіль 5. Прикутий до будинку. Пацієнт відчуває себе комфортним в спокої та при повсякденній діяльності, але нездатний займатися якоюсь іншою діяльністю, проживаючи переважно у будинку. Пацієнти почуваються комфортним у спокої без симптомів застійних явищ, але можуть мати основний рефрактерний статус підвищеного об'єму, часто із порушенням функції нирок. Якщо основний нутритивний статус і функції органів знижені, пацієнти можуть наражатися на більший ризик, ніж INTERMACS 4, і вимагати остаточного втручання.	Змінна терміновість залежить від правильного харчування, функції органів та активності
Профіль 6. Обмеження фізичних навантажень. Пацієнт без ознак перевантаження рідиною, почувається комфортним в спокої, займається повсякденними справами та другорядними справами поза домом, але втомлюється після перших кількох хвилин будь-якої значущої діяльності. Зв'язок із серцевим обмеженням потребує ретельного виміру пікового споживання кисню, у деяких випадках з гемодинамічним моніторингом, щоб підтвердити тяжкість СН.	Змінна, залежить від режиму живлення, функцій органів та рівня активності.
Профіль 7. Розширені симптоми класу III за NYHA. Пацієнт, у якого в даний час або нещодавно не було епізодів нестабільного рідинного балансу, живе комфортно і веде значну активність, обмежену легкими фізичними навантаженнями.	Трансплантація серця або MCS в даний час можуть бути не показані.

Модифікатори для профілів	Можливі профілі, які можна змінити
Тимчасова MCS може змінювати профіль лише у госпіталізованих пацієнтів, а саме IABP, ECMO, TandemHeart, LVAD, Impella.	1, 2, 3
Аритмія може змінити будь-який профіль. До них відносяться рецидивуючі шлуночкові тахіаритмії, які значною мірою погіршують клінічну картину, часті розряди ICD або потреба зовнішньої дефібриляції, зазвичай частіше двох разів на тиждень.	1–7
Часті епізоди декомпенсації СН характерні для пацієнтів, яким потрібні часті відвідування невідкладної допомоги або госпіталізації для прийому діуретиків, ультрафільтрації або тимчасової вазоактивної терапії внутрішньовенно. Часті епізоди можна розглядати як мінімум два візити / шпиталізації за останні 3 місяці або три за останні 6 місяців.	3, якщо вдома, 4, 5, 6. Рідко для профілю 7.

ідеального часу для направлення у відповідний центр (тобто до центру, який здатний надати передові методи лікування СН), для правильного донесення очікувань до пацієнтів та його сімей, і навіть для планування лікування та стратегії наступного спостереження (рисунк 1) [7].

Експерти підкреслюють, що незважаючи на багато прогностичних параметрів перебігу СН (таблиця 3), прогнозування результатів залишається складним, і пацієнтів часто направляють до центрів розширеної допомоги при СН занадто пізно.

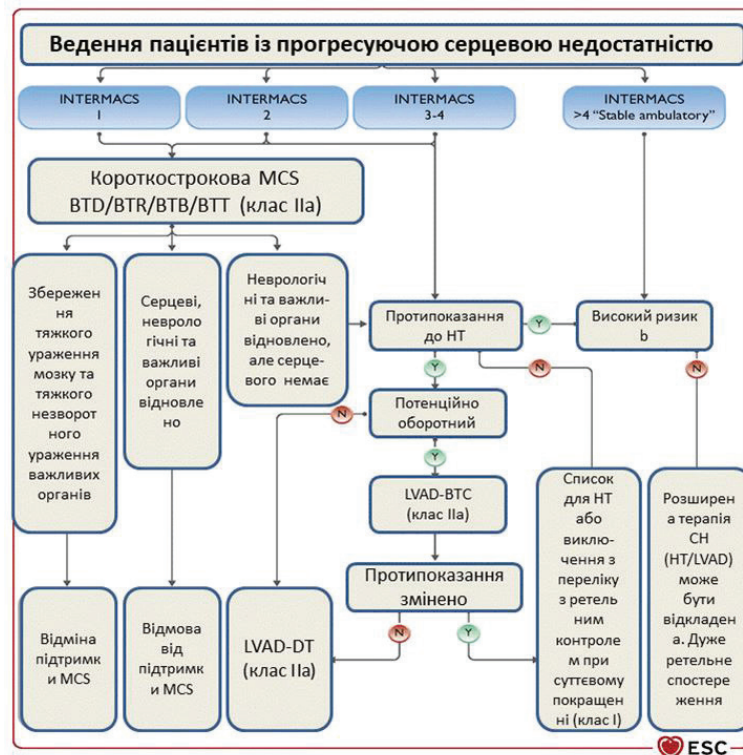


Рисунок 1. Алгоритм лікування пацієнтів із запущеною серцевою недостатністю

Примітки: **a.** Цей алгоритм можна застосувати всім пацієнтам із прогресуючою СН, визначеною за критеріями ЄТК / Асоціації серцевої недостатності, за винятком гіпертрофічної кардіоміопатії, амілоїдозу серця, аритмічної бурі, вродженої вади серця у дорослих, рефрактерної стенокардії; **b.** Повторна госпіталізація, прогресуюча недостатність життєво важливих органів, рефрактерний застій, неможливість виконати серцево-легеневу пробу або пікове споживання кисню <12 мл/хв/кг або <50% його очікуваного значення.

Зауважте, що ця таблиця відображає багато клінічно значущих, але іноді суб'єктивних і неспецифічних критеріїв. З цими критеріями – пріоритет чутливості над специфічністю, тобто багато критеріїв можуть бути присутніми у пацієнтів, які не потребують направлення, але враховуючи ці критерії в комплексній оцінці, існує менший ризик того, що пацієнтів з високим ризиком можуть пропустити або направити запізно. Незважаючи на те, що існують граничні значення для переліку трансплантацій або імплантації LVAD, немає даних, які б підтверджували конкретні граничні значення для направлення до центру СН.

Таблиця 3. Рекомендовані клінічні, лабораторні та ехокардіографічні критерії для скерування до спеціалізованого відділення СН або розширеного лікування СН

Клінічні	Лабораторні	Візуалізації	Дані оцінки ризику
>1 госпіталізації з приводу СН за останній рік - III-IV клас NYHA - Непереносимість оптимальної дози будь-якого препарату ОМТ - Підвищення потреби в діуретиках - САД ≤ 90 мм рт.ст - Нemoжливість виконання CPET 6MWT <300 м - клінічно не реагує на CRT - Кахексія, невідмісна втрата ваги - Зниження KCCQ >5 одиниць	- рШКФ <45 мл/хв - сироватковий креатинін ≥ 160 ммоль/л - калій $>5,2$ або $<3,5$ ммоль/л - гіпонатріємія - Hb ≤ 120 г/л - Стійко підвищений BNP/NT-proBNP, напр. NT-proBNP ≥ 1000 пг/мл - Аномальний тест функції печінки - Низький рівень альбуміну	- ФВ ЛШ $\leq 30\%$ - Велика площа акінезу / дискінезу або аневризми - Помірно виражена мітральна^а недостатність - Дисфункція правого шлуночка - Систолічний тиск у легеневій артерії ≥ 50 мм рт.ст. - Тристулкова регургітація середньої тяжкості - Аортальний стеноз, який важко оцінити - нижня порожниста вена розширена або без дихальних коливань	MAGGIC передбачає виживання $\leq 80\%$ на 1 рік SHFM передбачає виживання $\leq 80\%$ на 1 рік MECKI передбачає виживання $\leq 80\%$ на 1 рік

Примітки: MAGGIC = Глобальна група мета-аналізу з хронічної СН; MECKI = дані тесту метаболічних фізичних навантажень у поєднанні з індексами серця та нирок; SHFM = Модель серцевої недостатності Сітла.

а – Помірна мітральна регургітація сама по собі недостатня, але є одним із факторів, що вказують на ризик прогресування, і його слід розглядати разом з іншими змінними.

Виявлення попереджувальних ознак у пацієнтів із нерозвиненими симптомами може дозволити раннє направлення, щоб можна було запропонувати MCS та трансплантацію серця до розвитку кінцевої органної недостатності (рисунк 2; таблиця 4, 5) [7].

Активна інфекція є відносним протипоказанням до трансплантації, але в деяких випадках інфікованих LVAD це може бути застосована. Літній вік не є абсолютним протипоказанням. Хоча пацієнти віком <65 років можуть бути більш підходящими кандидатами через їх загальну тривалість життя, більшість програм приймають пацієнтів віком до 70 років, і необхідно враховувати біологічний вік, а також хронологічний вік. Також слід враховувати складність хірургічного втручання (попередні стернотомії, опромінення середостіння, уроджена вада серця у дорослих).

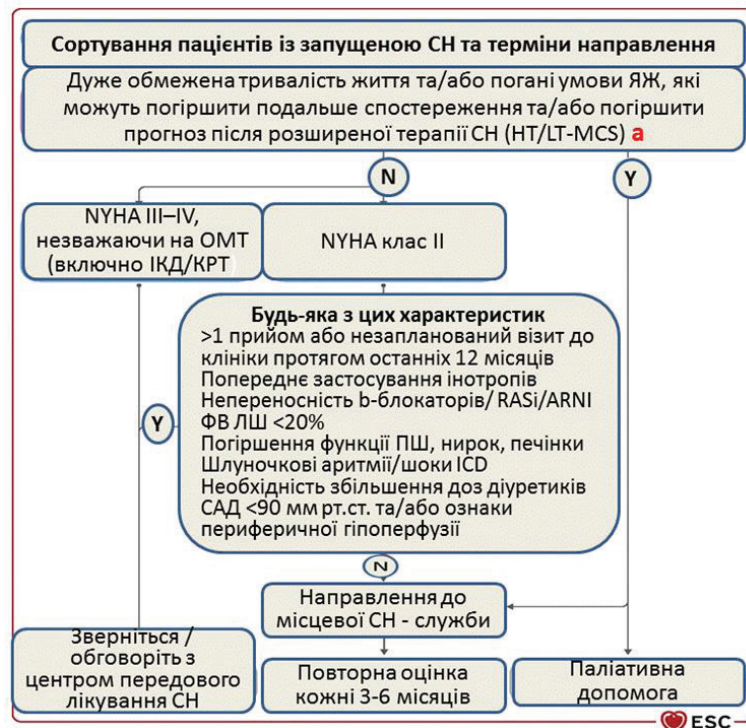


Рисунок 2. Сортування пацієнтів із прогресуючою СН та відповідні терміни направлення

а – обмежена тривалість життя може бути обумовлена основними супутніми захворюваннями, такими як рак, деменція, кінцева стадія дисфункції органів; інші стани, які можуть погіршити подальше спостереження або погіршити прогноз після лікування, включають слабкість, необоротну когнітивну дисфункцію, психіатричні розлади або психосоціальні проблеми.

Таблиця 4. Маркери прогресуючої серцевої недостатності [7, 8]

I	Інотропи	Попередня або поточна потреба в добутаміні, мілріноні, дофаміні або левосимендані
N	Клас СН за NYHA	Зберігається NYHA класу III–IV та/або стійко високий BNP або NT-proBNP
E	Дисфункція кінцевих органів	Погіршення ниркової або печінкової дисфункції на фоні СН
E	Фракція викиду	Дуже низька ФВ ЛШ <20%
D	Удари Дефібрилятора	Повторні відповідні удари дефібрилятора
H	Госпіталізації	Більше 1 госпіталізації з СН за останні 12 місяців
E	Набряк/підвищуються дози діуретиків	Постійне перевантаження рідиною та/або збільшення потреби в діуретиках
L	Низький артеріальний тиск	Постійно низький артеріальний тиск – <90–100 мм рт. ст
P	Прогностичні ліки	Неможливість збільшувати (або необхідно зменшити/припинити) прийом ІАПФ, бета-блокаторів, ARNI або AMA

Рекомендації ЄТК щодо лікування пацієнтів із серцевою недостатністю на пізніх стадіях:

- Пацієнти, які розглядаються для довгострокової MCS, повинні мати гарний комплаєнс, відповідну здатність для використання пристрою та психосоціальну підтримку (I C).
- Рекомендується трансплантація серця пацієнтам із тяжкою СН, рефрактерною до медикаментозної/апаратної терапії та які не мають абсолютних протипоказань (I C).
- Довгострокову МКС слід розглядати у пацієнтів із прогресуючою СН зі зниженою ФВ ЛШ, рефрактерною до ОМТ та апаратної терапії, як містка до трансплантації серця з метою покращення симптомів, зниження ризику госпіталізації при СН та ризику передчасної смерті (IIa B).
- Можна розглядати безперервне застосовування інотропів та/або вазопресорів у пацієнтів із низьким серцевим викидом та ознаками гіперперфузії органів як міст до MCS або трансплантація серця (IIb C).
- Ультрафільтрацію можна розглядати при рефрактерному перевантаженні об'ємом, що не реагує на лікування діуретиками (IIb C).

Висновки

Підсумовуючи питання трансплантації серця, експерти наголошують, що шлях прийняття рішення про трансплантацію або LVAD ніколи не буває простим і є унікальним для кожного пацієнта. Право

Таблиця 5. Основні показання та протипоказання до трансплантації серця

Показання
• Тяжка серцева недостатність • Немає іншого терапевтичного варіанту, крім LVAD як БТТ
Протипоказання
• Активна інфекція • Тяжке захворювання периферичних артерій або судин головного мозку. • Фармакологічно незворотна легенева гіпертензія (LVAD слід розглядати для усунення підвищеного легеневого судинного опору з подальшою переоцінкою для встановлення кандидатури) • Злоякісні новоутворення з поганим прогнозом (необхідно співпрацювати з онкологами, щоб стратифікувати кожного пацієнта щодо їхнього ризику прогресування або рецидиву пухлини, який збільшується з використанням імуносупресії) • Необоротне порушення функції печінки (цироз) або незворотне порушення функції нирок (наприклад, кліренс креатиніну <30 мл/хв/1,73 м²). Може розглядатися комбінована трансплантація серце-печінка або серце-нирка. • Системне захворювання з ураженням кількох органів • Інші серйозні супутні захворювання з поганим прогнозом • ІМТ до трансплантації > 35 кг/м² (для досягнення ІМТ <35 кг/м² рекомендується втрата ваги) • Поточне зловживання алкоголем чи наркотиками • Психологічна нестабільність, яка ставить під загрозу належне спостереження та інтенсивний терапевтичний режим після трансплантації серця • Недостатня соціальна підтримка для забезпечення належного догляду в амбулаторних умовах

на отримання кожного варіанту втручання може змінюватись в залежності від конкретних умов кожного пацієнта, які також можуть змінюватись з часом. Інші фактори, не пов'язані з пацієнтом, такі як час у списку очікування трансплантації серця, хірургічний досвід та ресурси центру, також можуть вплинути на ухвалення рішення.

The place of heart transplantation in the treatment of patients with heart failure according to the recommendations of the European society of cardiologists 2021

N. Ya. Dotsenko, I. A. Shekhunova, S. S. Boev, L. V. Herasymenko

SI "Zaporizhia medical academy of post-graduate education Ministry of health of Ukraine"

Abstract. Experts from the European Society of Cardiology believe that heart transplantation is the "gold standard" for the treatment of heart failure in the late stages. It should be acknowledged that the recently adopted law on "Transplantology..." in Ukraine is already working successfully. Based on this, there is an urgent need to acquaint a wide range of doctors with the latest recommendations on this issue.

The aim of the work was to acquaint practitioners with the recommendations of the European Society of Cardiology in 2021 with the selection of patients with severe heart failure for heart transplantation, indications and contraindications to it.

Experts suggest starting to consider this issue by defining the concept of "severe heart failure". This question is ambiguous. For example, the value of the left ventricular ejection fraction, which is commonly used to indicate the severity of heart failure with a reduced ejection fraction, is not proposed by experts to characterize this concept. Experts suggest starting the selection of patients for heart transplantation based on the INTERMACS Interagency Register of Mechanical Circulatory Support. This system is designed to classify patients with potential indications for the use of mechanical circulatory support devices, which describe the clinical parameters and characteristics that meet the needs of innovative treatments. This classification has been shown to be useful for assessing the prognosis of patients who have undergone emergency heart transplantation, for assessing the risk in outpatients with severe heart failure. The paper also presents the main indications and contraindications to heart transplantation and, very importantly, the recommendations of the European Society of Cardiology for the treatment of patients with heart failure in the late stages, based on the principles of evidence-based medicine.

Keywords: lack of heart at different stages; heart transplantation.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM et al. (2016) The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. J. Heart Lung. Transplant, vol. 35, no 1, pp. 1–23. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.023
2. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC et al. (2019) International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart

and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report-2019; focus theme: donor and recipient size match. *J. Heart Lung Transplant.*, vol.38, no 10, pp. 1042–1055.

3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. (2021) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, vol. 42, no 3, pp. 3599–3726, doi. org/10.1093/eurheartj/ehab368.

4. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H et al. (2021) Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 23, pp. 352–380.

5. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB et al. (2009) INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J. Heart Lung Transplant.*, vol. 28, pp. 5355–5341.

6. Kittleson MM, Shah P, Lala A et al.(2020) INTERMACS profiles and outcomes of ambulatory advanced heart failure patients: A report from the REVIVAL Registry. *J. Heart Lung Transplant.*; vol. 39, pp. 16--26.

7. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH et al. (2018) Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 20, pp. 1505–1535.

8. Baumwol J. (2017) “I Need Help” a mnemonic to aid timely referral in advanced heart failure. *J.Heart Lung Transplant.*, vol. 35(6), pp. 593–594.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 29.11.2021 р.

Отримання позитивної рецензії 07.12.2021 р.

Прийнято до друку / Accepted: 09.07.2022 р.

Гриценко С. Н., д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедры анестезиологии и интенсивной терапии

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства охраны здоровья Украины», г. Запорожье, Украина

E-mail: Gritsenko45@gmail.com

Анестезия и интраоперационная интенсивная терапия при ортотопической трансплантации печени (лекция, часть 2)

Резюме. В статье представлены современные данные по обезболиванию и интенсивной терапии при трансплантации печени больным с конечными стадиями заболеваний печени различной этиологии.

Трансплантация печени относится к наиболее сложным хирургическими вмешательствам у пациентов с высоким операционным риском, который обусловлен исходной тяжестью состояния реципиента, многоэтапностью, объемом и травматичностью операции, необходимостью применения различных вариантов вспомогательного кровообращения, значительной кровопотерей, быстро изменяющимися во время операции условиями гемодинамики и гомеостаза, требующие тщательного мониторинга.

В статье приведены: дооперационная оценка больных; этапы операции и анестезии; применяемые анестетики и их фармакокинетика и фармакодинамика; интраоперационный мониторинг; восполнение кровопотери; ведение раннего послеоперационного периода.

Ключевые слова: трансплантация печени, анестезия, мониторинг, интраоперационная интенсивная терапия, массивная кровопотеря .

Интраоперационный мониторинг

Непрерывный инвазивный гемодинамический мониторинг осуществляли с помощью измерения систолического, диастолического и среднего артериального давления (САД), среднего давления в легочной артерии (СДЛА), центрального венозного давления (ЦВД), регистрировали многоканальную электрокардиографию. С этой целью использовали монитор МХ-03 с термодиюционной приставкой. С помощью общепринятых методов (ABL-505) на всех этапах операции оценивали показатели кислотно-основного состояния, газового состава артериальной и смешанной венозной крови,

электролитов плазмы (K^+ , Na^+ , Ca^{++}), определяли содержание белка и глюкозы крови, параметры гемостаза (время свертываемости, фибриноген, протромбиновый индекс). Рассчитывали системный транспорт (STO_2) и потребление (PO_2) кислорода.

Гемодинамика и транспорт кислорода во время ортотопической трансплантации печени.

Добеспеченочная стадия. Задачей добеспеченочной стадии анестезии является коррекция потерь жидкости, развивающихся вследствие дренирования массивного асцита, а также восполнение кровопотери, которая может достигать больших размеров при удалении пораженной печени. На этом этапе требуется использование системы быстрой инфузии, поэтому заранее необходимо заполнить резервуар системы совмещенной с реципиентом донорской кровью и свежесзамороженной плазмой. Инфузия последней позволяет также контролировать коагулопатию. Переливание тромбоконцентрата начинают при снижении тромбоцитов <50000 (опасность внутримозговых кровоизлияний). Гипотензия на этой стадии может быть обусловлена гиповолемией, кровопотерей и хирургическими манипуляциями (например, после сдавления крупных сосудов спланхнической зоны отмечается снижение венозного возврата).

Выраженных нарушений кровообращения на этом этапе не наблюдали. САД снижалось на 25%, умеренно возрастало ЦВД и постепенно нарастало ЧСС. СДЛА к концу беспеченочной стадии было снижено по сравнению с исходными показателями, но оставалось в пределах нормальных значений. К концу добеспеченочной стадии транспорт и потребление кислорода снижались на 26.8% и 33.2% по сравнению с соответствующими исходными значениями. Причиной снижения STO_2 было снижение сердечного индекса, обусловленное постепенным уменьшением венозного возврата. Уровень глюкозы достоверно возрастал. Температура тела колебалась в пределах 37.1–37.4 °C.

Беспеченочная стадия. Беспеченочная стадия операции сопровождается тяжелыми гемодинамическими и метаболическими нарушениями, степень которых зависит от наличия или отсутствия экстракорпорального вено-венозного обхода. При отсутствии последнего развивается глубокая гипотония, обусловленная снижением венозного возврата, что требует применения вазопрессоров (адреналин, норадреналин, допамин, добутамин). Снижение сердечного выброса в сочетании с пережатием нижней полой вены приводит к нарушению перфузии почек и, как следствие – к олигурии. Использование вено-венозного обхода уменьшает негативные проявления беспеченочной стадии].

В некоторых центрах вено-венозный обходной шунт не используется из-за опасности потенциальных осложнений, таких как воздушная эмболия, тромбоз эмболии, а также из-за увеличения продолжительности операции. При удлинении времени работы шунта может развиться повышение гематокрита, коллоидно-онкотического давления и осмолярности плазмы, прогрессирование метаболического ацидоза. В то же время, многочисленные физиологические преимущества экстракорпорального шунтирования кавальной и портальной венозных систем являются очевидными, особенно у пациентов с тяжелой портальной гипертензией. Обычно производительность шунта составляет 1000 мл/мин, однако может изменяться в зависимости от параметров центральной гемодинамики (но не более 40% МОК). Снижение конечного диастолического объема правого желудочка свидетельствует о неэффективности шунтирования. Показателем адекватной производительности служит наличие удовлетворительного диуреза на протяжении всего беспеченочного этапа операции].

Обязательным во время наложения сосудистых анастомозов является отмывание трансплантата от консервирующего раствора, содержащего калий и продукты метаболизма, образующихся в процессе консервации. Технически этот прием осуществляют путем нагнетания промывного раствора (Рингер-лактат или 5% альбумин) через воротную вену с оттоком через просвет нижней полой вены трансплантата. Объем промывного раствора должен составлять не менее 45% от веса донорской печени. pH раствора можно нормализовать, добавляя к каждому литру 5 мл бикарбоната-натрия.

В наших наблюдениях после пережатия нижней полой вены САД снижалось до 68.0 ± 2.7 мм рт. ст. Гемодинамику при этом поддерживали норадреналином, добутрексом с нитроглицерином, инфузионно-трансфузионной терапией (система быстрой инфузии) под контролем концентрационных показателей, ЦВД и СДЛА (температура трансфузии была пропорциональна скорости кровопотери). Дозировки норадреналина, добутрекса и нитроглицерина зависели от гемодинамических показателей и составляли 2,0–16,0 мкг/мин, 2,5–10,0 мкг/(кг×мин) и 10,0–30,0 мкг/мин соответственно. САД удерживали в пределах 64.0 ± 3.2 – 74.0 ± 3.9 мм рт. ст., что позволяло минимизировать развитие отека кишечной стенки после пережатия воротной вены. ЧСС колебалось в пределах 119.0 ± 7.6 – 138.0 ± 7.1 уд/мин. К концу беспеченочного этапа отмечался рост ЦВД и СДЛА до 9.50 ± 0.36 мм рт. ст. и 20.60 ± 0.79 мм рт. ст. отмечалась тенденция к снижению STO_2 и PO_2 . Снижение STO_2 до 251.0 ± 11.9 мл/(мин×м²), то есть более чем в 2 раза, объясняется снижением СИ (уменьшение венозного возврата и кровопотери). В конце беспеченочной стадии PO_2 снижалось критически, достигая минимальных значений (51.0 ± 4.2 мл/мин×м²).

Послебеспеченочная стадия. В случае неадекватного кровотока по общей печеночной артерии (<200 мл/мин) после реваскуляризации трансплантата может возникнуть необходимость в сосудистой реконструкции и анастомозировании кондуита печеночной артерии с инфраренальным отделом аорты. Это потребует временного бокового или полного пережатия аорты, что может отразиться на показателях гемодинамики. Во время снятия зажимов с артериального анастомоза необходимо поддержание систолического артериального давления на уровне не менее 100 мм рт. ст., в противном случае возникает опасность гипоперфузии печени. После окончания реваскуляризации трансплантата целесообразно измерить градиент давлений выше и ниже анастомозов нижней полой вены. Это позволит исключить наличие возможной деформации в области верхнего анастомоза, которая проявится в будущем внутрипеченочной венозной гипертензией.

Во время наложения желчеотводящего анастомоза задачами анестезиологической бригады является согревание больного и коррекция коагулопатии. Если гипотермия сохраняется до конца операции, необходимы активные мероприятия, которые заключаются в повышении температуры в операционной, ирригации брюшной полости подогретыми растворами, прямом согревании операционного поля осветительными лампами.

Коагулопатия контролируется применением криопреципитата, свежезамороженной плазмы и аprotинина.

Интраоперационное восполнение потерь жидкости осуществляется на основании гемодинамического мониторинга и учета диуреза. При отсутствии повреждения почек диурез без использования диуретиков должен составлять 0.5–1.0 мл/кг/час или больше. Этот показатель является индикатором адекватного восполнения внутрисосудистого объема и хорошей функции сердечно-сосудистой системы. Если при адекватном восполнении жидкости и нормальном ЦВД у больного сохраняется олигурия, следует оптимизировать сердечный выброс фармакологически, после чего можно ожидать восстановление диуреза в ответ на введение фуросемида или маннитола. Допамин в дозе 2–3 мг/кг/мин в сочетании с диуретиками также позволяет добиться высокого темпа мочеотделения. Острое интраоперационное повреждение почек, сопровождающееся олигоанурией при отсутствии ответа на введение диуретиков, представляет собой серьезную проблему, так как резко ограничивает рамки инфузионной терапии и создает угрозу перегрузки малого круга кровообращения с развитием отека легких. В этой ситуации необходимо ограничить введение воды и натрия и рассмотреть вопрос о проведении ультрафильтрации или гемодиализа.

Интраоперационная ультрафильтрация, с одной стороны, повышает опасность кровотечения, однако, с другой стороны, удаляя

избытки воды из сосудистого сектора, способствует повышению концентрации в крови синтезируемых факторов свертывания и может рассматриваться как первый шаг в направлении коррекции коагулопатии.

Начальный период послебеспеченочного этапа операции может осложниться развитием реперфузионного синдрома. Последний характеризуется гипотензией, брадикардией, аритмией, циркуляторным коллапсом и желудочковой фибрилляцией. Наблюдается повышение давления в легочной артерии и дисфункция желудочков. Нарушается сократимость межжелудочковой перегородки, по данным ЭхоКС может наблюдаться пролабирование межжелудочковой перегородки в полость левого желудочка. Развитие реперфузионного синдрома объясняется внезапным поступлением в кровоток из печеночного трансплантата холодного раствора с низким рН и высоким содержанием калия. Это может произойти даже при проведении превентивных мероприятий вследствие отека эндотелия и неадекватного предварительного промывания раствором мелких внутрипеченочных сосудов. Максимальная концентрация калия в легочной артерии наблюдается на 1–5 минуте реперфузионной стадии. Это состояние требует срочного внутривенного болюсного введения раствора глюкозы (декстрозы) с инсулином. Дополнительной причиной развития реперфузионного синдрома может быть эндотоксинемия. Эндотоксин воздействует направленно на макрофаги, моноциты, лимфоциты и эндотелиальные клетки, активирует систему комплемента и цитокины. Медиаторы, освобождаясь в сосудистое русло, оказывают не только местное разрушительное действие, но также могут вызывать шок, лихорадку, вазодилатацию, вазоконстрикцию, нарушение свертывания крови, судороги, тканевые некрозы, повреждение эндотелия. В зависимости от степени эндотоксинемии могут наблюдаться кровотоочивость, коллапс, первичная недостаточность печеночного трансплантата, острая почечная недостаточность, полиорганная недостаточность. Лечение эндотоксинемии специфическими моноклональными антителами не привело к снижению летальности. Профилактика заключается в превентивном контроле грамм-отрицательной инфекции антибиотиками.

Чрезвычайно опасным осложнением реперфузионного синдрома является воздушная эмболия полостей сердца, что выявляется только с помощью трансэзофагеальной эхокардиоскопии. Она проявляется дисфункцией правых полостей сердца, хотя фракция выброса из правого желудочка при этом может не снижаться.

«Малые» клинические проявления синдрома реперфузии наблюдаются на протяжении первых минут и регрессируют после начала функционирования трансплантата. В большинстве случаев они требуют интенсивного лечения. При развернутой картине необходимо

применение больших доз вазопрессоров, а в некоторых случаях – реанимационных мероприятий. Специальные мероприятия включают введение болюсом больших доз препаратов кальция, так как сопутствующая этому состоянию гипокальциемия провоцирует кардиальную дисфункцию. Депрессия миокарда наступает при снижении уровня ионизированного Са в плазме $<0,56$ ммоль/л. При сниженном уровне плазменного калия препараты кальция следует назначать очень осторожно, так как в этих случаях он может привести к внезапной аритмии. В случае развившейся аритмии при отсутствии гипотензии можно предположить вагальный компонент реперфузионного синдрома, что обуславливает использование атропина. Эффективным при тяжелом кардиоваскулярном коллапсе является болюсное введение адреналина, который наиболее надежно поддерживает периферическое сосудистое сопротивление и перфузию жизненно важных органов, особенно если возникает необходимость в проведении массажа сердца. По возможности, быстрое купирование проявлений реперфузионного синдрома необходимо также для уменьшения повреждения печеночного трансплантата.

Реперфузионное повреждение печени объясняется действием высвобождающихся свободных кислородных радикалов, а также ксантиноксидазой и супероксиддисмутазой. Инфузия маннитола во время реперфузии позволяет удалить значительную часть этих соединений из кровотока, а использование препаратов простагландина Е1, обладающих протективным действием на сосудистый эндотелий, способно уменьшить тяжелое ишемическое повреждение печени даже при наличии нереперфузируемых участков.

Первая минута реперфузии

Пуск кровотока через трансплантат сопровождался кратковременной артериальной гипотонией (САД снижалось на 45.8%), урежением ЧСС (на 42.2% по сравнению с предыдущим этапом), повышением ЦВД, СДЛА и ДЗЛК.

Постреперфузионный синдром был обусловлен влиянием кардиодепрессивных вазоактивных веществ, вымываемых из «новой» печени, кишечника и нижних конечностей (простагландины, каликреины, лейкотриены, факторы, активизирующие тромбоциты и др.), а также снижением температуры тела реципиента. Интенсивная терапия на этой стадии включала препараты кальция, бикарбонат натрия, глюкозу, инсулин (10–12 Ед), атропин и адреналин. Преднагрузку оптимизировали ограничением введения кристаллоидов и снижением производительности системы для быстрой инфузии (при этом ориентировались на величину ЦВД). На этом этапе ЦВД не должно превышать 10–12 мм рт. ст., т.к. высокие цифры центрального венозного давления могут быть причиной затруднения оттока крови от трансплантата и плохой перфузии гепатоцитов. При высоком

ЦВД на этом этапе требуется введение нитроглицерина (10–20 мкг/мин) и фуросемида.

Пятая минута реперфузии

На этом этапе операции САД в лучевой артерии у наших пациентов колебалось в пределах 74–86 мм рт. ст. Сохранялась тахикардия, продолжало снижаться ЦВД. СДЛА и ДЗЛК оставались в пределах нормы. СИ возрастал в среднем на 11.4%. УИ достоверно не отличался от исходного. ИОПСС оставался сниженным на 25.4%, ИСЛС возрастал на 37.2%, но сохранялся в пределах нормальных значений. ИУРЛЖ был снижен на 20.1%, ИУРПЖ возрастал на 52.6%. Системный транспорт кислорода (СТО₂) возрастал на 15%, потребление кислорода (ПО₂) оставалось сниженным на 66.8%.

Такое изменение показателей работоспособности миокарда свидетельствовало о наличии относительной перегрузки правых отделов сердца и крайне низкой утилизацией кислорода тканями. Гипердинамическое состояние кровообращения на этой стадии обусловлено высоким кислородным запросом организма, однако насыщение гемоглобина кислородом в легочной артерии составляло $89.6 \pm 2.0\%$, что свидетельствовало о том, что кислород тканями практически не потреблялся. Вследствие снижения сопротивления всей сосудистой системы и увеличения шунтирования крови в обход капилляров, имелась реальная опасность тканевой гипоксии. Инфузию добутрекса на этой стадии прекращали.

Пятнадцатая минута реперфузии

САД, ЦВД и ИУРЛЖ на этой стадии достоверно не отличались от исходных значений. ЧСС превышало на 11.2% дооперационный уровень. СДЛА, ДЗЛК были в нормальных пределах. Гипердинамика кровообращения сохранялась. Еще более снижался ИОПСС. ИСЛС превышал дооперационное значение на 15%. ИУРПЖ возрастал, по сравнению с исходом, на 92%. Системный транспорт кислорода увеличивался на 36.6%, потребление кислорода (ПО₂), хотя и оставалось сниженным на 35.7%, однако появлялась отчетливая тенденция к его возрастанию.

Тридцатая минута реперфузии

САД, УИ, ИУРЛЖ достоверно не отличались от исходных значений. ЧСС превышало на 16.3% дооперационный уровень. ЦВД, СДЛА и ДЗЛК были в нормальных пределах. Сохранялась гипердинамика кровообращения. ИОПСС был снижен на 26.6%. Величина ИСЛС сохранялась в пределах нормы. ИУРПЖ превышал дооперационный уровень на 26.3%. СТО₂ превышал дооперационные значения на 32.9%, ПО₂ и утилизация его тканями оставались сниженными.

Шестидесятая минута реперфузии

К концу 1 часа после реваскуляризации трансплантата сохранялась умеренная гипердинамика кровообращения, однако СИ достоверно не

отличался от дооперационного значения. ИОПСС превышал нижнюю границу нормальных значений. Условия гемодикуляции в малом круге были следующими. Среднединамическое давление в легочной артерии превышало исходное на 20.6%, ИСАС колебался в пределах нормальных величин. ИУРПЖ достоверно не отличался от исходного показателя. Утилизация тканями кислорода достигала оптимальных значений, что подтверждалось величиной SvO_2 – $67.9 \pm 1.8\%$.

Таким образом, на стадии реперфузии печеночного трансплантата у больных наблюдались выраженные нарушения гемодинамики и транспорта кислорода. Гипердинамия кровообращения на фоне сниженной сосудистой резистентности создавала большую опасность развития тканевой гипоксии. Наиболее серьезные изменения гемодинамики и утилизации тканями кислорода наблюдались в течение первых 30 минут реперфузионной фазы. Потребление тканями кислорода восстанавливалось спустя 1 час после реваскуляризации донорской печени.

На протяжении добеспеченочного этапа операции выраженных изменений pH не было. К концу беспеченочного этапа наблюдалось постепенное снижение pH и рост дефицита буферных оснований. Величина показателя HCO_3^- оставалась в пределах физиологических значений, вероятно, за счет возрастания pCO_2 (на 14.8%, по сравнению с исходом). Показатель $p50$ достоверно возрастал (30.8 ± 1.2 мм рт. ст.), что свидетельствовало о смещении кривой диссоциации оксигемоглобина вправо. На протяжении беспеченочного и послебеспеченочной этапов развивался декомпенсированный метаболический ацидоз. Причинами ацидоза были снижение системного транспорта кислорода, отсутствие печеночного метаболизма незэстерифицированных жирных кислот и других кислых промежуточных продуктов обмена веществ, инфузия цитратной крови. Тактика коррекции дефицита буферных оснований во время трансплантации печени остается дискуссионной. Чаще всего с этой целью используют гидрокарбонат натрия, однако следует учитывать, что основными отрицательными эффектами последнего являются гипернатриемия и высокая осмолярность раствора. Мы начинали коррекцию метаболического ацидоза гидрокарбонатом натрия при снижении $BE < 5$ ммоль/л.

В беспеченочной и послебеспеченочной стадиях не отмечено достоверных изменений концентрации K^+ в плазме крови, что, вероятно, объясняется эффективным отмыванием трансплантата 5% раствором альбумина, гипокалиемическим эффектом оксидутирата натрия и низким содержанием калия в *Gustodiol*® (10 ммоль/л).

Снижение концентрации ионизированного Ca^{++} в плазме в добеспеченочной (0.735 ± 0.051 ммоль/л) и беспеченочной (0.602 ± 0.06 ммоль/л) стадиях – типичное электролитное нарушение при трансплантации печени. Оно требует энергичной коррекции, поскольку при снижении уровня кальция в плазме крови ниже 0.56 ммоль/л

угнетается инотропная функция миокарда. Одной из причин снижения концентрации ионизированного Ca^{++} в плазме является массивное переливание крови, содержащей натрия цитрат, который активно связывает ионизированный кальций. В послебеспеченочной стадии операции мы отмечали повышение содержания ионизированного Ca^{++} , постепенно достигающее дооперационного уровня.

Содержание глюкозы в крови до операции было нормальным у всех больных. На протяжении беспеченочного и в начале послебеспеченочного периодов регистрировалась умеренная гипергликемия. Причинами гипергликемии могут быть использование массивных доз метилпреднизолона, выброс глюкозы из гепатоцитов трансплантата, а также нарушение оттока крови от поджелудочной железы. К концу операции уровень гликемии нормализовался, что являлось важным симптомом восстановления метаболических функций трансплантата.

Рост протромбинового индекса к концу операции свидетельствовал о начале восстановления белково-синтетической функции донорской печени.

Инфузионно-трансфузионная терапия и гемостаз во время трансплантации печени

У большинства (но не у всех) реципиентов, ожидающих трансплантацию печени, имеются нарушения коагуляции, заключающиеся в снижении синтеза факторов свертывания крови, синтезе дисфункциональных коагулирующих факторов, развитии первичной или вторичной активации фибринолиза, дефиците тромбоцитов и нарушении их функции. Во время выполнения трансплантации эти нарушения усугубляются гемодилюцией с прогрессирующей тромбоцитопенией и потреблением факторов свертывания, преобладанием процессов фибринолиза, снижением содержания ионизированного Ca^{++} и гипотермией. В послеоперационном периоде факторами, негативно влияющими на систему гемостаза, являются консервационное и реперфузионное повреждение трансплантата, а в педиатрической группе больных – невозможность использования интенсивных гемостатических мероприятий из-за риска тромбоза печеночной артерии. Результатом этих причин является высокий процент интра- и послеоперационных кровотечений, нередко требующих, кроме фармакологической коррекции, проведения дополнительного хирургического гемостаза [23].

Полный мониторинг каскадной системы гемостаза включает исследование протромбинового времени, активированного тромбопластинового времени, тромбинового времени, уровня фибриногена, содержания тромбоцитов, антитромбина III и определение лизиса эритроцитов, как индикатора фибринолиза. «Золотым стандартом» является определение протромбинового времени, активированного

времени свертывания крови, уровня тромбоцитов и фибриногена. Чрезвычайно важным является возможность мониторингирования системы коагуляции с помощью тромбоэластограммы.

Трансфузионная коррекция коагулопатии имеет особенности на каждой из трех стадий трансплантации печени. Дефицит факторов свертывания интраоперационно восполняется переливанием свежезамороженной плазмы. При снижении в сыворотке фибриногена <1 г/л, а также при ускоренном фибринолизе (что регистрируется данными тромбоэластограммы и определением времени свертывания по Lee-White) показано переливание криопреципитата. Трансфузия тромбоцитарной массы проводится при неадекватном гемостазе и снижении концентрации тромбоцитов <50000 /мл. У высокоиммунизированных пациентов переливание тромбоконцентрата может быть малоэффективным из-за повышенного их разрушения в периферической крови. В этих ситуациях необходимо осуществлять инфузию с учетом HLA-совместимости.

Фармакологическая коррекция коагулопатии при трансплантации печени осуществляется с помощью ϵ -аминокапроновой кислоты, протамин-сульфата и апротинина.

ϵ -аминокапроновая кислота является эффективным средством анти-фибринолитической терапии. Обычно при тяжелом фибринолизе вводят 1,0 г ϵ -аминокапроновой кислоты в течение 5 часов, тем самым воздействуя на процессы активации тканевого плазминогена. Гемодинамических нарушений и других осложнений при этом не наблюдается.

После реперфузии трансплантата у некоторых пациентов возникают нежелательные коагулопатические эффекты, обусловленные действием свободного гепарина. В ряде ситуаций возникает необходимость обеспечить инактивацию гепарина протамин-сульфатом. Последний вводится в дозе, зависящей от активированного частичного тромбопластинового времени. В отличие от ϵ -аминокапроновой кислоты, применение протамин ассоциируется с анафилактическими и анафилактоидными реакциями, особенно у пациентов с инсулин-зависимым сахарным диабетом, получающих протамин-инсулин. Учитывая подобные побочные эффекты, использование протамин должно проводиться по строгим показаниям.

Апротинин является неспецифическим ингибитором сывороточных протеаз и одновременно демонстрирует подобную активность при гиперфибринолизе. Он также снижает уровень тканевого плазминогена после реперфузии печени. Использование апротинина уменьшало потребность в интраоперационных гемотрансфузиях почти на 50%. Вначале препарат вводится болюсом в дозе 200000 ЕИК, а затем производят его медленную постоянную инфузию в дозе 50000–100000 ЕИК/час.

Наряду с трансфузионной и фармакологической коррекцией коагулопатии определенную положительную роль могут играть методы местного гемостаза. Описаны различные способы, позволяющие улучшить гемостаз в операционной ране. К ним относятся применение оксидной целлюлозы и аппликации фибринового геля, содержащего фибриноген, фибронектин, фактор VIII и плазминоген. Лучшим способом обеспечения местного гемостаза при трансплантации печени в последнее время признан аргоновый коагулятор.

Интраоперационное восполнение кровопотери

Выполнение ортотопической трансплантации печени было бы невозможным без внедрения в клинику методов современной трансфузионной медицины. Интраоперационная потребность в эритроцитарной массе в отдельных случаях может превышать 50,0 литров, потребность в свежемороженой плазме – 20–30 литров, альбумина – 10–15 литров. В отдельном наблюдении положительный результат был достигнут после переливания 106 литров крови (GynessBook, 1991). В последние годы, благодаря совершенствованию хирургической техники, улучшению фармакологической коррекции коагулопатии, применению современных медицинских технологий, позволяющих выполнять аутогемотрансфузии из операционной раны (селл-сейвер), потребности в донорской крови существенно уменьшились и составляют в среднем от 3 до 5 литров эритроцитарной массы и других препаратов крови.

Несмотря на явный прогресс, проблемы восполнения интраоперационной кровопотери остаются достаточно актуальными. Первая группа проблем касается непосредственно замещения кровопотери с помощью донорской крови и с помощью селл-сейвера. Реципиенты печеночных трансплантатов сохраняют относительную толерантность к кровопотере до снижения гематокрита не ниже 21%. Восполнение осуществляется донорскими отмытыми эритроцитами через отдельную венозную магистраль с темпом, пропорциональным операционной кровопотере. Как правило, для этого используют систему быстрой инфузии, снабженную инфузионным монитором и обязательным гемофильтром. Использование последнего позволяет избежать многочисленных негативных последствий массивных гемотрансфузий. Реинфузия аутокрови через селл-сейвер уменьшает потребность в донорской крови. В среднем, отношение объемов реинфузии и консервированной крови на протяжении всей операции составляет 1:3 [24]

В наших наблюдениях объем кровопотери во время операции колебался от 2,0 до 12 л. Для восполнения массивной кровопотери использовали эритроцитарную массу, свежемороженую плазму, 10% раствор альбумина и кристаллоиды в объемах, зависящих от уровней гемоглобина, общего белка, ЦВД и СДЛА. У одного пациента

использовали коллоидные растворы – препараты крахмала (Рефортан) и полиглюкин. При удовлетворительной функции трансплантата (6 реципиентов) к концу беспеченочного этапа операции время свертывания составляло 26.0 ± 1.2 мин., протромбиновый индекс $52.5 \pm 2.8\%$, концентрация фибриногена 1.8 ± 0.31 г/л.

Ранний послеоперационный период

Течение послеоперационного периода у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени, отличается большим своеобразием. В случаях хорошей функции трансплантата коррекция предсуществующих метаболических нарушений начинается интраоперационно и в дальнейшем у больного может наблюдаться минимальное количество проблем. Ранняя дисфункция трансплантата, обусловленная его ишемическим, консервационным повреждением или предшествующими заболеваниями донора, может привести к почечной недостаточности, нарушению сознания, длительной ИВЛ, паралитической кишечной непроходимости и множеству других осложнений, последствия которых могут быть чрезвычайно тяжелыми и потребовать длительного лечения больного в условиях отделения интенсивной терапии. В случае отсутствия функции трансплантата единственным шансом спасения жизни больного до развития отека и ущемления ствола мозга является urgentная ретрансплантация печени. Частота синдрома «первично нефункционирующего трансплантата», требующего ретрансплантации, за последние годы снизилась с 18% до 10%, однако первичная дисфункция донорской печени до сих пор встречается в 15 % случаев.

Мониторинг печеночных функций

Оценка функции донорской печени начинается сразу после ее реперфузии на основании цвета и консистенции паренхимы органа, однако только желчеобразование служит главным признаком ее жизнеспособности и коррелирует с выживанием пациента.

Отсутствие желчеобразования чаще всего свидетельствует об угрозе развития синдрома «первично нефункционирующего трансплантата». Нормальная желчь темно-золотого или светло-коричневого цвета. Очень темная мутная желчь может быть признаком тяжелой ишемии и некроза эпителия желчевыводящих протоков. Ярко-зеленая желчь – признак холестаза (трансформация билирубина в биливердин в дренажной трубке), однако окрашивание желчи в зеленый цвет может происходить также в присутствии некоторых кишечных бактерий, что следует учитывать у пациентов с функционирующим гепатикоеюноанастомозом.

Вторым благоприятным фактором, вслед за желчеобразованием, является нормализация свертывающего потенциала крови. Особенностями интраоперационных коагулопатий при трансплантации

печени являются фибринолиз, дефицит специфических факторов свертывания, потребление компонентов системы гемостаза и тромбоцитопения. Адекватная синтетическая функция новой печени проявляется улучшением показателей протромбинового времени, частично активированного тромбопластинового времени, уровня фибриногена сыворотки и отсутствием кровотечения в операционную рану.

Лактацидоз является плохим прогностическим признаком, в то время как метаболический алкалоз, наоборот, свидетельствует о положительной динамике. Метаболический алкалоз развивается благодаря интенсивному печеночному метаболизму цитрата, присутствующему в препаратах крови, применяемых интраоперационно.

Кроме лактацидоза, отсутствия желчеобразования и сохраняющейся коагулопатии, об отсутствии (или плохой) функции трансплантата свидетельствуют также низкий уровень сознания (кома всегда является крайне неблагоприятным симптомом), персистирующие уровни азота сыворотки или уровня трансаминаз, гипогликемия, гемодинамическая нестабильность, почечная недостаточность, гипотермия. Эти симптомы вызывают необходимость быстрых и тщательно продуманных действий по проведению дифференциальной диагностики синдрома «первично нефункционирующего трансплантата» с его ишемическим и консервационным повреждением, тромбозом печеночной артерии, сверхострым отторжением, сепсисом, а также быстрой оценки перспектив выздоровления пациента или решения вопроса об urgentной ретрансплантации.

Лабораторный мониторинг функции трансплантата в первые 48 часов включает контроль печеночного повреждения (аминотрансферазы), метаболических функций (клиренс лактата, синтез глюкозы, белковосинтетические функции, в том числе синтез факторов свертывания крови), а также контроль экскреторной функции печени (продукция желчи). Мониторинг начинается еще в операционной, сразу после реперфузии печени. При удовлетворительной начальной функции наблюдается быстрый клиренс лактата, глюконеогенез и как результат гипергликемия. Способность новой печени синтезировать факторы свертывания оценивается по протромбиновому времени и тромбоэластограмме. В первые часы после операции содержание в крови АСТ и АЛТ может быть сниженным или нормальным. Это объясняется большими объемами интраоперационной инфузионной терапии и гемодилюцией. В последующие 48–72 часа отмечается умеренный рост, а затем снижение аминотрансфераз, что является закономерным. При гемолизе уровень АСТ будет превышать уровень АЛТ. Стойкое повышение ферментов наблюдается при жировой инфильтрации печени и сегментарных инфарктах.

На вторые сутки после операции выполняется доплерография печеночных сосудов.

Селективную ангиографию и биопсию трансплантата применяют при его прогрессирующей дисфункции.

Основные принципы ведения раннего послеоперационного периода

Осложнения раннего послеоперационного периода могут быть чрезвычайно разнообразными и поэтому не укладываются в рамки одной схемы. Ниже приведены основные принципы ведения больных в раннем послеоперационном периоде.

Операция ортотопическая трансплантация печени у взрослых пациентов занимает обычно 8–12 часов, однако после ушивания брюшной полости требуется дополнительно около 3 часов для подготовки больного к переводу в отделение интенсивной терапии. Все последующие диагностические и лечебные мероприятия выполняются только у постели больного.

Транспортировка пациента в течение нескольких суток категорически запрещена.

Реципиент переводится в ОПИТ с катетером Swan-Gans, центральным венозным доступом, несколькими периферическими венозными катетерами на верхней конечности и артериальным доступом. Обязательными являются постоянный назогастральный зонд для декомпрессии желудка и катетер Foley в мочевом пузыре. Маркированные дренажи брюшной полости подключают к закрытой (стерильной) системе отсоса и поддерживают в рабочем состоянии. Желчный дренаж удлиняют и герметизируют.

Сразу после операции необходимо убедиться в том, что Т-образный дренаж функционирует. Оценивают не только количество и цвет отделяемой желчи. Дренажная трубка должна быть полностью заполнена желчью и не содержать пузырьков воздуха. Наличие воздуха в дренаже может свидетельствовать о его негерметичности, дислокации из просвета протока, либо о дефекте самого анастомоза. Причина появления воздуха в желчном дренаже должна быть обязательно выявлена.

Даже при удовлетворительной функции печеночного трансплантата больной нуждается в обеспечении тщательного мониторинга с целью предупреждения развития возможных специфических печеночных и внепеченочных осложнений. Стандартный мониторинг включает электрокардиографию, пульсоксиметрию, измерение давления в легочной артерии, артериальное давление, оценку параметров вентиляции и температуру.

Неврологический статус пациента контролируется на основании оценки уровня сознания, рефлексов черепно-мозговых нервов, моторных и сенсорных рефлексов. У некоторых больных (фульминантная печеночная недостаточность) дополнительно изучают интракраниальное и церебральное перфузионное давление.

У пациентов, длительное время находившихся под анестезией и получивших полноценную донорскую печень, уровень сознания может быстро восстанавливаться, однако в течение 6–12 часов следует воздержаться от экстубации. В условиях метаболического алкалоза, обусловленного печеночным метаболизмом цитрата, находящегося в препаратах крови, у больного может наступить депрессия дыхательного центра. Явления глубокого алкалоза обычно проходят через 48–72 часа, хотя повышенное содержание бикарбоната в крови может сохраняться еще некоторое время. Это состояние требует коррекции КЩС путем внутривенной инфузии через центральный доступ 0,1 N раствора HCl в нарастающей дозе от 25 до 150 мл/ч в час. Конечная точка титрования pH сыворотки < 7,5.

Во время проведения ИВЛ необходимо осуществлять респираторный мониторинг.

Рентгенография грудной клетки выполняется сразу же после транспортировки больного из операционной и затем ежедневно до перевода пациента из ОРИТ. Спонтанная вентиляция возможна при устойчивой функции печеночного трансплантата. Она начинается при полном восстановлении сознания и отсутствии признаков нарушения мозговых функций.

Параметры центральной гемодинамики при нормальной функции трансплантата могут указывать на некоторое увеличение сердечного выброса. У таких пациентов обычно относительно редкий пульс. Причина брадикардии у реципиентов печеночных аллотрансплантатов до конца не понятна. При адекватной перфузии тканей это состояние не требует специфического лечения. При выраженной брадикардии требуется применение атропина. У некоторых пациентов могут регистрироваться желудочковые эктопические экстрасистолы. Наиболее частой их причиной является раздражение эндокарда пульмонарным катетером, при удалении которого проблемы исчезают. Другими причинами желудочковых аритмий могут быть гипоксия, ацидоз и электролитные нарушения.

Повышенное центральное венозное давление у пациентов, перенесших трансплантацию печени, является крайне нежелательным, так как приводит к ретроградному повышению давления в печеночных венах и синусоидах, следствием чего является отек паренхимы печени и ухудшение ее перфузии. Катетер Swan-Gans и артериальный катетер удаляют через 24 часа после трансплантации, после экстубации больного и при условии удовлетворительных данных коагулограммы.

При неосложненном течении послеоперационного периода олигурия, продолжающаяся обычно в течение 48–72 часов, не требует применения гемодиализа. Как правило, достаточным оказывается (при условии обеспечения адекватного сердечного выброса и отсутствия водно-электролитных нарушений) внутривенного введения 40–80 мг

фуросемида. Малые дозы допамина, блокаторы кальциевых каналов, а также пентоксифиллин способствуют увеличению диуреза.

У пациентов с предшествующим рефракторным асцитом и периферическими отеками, при нормальной функции печеночного трансплантата и восстановленном диурезе, в течение 48–72 часов из третьего пространства начинается мобилизация интерстициальной жидкости. Обычные потери могут составлять от 5,0 до 25,0 л воды (не считая количества асцитической жидкости, удаленной во время операции). Это требует адекватного восполнения интраваскулярного объема. В послеоперационном периоде применение кристаллоидных растворов должно быть сведено к минимуму. Восполнение внутрисосудистой жидкости необходимо проводить свежезамороженной плазмой (если протромбиновое время > 15 секунд) или 5% раствором альбумина, если оно нормальное.

Лабораторный мониторинг должен включать обязательное ежедневное исследование содержания электролитов (K, Na, Ca, Cl, Mg). У некоторых пациентов иногда наблюдается гипонатриемия (она ассоциируется с синдромом миелинолиза центральной нервной системы или может быть следствием интраоперационного применения гипотонических растворов). Если регистрируется гипернатриемия, показано использование концентрированных (10%–25%) растворов альбумина, а при резком повышении осмолярности и угрозе отека мозга – гемодиализация.

Вообще же, особенности коррекции водных и электролитных нарушений в первые 48 часов зависят от того, с каким состоянием внутрисосудистого объема больной был переведен в отделение интенсивной терапии из операционной (гиповолемия, нормоволемия или гипervолемия). Мониторинг должен включать состояние сердечной деятельности, центрального венозного давления, артериального давления и почасовое исследование диуреза. Общее количество переливаемой жидкости должно быть ограничено приблизительно 60–80% от необходимых потребностей. Если у пациента имеется секвестрация жидкости в третьем пространстве, объем инфузий должен быть увеличен. При наличии гипернатриемии и гипергликемии восполнение осуществляется 0,25% гипотоническим раствором и 5% раствором декстрозы. При выделении из брюшной полости по дренажным трубкам асцитической жидкости, восполнение (особенно у педиатрических пациентов) осуществляется 5% раствором альбумина по принципу «миллилитр за миллилитр». Инфузионная терапия продолжается в течение 3–4 часов до достижения адекватных гемодинамических показателей и хорошего диуреза. Все пациенты получают микродозы допамина (2–4 мг/кг/мин) для оптимизации натрийуреза. Снижение диуреза < 1–2 мл/кг/час свидетельствует о гиповолемии и требует коррекции. Если гемодинамические показатели и показатели

внутрисосудистого объема являются удовлетворительными, а диурез снижается – применяется фуросемид в дозе 1–2 мг/кг (или инфузия фуросемида 0,2–0,4 мг/кг/час). Если, несмотря на терапию, диурез продолжает снижаться, необходимо прекратить инфузию и обязательно произвести исследование электролитов, особенно K^+ . При диагностированной острой почечной недостаточности следует начать гемодиализ или постоянную артерио-венозную гемофильтрацию.

У пациентов, перенесших трансплантацию печени, в раннем послеоперационном периоде могут развиваться самые различные нарушения электролитного баланса, что создает необходимость проведения постоянного мониторинга. Состояние гипернатриемии требует относительного ограничения (или временного исключения) препаратов Na (обычно в этих случаях применяются гипотонические растворы NaCl – 0,45–0,25%). Гипонатриемия является типичной для состояний, сопровождающихся увеличением свободной воды. Более правильным методом лечения этого синдрома является не восполнение Na, а ограничение инфузии жидкости.

Потери больших объемов желудочного содержимого через назогастральный зонд приводит к гипохлоремическому гипокалиемическому алкалозу, первым шагом лечения которого является восполнение дефицита калия. Гипокалиемия корректируется внутривенной инфузией раствора KCl в дозе 0,5 мэкв/кг в течение 2 часов. При хорошей функции почек с применением фуросемида эта тактика является безопасной. В случае почечной недостаточности гиперкалиемия требует неотложного гемодиализа.

Послеоперационная гипокальциемия обусловлена кальций-связывающим эффектом цитрата, присутствующего в продуктах крови, которые используются во время операции. В отличие от общего Ca^{++} , концентрация которого мало коррелирует с его истинным содержанием, определение ионизированного Ca^{++} является более информативным. Коррекция гипокальциемии должна проводиться после стабилизации печеночных функций внутривенной инфузией раствора $CaCl_2$ в дозе 20 мг/кг/час.

Гипофосфатемия часто наблюдается при длительной ИВЛ. Ее причиной также может быть комбинация таких факторов, как нарушение питания, высокий уровень паратгормона и повышение стероидиндуцированной экскреции фосфатов с мочой. Гипофосфатемия корректируется внутривенной инфузией Na_2PO_4 в дозе 0,33 ммоль/кг в течение 6 часов.

Если после окончания операции уровень Mg^{++} в сыворотке крови нормальный – можно сразу начинать терапию циклоспорином. В случаях гипомagneзиемии иммуносупрессия циклоспорином может осложниться развитием судорожного синдрома. Коррекцию проводят с помощью внутривенного введения $MgSO_4$ в дозе 50 мг/кг в

течение 6 часов во временном интервале от 18 до 24 часов. При назначении Mg-содержащих антацидов вероятность развития гипомagneзиемии снижается. Замещение дефицита фосфатов и Mg необходимо также для нормального метаболизма клеток и начала синтеза протеинов.

Практически у всех пациентов, поступающих в ОРИТ из операционной, имеется тромбоцитопения (в среднем, $30-60 \cdot 10^9$). Снижение уровня тромбоцитов $< 20 \cdot 10^9$ требует, с одной стороны, установления ее причины (внутрибрюшное, желудочно-кишечное кровотечение), а с другой стороны – коррекции, путем переливания тромбоцитарной массы. Снижение уровня тромбоцитов $< 20 \cdot 10^9$ опасно развитием спонтанного внутримозгового кровоизлияния.

По дренажам из брюшной полости в первое время может выделяться значительное количество асцитической жидкости, особенно если до операции у больного имелся рефрактерный асцит. Кроме асцитической жидкости возможно также выделение крови и желчи. Все биологические жидкости подлежат обязательному цитологическому, биохимическому, а также бактериологическому исследованию. При отсутствии отделяемого из поддиафрагмальных пространств, соответствующие дренажи удаляются на 2-е сутки. Дренаж в подпеченочном пространстве остается более длительное время и, при отсутствии желчных осложнений, удаляется после выполнения фистулохолангиографии (обычно, на 8–9 сутки). Катетер Foley удаляют после восстановления сознания больного. Назогастральный зонд остается в течение 3–4 суток, до восстановления кишечной перистальтики. Проводят профилактику стрессовых язв желудочно-кишечного тракта.

После трансплантации печени следует избегать передозировки анальгетиков, так как это может затруднить своевременную диагностику печеночной энцефалопатии, обусловленную первично нефункционирующим трансплантатом. Абсолютно противопоказано назначение бензодиазепинов, а также нестероидных противовоспалительных анальгетиков (опасность дополнительного повреждения почек). Предпочтительным является анальгетик короткого действия – фентанил.

Протокол анестезии и интраоперационной интенсивной терапии при трансплантации печени без вено-венозного обхода, применяемый в Запорожском Центре Трансплантации

Для обеспечения анестезии необходимо иметь следующее оснащение:

- Наркозно-дыхательный аппарат с бактериальным фильтром.
- Система быстрой инфузии (можно использовать насос и оксигенатор АИКа)
- Селл-сейвер

Монитор для контроля гемодинамики с термодилуционной приставкой.

Микрогазоанализатор

Биохимическая лаборатория

Инъекционные дозаторы – 4 шт.

Гравитационные дозаторы – 3 шт.

Дефибриллятор

Согревающий матрац (38 °С)

Эндотрахеальная трубка

Сосудистые катетеры

Мониторирование:

Артериальная канюля 16G – катетеризация левой лучевой артерии для исследования газов крови и прямого измерения АД. Инфузию не проводить!

Катетер Swan-Ganz – для прямого измерения давления в легочной артерии и давление заклинивания легочных капилляров. Проводить через интродюсер (8.5F), установленный в правой яремной вене. В два порта этого катетера можно вводить апротинин, добутрекс.

Катетер 16G или 14G в правую яремную вену для прямого измерения ЦВД и забора биохимических проб.

Венозные линии для инфузионной и медикаментозной терапии:

Катетер 16G или 14G – установить в правую локтевую вену

Трехпросветный катетер (7F) установить в правую подключичную вену и соединить с дозаторами норадреналина, фентанила, дофамина.

Катетер 8.5F установить открытым способом в левую подкрыльцовую вену и соединить с системой быстрой инфузии.

Катетер Фолея

Назогастральный зонд (опасность ятрогенного кровотечения при варикозном расширении вен пищевода)

Зонд Блекмора (не устанавливается в плановом порядке)

Необходимые препараты

Для анестезии (натрия тиопентал, кетамин, натрия оксибутират, дитилин, ардуан или векурониум, кислород, воздух, фентанил, севофлюран.

Инфузируемые препараты:

- допамин (400 мг) начинать с дозировки 2–3 мкг/кг/мин, растворитель – 5% глюкоза;

- добутрекс (500 мг) начинать с дозировки 3 мкг/кг/мин, растворитель – 5% глюкоза или физраствор;

- мезатон (фенилэфрин) 10 мг начинать с дозировки 0.04 мг/мин, растворитель – 5% глюкоза или физраствор;

- перлинганит (10 мг) начинать с дозировки 10 мкг/мин, растворитель – 5% глюкоза или физраствор;

- норадреналин (8 мг) начинать с дозировки 2 мкг/мин, растворитель – 5% глюкоза или физраствор.

Быть готовым к разведению адреналина (1 мг на 250 мл 5% глюкозы).

Препараты для инфузионно-трансфузионной терапии:

Компоненты крови

Эритроцитарная масса – не менее 5 л

Свежезамороженная плазма – не менее 3 л

Альбумин 10% – 3 л

Криопреципитат – 20 доз

Тромбоцитарная масса – не менее 10 доз

0.9% раствор NaCl – 25 л (для селл-сейвера и инфузии)

1М раствор хлористого калия

Маннитол.

Фуросемид.

Тиенам, 500 мг в/в каждые 6 часов с начала операции.

Апротинин, болюсное введение в/в 200000 ЕИК, затем 50000–100000 ЕИК/час,

Транексановая или аминакапроновая кислота, 1 г в/в при фибринолизе в послебеспеченочном периоде.

Метилпреднизолон 1 г.

Охлажденный 5% альбумин 0.5–1 л или Рингер-лактат 1 л для отмывания донорской печени перед реперфузией.

Инсулин.

40% глюкоза.

Гепарин – 3 флакона (для лабораторных исследований и селл-сейвера).

Шприцы для болюсного введения при необходимости проведения реанимационных мероприятий с препаратами:

Атропин 1 мг в 1 мл.

Лидокаин 100 мг в 1 мл.

Адреналин 10 мкг в 1 мл.

Бикарбонат натрия.

Хлорид или глюконат кальция.

Стадии анестезии и операции

Вводный наркоз

Уложить пациента, присоединить мониторы; начать в/в инфузию в периферическую вену, седация – сибазон 10 мг; ввести катетер Swan-Ganz (можно до индукции).

Индукция: атропин+димедрол, можно использовать тиопентал натрия, кетамин, дитилин и/или верурониум, ардуан.

Поддержание анестезии: оксибутират натрия – 30 мг/кг/

30 мин, затем 0.6 мг/кг/мин. Фентанил 10 мкг/кг/час, затем 5 мкг/кг/час, далее 3 мкг/кг. Релаксант. Севофлюран (1.0–1.5 об%).

Установить центральные венозные и артериальный катетеры.

Под конечности, пятки, крестец подложить мягкие прокладки:

1 стадия анестезии (гепатэктомия)

Цель: поддерживать адекватную преднагрузку (ЦВД $\geq$ 5 мм рт. ст., СДЛА 10–18 мм рт.ст., давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) – 6–12 мм рт. ст.), поддерживать СИ и АД в физиологических значениях.

Проблемы:

Кровотечение при мобилизации печени и магистральных сосудов.

Нестабильность гемодинамики в связи с манипуляциями на нижней полой вене и снижением венозного возврата.

Задачи:

Управлять ОЦК, руководствуясь величинами ЦВД, СДЛА, ДЗЛК, гемоглобина, гематокрита, общего белка плазмы, диуреза. Гемотрансфузия начинается с кожным разрезом пропорционально скорости кровопотери. Гематокрит удерживать в пределах 25–30%, концентрацию общего белка – 55 г/л.

Инфузировать допамин в дозировке 2–3 мкг/кг/мин непрерывно. Допамин не использовать для управления гемодинамикой.

Апротинин начинают вводить с началом операции.

2 стадия анестезии (беспеченочный этап операции)

Цель: поддержание гемодинамики на уровне САД 70 мм рт. ст., ЦВД 5–10 мм рт. ст., ДЗЛК не выше 20 мм рт. ст., СДЛА до 20 мм рт. ст. Коррекция метаболического ацидоза и гипокальциемии.

Проблемы:

Гиподинамия кровообращения.

Снижение венозного возврата при пережатии нижней полой вены.

Венозная почечная гипертензия.

Метаболический ацидоз.

Кровотечение.

Коагулопатия.

Отек слизистой кишечника.

Синдром системного воспалительного ответа.

Задачи:

Стимуляция сократительной функции миокарда (начинается инфузия добутрекса, фракционное введение адреналина).

Поддержание АД на уровне 70 мм рт. ст. инфузией норадреналина и фракционным введением мезатона (опасность отека почек и кишечника).

ИВЛ проводится 100% кислородом.

При проведении инфузионной терапии избегать избыточного введения кристаллоидов из-за опасности развития отека легких. При повышении СДЛА выше 20 мм рт. ст. использовать нитраты.

Метаболический ацидоз при снижении $BE < -5$ ммоль/л корректируется бикарбонатом натрия (опасность гипернатриемии и гиперосмолярности) и повышением $PaCO_2$ до 50 мм рт. ст.

Коррекция коагулопатии начинается введением СЗП.

В конце беспеченочной стадии операции вводится 1 г солюмедрола.

Перед реперфузией донорская печень должна быть промыта 1000 мл холодного 5% р-ра альбумина (возможно применение Рингер-лактата); промывать через воротную вену, выход перфузата через не полностью зашитый подпеченочный анастомоз НПВ.

За 1 мин перед реперфузией ввести 50–100 ммоль бикарбоната натрия, 1 г хлористого кальция для противодействия гиперкалиемии.

3 стадия (реперфузия печеночного трансплантата)

Цель: профилактика осложнений реперфузионного синдрома. Причины развития реперфузионного синдрома: гиперкалиемия, гипотермия, воздушная эмболия, эндотоксинемия.

Проблемы:

гипотензия вплоть до асистолии,
брадикардия,
аритмия,
воздушная эмболия
легочная гипертензия
метаболический ацидоз
гипотермия

Задачи:

Для лечения гипотензии используется болюсное внутривенное введение адреналина (5–10 мкг), продолжается инфузия норадреналина.

Брадикардия лечится атропином и/или болюсным внутривенным введением адреналина (5–10 мкг).

Гиперкалиемия выше 5.5 ммоль/л корректируется бикарбонатом натрия, хлористым кальцием, 40% глюкозой с инсулином.

Продолжается коррекция метаболического ацидоза.

Профилактика воздушной эмболии осуществляется изменением режима ИВЛ (ПДКВ 5–10 см водн. ст.), положительным центральным венозным давлением.

При остановке сердца проводится сердечно-легочная реанимация, используя прямой массаж сердца.

Нарушения свертываемости крови документируется ТЭГ. Через 30–90 мин функционирования трансплантата коагулопатия обыч-

но уменьшается.

Возможен фибринолиз, для его коррекции применяют апротинин, транексановую или аминокaproновую кислоту.

Оптимальное ЦВД на этом этапе – 10–12 мм рт. ст.

4 стадия анестезии (этап реконструкции желчных протоков и гемостаза)

Цель: коррекция коагулопатии, согревание больного. Оценка функции печеночного трансплантата.

Проблемы:

Коагулопатия, тромбоцитопения, патологический фибринолиз.

Гипотермия.

Острая почечная недостаточность (вплоть до канальцевого некроза).

Метаболический ацидоз.

Гемодинамическая нестабильность

Дисфункция печеночного трансплантата.

Гипогликемия.

Синдром первично нефункционирующего трансплантата.

Гипернатриемия, гиперосмолярность.

Диагностика нарушений гемостаза проводится с помощью коагулограммы, подсчета тромбоцитов и данных ТЭГ. Дефицит факторов свертывания восполняется СЗП, тромбоцитопения ниже 50000 – переливанием тромбоцитарной массы, фибринолиз – введением транексановой или аминокaproновой кислоты и апротинина. Согревание больного и коррекция метаболического ацидоза также являются методами лечения коагулопатии.

Острая почечная недостаточность корректируется оптимизацией сердечного выброса. При гиповолемии восполняется ОЦК под контролем ДЗЛК, продолжается инфузия допамина и вводится фуросемид. При отсутствии диуреза ограничить введение жидкостей. Показанием к началу интраоперационного гемодиализа является гиперкалиемия.

Признаками дисфункции трансплантата являются гемодинамическая нестабильность, отсутствие выделения желчи из донорской печени, коагулопатия, гипогликемия, неэффективность мероприятий по коррекции гипотермии и ацидоза.

При развитии синдрома первично нефункционирующего трансплантата обсуждается вопрос о ретрансплантации печени.

Гриценко С. М., д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», м. Запоріжжя, Україна

E-mail: Gritsenko45@gmail.com

Анестезія та інтраопераційна інтенсивна терапія при ортотопічній трансплантації печінки

Резюме. У статті представлені сучасні дані щодо знеболювання та інтенсивної терапії при трансплантації печінки хворим із кінцевими стадіями захворювань печінки різної етіології.

Трансплантація печінки відноситься до найбільш складним хірургічним втручанням у пацієнтів з високим операційним ризиком, який обумовлений вихідною тяжкістю стану реципієнта, багатоетапністю, об'ємом і травматичністю операції, необхідністю застосування різних варіантів допоміжного кровообігу, значної крововтрати, що швидко змінюються під час операції. ретельного моніторингу.

У статті наведено: доопераційну оцінку хворих; етапи операції та анестезія; анестетики; фармакокінетика та фармакодинаміка препаратів; інтраопераційний моніторинг; поповнення крововтрати; варіанти інтенсивної терапії; лікування коагулопатії; ведення раннього післяопераційного періоду.

Ключові слова: трансплантація печінки, анестезія, моніторинг, інтраопераційна інтенсивна терапія, масивна крововтрата

Anesthesia and intraoperative intensive therapy for orthotopic liver transplantation

S. N. Gritsenko

Zaporizhia Medical Academy of Post-graduate Education Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhia, Ukraine

Abstract. The article presents modern data on anesthesia and intensive care in liver transplantation in patients with end-stage liver diseases of various etiologies. Liver transplantation is one of the most difficult surgical interventions in patients with a high operational risk, which is due to the initial severity of the recipient's condition, the multistage, volume and trauma of the operation, the need to use various options for circulatory support, significant blood loss, rapidly changing hemodynamic and homeostasis conditions during the operation, requiring careful monitoring.

The article contains: preoperative assessment of patients; stages of surgery and anesthesia; used anesthetics and their pharmacokinetics and pharmacodynamics; intraoperative monitoring; replenishment of blood loss; management of the early postoperative period.

Keywords: liver transplantation, anesthesia, monitoring, intraoperative intensive care, massive blood loss.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

REFERENCES

1. Starzl T.E., Marchiolo T.L., Vancaulla K.N., Hermann G., Britain R.S., Waddell W.R. Homotransplantation of liver in humans Surg Gynecol Obstet. 1963. Dec. 117: pgs. 659–676. PMID: 141005514
2. Hannaman M. J., Havis Z. G. Anesthesia care for liver transplantation. Transplantation reviews. 2011Jan; 25 (1): 36–43 //doi.org/10.1016/j.trre.2010.10.004
3. Hendrickse A. Service requirements of liver transplant anesthesia teams: society for the advancement of transplant anesthesia recommendations. Liver transplantation. 2020; vol.26;4; p. 582–590 //doi.org:10.1002/lt.25711
4. Brezeanu L.N., Brezeanu R.C., Droc G. Anaesthesia for liver transplantation: An update/ Critical care medicine. 2020; 6(2): 91–100. https://doi.org/10.2478/jccm-2020-0011
5. Lentine K.L., Costa S.P., Weir M.R/ et. al. Circulation, 2012;126:617–663 //doi.org: 10.1161/cir.Ob013e31823eb07a.
6. Siniscalchi A., Aurini I., Spedicato S. et. al. Hyperdynamic circulation in cirrhosis; predictive factors and outcome following liver transplantation. Minerva Anesthesiol. 2013 Jan. 79 (1). 15–23. Doi: 10.1097/MBP.0000000000000155
7. Koshy A.N., Gow P., Farouque O. Cirrhotic cardiomyopathy: evolution diagnostic entry with long-term clinical sequelae. Liver transplantation. 2021;27,6, pg.794–796. DOI: 10.1002/lt.26046
8. Sussman N.L., Kochar R., Fallon N.B. Pulmonary complications in cirrhosis. Opin organ Transplant. 2011 Jun; 16(3); 281–288. DOI: 10.1097/MOT.0b013e.32834664df
9. Izzy M., Soldatova A., Sun X., Angirekula M., Mara G., Watt K.D. Cirrhotic cardiomyopathy predicts posttransplant cardiovascular disease. Liver transplantation. 2021; vol.27;6;pg. 876–886. DOI: 10.1002/lt. 26000
10. Schiffer E., Mentha G., Giostra E., Burri H., Klopstein C.E. et. al. Hepatopulmonary syndrome increases the postoperative mortality rate following liver transplantation: a prospective study in 90 patients. Am J Transplant. 2006 Jun 6(6); 1430–1437. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01334.x
11. Ashrafian H., Davey P. A review of the causes of central pontine myelinosis; yet another apoptic illness. Eur J neurol; 2001 March;8(2); pgs. 103–109. DOI: 10.1046/J.1468-1331.2001.00176/x
12. Josselson A., Fu M., Bjornsson Pre-transplant renal impairment predicts posttransplant cardiac events in patients with liver cirrhosis. Transplantation, 2014 Jul. 15; 98(1); 107–114. DOI: 10.1097/01/TP.0000442781.31885.a2
13. Shi X.Y., Xu Z.D., Xu H.T., Jiang J.J., Liu G. Cardiac arrest after graft reperfusion during liver transplantation. Hepatobiliary & pancreatic diseases international. 2006 May: 5 (2); 185–189. PMID:16698572
14. Lisman T., Porte R.J. Rebalanced haemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. Blood Aug 12.2010: 116 (6): 878–885. DOI: 10.1182/blood-2010-02-261891
15. Liou P., Kato T., Fishbain T. Surgical perspectives on the American association for study of liver diseases guideline for anticoagulation and implication for liver transplantation. Liver transplantation. 2021; vol.27;4;p. 580–583. DOI: 10.1002/lt.25990
16. Yall T.H., Dhir A. Anesthesia for liver transplantation. Seminars Cardiothorac Vasc Anesth. 2013 Sep. 17(3), p. 180–194. DOI:10.1177/1089253213481115

-
17. Meshcheryakov A.V., Gauthier S.V., Kozhevnikov V.A. and other Anesthetic management of liver transplantation. *Anesthesiology and Reanimatology*. 1999, No. 5 p.15–19. Russian
 18. Kam P.C., Cardone D: Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia*; 2007; 62:690–701. DOI:10.1111/J.1365–2044.2007.05055.x.
 19. Kang T.M. Propofol infusion syndrome in critically ill patients. *Ann. Pharmacother*. 2002; 36; 1453–1456. DOI: 10.1345/aph.1A321
 20. Ahlen K, Buckley CJ, Goodale DB, Pulsford AH: The «propofol infusion syndrome»: The facts, their interpretation and implications for patient care. *Eur J Anaesthesiol*. 2006. 23:990-998. DOI:10.1017/s0265021506001281
 21. Aggarwall S. Anesthetic management during liver transplantation. *Transplant Proc*. 1994;vol.26;1; p.321–324
 22. Zhou J. et.al. The role of ischemia/reperfusion injury in early hepatic allograft dysfunction. *Liver transplantation*. 2020; vol.26; 8; p.966–1074. Doi:10.1002/lt.25779
 23. Javan B., Wang C.H., Chen C.L., Huang C.J., Cheng K. W., Wu S.C., Shih T.H., Yang S.C. Review of anesthesia in liver transplantation. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 2014; 52; 185–196. <https://doi.org/10.1016/j.aaat-2014-004>
 24. Ibrahim S., Chen C.I., Yang C.H., Wang C.C., et al. Intraoperative blood loss is a risk factor for complications in donor after liver hepatectomy. *LiverTranspl*. 2006; June 12(6); pgs. 650–657. <https://doi.org/10.1002/lt.-20746>

Стаття надійшла в редакцію / Received: 22.12.2021 р.

Отримання позитивної рецензії 29.12.2021 р.

Прийнято до друку / Accepted: 09.07.2022 р.

Федорів Д. Є., асистент кафедри хірургії № 2

Кобза І. І., д. мед. н., професор, завідувач кафедри хірургії № 2

Жук Р. А., к. мед. н., доцент кафедри хірургії № 2 і хірургії та трансплантології

Ярема Я. І., к. мед. н., асистент кафедри хірургії № 2

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра хірургії № 2

КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», відділення судинної хірургії та трансплантації

E-mail: rostyslav.zhuk@gmail.com

Особливості реконструкції ниркової вени трансплантату при пересадці від живого донора

Резюме

Мета роботи – оцінка ефективності та безпечності використання поверхневої стегнової та внутрішньої клубової вен реципієнта для формування венозного анастомозу при пересадці нирки від живого донора.

Матеріали і методи – ретроспективний аналіз 100 послідовних трансплантацій нирки від живого родинного донора, що були виконані у Центрі трансплантації Львівської обласної клінічної лікарні з 2012 по 2020 роки. При трансплантації від живого родинного донора в 3 реципієнтів для подовження «короткої» вени трансплантату використовували поверхневу стегнову вену, ще у 2 пацієнтів мобілізували та резекували внутрішню клубову вену до розгалуження. У всіх випадках трансплантат поміщали в контралатеральну клубову ямку. Венозний анастомоз формували із зовнішньою клубовою веною, артеріальний накладали у кінець внутрішньої клубової артерії.

Результати та обговорення – добрі безпосередні результати отримані у всіх описаних випадках реконструкції «короткої» ниркової вени трансплантату. При подальшому спостереженні упродовж 18–66 місяців функція трансплантатів збережена, при дуплексному ультразвуковому контролі венозний відтік не порушений. В одному випадку, не дивлячись на адекватну антитромботичну профілактику, на 10 добу після трансплантації розвинувся тромбоз глибоких вен кінцівки дистальніше зони забору, успішно пролікований консервативно.

Висновки – поверхнева стегнова та внутрішня клубова вени реципієнта становлять ефективну та безпечну альтернативу за необхідності реконструкції «короткої» вени трансплантату при пересадці нирки від живого донора.

Ключові слова: трансплантація нирки, живий донор, реконструкція вени трансплантату, «коротка» вена трансплантату, поверхнева стегнова вена, внутрішня клубова вена.

Вступ

Одним із принципів безпеки прижиттєвої донації є адекватний вибір сторони забору нирки з урахуванням її функції, наявності чи відсутності патології, а також архітекτονіки судинної ніжки. Згідно з останніми рекомендаціями, вибір сторони забору повинен базуватися на даних обстеження кожної нирки з тим, щоб функціонально спроможні ший орган залишався донору. З хірургічної позиції це може призвести до виникнення певних складнощів при пересадці, зокрема, при «короткій» нирковій вені та множинних артеріях трансплантату [1]. В окремих випадках наявність «короткої» вени донорської нирки, зазвичай, правої, може спричинити суттєві технічні труднощі під час накладання венозного анастомозу, особливо в огрядних пацієнтів та при анатомічно глибокому розташуванні клубових судин у реципієнта [2]. Окрім того, суттєво зростає ризик тромбозу венозної реконструкції внаслідок надмірного натягу та перегину в зоні анастомозу, що, у свою чергу, може спричинити втрату трансплантату [3]. Для вирішення цієї проблеми запропоновано ряд технічних рішень, зокрема, екстенсивна мобілізація судин реципієнта та різні методики елонгації «короткої» ниркової вени трансплантату [4], які потребують подальшого вдосконалення.

Мета дослідження – оцінка ефективності та безпечності використання поверхневої стегової та внутрішньої клубової вен реципієнта для формування венозного анастомозу при пересадці нирки від живого донора.

Матеріали і методи дослідження

Проведено ретроспективний аналіз 100 послідовних трансплантацій нирки від живого родинного донора, що були виконані у Центрі трансплантації Львівської обласної клінічної лікарні з 2012 по 2020 роки.

Серед реципієнтів вік коливався від 17 до 60 років, понад 50% пацієнтів прооперовані у віці 31–40 років. Щодо гендерної структури, то більшість серед пацієнтів склали чоловіки (58%). Слід відзначити, що пацієнти всіх вікових груп мали схожий анамнез захворювання, зокрема тривалість нирковозамісної терапії, лише у 12% випадків операція трансплантації донорської нирки від родинного донора була виконано преємптивно.

Усі реципієнти були обстежені згідно протоколу, що передбачав виконання ультразвукового обстеження як черевної аорти, нижньої порожнистої вени та клубових судин, так і вен нижніх кінцівок з метою оцінки шляхів притоку та відтоку, а також можливості експлантації венозних сегментів при потребі.

Середній вік родинних донорів коливався від 28 до 74 років, понад 50% донорів були прооперовані у віці до 50 років, більшість склали

жінки (54%). Цікавою була родинна спорідненість: мама – 45%, батько – 39%, брат/сестра – 8%, чоловік/дружина – 3%, тітка – 3%, бабця/дідусь – 2%.

Для оцінки функціонального стану та судинної архітекτονіки нирок усім родинним донорам була проведена мультиспіральна комп'ютерна томографія в 128-зрізовому режимі з контрастним підсиленням. Слід відзначити, що множинні ниркові артерії було діагностовано у 24% донорів. Окрім того, у 5 донорів виявили безсимптомні пухлини наднирників, які підлягали видаленню, а також аневризму біфуркації ниркової артерії в одному випадку. Отримані результати обстежень спричинили зміни стандартної техніки забору трансплантату нирки.

Після забору донорської нирки за загальноприйнятою методикою оцінювали довжину вени трансплантату. При «короткій» вені виконували мобілізацію або транспозицію клубових вен у реципієнта. Якщо проведені заходи не дозволяли безпечно і без натягу накласти венозний анастомоз, приймали рішення про використання поверхневої стегнової чи внутрішньої клубової вени.

У 3 реципієнтів для подовження «короткої» вени трансплантату використали поверхневу стегнову вену. Забір проксимального сегменту поверхневої стегнової вени виконували до впадіння глибокої вени стегна, з поздовжнього доступу в проекції судинного пучка на стегні реципієнта (рисунк 1).

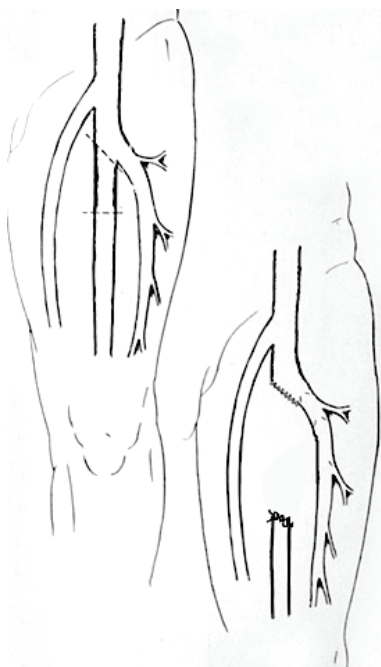


Рисунок 1. Схема забору стегнової вени

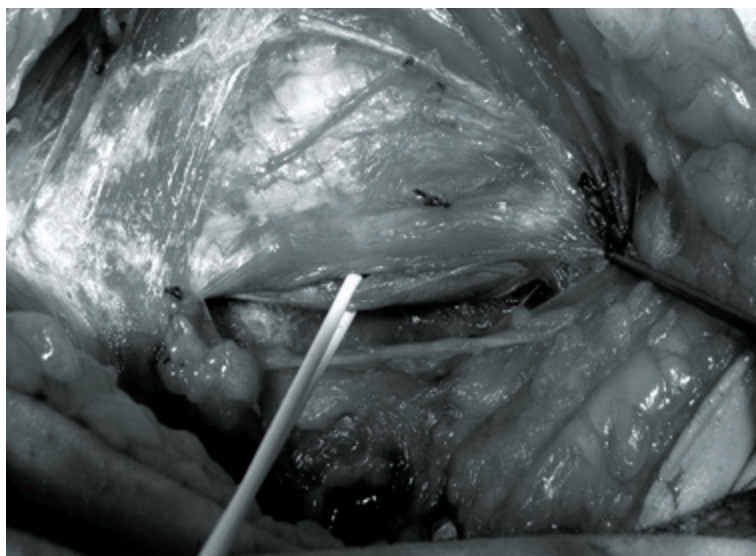


Рисунок 2. Виділення сегменту стегнової вени (інтраопераційне фото)

Доступ довжиною до 10 см був адекватним для отримання аутовенозного сегменту, достатнього для реконструкції (рисунок 2).

Бокові гілки ретельно перев'язували або прошивали атравматичним матеріалом. Після експлантації проводили реверсію, гідравлічну підготовку та остаточну герметизацію аутовени. Стегнова вена, як правило, співпадала по діаметру з нирковою веною, і, на відміну від іншого аутологічного матеріалу, дозволяла виконати повноцінну реконструкцію. Накладали анастомоз аутовени в бік зовнішньої клубової вени за типовою методикою, після чого формували анастомоз по типу кінець-у-кінець між аутовеною та нирковою веною трансплантату (рисунок 3).

Ще у 2 пацієнтів для елонгації «короткої» вени трансплантату мобілізували та резекували внутрішню клубову вену до розгалуження, знову ж таки накладали анастомоз аутовени в бік зовнішньої клубової вени за типовою методикою з подальшим формуванням міжвенозного анастомозу. У всіх випадках трансплантат поміщали в контралатеральну клубову ямку, артеріальний анастомоз накладали переважно (96%) у кінець внутрішньої клубової артерії (рисунок 4).

Результати дослідження та їх обговорення

Транспозиція клубових вен шляхом мобілізації загальної та зовнішньої клубових вен реципієнта є достатньо простою методикою, що дозволяє безпечно сформувати венозний анастомоз у більшості випадків трансплантації правої нирки в ліву клубову ділянку [5].



Рисунок 3. Анастомоз сегменту стегнової вени в бік клубової вени реципієнта (інтраопераційне фото)



Рисунок 4. Завершена реконструкція "короткої" вени трансплантату нирки (інтраопераційне фото)

Метод «перевернутої» нирки дає змогу легко сформувати венозний анастомоз при задньому розташуванні ниркової вени поруч із зовнішньою клубовою, проте має ряд недоліків, пов'язаних, зокрема, із потенційними уродинамічними порушеннями [6]. Спосіб

подовження ниркової вени трансплантату шляхом використання нижньої порожнистої вени донора є актуальним лише при трупній пересадці нирки. Альтернативою при трансплантації від живого донора може бути елонгація ниркової вени шляхом використання гонадної вени [7], синтетичних протезів [8] чи великої підшкірної вени [9]. Вибір методу видовження «короткої» ниркової вени трансплантату повинен базуватися на інтраопераційній оцінці хірургом, доцільне порівняння віддалених результатів прохідності реконструкцій залежно від використаного аутовенозного матеріалу.

Запропоновані нами вищеописані методи використання стегової та внутрішньої клубової вен дозволили досягнути добрих безпосередніх результатів у всіх описаних випадках реконструкції «короткої» ниркової вени трансплантату. При подальшому спостереженні упродовж 18–66 місяців функція трансплантатів збережена, при дуплексному ультразвуковому контролі венозний відтік не порушений. В одному випадку, не дивлячись на адекватну антитромботичну профілактику, на 10 добу після трансплантації розвинувся тромбоз глибоких вен кінцівки дистальніше зони забору, успішно пролікований консервативно.

Поверхнева стегова та внутрішня клубова вени у більшості випадків геометрично співпадають з нирковою веною трансплантату, що дозволяє забезпечити необхідні параметри венозного відтоку. Технічно забір поверхневої стегової вени чи мобілізація внутрішньої клубової вени не становлять складнощів для досвідченого хірурга. Суттєвим недоліком методик із використанням великої підшкірної та гонадної вен є невідповідність діаметру ниркової вени, їх тонкостінність, які суттєво підвищують ризик стенозу анастомозу та перегину аутовенозного сегменту, що, у свою чергу, може призвести до тромбозу венозної реконструкції та втрати трансплантату. Використання синтетичних судинних протезів у венозній позиції в свою чергу супроводжується підвищеним ризиком як тромботичних, так і інфекційних ускладнень на фоні імуносупресивної терапії.

Висновки

Поверхнева стегова та внутрішня клубова вени реципієнта становлять ефективну та безпечну альтернативу за необхідності реконструкції «короткої» вени трансплантату при пересадці нирки від живого донора.

Peculiarities of the kidney transplant vein reconstruction during living donor transplantation

D. E. Fedoriv², I. I. Kobza¹, R. A. Zhuk¹, Y. I. Yarema²

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Surgery № 2

²CNE LRC «Lviv Regional Clinical Hospital», Department of Vascular Surgery and Transplantation

Abstract

The aim of the study was to evaluate the effectiveness and safety of using the superficial femoral and internal iliac veins of the recipient for the formation of a venous anastomosis during living donor kidney transplantation.

Materials and methods – retrospective analysis of 100 consecutive kidney transplants from a living family donor, which were performed at the Transplant Center of Lviv Regional Clinical Hospital from 2012 to 2020. In transplantation from a living family donor in 3 recipients, the superficial femoral vein was used to lengthen the «short» vein of the graft, and in another 2 patients the internal iliac vein was mobilized and resected before branching. In all cases, the graft was placed in the contralateral iliac fossa. Venous anastomosis was formed with the external iliac vein, arterial was placed at the end of the internal iliac artery.

Results and discussion – good immediate results were obtained in all described cases of reconstruction of the «short» renal vein of the graft. At the subsequent supervision within 18–66 months the function of grafts is kept, at duplex ultrasonic control the venous outflow is not broken. In one case, despite adequate antithrombotic prophylaxis, on the 10th day after transplantation, distal deep vein thrombosis of the extremity developed, and was successfully treated conservatively.

Conclusions - superficial femoral and internal iliac veins of the recipient are an effective and safe alternative for the reconstruction of the «short» vein of the graft during living donor kidney transplantation

Keywords: kidney transplantation, living donor, transplant vein reconstruction, “short” graft vein, superficial femoral vein, internal iliac vein

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation. BRITISH TRANSPLANTATION SOCIETY. (2017) BTS LDKT Guidelines 4th edition consultation draft.
2. Estrada CM, Pérez CG, de Armas GT, Capote PL, de la Concepción GO. (2019) Right renal vein elongation for left renal vein transplantation. RCU; 8 (2).
3. Tamayo EG, Burdine LJ, Giorgakis E and Barone GW. (2019) The Right Renal Vein Extension: Technical Review. Transplant & Plastic Surg, 3(S1): 000S1–001.

-
4. Sanjay K., Guo W., Wei J., Licia A, Lopez, Chirag R, Parikh, Isaac E.H. (2020) MSOutcomes From Right Versus Left Deceased-Donor Kidney Transplants: A US National Cohort Study *Am J Kidney Dis.* May; 75(5): 725–735.
 5. Thu Thi Ngoc Du1, Sinh Ngoc(2019) Vessel Disposition Technique in Kidney Transplantation: Long-term Follow-up at Cho Ray Hospital, Vietnam. *International Journal of Clinical Urology*, Volume 3, Issue 2, December, Pages: 27–35
 6. Zeuschner P., Stöckle M., Peters R., Miller K., Liefeldt L., Halleck F., Budde K., Hennig L., Friedersdorff F. (2021) Does the Side Matter? A Retrospective Cohort Study Comparing Left and Right Pure Laparoscopic Donor Nephrectomies. *Urol Int*; 105:1076–1084/
 7. Mitsuru Tomizawa, Shunta Hori, Nobutaka Nishimura, Chihiro Omori, Yasushi Nakai, Makito Miyake, Tatsuo Yoneda & Kiyohide Fujimoto (2020): Arterial reconstruction using the donor's gonadal vein in living renal transplantation with multiple renal arteries: a case report and a literature review. *BMC Nephrology* volume 21, Article number: 190.
 8. Kandilis A, Di Cocco P, Rajagopa P, Hakim NS (2016) Salvage of a Live-Related Transplant Kidney Using an Interposition Polytetrafluoroethylene Vascular Graft: A Unique Case. *Exp Clin Transplant* 14: 679–681.
 9. Yuki Miyauchi, Terutaka Noda, Noriyoshi Miura, Tadahiko Kikugawa, Takashi Saika (2021) Venous reconstruction using a Y-shaped saphenous vein in kidney transplantation: A report of three cases. *IJU Case Rep.* May; 4(3): 146–149.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 23.12.2021 р.

Отримання позитивної рецензії 17.01.2022 р.

Прийнято до друку / Accepted: 09.07.2022 р.

Воронцова Л. Л.¹, д. мед. н., професор, завідувача кафедри клінічної лабораторної діагностики та лабораторної імунології

Міхеев О. О.¹, к. біолог. н., доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики та лабораторної імунології

Русанов І. В.¹, к. мед. н., доцент кафедри трансплантології, ендокринної хірургії з курсом серцево-судинної хірургії

Ташевська Л. І.², лікар-лаборант-імунолог відділення клінічної та виробничої трансфузіології

¹Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної Освіти Міністерства охорони здоров'я України»

²Запорізька обласна клінічна лікарня

E-mail: zmapo32@gmail.com

Передові лабораторні методи фенотипування та генотипування донора та реципієнта з гістосумісності

Резюме. В огляді викладено імунологічні аспекти проблем, що виникають під час пересадки органів та які завдання лежать перед лабораторною службою до пересадки донорського органу реципієнту і у післяопераційному періоді. Подано існуючі новітні лабораторні методи оцінки генотипу та фенотипу головного комплексу гістосумісності донора та реципієнта. Показано, що технологія Luminex xMAP значно підвищить ефективність роботи імунологічних лабораторій, що обслуговують відділень трансплантацій.

Трансплантація органів – це сучасний високотехнологічний вид медичної допомоги. Він вимагає застосування ефективних діагностичних та прогностичних лабораторних параметрів як на стадії до пересадки, так і в післяопераційному періоді.

Метою нашого огляду є представити існуючі новітні лабораторні методи оцінки генотипу та фенотипу головного комплексу гістосумісності донора та реципієнта.

Процес відторгнення трансплантата обумовлений низкою імунних

реакцій, що лежать в основі імуніопосередкованих запальних захворювань. Головною перешкодою успішної трансплантації є процес відторгнення, коли імунна система реципієнта розпізнає трансплантат як чужорідний та атакує його.

Відторгнення є комплексним процесом, у якому грають роль як клітинний імунітет, так і циркулюючі антитіла [1]. Внесок цих механізмів часто відображає гістологічна картина відторгненого органу.

Найважливіша роль Т-клітин у відторгненні трансплантатів задокументована як у клініці, так і в експериментах на тваринах. Опосередковане Т-клітинами відторгнення зветься клітинним відторгненням, коли відбувається руйнування клітин трансплантата цитотоксичними Т-лімфоцитами CD8+, та розвиваються реакції гіперчутливості уповільненого типу, індуковані активованими хелперними Т-клітинами CD4+ [1–4].

Основні антигенні відмінності між донором та реципієнтом, що призводять до відторгнення трансплантату, обумовлені відмінностями високополіморфних алелей HLA. Т-клітини реципієнта розпізнають антигени трансплантату донора (алогенні антигени, або алоантигени) двома шляхами:

1). прямий шлях розпізнавання полягає в тому, що Т-клітини реципієнта розпізнають алогенні молекули МНС донора на поверхні АПК, присутніх в трансплантаті. Вважають, що дендритні клітини, переносимі реципієнтові разом з трансплантованим органом, є найбільш важливими АПК, що ініціюють відповідь проти трансплантата, оскільки вони експресують на високому рівні не лише молекули МНС класів I і II, але і костимулюючі молекули (наприклад, B7-1 і B7-2). Т-клітини організму-хазяїна «зустрічають» дендритні клітини донора або в трансплантованому органі, або після міграції їх в дренажні лімфовузли. Т-клітини CD8 розпізнають молекули МНС класу I і диференціюються в активні цитотоксичні Т-лімфоцити, здатні знищувати клітини трансплантата за допомогою описаних раніше механізмів. Хелперні Т-клітини CD4 розпізнають алогенні молекули МНС класу II, проліферують і диференціюються в ефекторні Th1-клітини (а можливо, і Th17-клітини). Цитокіни, що секретуються активованими Т-клітинами CD4, запускають реакцію гіперчутливості уповільненого типу в трансплантаті, що призводить до підвищення судинної проникності і місцевого накопичення моноклеарних клітин (лімфоцитів і макрофагів), і трансплантат ушкоджується активованими макрофагами. Пряме розпізнавання алогенних молекул МНС здається парадоксальним, якщо згадати правило рестрикції по власному МНС. Якщо в звичайних умовах розпізнавання Т-клітин обмежене сторонніми пептидами, презентованими власними молекулами МНС, то чому ці клітини повинні розпізнавати сторонні молекули МНС? Можливе пояснення полягає в тому, що алогенні молекули МНС разом з

пов'язаними пептидами імітують комплекси власних молекул МНС з пептидами, які здатні розпізнавати МНС-рестриковані Т-клітини. Таким чином, розпізнавання алогенних молекул МНС є перехресною реакцією Т-клітин, селекційованих для розпізнавання власних молекул МНС і пептидів.

2). У разі непрямого шляху розпізнавання Т-лімфоцити реципієнта розпізнають антигени МНС трансплантата донора після того, як вони презентовані власними АПК реципієнта. Цей процес включає захоплення і процесинг антигенів МНС і інших сторонніх молекул трансплантата АПК реципієнта. Пептиди тканин донора презентуються власними молекулами МНС реципієнта, подібно до будь-яких інших сторонніх пептидів. Таким чином, непрямий шлях схожий з фізіологічним процесингом і презентацією інших сторонніх антигенів (наприклад, мікробних). У непрямому шляху утворюються Т-клітини CD4, які проникають в трансплантат і такі, що розпізнають його антигени, презентовані АПК реципієнта, також проникаючими в трансплантат.

В результаті розвивається реакція гіперчутливості уповільненого типу. Однак цитотоксичні Т-лімфоцити CD8+, які можуть виникнути при непрямому шляху, не здатні безпосередньо розпізнавати та вбивати клітини трансплантату, так як ці цитотоксичні Т-лімфоцити розпізнають антигени трансплантата, що презентовані АПК реципієнта. Отже, коли Т-клітини реагують на трансплантат непрямим шляхом, основним механізмом клітинного відторгнення може бути продукція Т-клітинних цитокінів та гіперчутливість уповільненого типу (IV тип) [5–10].

Таким чином, встановлено, що прямий шлях – основний при гострому відторгненні. У разі прямого шляху розпізнавання антигени МНС класів I і II донора на АПК у трансплантаті (разом з коstimуляторами) розпізнаються цитотоксичними Т-лімфоцитами CD8+ та хелперними Т-клітинами CD4+ відповідно. Клітини CD4+ проліферують і продукують цитокіни (наприклад, IFN- γ), що індукують пошкодження тканин внаслідок місцевої реакції гіперчутливості уповільненого типу [3, 7].

Т-клітини CD8+, що відповідають антигенам трансплантату, диференціюються в цитотоксичні, які вбивають клітини трансплантата.

При непрямому шляху розпізнавання антигени трансплантата захоплюються, процесуються і презентуються АПК реципієнта, що активують Т-клітини CD4+, які ушкоджують трансплантат внаслідок місцевої реакції гіперчутливості уповільненого типу та стимулюють продукцію антитіл В-лімфоцитами.

Хоча Т-клітини відіграють провідну роль у відторгненні трансплантованих органів, антитіла, що утворюються до алоантигенів трансплантатів, також служать важливим фактором відторгнення [3].

Цей процес називають гуморальним відторгненням, він проявляється у двох формах. Надгостре відторгнення відбувається у тих випадках, коли у кровотоку реципієнта присутні преформовані антитіла до антигенів донора. Такі антитіла можуть утворитися у реципієнта після відторгнення трансплантату нирки, що відбулося раніше. Жінки, які багато народжували, і у яких утворилися антитіла анти-HLA до антигенів плода, успадкованих від батька, також мають преформовані антитіла до трансплантата, взятого від чоловіка або дітей, або навіть неспоріднених індивідів з алелями HLA, спільними з алелями чоловіка. Попередня гемотрансфузія може призвести до пресенсибілізації, так як тромбоцити та лейкоцити багаті на антигени HLA, а донор і реципієнт зазвичай не є ідентичними за HLA [6, 9, 11].

За сучасної практики перехресного тестування, тобто дослідження сироватки реципієнта на присутність антитіл до клітин донора, надгостре відторгнення вже не є серйозною клінічною проблемою.

У реципієнтів, попередньо не сенсибілізованих до антиген трансплантата, антигени HLA класів I і II донора здатні викликати продукцію антитіл. Ці антитіла пошкоджують клітини донора різними механізмами, включаючи комплемент-залежну цитотоксичність, запалення та антитілозалежну клітинну цитотоксичність.

Початковою мішенню цих антитіл при відторгненні виявляється судинна система трансплантата. Таким чином, антитіло-залежне гостре гуморальне відторгнення зазвичай проявляється васкулітом, іноді називаємий васкулітом відторгнення [8, 12].

Нирка була першим трансплантованим паренхіматозним органом. До теперішнього часу кількість пересаджених нирок більша, ніж будь-яких інших органів, тому багато з того, що відомо про клінічні та патологічні аспекти пересадки паренхіматозних органів, почерпнуто з дослідження алотрансплантатів нирки.

Реакції відторгнення на підставі морфологічного дослідження та вивчення їх механізмів поділяють на надгострі, гострі та хронічні. Описані далі морфологічні зміни стосуються трансплантатів нирки. Подібні зміни можуть з'явитись у будь-якому іншому васкуляризованому трансплантаті органу [13–15].

Надгостре відторгнення. Таке відторгнення відбувається протягом декількох хвилин або годин після трансплантації. Нирка, що відторгається, швидко стає ціанотичною, плямистою, в'ялою і екскретує всього лише кілька крапель кров'янистої сечі.

У судинній стінці відкладаються Ig та компоненти системи комплементу, викликаючи ураження ендотелію та фібрино-тромбоцитарний тромбоз. В артеріолах, клубочках та перитубулярних капілярах швидко накопичуються нейтрофіли. У міру того, як ці зміни стають інтенсивними та дифузними, капіляри клубочків оклюзуються тромбами, а в стінках артерій розвивається фібриноїдний некроз. Потім кірковий

шар нирки піддається повному некрозу (інфаркту), і таку нирку, що не функціонує, необхідно видаляти [4, 9].

Гостро відторгнення. У пацієнтів за відсутності лікування гостре відторгнення може відбутися протягом декількох днів після трансплантації або наступити раптово через місяці або навіть роки після припинення імуносупресивної підтримки. У пацієнтів можуть домінувати клітинні чи гуморальні механізми відторгнення. Гістологічне дослідження виявило, що гуморальне відторгнення асоційоване з васкулітом, тоді як при клітинному відторгненні має місце виражена інфільтрація мононуклеарними клітинами.

Гостро клітинне відторгнення найчастіше відбувається в перші місяці після трансплантації, і його можуть передбачати клінічні та біохімічні ознаки ниркової недостатності. Гістологічно можна виявити велику інтерстиціальну інфільтрацію мононуклеарними клітинами та набряк, а також помірно виражені інтерстиціальні геморагії. Імуногістохімічне фарбування виявляє Т-лімфоцити CD4+ та CD8+, що експресують Т-клітинні маркери активації, зокрема α -ланцюг рецептора IL-2 [10, 12, 16].

Клубочкові та перитубулярні капіляри містять велику кількість мононуклеарних клітин, які можуть поширюватися в канальці, викликаючи локальний тубулярний некроз. На додаток до пошкодження канальців Т-лімфоцити CD8+ можуть атакувати клітини судинного ендотелію, викликаючи ендотеліїт. Ендотеліальні клітини уражених судин набухають, між ендотелієм та судинною стінкою з'являються лімфоцити. Діагностувати судинне відторгнення важливо з тієї причини, що без супутнього гуморального відторгнення організм пацієнтів добре відповідає на імуносупресивну терапію. Циклоспорин, такролімус – широко застосовуються імуносупресивні препарати, мають нефротоксичний ефект, тому гістологічні зміни, що спостерігаються, накладаються на зміни, викликані відторгненням [5, 7, 10].

Гостре гуморальне відторгнення (васкуліт відторгнення) обумовлено антитілами до антигенів донора і виявляється переважно ураженням кровоносних судин. Воно може набути форми некротизуючого васкуліту з некрозом ендотеліальних клітин, нейтрофільною інфільтрацією, відкладенням Ig, компонентів системи комплементу та фібрину, а також тромбозом. Такі ураження асоційовані з великим некрозом паренхіми нирки. У багатьох випадках васкуліт протікає менш гостро і характеризується помітним потовщенням інтими з проліферацією фібробластів, міоцитів та пінистих макрофагів. Звуження артерійол може спричинити інфаркт або атрофію кіркового шару нирки. Проліферативні судинні ураження імітують артеріосклероз, передбачуваною причиною якого є цитокіни, що викликають проліферацію клітин гладких м'язів судин. Відкладення в алотрансплантаті C4d, продукту розщеплення компонентів системи комплементу, є маркером

гуморального відторгнення, так як C4d утворюється в результаті активації системи комплементу за класичним, антитілозалежним шляхом [3, 4]. Значення діагностики гострого гуморального відторгнення полягає в тому, що дає основу для терапії пацієнтів агентами, що елімінують В-клітини.

Хронічне відторгнення. В останні роки досягнуто значних успіхів у боротьбі з гострим відторгненням за допомогою імуносупресивної терапії та хронічне відторгнення стало основною причиною порушення функцій трансплантату [5]. Клінічно це проявляється прогресуючою нирковою недостатністю (підвищенням рівня креатиніну протягом 4–6 місяців). При хронічному відторгненні переважають судинні зміни, інтерстиціальний фіброз та атрофія канальців із втраченою нирковою паренхімою. Судинні зміни полягають у облітеруючому фіброзі інтими, головним чином кортикальних артеріях. Ці зміни призводять до ішемії нирки зі зникненням гломерул, інтерстиціальним фіброзом, атрофією канальців та зморщуванням ниркової паренхіми. У клубочках може відбуватися рубцювання із дуплікацією базальної мембрани; таку картину іноді називають хронічною гломерулопатією трансплантату. У нирці зазвичай спостерігають інтерстиціальний інфільтрат, що складається з моноклеарних клітин – плазматичних клітин та численних еозинофілів [14, 17–19].

Необхідно відзначити імунологічні особливості підвищення виживання трансплантату.

Сумісність HLA між донором і реципієнтом має неоднакове значення при трансплантації різних паренхіматозних органів. У разі трансплантації нирок результат пересадки суттєво покращується, якщо сумісні всі поліморфні алелі HLA (HLA-A, HLA-B та HLA-DR). Однак сумісність по HLA при пересадці печінки, серця та легенів навіть не перевіряють, оскільки тут першочергового значення набувають інші фактори – анатомічна сумісність, тяжкість захворювання реципієнта та необхідність скоротити термін зберігання органу [2, 7, 9, 20].

За винятком ідентичних близнюків, що експресують ті самі антигени гістосумісності, при всіх інших комбінаціях донору-реципієнту необхідна імуносупресивна терапія [6].

Основний лікарський засіб для імуносупресії – циклоспорин, такролімус, які блокують активацію фактора транскрипції, званого ядерним та активації Т-клітин, необхідного для транскрипції генів цитокінів, зокрема гена, що кодує IL-2 [21].

Для профілактики відторгнення застосовують додаткові компоненти терапії:

- антиметаболіти (азатіоприн, мікофенолові кислоти) використовують також азатіоприн (інгібує розвиток лімфоцитів з клітин-попередників у кістковому мозку),
- гормони стероїди (пригнічують запалення), рапаміцин та мікофе-

нолатмофетил (інгібують проліферацію лімфоцитів), а також моноклональні анти-Т-клітинні антитіла, наприклад, анти-СЕЗ,

- та антитіла до α -ланцюга рецептора IL-2 (CD25), які опсонізують та елімінують клітини та блокують активацію Т-клітин [22–24].

Інший, нещодавно запропонований спосіб ослаблення імунної відповіді на трансплантат полягає у запобіганні генерації костимулюючих сигналів, одержуваних Т-лімфоцитами від дендритних клітин під час ініціальної фази сенсibilізації. Цього можна досягти, попереджаючи взаємодію молекул В7 на дендритних клітинах трансплантату з рецепторами CD28 на Т-клітинах реципієнта, наприклад, за допомогою введення білків, що зв'язують костимулятори В7.

Хоча імуносупресія збільшує виживання трансплантатів, вона пов'язана з певним ризиком. За її сприятливий ефект доводиться розплачуватися підвищенням сприйнятливості до опортуністичних інфекцій, і ця ціна не така вже й мала. Крім того, у пацієнтів існує підвищений ризик розвитку лімфом, індукованих вірусом Епштейна-Барр (EBV), плоскоклітинної карциноми, що викликається вірусом папіломи людини (HPV), та саркоми Капоші [20, 22].

Причиною цих ускладнень, ймовірно, є реактивація латентної вірусної інфекції внаслідок зниження захисної реакції організму. Щоб уникнути небажаних ефектів імуносупресії, робляться великі зусилля щодо розробки методів індукції донор-специфічної толерантності у реципієнтів трансплантатів [7].

Ціль цього підходу – створення змішаного химеризму, коли введені клітини донора живуть в організмі реципієнта. Інший спосіб – ін'єкція регуляторних Т-клітин під час трансплантації та стимуляція смерті алореактивних Т-клітин реципієнта.

Крім нирок трансплантують інші органи, наприклад печінку, серце, легені і підшлункову залозу. Реакція відторгнення трансплантатів печінки не настільки виражена, як на те можна очікувати, виходячи зі ступеня несумісності по HLA. Молекулярна основа такої «привілейованості» невідома [25–27].

На сьогоднішній день, на нашу думку, найбільш просунутим, у лабораторній діагностиці при трансплантації солідних органів є мультипараметричний аналізатор Люмінекс 200 (Luminex 200).

Основні лабораторні тести на генетичну та імунологічну сумісність

- Визначення HLA-генотипу реципієнтів листа очікування за локусами HLA A, B, DR.
- Визначення HLA-генотипу донора з локусів HLA-A, B, Cw, DR, DQ.
- Визначення існуючих HLA-антитіл у реципієнтів листа очікування для постановки прямої перехресної проби (cross-match).
- Посттрансплантаційний моніторинг реципієнта для попередження гострого та хронічного імунологічного відторгнення.

Основні клінічні переваги

- Дозволяє прогнозувати розвиток ранньої реакції відторгнення до появи гістологічно підтвердженого аналізу за допомогою біопсії.
- Дозволяє скоротити кількість інвазивних методів дослідження у кілька разів.
- Дозволяє спрямовувати на трансплантацію високосенсибілізованих реципієнтів (PRA більше 60%), завдяки визначенню профілю донор-специфічних антитіл.
- Дозволяє детектувати комплемент фіксуючі антитіла до антигенів HLA за допомогою виявлення C3d компонента комплексу.
- Дозволяє проводити віртуальний «крос-матч» реципієнтам листа очікування, що дозволяє заздалегідь планувати сумісність із потенційним донором.
- Якісна діагностика на перед- та пост-трансплантаційному етапі є запорукою довгострокового функціонування трансплантату та дозволяє уникнути повторних трансплантацій.

Основні методологічні переваги

- Дозволяє проводити весь комплекс тестів на генетичну та імунологічну сумісність на одній платформі.
- Скорочення часу дослідження.
- Автоматизація процесів генотипування, cross-match та дослідження HLA-антитіл з автоматичною інтерпретацією результатів.
- Можливість зберігати донорський матеріал (клітинний лізат) для подальшого моніторингу антидонорської імунної відповіді у реципієнта.
- Зниження собівартості тесту порівняно з ручними генетичними та імунологічними методами.
- Можливість електронного обміну даними та результатами дослідження з іншими клініками та online консультації з групою технічної підтримки.

Набори для генотипування HLA методом SSO на платформі Luminox 628911

Набір для генотипування Lifecodes HLA-A SSO Typing kit

Набір для генотипування Lifecodes HLA-B SSO Typing kit 50

Набір для генотипування Lifecodes HLA-C SSO Typing kit

Набір для генотипування Lifecodes HLA-DRB1 SSO Typing kit

Набір для генотипування Lifecodes HLA-DQA1/B1 SSO Typing kit

Набори для визначення HLA-антитіл на платформі Luminox

Набір для скринінгу HLA-антитіл Lifecodes LifeScreen Deluxe

Набір для ідентифікації HLA-антитіл 1 класу Lifecodes ID I 24 тести

Набір для ідентифікації HLA-антитіл 2 класу Lifecodes ID II 24 тести

Набір для ідентифікації HLA-антитіл 1 класу з антигенами рекомбінантними

Lifecodes Single Antigen (LSA I)

Набір для ідентифікації HLA-антитіл 2 класу з антигенами рекомбі-
нантними

Lifecodes Single Antigen (LSA II)

Набір для визначення компонента комплементу C3d Lifecodes C3d
Detection

Прикладом урізаного варіанту цієї ж платформи Люмінекс із реа-
гентами LifeCodes є (Immucor):

- Типування будь-яких локусів HLA – A, B, C, DR, DQ, DP
- Скринінг та ідентифікація HLA-антитіл до та після трансплантації
- Результат менше ніж за дві години
- Найнижча вартість тесту з усіх генетичних методик HLA-типування
- Універсальний метод як для поточних типів листа очікування, так

і для експрес типування донора.

Мультиплексний аналіз (multiplex assay) дозволяє одночасно де-
тектувати кілька аналітів щодо одного зразку. Метод мультиплек-
сного аналізу заснований на проточній флуориметрії мікросфер з
полістиролу, маркованих червоними та інфрачервоними флуорофо-
рами, лазерної детекції, цифрової обробки сигналу та традиційної
хімії. Мультиплексні аналізатори дозволяють визначати присутність у
біологічному зразку одразу кількох різних біомолекул одного класу
(ДНК, РНК або білків).

Технологія LumineX xMAP заснована на використанні полістироло-
вих мікросфер (Ø 5,6 мкм). Мікросфери пофарбовані двома чи трьо-
ма флуорофорами у різних співвідношеннях. Це дозволяє отримати
до 500 типів мікросфер, кожна з яких має унікальні спектральні ха-
рактеристики, тобто. має власний «спектральний підпис». На поверх-
ні мікросфер кожного типу розташовані флуоресцентні репортери –
реагенти, що специфічно взаємодіють з досліджуваними маркерами
(аналітами).

Проточні флуориметри LumineX дозволяє зчитувати спектральну
адресу конкретної мікросфери та сигнал репортерного флуорофору,
інтенсивність якого залежить від кількості аналіту, що зв'язався. Сиг-
нал прочитується від кожної індивідуальної мікросфери (за принци-
пом проточної цитометрії). Отримані дані підсумовуються як профілю
аналітів залежно від спектральної адреси конкретної мікросфери і
репортера. Аналіз проводиться у форматі стандартного 96-лункового
планшета з можливістю визначення до 500 аналітів у кожній окремій
лунці планшета. Таким чином, головною перевагою мультиплексного
аналізу на основі технології LumineX xMAP, як альтернативи ІФА, є
можливість визначення безлічі різних аналітів у зразку.

Переваги технології xMAP

- Мультиплексність – одночасне визначення до 500 аналітів в

одному зразку.

- Універсальність – якісний та кількісний аналіз нуклеїнових кислот, білків, вивчення взаємодій рецептор-ліганд, фермент-субстрат, антиген-антитіло та ін, найширший вибір готових тест-систем від провідних світових виробників.
- Висока продуктивність – до 85 000 тестів на годину.
- Гнучкість – можливість самостійного формування панелей для конкретних завдань.
- Відтворюваність результатів – застосування суспензії з 2500 мікросфер забезпечує надійність даних.
- Інформативність – аналіз результатів у режимі реального часу.
- Економічність – мінімальний обсяг зразка (20 мкл), зниження трудових ресурсів та часу аналізу, економічне витрачання реагентів.
- Спрощений аналіз результатів – завдяки застосуванню програмного забезпечення xPONENT 3.1.
- Підвищення ефективності роботи лабораторії завдяки економії часу, трудових витрат, реагентів та витратних матеріалів.

Advanced laboratory methods of donor and recipient phenotyping and genotyping for histocompatibility

L. L. Vorontsova ¹, O. O. Miheev ¹, I. V. Rusanov ¹, L. I. Tashevska ²

¹SI «Zaporizhia medical academy of post-graduate education Ministry of health of Ukraine»

²Zaporizhia region clinical hospital

Abstract. The review outlines the immunological aspects of the problems that arise during organ transplantation and what tasks lie before the laboratory service before the transplantation of the donor organ to the recipient and in the postoperative period. The existing modern laboratory methods for assessing the genotype and phenotype of the main histocompatibility complex of the donor and the recipient are presented. Luminex xMAP technology has been shown to significantly increase the efficiency of immunology laboratories serving transplant departments.

Keywords: transplantation, laboratory tests, major histocompatibility complex, phenotyping, genotyping.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Akalin E. Intravenous immunoglobulin induction treatment in flow cytometry cross-match-positive kidney transplant recipients / Akalin E., Bromberg J.S. // Hum Immunol. – 2005. – № 4 (66). – P. 359–363.
2. Intravenous immunoglobulin treatment in a kidney transplant patient with chronic allograft nephropathy / [Akalin E., Sehgal V., Murphy B. et al] // Transplantation. – 2005. – №2(79). – P. 257–258.
3. Arnold M.L. Anti-HLA class II antibodies in kidney retransplant patients / Arnold M.L., Pei R., Spriewald B., Wassmuth R. // Tissue Antigens. – 2005 – №4(65). – P. 370–378.
4. Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy / [Barker J.N., Weisdorf D., DeFor T. E. et al] // Blood. – 2005 – №3(105). – P. 1343–1347.
5. Syngeneic living-donor liver transplantation for hemangioendothelioma: a clinical model for studying liver regeneration / [Cillo U., Vitale A., Brolese A. et al] // Am J Transplant. – 2005. – №9(5). – P. 2309–2314.
6. Acute and hyperacute humoral rejection in kidney allograft recipients treated with anti-human thymocyte antibodies / [Colovai A.I., Vasilescu E.R., Foca-Rodi A. et al] // Hum Immunol. – 2005. – № 5 (66). – P. 501–512.
7. Diagnosis of Transfusion-Related Acute Lung Injury: TRALI or Not TRALI? / Fontaine M.J., Malone J., Mullins F.M., Grumet F.C. // Ann Clin Lab Sci. – 2006. – №1(36). – P. 53–58.
8. Abnormal B-cell regulation in highly sensitized patients with sustained serum levels of antibody to HLA class I antigens. / [Hack N., Angra S., McKnight T.L., et al] // Transplantation. – 2005 – № 9(80). – P. 1226–1232.

9. Multiplex single nucleotide extension: a robust and high throughput method for HLA-A locus typing / [Han M., Tan Y.Q., Zhang Y., et al]// Human Immunology. – 2003. – №12(64). – P. 1111–1122.
10. Frequency and clinical implications of development of donor-specific and non-donor-specific HLA antibodies after kidney transplantation / [Hourmant M., Cesbron-Gautier A., Terasaki P.I., et al]// J Am Soc Nephrol. – 2005. – №9 (16). – P. 2804–2812.
11. Results from a human renal allograft tolerance trial evaluating T-cell depletion with alemtuzumab combined with deoxyspergualin. / [Itoh Y., Mizuki N., Shimada T., et al]// Immunogenetics. – 2005. – №10 (57). – P. 717–729.
12. Results from a human renal allograft tolerance trial evaluating T-cell depletion with alemtuzumab combined with deoxyspergualin. Transplantation / [Kirk A.D., Mannon R.B., Kleiner D.E. et al]// Transplantation. – 2005. – №8 (80). – P. 1051–1059.
13. Human leukocyte antigen antibodies and human complement activation: role of IgG subclass, specificity, and cytotoxic potential / [Miao K.R., Pan Q.Q., Xue M. et al]. // Transplantation. – 2004 – №7 (8). – P. 995–1001.
14. A novel HLA allele, DRB1*1609, identified in the Chinese Han population / [Miao K.R., Pan Q.Q., Xue M. et al] // Tissue Antigens. – 2005. – №3 (66). – P. 248–250.
15. Characterization of a novel DRB1*14 allele (DRB1*1449) in the Han-Chinese population. / [Miao K.R., Xue M., Zhou X.Y. et al] // Int J Immunogenet. – 2006. – №1 (33). – P. 33–35.
16. Serial ten-year follow-up of HLA and MICA antibody production prior to kidney graft failure. / [Mizutani K., Terasaki P., Rosen A., et al] // Am J Transplant. – 2005. – №9 (5). – P. 2265–2272.
17. Prevalence of HLA Antibodies and Its Impact on Graft Function in a Group of Kidney Transplant Recipients: A Cross-Sectional Study / [Morales-Buenrostro L.E., Buzo-Romero J.M., de Leo C., Lopez M., et al]// Transplant Proc. – 2006 -- №3 (38). – P. 899–902.
18. Onizuka M. HLA typing and transplantation / Onizuka M., Yoshikawa E., Inoko H.// Nippon Rinsho. – 2005 – №11 (63). – P. 1945–1949.
19. A case of acute humoral rejection in liver transplantation: successful treatment with plasmapheresis and mycophenolate mofetil. / [Rostron A., Carter V., Mutunga M., et al]// Transpl Int. – 2005. – №11 (8). – P. 1298–1301.
20. Mycophenolic mofetil reduces the HLA antibody response of children to valved allograft implantation / [Shaddy R.E., Fuller T.C., Anderson J.B. et al] // Ann Thorac Surg. – 2004. – №5 (77). – P. 1734–1739.
21. HLA class I null alleles and new alleles affect unrelated bone marrow donor searches. / [Smith D.M., Baker J.E., Gardner W.B. et al]// Tissue Antigens. – 2005. – №2 (66). – P. 93–98.
22. A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody / [Stegall M.D., Gloor J., Winters J.L. et al]// Am J Transplant. – 2006. – №2(6). – P. 346–351.
23. Recipients of blood from a donor with multiple HLA antibodies: a lookback study of transfusion-related acute lung injury / Toy P., Hollis-Perry KM., Jun J., Nakagawa M. // Transfusion. – 2004. – №12 (44). – P. 1683–1688.
24. Allelic polymorphism in introns 1 and 2 of the HLA-DQA1 gene. / [Voorter C.E., de Groot N.G., Meertens C.M. et al]// Tissue Antigens. – 2005. – №1 (65). – P. 56–66
25. Watanabe J. IVIG and HLA antibodies. Evidence for inhibition of complement activation but not for anti-idiotypic activity. Identification of a new HLA-B*56 variant, B*5614 / Watanabe J., Scornik J.C. // Tissue Antigens. – 2005 – №3(65). – P. 278–279.
26. Zachary A.A. Factors associated with and predictive of persistence of donor-specific antibody after

treatment with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin. / Zachary A.A., Montgomery R.A., Leffell M.S.// Hum Immunol. – 2005 – №4 (66). – P. 364–370.

27. Development of posttransplant antidonor HLA antibodies is associated with acute humoral rejection and early graft dysfunction / [Zhang Q., Liang L.W., Gjertson D.W.et al]// Transplantation. – 2005. – № 5 (79). – P. 591–598.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 28.04.2022 р.

Отримання позитивної рецензії 10.05.2022 р.

Прийнято до друку / Accepted: 09.07.2022 р.

Никоненко О. С., доктор медичних наук, професор, академік НАМН України, чл.-корр.

НАН України, ректор

Поліщук Д. В., кандидат медичних наук, асистент

Наконечний С. Ю., кандидат медичних наук, доцент

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»

Ефективність кардіоресинхронізуючої електростимуляції в лікуванні хронічної серцевої недостатності при дилатаційній міокардіопатії з блокадою лівої ніжки пучка Гіса

Резюме.

Мета роботи: вивчити результати використання кардіоресинхронізуючої електростимуляції у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією з повною блокадою лівої ніжки пучка Гіса, що також може розглядатись як «міст» до трансплантації серця.

Матеріали та методи. З 2017 р. по 2021 р. було імплантовано 16 приладів для проведення кардіоресинхронізуючої електрокардіостимуляції, з яких – 3 з функцією кардіовертера-дефібрлятора. Пацієнти мали вік від 36 до 72 років, чоловіків – 12, жінок – 4. Хронічна серцева недостатність відповідала IV функціональному класу NYHA.

Для вивчення параметрів якості життя до операції та через 3, 6, та 12 місяців після імплантації використовувався опитувальник SF-36.

Методом трансторакальної ехокардіоскопії оцінювались показники центральної гемодинаміки: кінцевий діастолічний об'єм, кінцевий систолічний об'єм, фракція викиду лівого шлуночка за Сімпсоном, величини систолічного тиску в легеневій артерії, індекс маси міокарду лівого шлуночка.

Пацієнтам перед операцією та через 3, 6, 12 місяців після, проводився тест з 6-хвилинною ходьбою, під час якої оцінювалась дистанція, яку пацієнт проходив в спокійному темпі по рівній поверхні.

Результати дослідження. Для всіх пацієнтів до операції були характерними низькі параметри життєдіяльності, що було пов'язане з низькою толерантністю до незначного фізичного навантаження і як наслідок – зниження соціальної активності.

Протягом року після імплантації у 2/3 пацієнтів спостерігались приріст фізичної активності та зменшення обмежень життєдіяльності внаслідок підвищення працездатності та значного зменшення втомлюваності.

Через 6 місяців після початку кардіоресинхронізуючої електростимуляції відмічалось збільшення фракції викиду лівого шлуночка з $27,3 \pm 3,8$ до $44,5 \pm 3,7\%$, а наприкінці 12 місяця дослідження складала $45,2\%$.

Через 12 місяців спостерігалось позитивне зменшення кінцевого діастолічного об'єму з $265,2 \pm 14,7$ до $191,3 \pm 14,4$ мл, зменшення кінцевого систолічного об'єму з $148,2 \pm 3,4$ до $94,2 \pm 3,7$ мл. Систолічний тиск в легеневій артерії за 12 місяців після операції знизився з $30,3 \pm 4,1$ до $23,2 \pm 3,5$ мм рт. ст.

Виявлене достовірне зниження індексу маси міокарду лівого шлуночка зі $189,6 \pm 5,1$ до $150,4 \pm 5,2$ за 6 місяців, наприкінці 12 місяця складало $151 \pm 4,7$.

При проведенні тесту з 6-хвилинною ходьбою через 3 місяці після операції відмічалось збільшення дистанції з 189 ± 17 до 241 ± 15 м. Через 6 місяців його середнє значення складало 277 ± 16 м, через 12 місяців – 280 ± 14 м.

Висновок. Кардіоресинхронізуюча електростимуляція супроводжується ефективним обратним ремоделюванням міокарда та є ефективним засобом лікування хронічної серцевої недостатності у пацієнтів з повною блокадою лівої ніжки пучка Гіса, це дає підставу розглядати кардіоресинхронізуючу електростимуляцію як «міст» до ортотопічної трансплантації серця для певної групи пацієнтів.

Ключові слова: кардіоресинхронізуюча електростимуляція, хронічна серцева недостатність, дилатаційна кардіоміопатія, блокада лівої ніжки пучка Гіса.

Вступ

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є клінічним синдромом, що складається з основних симптомів задишки, набряків та втоми внаслідок структурних та/або функціональних аномалій серця [1]. Поширеність ХСН збільшується з віком: приблизно від 1% для осіб у віці ≤ 55 років, до $\geq 10\%$ для осіб у віці старше 70 років. Серед госпіталізованих пацієнтів з ХСН близько 50% мають фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) $\leq 40\%$ [1]. Після діагностики ХСН 5-річне та 10-річне виживання становила 50% та 10% відповідно [2]. ХСН з блокадою лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ) у пацієнтів дилатаційною міокардіопатією (ДКМП) призводить до більш швидкого прогресування серцевої недостатності через аномальний перерозподіл напруги міокардіальних волокон. Медикаментозна терапія у таких ситуаціях є неефективною [3]. Серцева ресинхронізуюча терапія (СРТ) є ефективним методом лікування пацієнтів з ХСН та БЛНПГ. Декілька контрольованих клінічних випробувань продемонстрували як гостру гемодинамічну, так і довгострокову функціональну користь СРТ [3].

Згідно рекомендацій по проведенню постійної електрокардіостимуляції, що були прийняті в Європі та США, проведення кардіоресинхронізуючої терапії пацієнтам з синусовим ритмом, ФВ ЛШ $\leq 35\%$, тривалістю комплексу QRS ≥ 150 ms з морфологією БЛНПГ розглядається у рамках показань ІА класу поряд з використанням інгібіторів ангіотензин-перетворюючого фермента (АПФ), калійзберігаючих

діуретиків, β -адреноблокаторів [1, 4].

Встановлено, що у пацієнтів з ХСН після імплантації кардіоресинхронізуючих пристроїв (КРСП) відмічалось зменшення функціонального класу (ФК) ХСН, що супроводжувалось покращенням переносимості фізичного навантаження, показників центральної гемодинаміки, зменшенням числа госпіталізації [5].

Ефективність та економічність різних методів лікування оцінюється не тільки по критеріям виживаності і тривалості життя, а й по спеціальним показникам якості життя (ЯЖ). Загально визнано, що якість життя є багатомірним інтегральним поняттям і відображає вплив захворювання і лікування на благополуччя пацієнта [6,7]

Мета роботи: вивчити результати використання кардіоресинхронізуючої електростимуляції у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією з повною блокадою лівої ніжки пучка Гіса, що також може розглядатись як «міст» до трансплантації серця.

Матеріали та методи. З 2017 р. по 2021 р. в клініці було імплантовано 16 приладів для виконання кардіоресинхронізуючої електрокардіостимуляції, з яких – 3 з функцією кардіовертера-дефібрільатора. Пацієнти мали вік від 36 до 72 років, чоловіків – 12, жінок – 4. Не дивлячись на оптимальну медикаментозну терапію, ХСН відповідала IV функціональному класу NYHA. Всі пацієнти мали синусний ритм, ФВ ЛШ $\leq 35\%$, тривалість комплексу QRS 130 – 150 ms з морфологією БЛНПГ. У 12-ти пацієнтів (75%) ХСН була обумовлена ДКМП з ПБЛНГ, у 4-х хворих (25%) ДКМП з ПБЛНГ супроводжувалась хронічною ішемічною хворобою серця (ХІБС), перебіг якою призвів до необхідності проведення стентування однієї коронарної артерії двом пацієнтам.

Методика операції. Імплантацію КРСП виконували по стандартній методиці бівентрикулярної стимуляції. В серце встановлювались три електрода: передсердний електрод – в область вухка правого передсердя, шлуночкові електроди – в область міжшлуночкової перегородки в правому шлуночку або його верхівку та в латеральну вену серця для стимуляції лівого шлуночка в зоні максимальної електро-механічної затримки скорочення.

Операція проводиться під місцевим знеболенням. В лівій підключичній області виконувався розріз шкіри до 5см в довжину. Після пункції підключичної вени електроди імплантувались в праві відділи серця. Найбільш відповідальний та кропіткий етап операції – введення лівошлуночкового електрода через коронарний синус в латеральну вену серця після проведення агіографічного дослідження коронарного синуса та венозної системи серця з метою вивчення анатомії коронарного синуса та вен, для того щоб виявити вену в котру має бути встановленим електрод. При неможливості катетеризації

коронарного синуса лівошлуночкова стимуляція виконувалась після лівобічної торакотомії та фіксації епікардіального електрода до задньо-базальної поверхні лівого шлуночка.

Проксимальні кінці електродів під'єднувались безпосередньо до стимулятора, останній імплантувався в підшкірно-жирову клітковину лівої підключичної області.

Для вивчення параметрів якості життя до операції та через 3, 6, та 12 місяців після імплантації КРСП використовувався опитувальник SF-36, що складався з 36 питань, які відповідали наступним 8 критеріям: 1) фізична активність (ФА); 2) роль фізичного навантаження (ФН) в обмеженні життєдіяльності; 3) біль (Б); 4) загальне здоров'я (ЗЗ); 5) життєздатність (ЖЗ); 6) соціальна активність (СА); 7) роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (РЕ); 8) психічне здоров'я.

Критерії 1–4 характеризують стан фізичного здоров'я, критерії 5–8 відображають стан емоційного (психічного здоров'я).

У всіх хворих, що були включені у дослідження, до та після 3, 6 і 12 місяців імплантації КРСП методом трансторакальної ехокардіоскопії (ЕХО-КС) оцінювались показники центральної гемодинаміки. Трансторакальна ЕХО-КС проводилась на обладнанні ACUSON (США). Обстеження виконувалось в М-2D режимі з режимом кольорового доплерівського картування кровотока. ЕХО-КС проводилось в положенні хворого лежачи на лівому боці за загально прийнятою методикою. В дослідженні аналізувались загальноновизнані параметри: кінцевий діастолічний об'єм (КДО), кінцевий систолічний об'єм (КСО), фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) за Сімпсоном, величини систолічного тиску в легеневій артерії, індекс маси міокарду лівого шлуночка (ІММЛШ).

Пацієнтам перед імплантацією КРСП та через 6, 12 місяців після операції проводився тест з 6-хвилинною ходьбою.

Результати дослідження. Термін спостереження за хворими складав 12 місяців. У 15 пацієнтів впродовж всього періоду на ЕКГ зберігався синусний ритм з передсердно-синхронізованою симультанною бі-вентрикулярною стимуляцією. Тривалість комплексу QRS зберігалась від 110 до 120 ms.

Один пацієнт помер через 6 місяців після імплантації КРСП внаслідок того, що через 3 місяці після операції розвинулась тахі-форма фібриляції передсердь з втратою бівентрикулярної стимуляції шлуночків, на ЕКГ «повернулась» морфологія комплексу QRS з повною БЛНПГ, знизилась ФВ ЛШ до 25% та швидко прогресувала серцево-судинна недостатність.

Найнижчі параметри якості життя до імплантації КРСП стосувались фізичних проблем в повсякденній життєдіяльності, загального здоров'я та емоційних проблем. 14 (87,7%) пацієнтів мали значні обмеження у виконанні звичайної повсякденної роботи в побуті.

Фізичний біль знижував якість життя у 2 (12,5%) пацієнтів, причиною була стенокардія.

Стан загального здоров'я оцінювали як «незадовільне» 2/3 пацієнтів, вони не відмічали суттєвих змін в самопочутті за останній рік перед імплантацією КРСП. Не дивлячись на оптимальну терапію ХСН вони відзначали негативну динаміку.

Для всіх пацієнтів з ХСН були характерними низькі параметри життєдіяльності, що було пов'язане з низькою толерантністю до фізичного навантаження і як наслідок – зниження соціальної активності.

Протягом року після імплантації КРСП у 2/3 пацієнтів спостерігались приріст фізичної активності та зменшення обмежень життєдіяльності внаслідок підвищення працездатності та значного зменшення втомлюваності.

Результати дослідження динаміки показників центральної гемодинаміки. Зміна показників якості життя супроводжувалось позитивною динамікою показників центральної гемодинаміки по даним ЕХО-КС.

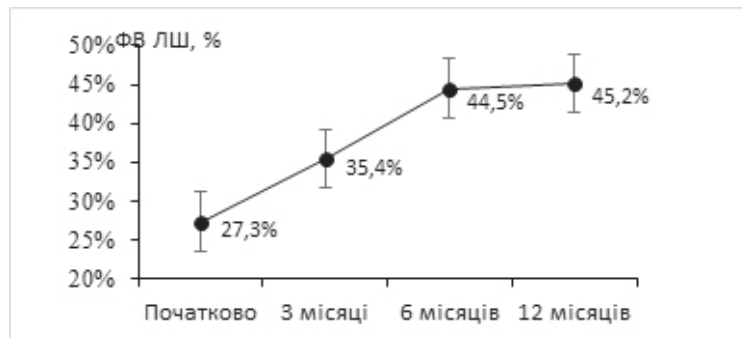


Рисунок 1. Динаміка приросту ФВ ЛШ (%)

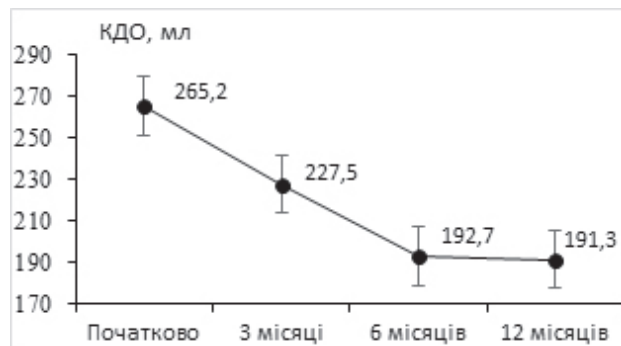


Рисунок 2. Динаміка зменшення КДО (мл)

Вже через 3 місяці після імплантації КРСП відмічалось збільшення ФВ ЛШ з $27,3 \pm 3,8$ до $35,4 \pm 3,5\%$, через 6 місяців збільшилась до $44,5 \pm 3,7\%$ в порівнянні з початковим значенням ($p=0,05$), а наприкінці 12 місяця дослідження складала $45,2\%$ (рис. 1).

Позитивне зменшення КДО з $265,2 \pm 14,7$ мл до $227,5 \pm 13,8$ мл спостерігалось на 3 місяці та продовжувалось до 6 місяця – $192,7 \pm 14,4$ мл (в порівнянні з початковим значенням $p=0,001$), через 12 місяців КДО дорівнювало $191,3 \pm 14,4$ мл (рис. 2).

Через 3 місяці після операції позитивно зменшився КСО з $148,2 \pm 3,4$ до $115,3 \pm 3,1$ мл, на 6 місяці спостерігалось подальше зменшення до $95,8 \pm 3,8$ мл ($p=0,001$ в порівнянні з початковим значенням), через 12 місяців КСО дорівнював $94,2 \pm 3,7$ мл (рис. 3).

Систолічний тиск в ЛА за 3 місяці після імплантації КРСП знизився з $30,3 \pm 4,1$ до $27,4 \pm 4,3$ мм рт. ст., а за 6 місяців – до $24,6 \pm 3,8$ мм рт. ст. (в порівнянні з початковим значенням $p=0,1$), а через 12 місяців складав $23,2 \pm 3,5$ мм рт. ст. (рис. 4).

За 3 місяця спостереження виявлене зниження індексу маси міокарду лівого шлуночка (ІММ ЛШ) зі $189,6 \pm 5,1$ до $166,3 \pm 4,7$, на 6

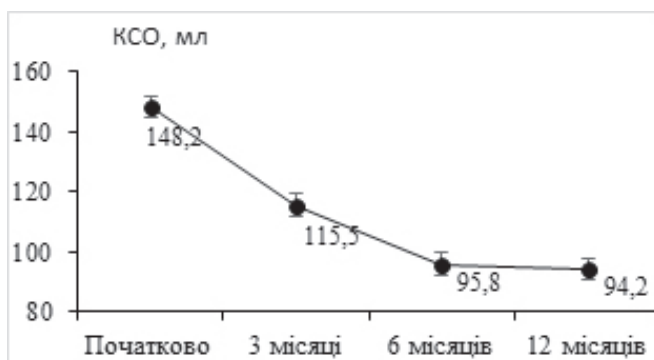


Рисунок 3. Динаміка зменшення КСО (мл)

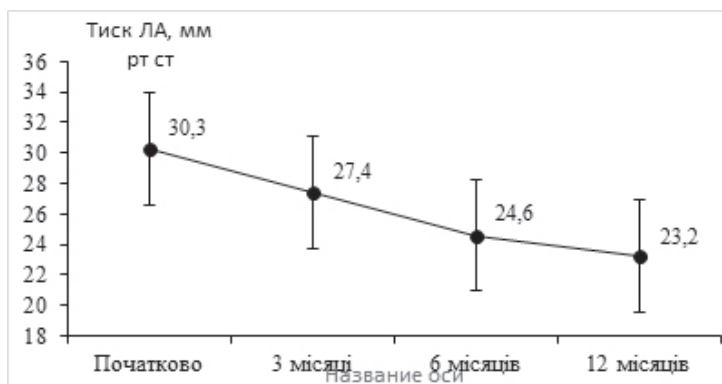


Рисунок 4. Динаміка змін тиску в ЛА (мм рт. ст.)

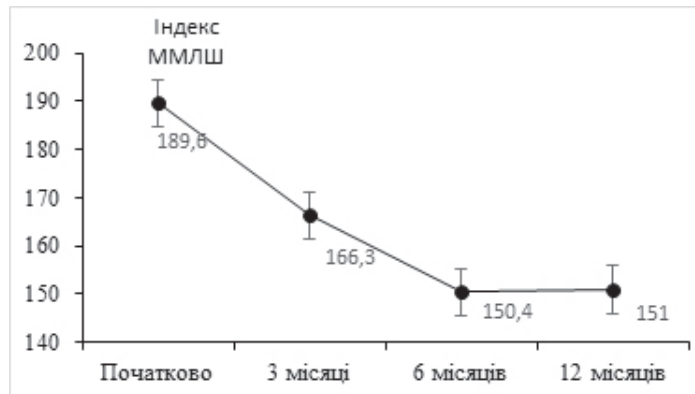


Рисунок 5. Динаміка змін ІММ ЛШ

місяці ІММ ЛШ знизився до $150,4 \pm 5,2$ (в порівнянні з початковим значенням $p=0,001$), наприкінці 12 місяця складало $151 \pm 4,7$ (рис 5).

Слід зазначити, що через 12 місяців після імплантації КРСП статистично значущих змін показників, що досліджувались, в порівнянні з 6-місячним періодом не спостерігалось. Середнє значення ФВ ЛШ було $45,2 \pm 4,3\%$ ($p \geq 0,05$), КДО – $191,3 \pm 14,4$ мл ($p \geq 0,05$), КСО – $94,2 \pm 3,7\%$ ($p \geq 0,05$), систолічний тиск в ЛА $23,2 \pm 3,5$ мм рт. ст. ($p \geq 0,05$). ІММ ЛШ $151,1 \pm 4,7\%$ ($p \geq 0,05$). Тим не менш їх значення в порівнянні з доопераційним рівнем свідчили про достовірне зворотнє ремоделювання міокарда (рисунки 1–5).

При проведенні тесту з 6-хвилинною ходьбою через 3 місяці після імплантації КРСП відмічалось збільшення дистанції з 189 ± 17 до 241 ± 15 м ($p=0,01$). Через 6 місяців його середнє значення дорівнювало 277 ± 16 м, через 12 місяців – 280 ± 14 м (в порівнянні з 6 місячним значенням $p \geq 0,05$).

Обговорення

У пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією скорочувальна функція міокарда пригнічується через різні клітинні та позаклітинні біохімічні порушення, розвиток БЛНПГ викликає асинхронне скорочення ЛШ, і це незалежно сприяє подальшому погіршенню глобальної систолічної функції міокарда, прогресуванню серцевої недостатності [8]. Лівошлуночкова диссинхронія, збільшує ризик раптової серцевої смерті (РСС) [9]. Деякі дослідження показали, що диссинхронія лівого шлуночка була пов'язана з більш вираженими порушеннями регіонарної перфузії міокарда та симпатичної активності, що також збільшує ризик РСС [10,11]. Механічна диссинхронія, яка часто

спостерігається у пацієнтів з подовженим комплексом QRS, не тільки призводить до неефективної насосної функції, але також є причиною аномального розтягування стінки та ремоделювання лівого шлуночка, що ще більше погіршує функцію систоли [12].

В нашому дослідженні аналіз загального стану здоров'я оцінювали як «незадовільне» у 2/3 наших пацієнтів з дилатаційною міокардіопатією, ФВ ЛШ була $27,3 \pm 3,8$, вони не відмічали суттєвих змін у самопочутті за останній рік, незважаючи на оптимальну терапію вони відзначали негативну динаміку. Для всіх пацієнтів були характерними низькі параметри життєдіяльності, що було пов'язане з низькою толерантністю до незначного фізичного навантаження і як наслідок – зниження соціальної активності.

Серцева ресинхронізуюча терапія (СРТ) є стандартною терапевтичною стратегією для пацієнтів із симптомною ХСН із БЛНПГ [1, 13]. У порівнянні з оптимальною фармакологічною терапією, численні дані клінічних випробувань підтвердили, що найкращі результати спостерігаються після застосування СРТ – полегшуються симптоми захворювання і підвищується переносимість фізичних навантажень, покращується якість життя [14,15]. Ці переваги в основному пов'язані з покращенням центральної гемодинаміки, ремоделюванням міокарда, що ми також спостерігали у наших пацієнтів вже через 3 місяці після операції.

В нашому дослідженні після імплантації КРСП за результатами опитувальника SF-36 ми виявили статистично достовірне покращення якості життя за рахунок приросту фізичної активності, підвищення працездатності, та значного зменшення втомлюваності. Сукупне покращення спостерігалось за 8 критеріями Міннесотського опитувальника [16].

Ми також відмітили позитивні зміни систолічної функції лівого шлуночка після оцінки її методом ЕХО-КС, підвищення толерантності до фізичного навантаження, верифіковані під час динамічної оцінки результатів теста з 6-хвилинної ходьби, лежать в основі покращення якості життя цієї категорії пацієнтів.

Ми спостерігали, що у порівнянні з початковим станом впродовж 12 місяців кардіоресинхронізуючої терапії зменшився КСО на 36,5%, КДО – на 27,3%, тиск в ЛА – на 23,4%, зменшився індекс маси міокарда ЛШ на 20,2% . Приріст ФВ ЛШ на 40 % від початкового рівня, що демонструє достовірні показники зворотнього ремоделювання серця. Відновлення завдяки КРСП синхронної роботи камер серця призводить до позитивних змін центральної кардіогемодинаміки, що узгоджується з даними літератури [17].

Таким чином, аналіз даних об'єктивних методів дослідження та аналіз опитувальника свідчать, що у строки до 6 місяців після КРСП виявляється стійка позитивна динаміка, відбувається ремоделювання

міокарда, що зберігається до 12 місяців.

Висновки

Після імплантації КРСР пацієнтам з ДКМП, БЛНПГ та систолічною дисфункцією лівого шлуночка за результатами опитувальника SF-36 виявлене достовірне покращення якості життя, найбільш високі показники прийшлися на 6–12 місячний період спостереження.

Основною причиною збільшення толерантності до фізичного навантаження та покращення якості життя є приріст ФВ ЛШ, зменшення КДО, КСО, ІММ ЛШ та тиску в ЛА завдяки синхронній бівентрикулярній стимуляції.

Ресинхронізуюча бівентрикулярна електрокардіостимуляція є ефективним засобом лікування ХСН у пацієнтів з повною блокадою лівої ніжки пучка Гіса, тривалістю QRS 130–150 ms та може розглядатись як «міст» до ортотопічної трансплантації серця.

The effectiveness of cardioresynchronizing electrostimulation in the treatment of chronic heart failure in dilated cardiomyopathy with a blockage of the left leg of the bundle of His

O. S. Nikonenko, D. V. Polishchuk, S. Y. Nakonechny

Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine

Abstract.

The purpose of the work: to study the results of the use of cardioresynchronizing electrostimulation in patients with dilated cardiomyopathy with a complete blockage of the left leg of the bundle of His, which can also be viewed as a "bridge" for heart transplantation.

Materials and methods. From 2017 to 2021, 16 devices for cardioresynchronizing electrocardiostimulation were implanted, of which 3 with the function of a cardioverter defibrillator. Patients ranged in age from 36 to 72, 12 men and 4 women. Chronic heart failure corresponded to the IV functional class NYHA. To study the parameters of quality of life before the operation and 3, 6, and 12 months after the implantation, the SF-36 questionnaire was used. The method of transthoracic echocardiography was used to evaluate the indicators of central hemodynamics: the final diastolic volume, the final systolic volume, the left ventricular ejection fraction according to the Simpson formula, the value of systolic pressure in the pulmonary artery, the myocardial mass index of the left ventricle. Patients were tested with a 6-minute walk before the surgery and 3, 6, 12 months after it; during test the distance was assessed, which the patient covered at a calm pace on a flat surface.

The results of the study. All patients before the operation had low parameters of vital activity, which was associated with their low tolerance to even modest physical activity and, as a result, a decrease in social activity. Within a year after implantation, 2/3 of the patients experienced an increase in physical activity and a decrease in life limitations due to their improved performance and a significant decrease in fatigue. Six months after the start of cardioresynchronizing electrostimulation, there was an increase in the left ventricle ejection fraction from 27.3 ± 3.8 to $44.5 \pm 3.7\%$, and at the end of the 12th month of the study it was 45.2%. After 12 months, there was a positive decrease in the final diastolic volume from 265.2 ± 14.7 to 191.3 ± 14.4 ml, and a decrease in the final systolic volume from 148.2 ± 3.4 to 94.2 ± 3.7 ml. Systolic pressure in the pulmonary artery in 12 months after the surgery decreased from 30.3 ± 4.1 to 23.2 ± 3.5 mmHg. A significant decrease in the index of myocardial mass of the left ventricle was detected from 189.6 ± 5.1 to 150.4 ± 5.2 after 6 months, and at the end of the 12th month it was 151 ± 4.7 . During the test with a 6-minute walk 3 months after the operation, there was an increase in distance from 189 ± 17 to 241 ± 15 m. After 6 months, the average distance was 277 ± 16 m, and after 12 months it was 280 ± 14 m.

Conclusion. Cardioresynchronizing electrostimulation causes effective reverse remodeling of the myocardium and is an effective treatment for chronic heart failure in patients with com-

plete blockade of the left leg of the bundle of His, this gives grounds to consider cardioresynchronization electrostimulation as a "bridge" to orthotopic heart transplantation for a certain group of patients.

Keywords: cardioresynchronization electrostimulation, chronic heart failure, block of the left leg of the bundle of His, dilated cardiomyopathy.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Theresa A. McDonagh, Marco Metra, Mariana Adamo, et al. (2021) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*;42:3599–3726.
2. Roger VL. (2013) Epidemiology of heart failure. *Circ Res*;113:646–59.
3. Ole A Breithardt 1, Christoph Stellbrink, Lieven Herbots, Piet Claus, Anil M Sinha, Bart Bijnens, Peter Hanrath, George R Sutherland. (2003) Cardiac resynchronization therapy can reverse abnormal myocardial strain distribution in patients with heart failure and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* Aug 6;42(3):486–94.
4. Michael Glikson, Jens Cosedis Nielsen, Mads Brix Kronborg et al. (2021) ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA)/ European Heart Journal; 42; 3427–3520
5. Khazanie P, Hammill BG, Qualls LG, Fonarow GC, Hammill SC, Heidenreich PA et al. (2014) Clinical Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy Versus Medical Therapy Alone Among Patients With Heart Failure: Analysis of the ICD Registry and ADHERE. *Circulation: Heart Failure*;7(6):926–34.
6. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T et al. (2004) Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *New England Journal of Medicine*;350(21):2140–50
7. Khazanie P, Hammill BG, Qualls LG, Fonarow GC, Hammill SC, Heidenreich PA et al. (2014) Clinical Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy Versus Medical Therapy Alone Among Patients With Heart Failure: Analysis of the ICD Registry and ADHERE. *Circulation: Heart Failure*;7(6):926–34.
8. Fukuda K, Kanazawa H, Aizawa Y, et al. (2015) Cardiac innervation and sudden cardiac death. *Circ Res*;116:2005–19.
9. Hage FG, Aggarwal H, Patel K, et al. (2014) The relationship of left ventricular mechanical dyssynchrony and cardiac sympathetic denervation to potential sudden cardiac death events in systolic heart failure. *J Nucl Cardiol: official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*;21:78–85.
10. Piccini JP, Horton JR, Shaw LK, et al. (2008) Single-photon emission computed tomography myocardial perfusion defects are associated with an increased risk of all-cause death, cardiovascular death, and sudden cardiac death. *Circ Cardiovasc Imaging*;1:180–8.
11. Gimelli A, Liga R, Genovesi D, et al. (2014) Association between left ventricular regional sympathetic denervation and mechanical dyssynchrony in phase analysis: a cardiac CZT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*;41:946–55.

-
12. Ali Oto. (Oct 2005) Resynchronisation therapy versus pharmacological therapy in the main indications of resynchronisation. An article from the e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice. Vol. 4, N 7–24
 13. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. (2013) ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*;62:e147–239
 14. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. (2010) focused update of ESC guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*;31:2677–87.
 15. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, et al. (2013). An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*;34:3547–56.
 16. Ran Guo, BD, a Yi Wen, BD, a Ying Xu, BD, a Ruikun Jia, BD, a Song Zou, MM, a Sijie Lu, BD, a Guobin Liu, MD, b and Kaijun Cui, MDa. (2021) The impact of exercise training for chronic heart failure patients with cardiac resynchronization therapy *Medicine* (Baltimore). Apr 2; 100(13): e25128. 12
 17. Eickolt C., Siekiera M., Kirmanoglou K. et al. (2012). Improvement of left ventricular function under cardiac resynchronization therapy goes along with a reduced incidence of ventricular arrhythmia. *PLoS ONE*;7(11):1–7.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 20.05.2022 р.

Після доопрацювання / Revised: 30.05.2022 р.

Прийнято до друку / Accepted: 09.07.2022 р.

Якименко В. В., кандидат медичних наук, кафедра променевої діагностики, асистент ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»

Особливості показників доплерографічного спектру міждольових судин ниркового трансплантата у реципієнтів в пізньому післяопераційному періоді

Резюме.

Актуальність. Трансплантація нирки стала кращим засобом для лікування пацієнтів з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності. Залишаються актуальними питання вивчення причин і механізмів розвитку дисфункції ниркового трансплантату в пізньому післяопераційному періоді, пошук високоточних малоінвазивних методів ранньої діагностики дисфункції ниркового трансплантату, оскільки це багато в чому визначає подальше нормальне функціонування органу і визначення прогнозу для пацієнта.

Мета дослідження – дослідити клінічне та прогностичне значення показника TAMX міждольових артерій середнього сегменту у пацієнтів після трансплантації нирки у віддаленому післяопераційному періоді.

Матеріал і методи дослідження. Було виконано УЗД ниркових трансплантатів у 26 пацієнтів із рівнями креатиніну в межах нормативних значень. Середній вік реципієнтів цієї групи склав $31,4 \pm 1,67$ роки. Чоловіків серед реципієнтів було 15 осіб (57,7%), жінок – 11 (42,3%). Проведена споріднена трансплантація нирки (СТН) у 61,54% пацієнтів, у 38,46% – трупна трансплантація нирки (ТТН). У всіх пацієнтів рівень креатиніну плазми відповідав нормативним значенням або перевищував їх не більше, ніж на 25%, коливаючись в середньому від 94 до 130 мкмоль/л, складаючи в середньому $114,5 \pm 3,85$ мкмоль.

Друге дослідження базується на результатах УЗД ниркових трансплантатів у 26 пацієнтів із рівнями креатиніну, що перевищують нормативні значення. Середній вік реципієнтів цієї групи склав $38,99 \pm 2,32$ років. Чоловіків серед реципієнтів було 14 осіб (53,84%), жінок – 12 (46,16%). Проведена СТН у 6 пацієнтів, у 20 – ТТН. У всіх пацієнтів рівень креатиніну плазми був вище нормальних значень, коливаючись в середньому від 155 до 629 мкмоль/л, складаючи в середньому $259,46 \pm 35,33$ мкмоль/л. Групи були порівнянні за основними клініко-демографічними параметрами.

Результати. Зафіксована поступово регресуюча за параболою взаємозалежність TAMX міждольових артерій середнього сегменту і креатиніну сироватки показує, що більше половини

всієї дисперсії ознаки креатинінемії може бути асоційована зі зміною саме показника ТАМХ (як признак погіршення ренального кровотоку трансплантату), причому найбільший «провал» функції спостерігався в діапазоні від 12 до 15 см/с ТАМХ, де в переважній більшості випадків (майже 80%) спостерігалось порушення ниркової гемодинаміки та наявні лабораторні маркери порушення функціонального стану нирок (креатинін вище 200 мкмоль/л).

Висновки. Показано достовірне прогностичне значення ТАМХ інтерлобарних артерій (середній сегмент) при спектральній доплерографії ренального кровотоку в апіорній оцінці ризику розвитку дисфункції НТ, що дозволяє розглядати його як кумулятивний предиктор несприятливого прогнозу та потенційний фактор формування дисфункції трансплантату у пізньому післяопераційному періоді.

Ключові слова: логістична регресія, пізня дисфункція трансплантату, усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку, доплерографія.

Актуальність

Трансплантація нирки стала кращим засобом для лікування пацієнтів з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності. Нормальне функціонування нирки через рік після трансплантації досягає 80%, через десять років цей показник знижується до 42–48% [1]. Виживання реципієнтів через 10 років після операції становить 70% [2]. На сьогоднішній день несенсибілізовані реципієнти першого трансплантату (трупного і від живих донорів) можуть розраховувати щонайменше на 95% виживання пацієнта і 90% виживання трансплантату протягом першого року [3, 4].

За час від моменту вилучення нирки у донора і до відновлення кровотоку у реципієнта, на нирковий трансплантат (НТ) діють багато факторів, в тому числі травматичний та ішемічний, що тягне за собою порушення балансу всіх структур і систем органу, а також впливає на життєздатність трансплантату і його функціонування в подальшому [5, 6].

Приблизно у 10% пацієнтів протягом першого року після трансплантації можлива дисфункція трансплантату в результаті впливу багатьох факторів [7]. Важливе значення в розвитку цього ускладнення має токсичність прийнятої імуносупресивної терапії пропорційно дозі і виду препарату. Рання діагностика і ретельне лікування ускладнень запобігає передчасній втраті трансплантату нирки і зменшує смертність пацієнтів. Зростання креатиніну в сироватці крові є основним клінічним критерієм для направлення пацієнтів після трансплантації нирок на проведення біопсії під ультразвуковим контролем [8].

На функцію трансплантатів впливає наявність епізодів відторгнення трансплантату, що особливо яскраво проявляється у віддаленому періоді у вигляді хронічного відторгнення. Рання діагностика гострого відторгнення і його запобігання при оперативному лікуванні знижує ступінь пошкодження тканин, що може бути причиною хронічного погіршення функції трансплантату в більш пізні періоди часу [9].

Підвищення імунної відповіді або затримка в діагностиці епізоду відторгнення можуть призвести до незворотних процесів. Креатинін сироватки, ймовірно, є не абсолютним діагностичним індикатором для відторгнення, тому що трансплантована нирка може зазнати суттєвого пошкодження до підвищення рівня креатиніну в сироватці [10].

Отже, залишаються актуальними питання вивчення причин і механізмів розвитку дисфункції ниркового трансплантату в пізньому післяопераційному періоді, пошук малоінвазивних методів ранньої діагностики дисфункції ниркового трансплантату, оскільки це багато в чому визначає подальше нормальне функціонування органу і визначення прогнозу для пацієнта, що і обумовило актуальність даного дослідження.

Мета дослідження – дослідити клінічне та прогностичне значення показника усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку (TAMX) міждольових артерій середнього сегменту НТ у віддаленому післяопераційному періоді.

Матеріал і методи дослідження

Було виконано ультразвукове дослідження (УЗД) ниркових трансплантатів у 26 пацієнтів із рівнями креатиніну в межах нормативних значень. Середній вік реципієнтів цієї групи склав $31,4 \pm 1,67$ роки. Чоловіків серед реципієнтів було 15 осіб (57,7%), жінок – 11 (42,3%). Проведена споріднена ТН (СТН) у 61,54% пацієнтів, у 38,46% – трупна ТН (ТТН). У всіх пацієнтів рівень креатиніну плазми відповідав нормативним значенням або перевищував їх не більше, ніж на 25%, коливаючись в середньому від 94 до 130 мкмоль/л, складаючи в середньому $114,5 \pm 3,85$ мкмоль/л.

Друге дослідження базується на результатах УЗД НТ у 26 пацієнтів із рівнями креатиніну, що перевищують нормативні значення. Середній вік реципієнтів цієї групи склав $38,99 \pm 2,32$ років. Чоловіків серед реципієнтів було 14 осіб (53,84%), жінок – 12 (46,16%). Проведена СТН у 6 пацієнтів, у 20 – ТТН. У всіх пацієнтів рівень креатиніну плазми був вище нормальних значень, коливаючись в середньому від 155 до 629 мкмоль/л, складаючи в середньому $259,46 \pm 35,33$ мкмоль/л. Ультразвукове дослідження НТ пацієнтам обох груп виконувалось в термін більше 12 міс після проведення трансплантації нирки. Групи були порівнянні за основними клініко-демографічними параметрами.

УЗД полягало в оцінці стану трансплантату, топометрії трансплантату, оцінці стану навколониркового простору, кольоровій доплерографії, спектральній доплерографії. При оцінці стану трансплантату нами визначався контур нирки, однорідність та ехогенність паренхіми, чіткість корково-медулярного диференціювання, стан чашково-мискової системи і сечоводу. При топометрії встановлювалися розміри (довжина і передньо-задній розмір) ниркового трансплантату.

Товщина паренхіми і коркового шару розраховувалися за трьома вимірами в середньому сегменті НТ із подальшим розрахунком середнього значення.

Кровоток в ниркових артеріях досліджували на рівні основного стовбура (ОСНА) і міждольових гілок ниркових артерій (МГНА) в спектральному доплерівському режимі, оцінюючи лінійні швидкісні та спектральні показники. Обчислення васкулярної резистивності ниркових судин проводилося при обробці доплерографічних кривих за стандартними формулами.

При спектральній доплерографії оцінювалася форма доплерівської кривої, визначалися: пікова систолічна швидкість (ПСШ), кінцева діастолічна швидкість (КДШ) кровотоку, індекс резистентності (RI) та пульсаційний індекс (PI), систоло-діастолічне співвідношення (СДС), час прискорення / акселерації (ЧП), усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку (TAMX) в магістральних та міждольових артеріях. Кут інсонації був в інтервалі від 30° до 60°. При проведенні доплерометрії показники кровотоку аналізувалися від 3 до 6 циклів серцевих скорочень, з подальшим усередненням показника.

Концентрацію креатиніну в сироватці крові визначали уніфікованим методом із використанням кольорової реакції Jaffe (метод Popper). Всі біохімічні дослідження виконувалися в Центральній клінічній і експрес-біохімічній лабораторіях Запорізької обласної клінічної лікарні.

Оцінку нормальності розподілу даних проводили згідно критеріїв Колмогорова-Смірнова. При необхідності використовували параметричні або непараметричні методи аналізу даних. Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 7.0» (StatSoftInc.), а також «SPSS 17.0», «Microsoft Excel 2010». Окремі статистичні процедури і алгоритми реалізовані у вигляді спеціально написаних макросів у відповідних програмах. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Шляхом проведення ROC-аналізу ми розраховали нормативні референсні значення для показника TAMX групи пацієнтів без дисфункції ниркового трансплантату. Отримані дані свідчать, що відносний ризик розвитку пізньої дисфункції трансплантату у пацієнтів із TAMX інтерлобарних артерій менше 15 см/с майже в 6 разів вище (ризик розвитку порушень депураційної функції НТ в цій групі складає 88,89% vs 16,0%, $RR=5,56$ при 95% CI, який склав 2,24–13,77), при цьому відношення шансів також більш, ніж в 40 разів для цієї групи (Odds цієї групи склав 8,0 vs 0,191, а показник $OR=42$ при 8,41–209,59 95% CI), порівняно із когортою хворих із TAMX

інтерлобарних артерій більше 15 см/с згідно результатів доплерографії. Проведена оцінка тестів Бреслоу-Дея, Тарона і логарифм оцінки, дозволяють зберегти припущення про гомогенність співвідношення шансів для вагових груп ($p > 0,2$). Дослідження загального ставлення шансів Мантеля-Хенцеля асимптоматично нормально розподілена в припущенні рівності 1,00 загального ставлення шансів.

Далі, для оцінки не тільки ступеня / спрямованості, але і характеру залежності, яка описує функціональний взаємозв'язок між числовими змінними у реципієнтів у віддалені строки після оперативного втручання з приводу трансплантації нирки, ми провели регресійний аналіз, при якому в регресійну модель в якості незалежної змінної (предиктору) включали рівень ТАМХ інтерлобарних артерій (середній сегмент), а в якості залежної змінної, схильної до впливу з боку незалежного аргументу, використовували параметр, що достовірно характеризує функціональний стан трансплантату, маркер нефропатії – рівень сироваткового креатиніну.

Як свідчать дані, отримані під час оцінки та аналізу діаграми розсіювання (рис. 1), взаємозв'язок між величиною ТАМХ і креатинінемією статистично значуще апроксимувався моделлю регресії поліноміального (квадратичного) типу:

$$\text{Креатинін} = 763,79 - 54,35 \times \text{ТАМХ} + 1,0571 \times \text{ТАМХ}^2$$

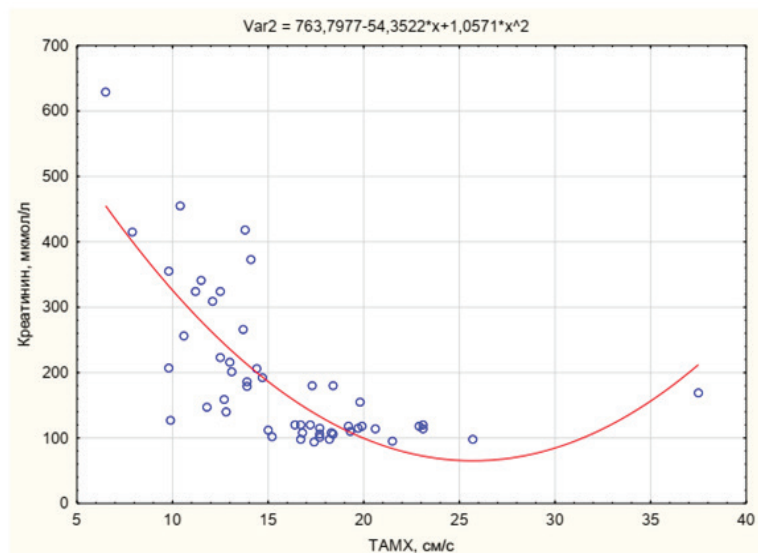


Рисунок 1. Взаємозв'язок між величиною ТАМХ і креатинінемією

При побудові функціональної залежності між ТАМХ і креатиніном сироватки слід зазначити, що похибка апроксимації і величина залишкової дисперсії показують високу точність лінійної моделі, таким чином, завдання регресійного аналізу можна вважати вирішеним ($R=0,79$, $R^2=0,624$, нормований $R^2=0,61$ при $F=23,56$, стандартна помилка 6,31, $p<0,01$).

Зафіксована, поступово регресуюча по параболі, взаємозалежність показує, що більше половини всієї дисперсії ознаки креатинінемії може бути асоційована зі зміною саме показника ТАМХ (як признак погіршення ренального кровотоку), причому найбільший провал функції спостерігався в діапазоні від 12 до 15 см/с, де в переважній більшості випадків (майже 80%) спостерігалось порушення ниркової гемодинаміки та наявні лабораторні маркери порушення функціонального стану нирок (креатинін вище 200 мкмоль/л).

Далі, за допомогою методу логістичної регресії ми побудували рівняння ймовірності виникнення відповідної події (кінцева точка – розвиток дисфункції у пізній післяопераційний період), ми дослідили залежність дихотомічної змінної (наявність / відсутність порушення функціонального стану трансплантату) від незалежної, в якості якої розглядали, виходячи з описаних вище даних, рівень ТАМХ.

Отримані дані оцінки універсальних критеріїв коефіцієнтів моделі та значення об'єднаних тестів ($\chi^2 = 145,4$, при рівні значущості $p<0,001$) свідчать про адекватність побудованої моделі логістичної регресії.

Якість наближення регресійної моделі достатня для достовірного прогнозу, причому отримана модель описує більше 80% всієї дисперсії ознаки.

Мірою функції подібності служить від'ємне значення подвоєного логарифма цієї функції – $2 \log(2LL)$. Введення або видалення предиктору веде до зміни цієї функції, різниця цих функцій позначається як Х-квадрат і в нашому випадку є значущою. Показники Кокса і Снелла, Нейджелкерка є заходами визначеності. Це псевдо-коефіцієнти детермінації, отримані на основі відносини функції правдоподібності моделей лише з константою і з усіма коефіцієнтами. Вони вказують на ту частину дисперсії, яку можна визначити за допомогою логістичної регресії. Міра визначеності по Коксу і Снелла має той недолік, що значення, рівне 1, є теоретично недосяжним. Цей недолік усунуто завдяки модифікації даного заходу за методом Нейджелкерка. Після 5 кроку отримана найбільш адекватна модель: критерій χ^2 становить 48,251 ($p<0,001$), коефіцієнт детермінації Нейджелкерка майже 81%, саме цей відсоток мінливості змінної можна пояснити за допомогою використаного предиктора.

Таким чином, чутливість запропонованого методу склала більше 80%, що є досить високим показником. Далі ми побудували рівняння і розглянули коефіцієнти регресії.

Вірогідність виникнення рецидиву захворювання протягом наступного

року розраховується за формулою:

де $z = 16,14 - 1,05 \times \text{RTAMX}$

RTAMX – значення TAMX інтралобулярних артерій (середній сегмент).

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

Висновки

Ризик розвитку у реципієнтів пізньої дисфункції трансплантату у віддалені строки після оперативного втручання з приводу трансплантації, згідно розрахованому відношенню шансів, статистично значимо вище у пацієнтів з низькими показниками TAMX міждольових артерій середнього сегменту, що дозволяє статистично обґрунтовано розглядати його як кумулятивний предиктор несприятливого прогнозу.

Відносний ризик розвитку пізньої дисфункції трансплантату у пацієнтів із TAMX інтерлобарних артерій (середній сегмент) менше 15 см/м майже в 6 разів вище (ризик розвитку порушень депураційної функції алоїрки в цій групі складає 88,89% vs 16,0%, RR=5,56 при 95% CI, який склав 2,24-13,77), при цьому відношення шансів також більш, ніж в 40 разів для цієї групи (Odds цієї групи склав 8,0 vs 0,191, а показник OR=42 при 95% CI (8,41–209,59)), порівняно із когортою хворих із TAMX інтерлобарних артерій нирки, яка пересаджувана, більше 15 см/с згідно результатів спектральної доплерографії кровотоку трансплантату. Проведена оцінка тестів Бреслоу-Дея, Тарона і логарифм оцінки, дозволяють зберегти припущення про гомогенність співвідношення шансів для вагових груп ($p > 0,2$). Дослідження загального ставлення шансів Мантеля-Хенцеля асимптоматично нормально розподілена в припущенні рівності 1,00 загального ставлення шансів.

Взаємозв'язок між величиною TAMX інтерлобарних артерій (середній сегмент) і креатинінемією згідно діаграми розсіювання та бінарного регресійного аналізу статистично значуще апроксимувався моделлю регресії поліноміального (квадратичного) типу: Креатинін = $763,79 - 54,35 \times \text{TAMX} + 1,057 \times \text{TAMX}^2$, при цьому похибка апроксимації і величина залишкової дисперсії показують високу точність лінійної моделі ($R = 0,79$, $R^2 = 0,624$, нормований $R^2 = 0,61$ при $F = 23,56$, стандартна помилка 6,31, $p < 0,01$).

Отримані дані вказують на статистично значущий асоціативний взаємозв'язок між динамікою загальновизнаного лабораторного маркера нефропатії і виразністю гемодинамічних порушень у міждольових артеріях у реципієнтів НТ у віддаленій післяопераційній фазі.

Показано достовірне прогностичне значення TAMX інтерлобарних артерій (середній сегмент) при спектральній доплерографії ренального кровотоку в апіорній оцінці ризику розвитку дисфункції НТ, що дозволяє розглядати його як кумулятивний предиктор несприятливого прогнозу та потенційний фактор формування дисфункції трансплантату пізньому післяопераційному періоді.

Specifics of the dopplerographic spectrum indicators of the renal transplant interlobar vessels in recipients in the late postoperative period

V. V. Yakymenko

SI «Zaporizhia medical academy of post-graduate education Ministry of health of Ukraine»

Abstract.

Relevance. Kidney transplantation has become the best treatment for patients with end-stage of chronic renal failure. The issues of studying the causes and mechanisms of the development of renal transplant dysfunction in the late postoperative period, the search for high-precision minimally invasive methods for early diagnosis of renal transplant dysfunction remain relevant, since this largely determines the further normal functioning of the organ and prognosis for the patient.

The aim of the study was to investigate the clinical and prognostic value of the time-averaged peak velocity (TAMX) index of the interlobar arteries of the middle segment in patients after allograft transplantation in the long-term postoperative period.

Material and research methods. Ultrasound scan of renal grafts were performed in 26 patients with creatinine levels within the normative values. The average age of recipients in this group was 31.4 ± 1.67 years. Among the recipients there were 15 men (57.7%), 11 women (42.3%). Related kidney transplantation (RKT) were performed in 61.54% of patients, in 38.46% – cadaveric kidney transplantation (CKT). In all patients, the plasma creatinine level met the standard value or exceeded them by no more than 25%, fluctuating on average from 94 to 130 $\mu\text{mol} / \text{L}$, averaging $114.5 \pm 3.85 \mu\text{mol} / \text{L}$.

The second study is based on the results of ultrasound scan of renal transplants in 26 patients with creatinine levels exceeding the standard values. The average age of recipients in this group was 38.99 ± 2.32 (34.35–43.62) years. There were 14 men (53.84%) among the recipients, and 12 women (46.16%). RKT were performed in 6 patients, in 20 – CKT. In all patients the plasma creatinine level was above normal values, fluctuating on average from 155 to 629 $\mu\text{mol} / \text{L}$, averaging $259.46 \pm 35.33 \mu\text{mol} / \text{L}$. The groups were comparable in terms of the main clinical and demographic parameters.

Results. The interdependence between the TAMX of the interlobar arteries of the middle segment and serum creatinine, which is gradually regressing in a parabola, shows that more than half of the entire variance of the creatininemia sign can be associated with a change in the TAMX indicator (as a sign of deterioration in the renal blood flow of the graft), and the largest "failure" of the function were observed in the range from 12 to 15 cm / s TAMX, where in the overwhelming majority of cases (about 80%) there were impaired renal hemodynamics and the available laboratory markers of impaired renal function (creatinine above 200 $\mu\text{mol} / \text{L}$).

Conclusions. A reliable prognostic value of TAMX of interlobar arteries (middle segment) was shown in spectral Doppler ultrasonography of renal blood flow in a priori assessment of the risk of developing renal transplant dysfunction, which allows us to consider it as a cumulative pre-

dictor of an unfavorable prognosis and a potential factor for the formation of graft dysfunction in the late postoperative period.

Keywords: logistic regression, late graft dysfunction, time-averaged peak velocity, Doppler ultrasound.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Yakimenko V., Nykonenko A., Rusanov I., Nykonenko O. (2017) Analysis of Dopplerographic indicators of blood flow in vessels of transplantate kidney in patients with preserved function and with dysfunction of kidney transplant in the late postoperative period. *Transplant international.*, vol. 30, pp. 535.
2. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., Hirst J.A., O'Callaghan C.A., Lasserson D.S., Hobbs F.D. (2016) Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* vol. 11(7). doi: 10.1371/journal.pone.0158765.
3. Richard J. Baker, Patrick B. Mark, Rajan K. Patel, Kate K. Stevens, Nicholas Palmer. (2017) Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient. *BMC Nephrol.* vol. 18. pp. 174.
4. Vassilis Filiopoulou, John N Boletis. (2016) Renal transplantation with expanded criteria donors: Which is the optimal immunosuppression? *World J Transplant.* vol. 6(1). pp. 103–114.
5. Mohan S., Campenot E., Chiles M.C. et al. (2017) Association between Reperfusion Renal Allograft Biopsy Findings and Transplant Outcomes. *J Am Soc Nephrol.* vol. 28(10). pp. 3109–3117.
6. Yuan Meng Yu, Qian Qian Ni, Zhen Jane Wang, Meng Lin Chen, Long Jiang Zhang. (2019) Multiparametric Functional Magnetic Resonance Imaging for Evaluating Renal Allograft Injury. *Korean J Radiol.* vol. 20(6). pp. 894–908.
7. Morozumi K., Takeda A., Otsuka Y. et al. (2016) Reviewing the pathogenesis of antibody-mediated rejection and renal graft pathology after kidney transplantation. *Nephrology (Carlton).* vol. 21(I). pp. 4–8. doi: 10.1111/nep.12777.
8. Haas M., Mirocha J., Reinsmoen N.L., Vo A.A., Choi J., Kahwaji J.M., Peng A., Villicana R., Jordan S.C. (2017) Differences in pathologic features and graft outcomes in antibody-mediated rejection of renal allografts due to persistent/recurrent versus de novo donor-specific antibodies. *Kidney Int.* vol. 91. pp. 729–737.
9. Pérez-Sáez M.J., Yu B., Uffing A., Murakami N., Borges T.J., Azzi J., El Haji S., Gabardi S., Riella L.V. (2018) Conversion from tacrolimus to belatacept improves renal function in kidney transplant patients with chronic vascular lesions in allograft biopsy. *Clin Kidney J.* 2018. vol. 12(4). pp. 586–591.
10. Whittier W., Gashti C., Saltzberg S., Korbet S. (2018) Comparison of native and transplant kidney biopsies: diagnostic field and complications. *Clinical Kidney Journal.* vol. 51. pp. 1–7.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 27.01.2022 р.

Після доопрацювання / Revised: 04.05.2022 р.

Прийнято до друку / Accepted: 09.07.2022 р.

Кульбачук О. С., канд. мед. наук, доцент

Сідь Є. В., канд. мед. наук, доцент кафедри загальної практики - сімейної медицини та психіатрії

Марченко-Антидзе О. О., канд. мед. наук, асистент кафедри загальної практики - сімейної медицини та психіатрії

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

E-mail:

Місце сімейних лікарів у медичному супроводі пацієнтів-реципієнтів після трансплантації нирки

Резюме. В останні роки віддалені результати трансплантації органів помітно покращились за останні роки, що з кожним днем збільшує кількість пацієнтів-реципієнтів трансплантованого органу. Трансплантація нирки пов'язана з поліпшенням якості життя і зниженням смертності у порівнянні з продовженням діалізу. Досвід країн світу з розвиненою трансплантацією нирки показує, що є різні формати подальшого спостереження за пацієнтом-реципієнтом і може проводитися лікарем-трансплантологом, нефрологом або лікарем первинної медико-санітарної допомоги.

Мета роботи визначити місце лікаря загальної практики-сімейної медицини у системі медичного супроводу пацієнта-реципієнта після трансплантації нирки.

При наданні медичної допомоги сімейні лікарі можуть сприяти формуванню позитивного ставлення до прижиттєвого та посмертного донорства анатомічних матеріалів шляхом інформування населення про трансплантацію, як безальтернативний метод надання медичної допомоги, що використовується для порятунку життя і відновлення здоров'я людини. Регулярний моніторинг функції нирок необхідний протягом усього життя пересаженої нирки. Одні експерти вважають, що тривале спостереження за пацієнтами-реципієнтами трансплантованої нирки повинно проводитись фахівцями центрів первинної медико-санітарної допомоги, тоді як інші мають сумніви щодо компетенцій і навичок в цій галузі сімейних лікарів.

Успішна трансплантація нирки поліпшує якість життя пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, а також збільшує ймовірність виживання. Серцево-судинні захворювання становлять серйозну загрозу як для трансплантата, так і для виживання пацієнтів у цій когорті. Реципієнти трансплантата унікальні тим, що у них накопичений широкий спектр традиційних і нетрадиційних факторів ризику серцево-судинних захворювань. Гіпертонічна хвороба, діабет та дисліпідемія широко поширені у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, ці фактори ризику зберігаються після трансплантації нирки. Управління

факторами ризику серцево-судинних захворювань, на сьогодні, є важливим аспектом сімейної медицини.

Висновки. Важливу роль у медичному супроводі пацієнта-реципієнта після трансплантації нирки можуть відігравати сімейні лікарі. Необхідна розробка клінічних настанов, які позначать компетенції сімейного лікаря щодо медичного супроводу пацієнта-реципієнта після трансплантації нирки.

Ключові слова: реципієнти трансплантата нирки, лікарі загальної практики-сімейної медицини, скринінг серцево-судинних захворювань, амбулаторний моніторинг.

Актуальність

У економічно розвинених країнах, на сьогоднішній день, трансплантація органів це стандарт лікування при термінальній стадії багатьох захворювань нирок, печінки, серця, легень тощо. В останні роки віддалені результати трансплантації органів помітно покращились за останні роки, що з кожним днем збільшує кількість пацієнтів-реципієнтів трансплантованого органу. Нирка є органом, що найбільш часто трансплантується, за 2021 рік у США було проведено 24 669 таких операцій. Трансплантація нирки пов'язана з поліпшенням якості життя і зниженням смертності у порівнянні з продовженням діалізу. Наукова співпраця українських науковців з закордонними колегами дає можливість розширити впровадження широкого спектру операцій з пересадки органів, а також отримати доступ до сучасних міжнародних медичних технологій [1, 2, 3, 4].

Коли пацієнти досягають 12-місячного після трансплантаційного періоду з функціонуючим трансплантатом, ризик гострого відторгнення зменшується. При належному дотриманні пацієнтом-реципієнтом режиму прийому імуносупресорів, фокус довгострокового спостереження зміщується на забезпечення загальної підтримки здоров'я і лікування коморбідних захворювань, таких як гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, дисліпідемія тощо. Досвід країн світу з розвинутою трансплантацією нирки показує, що є різні формати подальшого спостереження за пацієнтом-реципієнтом і може проводитися лікарем-трансплантологом, нефрологом або лікарем первинної медико-санітарної допомоги [5, 6].

Спочатку супровід реципієнтів після трансплантації відбувається у спеціалізованих відділеннях лікарень з певною кратністю моніторингу за функцією трансплантату. Зокрема, після виписки зі стаціонару загальний стан пацієнта, функцію трансплантату та концентрацію імуносупресивних препаратів в крові контролюють у профільному закладі охорони здоров'я. За рекомендаціями KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) спочатку контроль проводиться кожні 4–8 тижнів протягом 4–12 місяців, а потім кожні 2–4 місяці після 1 року. Кожен візит до лікаря повинен включати обговорення дотримання режиму прийому ліків, дієти і здорового способу життя. На певному

етапі до контролю за станом здоров'я пацієнта-реципієнта трансплантату долучається сімейний лікар, який повинен чітко розуміти свої можливості і компетенції щодо зазначеної категорії пацієнтів, що визначило мету даної роботи [7, 8].

Мета роботи визначити місце лікарів загальної практики-сімейної медицини у системі медичного супроводу пацієнтів-реципієнтів після трансплантації нирки.

Огляд літератури

Наразі основу системи охорони здоров'я України становлять фахівці загальної практики-сімейної медицини, вони виконують важливі функції щодо реалізації державної політики у сфері, як індивідуального так і громадського захисту здоров'я населення. За допомогою просвітницької і профілактичної діяльності, при наданні медичної допомоги сімейні лікарі можуть сприяти формуванню позитивного ставлення до прижиттєвого та посмертного донорства анатомічних матеріалів шляхом інформування населення про трансплантацію, як безальтернативний метод надання медичної допомоги, що використовується для порятунку життя і відновлення здоров'я людини [9, 10, 11].

Якщо людина згодна стати донором після смерті, вона повинна ще за життя дати на це письмову згоду. За її бажанням в її паспорт і/або водійські права можуть внести відповідну відмітку. Якщо раптом особа передумає, завжди можна написати відмову. І це теж відзначать в паспорті і/або водійських правах. Наразі зміни до закону про трансплантацію передбачають, що згоду пацієнтів на донорство чи призначення свого повноважного представника може отримувати та вносити до ЄДІСТ (Єдиної державної інформаційної системи трансплантації) трансплант-координатор будь-якого закладу охорони здоров'я або працівник спеціалізованої державної установи «Український центр трансплант-координації». У разі інформаційного запиту від пацієнтів до сімейного лікаря з приводу питань трансплантації, він має знати та надати інформацію щодо можливості звернення до територіально наближеного трансплант-координатора, а також про існування зразків заяв та порядку їх оформлення в регламентуючому документі «Порядок надання письмової згоди живого донора на вилучення у нього анатомічних матеріалів та письмової відмови від раніше наданої такої згоди, письмової згоди або незгоди чи відкликання раніше наданої згоди на вилучення анатомічних матеріалів з тіла особи для трансплантації та/або виготовлення біоімплантів після визначення її стану як незворотна смерть, а також подання письмової заяви про призначення, зміну чи відкликання повноважного представника». Здійснення такої діяльності сімейними лікарями буде сприяти розвитку трансплантації, як окремого, незамінного виду

лікування [12].

Регулярний моніторинг функції нирок необхідний протягом усього життя пересаженої нирки. Одні експерти вважають, що тривале спостереження за пацієнтами-реципієнтами трансплантованої нирки повинно проводитись фахівцями центрів первинної медико-санітарної допомоги, тоді як інші мають сумніви щодо компетенцій і навичок в цій галузі сімейних лікарів [13, 14, 15].

Клінічна настанова EBM (Evidence-Based Medicine Guidelines) № 00231 «Пацієнт-реципієнт трансплантованого органу на первинній медичній допомозі» зазначає, що за умови функціонування належним чином трансплантованого органу, більшість проблем зі здоров'ям пацієнта-реципієнта може вирішуватись на рівні первинної медичної допомоги після першого року від трансплантації. Із загальних організаційних положень цієї настанови при веденні пацієнтів-реципієнтів трансплантованого органу сімейному лікарю слід пам'ятати про наступне [16]:

- Імуносупресивну терапію не можна відмінити на етапі первинної медичної допомоги;
- Перед призначенням нових препаратів слід завжди враховувати, що медикаменти, які використовуються для імуносупресії, мають значні взаємодії з іншими лікарськими засобами;
- Підозра на гостре відторгнення трансплантату вимагає негайного направлення пацієнта-реципієнта трансплантованого органу в профільний лікувальний заклад.
- Наявність будь-яких, навіть незначних, симптомів дисфункції трансплантованого органу потребує направлення до профільного спеціаліста для подальшого обстеження і корекції лікування.

Клінічний та лабораторний амбулаторний моніторинг є важливим інструментом у профілактиці та лікуванні ускладнень, пов'язаних з трансплантацією нирки та імуносупресивною терапією. За відсутності стандартних протоколів амбулаторного спостереження за реципієнтами трансплантата нирки рекомендації по частоті і типу моніторингу визначаються ймовірністю виникнення проблем, характерних тільки для конкретного реципієнта трансплантата і конкретного періоду після трансплантації. Крім того, вкрай важливо підтримувати загальний стан здоров'я реципієнта трансплантата шляхом скринінгу на наявність станів або захворювань, які можуть бути пов'язані з попереднім захворюванням нирок, імуносупресивною терапією і загальним підтриманням здоров'я. Наразі впроваджуються цифрові технології, які забезпечують безпечний обмін ключовою медичною інформацією між пацієнтами після трансплантації нирки і лікарями. Пацієнти надають таку інформацію, як показники життєдіяльності, самопочуття і прийом ліків, за допомогою додатків для смартфонів. Платформа призначена для забезпечення домашнього моніторингу

та автоматичного обміну даними, розширення можливостей пацієнтів, скорочення кількості госпіталізацій, поліпшення прихильності та результатів після трансплантації нирки [17, 18].

Успішна трансплантація нирки поліпшує якість життя пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, а також збільшує ймовірність виживання. Однак серцево-судинні захворювання становлять серйозну загрозу як для трансплантата, так і для виживання пацієнтів у цій когорті. Реципієнти трансплантата унікальні тим, що у них накопичений широкий спектр традиційних і нетрадиційних факторів ризику серцево-судинних захворювань. Гіпертонічна хвороба, діабет та дисліпідемія широко поширені у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, ці фактори ризику зберігаються після трансплантації нирки. Управління факторами ризику серцево-судинних захворювань, на сьогодні, є важливим аспектом сімейної медицини [19, 20].

У перший рік після трансплантації більшість проблем можна вирішити на первинній медичній допомозі, але у разі сумнівів необхідно звертатися до спеціалізованих центрів. Багато аспектів подальшого спостереження, такі як скринінг на злоякісні новоутворення, профілактика інфекційних захворювань за допомогою програм імунізації є прерогативою сімейних лікарів. Тому лікарі загальної практики можуть відігравати важливу роль в управлінні багатьма аспектами медичної допомоги, що дозволить центрам трансплантації зосередитися на більш складних пацієнтах. Однак сімейний лікар повинен пам'ятати, наступне [16, 21, 22, 23]:

- імуносупресивну терапію призначає лікар-спеціаліст;
- терапія повинна продовжуватись до тих пір, поки функціонування трансплантованого органу задовільне.
- зазвичай застосовують режим потрібної імуносупресії, що складається з циклоспорину або такролімусу в комбінації з мофетилу мікофенолатом або азатіоприном, та у поєднанні з малими дозами глюкокортикоїдів.
- імуносупресивні препарати часто підвищують рівень глюкози, ліпідів та артеріального тиску пацієнта до значень, за яких стає необхідним прийом лікарських засобів. Імуносупресивна терапія сприяє виникненню у пацієнта інфекцій, а впродовж багатьох років – атеросклерозу, та збільшується ризик злоякісних новоутворень.

На сьогодні до гарантованого пакету послуг первинної медичної допомоги входять загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою; загальний аналіз сечі; глюкоза крові; загальний холестерин; вимірювання артеріального тиску, електрокардіограма, фізикальний огляд. Такий об'єм досліджень може дати інформацію про мієлотоксичні зміни, розвиток анемії, підвищення глюкози крові, формування гіперхолестеринемії, розвиток артеріальної гіпертензії,

ознак інфекції. Проте такого об'єму досліджень недостатньо для візитів-контролю за станом реципієнта ниркового трансплантату (не рідше 1 разу на 6 місяців чи за зверненням). Обов'язковим є контроль креатиніну сироватки крові, рівня калію, печінкових функцій (АлАТ, АсАт, ГГТ, лужна фосфатаза, фракції білірубіна), наявність/відсутність мікроальбумінурії/протеїнурії. За потреби коагулограма, ліпидограма чи інші дослідження залежно від супутніх станів чи клінічних проявів при зверненні. Тому об'єм досліджень необхідно розширювати за рахунок додаткових досліджень [24, 25].

Не менш важливою проблемою для сімейного лікаря є необхідність враховувати взаємодію медикаментів, що призначаються за іншими станами, та імуносупресивних препаратів. Діагноз супутніх захворювань у пацієнта, який переніс трансплантацію, часто вимагає призначення додаткових ліків і подальшого спостереження. Таке призначення ліків на додаток до і без того складного режиму прийому препаратів є складним та відповідальним клінічним завданням. Перед призначенням нового лікарського засобу слід перевірити можливі взаємодії з імуносупресивними препаратами [26, 27]:

- пацієнт-реципієнтам слід уникати вживання грейпфрутового соку, так як він збільшує концентрацію як циклоспорину, так і такролімусу в крові;
- звиробій може знижувати концентрацію, принаймні, циклоспорину, тому його слід застосовувати з обережністю;
- за можливості слід уникати застосування протигрибкових та антибактеріальних препаратів з групи макролідів;
- алопуринол пригнічує метаболізм азатіоприну, тому ці два препарати не повинні застосовуватися одночасно;
- препарати однієї фармакологічної групи можуть значно відрізнятися за взаємодією з імуносупресивними препаратами та впливати на їх концентрацію (наприклад при одночасному застосуванні циклоспорину та лерканідипіну концентрація останнього підвищується в 3 рази, а циклоспорину – на 21%, тоді як для амлодипіну це не характерно).

Тому, враховуючи велику кількість взаємодій, що опосередковуються, як правило, багатьма механізмами – наприклад конкуренцією на рівні ізоферментів цитохромів печінки, на рівні транспортних білків чи систем виведення. Призначати новий препарат для лікування пацієнта-реципієнта з коморбідною патологією необхідно лише після ретельного ознайомлення з розділом взаємодії лікарських засобів, як в інструкції до препарату для імуносупресії, так і в інструкції препарату, який потрібно призначити. Для препаратів, які можна призначати з обережністю, слід відповідно до інструкції призначати менші початкові дози та довше титрувати до цільових; а також, за необхідності, визначитися за якими лабораторними

показниками буде проводитися моніторинг безпеки прийому та строки такого контролю. Сімейному лікарю слід пам'ятати, що нерідко єдиним показником відторгнення трансплантату може бути безсимптомне збільшення концентрації креатиніну в плазмі [28].

Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні препаратів, що проявляють нефротоксичну дію, наприклад аміноглікозидів (гентаміцину, тобраміцину), цiproфлoксацину, ванкомицину, триметоприму з сульфаметоксазолом; нестероїдних протизапальних препаратів (в тому числі диклофенаку, напроксену, суліндак); антагоністів гістамінових H₂-рецепторів (наприклад циметидину, ранітидину). Тобто, ми бачимо взаємодію циклоспорину з великою кількістю лікарських засобів, які призначають сімейні лікарі для лікування артеріальної гіпертензії, гіперліпідемії та проявів атеросклерозу, бактеріальних чи грибкових інфекцій, запалень чи болю, розладів шлунково-кишкового тракту та ін. Це стосується взаємодії і з іншими імуносупресивними препаратами в схемі лікування з певними відмінностями [29, 30].

Таким чином, очікується, що у майбутньому успіхи лікування пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, за сучасними медичними технологіями, збільшать кількість пацієнтів-реципієнтів після трансплантації нирки. Подальше амбулаторне спостереження за реципієнтами трансплантата нирки після 1 року, при збільшенні навантаження на центри трансплантації, за умови розробки чітких клінічних настанов, можуть виконувати сімейні лікарі.

Проте сімейний лікар не повинен призначати препарати, які змінюють концентрацію імуносупресивних препаратів (обов'язково уточнювати в інструкціях по застосуванню). Якщо все ж таки є необхідність в таких препаратах – потрібно скерувати пацієнта в спеціалізоване відділення стаціонару, де зможуть відкорегувати дози імуносупресора на тлі призначення такого лікарського засобу. При застосуванні лікарських засобів, які викликають нефротоксичний синергізм, необхідно уважно моніторувати рівень креатиніну в плазмі крові, щоб своєчасно направити до спеціаліста при погіршенні цього показника.

Висновки

1. Важливу роль у медичному супроводі пацієнта-реципієнта після трансплантації нирки можуть відігравати сімейні лікарі.
2. Необхідна розробка клінічних настанов, які позначають компетенції сімейного лікаря щодо медичного супроводу пацієнта-реципієнта після трансплантації нирки.

Involvement of general practitioners in the medical support of the recipients-patients after kidney transplantation

O. S. Kulbachuk, E. V. Sid', O. O. Marchenko-Antidze

State Institute «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine»

Abstract. Long-term organ transplant outcomes have been improved markedly in recent years, increasing the number of patients receiving transplanted organs every day. Kidney transplantation is associated with improved quality of life and reduced mortality compared to continued dialysis. The experience of countries around the world with advanced kidney transplantation shows that there are different formats for the follow-up of the recipient and can be carried out by a transplantologist, nephrologist or general practitioner.

The aim of the work is to determine the place of a general practitioner in the system of medical support for a recipients after kidney transplantation.

When providing medical care, general practitioners can contribute to the formation of a positive attitude to the lifetime and post-mortem donation of anatomical materials by informing the population about the transplantation, as an alternative method of providing medical care used to save lives and restore human health. Regular monitoring of kidney function is necessary throughout the life of a transplanted kidney. Some experts believe that long-term monitoring of kidney recipients should be carried out by specialists of primary health care centers, while others doubt about the competencies and skills of general practitioners in this area.

Successful kidney transplantation improves the quality of patients life with end-stage renal failure, as well as increases the likelihood of survival. Cardiovascular diseases pose a serious threat to both the graft and the surviving patients in this group. Transplant recipients are unique in that they have accumulated a wide range of traditional and non-traditional risk factors for cardiovascular diseases. Hypertension, diabetes, and dyslipidemia are widespread in patients with end-stage renal failure, and these risk factors persist after kidney transplantation. Managing risk factors for cardiovascular diseases is currently an important aspect of Family Medicine.

Conclusions. General practitioners can play an important role in the medical support of the recipients after kidney transplantation. It is necessary to develop clinical guidelines that will define the competence of the general practitioners to provide medical support to the recipients after kidney transplantation.

Keywords: kidney transplant recipients, general practitioners, cardiovascular disease screening, outpatient monitoring

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Rodrigue JR, Kazley AS, Mandelbrot DA, et al. Living donor kidney transplantation: overcoming disparities in live kidney donation in the US - recommendations from a consensus conference. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015; 10(9): 1687–1695.
2. Murphy KA, Jackson JW, Purnell TS, et al. Association of socioeconomic status and comorbidities with racial disparities during kidney transplant evaluation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2020; 15(6): 843–851.
3. Jittirat A, Eguchi N, Tanphaichitr N, et al. Kidney Transplantation during the COVID-19 Pandemic: From Past through Present Time of Emerging Vaccine. *OBM Integrative and Complementary Medicine*. 2022; 7(1): 1–29.
4. Тарасюк ТВ, Іоффе ОЮ, Кривопустов МС та ін. Трансплантація органів – її перспективи та проблеми реалізації. *Actual Problems of Nephrology*. 2021; (29): 79–83.
5. Ramaswamy K, Madariaga HM, Thomas BS, et al. Kidney transplantation for the primary care provider. *Disease-a-Month*. 2020; 66(3): 100869.
6. Voora S, Adey DB. Management of kidney transplant recipients by general nephrologists: Core curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases*. 2019; 73(6): 866-879.
7. Roth S. Managing kidney transplant recipients in primary care. *Journal of the American Academy of PAs*. 2017; 30(6): 26–33.
8. Mathur AK, Chang YH, Steidley DE, et al. Patterns of care and outcomes in cardiovascular disease after kidney transplantation in the United States. *Transplantation Direct*. 2017; 3(2): e126.
9. Данильченко ЛІ. Основні шляхи становлення і розвитку сімейної медицини в Україні як основа реорганізації первинної медико-санітарної допомоги населенню. *Одеський медичний журнал*. 2017; (1): 70–76.
10. Pedraza F, Roth D. Medical management of the kidney transplant recipient: a practical approach for the primary care provider. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2014; 41(4): 895–906.
11. Грицько Р.Ю. Роль фахівців сімейної медицини об'єднаних територіальних громад у виконанні механізмів державного управління здоров'ям громадян застосуванням трансплантації анатомічних матеріалів людині. *Держава та регіони*. 2018; (4): 52–58.
12. Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині: Закон України. *Відомості Верховної Ради*. 2018; (28): 232.
13. Rangaswami J, Mathew RO, Parasuraman R, et al. Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and management strategies. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019; 34(5): 760–773.
14. Faba OR, Boissier R, Budde K, et al. European Association of Urology guidelines on renal transplantation: update 2018. *European urology focus*. 2018; 4(2): 208–215.
15. Baker RJ, Mark PB, Patel RK, et al. Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient. *BMC nephrology*. 2017; 18(1): 1–41.
16. Heiro M, Helander I. Organ transplant recipient in primary health care. *Evidence-Based Medicine Guidelines*. 2017; ebm00231: 1–17.
17. Naylor KL, Knoll GA, Shariff SZ, et al. Socioeconomic status and kidney transplant outcomes in a universal healthcare system: a population-based cohort study. *Transplantation*. 2019; 103(5): 1024–1035.

-
18. Duettmann W, Naik MG, Schmidt D, et al. Digital Home-Monitoring of Patients after Kidney Transplantation: The MACCS Platform. *Journal of Visualized Experiments*. 2021; (170): e61899.
 19. Devine PA, Courtney AE, Maxwell AP. Cardiovascular risk in renal transplant recipients. *Journal of nephrology*. 2019; 32(3): 389–399.
 20. Rangaswami J, Mathew RO, Parasuraman R, et al. Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and management strategies. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019; 34(5): 760–773.
 21. Schinstock CA, Mannon RB, Budde K, et al. Recommended treatment for antibody-mediated rejection after kidney transplantation: the 2019 expert consensus from the transplantation society working group. *Transplantation*. 2020; 104(5): 911–922.
 22. Hughes LD. The transplant patient and transplant medicine in family practice. *Journal of family medicine and primary care*. 2014; 3(4): 345–354.
 23. Никоненко А.С. Общие принципы современной иммуносупрессивной терапии. Трансплантация та штучні органи. 2021; 2 (1): 101–114.
 24. Наказ МОЗ України № 504 «Про затвердження Порядку надання первинної медичної допомоги» від 19.03.2018. Збірник нормативно-правових актів. Бібліотека головного лікаря та голови профкому закладу охорони здоров'я. Львів. 2018; (15): 80.
 25. Schold JD, Elfadawy N, Buccini LD, et al. Emergency department visits after kidney transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016; 11(4): 674–683.
 26. Pilch NA, Bowman LJ, Taber DJ. Immunosuppression trends in solid organ transplantation: the future of individualization, monitoring, and management. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2021; 41(1): 119–131.
 27. Devine PA, Courtney AE, Maxwell AP. Cardiovascular risk in renal transplant recipients. *Journal of nephrology*. 2019; 32(3): 389–399.
 28. Andrews LM, Hesselink DA, Van Schaik RHN, et al. A population pharmacokinetic model to predict the individual starting dose of tacrolimus in adult renal transplant recipients. *British journal of clinical pharmacology*. 2019; 85(3): 601–615.
 29. Severova-Andreevska G, Danilovska I, Sikole A, et al. Hypertension after kidney transplantation: clinical significance and therapeutical aspects. *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2019; 7(7): 1241–1245.
 30. Lim MA, Kohli J, Bloom RD. Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going?. *Transplantation Reviews*. 2017; 31(1): 10–17.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 28.05.2022 р.

Отримання позитивної рецензії 07.06.2022р.:

Прийнято до друку / Accepted: 09.07.2022 р.

Никоненко О. С.¹, д-р мед. наук, професор, академік НАМН України, чл.-корр. НАН України, ректор

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7333-4165>

Никоненко Т. М.¹, канд. мед. наук, доцент кафедри загальної патології

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7333-4165>

Никоненко А. О.², д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри госпітальної хірургії

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5720-2602>

Вільданов С. Р.², канд. мед. наук, доцент кафедри госпітальної хірургії

ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3885-9390>

¹ ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», Україна

² Запорізький державний медичний університет, Україна

E-mail: profasnik@gmail.com, vildanov009@gmail.com

Предиктори важкості ішемічно-реперфузійного пошкодження ниркового алотрансплантату

Резюме

Вступ. На результати трансплантації значно впливає початковий стан донорської нирки. Якість ниркового алотрансплантату визначається морфологічно. При цьому головним прогностичним маркером подальшої функції та виживання ниркового алотрансплантату є ступінь ішемічно-реперфузійного пошкодження.

Мета роботи – вивчити та оцінити фактори ризику ішемічно-реперфузійного пошкодження ниркового алотрансплантату.

Матеріали та методи. Проведений ретроспективний аналіз клінічних і морфологічних даних 50 донорів: 36 (72%) прижиттєвих родинних і 14 (28%) померлих (трупних). Серед донорів було 29 (58%) жінок і 21 (42%) чоловіків. Середній вік донорів був $47,1 \pm 9,4$ роки. Причиною смерті мозку у 7 (54%) трупних донорів було гостре порушення мозкового кровообігу, у 6 (46%) – черепно-мозкова травма. Середній вік реципієнтів склав $35,8 \pm 12,0$ років. Чоловіків було 33 (54%), жінок – 28 (46%). Біопсія ниркового алотрансплантату виконувалася до реперфузії на етапі «back table» та через 30 хвилин після реперфузії.

Результати. За результатами нашого дослідження, після реперфузії ниркового алотрансплантату переважали важкі ішемічно-реперфузійні пошкодження, що достовірно залежало від наступних факторів: трупний донор, смерть мозку після гострого порушення мозкового кровообігу, від тривалості часу холодової ішемії понад 15 годин.

Висновки. Інтраопераційна біопсія дає можливість об'єктивно оцінити ступінь ішемічно-

реперфузійних пошкоджень, що впливають на функцію ниркового алотрансплантату. Предикторами важкого ішемічно-реперфузійного пошкодження ниркового алотрансплантату є трупний донор, смерть мозку після гострого порушення мозкового кровообігу, тривалість часу холодової ішемії понад 15 годин. Оцінка факторів ризику ішемічно-реперфузійного пошкодження має значення для прогнозування функції ниркового алотрансплантату.

Ключові слова: ішемічно-реперфузійні пошкодження, нирковий алотрансплантат.

Вступ

На сьогодні трансплантація нирки являється методом вибору в лікуванні хворих з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності [1]. На результати трансплантації значно впливає початковий стан донорської нирки [2]. На функціональну придатність ниркового алотрансплантату (НАТ) негативно впливають чимало факторів, серед яких варто відзначити «донорські»: трупний донор, тривалість часу ішемії [3] (зокрема холодової), похилий вік, гостре пошкодження алонирки [4].

Якість НАТ визначається морфологічно [5–7]. При цьому головним прогностичним маркером подальшої функції та виживання НАТ є ступінь ішемічно-реперфузійного пошкодження (ІРП) [2, 8–11].

Тому актуальним є дослідження предикторів ІРП НАТ.

Мета роботи

Вивчити та оцінити фактори ризику ішемічно-реперфузійного пошкодження ниркового алотрансплантату.

Матеріали і методи дослідження

Проведений ретроспективний аналіз клінічних і морфологічних даних 50 донорів: 36 (72%) прижиттєвих родинних і 14 (28%) померлих (трупних). Серед донорів було 29 (58%) жінок і 21 (42%) чоловіків. Середній вік донорів був $47,1 \pm 9,4$ роки. Причиною смерті мозку у 7 (54%) трупних донорів було гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК), у 6 (46%) – черепно-мозкова травма (ЧМТ).

Реципієнтами НАТ були хворі з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності в результаті хронічного гломерулонефриту – 43 (70%), пієлонефриту – 6 (10%), аномалій розвитку сечовивідної системи – 5 (8%), полікістозу – 4 (7%), діабетичної нефропатії – 2 (3%), системного червоного вовчака – 1 (2%). Середній вік реципієнтів склав $35,8 \pm 12,0$ років. Чоловіків було 33 (54%), жінок – 28 (46%).

Біопсія НАТ виконувалася до реперфузії на етапі «back table» та через 30 хвилин після реперфузії.

Морфологічні дослідження проводилися на базі лабораторії ДЗ «ЗМАПО МОЗ України». Пункційну біопсію вважали адекватною для гістологічного дослідження, якщо вона містила 7–10 клубочків і

1–2 артерії. Біоптати донорських нирок фіксували в забуференому 10% розчині формаліну (рН 7,4), зневоднювали в спиртах висхідної конценції та заливали в парапласт. Зрізи товщиною 3–4 мікрметри фарбували гематоксіліном і еозином, реактивом Шиффа, тріхромом по Массону, альдегід-фуксином і по Джонсону-Моурі на ретикулінові волокна. Морфологічні дослідження пункційної біопсії проводилися за стандартною схемою. Досліджувались основні структури нирки: клубочки, судини, строма та каналці.

Кількісні показники висловлювали у вигляді середнього значення зі стандартним відхиленням ($\text{Mean} \pm \text{SD}$), рангові – як медіана і межквартильний розмах, частотні – у відсотках. Статистично значущість відмінностей між двома групами в залежності від типу даних оцінювалася за допомогою Т-тесту Стьюдента або χ^2 -тесту. Відмінності між групами вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

База даних складалася в програмі «Excel» згідно первинної документації та даними додаткових методів дослідження в динаміці. Отримані в цифровому вираженні матеріали статистично обробляли на персональному комп'ютері з програмним забезпеченням «Microsoft», з використанням операційної системи «Windows XP». Усі види аналізу виконували з використанням пакетів програм статистичного аналізу Microsoft Office Excel 2003 і «STATISTICA 6,0» for Windows (StatSoft. Inc., США) v.6.1 ліцензія № AXXR712D833214FAN5.

Результати та обговорення

За ступенем вираженості ішемічних пошкоджень (ІП) розрізняли: легкі (ІП I ступеня), помірні (ІП II ступеня), важкі (ІП III ступеня) і гострий каналцевий некроз (ГКН). Ступінь ішемічних пошкоджень визначався поширеністю дистрофічних змін і некрозу. ІП I ступеня характеризуються мінімальними змінами: структура каналців збережена, зникала щіточна облямівка, в окремих ділянках з'являлися осередки гідропічної дистрофії і некроз окремих епітеліальних клітин. Для ІП II ступеня були характерні поширені осередки гідропічної дистрофії, поява невеликих ділянок гіаліново-крапельної дистрофії і некроз невеликої кількості епітеліальних клітин. ІП III ступеня проявлялися великими ділянками гідропічної і гіаліново-крапельної дистрофії, некроз охоплював цілі групи каналців і супроводжувався руйнуванням базальних мембран. При ГКН некротичні зміни охоплюють цілі групи каналців. Просвіти каналців розширені, епітелій сплюснений і некротизований з лизованими ядрами, піддавався десквамації, при цьому оголювалися базальні мембрани. У ділянках, де базальні мембрани зберігалися, в результаті регенерації відбувалося відновлення каналцевого епітелію. Якщо відбувалося витончення і розриви (рексіс і лізис) базальних мембран, наступала часткова загибель каналців з розвитком у подальшому постішемічного склерозу.

Повна загибель каналців виявлялася як первинно нефункціонуючий трансплантат.

Згідно з результатами нашого дослідження (табл. 1), після реперфузії НАТ переважали важкі ІРП (рис. 1), що достовірно залежало від наступних факторів (табл. 2, 3):

- до реперфузії: трупний донор ($p=0,025$ для ІП III ст.; $p=0,015$ для ГКН), смерть мозку після гострого порушення мозкового кровообігу ($p=0,013$ для ІП III ст.) (рис. 2);

- після реперфузії: від тривалості часу холодової ішемії понад 15 годин ($p=0,024$ для ГКН) (рис. 3).

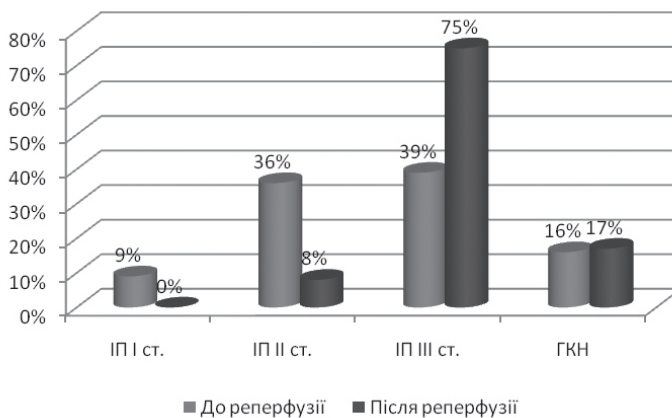


Рисунок 1. Ступінь ішемічно-реперфузійних пошкоджень ниркового алотрансплантату

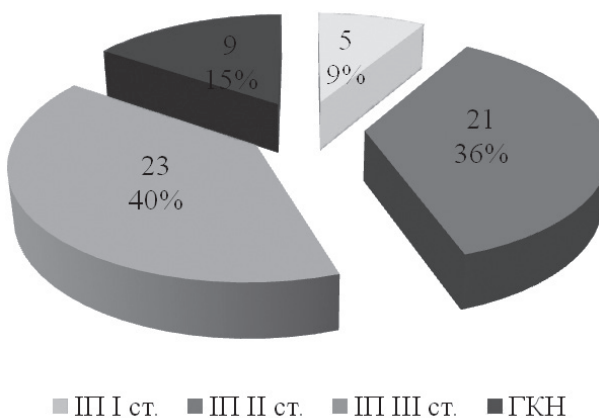
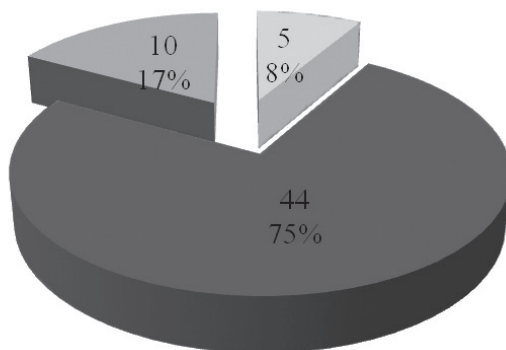


Рисунок 2. Ступінь ішемічно-реперфузійних пошкоджень ниркового алотрансплантату до реперфузії



■ IP II ст. ■ IP III ст. ■ ГКН

Рисунок 3. Ступінь ішемічно-реперфузійних пошкоджень ниркового алотрансплантату після реперфузії

Таблиця 1. Ішемічно-реперфузійні пошкодження ниркового алотрансплантату

Період біопсії	Ступінь ІРП			
	ІР I ст.	ІР II ст.	ІР III ст.	ГКН
До реперфузії	5 (9%)	21 (36%)	23 (39%)	9 (16%)
Після реперфузії	0 (0%)	5 (8%)	44 (75%)	10 (17%)

Таблиця 2. Ішемічно-реперфузійні пошкодження ниркового алотрансплантату до реперфузії

Фактори ризику	Ступінь ІРП			
	ІР I ст. (n=5)	ІР II ст. (n=21)	ІР III ст. (n=23)	ГКН (n=9)
Трупний донор	1 (20%)	7 (33%)	12 (52%)*	6 (67%)*
СМ після ГПМК	1 (20%)	1 (5%)	9 (39%)*	3 (33%)
Вік донора	40,0±7,2	45,1±9,7	46,4±9,9	48,2±9,4

Примітка. * – відмінності між групами статистично достовірні (p<0,05)

Більшість авторів серед «донорських» факторів ризику порушення функції НАТ виділяють наступні: трупний донор, тривалість часу ішемії [3] (зокрема холодової) [12], похилий вік [4, 13–14], жіноча стать, цереброваскулярна причина смерті мозку (СМ) [15]. При цьому відзначається кореляція дисфункції НАТ з віком трупного донора старше

Таблиця 3. Ішемічно-реперфузійні пошкодження ниркового алотрансплантату після реперфузії

Фактори ризику	Ступінь ІРП			
	ІП I ст. (n=0)	ІП II ст. (n=5)	ІП III ст. (n=44)	ГКН (n=10)
Трупний донор	0 (0%)	2 (40%)	17 (39%)	7 (70%)
СМ після ГПМК	0 (0%)	0 (0%)	10 (23%)	4 (40%)
Вік донора	-	43,6±11,4	46,3±10,0	45,7±7,8
XI	-	2,3 (2,0–20,7)	3,2 (2,5–18,3)	18,6 (3,5–21,8)
XI більше	40,0±7,2	45,1±9,7	46,4±9,9	48,2±9,4
15 годин	-	2 (40%)	16 (36,4%)	7 (70%)*
ВТІ	-	43,2±4,7	43,3±16,1	35,5±9,1

Примітка. * – відмінності між групами статистично достовірні (p=0,024)

40 років [16], тривалістю часу холодової ішемії (XI) понад 22 години [17] і вторинної теплової ішемії (ВТІ) 60 хвилин [18].

Натомість деякі автори спростовують цю точку зору та відзначають відсутність зв'язку дисфункції НАТ з віком донора та тривалістю холодової ішемії [19].

Згідно з результатами нашого дослідження важкі ІРП НАТ в найбільшій мірі залежали від наступних факторів: трупний донор, смерть мозку після гострого порушення мозкового кровообігу, тривалість часу холодової ішемії понад 15 годин.

Вірогідно, оцінка факторів ризику важкого ІРП НАТ може дати можливість прогнозу ниркової функції.

Висновки

1. Інтраопераційна біопсія дає можливість об'єктивно оцінити ступінь ішемічно-реперфузійних пошкоджень, що впливають на функцію ниркового алотрансплантату.
2. Предикторами важкого ІРП НАТ є трупний донор, смерть мозку після гострого порушення мозкового кровообігу, тривалість часу холодової ішемії понад 15 годин.
3. Оцінка факторів ризику ІРП має значення для прогнозування функції НАТ.

Перспективи подальших досліджень.

Враховуючи дані щодо кореляції вірогідності важких ішемічно-реперфузійних пошкоджень ниркового алотрансплантату з трупний донор, смерть мозку після гострого порушення мозкового кровообігу, тривалість часу холодової ішемії більше 15 годин перспективним є дослідження впливу інших факторів на ушкодження, а отже і функцію ниркового алотрансплантату.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Predictors of the grade of ischemia reperfusion injury of the kidney Allograft

O. S. Nykonenko¹, T. M. Nykonenko¹, A. O. Nykonenko², S. R. Vildanov²

¹SI «Zaporizhia medical academy of post-graduate education Ministry of health of Ukraine», Ukraine

²Zaporizhzhya State Medical University, Ukraine

Abstract

Background: The results of transplantation are significantly influenced by the initial state of the donor kidney. The quality of the kidney allograft is determined morphologically. The main prognostic marker of further function and survival of the kidney allograft is the degree of ischemia reperfusion injury.

The aim of work was to study and evaluate the risk factors for ischemia reperfusion injury of the kidney allograft.

Materials and methods. A retrospective analysis of clinical and morphological data of 50 donors was conducted: 36 (72%) survivors and 14 (28%) deceased (corpses). Among the donors were 29 (58%) women and 21 (42%) men. The mean age of donors was 47.1 ± 9.4 years. The cause of brain death in 7 (54%) cadaveric donors had acute cerebrovascular accident, 6 (46%) – traumatic brain injury. The mean age of recipients was 35.8 ± 12.0 years. There were 33 men (54%) and 28 women (46%). Renal allograft biopsy was performed before reperfusion at the back table stage and 30 minutes after reperfusion.

Results. According to our study, after reperfusion of kidney allograft severe ischemia reperfusion injury prevailed, which significantly depended on the following factors: cadaveric donor, brain death after acute cerebrovascular accident, the duration of cold ischemia over 15 hours.

Conclusions. Intraoperative biopsy makes it possible to objectively assess the degree of ischemia reperfusion injury that affects the function of the kidney allograft. Predictors of severe ischemia reperfusion injury of the kidney allograft are a cadaveric donor, brain death after acute cerebrovascular accident, the duration of cold ischemia is more than 15 hours. Assessment of risk factors for ischemia reperfusion injury is important for predicting kidney allograft function.

Keywords: ischemia reperfusion injury, kidney allograft.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Arterial reconstructions of kidney allograft. / S. R. Vildanov, A. O. Nykonenko, I. V. Rusanov, O. S. Nykonenko // Zaporozhye medical journal 2017; 19 (1), 41–45.
2. Morphological changes in the donor kidney as risk factors for abnormality of kidney allograft initial function. / T. N. Nikonenko, A. V. Trailin, S. R. Vildanov, T. I. Ostapenko, A. A. Nikonenko, I. V. Rusanov // Modern medical technologies. 2015; 2–3(25–26):4–9.
3. Risk factors for and outcomes of delayed graft function in live donor kidney transplantation - a retrospective study. / Mogulla M.R., Bhattacharjya S., Clayton P.A. // Transpl Int. 2019 Nov; 32(11):1151–

1160. doi: 10.1111/tri.13472.

4. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Delayed Graft Function in Deceased Donor Kidney Transplantation. / Melih K.V., Boynuegri B., Mustafa C., Nilgun A. // *Transplant Proc.* 2019 May;51(4):1096–1100. doi: 10.1016.
5. Significance of the Pathologic Findings in Implantation Biopsies for Kidney Allografts Survival. / Trailin A.V., Nykonenko T.N., Vildanov S.R., Ostapenko T.I., Nykonenko O.S. // *Int J Organ Transplant Med.* 2019;10(1):15–29.
6. Individual Histologic Lesions and Composite Scores in Implant Biopsies Affect Short-Term and Long-Term Kidney Allograft Function. / Trailin A.V., Nykonenko T.N., Vildanov S.R., Ostapenko T.I., Nykonenko O.S. // *Exp Clin Transplant.* 2019 Aug;17(4):435–449. doi: 10.6002.
7. Significance of Time-Zero Biopsy for Graft Renal Function After Deceased Donor Kidney Transplantation. / Lee A.L., Huh K.H., Lee S.H. [et al.] // *Transplant Proc.* 2016 Oct;48(8):2656–2662. doi: 10.1016.
8. The relation between zero-time pretransplant deceased donor renal biopsy and kidney transplant survival. / Tavakkoli M., Yousefi M., Mahdavi R. [et al.] // *Res Rep Urol.* 2019 Apr 26;11:123-130. doi: 10.2147.
9. Attenuating Ischemia-Reperfusion Injury in Kidney Transplantation by Perfusing Donor Organs With siRNA Cocktail Solution. / Zheng X., Zang G., Jiang J. [et al.] // *Transplantation.* 2016 Apr;100(4):743–52. doi: 10.1097.
10. Innate Immune Response in Kidney Ischemia/Reperfusion Injury: Potential Target for Therapy. / Kezić A., Stajic N., Thaïss F. // *Journal of Immunology Research* 2017(11):1–10. doi: 10.1155/2017/6305439.
11. Ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation. / Chen C.C., Chapman W.C., Hanto D.W. // *Front Biosci (Elite Ed).* 2015 Jan 1;7:117-34.
12. Delayed Graft Function in Kidney Transplantation: Risk Factors and Impact on Early Graft Function. / Tugmen C., Sert I., Kebabci E. // *Prog Transplant.* 2016 Jun;26(2):172–7. doi: 10.1177/1526924816640978.
13. Factors That Influence Delayed Graft Function in Kidney Transplants: A Single-Center Paired Kidney Analysis. / Gorayeb-Polacchini F.S., Caldas H.C., Gauch C.R. [et al.] // *Transplant Proc.* 2019 Jun;51(5):1568-1570. doi: 10.1016.
14. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Delayed Graft Function in Deceased Donor Kidney Transplantation. / Melih K.V., Boynuegri B., Mustafa C., Nilgun A. // *Transplant Proc.* 2019 May;51(4):1096–1100. doi: 10.1016.
15. Factors influencing renal graft survival: 7-Year experience of a single center. / Auglienė R., Dalinkevičienė E., Kuzminskis V. [et al.] // *Medicina (Kaunas).* 2017;53(4):224–232. doi: 10.1016.
16. The Need for New Donor Stratification to Predict Graft Survival in Deceased Donor Kidney Transplantation. / Yang S.S., Yang J., Ahn C. [et al.] // *Yonsei Med J.* 2017 May;58(3):626–630. doi: 10.3349.
17. Impact of Cold Ischemia Time on Outcomes of Deceased Donor Kidney Transplantation: An Analysis of a National Registry. / Peters-Sengers H., Houtzager J.H.E., Idu M.M. [et al.] // *Transplant Direct.* 2019 Apr 25;5(5):e448. doi: 10.1097.
18. Implantation Warm Ischemia Time in Kidney Transplant Recipients: Defining Its Limits and Impact on Early Graft Function. / Khan T.F.T., Ahmad N., Serageldeen A.S. [et al.] // *Ann Transplant.* 2019 Jul 23;24:432–438. doi: 10.12659/AOT.916012.
19. The «oldest and coldest» shipped living donor kidneys transplanted through kidney paired donation. / Nassiri N., Kwan L., Bolagani A. [et al.] // *Am J Transplant.* 2020;20:137–144. doi: 10.1111/ajt.15527.

REFERENCES

o Nykonenko, A.O., Vildanov, S.R., Rusanov, I.V., Nykonenko, O.S. (2017). Arterial reconstructions of kidney allograft. *Zaporozhye medical journal*, 19 (1), 41–45.

-
- o Vildanov, S.R., Ostapenko, T.I., Nikonenko, A.A., Rusanov, I.V. (2015). Morphological changes in the donor kidney as risk factors for abnormality of kidney allograft initial function. *Modern medical technologies*, 2-3(25-26), 4-9.
- o Mogulla, M.R., Bhattacharjya, S., Clayton, P.A. (2019). Risk factors for and outcomes of delayed graft function in live donor kidney transplantation - a retrospective study. *Transpl Int.*, 32(11), 1151-1160.
- o Melih, K.V., Boynuegri, B., Mustafa, C., Nilgun, A. (2019). Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Delayed Graft Function in Deceased Donor Kidney Transplantation. *Transplant Proc.*, 51(4), 1096-1100.
- o Trailin, A.V., Nykonenko, T.N., Vildanov, S.R., Ostapenko, T.I., Nykonenko, O.S. (2019). Significance of the Pathologic Findings in Implantation Biopsies for Kidney Allografts Survival. *Int J Organ Transplant Med.*, 10(1), 15-29.
- o Trailin, A.V., Nykonenko, T.N., Vildanov, S.R., Ostapenko, T.I., Nykonenko, O.S. (2019). Individual Histologic Lesions and Composite Scores in Implant Biopsies Affect Short-Term and Long-Term Kidney Allograft Function. *Exp Clin Transplant.*, 17(4), 435-449.
- o Lee, A.L., Huh, K.H., Lee, S.H. (2016). Significance of Time-Zero Biopsy for Graft Renal Function After Deceased Donor Kidney Transplantation. *Transplant Proc.*, 48(8), 2656-2662.
- o Tavakkoli, M., Yousefi, M., Mahdavi, R. (2019). The relation between zero-time pretransplant deceased donor renal biopsy and kidney transplant survival. *Res Rep Urol.*, 11, 123-130.
- o Zheng, X., Zang, G., Jiang, J. (2016). Attenuating Ischemia-Reperfusion Injury in Kidney Transplantation by Perfusing Donor Organs With siRNA Cocktail Solution. *Transplantation*, 100(4), 743-52.
- o Kezić, A., Stajic, N., Thaiss, F. (2017). Innate Immune Response in Kidney Ischemia/Reperfusion Injury: Potential Target for Therapy. *Journal of Immunology Research*, 11, 1-10.
- o Chen, C.C., Chapman, W.C., Hanto, D.W. (2015). Ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation. *Front Biosci (Elite Ed)*, 7, 117-34.
- o Tugmen, C., Sert, I., Kebabci, E. (2016). Delayed Graft Function in Kidney Transplantation: Risk Factors and Impact on Early Graft Function. *Prog Transplant.*, 26(2), 172-7.
- o Gorayeb-Polacchini, F.S., Caldas, H.C., Gauch, C.R. (2019). Factors That Influence Delayed Graft Function in Kidney Transplants: A Single-Center Paired Kidney Analysis. *Transplant Proc.*, 51(5), 1568-1570.
- o Melih, K.V., Boynuegri, B., Mustafa, C., Nilgun, A. (2019). Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Delayed Graft Function in Deceased Donor Kidney Transplantation. *Transplant Proc.*, 51(4), 1096-1100.
- o Auglienė, R., Dalinkevičienė, E., Kuzminskis, V. (2017). Factors influencing renal graft survival: 7-Year experience of a single center. *Medicina (Kaunas)*, 53(4), 224-232.
- o Yang, S.S., Yang, J., Ahn, C. (2017). The Need for New Donor Stratification to Predict Graft Survival in Deceased Donor Kidney Transplantation. *Yonsei Med J.*, 58(3), 626-630.
- o Peters-Sengers, H., Houtzager, J.H.E., Idu, M.M. (2019). Impact of Cold Ischemia Time on Outcomes of Deceased Donor Kidney Transplantation: An Analysis of a National Registry. *Transplant Direct.*, 5(5), 448.
- o Khan, T.F.T., Ahmad, N., Serageldien, A.S. (2019). Implantation Warm Ischemia Time in Kidney Transplant Recipients: Defining Its Limits and Impact on Early Graft Function. *Ann Transplant.*, 24, 432-438.
- o Nassiri N., Kwan L., Bolagani A. (2020). The «oldest and coldest» shipped living donor kidneys transplanted through kidney paired donation. *Am J Transplant.*, 20, 137-144.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 06.06.2022 р.

Отримання позитивної рецензії 14.06.2022 р.

Прийнято до друку / Accepted: 09.07.2022 р.

Авторам

Авторські статті редакцією журналу «Трансплантація та штучні органи» приймаються за умов: одноразової публікації в одному номері журналу; безоплатної поступки авторських прав на цей матеріал у порядку невиключної ліцензії; розміщення статей на розсуд редакції на сайті журналу та в електронних бібліотеках.

Автор несе повну відповідальність за матеріал, представлений у редакцію. Для публікації в журналі електронна та друкована версії мають супроводжуватися листом-заявою з підписами автора або групи авторів статті.

Авторство базується на таких принципах:

1) істотний внесок у концепцію дослідження, отримання результатів, аналіз та інтерпретація даних;

2) написання першого варіанта статті або її значна переробка, спрямована на поліпшення якості;

3) остаточне затвердження версії для друку.

При співавторстві слід вказати прізвище, ім'я та по батькові автора, відповідального за контакти з редакцією, пов'язані з публікацією статті, його телефон і адресу електронної пошти.

Для запобігання двозначності автори повинні чітко вказувати, чи існує можливість для конфлікту інтересів. Конфлікт інтересів виникає тоді, коли автор (або організація, яку представляє цей автор) має фінансові або особисті взаємини, що недоречним чином впливають на їх дії, що має бути зазначено в рукописі у вигляді повідомлення на сторінці, наступній за титульною.

У випадку направлення в редакцію статей, раніше опублікованих або представлених для публікації в інші видання, авторам слід очікувати негайної відмови від друку представленого рукопису.

Допускається розгляд статей, які були представлені на науковій конференції, але не були повністю надруковані, або розглядаються для публікації в друкованих працях наукових товариств та інших виданнях подібного формату. Короткі прес-релізи періодичних конференцій не порушують це правило, за винятком випадків, коли подібні описи містять додаткові дані або копії таблиць і рисунків.

Матеріали, що надходять до редакції з метою публікації, проходять обов'язкове рецензування. Зауваження рецензентів направляються розробнику матеріалів без вказівки імен рецензентів. Після отримання рецензій і відповіді від автора редакційна рада приймає рішення про можливість і порядок публікації роботи. Редакція залишає за собою право відилити статтю без зазначення причин, за такої умови рукописи не повертаються авторам.

Незначні поправки стилістичного, номенклатурного та формального характеру вносяться в текст без попереднього узгодження. Датою надходження праці вважається день прийому статті після переробки.

Редакція журналу дає можливість читачам надсилати коментарі, запитання або критичні зауваження щодо опублікованих статей, а також короткі звіти та коментарі щодо раніше надрукованих статей.

Відповідні коментарі будуть надруковані в одному з номерів і представлені на сайті

журналу в розділі «Проблеми/теми». Авторам коментарів необхідно вказати, чи немає конфлікту інтересів з авторами статті.

Статті приймаються українською, російською та англійською мовами.

На титульній сторінці повинна бути представлена така інформація:

- код УДК, назва статті; ПІБ авторів, їх посади та місце роботи; назва підрозділу (підрозділів) та науково-дослідної установи (установ), на базі яких виконувалася робота; ПІБ, поштова адреса, номер телефону, адреса електронної пошти автора, відповідального за рукопис; резюме; ключові слова;

- англійською мовою обов'язково необхідно надати ПІБ авторів із зазначенням місць роботи, назву статті, резюме (1800 знаків), ключові слова.

Стаття повинна бути побудована за традиційним для світової наукової періодики планом: структурована за розділами (матеріали та методи, результати та обговорення тощо), мати конкретні висновки, в яких у лаконічній формі (за пунктами) викладено результати праці та пропозиції авторів, що випливають з викладеного матеріалу.

Необхідно вказати використовувані методики, апаратуру (з уточненням назви та адреси фірми-виробника) та процедури настільки детально, наскільки це необхідно, щоб інші дослідники могли відтворити отримані результати. Слід надавати посилання на стандартні методики, включно з методами статистичного аналізу. Для методик, які були опубліковані раніше, але недостатньо добре відомі, необхідно навести відповідні посилання та короткі описи. Нові або суттєво модифіковані методи слід описати, пояснити причини їх використання та оцінити їх обмеження. Усі використовувані лікарські препарати та хімічні речовини, дози та шляхи введення повинні бути чітко вказані.

Автори оглядових статей повинні вмістити розділ, що описує методи, які були використані під час пошуку, відбору, виділення та узагальнення даних. Ці методи також повинні бути коротко описані в резюме.

Електронну версію статті необхідно створити за допомогою текстового редактора Microsoft Word будь-якої версії з урахуванням таких вимог:

- орієнтація – книжкова;
- шрифт – Times New Roman;
- кегель – 12 пт (пунктів);
- міжрядковий інтервал – полуторний;
- відсутність переносів;
- форматування – у параметрі «по ширині»;
- колір шрифту – чорний;
- відступ (новий рядок) – 1,5 см.

У таблицях необхідно дотримуватися подвійного інтервалу та розмішувати їх на окремому аркуші статті. Таблиці нумеруються послідовно відповідно до першої згадки про них у тексті. Також необхідно вказувати коротку назву кожної таблиці. Слід розшифрувати всі нестандартні аббревіатури у примітці, використовуючи таку послідовність символів: *, **. Слід упевнитися, що кожна таблиця процитована в тексті.

Рисунки повинні бути професійно підготовлені та сфотографовані або представлені як оцифровані знімки. Для друку рисунки з роздільною здатністю не менше 300 dpi (точок на дюйм) і в форматах, що забезпечують високу якість зображень (наприклад, JPEG або PNG),

необхідно представити окремим файлом. Друк матеріалів внутрішнього блоку журналу чорно-білий, тому рисунки необхідно робити контрастними. Зображення повинні бути якомога зрозумілишими. Назви та детальне пояснення змісту слід наводити в підписах під рисунками, а не на самих ілюстраціях.

При вміщенні в статті рентгенограм, томограм та інших діагностичних зображень, а також зображень патологоанатомічних препаратів і мікропрепаратів слід використовувати контрастні, глянцеві чорно-білі або кольорові відбитки розміром, як правило, 127 × 173 мм. Таким чином, букви, цифри та символи на рисунках повинні бути чіткими та відповідати тому, що вони позначають; також вони повинні бути досить великими, щоб залишитися розбірливими після зменшення рисунка для публікації.

Мікрофотографії повинні містити маркування масштабу внутрішньої шкали. Символи, стрілки або літери, використовувані на мікрофотографіях, повинні контрастувати з тлом.

Фотографії людей, які потенційно можуть бути впізнані, повинні супроводжуватися письмовим дозволом на їх використання. Фотографії повинні бути пронумеровані відповідно до порядку, в якому вони згадуються в тексті. Якщо рисунок було опубліковано раніше, необхідно отримати письмову згоду від власника авторських прав на його репродукцію.

Якщо документи у публічному доступі така згода не потрібна.

Підписи під ілюстраціями друкуються з дотриманням подвійного міжрядкового інтервалу на окремій сторінці в послідовній нумерації з відповідними ілюстраціями арабськими цифрами. Якщо для ідентифікації частин ілюстрації використовуються символи, стрілки, цифри або букви, в підписі необхідно вказати та пояснити кожен з цих символів. Для фотографій мікропрепаратів також слід вказати масштаб внутрішньої шкали та спосіб фарбування.

Одиниці виміру (значення довжини, висоти, ваги та об'єму) повинні бути вказані у відповідних метричних одиницях (метр, кілограм, літр) або в їх десяткових кратних одиницях.

Температура повинна вказуватися в градусах за Цельсієм, артеріальний тиск – у міліметрах ртутного стовпчика.

Слід використовувати лише загальноприйняті аббревіатури. Необхідно уникати використання аббревіатур у назві статті. При першому використанні аббревіатури вона повинна вказуватися в дужках після її розшифровки; виняток становлять аббревіатури для стандартних одиниць вимірювання.

Математичні та хімічні формули повинні бути написані дуже чітко, із зазначенням на полях букв алфавіту (рядкових, прописних, грецьких, латинських), показників ступеня, надрядкових і підрядкових індексів.

Посилання повинні бути пронумеровані послідовно відповідно до їх порядку в тексті. Посилання в тексті, таблицях і підписах слід позначати арабськими цифрами в круглих дужках.

Посилання, представлені тільки в таблицях або підписах під рисунками, повинні бути пронумеровані в послідовності, відповідній першій згадці в тексті певної таблиці або рисунка.

Резюме англійською мовою не повинно бути перекладом резюме, поданого українською/російською мовою. Воно має бути більше за розміром і структуроване за рубрикацією, як у статті: наприклад, предмет, тема, мета, метод або методологія, результати, область застосування результатів, висновки (проте предмет, тему, мету роботи вказують у тому випадку, якщо вони зрозумілі не чітко з заголовка статті). Послідовність викладу змісту статті можна змінити, почавши з викладу результатів роботи та висновків. Відомості, що містяться в заголовку статті,

не повинні повторюватися в тексті резюме. Обсяг резюме англійською мовою – 1800 знаків.

У списку літератури потрібно використовувати невелику кількість посилань на найбільш важливі оригінальні роботи. Для всіх статей цей список не повинен перевищувати 50 джерел. Використана література подається в алфавітному порядку, де в першу чергу формується список вітчизняних джерел, також можливе структурування літератури в порядку цитування.

З метою вміщення журналу до міжнародних баз даних у статтях видання потрібно використовувати відповідні стандарти подання пристатейних списків літератури. Задля цього варто послуговуватися міжнародним стандартом і за допомогою нього формувати відповідні списки. Після статті необхідно оформити один список використаних джерел/References*.

Джерела українською/російською мовою оформити відповідно до міжнародної системи запису посилання (Vancouver Style), одразу за таким джерелом має бути відповідник англійською (Обов'язково переклад джерела має бути подано відповідно до першоджерела. Самостійний переклад лише за відсутності поданого автором джерела перекладу. Якщо в публікації є DOI, то його необхідно вказати після <https://doi.org/> (наприклад: <https://doi.org/10.30702/Ophthalmology.2018/08.06>).

Такий підхід сприяє вміщенню даних про вітчизняних авторів та їх праці до загальнодоступних наукових баз.

З детальними схемами для опису джерел за різними типами матеріалів і відповідними прикладами можна ознайомитися на сайті: https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Матеріали надаються до редакції в електронному варіанті: електронною поштою на адресу profzd@ukr.net. Автор, за можливості, може вказати, якому типу або формату публікації, прийнятому в цьому журналі, відповідає стаття.*

Офіційна та повна версія «Єдиних вимог до рукописів», розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE), що подаються в біомедичні журнали, розміщена на сайті www.ICMJE.org

*Технічне форматування недопрацьованих статей за єдиними вимогами видавництва проводиться на платних засадах.

Трансплантація та штучні органи

Виходить 4 рази на рік

Заснований у лютому 2018 року

Тираж – 300 екземплярів

Підписано до друку 18.07.2022 р.

Замовлення № 46

Transplantation and artificial organs

Published 4 times a year

Established in February 2018

The run is 300 copies

Signed to print on 18 July 2022

Order No. 46

Видавець ТОВ «Професійні видання Східна Європа», Адреса редакції: 03056, м. Київ, вул. Політехнічна, 5а, к. 2. Тел.: +38 (050) 937 56 94, +38 (044) 236 14 40.

E-mail: profzd@ukr.net, TAOZMAPO@gmail.com

Віддруковано ЧП «Агентство Орбіта ЮГ», Адреса друкарні: 69018, м. Запоріжжя, вул. Патріотична 14, кв. 7, тел. (050) 322-50-81

Веб-сайт: ug.zp.ua E-mail: orbitaug@gmail.com

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2826 від 16.04.2007 р.

Формат – 165 × 240 мм, Папір – 90 г/м², Друк – офсетний

