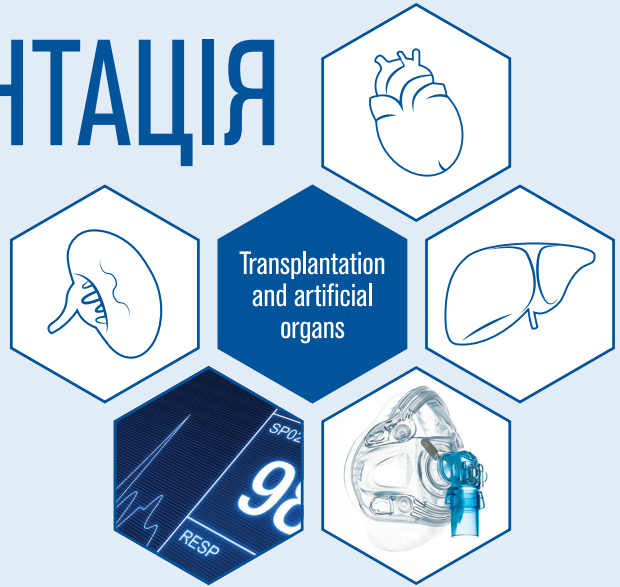




ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ХІРУРГІЇ ІМЕНІ М.М. АМОСОВА



ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ТА ШТУЧНІ ОРГАНИ



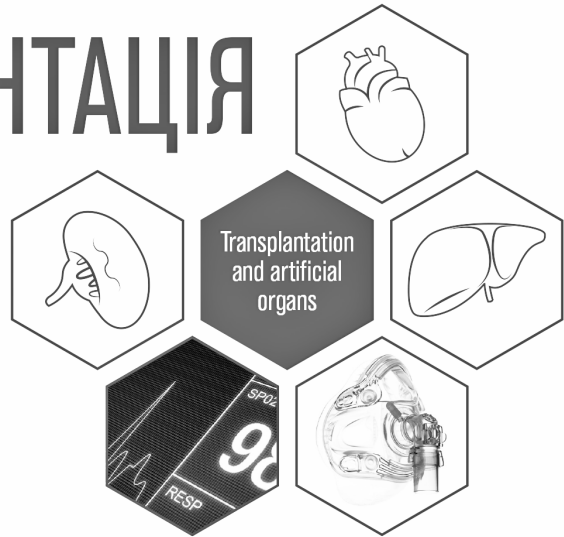
Том 3, № 2, 2022



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, № 1, 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)

Рекомендовано до друку Вченою радою ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» (протокол № 2 від 22.02.2022 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)
Boyko V. V. (Kharkiv, Ukraine)
Gayko G. V. (Kyiv, Ukraine)
Gritsenko S. M. (Zaporizhzhia, Ukraine)
Huk I. I. (Vienna, Austria)
Dubrov S. O. (Kyiv, Ukraine)
Kartavtsev R. L. (Kyiv, Ukraine)
Kolesnyk M. O. (Kyiv, Ukraine)
Kotenko O. H. (Kyiv, Ukraine)

Loskutov O. Ye. (Dnipro, Ukraine)
Lutsenko N. S. (Zaporizhzhia, Ukraine)
Nikonenko A. S. (Zaporizhzhia, Ukraine)
Pasyechnikova N. V. (Odesa, Ukraine)
Rudenko K. V. (Kyiv, Ukraine)
Todurov B. M. (Kyiv, Ukraine)
Tribushniy O. V. (Zaporizhzhia, Ukraine)
Khobzei M. K. (Kyiv, Ukraine)

Recommended for publication by the Academic Board of the Zaporizhia medical academy of post-graduate education Ministry of health of Ukraine (protocol No. 2 dated 22 February, 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. Kostiuk

Publishing company: Professional edition Eastern Europe

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

transplant.org.ua

©Transplantation and artificial organs

Перша посмертна трансплантація обох легень в Україні

Самчук О. О., Матолінець Н. В., Міськів І. П., Домашич Р. В., Гуменний І. З.6

Трансплантація аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин у комплексному лікуванні рефрактерної стенокардії

Естрін С. І., Іванова Ю. В., Граматюк С. М.,19

Віддалені результати застосування кістковомозкового аутоотрансплантата в разі пластики післяопераційного дефекту скроневої кістки у пацієнтів з хронічним середнім отитом

Гусакова О. О., Скоробогатий В. В., Кокоркін Д. М., Шевлюк П. П., Коляда Н. А.28

Особливості перебігу COVID-19 у пацієнтів, які перебувають на замісній нирковій терапії

Лісовий В. М., Андон'єва Н. М., Колупаєв С. М., Дубовик М. Я., Гуц О. А., Желєзнікова М. О.38

Морфологические изменения почечного трансплантата у реципиентов с заболеванием COVID-19

Никоненко А. С., Никоненко Т. Н., Вильданов С. Р.45

Трансплантація нирки в період пандемії COVID-19: огляд літератури

Никоненко А. О., Вільданов С. Р.54

Анестезия и интраоперационная интенсивная терапия при ортотопической трансплантации печени (лекция, часть 1)

Гриценко С. Н.61

CONTENTS

First Post-Mortal Transplantation of Both Lungs in Ukraine

O. O. Samchuk, N. V. Matolinets, I. P. Miskiv, R. V. Domashich, I. Z. Humennyi6

Autologous Mesenchymal Stem Cell Transplantation in the Complex Treatment of Refractory Angina

S. I. Estrin, Ju. V. Ivanova, S. M. Gramatiuk19

Remote Results of the Use of Bone Marrow Autograft in the Plastic Surgery of the Postoperative Defect of the Temporal Bone in Patients with Chronic Otitis Media

O. O. Gusakova, V. V. Skorobogatyi, D. M. Kokorkin, P. P. Shevluk, N. A. Kolyada28

Features of COVID-19 in Patients on Renal Replacement Therapy

V. M. Lesovoy, N. M. Andoniev, S. M. Kolupayev, M. Ya. Dubovik, O. A. Guts,
M. O. Zheleznikova38

Morphological Changes in Kidney Allograft in Recipients with COVID-19 Disease

O. S. Nykonenko, T. N. Nykonenko, S. R. Vildanov45

Kidney Transplantation during the COVID-19 Pandemic. Literature Review

A. O. Nykonenko, S. R. Vildanov54

Anesthesia and Intraoperative Intensive Therapy for Orthotopic Liver Transplantation

S. M. Gritsenko61

Самчук О. О., генеральний директор, <https://orcid.org/0000-0002-8710-1271>

Матолінець Н. В., д-р мед. наук, доцент, завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії, <https://orcid.org/0000-0001-6656-3621>

Міськів І. П., медичний директор з анестезіологічної роботи, <https://orcid.org/0000-0001-7979-6117>

Домашич Р. В., керівник центру серця та судин, <https://orcid.org/0000-0001-7860-0231>

Гуменний І. З., лікар-трансплантолог, кардіохірург, <https://orcid.org/0000-0003-1571-7832>
Комунальне некомерційне підприємство «Львівське територіальне медичне об'єднання «Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги», м. Львів, Україна
E-mail: nmatolinets@gmail.com

Перша посмертна трансплантація обох легень в Україні

Резюме. Трансплантація легень – прийнятий усіма світовими стандартами метод лікування термінальних стадій хронічних захворювань легень, адже за його результатами може збільшуватися тривалість та покращуватися якість життя цієї когорти пацієнтів. Незважаючи на це даний метод був недоступний на території України. Проте з нещодавнім розвитком української школи трансплантології з'явилися можливості для впровадження та використання цього методу в клінічній практиці. У роботі представлено аналіз першого в Україні випадку трансплантації легень в умовах КНП «КЛШМД м. Львова». Трансплантація легень – тривалий процес, що потребує багатокомпонентного лікування та спостереження кваліфікованого персоналу на всіх етапах надання медичної допомоги. У післяопераційному періоді необхідний постійний моніторинг вітальних функцій та показників лабораторно-інструментарних досліджень з метою раннього виявлення та корекції ускладнень. У лікуванні таких пацієнтів особлива роль належить раціональному призначенню антибіотиків у схемі багатокомпонентної терапії, з метою профілактики інфекційних ускладнень, що можуть розвиватись на тлі імуносупресії. Після компетентно проведеної трансплантації легень та подальшого післяопераційного лікування пацієнти відзначають покращення загального самопочуття, зростання фізичної та розумової активності, що в цілому сприяє покращенню якості життя.

Ключові слова: трансплантація легень, імуносупресія, якість життя.

Вступ

Тема трансплантації легень є вкрай актуальною, адже відомо, що у світі така операція вже давно є загальноприйнятим методом лікування кінцевої стадії захворювань легень, а в багатьох краї-

нах навіть вважається золотим стандартом лікування таких станів [1].

Протягом останніх 35 років трансплантація легень стала чи не єдиним варіантом лікування пацієнтів з термінальними стадіями захворювань легень, таких як хронічне обструктивне захворювання легень, легенева гіпертензія чи фіброз легень. Перша процедура трансплантації легень людини була проведена в 1963 році, але, на жаль, реципієнт помер на 18-у добу після трансплантації через розвиток ниркової недостатності [2]. Проте це продемонструвало, що трансплантація легень – технічно можлива і що відторгнення можна було уникнути за допомогою доступних імуносупресивних агентів.

Протягом наступних 15 років було проведено декілька процедур трансплантації легень і більшість реципієнтів померли після операції через ускладнення, пов'язані з накладеним бронхоанастомозом. Однак у 1981 році була проведена перша успішна трансплантація серцево-легеневого комплексу пацієнту з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією. Після цього в 1983 році виконано першу успішну трансплантацію однієї легені з приводу ідіопатичного фіброзу легень, а в 1986 році – першу подвійну трансплантацію легень при емфіземі. Це стало можливим завдяки вдосконаленню хірургічних методів і появи імуносупресанту, а саме циклоспорину. Протягом наступних кількох років кількість проведених процедур з трансплантації легень швидко зростає, і операція стала методом лікування пацієнтів з незворотними змінами легень.

Впродовж тривалого часу створювалися та вдосконалювалися критерії відбору пацієнтів для проведення трансплантації легень. У 2014 році Міжнародне товариство з трансплантації серця і легень (ISHLT) оприлюднило оновлену консенсусну думку щодо відбору кандидатів для трансплантації легень [3]. Зроблено висновок, що трансплантацію легень слід розглянути для дорослих з хронічними термінальними захворюваннями легень, які відповідають усім нижченаведеним критеріям [4]:

- високий (> 50 %) ризик смерті від захворювання легень протягом 2 років, якщо не провести трансплантацію легень;
- висока (> 80 %) ймовірність виживаності принаймні 90 днів після трансплантації легень;
- висока (> 80 %) ймовірність 5-річної виживаності після трансплантації із загальної медичної точки зору за умови, що функція трансплантата залишиться адекватною.

Попри розвиток трансплантації органів у світі спостерігається відносно незначна кількість проведених трансплантацій легень, яку пов'язують з дефіцитом донорських легень. Адаже легені забира-

ють лише у 15 % усіх донорів, тоді як нирки та печінку – у 88 %, а серце – у 30 % померлих донорів. Ці відмінності, ймовірно, пов'язані з вразливістю легень до потенційних ускладнень, які часто виникають до та після смерті донора, таких як травма грудної клітки, аспірація, пошкодження легень, пов'язане з вентиляцією легень, пневмонія та нейрогенний набряк легень. Проте дослідження показують, що перфузія та відновлення легень *ex vivo* в деяких випадках можуть зменшити пошкодження легень і дозволити трансплантацію тих донорських легень, які раніше вважалися непридатними [5].

На сьогодні проводиться багато досліджень щодо оцінювання якості життя пацієнта після трансплантації легень. За результатами цих досліджень відомо, що якість життя пацієнтів після трансплантації підвищується, покращується загальне самопочуття, зростає фізична активність, а такі симптоми, як задишка та тривога, натомість, знижуються [6].

Загалом у період післяопераційного відновлення більшість реципієнтів можуть відновити свій звичний спосіб життя. Понад 80 % повідомляють про відсутність обмежень у діяльності. Крім того, численні дослідження задокументували покращення загальної якості життя після трансплантації легень [7]. Попри це, інфекції та епізоди гострого відторгнення справляють негативний вплив на якість життя, пов'язану зі здоров'ям [8]. Тим не менш, навіть якщо перевага виживаності сама по собі є скромною, перспектива покращення якості життя та виживання часто є мотивацією для трансплантації для багатьох реципієнтів, і майже 90 % тих, хто вижив, задоволені своїм рішенням зробити трансплантацію.

Опис клінічного випадку

Представляємо вашій увазі аналіз даних історії хвороби пацієнта, якому була проведена перша в Україні трансплантація легень, включно з описом ходу оперативного втручання, анестезіологічного забезпечення та післяопераційного відновлення.

21.09.2021 на базі Комунального некомерційного підприємства «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова» було проведено першу в Україні трансплантацію легень. Оперувати львівським хірургам допомогли колеги з Шльонського центру хвороб серця в Забже, медичний директор – професор, д-р мед. наук Мар'ян Зембала. Очолив бригаду спеціалістів – канд. мед. наук Марек Охман.

20.09.2021 пацієнт Б. був госпіталізований у відділення кардіохірургії та трансплантації серця зі скаргами на виражену задишку під час мінімального фізичного навантаження, сухий кашель, періодичну появу набряків на ногах та загальну слабкість.

З анамнезу хвороби відомо, що пацієнт вважав себе хворим протягом останніх 16 років, відколи почав помічати задишку під час звичайного фізичного навантаження. Стан погіршився 8 років тому, було проведено додаткові дослідження та встановлено діагноз – бронхоектатична хвороба. З часу встановлення діагнозу пацієнт перебував у листі очікування з приводу трансплантації легень.

Проведені дослідження у передопераційний період:

- ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ознаки нефролітіазу);

- комп'ютерна томографія органів грудної клітки (емфізема обох легень; двобічний пневмофіброз; вузлове перибронхіальне включення в S1 лівої легені – периферичний неопроцес (?); бронхоектази);

- УЗД серця (хронічне легеневе серце в стадії компенсації; недостатність тристулкового клапана легкого ступеня; загальна скоротливість лівого шлуночка задовільна, фракція викиду – 65 %).

21.09.2021 – проведена послідовна трансплантація легень білатерально.

Анестезіологічні аспекти включали такі моменти:

Інтраопераційно було забезпечено моніторинг, який складався з електрокардіографії, інвазивного вимірювання артеріального тиску (АТ) з лівої радіальної та правої стегнової артерій, катетера Сван – Ганца, встановленого через внутрішню яремну вену справа, катетера Фолея для контролю діурезу, температурного датчика в ротоглотці, зовнішніх самоклеючих електродів дефібрилятора, пульсоксиметрії з кисті та вуха, назогастрального зонда та церебральної оксиметрії.

Забезпечення венозного доступу полягало у катетеризації двох периферичних вен, двох центральних (права внутрішня яремна і права стегнова вени) з встановленням 4 просвітних катетерів.

Індукція: пропофол 200 мг; фентаніл 0,2 мг; тракріум 70 мг.

Інтубація була проведена роздільною двопросвітною лівосторонньою ендобронхіальною трубкою розміром № 41. Після цього налагоджено постійну інгаляцію NO протягом усього оперативного втручання.

Впродовж оперативного втручання здійснювали тотальну внутрішньовенну анестезію, яка підтримувалася введенням пропофолу, фентанілу, тракріуму шляхом постійної інфузії шприцевими насосами.

Обрано режим штучної вентиляції легень з контролем тиску та з FiO_2 100 %.

Інфузія під час оперативного втручання включала колоїди, альбумін 10 %, еритроцитарну масу, аутореінфузію (за допомогою апарату cell saver).

Медикаменти, які застосовувалися під час операції:

- антибіотики (меропенем 2 г протягом 2 год шляхом постійної інфузії шприцевим насосом кожні 8 год; лінезолід 600 мг кожні 12 год внутрішньовенно краплинно);
- протигрибкові препарати (вориконазол 200 мг кожні 12 год);
- імуносупресанти (метилпреднізолон 1 г внутрішньовенно перед індукцією; такролімус 0,5 мг/50 мл шляхом безперервної інфузії шприцевим насосом до екстубації).

Гемодинаміку підтримували шляхом постійної інфузії норадреналіну шприцевим насосом. Щогодини здійснювали контроль та корекцію показників артеріальної газометрії, електролітів та рівня глікемії крові.

Хід оперативного втручання полягав у двох етапах: забір легень у донора та власне трансплантація їх реципієнту.

Перший етап: забір легень проводили після забору донорського серця. Захист легень виконано препаратом Lung Protect через 16Fr канюлю, якою попередньо канюльована легенева артерія. Легені виділені з-поміж м'яких тканин. Трахею прошито лінійним зшиваючим апаратом на 5 кілець вище над *carina trachea* та відсічено.

Другий етап: трансплантацію легень проводили по чергову з лівого, потім з правого боку. На боковому столику проведено підготовку легень до трансплантації – розділення легеневого комплексу на праву і ліву легеню. Доступ – передньобочова торакотомія. Під час проведення правобічної пульмонекомії забезпечувалася однолегенева вентиляція лівої легені. Накладено: бронхіальний анастомоз, артеріальний анастомоз, анастомоз лівого передсердя. Знято клеми з артерії, вени. Проведено деаерацію; реперфузію; вентиляцію трансплантованої легені. В аналогічній послідовності виконували трансплантацію правої легені. Дренування плевральних порожнин. Пошарове ушивання рани. Проведено діагностичну бронхоскопію на операційному столі.

О 22:10 пацієнт госпіталізований у відділення інтенсивної терапії після операційного втручання у стані медикаментозного сну, на керованому диханні через ендотрахеальну трубку. Температура тіла – 36,6 °C, АТ – 110/60 мм рт. ст., частота серцевих скорочень – 82 за 1 хв, Sat O₂ – 99 %. Штучна вентиляція легень (дыхальний об'єм (ДО) – 8 мл/кг, позитивний тиск у кінці видиху – 8 см вод. ст. з поступовою редукцією до 4 см вод. ст., частота дихання 12–18 за 1 хв залежно від pCO₂, FiO₂ – 100 % з поступовою редукцією до 30 %). Інгаляція NO зупинена за 1 год до екстубації. Проводили постійне введення норадреналіну, такролімусу. Дренажна система розташована в лівій та правій плевральній порожнинах, дренувався вміст геморагічного характеру.

О 04:15 після відновлення адекватного самостійного спонтанного дихання, задовільного м'язового тону та свідомості, пацієнта екстубовано. Налагоджено інсуфляцію зволоженого кисню через маску потоком 4 л/хв.

22.09.2021 у зв'язку з наростанням pCO_2 артеріальної крові згідно з результатами газометрії (pH 7,21, pCO_2 65 мм рт. ст., pO_2 163,8 мм рт. ст.) налагоджено неінвазивну вентиляцію легень. Після нормалізації показників газометрії артеріальної крові неінвазивну вентиляцію припинено (pH 7,31, pCO_2 49,7 мм рт. ст., pO_2 86,1 мм рт. ст.). Продовжується постійне введення через дозатор норадреналіну.

23.09.2021 забрано обидва верхні плевральні дренажі. Дренажна система (нижні плевральні дренажі) перебували в стані активної аспірації, відбувалося виділення серозного ексудату. Проводили постійне введення норадреналіну.

Активізація (перше вставання з ліжка) через 48 годин після переведення у відділення анестезіології та інтенсивної терапії.

24.09.2021 з метою лікування миготливої аритмії та відновлення синусового ритму проведено електричну кардіоверсію розрядом 150 кДж, ритм відновився з першого разу. Забрано обидва нижні плевральні дренажі. На рентген-контролі виявлено пневмоторакс справа. Права плевральна порожнина дренажена, перебуває на активній аспірації.

25.09.2021 забрано артеріальний та сечовий катетери.

26.09.2021 забрано центральний венозний катетер.

27.09.2021 отримано результати патогістологічного дослідження легень: Хронічний обструктивний бронхіт. Перібронхіальний склероз. Вогнищевий інтерстиційний пневмосклероз. Двобічна панацинарна та субплевральна бульозна емфізема легень. Вогнищевий ателектаз паренхіми. Вогнищевий гемосидероз нижніх часток легень. Вторинна легенева гіпертензія. Вогнищеві інтраальвеолярні крововиливи.

28.09.2021 – результати бактеріологічного дослідження змиву з бронхів: *Klebsiella pneumoniae* чутлива до таких препаратів: імipенем, цефтазидим, цефтріаксон, цефепім, гентаміцин, амікацин, цефоперазон, поліміксин В, тобраміцин.

29.09.2021 – проведено трансфузію еритроцитарної маси, сумісної за групою і резусом.

06.10.2021 – результати бактеріологічного дослідження змиву з бронхів: *Klebsiella pneumoniae* чутлива до таких препаратів: імipенем, гентаміцин, поліміксин В. Стійка до ампіциліну, амоксициліну, цефотаксиму, тобраміцину, амікацин. Помірно стійка до цефтазидиму, цефтріаксону, цефепіму, цефоперазону, цефпірому.

11.10.2021 забрано плевральний дренаж з плевальної порожнини справа. Результати бактеріологічного дослідження змиву з

бронхів: Streptococcus viridans чутливий до ампіциліну, амоксициліну, цефотаксиму, цефтріаксону, кліндаміцину, доксацикліну, ванкоміцину, рифампіцину, гатіфлоксацину, лінезоліду. Стійкий до еритроміцину.

11.11.2021 – рентгенологічно позитивна динаміка за рахунок зменшення об'єму рідини в обох плевральних порожнинах. Справа залишки в задньолатеральному синусі, зліва – пристінковий вміст рідини в задньолатеральному синусі до 300 мл. Міжчасткового гідротораксу не виявлено. Вогнищево-інфільтративних змін легень не виявлено.

У ранньому післяопераційному періоді постійно здійснювали контроль та корекцію показників газометрії, рівня електролітів, глікемії кожні 2–4 год, визначали біохімічний аналіз крові, коагулограму, С-реактивний білок, прокальцитонін, концентрацію такролімусу та проводили рентгенографію органів грудної клітки щодня.

Результати лабораторних досліджень наведені у таблицях 1–6 та на рисунках 1–4.

Таблиця 1. Ліпідограма (30.09.2021)

Показник	Значення
Холестерин загальний	2,36 ммоль/л
Тригліцериди	0,94 ммоль/л
ЛПВЩ	1,21 ммоль/л
ЛПНЩ	0,72 ммоль/л
ЛПДНЩ	0,43 ммоль/л
Коефіцієнт атерогенності	1,0

Примітка. ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності, ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності, ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності.

Таблиця 2. Динаміка вмісту такролімусу в крові

Дата	Доба лікування	Концентрація в крові
24.09.21	5-а доба	14,1 нг/мл
27.09.21	8-а доба	19,7 нг/мл
28.09.21	9-а доба	19,1 нг/мл
30.09.21	11-а доба	19,7 нг/мл
03.10.21	14-а доба	40,9 нг/мл
05.10.21	16-а доба	28,6 нг/мл
06.10.21	17-а доба	15,7 нг/мл
11.10.21	22-а доба	12,1 нг/мл
27.10.21	38-а доба	13,3 нг/мл

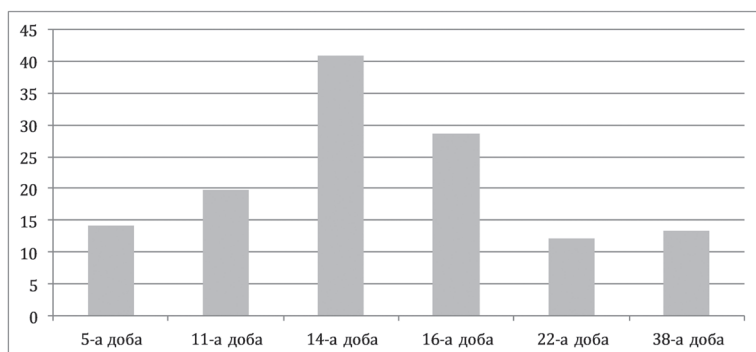


Рисунок 1. Динаміка концентрації такролімусу в крові (нг/мл)

Таблиця 3. Динаміка показників лабораторних досліджень

Показники	1-а доба	3-я доба	10-а доба	20-а доба	30-а доба
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	9,78	27,30	14,90	12,10	8,00
Еритроцити, $10^{12}/\text{л}$	4,61	3,89	2,95	3,21	3,20
Гематокрит, %	0,42	0,34	0,26	0,30	0,31
Гемоглобін крові, г/л	151,00	132,00	95,00	99,00	101,00
Загальний білок, г/л	70,40	57,40	61,94	56,35	54,21
Сечовина, ммоль/л	4,80	6,90	23,50	11,50	4,40
Креатинін, мкмоль/л	77,00	86,00	121,49	102,57	88,54
Білірубін загальний, мкмоль/л	12,00	25,30	9,97	11,49	3,68
Калій, ммоль/л	5,57	3,60	4,20	4,89	4,76
Натрій, ммоль/л	153,80	139,00	131,00	133,80	127,60
АЛТ, Од/л	15,20	23,10	30,30	18,00	18,00
АСТ, Од/л	23,20	68,50	31,20	14,00	16,00
Глюкоза, ммоль/л	6,70	9,50	6,50	5,20	4,80
Протромбіновий індекс, %	86,00	83,00	114,00	106,40	138,00
Протромбіновий час, с	12,40	12,70	10,10	12,60	10,80
МНВ	1,00	1,10	0,86	0,97	0,83
Фібриноген, г/л	3,20	1,70	2,34	2,20	3,58

Примітка. АЛТ – аланінамінотрансфераза, АСТ – аспартатамінотрансфераза, МНВ – міжнародне нормалізоване відношення.

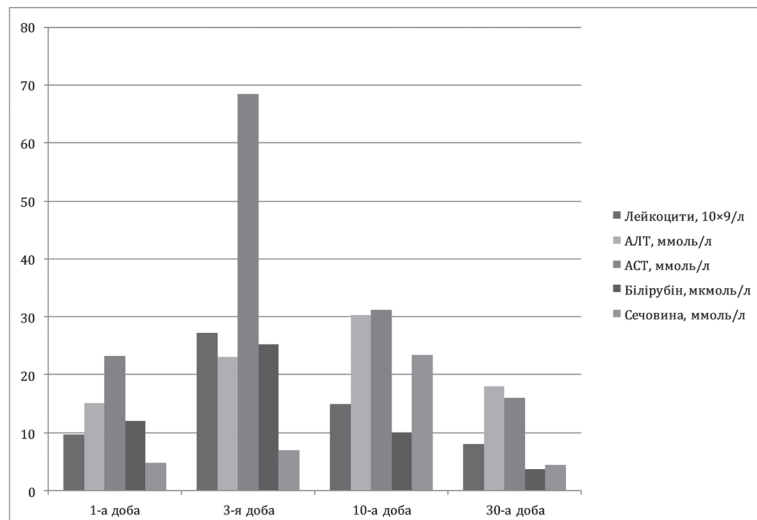


Рисунок 2. Динаміка лабораторних показників крові

Таблиця 4. Специфічні показники крові

Показник	08.11.21
С-реактивний білок, мг/мл	66,00
Прокальцитонін, нг/мл	0,04

Таблиця 5. Динаміка показника швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ)

Показник	05.10.2021	08.10.2021	18.10.2021	27.10.2021	18.11.2021
ШОЕ, мм/год	14	29	27	5	16

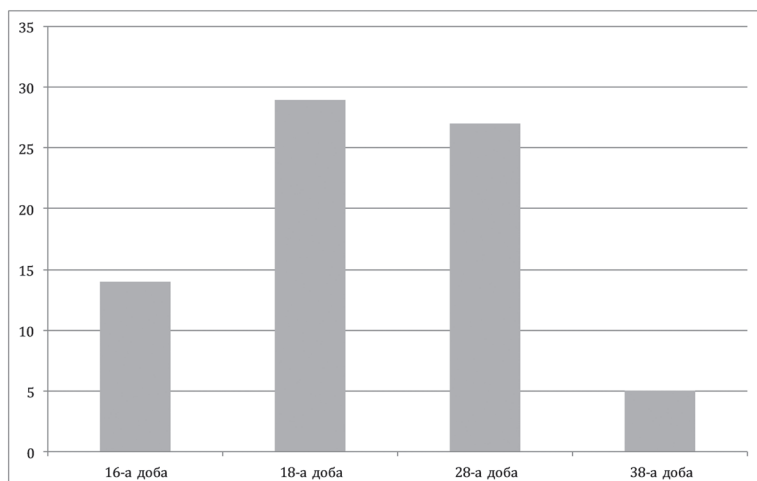


Рисунок 3. Динаміка показника ШОЕ (мм/год)

Таблиця 6. Динаміка показників газометрії артеріальної крові

Показник	1-доба	3-я доба	10-а доба	20-а доба
pH	7,46	7,42	7,4	7,42
pCO ₂ , мм рт. ст.	24,9	51,8	39	57,4
pO ₂ , мм рт. ст.	292	53,6	89	64,8
Na ⁺ , ммоль/л	141	141	138	142
K ⁺ , ммоль/л	4,3	4,5	4,6	3,8
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,2	1,12	1,2	1,13
Cl ⁻ , ммоль/л	112	97	98	93
TCO ₂ , ммоль/л	18,6	33,9	40	37,1
Hct, ммоль/л	33	32	38	31
Glu, ммоль/л	8,4	6,8	8,1	6,2
Lac, ммоль/л	1,44	1,63	0,9	0,9
BUN, мг/дл	13	54	31	53
Urea, ммоль/л	14,7	19,4	22,8	19
Krea, ммоль/л	70	123	140	122

Примітка. Hct – гематокрит, Lac – лактат, BUN – азот сечовини крові, Urea – сечовина, Krea – креатинін.

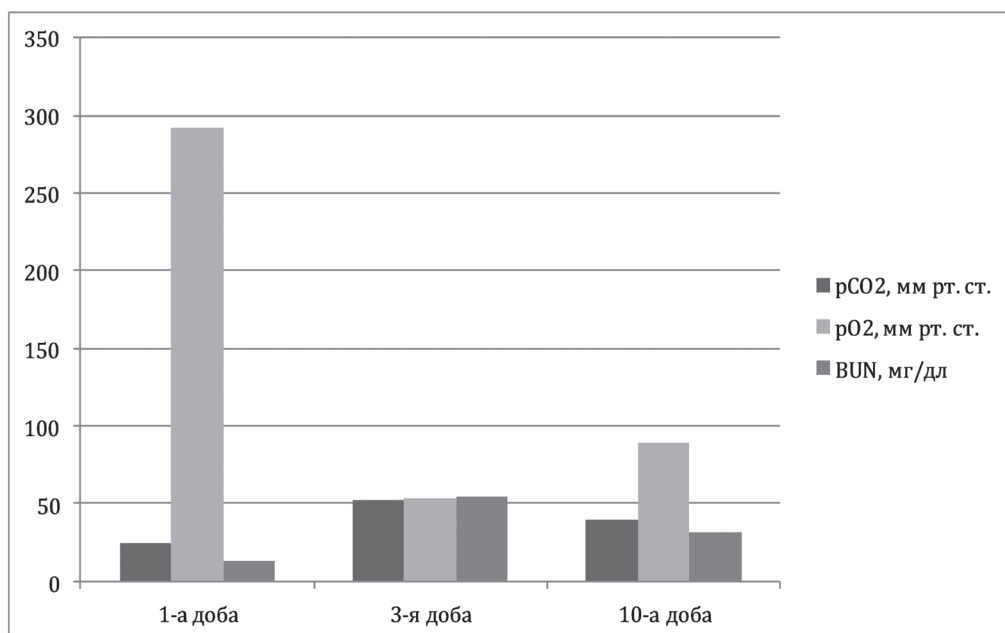


Рисунок 4. Газометрія артеріальної крові

Лікування у післяопераційному періоді включало:

- антибактеріальну терапію, яка підбиралася відповідно до результатів посіву (21.09 – лінезолід 600 мг 2 рази на добу, меропенем 2 г 3 рази на добу; 25.11 – колістин 1 млн 4 рази на добу; 28.11 – цефотаксим 2 г 2 рази на добу; 01.10 – цефотаксим відмінено, бісептол 480 мг 1 раз на добу; 06.10 – лінезолід відмінено; 07.10 – колістин 2 млн 4 рази на добу; 08.10 – меропенем відмінено; 11.10 – цефтазидим 1 г 2 рази на добу; 19.10 – цефтазидим відмінено);
- протигрибкову терапію (21.09 – вориконазол 200 мг 1 раз на добу; 24.11 – амфотерицин В 1,0 3 рази на добу, ітраконазол 100 мг 2 рази на добу);
- протівірусну терапію (21.09 – ганцикловір 500 мг 2 рази на добу; 24.11 – валганцикловір 450 мг 2 рази на добу);
- знеболювання (21.09 – інфулган 1000 мг 3 рази на добу; 24.11 – лорноксикам 3 мг 2 рази на добу);
- волемічну підтримку (колоїдні розчини, 10 % альбумін);
- підтримку гемодинаміки шляхом введення норадреналіну через шприцевий дозатор з корекцією дози відповідно до параметрів;
- підтримка негативного водного балансу за допомогою фуросеміду протягом перших 3 діб. З 24.11 – торасемід 100 мг 2 рази на добу;
- імуносупресанти (такролімус, метилпреднізолон, мікофенолат мофетил);
- профілактика тромбоутворення з 2-ї доби – низькомолекулярні гепарини в профілактичній дозі 2 рази на добу;
- профілактика виразкоутворення – омепразол 40 мг 1 раз на добу;
- ацетилцистеїн 600 мг 2 рази на добу.

Після проведеної висококласної операції з трансплантації легень та наданого кваліфікованого лікування у післяопераційному періоді пацієнт виписаний із стаціонару на 37-у добу післяопераційного періоду в задовільному стані. Пацієнту було проведено повний курс реабілітації та надано рекомендації щодо подальшого відновлення.

Висновки

Отже, ґрунтуючись на даних світової літератури, а також на результатах лікування, проведеного на базі КНП «КЛШМД м. Львова», можна дійти висновку, що трансплантація легень є одним з найефективніших методів лікування пацієнтів із захворюваннями легень у кінцевій стадії. Така операція не лише сприяє видужанню пацієнтів, а й покращує їх якість життя, загальне самопочуття та здатність до фізичної активності.

First Post-Mortal Transplantation of Both Lungs in Ukraine

O. O. Samchuk, N. V. Matolinets, I. P. Miskiv, R. V. Domashich, I. Z. Humennyi

Multidisciplinary Clinical Hospital of Intensive Care Methods of Treatment and Ambulance, Lviv, Ukraine

Abstract. Lung transplantation is a method of treatment of terminal stages of chronic lung diseases accepted by all world standards, since its results can increase the duration and improve the quality of life in this cohort of patients. Despite this, this method was not available in Ukraine. However, with the recent development of the Ukrainian school of transplantology, there are opportunities for the introduction and use of this method in clinical practice. The paper presents the analysis of the first in Ukraine case of lung transplantation at the Lviv Clinical Emergency Hospital. Lung transplantation is a long process that requires multi-component treatment and supervision of qualified personnel at all stages of medical care. In the postoperative period, it is necessary to constantly monitor vital signs and indicators of laboratory and instrumental examinations in order to detect early complications. In the treatment of these patients, a special role belongs to the rational appointment of antibiotics in the scheme of multicomponent therapy in order to prevent infectious complications that may develop on the background of immunosuppression. After competent lung transplantation and subsequent postoperative treatment, patients report an improvement in general well-being, increased physical and mental activity, which generally contributes to improving the quality of life.

Keywords: lung transplantation, immunosuppression, quality of life.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Valapour M, Skeans MA, Smith JM, Edwards LB, Cherikh WS, Uccellini K, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Lung. *Am J Transplant.* 2017;17 Suppl 1:357-424. <https://doi.org/10.1111/ajt.14129>
2. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML Jr, Walker GR Jr. Lung homotransplantation in man. *JAMA.* 1963;186:1065-74. <https://doi.org/10.1001/jama.1963.63710120001010>
3. Chambers DC, Yusen RD, Cherikh WS, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Khusch K, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(10):1047-59. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.07.016>
4. Weill D. Lung transplantation: indications and contraindications. *J Thorac Dis.* 2018;10(7):4574-87. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.06.141>
5. Fisher A, Andreasson A, Chrysos A, Lally J, Mamasoula C, Exley C, et al. An observational study of Donor Ex Vivo Lung Perfusion in UK lung transplantation: DEVELOP-UK. *Health Technol Assess.* 2016;20(85):1-276. <https://doi.org/10.3310/hta20850>
6. Santana MJ, Feeny D, Jackson K, Weinkauff J, Lien D. Improvement in health-related quality of life after lung transplantation. *Can Respir J.* 2009;16(5):153-8. <https://doi.org/10.1155/2009/843215>

7. Thabut G, Mal H. Outcomes after lung transplantation. *J Thorac Dis.* 2017;9(8):2684-91. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.07.85>

8. Titman A, Rogers CA, Bonser RS, Banner NR, Sharples LD. Disease-specific survival benefit of lung transplantation in adults: a national cohort study. *Am J Transplant.* 2009;9(7):1640-9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02613.x>

Стаття надійшла в редакцію / Received: 22.12.2021

Після доопрацювання / Revised: 01.02.2022

Прийнято до друку / Accepted: 21.02.2022

Естрін С. І.¹, канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення кардіохірургії, <http://orcid.org/0000-0003-3957-5971>

Іванова Ю. В.^{2,3}, д-р мед. наук, професор кафедри хірургії № 1, завідувач хірургічного відділення, <https://orcid.org/0000-0001-8773-6827>

Граматюк С. М.³, д-р мед. наук, директор, <https://orcid.org/0000-0003-4238-7031>

¹ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

³Інститут клітинної біореабілітації, м. Харків, Україна

Трансплантація аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин у комплексному лікуванні рефрактерної стенокардії

Резюме. Ішемічна хвороба серця займає перше місце серед серцево-судинних захворювань за частотою ускладнень і кількістю летальних наслідків. Традиційними методами лікування цієї категорії хворих на сьогодні є медикаментозна терапія і пряма реваскуляризація міокарда. В останні роки набирає обертів також трансплантація серця.

Матеріали та методи. Було проведено обстеження, лікування та динамічне спостереження за 231 пацієнтом з рефрактерною стенокардією, який перебував на стаціонарному лікуванні у відділенні невідкладної і відновної кардіохірургії ДУ «ІНВХ ім. В. К. Гусака НАМН України» з 2007 до 2013 рік і відділення кардіохірургії ДУ «ІЗНХ ім. В. Т. Зайцева НАМН України».

Результати дослідження. Пацієнти були розділені на дві групи. У групу порівняння включені пацієнти, у яких застосовували тільки традиційну медикаментозну терапію, в основну групу – пацієнти, в яких застосовували внутрішньовенне введення мезенхімальних стовбурових клітин. Простежено динаміку стану пацієнтів. У пацієнтів основної групи значне поліпшення загального стану відзначили 18 пацієнтів – 23,7 %, помірне поліпшення – 38 (50 %), без змін стан залишався у 13 (17,1 %), погіршення стану відзначили 7 (9,2 %) хворих. У групі порівняння значного поліпшення загального стану в процесі лікування пацієнти не відзначали, помірне поліпшення зафіксовано у 34 (42,5 %), відсутність динаміки стану – у 29 (36,25 %), погіршення стану – у 7 (21,25 %) пацієнтів. Таким чином, клітинна терапія показала явну перевагу перед медикаментозним лікуванням стенокардії.

Висновки. Клітинна кардіоміопластика може використовуватися в комплексному лікуванні пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією. Безпечним методом у лікуванні рефрактерної стенокардії є введення аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин. Для покращення якості життя пацієнтів з рефрактерною стенокардією вводять АМСК.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, рефрактерна стенокардія, мезенхімальні стовбурові клітини.

Вступ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) займає перше місце серед серцево-судинних захворювань за частотою ускладнень і кількістю летальних наслідків. У США вона є причиною кожної п'ятої смерті [1–3]. Найвищий показник летальності від ІХС зафіксований в Україні, найнижчий – у Південній Кореї. Летальність від ІХС в Україні становила 693 випадки на 100 тис. населення у 2017 році [4]. Традиційними методами лікування цієї категорії хворих на сьогодні є медикаментозна терапія і пряма реваскуляризація міокарда: коронарне шунтування, черезшкірні інтервенції у вигляді ангіопластики та стентування. В останні роки набирає обертів також трансплантація серця [5, 6]. Існуюча нині медикаментозна терапія зазвичай є недостатньо ефективною у запобіганні процесам ремоделювання міокарда і формування систолічної дисфункції [7–9].

Рефрактерна стенокардія (РС; refractory angina pectoris) визначена як наявність частих нападів стенокардії, неконтрольованих оптимальним медикаментозним лікуванням, що значно стримують щоденний побут пацієнтів, які мають діагностований коронаросклероз, коли перкутанне коронарне втручання або шунтуючі операції неможливі чи неефективні [10, 11]. Вона залишається великою проблемою охорони здоров'я у Європі та у світі. Всупереч багатьом досягненням терапії та хірургії, пацієнти з РС все ще ефективного лікування не отримують. Сучасні немедикаментозні методи лікування РС включають такі методи, як нейростимуляція, зовнішня контрпульсація, лазерна реваскуляризація, генна терапія, трансплантація стовбурових клітин.

Хірургічні методи лікування показали свої переваги порівняно з ізольованою медикаментозною терапією. Однак існує велика група хворих, яким з різних причин (дистальна оклюзія, високий ризик операції, технічні проблеми) неможливо виконати пряму реваскуляризацію міокарда. Крім того, є пацієнти зі зворотною, прогресуючою стенокардією, у яких операція АКШ вже була виконана, а повторна операція неможлива [9, 10, 12]. Існує також низка невирішених питань стосовно донорів на трансплантацію серця, етичні аспекти, які значною мірою знижують можливість своєчасного виконання трансплантації серця.

Сучасні дослідження в галузі біології стовбурової клітини (СК) кардинально змінили всі уявлення про регенеративні здатності міокарда та стали початком нового терапевтичного напрямку – клітинної кардіоміопластики, що спрямований на заміщення пошкоджених кардіоміоцитів шляхом імплантації аутологічних СК кісткового мозку.

Матеріали та методи

В основу клінічної частини дисертаційної роботи лягли результати обстеження, лікування та динамічного спостереження за 231 паціє-

ентом з РС, який перебував на стаціонарному лікуванні у відділенні невідкладної і відновної кардіохірургії ДУ «ІНХ ім. В. К. Гусака НАМН України» з 2007 до 2013 рік і відділення кардіохірургії ДУ «ІЗНХ ім. В. Т. Зайцева НАМН України».

Слід зазначити, що всі пацієнти (на обох етапах дослідження) отримували необхідну медикаментозну терапію (таблиця 1). До поступлення в стаціонар вони в середньому отримували 4–6 препаратів, а під час госпіталізації – 6–9 препаратів ($p = 0,03$).

Таблиця 1. Консервативна терапія у пацієнтів з РС

Лікарський засіб	Абс.	%
Інгібітори АПФ	231	100
Серцеві глікозиди	127	54,9
Інотропні препарати	16	6,9
Аміодарон (кордарон)	117	50,6
Бета-адреноблокатори селективні	229	99,1
Соталол	18	7,8
Діуретики	231	100
Нітрати	224	96,7
Варфарин	129	55,8
Ацетилсаліцилова кислота	231	100
Клопідогрель	99	42,9
Статини	231	100

З медикаментозних препаратів у 100 % випадків пацієнти застосовували статини, ацетилсаліцилову кислоту, діуретики та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту. Бета-адреноблокатори отримували 99,1 % пацієнтів, нітрати – 96,7 %, варфарин – 55,8 %, серцеві глікозиди – 54,9 %, аміодарон – 50,6 %, клопідогрель – 42,9 %, інотропні препарати – 6,9 %, соталол – 7,8 % пацієнтів. Усі пацієнти, включені в дослідження, приймали статини з метою корекції гіперхолестеринемії.

На першому етапі дослідження проведено порівняльне оцінювання безпосередніх результатів лікування пацієнтів групи порівняння (у яких застосовувалася тільки традиційна медикаментозна терапія), і основної групи, в яких застосовували внутрішньовенне введення МСК.

Пацієнтам основної групи після проведення клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження встановлювали показання до проведення клітинної терапії.

КМ засівали на колаген пацієнтам основної групи після проведення клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження, визначали показання до проведення клітинної терапії.

МСК отримували з КМ грудини або гребеня клубової кістки. Отримували моноклеарну суспензію клітин і проводили культивування в CO₂-інкубаторі за температури 37 °C і 5 % атмосфері CO₂. Культурі досягали первинного моношару на 8–11-у добу культивування, коефіцієнт пасирування становив 1 : 2 або 1 : 3. Після цього клітини повторно культивували в CO₂-інкубаторі [13, 14].

Статистичну обробку даних результатів дослідження проводили на комп'ютері Pentium V Core Due 2 з використанням ліцензованого програмного пакета Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0.

Результати дослідження

Всім пацієнтам основної групи проводили інфузії аутологічних МСК (50 000 000 клітин) у 100 мл 0,9 % розчину NaCl краплинно повільно.

До початку лікування усі хворі скаржилися на біль за грудиною, 109 (69,9 %) мали задишку і 13 (8,3 %) – периферичні набряки.

Для оцінювання ефективності застосування трансплантації аутологічних МСК нами була простежена динаміка стану пацієнтів. При цьому у пацієнтів основної групи значне поліпшення загального стану відзначили 18 пацієнтів – 23,7 %, помірне поліпшення – 38 (50 %), без змін стан залишався у 13 (17,1 %), погіршення стану відзначили 7 (9,2 %) хворих. У групі порівняння значного поліпшення загального стану в процесі лікування пацієнти не відзначали, помірне поліпшення відзначили 34 (42,5 %), відсутність динаміки стану – 29 (36,25 %), погіршення стану – 7 (21,25 %). Таким чином, клітинна терапія показала явну перевагу перед медикаментозним лікуванням стенокардії.

Через 3 місяці після лікування у хворих групи порівняння залишалися біль за грудиною у 38 (48,8 %), задишка – у 29 (36,3 %), периферичні набряки зберігалися у 9 (11,3 %) пацієнтів. Через 6 місяців після проведення курсу консервативного лікування біль за грудиною відзначали 72 (90 %), задишку – 100 % і периферичні набряки – 16 (20 %) хворих групи порівняння.

Через 3 місяці після проведення клітинної терапії біль за грудиною зберігався у 18 (23,7 %), задишка – в 11 (14,5 %), периферичні набряки – у 2 (2,6 %) хворих основної групи. Через 6 місяців біль за грудиною зберігався у 13 (17,1 %), задишка – у 8 (10,5 %) пацієнтів. Периферичні набряки в цей термін дослідження у хворих основної групи були відсутніми.

У досліджуваних групах пацієнтів проведено порівняння якості життя за Міннесотським опитувальником (MLHFQ) (таблиця 2).

Таблиця 2. Динаміка якості життя пацієнтів досліджуваних груп за MLHFQ ($M \pm m$)

Групи пацієнтів	Терміни дослідження		
	До лікування	Через 3 міс.	Через 6 міс.
Основна (n = 76)	40,8 ± 12,6	56,6 ± 18,7*	73,2 ± 6,9*
Порівняння (n = 80)	68,3 ± 9,5	77,1 ± 5,4*	71,3 ± 5,8

Примітка. * – достовірність $p \leq 0,005$.

Як свідчать наведені в таблиці 2 дані, у групі порівняння після проведення курсу консервативної терапії через 3 місяці відзначалося поліпшення якості життя з (68,3 ± 9,5) до (77,1 ± 5,4) балів, але вже через 6 місяців пацієнти відзначали його деяке зниження в середньому до (71,3 ± 5,8) балів. У той же час пацієнтами основної групи було відзначено достовірне поліпшення якості життя в 1,4 раза. Цей показник продовжував поліпшуватися і через 6 місяців після проведення лікування перевищував вихідні значення в 1,8 раза.

При вивченні динаміки функціонального класу (ФК) в групі порівняння (рисунок 1) отримані такі дані: через 3 місяці після проведення курсу медикаментозної терапії зросла кількість пацієнтів з ФК III (з 61,25 до 77,5 %) за рахунок зменшення пацієнтів з ФК II (18, 75 до 10 %), число хворих з ФК IV зменшилося з 20 до 12,5 %). Однак через 6 місяців після його проведення кількість хворих з ФК II зменшилася до 0, а число хворих з ФК IV зросло до 21,25 %. Таким чином, стандартно призначене медикаментозне лікування стенокардії призводило до погіршення загального стану хворих і підвищення ФК стенокардії.

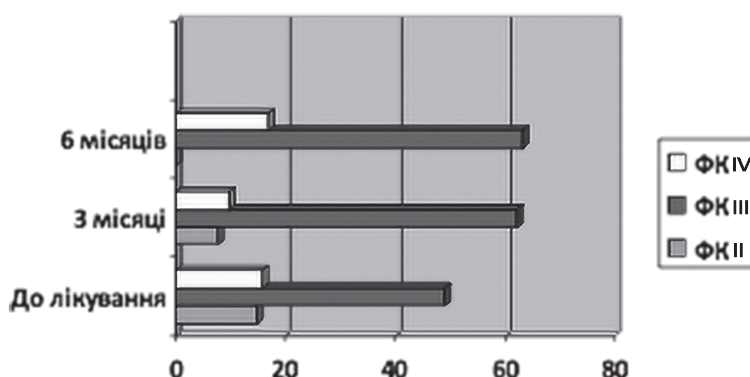


Рисунок 1. Динаміка ФК стенокардії у хворих групи порівняння

Доповнення консервативної терапії внутрішньовенним введенням МСК призвело до таких результатів: через 3 місяці після проведення курсу терапії в групі хворих з ФК III істотних розбіжностей виявлено не було, при цьому зменшилася кількість пацієнтів з ФК IV (з

21,0 до 7,9 %) і зросла кількість хворих з ФК II (з 22,4 до 32,9 %). Через 6 місяців кількість пацієнтів з ФК IV істотно не змінилася порівняно з вихідними даними, з ФК III – зменшилася до 31,6 %, з ФК II – зросла до 5 % (рисунк 2). Таким чином, слід відзначити позитивний вплив внутрішньовенної клітинної кардіоміопластики на перебіг РС.

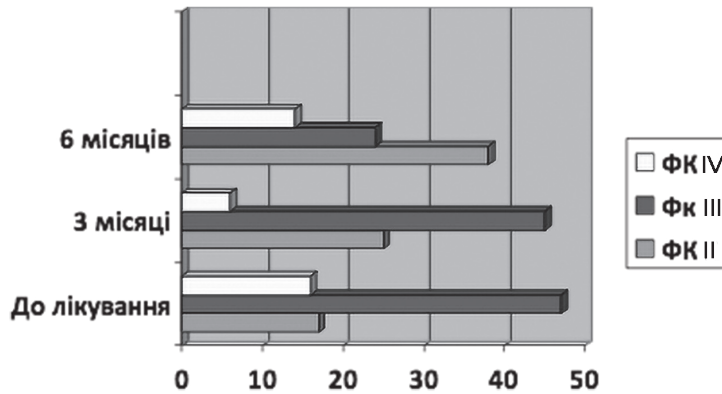


Рисунок 2. Динаміка ФК стенокардії у пацієнтів основної групи

Зменшення проявів серцевої недостатності і зниження ФК за NYHA (таблиця 3) виявлено у пацієнтів основної групи, при цьому ефект утримувався протягом 2–4 місяців ($p < 0,05$).

При вивченні динаміки ФК за NYHA в основній групі (рисунк 3) відзначалася позитивна динаміка до 3-місячного терміну у вигляді вірогідного підвищення кількості пацієнтів з ФК II і зменшення з ФК IV і ФК III. Проте через 6 місяців незначно зросла кількість пацієнтів з ФК IV і ФК III, але при порівнянні з вихідними значеннями явно визначався позитивний ефект в перебігу захворювання.

Таблиця 3. Динаміка розподілу хворих з ІХС за ФК за NYHA через 3 і 6 місяців після лікування

ФК	Групи	Терміни дослідження						р
		До лікування		Через 3 міс.		Через 6 міс.		
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
ФК II	основна	0	0	23	30,3	11	14,5	< 0,05
	порівняння	13	16,25	21	26,25	0	0	< 0,05
ФК III	основна	46	60,5	35	46,1	51	67,1	< 0,05
	порівняння	56	13,33	62	77,5	67	83,75	< 0,05
ФК IV	основна	30	39,5	18	23,7	24	31,6	< 0,05
	порівняння	11	13,75	5	6,25	13	16,25	< 0,05
Усього		156	100,0	156	100,0	156	100,0	

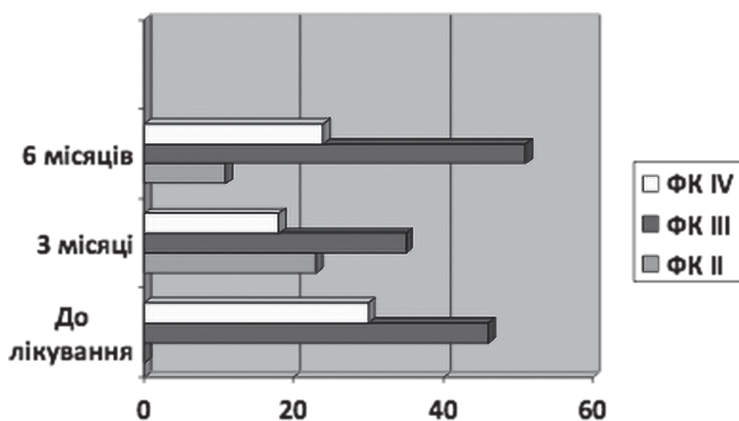


Рисунок 3. Динаміка ФК за NYHA пацієнтів основної групи

При медикаментозному лікуванні (рисунок 4) спочатку відзначалася хибнопозитивна динаміка перебігу стенокардії (починаючи з терміну 3 місяці) у вигляді підвищення кількості пацієнтів з ФК II і III, а також зменшення кількості хворих з ФК IV. Але через 6 місяців кількість хворих з ФК II нівелювалося і значно зростала кількість хворих з ФК IV і III. Отже, ми ще раз підтвердили негативний перебіг стенокардії при медикаментозному лікуванні в динаміці.

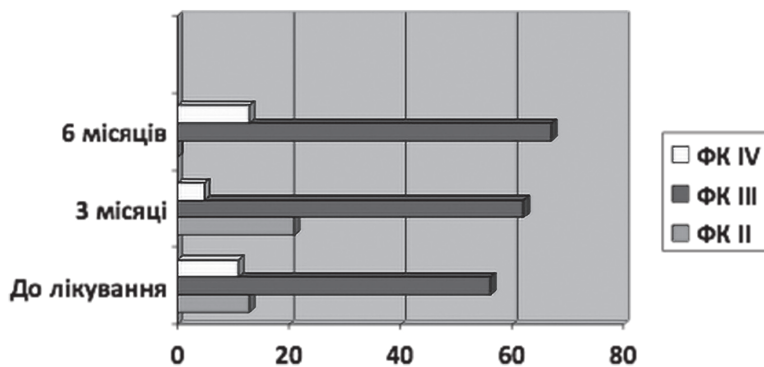


Рисунок 4. Динаміка ФК за NYHA пацієнтів групи порівняння

Висновки

1. Клітинна кардіоміопластика може використовуватися в комплексному лікуванні пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією.
2. Введення аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин є досить безпечним методом у лікуванні рефрактерної стенокардії.
3. Введення АМСК покращує якість життя пацієнтів з рефрактерною стенокардією.

Autologous Mesenchymal Stem Cell Transplantation in the Complex Treatment of Refractory Angina

S. I. Estrin¹, Ju. V. Ivanova^{2, 3}, S. M. Gramatiuk³

¹Zaitsev Institute of General and Urgent Surgery of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

³Institute of Bio-Stem Cell Rehabilitation, Kharkiv, Ukraine

Abstract

Background. Coronary heart disease ranks first among cardiovascular diseases in terms of the incidence of complications and the number of deaths. Traditional methods of treatment of this category of patients today are drug therapy and direct myocardial revascularization. In recent years, heart transplantation has also gathered momentum.

Materials and methods. We provided examination, treatment and follow-up of 231 patients with refractory angina pectoris who were admitted to the Department of Urgent and Reconstructive Cardiac Surgery of Gusak Institute of Urgent and Reconstructive Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine from 2007 to 2013 and the Department of Cardiac Surgery of Zaitsev Institute of General and Urgent Surgery of National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Results. The patients were divided into two groups. The comparison group included patients in whom only traditional drug therapy was used, the main group included patients in whom intravenous mesenchymal stem cells were used. The patients were followed up. In patients of the main group, significant improvement in the general condition was reported in 18 (23.7%) patients, moderate improvement in 38 (50%), the condition remained unchanged in 13 (17.1%), and deterioration was noted in 7 (9.2%) patients. In the comparison group, no significant improvement of the general condition on treatment was noted, moderate improvement was reported in 34 patients (42.5%), the condition remained unchanged in 29 (36.25%), deterioration of the condition was noted in 7 (21.25%) patients. Thus, cell therapy has shown a clear advantage over drug treatment of angina.

Conclusions. Cellular cardiomyoplasty can be used in the complex treatment of patients with ischemic cardiomyopathy. A safe method in the treatment of refractory angina is administration of autologous mesenchymal stem cells. Administration of autologous mesenchymal stem cells is aimed to improve the quality of life of patients with refractory angina.

Keywords: coronary heart disease, cardiomyoplasty, cardiomyopathy.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Voronkov LG, Berezin OE, Zharinova VY, Zhebel VM, Koval OA, Rudyk YS, et al. [Biological markers and their use in heart failure. Consensus of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine, the All-Ukrainian Association of Heart Failure Specialists and the Ukrainian Association of Emergency Cardiologists]. Ukrainian Journal of Cardiology. 2019;26(2):19-30. Ukrainian.

-
2. Nikonenko AS, Molodan AV, Ivashchuk VA. [Evaluation of myocardial deformity properties in patients with ischemic heart disease with pronounced dilatation of the left ventricular cavity complicated by heart failure]. *Bulletin of Cardiovascular Surgery*. 2015;135-9. Ukrainian.
 3. Gabrielyan AV, Smorzhevsky VY, Onishchenko VF, Lukach PM, Beleyovich VV, Domansky TM. [Coronary artery bypass grafting in patients with coronary heart disease with chronic heart failure]. *Bulletin of scientific works of the Association of Cardiovascular Surgeons of Ukraine*. 2009;17:103-7. Ukrainian.
 4. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail*. 2014;1(1):4-25. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12005>
 5. Alba AC, Foroutan F, Duero Posada J, Battioni L, Schofield T, Alhussein M, et al. Implantable cardiac defibrillator and mortality in non-ischaemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Heart*. 2018;104(3):230-6. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311430>
 6. Nanayakkara S, Patel HC, Kaye DM. Hospitalisation in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Clin Med Insights Cardiol*. 2018;12:1179546817751609. <https://doi.org/10.1177/1179546817751609>
 7. Krikunov OA, Rudenko KV, Rusnak AA, Luchinets OF, Buryak RV, Shapovalova VV. [A comprehensive approach to the treatment of patients with dilated cardiomyopathy]. *Bulletin of Cardiovascular Surgery*. 2015;(23):77-82. Ukrainian.
 8. Blair A. The Use of Left Ventricular Assist Devices in End-Stage Heart Failure. *Crit Care Nurs Q*. 2018;41(4):376-82. <https://doi.org/10.1097/CNQ.0000000000000223>
 9. Nishimura S, Izumi C, Himura Y, Kuroda M, Amano M, Harita T, et al. Very long-term follow-up data of non-ischemic idiopathic dilated cardiomyopathy after beta-blocker therapy: recurrence of left ventricular dysfunction and predictive value of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Heart Vessels*. 2019;34(2):259-67. <https://doi.org/10.1007/s00380-018-1245-y>
 10. Kanda P, Davis DR. Cellular mechanisms underlying cardiac engraftment of stem cells. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(9):1127-43. <https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1346080>
 11. Gabrielyan AV, Salyutin RV, Yakushev AV, Onishchenko VF, Shabliyi VM, Domanskiy TM, et al. [Modern approaches and methods of stromal cells transplantation in patients with end-stage heart failure]. *Cardiac surgery and interventional cardiology*. 2014;1(6):8-12. Ukrainian.
 12. Gabrielyan AV. [Modern methods of surgical treatment of refractory heart failure in coronary heart disease]. *Klinicheskaja khirurgija*. 2014;(1.2):52-5. Russian.
 13. Gabrielyan AV, Smorzhevsky VY, Domansky TN, Onishchenko VF. [Sources of stromal cells for the treatment of patients with impaired myocardial contraction]. *Heart and blood vessels*. 2011;(3(35)):89-92. Ukrainian.
 14. Gabrielyan AV, Smorzhevsky VY, Onishchenko VF, Garasimov DY, Topchu EI, Myroniuk OI, et al. [Current problems of cardiovascular surgery] [abstract]. *Modern problems of atherosclerosis – from hypotheses to facts : Proceedings of the VII South Ukrainian scientific-practical conference*. Odessa; 2012. p. 146. Ukrainian.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 06.07.2021

Після доопрацювання / Revised: 28.01.2022

Прийнято до друку / Accepted: 24.02.2022

Гусакова О. О., канд. мед. наук, доцент кафедри
Скоробогатий В. В., канд. мед. наук, завідувач кафедри
Кокоркін Д. М., канд. мед. наук, доцент кафедри
Шевлюк П. П., канд. мед. наук, асистент
Коляда Н. А., канд. мед. наук, асистент

Кафедра оториноларингології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», м. Запоріжжя, Україна
E-mail: dr.alexandragusakova@gmail.com

Віддалені результати застосування кістковомозкового аутотрансплантата в разі пластики післяопераційного дефекту скроневої кістки у пацієнтів з хронічним середнім отитом

Резюме. На сьогодні загальнопорожнинна сануюча операція як хірургічний метод лікування пацієнтів з недоброякісними формами хронічного гнійного епітімпадно-антрального отиту залишається дуже ефективним методом, особливо з метою запобігання життєво небезпечним ускладненням. Однак наслідками цього виду втручання є формування післяопераційного дефекту скроневої кістки, що призводить до періодичного виникнення запальних проявів у середньому вусі, а також необхідності постійного гігієнічного догляду. Крім того, післяопераційні порожнини у скроневої кістці можуть сприяти дегенеративним змінам у внутрішньому вусі, призводячи до загибелі нейросенсорного епітелію слухового та вестибулярного аналізаторів. У світі запропоновано безліч пластичних матеріалів для закриття цього виду дефектів. На жаль, вони не завжди відповідають тим чи іншим вимогам пластичної хірургії. На кафедрі оториноларингології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» запропоновано та розроблено метод аутотрансплантації губчастої кістки та кісткового мозку при мастоїдопластиці. Цей метод показав високу ефективність, проте не вивченими залишаються питання клінічної ефективності у віддаленому періоді, планування втручання на доопераційному етапі, покращення методики проведення операції.

Ключові слова: хронічний отит, мастоїдопластика, аутотрансплантат губчастої кістки й кісткового мозку.

Вступ

На сьогодні виконання загальнопорожнинних сануючих операцій залишається єдиною ефективною допомогою хворому з недобро-

якісними формами хронічного отиту, а саме з атико-антральною формою запалення. Виконання цього виду хірургічного втручання успішно запобігає розвитку життєво небезпечних ускладнень, які є наслідками довготривалих хронічних гнійних епітімпанітів [1, 3].

Результатом проведення сануючих операцій на вусі є, на жаль, дефект скроневої кістки, який продовжує турбувати хворого періодичними гноєтечами в період загострення, а також необхідністю ретельного майже щоденного гігієнічного догляду за знову створеною порожниною [2, 16]. Навіть при вдало проведеній сануючій хірургії майже у половини оперованих хворих продовжуються дегенеративні зміни кісткової тканини, що впливає на трофіку лабіринту й на функцію нейросенсорного й вестибулярного аналізаторів у цілому [12, 17]. У попередніх дослідженнях ми довели, що дегенеративні зміни скроневої кістки відбуваються насамперед у пацієнтів, які мають «велику» й «ускладнену» післяопераційну порожнину [4, 8, 19]. Вивчаючи літературу, ми не зустріли чітких формулювань, коли саме вважати дефект скроневої кістки «великим» та «ускладненим». Тому розробили власні критерії, які відобразили в дисертаційній роботі [5]. Отже, великою антромастоїдальною порожниною ми вважаємо порожнину, що перевищує об'єм зовнішнього слухового ходу більш ніж у 2 рази (а саме понад 3 см³). Передбачити великий дефект скроневої кістки можливо й на доопераційному етапі за даними рентгенологічного дослідження. У таких хворих планіметрична площа клітинних утворень соскоподібного відростка має бути більше 40 мм², а синусомеатальна відстань більше 15 мм, кут Чителлі наближений до прямого [11]. Передбачення формування в ході операції великої антромастоїдальної порожнини підготовлює хірурга до етапу мастоїдопластики. Говорячи про «ускладнену» післяопераційну порожнину, ми маємо на увазі порожнину, що супроводжується дефектом або фістулою горизонтального напівколового каналу, ерозією його кісткової стінки, оголенням мозкових оболонок, руйнуванням кісткової стінки каналу лицевого нерва, а також наявністю ознак кохлеарного невриту.

За всю історію отохірургії спеціалісти намагаються закрити післяопераційний дефект у ході сануючої операції. Для цих цілей використовується велика кількість хірургічних прийомів, які об'єднані назвою «мастоїдопластика» [14, 18]. Пластичні матеріали, що було запропоновано для мастоїдопластики можна поділити на місцеві аутотрансплантати: вільні фрагменти сполучених тканин, мукоперіостальні клапті тощо. Гомотрансплантати – це консервовані тканини людини, наприклад хрящі, а також трансплантати небіологічного походження [9, 10, 13]. Говорячи про недоліки того чи іншого матеріалу, відзначимо, що місцеві тканини, як правило, недостатні за об'ємом для облітерації, вони швидко атрофуються, зменшуючись біль-

ше ніж удвічі в розмірі. Консервовані тканини і гетероматеріали, тобто матеріали небіологічного походження є чужорідними. Залишається під великим сумнівом їх імплантація й тим паче створення сприятливого середовища для нейросенсорного органа.

Близько 20 років потому було запропоновано використовувати для пластичних цілей губчасту аутокістку з кістковим мозком [7, 15]. Цей метод було впроваджено на кафедрі оториноларингології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» й з успіхом доведено значну ефективність кістковомозкового матеріалу при мастоїдопластиці [6]. Завдяки обраному аутоотрансплантату значно підвищилась ефективність лікування хворих на хронічний епітимпано-антральний гнійний отит, було досягнуто стійкої санації середнього вуха, поліпшення слухової функції, нівелювання вестибулярних порушень у пацієнтів з «ускладненою» післяопераційною порожниною.

Хворі, що перенесли мастоїдопластику з використанням аутоотрансплантата губчастої кістки й кісткового мозку мають бути під наглядом хірурга й у віддаленому періоді з метою вивчення «поведінки» аутоотрансплантата й можливого вдосконалення застосування вищезазначеного матеріалу.

Мета дослідження – вдосконалити методику пластики післяопераційної порожнини скроневої кістки у хворих на хронічний отит, враховуючи віддалені результати спостереження за групою оперованих хворих.

Матеріали та методи дослідження

У період з 2019 по 2021 рік ми провели спостереження за 33 хворими, яким було виконано загальнопорожнинну операцію на вусі з приводу хронічного гнійного епітимпано-антрального отиту й наступну пластику дефекту кістковомозковим аутоотрансплантатом губчастої кістки й кістковим мозком. Період віддаленого спостереження після хірургічного втручання становив 10 років і більше. Обстежені нами хворі підписували інформаційну згоду на збір даних.

Усі хворі, які підпадали під обстеження з приводу мастоїдопластики на доопераційному етапі мали «велику» або «ускладнену» післяопераційну порожнину.

Основна методологія хірургічного втручання у хворих полягала у проведенні класичної загальнопорожнинної операції на вусі «відкритого» (з видаленням задньої стінки слухового ходу) або «закритого» (зі збереженням задньої стінки слухового ходу) варіантів із первинною мастоїдопластикою (проводиться одразу після сануючого етапу) та із вторинною мастоїдопластикою (проводиться у відстроченому післяопераційному періоді після сануючої операції на вусі). Взяття матеріалу для пластики виконували за допомогою розрізу по гребеню клубової кістки завдовжки 6–7 см. Долотом забирали кор-

тикальний шар кістки у вигляді пластинки для відновлення задньої стінки слухового ходу й надалі відбирали необхідну кількість губчастої тканини (рисунк 1).



Рисунок 1. Взяття аутотрансплантата

Забрані тканини подрібнювали й відмивали у розчині 5000 Од гепарину (рисунк 2).



Рисунок 2. Підготовка аутотрансплантата для мастоїдопластики

Відібраним та відмитим матеріалом щільно тампонували післяопераційну порожнину (рисунк 3).

За потреби відновлення задньої стінки слухового ходу, пластинку кортикального шару клубової кістки встановлювали в «пази» верхньої та нижньої залишків стінки. У ранньому післяопераційному періоді пацієнти отримували традиційне консервативне лікування, включаючи антибактеріальні й знеболюючі препарати.

Хворі, що перебували під нашим спостереженням, були поділені на дві групи. У першу групу увійшло 15 пацієнтів, що становило 45,4 %, яким було виконано первинну мастоїдопластику аутотранспланта-

том губчастої кістки й кістковим мозком. У другу групу увійшло 18 хворих, що становило 54,5 %, яким виконано вторинну мастоїдопластику вищезазначеним матеріалом.

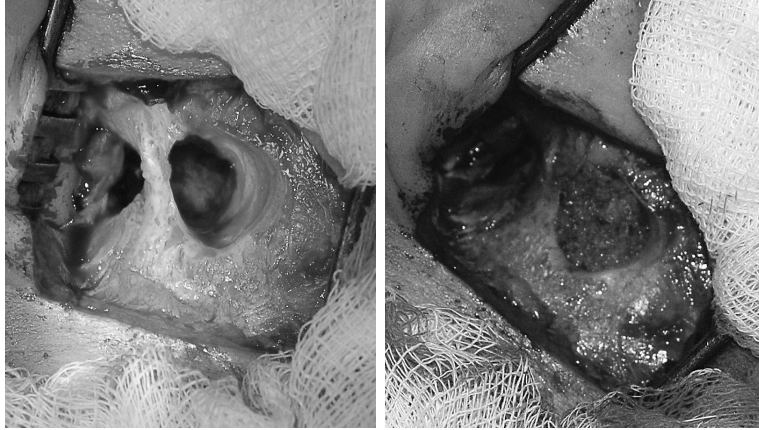


Рисунок 3. Антромастоїдальна порожнина, тампонована ауто-трансплантатом

Особливу увагу ми приділяли в ході дослідження вивченню морфологічних наслідків аутотрансплантації, а саме наявності антромастоїдальної порожнини та її розміру, розширенню слухового ходу за рахунок резорбції матеріалу, наявності ознак хронічного запалення ретротимпанальних відділів, накопиченню епідермальних й сірчаних корок, що створюють умови для розвитку інфекції та нагноєння, епідермізації стінок порожнини. Паралельно, враховуючи віддалений період спостереження, ми з'ясовували у хворих, наскільки знижується їх якість життя за необхідності щоденного гігієнічного туалету оперованого вуха.

Результати та їх обговорення

Всі 33 хворих відзначили покращення, а саме відсутність ознак запалення з боку оперованого вуха. Під час детального дослідження в першій групі не було виявлено жодної повної резорбції аутотрансплантата. У 3 хворих (20 %) цієї ж групи спостерігалася незначна резорбція матеріалу у вигляді розширення зовнішнього слухового ходу та 1-й ступінь ретракції в задніх відділах порожнини атика.

Такі ж самі ознаки резорбції спостерігались й у другій групі пацієнтів, що взяли участь у спостереженні, але вже у більшій кількості – 12 хворих, що становило 66,6 %. В одного хворого другої групи спостерігалась приблизно вдвічі більша резорбція аутотрансплантата, але сформована порожнина при цьому виглядала добре епітелізованою без ознак запалення. Вищезазначені дані представлені в таблиці 1.

Таблиця 1. Результати приживлення аутотрансплантата залежно від типу мастоїдопластики

Варіант мастоїдопластики	n	Резорбція трансплантата на 50 % й більше	Часткова резорбція трансплантата, ретракція 1–2-го ст.
Первинна	15 (45,4 %)	–	3 (20 %)
Вторинна	18 (54,5 %)	1 (5,5 %)	12 (66,6 %)

У трьох хворих у післяопераційному періоді було проведено хірургічне втручання з метою поліпшення слухової функції. В ході втручання було взято фрагмент трансплантованого матеріалу губчастої кістки з кістковим мозком. У результаті патогістологічного дослідження виявлено, що тканини, які формують післяопераційну порожнину, схожі на вогнище з кістковим кровотворенням (рисунк 4).

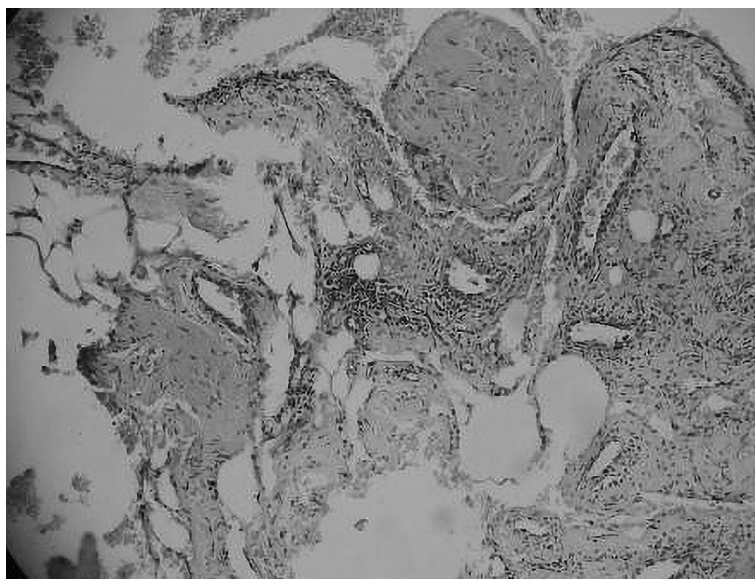


Рисунок 4. Гістоморфологічне зображення фрагмента трансплантованої губчастої кістки з кістковим мозком у віддаленому післяопераційному періоді

Це означає, що трансплантований матеріал губчастої кістки з кістковим мозком дає початок перебудови кісткової тканини з формуванням власного кровотворного органа, що є сприятливим середовищем для сенсорного органа слухового та вестибулярного аналізаторів.

Висновки

1. Плануючи хірургічне втручання з приводу хронічного епітимпано-антрального отиту, хірург має прогнозувати утворення великої післяопераційної порожнини за даними планіметричного дослідження рентгенологічних даних, що дає можливість підготуватися до мастоїдопластики.

2. Мастоїдопластика за допомогою аутотрансплантата губчастої кістки з кістковим мозком після сануючої операції на вусі є ефективним методом, який не тільки нівелює дефект скроневої кістки, а й допомагає створити кровотворне вогнище, що сприятливо позначається на структурах внутрішнього вуха.

3. Доцільне проведення мастоїдопластики аутотрансплантатом губчастої кістки з кістковим мозком у пацієнтів з утвореною «великою» або «ускладненою» післяопераційною порожниною одразу після сануючого етапу, тобто одномоментно в ході першого хірургічного втручання. Адже ефект від вторинної мастоїдопластики, проведеної у віддаленому періоді, дещо гірший за рахунок часткової резорбції матеріалу.

Remote Results of the Use of Bone Marrow Autograft in the Plastic Surgery of the Postoperative Defect of the Temporal Bone in Patients with Chronic Otitis Media

O. O. Gusakova, V. V. Skorobogatyi, D. M. Kokorkin, P. P. Shevluk, N. A. Kolyada

Zaporizhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, Ukraine

Abstract. To date, general cavity clearing surgery, as a surgical method for treating patients with malignant forms of chronic purulent epitympanum-antral otitis media, remains a very effective method, especially in order to prevent life-threatening complications. However, the consequences of this type of intervention are the formation of a postoperative defect in the temporal bone, which leads to periodic occurrence of inflammatory manifestations in the middle ear, as well as the need for constant hygienic care. In addition, postoperative cavities in the temporal bone may contribute to degenerative changes in the inner ear, leading to the death of the neurosensory epithelium of the auditory and vestibular analyzers. A huge number of plastic materials have been proposed in the world to close this type of defects. Unfortunately, they do not always meet the particular requirements of plastic surgery. The ENT Department of Zaporizhia Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Ukraine proposed and developed a method for autotransplantation of cancellous bone and bone marrow in mastoidoplasty. This method has shown high efficiency, however, the issues of clinical effectiveness in the long-term period, planning an intervention at the pre-operative stage, and improving the method of performing an operation remain unexplored.

The study was conducted in connection with the above. The study included 33 patients who underwent "wall-down" surgery on the ear for chronic purulent epitympanitis and subsequent plastic surgery of the defect with a bone marrow autograft of cancellous bone and bone marrow. The peculiarity was that it was possible to explore the "behavior" of the autograft in the remote postoperative period lasting 10 years or more.

The main conclusion of the study is that the proposed method is effective in patients with chronic otitis not only from the standpoint of reliable material for closing the postoperative defect of the temporal bone, but also from the positive impact of newly formed foci of hematopoiesis on the inner ear. The main indications for the proposed method were determined, the conditions of planning mastoidoplasty with bone marrow autograft in the preoperative period were also formed.

Keywords: chronic otitis, mastoidoplasty, autograft of cancellous bone and bone marrow.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Березнюк ВВ. Хирургическая реабилитация больных с одно- и двусторонним хроническим средним отитом [Дисс....д-ра мед. наук]. 1995. 270 с.
2. Бобров ВМ. Разнообразие находок на ухе после ранее проведенной радикальной операции: хирургическая тактика. Российская оториноларингология. 2006;(6(25)):38-42.
3. Борисенко ОМ. Відновлення повітряних порожнин середнього вуха. VIII з'їзд отоларингологів України. Київ; 1995. С. 171.
4. Гаров ЕВ. Диагностика и хирургическая тактика при фистулах лабиринта на фоне хронического гнойного отита с холестеатомой. Вестник оториноларингологии. 2000;(1):55.
5. Гусакова АА. Прогнозирование больших трепанационных полостей после санирующих операций на среднем ухе в связи с предстоящей мастоидопластикой. Журнал ушных, носовых та горловых хвороб. 2004;(5):113-4.
6. Гусакова АА. Клиническая эффективность костно-мозговой аутотрансплантации при пластике послеоперационной полости височной кости у больных хроническим гнойным средним отитом [Дис. ... канд. мед. наук]. Киев; 2009. 16 с.
7. Диденко ВЙ. Використання губчастої аутокістки з кістковим мозком в реконструктивно-пластичній хірургії ЛОР-органів [Дис....д-ра мед. наук]. Запоріжжя; 2002. 262 с.
8. Диденко ВИ., Гусаков АД, Диденко ВВ. Вестибулярная функция у больных хроническим гнойным средним отитом до и после реконструкции и пластики послеоперационной полости губчатой аутокостью и костным мозгом. Российская оториноларингология. 2005;(2 (15)):87-8.
9. Доброжанська ІА. Застосування біоактивного керамічного композиту «Синтекість» для мастоїдопластики у хворих на хронічний гнійний середній отит. Журнал ушных, носових, горлових хвороб. 2006;(3 додаток):27-8.
10. Кищук ВВ, Стечишин ОО, Бондарчук ОД, Лобко КА. Использование биокомпозита «синтекость» для мастоидопластики после санирующих операций у больных хроническим гнойным средним отитом. Журнал ушных, носовых, горловых хвороб. 2012;(4):31-6.
11. Кокоркин ДН. Прогнозирование закрытого варианта функционально-реконструктивной операции у больных хроническим средним отитом [Дис....канд. мед. наук]. Запорожье; 1998. 114 с.
12. Никифорова ГН, Хон ЕМ, Свистушкин ВМ и др. Комбинированное лечение больных с отсутствием эпидермизации трепанационной полости после санирующих операций на ухе. Российская оториноларингология. 2005;(5):115-7.

13. Кошель ВИ, Зекерьяев РС. Мастоидопластика гидрооксиапатитной керамикой в лечении хронических средних отитов на фоне сахарного диабета. Материалы юбилейной всероссийской научно-практической конференции «Современные аспекты и перспективы развития оториноларингологии». Москва;2005. С. 34-5.
14. Сайдулаев ВА, Юнусов АС, Мухамедов ИТ. Мастоидопластика при повторных санирующих операциях на ухе. Вестник оториноларингологии. 2016;(1):40-3.
15. Козлюк АС. Способ мастоидопластики. Пат. РФ 2074688. 10.03.1992.
16. Тишко ФО. Принципи профілактики ускладнень хірургічного лікування хворих на хронічний гнійний середній отит. Журнал вушних, носових, горлових хвороб. 2004;(3):186.
17. Яшан ІА, Яшан ОІ, Яшан АВ. Причини негативних наслідків сануючих втручань на вусі. Під ред. Заболотний ДІ та ін. Матеріали ювілейної науково-практичної конференції присвяченої 100-річчю з дня народження проф. О.І. Коломійченка; 30 березня - 2 квітня 1998 р.; Київ, Україна. Київ;1998. С. 716-23.
18. Chan CY, Chan YM. Mastoid Obliteration and Reconstruction: A Review of Techniques and Results. Proceedings of Singapore Healthcare. 2012;21(1):23-9. <https://doi.org/10.1177/201010581202100105>
19. de Zinis LO, Campovecchi C, Gadola E. Fistula of the Cochlear Labyrinth in Noncholesteatomatous Chronic Otitis Media. Otol Neurotol. 2005;26(5):830-3. <https://doi.org/10.1097/01.mao.0000169638.48193.b2>

REFERENCES

1. Berezniuk VV. Khirurgicheskaya reabilitatsiya bolnykh s odno- i dvustoronnim khronicheskim srednim otitom [Surgical rehabilitation of patients with unilateral and bilateral chronic otitis media] [dissertation]. Kiev: Dnepropetrovsk State Medical Academy; 1995. Russian.
2. Bobrov VM. Raznoobrazie nakhodok na ukhe posle raneye provedennoy radikal'noy operatsii: khirurgicheskaya taktika [Variety of findings on the ear after a previous radical operation: surgical tactics]. Russian otorhinolaryngology. 2006;(6(25)):38-42. Russian.
3. Borisenko OM. Vidnovlennia povitrianykh porozhnyn serednioho vukha [Restoration of air cavities of the middle ear]. Proceedings of the VIII Congress of Otolaryngologists of Ukraine. Kyiv;1995. p. 171. Ukrainian.
4. Garov EV. Diagnostika i khirurgicheskaya taktika pri fistulakh labirinta na fone khronicheskogo gnoynogo otita s kholesteatomoy [Diagnostics and surgical tactics for labyrinth fistulas against the background of chronic purulent otitis media with cholesteatoma]. Vestnik otorinolaringologii. 2000;(1):55. Russian.
5. Gusakova AA. Prognozirovaniye bol'shikh trepanatsionnykh polostey posle saniruyushchikh operatsiy na srednem ukhe v svyazi s predstoyashchey mastoidoplastikoy [Prediction of large trepanation cavities after sanitizing operations on the middle ear in connection with the upcoming mastoidoplasty]. Zhurnal vushnykh, nosovykh ta horlovykh khvorob. 2004;(5):113-4. Russian.
6. Gusakova AA. Klinicheskaya effektivnost kostno-mozgovoy autotransplantatsii pri plastike posleoperatsionnoy polosti visochnoy kosti u bol'nykh khronicheskim gnoynym srednim otitom [Clinical efficacy of bone marrow autotransplantation in plastics of the postoperative temporal bone cavity in patients with chronic purulent otitis media] [dissertation]. Kyiv; 2009. Russian.
7. Didenko VI. Vykorystannia hubchatoi autokistky z kistkovym mozkom v rekonstruktyvno-plastychnii khirurhii LOR-orhaniv [The use of spongy autoskeleton with bone marrow in reconstructive and plastic surgery of ENT organs] [dissertation]. Zaporizhzhia: Zaporizhzhia medical academy of post-graduate education Ministry of health of Ukraine; 2002. Ukrainian.

8. Didenko VI, Gusakov AD, Didenko WV. Vestibulyarnaya funktsiya u bol'nykh khronicheskimi gnoynym srednim otitom do i posle rekonstruktsii i plastiki posleoperatsionnoy polosti gubchatoy autokost'yu i kostnym mozgom [Vestibular function in patients with chronic purulent otitis media before and after reconstruction and plasty of the postoperative cavity with spongy autograft bone and bone marrow]. *Russian otorhinolaryngology*. 2005;(2 (15)):87-8. Russian.
9. Dobrozhasna IA. Zastosuvannya bioaktyvnoho keramichnoho kompozytu "Syntekist" dlia mastoidoplastyky u khvorykh na khronichnii hniinyi serednii otyt [The use of bioactive ceramic composite "Synthesis" for mastoidoplasty in patients with chronic purulent otitis media]. *Zhurnal vushnykh, nosovykh, horlovykh khvorob*. 2006;(3 appendix):27-8. Ukrainian.
10. Kishchuk WV, Stechysyn EA, Bondarchuk AD, Lobko KA. [Use of biocomposite material for mastoidoplasty after sanitizing operations in patients with chronic suppurative otitis media]. *Zhurnal ushnykh, nosovykh i gorlovykh khvorob*. 2012;(4):31-6. Russian.
11. Kokorkin DN. Prognozirovaniye zakrytogo varianta funktsional'no-rekonstruktivnoy operatsii u bol'nykh khronicheskimi srednim otitom [Prediction of a closed variant of functional reconstructive surgery in patients with chronic otitis media] [dissertation]. Zaporizhzhia; 1998. Russian.
12. Nikiforova GN, Khon EM, Svistushkin VM. Kombinirovannoye lecheniye bol'nykh s otsutstviem epidermizatsii trepanatsionnoy polosti posle saniruyushchikh operatsiy na ukhe [Combined treatment of patients with no epidermisation of the trepanation cavity after sanitizing ear surgery]. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2005;(5):115-7. Russian.
13. Koshel VI, Zekeryaev RS. Mastoidoplastika gidrooksiapatitnoy keramikoy v lechenii khronicheskikh srednikh otitov na fone sakharnogo diabeta [Mastoidoplasty with hydroxyapatite ceramics in the treatment of chronic otitis media against the background of diabetes mellitus]. *Sovremennyye aspekty i perspektivy razvitiya otorinola-ringologii: Proceedings of the Anniversary All-Russian Scientific and Practical Conference*. Moscow;2005. p. 34-5. Russian.
14. Saidulaev VA, Yunusov AS, Mukhamedov IT. Mastoidoplastika pri povtornykh saniruyushchikh operatsiyakh na ukhe [The application of mastoidoplasty in repeated scanning operations on the ear]. *Vestnik otorinolaringologii*. 2016;(1):40-3. Russian.
15. Kozlyuk AS. Sposob mastoidoplastiki [Method for mastoidoplasty]. RF patent 2074688. 1992 Oct 3.
16. Tyshko FO. Pryntsypy profilaktyky uskladnen khirurhichnoho likuvannya khvorykh na khronichnyi hniinyi serednii otyt [Principles of prevention of complications of surgical treatment of patients with chronic purulent otitis media]. *Zhurnal vushnykh, nosovykh, horlovykh khvorob*. 2004;(3):186. Ukrainian.
17. Yashan IA, Yashan OI, Yashan LV. Prychyny nehatyvnykh naslidkiv sanuiuchykh vtruchan na vusi [Causes of negative consequences of sanitizing interventions on the ear]. In: Zabolotnyi DI, et al. *Proceedings of the anniversary scientific-practical conference dedicated to the 100th anniversary of the birth of prof. OI Kolomiichenko; 1998 March 30 - Apr 2; Kyiv, Ukraine*. Kyiv;1998. p. 716-23. Ukrainian.
18. Chan CY, Chan YM. Mastoid Obliteration and Reconstruction: A Review of Techniques and Results. *Proceedings of Singapore Healthcare*. 2012;21(1):23-9. <https://doi.org/10.1177/201010581202100105>
19. de Zinis LO, Campovecchi C, Gadola E. Fistula of the Cochlear Labyrinth in Noncholesteatomatous Chronic Otitis Media. *Otol Neurotol*. 2005;26(5):830-3. <https://doi.org/10.1097/01.mao.0000169638.48193.b2>

Стаття надійшла в редакцію / Received: 14.12.2022

Після доопрацювання / Revised: 24.01.2022

Прийнято до друку / Accepted: 03.03.2022

https://doi.org/10.30702/transpaorg/03_22.25.04/438-44/1COVID19
УДК 616.61-008.64-78:616.98:578.834.1COVID19

Лісовий В. М., д-р мед. наук, професор, чл.-кор. НАМН України, <https://orcid.org/0000-0002-2301-2229>

Андон'єва Н. М., д-р мед. наук, професор, академік НАН ВО України

Колупаєв С. М., канд. мед. наук, доцент

Дубовик М. Я., канд. мед. наук, доцент

Гуц О. А., канд. мед. наук, доцент

Желєзнікова М. О., канд. мед. наук, асистент

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

E-mail: sm_kolupayev@ukr.net

Особливості перебігу COVID-19 у пацієнтів, які перебувають на замісній нирковій терапії

Резюме

Мета дослідження – вивчення особливостей перебігу COVID-19 у групах пацієнтів, які отримують нирковозамісну терапію за методами перитонеального діалізу (постійного амбулаторного та автоматизованого), гемодіалізу та з трансплантованою ниркою.

Матеріали та методи дослідження. У дослідженні брали участь 204 пацієнти з хронічною хворобою нирок V стадії, які перебували на замісній нирковій терапії та в яких було діагностовано COVID-19.

Замісну ниркову терапію з використанням гемодіалізу та перитонеального діалізу проводили регулярно, незважаючи на форми коронавірусної інфекції. Сеанси гемодіалізу здійснювали в умовах відділення реанімації.

У всіх досліджуваних хворих оцінювали основні клініко-лабораторні показники, які характеризують перебіг COVID-19: гарячка, діарея, аносмія, сатурація кисню, об'єм ураження легень, рівні загального білка, альбуміну, С-реактивного білка, сечовини, креатиніну, D-димеру, гемоглобіну, лейкоцитів, тромбоцитів.

Результати та їх обговорення. COVID-19 діагностовано у 204 пацієнтів, з них чоловіків було 80 (36,1 %), жінок – 124 (63,9 %).

У групі хворих з трансплантованою ниркою спостерігалось значне збільшення рівня D-димеру, а також більший відсоток ураження легень порівняно з групами діалізованої терапії. Однак летальність у групі з трансплантованою ниркою була значно нижчою, ніж у гемодіалізованих пацієнтів. Варто зазначити, що в осіб, які отримували замісну ниркову терапію методом гемодіалізу, адекватність діалізованої терапії була недостатньою. Це призвело до більш серйозної загальної запальної реакції, яка характеризувалася найвищим рівнем С-реактивного білка. У цих пацієнтів відзначалася більш виражена анемія. В осіб, які отримували замісну ниркову терапію методом перитонеального діалізу, COVID-19 характеризувався

відносно легким перебігом, було відзначено найнижчий відсоток ураження легень (23,4 %) та летальних випадків (13,2 %).

Висновки. Відповідно до отриманих результатів засвідчено, що захворюваність на COVID-19 серед пацієнтів, які отримують замісну ниркову терапію, становить 42,1 %. Більш тяжкий перебіг захворювання зареєстровано у пацієнтів з нирковим трансплантатом. Це обумовлено характером коморбідної патології, а також проведенням імуносупресивної терапії. Результати дослідження дозволяють розглядати пацієнтів із трансплантованою ниркою як найбільш вразливу групу для тяжкого перебігу COVID-19.

Ключові слова: COVID-19, нирковозамісна терапія, гемодіаліз, перитонеальний діаліз.

Вступ

COVID-19 є респіраторним захворюванням з широким спектром клінічних проявів – від безсимптомного носійства або легких респіраторних симптомів до тяжкої двосторонньої поширеної пневмонії, що потенційно призводить до гострого респіраторного дистрес-синдрому та/або поліорганної дисфункції/недостатності. Захворювання, як правило, дебютує гарячково у 90–98 % випадків, що супроводжується непродуктивним (рідше – малопродуктивним) кашлем (68–76 % випадків) і задишкою (55 % випадків). Нерідко виникають зміни нюху (аносмія), міалгія та виражена слабкість/втомлюваність (44 %). Можливі відчуття закладеності у грудній клітці (близько 20 % випадків), сплутаність свідомості (у 9 % випадків), а також головний біль або запаморочення (у 8 % випадків). Рідше розвиваються такі гастроінтестинальні симптоми, як нудота, блювання, діарея (4–5 % випадків) [1]. Дуже характерні виникають у переважної більшості хворих зміни в легенях, що виявляються під час комп'ютерної томографії як різної поширеності ділянки зниження прозорості легень за типом «матового скла». Характерними зрушеннями в лабораторних даних є лімфоцитопенія (64,5 %) та підвищення у сироватці крові рівня маркерів і медіаторів системної запальної відповіді, у тому числі С-реактивного білка (44,3 %), прокальцитоніну, феритину, інтерлейкінів – IL-6, -8, TNF- α , а також лактатдегідрогенази (28,3 %) та D-димеру [2].

У розвитку коронавірусної інфекції, за даними різних авторів, беруть участь уже відомі штами «Альфа», «Бета», «Гамма» та «Дельта». Критеріями, за якими експерти ВООЗ відносять штами до цієї категорії, є:

- збільшення трансмісивності або згубні зміни в епідеміології COVID-19;
- підвищення вірулентності або зміна клінічної картини захворювання;
- зниження ефективності заходів громадської охорони здоров'я та соціальних заходів або доступних діагностичних засобів, вакцин, терапевтичних засобів.

Водночас ВООЗ розглядає велику кількість інших штамів, деякі з яких відносять до тих, що «становлять інтерес». До них належать штами «Ета», «Йота», «Каппа», «Лямбда» та «Мю». Це віруси з генетичними змінами, що можуть впливати або відомо впливають на трансмісивність вірусу, тяжкість захворювання, уникання вірусом імунної відповіді або уникання лікування. Зазначена група штамів викликає істотну кількість випадків передачі інфекції серед населення або утворює декілька кластерів COVID-19 у багатьох країнах зі зростаючою відносною поширеністю разом зі збільшенням кількості випадків захворювання з плином часу або іншими очевидними епідеміологічними наслідками, що вказують на виникаючий ризик для глобального громадського здоров'я. Зважаючи на вищевикладені дані щодо нинішніх штамів вірусу та їх можливих наступників, неможливо сказати, який час пандемія буде ще продовжуватися, а тому системі охорони здоров'я взагалі та нефрологічній службі зокрема потрібно бути готовий і далі працювати в цих складних пандемічних умовах [5]. Тому доцільно зупинитися на питаннях власне перебігу COVID-19, а також його впливу на пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) V стадії, які отримують замісну ниркову терапію [3]. Інфекція у деяких випадках має субклінічний перебіг, але характеризується високою контагіозністю та летальністю. COVID-19-асоційована летальність становить, за різними даними, від 25 до 52 %. Основними причинами тяжкого перебігу COVID-19 є ураження легень у вигляді інтерстиціальної пневмонії, ускладненої гострим респіраторним дистрес-синдромом та поліорганною недостатністю [4].

Метою дослідження було вивчення взаємозв'язку між хронічною хворобою нирок та перебігом COVID-19 у групах пацієнтів, які перебувають на нирковозамісній терапії за методом перитонеального діалізу, гемодіалізу та з трансплантованою ниркою в умовах спеціалізованого центру.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні брали участь 204 пацієнти з ХХН V стадії, які перебували на замісній нирковій терапії та в яких було діагностовано COVID-19 за період з 17.04.2020 р. по 01.11.2021 р. За видом замісної ниркової терапії всі пацієнти були розподілені на 3 групи: 1-а група – 109 (53,4 %) пацієнтів, які отримували хронічний програмний гемодіаліз (ГД); 2-а група – 68 (34,8 %) пацієнтів, які перебували на перитонеальному діалізі (ПД), що включає постійний амбулаторний та автоматизований; 3-я група – 27 (13,2 %) пацієнтів з трансплантованою ниркою (ТН) (таблиця 1). Наявність COVID-19 у більшості пацієнтів – 191 (93,6 %) – діагностовано на підставі позитивного ПЛР-тесту, у решти хворих – виявленням IgM, специфічних

до коронавірусу. Замісну ниркову терапію з використанням гемодіалізу і перитонеального діалізу проводили регулярно, незважаючи на форми коронавірусної інфекції. Сеанси гемодіалізу здійснювали в умовах відділення реанімації.

У всіх хворих оцінювали основні клініко-лабораторні показники, які характеризують перебіг COVID-19: гарячка, діарея, аносмія, сатурація кисню, об'єм ураження легень, рівні загального білка, альбуміну, С-реактивного білка, сечовини, креатиніну, D-димеру, гемоглобін, лейкоцитів, тромбоцитів (таблиця 2).

Таблиця 1. Гендерна та вікова структура захворюваності та летальності внаслідок COVID-19 серед пацієнтів з ХХН, які перебували на замісній нирковій терапії за період з 01.04.2020 р. по 01.11.2021 р.

Стать	Вік	1-а група ГД		2-а група ПД		3-я група ТН	
		Кількість	Летальність	Кількість	Летальність	Кількість	Летальність
Чоловіки	20–29	4	1	3		1	
	30–39	10	2	11		1	
	40–49	15	4	13	2	4	1
	50–59	18	5	5	1	3	1
	60–69	5	7	3	1	1	
	70–79	6	1				
Жінки	20–29	3	2	3			
	30–39	4	1	12		1	
	40–49	11	2	13	2	5	
	50–59	15	2	1		4	
	60–69	12	3	2		4	1
	70–79	6	2	2	3	3	
Усього		109	32	68	9	27	3

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми Statistica v 10.0 (StatSoft, USA). Первинне порівняння досліджуваних показників здійснювали за допомогою методу рангового аналізу варіацій за Краскелом – Уолісом. За наявності міжгрупових відмінностей ($p < 0,05$) проводили попарне порівняння з використанням непараметричного тесту Манна – Уїтні. Проблема множинних порівнянь вирішувалася застосуванням поправки Бонферроні із встановленням рівня значущості $p < 0,01$.

Результати та їх обговорення

COVID-19 діагностовано у 204 пацієнтів, з них чоловіків було 80 (36,1 %), жінок – 124 (63,9 %). Їх середній вік становив близько 49,5 року. Під час аналізу клініко-лабораторних показників було відзначено, що найбільш тяжкий перебіг хвороби був у пацієнтів з нир-

ковим трансплантатом та в осіб, що отримували замісну ниркову терапію за методом гемодіалізу. У групі людей з трансплантованою ниркою зафіксовано значне збільшення рівня D-димеру, а також більший відсоток ураження легень порівняно з пацієнтами, які перебували на діалізній терапії. Однак летальність у групі з трансплантованою ниркою становила лише 11,1 % і була значно нижчою, ніж у гемодіалітичних хворих – 29,4 %. Варто зазначити, що в осіб, які отримували замісну ниркову терапію методом гемодіалізу, адекватність діалітичної терапії була недостатньою. Це призвело до більш серйозної загальної запальної реакції, яка характеризувалася найвищим рівнем С-реактивного білка ($67,2 \pm 5,7$ мг/л) порівняно з аналогічним показником пацієнтів інших досліджуваних груп, а також відзначалася більш виражена анемія. У хворих, які отримували замісну ниркову терапію за методом перитонеального діалізу, COVID-19 перебігав відносно легко, було зафіксовано найнижчий відсоток ураження легень (23,4 %) та летальних випадків (13,2 %).

Таблиця 2. Клініко-лабораторні показники перебігу COVID-19 у пацієнтів з ХХН, які перебувають на замісній нирковій терапії

Показники	1-а група ГД	2-а група ПД	3-я група ТН
С-реактивний білок, мг/л	$67,2 \pm 5,7\#^{\wedge}$	$47,2 \pm 3,3^{*\wedge}$	$51,3 \pm 2,9^{*\#}$
Загальний білок, г/л	$61,3 \pm 7,1$	$58,1 \pm 3,8$	$57,9 \pm 7,6$
Альбумін, г/л	$30,2 \pm 3,9$	$31,9 \pm 1,78$	$35,7 \pm 4,1$
Креатинін, мкмоль/л	$801,2 \pm 18,8$	$593,2 \pm 30,8$	$179,2 \pm 39,1$
Сечовина, ммоль/л	$28,6 \pm 1,7$	$17,2 \pm 5,8$	$11,57 \pm 7,3$
D-димер, нг/мл	$243,0 \pm 41,2\#^{\wedge}$	$160,0 \pm 21,1^{*\wedge}$	$342,1 \pm 31,6^{*\#}$
Гемоглобін, г/л	$83,1 \pm 3,8$	$92,4 \pm 2,6$	$94,5 \pm 2,6$
Лейкоцити, Г/л	$12,1 \pm 2,7$	$9,7 \pm 1,8$	$12,3 \pm 2,5$
Тромбоцити, Г/л	$425,0 \pm 21,4$	$368,0 \pm 20,7$	$427,0 \pm 25,2$
Сатурація кисню, %	$93,2 \pm 6,9$	$96,7 \pm 15,2$	$96,9 \pm 13,2$
Об'єм ураження легень, %	$27,3 \pm 3,3\#^{\wedge}$	$23,4 \pm 3,0^{*\wedge}$	$34,1 \pm 3,2^{*\#}$

Примітка. Відмінності вірогідні ($p < 0,01$) стосовно таких груп: * – 1-а група, # – 2-а група, ^ – 3-я група.

Висновки

Пандемія COVID-19 – це тяжке гостре респіраторне захворювання, яке в силу біологічних властивостей вірусу SARS-CoV-2, що лежать в основі його мультиорганного тропізму, може отримувати екстрареспіраторні властивості, в тому числі погіршувати або викликати de novo патологію нирок. За нашими спостереженнями необхідно звернути увагу на зв'язок патології нирок як такої, що передбачалося, так і розвиненої de novo з посиленням тяжкості COVID-19 і несприятливим прогнозом захворювання. Отримані ре-

зультати свідчать, що захворюваність на COVID-19 серед пацієнтів, які отримують замісну ниркову терапію становить 42,1 %. Більш тяжкий перебіг захворювання відзначається у пацієнтів з нирковим трансплантатом. Це обумовлено характером коморбідної патології, а також проведенням імуносупресивної терапії. Отже, результати дослідження дають змогу розглядати пацієнтів з трансплантованою ниркою, як найбільш вразливу групу для тяжкого перебігу COVID-19.

Features of COVID-19 in Patients on Renal Replacement Therapy

V. M. Lesovoy, N. M. Andoniev, S. M. Kolupayev, M. Ya. Dubovik, O. A. Guts, M. O. Zheleznikova

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Abstract

The aim. To study the peculiarities of the course of COVID-19 in groups of patients receiving renal replacement therapy (RRT) through peritoneal dialysis, hemodialysis and with a transplanted kidney.

Materials and methods. The study involved 204 patients with stage 5 chronic kidney disease who were on RRT and were diagnosed with COVID-19.

Renal replacement therapy through hemodialysis and peritoneal dialysis was carried out regularly, despite the forms of coronavirus infection. Hemodialysis sessions were carried out at the intensive care unit.

In all the patients, the main clinical and laboratory parameters characterizing the course of COVID-19 were assessed: fever, diarrhea, anosmia, oxygen saturation, lung damage volume, levels of total protein, albumin, C-reactive protein, urea, creatinine, D-dimer, hemoglobin, white blood cells, platelets.

Results and discussion. COVID-19 was detected in 204 patients, of whom 124 (63.9%) were women.

In the group of people who received a kidney transplant, there was a significant increase in the level of D-dimer, as well as a greater percentage of lung damage compared to the mean values of these indicators in patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. However, mortality in this group was significantly lower than that in the group of hemodialysis patients. It should be noted that in persons receiving RRT through hemodialysis, the adequacy of dialysis therapy was insufficient. This resulted in a more severe general inflammatory response characterized by high levels of C-reactive protein. Anemia was also noted in patients on hemodialysis. In patients receiving RRT with peritoneal dialysis, COVID-19 infection was relatively mild, with the lowest percentage of lung damage (23.4%) and deaths (13.2%).

Conclusions. The findings indicate that the incidence of COVID-19 among the patients receiving RRT is 42.1%. A more severe course of the disease is observed in patients with a renal transplant. This is due to the nature of the comorbid pathology, as well as the conduct of

immunosuppressive therapy. The results of the study make it possible to consider patients with kidney transplants as the most vulnerable group for the severe course of COVID-19.

Keywords: COVID-19, hemodialysis, peritoneal dialysis.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. COVID-19 rapid guideline: chronic kidney disease. NICE guideline [NG176] NICE; 2020 May 15 [cited 2021 Nov 17]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng176>
2. ERA-EDTA information for nephrologists and other professionals on prevention and treatment of covid-19 infections in kidney patients. ERA [cited 2021 Nov 22]. Available from: <https://www.era-edta.org/en/covid-19-news-and-information/>
3. Kidney Care UK. Coronavirus (Covid-19) guidance for patients with kidney disease. Alton: Kidney Care UK; [cited 2021 Nov 22]. Available from: <https://www.kidneycareuk.org/news-and-campaigns/coronavirus-advice/#locallockdown>
4. World Health Organization. COVID-19 and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers: scientific brief, 7 May 2020. WHO; 2020 [cited 2021 Nov 22]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332021>
5. Kolesnyk M, Stepanova N, Dudar I, Krasnyuk E, Likunova L, Snisar L. [Management of chronic kidney disease patients during the COVID-19 pandemic: Adapted clinical guidelines of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists]. Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis. 2020;(3(67)):4-9. Ukrainian. [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3\(67\).2020.01](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(67).2020.01)

Стаття надійшла в редакцію / Received: 19.12.2021

Після доопрацювання / Revised: 29.01.2022

Прийнято до друку / Accepted: 09.02.2022

https://doi.org/10.30702/transpaorg/03_22.25.04/845-53
УДК 616.61-089.843-091:616.98:578.834.1

Никоненко А. С.¹, д-р мед. наук, профессор, академик НАМН Украины, чл.-корр. НАН Украины, ректор, <https://orcid.org/0000-0001-7333-4165>

Никоненко Т. Н.¹, канд. мед. наук, доцент кафедры общей патологии, <https://orcid.org/0000-0001-7333-4165>

Вильданов С. Р.², канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, <https://orcid.org/0000-0003-3885-9390>

¹ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины», г. Запорожье, Украина

²Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

Морфологические изменения почечного трансплантата у реципиентов с заболеванием COVID-19

Резюме. SARS-CoV-2 может инфицировать почки. Особую группу риска составляют реципиенты почечного аллотрансплантата. По данным литературы при заболевании COVID-19 возникает массивное поражение почек, причем, в большинстве случаев, на фоне клеточного отторжения. В статье приведен клинический случай реципиента почечного аллотрансплантата, перенесшего COVID-19 с последующим развитием дисфункции трансплантата. Детально описаны особенности поражения почки, морфологические изменения при COVID-19, протекающее на фоне клеточного отторжения.

Ключевые слова: реципиент, почечный аллотрансплантат, COVID-19.

Вирусные инфекции – серьезный риск заболеваемости и смертности у пациентов после трансплантации почки. Иммуносупрессия, которая имеет решающее значение для предотвращения аллоиммунных реакций, способна ухудшать защитные механизмы реципиента. COVID-19 прогрессирует быстрее у людей с ослабленным иммунитетом, требуя более частой госпитализации в отделения интенсивной терапии и приводя к более частым смертельным исходам [1].

Вирус вызывает широкий спектр клинических проявлений – от легких симптомов до острого респираторного дистресс-синдрома. COVID-19 представляет реальную угрозу для пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, гипертония, сердечно-сосудистые, почечные или печеночные заболевания, для реципиентов почечного трансплантата [2, 3]. Показатели летальности реципиентов почечного трансплантата составили 23–28 %, что значительно превышает ле-

тальность среди обычных пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [4–6].

В последнее время появились сообщения о повреждении почечного трансплантата при COVID-19. Острое повреждение почек (ОПП) у реципиентов почечного трансплантата при COVID-19 включают прямую вирусную инвазию [5, 6], возможно, через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ 2) или не прямое повреждение аллотрансплантата, частично связанное с системным цитокиновым штормом. Почки являются органами с высокой уязвимостью при COVID-19 с учетом экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 и дипептидилпептидазы-4 [7].

Выделенный в лаборатории Гуанчжоу SARS-CoV-2 из образцов мочи пациентов с COVID-19 свидетельствует о почках как о целевом органе для вирусной инфекции [8], что увеличивает вирусную нагрузку в почках, превращая их в вирусный резервуар. Данные аутопсий предоставляют доказательства инвазии вируса SARS-CoV-2 в ткани почек с повреждением клеток канальцевого эпителия и подоцитов [9]. Морфологическое исследование выявило обнаруживаемую рибонуклеиновую кислоту SARS-CoV-2 в ткани почек у 72 % пациентов с ОПП и 43 % пациентов без ОПП.

При электронномикроскопических исследованиях почек пациентов, погибших от COVID-19, обнаружены вирусные частицы в эпителии проксимальных канальцев и подоцитах [10]. При этом авторы отмечали утрату малых ножек подоцитов и даже отрыв подоцитов от базальной мембраны.

SARS-CoV-2 может непосредственно инфицировать эпителий почечных канальцев и подоциты через АПФ2-зависимый сигнальный путь и вызвать митохондриальную дисфункцию, острый канальцевый некроз, образование вакуолей в процессе реабсорбции белка, коллапсирующую гломерулопатию [9]. Эти данные действительно указывают на возможность того, что вирус может вызывать прямое повреждение канальцев [9]. Поражение клубочков сочеталось с коагулопатией и развитием гиалиновых тромбов в капиллярах клубочков, некрозом эпителия канальцев, дилатацией просвета канальцев с образованием микрокист и интерстициальным воспалением. Также сообщалось о доказательствах гломерулосклероза, миоглобиновой нефропатии, тромботической микроангиопатии, коллапсирующей гломерулопатии. То есть отмечается самая разнообразная патология почки при COVID-19.

В аллотрансплантатах наряду с этими изменениями у 70 % реципиентов имеются морфологические признаки антитело-опосредованного отторжения. Одним из потенциальных механизмов острого отторжения является дисрегуляция иммунного ответа, связанная с SARS-CoV-2, о чем свидетельствует лимфопения и синдром высво-

бождения цитокинов (цитокиновый шторм), что стимулирует развитие острого отторжения [11–13].

Приводим пример клинического наблюдения реципиента почечного трансплантата, которая перенесла COVID-19.

Пациентка В., 21 год. Анамнез заболевания: в 2000 году диагностирован пиелонефрит, в 2005 году – поликистоз почек. С 2012 года получала заместительную почечную терапию методом гемодиализа.

23.02.2017 г. – гетеротопическая аллотрансплантация почки от родственного донора в правую подвздошную ямку.

Первичная пункционная биопсия (23.02.2017 г.): клубочки – признаки острой ишемической гломерулопатии; канальцы – острое умеренное повреждение канальцев – уплощение эпителия, расширение просвета, утрата щеточной каемки. Заключение: умеренное острое повреждение канальцев, ишемическое повреждение 1–2-й степени.

Послеоперационное течение гладкое, за период наблюдения до сентября 2021 года функция трансплантата хорошая. Получала стандартную иммуносупрессивную терапию. При контрольном обследовании 03.09.2021 г. – креатинин 172 мкмоль/л, мочевины 9,21 ммоль. Проведена коррекция лечения.

21.10.2021 г. – рентгенография легких: двухсторонняя пневмония. 21.10.2021 г. – ПЦР-тест на обнаружение COVID-19: положительный. Лечилась амбулаторно. Иммуносупрессивная терапия не отменялась. Отмечено снижение диуреза. Состояние прогрессивно ухудшалось. 09.11.2021 г. при контрольном лабораторном исследовании обнаружена гиперазотемия (креатинин 906 мкмоль/л, мочевины 38,6 ммоль/л), олигоанурия. 10.11.2021 г. обратилась в Запорожскую областную клиническую больницу. Ургентно госпитализирована в отделение трансплантации. У пациентки отмечалось повышение артериального давления до 200/120 (обычное 130/80) мм рт. ст. С 10.11.2021 г. проводилась заместительная терапия методом гемодиализа.

12.11.2021 г. – концентрация (C0) [Cyclo] в крови: 110,1 ng/mL. Принимала: экворал per os 150 мг/сут.

12.11.2021 г. – консультация пульмонолога: негоспитальная пневмония III, кл. риска IV, правосторонняя, полисегментарная, COVID-19-ассоциированная, на фоне иммунодефицитного состояния.

Были проанализированы изменения ультразвуковых данных и параметров кровотока почечного трансплантата от начала дисфункции до потери функции.

В-режим сканирования: практически не изменились размеры аллотрансплантата, толщина паренхимы и толщина коркового слоя, но произошла потеря четкой корково-медуллярной дифференциров-

ки. Режим цветного доплеровского картирования – регресс кровотока – от распространения цветных локусов до капсулы почки до единичных цветных локусов дистальнее сегментарных сосудов. Режим спектральной доплерографии – венозный кровоток практически не изменился в течение всего периода наблюдения, параметры сосудистой резистентности увеличились, произошли изменения скорости кровотока – снижение пиковой систолической скорости кровотока (по главному стволу от 130 см/с, при сохраненной функции трансплантата, до 32 см/с при дисфункции). Подобные изменения произошли и по сегментарным и междолевым артериям, снижение кровотока достигло такого значения, что не подвергалось измерению. Таким образом, за короткий период произошли грубые нарушения внутривисцеральной гемодинамики.

Клинический диагноз: поликистоз почек. Хроническое заболевание почек V ст. Дисфункция почечного аллотрансплантата: Отторжение? Негоспитальная пневмония III, кл. риска IV COVID-19-ассоциирована, на фоне иммунодефицитного состояния.

Лечение: экворал per os 150 мг/сут., мифенакс per os 2000 мг/сут., метипред per os 4 мг/сут., занидип 10 мг по 1 таблетке 2 раза в день; симптоматическая терапия, заместительная почечная терапия методом гемодиализа.

15.11.2021 г. – пункционная трепанобиопсия почечного аллотрансплантата под УЗ-контролем: клубочки – глобально склерозированы (рисунок 1, А), с мезангиолизисом и микроаневризмами, а также интракапиллярными тромбами, увеличены в размерах, из них некоторые с сегментарным отеком эндотелиоцитов и единичными лейкоцитами в просвете капилляров, с адгезией капиллярных петель до капсулы, с ишемическими изменениями (рисунок 1, В). Коллапсирующая гломерулопатия (рисунок 1, Б). Тубулярная атрофия и интерстициальный фиброз (рисунок 1, Г). Зернистая дистрофия эпителия канальцев (рисунок 2, А). Лимфоциты в просвете расширенного перитубулярного капилляра. Артериолит, фибриноидный некроз артериол в очаге лимфоидной инфильтрации (рисунок 2, Б). Одиночные гиалиновые, зернистые и эритроцитарные цилиндры в просвете канальцев (рисунок 2, В), а также кристаллы оксалата кальция (рисунок 2, Г). Расширение просвета перитубулярных капилляров, некроз канальцев в очаге воспаления (рисунок 3, А). Диффузная мононуклеарная инфильтрация интерстиция с многочисленными плазматическими клетками и полиморфноядерными лейкоцитами (рисунок 3, Б). Распад канальцев в очаге воспаления (рисунок 3, В). Артериосклероз, утолщение стенок, сужение просвета более 50 % (рисунок 3, Г). Выраженный миоинтимальный фиброз артерий, сегментарный фибриноидный некроз стенки и тромбоз отдельных артериол.

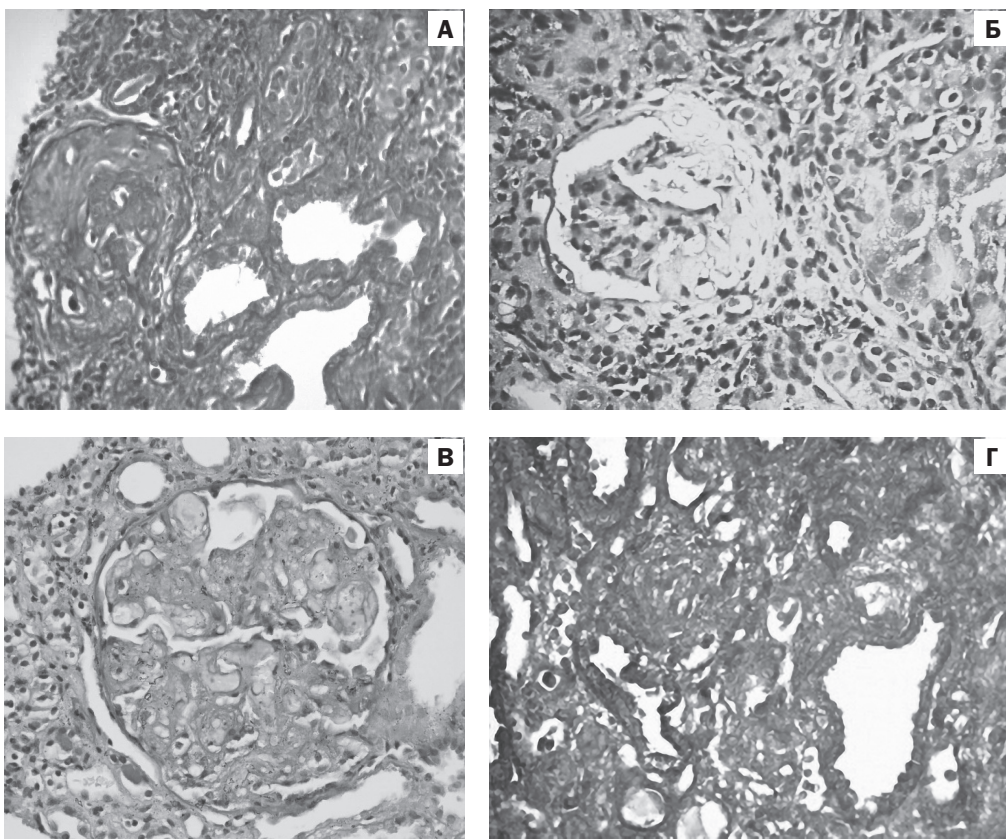
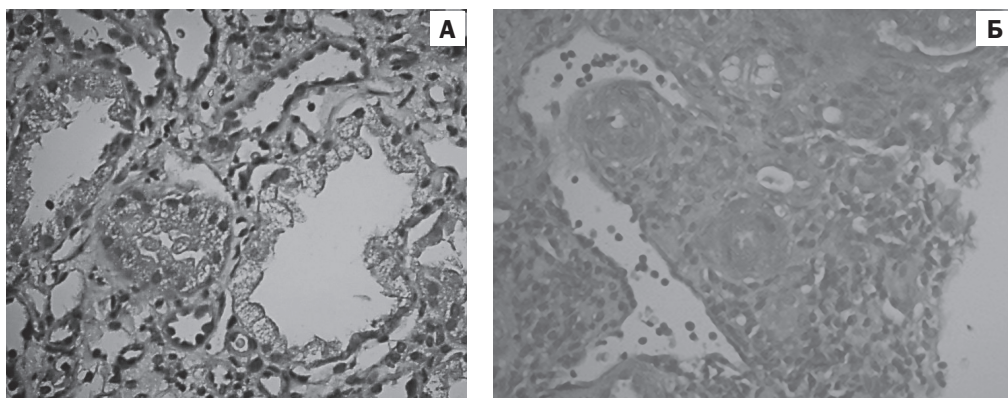


Рисунок 1. Патоморфологическое исследование почечного аллотрансплантата: А – глобальный склероз клубочка (окраска по Массону, $\times 120$); Б – коллапсирующая гломерулопатия (окраска гематоксилином-эозином, $\times 120$); В – сегментарный склероз клубочка и тромбоз отдельных капилляров клубочка (окраска гематоксилином-эозином, $\times 120$); Г – фиброз стромы, атрофия канальцев (окраска по Массону $\times 120$)



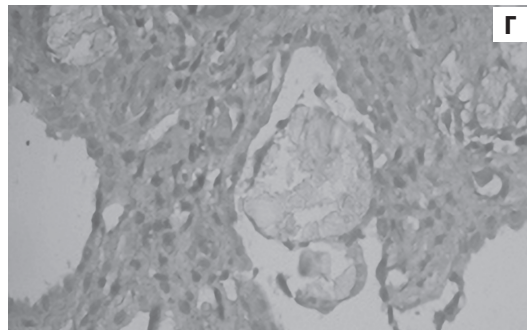
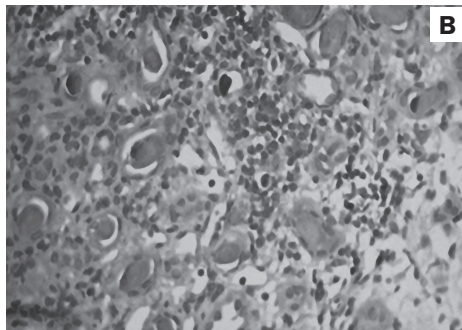


Рисунок 2. Патоморфологическое исследование почечного аллотрансплантата: А – зернистая дистрофия эпителия канальцев (окраска гематоксилином-эозином, $\times 200$); Б – лимфоциты в просвете расширенного перитубулярного капилляра, артериолит, фибриноидный некроз артериол в очаге лимфоидной инфильтрации (окраска шик-реакция, $\times 200$); В – атрофия канальцев, в просвете гиалиновые цилиндры (окраска по Массону, $\times 200$); Г – кристаллы оксалата в расширенных просветах канальцев (окраска гематоксилином-эозином, $\times 120$)

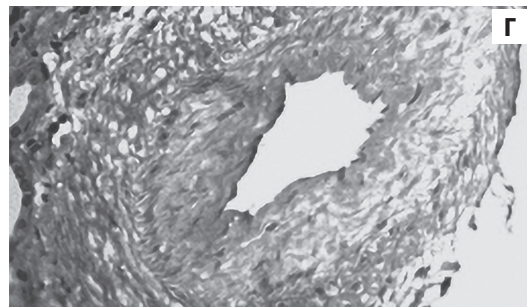
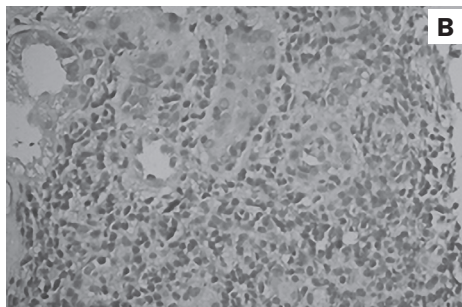
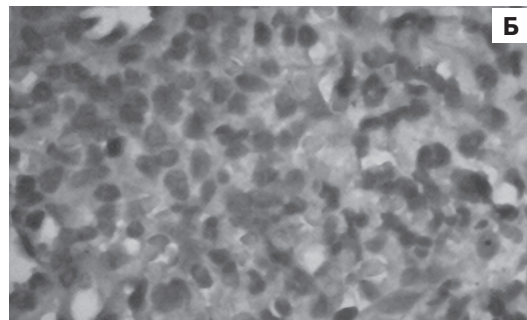
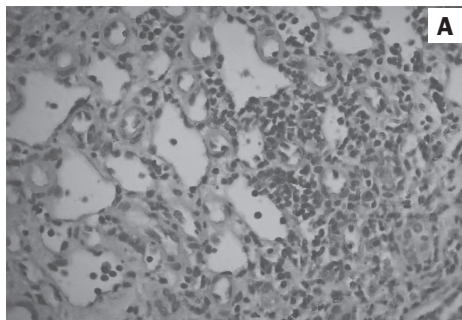


Рисунок 3. Патоморфологическое исследование почечного аллотрансплантата: А – расширение просвета перитубулярных капилляров, некроз канальцев в очаге воспаления (окраска гематоксилином-эозином, $\times 200$); Б – диффузная мононуклеарная инфильтрация интерстиция плазматическими, полиморфноядерными лейкоцитами и эозинофилами (окраска по Массону $\times 400$); В – распад канальцев в очаге воспаления (окраска гематоксилином-эозином, $\times 200$); Г – артериосклероз, утолщение стенок, сужение просвета более 50 % (окраска гематоксилином-эозином, $\times 200$)

Морфологический диагноз: 1. Хроническое активное клеточное отторжение. 2. Тромботическая микроангиопатия. 3. Вторичный фокальный сегментарный гломерулосклероз. 4. Фиброз и воспалительная инфильтрация интерстиция и атрофия канальцев, коллапсирующая гломерулопатия.

У реципиента через 4 года после трансплантации почки на фоне благополучного течения и удовлетворительной функции аллотрансплантата после перенесенного COVID-19 остро возникает дисфункция трансплантата и в течение 1 месяца функция трансплантата прекращается. Следует обратить внимание, что во время вирусной инфекции иммуносупрессивная терапия у реципиента не изменялась, больная не была консультирована трансплантологом. Достаточно быстро развилась дисфункция трансплантата и возникла необходимость гемодиализа. По данным ультразвукового исследования, прогрессивно ухудшалась внутривисочечная гемодинамика. По данным морфологического исследования, в трансплантате на фоне клеточного отторжения наблюдались грубые патологические изменения. Поражение клубочков сочеталось с коагулопатией, некрозом эпителия канальцев и коллапсирующей гломерулопатией, дилатацией просвета канальцев с образованием микрокист и интерстициальным воспалением, тромботической микроангиопатией, формированием кристаллов оксалатов в канальцах, аналогичные повреждения аллотрансплантата описаны другими авторами [9, 14]. По данным литературы, у 70 % реципиентов кроме таких повреждений имеются морфологические признаки острого отторжения, которое на фоне вирусной инфекции протекает скрытно, так как преобладает клиническая картина поражения легкого [11–14].

Сложные взаимодействия возникают при заболевании COVID-19 у реципиентов почечного трансплантата, как показано на примере нашего пациента, тяжесть морфологических повреждений почечного трансплантата обусловлены были не только непосредственно вирусной инфекцией, но и острым отторжением, которое спровоцировано COVID-19 [13]. Клеточное отторжение можно было бы лечить в обычном порядке (при своевременной диагностике), но множественные повреждения почки быстро привели к потере функции аллотрансплантата.

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

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

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

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

²Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Морфологічні зміни ниркового трансплантата в реципієнтів із захворюванням COVID-19

Резюме. SARS-CoV-2 може інфікувати нирки. Особливу групу ризику складають реципієнти ниркового алотрансплантата. За даними літератури при захворюванні COVID-19 виникає масивне ураження нирок, причому, в більшості випадків, на фоні клітинного відторгнення. У статті наведено клінічний випадок реципієнта ниркового алотрансплантата, який переніс COVID-19 з подальшим розвитком дисфункції трансплантата. Детально описані особливості ураження нирки, морфологічні зміни при COVID-19, що перебігає на фоні клітинного відторгнення.

Ключові слова: реципієнт, нирковий алотрансплантат, COVID-19.

Morphological Changes in Kidney Allograft in Recipients with COVID-19 Disease

O. S. Nykonenko¹, T. N. Nykonenko¹, S. R. Vildanov²

¹Zaporizhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, Ukraine

²Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Abstract. SARS-CoV-2 can infect kidneys. A special risk group is represented by kidney allograft recipients. According to the literature, COVID-19 disease is associated with massive kidney damage, and, in most cases, this involves cellular rejection. The article shows a clinical case of a renal allograft recipient who had COVID-19 with the subsequent development of graft dysfunction. The features of the kidney damage, morphological changes in COVID-19 occurring against the background of cellular rejection, are described in detail.

Keywords: SARS-CoV-2, kidney damage, graft dysfunction, rejection.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

REFERENCES

1. Fishman JA, Grossi PA. Novel coronavirus-19 (COVID-19) in the immunocompromised transplant recipient: #Flatteningthecurve. Am J Transplant. 2020;20(7):1765-7. <https://doi.org/10.1111/ajt.15890>
2. Leung C. Clinical features of deaths in the novel Coronavirus epidemic in China. Rev Med Virol. 2020;30(3):e2103. <https://doi.org/10.1002/rmv.2103>
3. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int. 2020;97(5):829-38. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
4. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V, et al. Covid-19 and kidney transplantation. N Engl J Med. 2020;382(25):2475-7. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011117>

-
5. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from the US epicenter. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1800-8. <https://doi.org/10.1111/ajt.15941>
 6. Azzi Y, Bartash R, Scalea J, Loarte-Campos P, Akalin E. COVID-19 and Solid Organ Transplantation: A Review Article. *Transplantation*. 2021;105(1):37-55. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003523>
 7. Doevelaar AAN, Hölzer B, Seibert FS, Bauer F, Stervbo U, Rohn BJ, et al. Lessons for the clinical nephrologist: recurrence of nephrotic syndrome induced by SARS-CoV-2. *J Nephrol*. 2020;33(6):1369-72. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00855-5>
 8. Sun J, Zhu A, Li H, Zheng K, Zhuang Z, Chen Z, et al. Isolation of infectious SARS-CoV-2 from urine of a COVID-19 patient. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):991-3. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1760144>
 9. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;98(1):219-27. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
 10. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-2. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
 11. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
 12. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(6):308-10. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7>
 13. Vásquez-Jiménez E, Moguel-González B, Soto-Abraham V, Flores-Gama C. Risk of acute rejection in kidney transplant recipients after COVID-19. *J Nephrol*. 2022;35(1):367-9. <https://doi.org/10.1007/s40620-021-01192-x>
 14. Malhotra V, Magoon S, Troyer DA, McCune TR. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis and acute oxalate nephropathy in a patient with COVID-19: a double whammy. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2020;8:2324709620963635. <https://doi.org/10.1177/2324709620963635>

Стаття надійшла в редакцію / Received: 22.12.2021 р.

Після доопрацювання / Revised: 25.02.2022 р.

Прийнято до друку / Accepted: 11.03.2022 р.

https://doi.org/10.30702/transpaorg/03_22.25.04/654-60
УДК 616.61-089.843: 616.98:578.834.1

Никоненко А. О., д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри госпітальної хірургії, <https://orcid.org/0000-0002-5720-2602>

Вільданов С. Р., канд. мед. наук, доцент кафедри госпітальної хірургії, <https://orcid.org/0000-0003-3885-9390>

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

E-mail: vildanov009@gmail.com

Трансплантація нирки в період пандемії COVID-19: огляд літератури

Резюме. Більшість опублікованих даних щодо COVID-19 у реципієнтів трансплантованих органів є неспецифічними і бракує якісних доказів. Демографічні дані, характеристики та клінічні прояви COVID-19 у реципієнтів ниркових алотрансплантатів обмежені.

Мета роботи – провести аналіз літературних джерел для визначення особливостей перебігу хвороби COVID-19 у реципієнтів ниркових алотрансплантатів.

Ризик вірусної трансмісії SARS-CoV-2 від донора органів до реципієнта заснований на виявленні вірусної рибонуклеїнової кислоти в органах, які можна трансплантувати (наприклад, легені, серце, нирки, кишківник) та в біологічних середовищах (наприклад, кров, сеча). Для мінімізації ризику зараження та збереження ресурсів лікувальних закладів планова трансплантація нирки від живого донора та нетермінова трансплантація від померлого донора відкладаються в деяких трансплантаційних центрах, де висока поширеність COVID-19 та/або обмежені ресурси. Усі донори та потенційні реципієнти мають проходити скринінг на COVID-19. Усі реципієнти можуть вакцинуватися, якщо немає протипоказань. Клінічні ознаки COVID-19 серед реципієнтів подібні до імунокомпетентних пацієнтів. Коригування імуносупресивної терапії залежить від тяжкості захворювання, конкретного режиму, що використовується, часу після трансплантації та ризику гострого відторгнення алотрансплантата.

Ключові слова: трансплантація нирки, COVID-19.

Вступ

Безпрецедентна за масштабами та наслідками пандемія, зумовлена коронавірусом SARS-CoV-2, з 2020 року охопила практично всі країни світу. Реципієнти солідних органів мають перманентний ризик розвитку відторгнення трансплантата, що передбачає необхідність в імуносупресивній терапії. Як правило, ці пацієнти мають також ряд супутніх захворювань. Тому ця група пацієнтів має потенційно підвищений ризик зараження та тяжких ускладнень COVID-19 [1, 2]. Більшість опублікованих даних щодо COVID-19 у реципієнтів

трансплантованих органів є неспецифічними і бракує якісних доказів. Демографічні дані, характеристики та клінічні прояви COVID-19 у реципієнтів ниркових алотрансплантатів обмежені [3].

Мета роботи – провести аналіз літературних джерел для визначення особливостей перебігу хвороби COVID-19 у реципієнтів ниркових алотрансплантатів.

Матеріали та методи

Було проведено систематичний огляд літератури за допомогою PubMed і бази даних ScienceDirect для визначення відповідних актуальних англomовних статей. Пошукові терміни включали COVID-19, коронавірус, тяжкий гострий респіраторний синдром, 2019-nCoV, SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV і трансплантацію нирки. Були включені всі типи статей: клінічні випадки, групи досліджень та оглядові статті. Пошук у базі даних глобального дослідження COVID-19 секції Всесвітньої організації охорони здоров'я веб-сайта здійснювали за такими критеріями: трансплантація без додаткових обмежень або фільтрів [4]. Додаткові статті були отримані шляхом скринінгу списку літератури включених досліджень. Стратегія пошуку була схвалена та переглянута всіма авторами. Огляд викладено в такій послідовності: діагностика COVID-19 у реципієнтів, особливості планової трансплантації, ризик інфікування від донора, питання вакцинації реципієнтів, корекція імуносупресивної терапії.

Згідно з даними літератури та останніми рекомендаціями, всі донори повинні проходити скринінг на COVID-19 [5] – ПЛР-тест. Особам, які в недавньому минулому (наприклад, протягом останніх 14 днів) контактували з особами з верифікацією або підозрою на COVID-19, зазвичай слід утриматися від донації [6]. З огляду на середню тривалість виділення вірусу (20 днів) [7], American Society of Transplantation (AST), United Network for Organ Sharing (UNOS) і Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) рекомендують утриматися від органної донації впродовж принаймні 21 доби з моменту встановлення діагнозу та повного усунення симптомів (якщо донор живий). Для пацієнтів з листа очікування трансплантації із активним захворюванням на COVID-19 або з позитивним результатом скринінгу AST пропонує почекати, поки не зникнуть всі симптоми і будуть негативними принаймні два ПЛР-тести на SARS-CoV-2 [5].

Для мінімізації ризику зараження та збереження ресурсів лікувальних закладів планова трансплантація нирки від живого донора та нетермінова трансплантація від померлого донора відкладаються в деяких трансплантаційних центрах, де висока поширеність COVID-19 та/або обмежені ресурси (персонал, ліжка лікарні або відділення інтенсивної терапії, операційні, обладнання та ін.) [8–12].

Ризик вірусної трансмісії SARS-CoV-2 від донора органів до реципієнта заснований на виявленні вірусної рибонуклеїнової кислоти в

органах, які можна трансплантувати (наприклад, легені, серце, нирки, кишківник) та в біологічних середовищах (наприклад, кров, сеча) [13–16]. Залишається дискусійною реалізація потенційних донорів інфікованих COVID-19. Дані з цього питання обмежені. На основі невеликих серій випадків Koval et al. та Neidlinger et al. [17, 18] показали, що трансплантація недихальних органів від донорів, інфікованих SARS-CoV-2, може бути успішно виконана.

Варто звернути увагу на те, що реципієнти, які хворіють на COVID-19, можуть виділяти більшу кількість вірусу протягом тривалішого часу, ніж пацієнти без імуносупресії [19, 20]. Таким чином, може знадобитися більша тривалість ізоляції та/або тестування, щоб задокументувати виведення вірусу для зменшення ймовірності поширення інфекції на інших.

Усі реципієнти можуть вакцинуватися, якщо немає протипоказань (наприклад, гіперчутливості до вакцини або її компонентів) [21]. AST рекомендує вакцинувати реципієнтів за 2 тижні до трансплантації [22]. Вакцинацію варто відкласти на 1 місяць з моменту трансплантації та на 3 місяці після використання агентів, що виснажують Т-клітини (наприклад, антитимоцитарний глобулін) або специфічних засобів, що знижують В-клітини (наприклад, ритуксимаб). Для пацієнтів, яким трансплантація виконана між дозами вакцини, рекомендовано відкладаємо другу дозу на 1 місяць після трансплантації (якщо індукція не включала агент, що знижує Т- або В-клітини), і на 3 місяці, коли агент, що виснажує Т- або В-клітини, використовувався для індукції [23].

Клінічні ознаки COVID-19 серед реципієнтів подібні до імунокомпетентних пацієнтів. Проте лихоманка трапляється рідше, можливо, як наслідок впливу імуносупресивної терапії на системну запальну відповідь [24–28]. Лімфопенія також поширена і може бути більш глибокою, ніж у пацієнтів без трансплантації з COVID-19 [26, 28]. SARS-CoV-2 може безпосередньо інфікувати епітелій ниркових канальців і подоцити через АПФ2-залежний сигнальний шлях і викликати мітохондріальну дисфункцію, гострий канальний некроз, утворення вакуолей у процесі реабсорбції білка, колапсуючої гломерулопатії, проникнення білка [29]. Ще один потенційний механізм гострого пошкодження нирок включає дисрегуляцію імунної відповіді, пов'язану з SARS-CoV-2, про що свідчить лімфопенія та синдром вивільнення цитокінів (цитокіновий шторм) у пацієнтів [7, 30]. Інші фактори, що сприяють виникненню гострого пошкодження нирок, можуть включати рабдоміоліз, синдром активації макрофагів і розвиток мікроемболій і мікротромбів в умовах гіперкоагуляції та ендотеліїту [31, 32].

В умовах пандемії COVID-19 виникла нагальна потреба корекції імуносупресивних протоколів. Імуносупресивна терапія коригується індивідуально [33, 34]. Оскільки імуносупресивні агенти модулюють

кілька аспектів імунної відповіді, на тяжкість COVID-19 потенційно можуть впливати тип, комбінації та дозування імуносупресії. Наприклад, деякі імуносупресивні препарати можуть або безпосередньо (наприклад, антитіла, що виснажують лімфоцити), або опосередковано (наприклад, антиметаболіти) викликати лімфопенію, яка є фактором ризику тяжкого захворювання COVID-19. Специфічні агенти, які були незалежно пов'язані зі зниженою імунною відповіддю на вакцини (наприклад, інгібітори рапаміцину (mTOR), мікофенолати) можуть погіршити здатність розвивати адекватну імунну відповідь на природну інфекцію. І навпаки, деякі експериментальні дані свідчать про те, що інгібітори mTOR можуть мати певну біологічну активність проти SARS-CoV-2 [35]. Коригування імуносупресивного режиму обов'язково залежить від тяжкості захворювання, конкретного режиму, що використовується, часу після трансплантації та ризику гострого відторгнення алотрансплантата. Інгібітори кальциневрину пригнічують синтез цитокінів (зокрема інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-1), які можуть зумовлювати розвиток тяжкої дисрегульованої імунної відповіді, що спостерігається у деяких пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19. Тому зазвичай не виникає потреби у відміні або зниженні дози інгібіторів кальциневрину в реципієнтів з COVID-19. Для пацієнтів з лімфопенією (абсолютна кількість лімфоцитів < 700 клітин/мл) рекомендована відміна або редукція дози антиметаболіту (наприклад, мікофенолатів). Призначення глюкокортикоїдів оцінюється індивідуально. Хоча дані свідчать про потенційну користь (зниження летальності) для пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, на основі досвіду з іншими епідемічними коронавірусами, використання глюкокортикоїдів пов'язане з тривалим виділенням вірусу та несприятливими результатами [25, 28, 36–39]. COVID-19 може підвищувати ризик гострого відторгнення і надмірно інтенсивна запальна імунна відповідь реципієнта алотрансплантата може сприяти загальній тяжкості захворювання. Отже, ослаблення імунної відповіді шляхом підтримки імуносупресії в низьких дозах теоретично може бути корисним. Крім того, експериментальні дані свідчать про те, що деякі імуносупресивні агенти, такі як інгібітори mTOR, можуть мати певну біологічну активність проти SARS-CoV-2 [35].

Висновки

Через обмеженість даних та відсутність довгострокових результатів спостереження залишається відкритим ряд питань щодо особливостей клінічного перебігу і, відповідно, нюансів лікування реципієнтів з інфекційним захворюванням COVID-19, зокрема враховуючи медикаментозну імунодепресію. Для розробки клінічних протоколів доцільні багатоцентрові дослідження із залученням більшої кількості пацієнтів.

Kidney Transplantation during the COVID-19 Pandemic. Literature Review

A. O. Nykonenko, S. R. Vildanov

Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Abstract. Most published data regarding COVID-19 and organ transplant recipients are nonspecific and lack quality evidence.

The risk of transmitting SARS-CoV-2 from an organ donor to a recipient is theoretical and based upon the detection of viral RNA in organs that can be transplanted (eg, lung, heart, kidney, intestine) and in other sites (ie, blood, urine). To minimize the risk of infection and conserve hospital resources, elective transplantation (eg, living-donor kidney transplantation) and non-urgent, deceased-donor transplantation are being deferred at some transplant centers where the community prevalence of COVID-19 is high and/or where resources are limited. All donors and potential organ transplant recipients should be screened for SARS-CoV-2. All transplant recipients are eligible for vaccination, unless contraindicated. Clinical features of COVID-19 among solid organ transplant recipients are variable and similar to those in immunocompetent patients. Adjustments to the immunosuppressive regimen are necessarily individualized, based upon disease severity, the specific regimen used, time post-transplant, and the risk of acute allograft rejection.

Keywords: kidney transplantation, COVID-19.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Gori A, Dondossola D, Antonelli B, Mangioni D, Alagna L, Reggiani P, Bandera A, et al. Coronavirus disease 2019 and transplantation: A view from the inside. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1939-40. <https://doi.org/10.1111/ajt.15853>
2. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A, et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney Int*. 2020;97(6):1083-8. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.002>
3. Bartiromo M, Borchì B, Botta A, Bagalà A, Lugli G, Tilli M, et al. Threatening drug-drug interaction in a kidney transplant patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Transpl Infect Dis*. 2020;22(4):e13286. <https://doi.org/10.1111/tid.13286>
4. World Health Organization. COVID-19 global literature on coronavirus disease. WHO; 2020 [cited 2021 Nov 29]. Available from: <https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/>
5. American Society for Transplantation. Information for transplant professionals and community members regarding 2019 novel coronavirus. 2020 April 15 [cited 2021 Oct 13]. Available from: <https://www.mylast.org/sites/default/files/1COVID19%20FAQ%20Tx%20Centers%2004.15.2020.pdf>
6. American Society of Transplantation. SARS-CoV-2 (Coronavirus, 2019-nCoV): Recommendations and guidance for organ donor testing. 2020 Oct 5 [cited 2021 Oct 13]. Available from: http://www.mylast.org/sites/default/files/Donor%20Testing_100520_revised_ReadyToPostUpdated10-12.pdf
7. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

8. Loupy A, Aubert O, Reese PP, Bastien O, Bayer F, Jacquelinet C. Organ procurement and transplantation during the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):e95-e96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31040-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31040-0)
9. Lentine KL, Vest LS, Schnitzler MA, Mannon RB, Kumar V, Doshi MD, et al. Survey of US Living Kidney Donation and Transplantation Practices in the COVID-19 Era. *Kidney Int Rep*. 2020;5(11):1894-905. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.08.017>
10. Ahn C, Amer H, Anglicheau D, Ascher NL, Baan CC, Battsetset G, et al. Global Transplantation COVID Report March 2020. *Transplantation*. 2020;104(10):1974-83. <https://doi.org/10.1097/TP.00000000000003258>
11. Ahmed O, Brockmeier D, Lee K, Chapman WC, Doyle MBM. Organ donation during the COVID-19 pandemic. *Am J Transplant*. 2020;20(11):3081-8. <https://doi.org/10.1111/ajt.16199>
12. Boyarsky BJ, Werbel WA, Durand CM, Avery RK, Jackson KR, Kernodle AB, et al. Early national and center-level changes to kidney transplantation in the United States during the COVID-19 epidemic. *Am J Transplant*. 2020;20(11):3131-9. <https://doi.org/10.1111/ajt.16167>
13. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-4. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
14. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(5):911-5. <https://doi.org/10.1002/ehf.1828>
15. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Zhang J, Yang H, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun*. 2021;12(1):2506. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22781-1>
16. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
17. Koval CE, Poggio ED, Lin YC, Kerr H, Eltemamy M, Wee A. Early success transplanting kidneys from donors with new SARS-CoV-2 RNA positivity: A report of 10 cases. *Am J Transplant*. 2021;21(11):3743-9. <https://doi.org/10.1111/ajt.16765>
18. Neidlinger NA, Smith JA, D'Alessandro AM, Roe D, Taber TE, Pereira MR, et al. Organ recovery from deceased donors with prior COVID-19: A case series. *Transpl Infect Dis*. 2021;23(2):e13503. <https://doi.org/10.1111/tid.13503>
19. Man Z, Jing Z, Huibo S, Bin L, Fanjun Z. Viral shedding prolongation in a kidney transplant patient with COVID-19 pneumonia. *Am J Transplant*. 2020;20(9):2626-7. <https://doi.org/10.1111/ajt.15996>
20. Zhu L, Gong N, Liu B, Lu X, Chen D, Chen S, et al. Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Immunosuppressed Renal Transplant Recipients: A Summary of 10 Confirmed Cases in Wuhan, China. *Eur Urol*. 2020;77(6):748-54. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.039>
21. Phadke VK, Scanlon N, Jordan SC, Rouphael NG. Immune Responses to SARS-CoV-2 in Solid Organ Transplant Recipients. *Curr Transplant Rep*. 2021;8(2):127-39. <https://doi.org/10.1007/s40472-021-00322-5>
22. American Society of Transplantation. COVID-19 Vaccination Guidance. 2021 March 18 [cited 2021 Sept 29]. Available from: <http://www.myast.org/sites/default/files/AST-COVID-PtVaccine-3.18.21-final.pdf>
23. ISHLT. SARS-CoV-2 Vaccination in Heart and Lung Transplantation: Recommendations from the ISHLT COVID-19 Task Force. 2021 March 15 [cited 2021 Sept 29]. Available from: https://ishlt.org/ishlt/media/Documents/COVID19_Vaccine-Recommendations_3-15-2021.pdf
24. Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, Rodriguez D, Bodro M, Moreno A, et al. Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation? *Am J Transplant*. 2020;20(7):1875-8. <https://doi.org/10.1111/ajt.15874>

-
25. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1800-8. <https://doi.org/10.1111/ajt.15941>
26. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V, et al. Covid-19 and Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2475-7. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011117>
27. Tschopp J, L'Huillier AG, Mombelli M, Mueller NJ, Khanna N, Garzoni C, et al. First experience of SARS-CoV-2 infections in solid organ transplant recipients in the Swiss Transplant Cohort Study. *Am J Transplant*. 2020;20(10):2876-82. <https://doi.org/10.1111/ajt.16062>
28. Caillard S, Anglicheau D, Matignon M, Durrbach A, Greze C, Frimat L, et al. An initial report from the French SOT COVID Registry suggests high mortality due to COVID-19 in recipients of kidney transplants. *Kidney Int*. 2020;98(6):1549-58. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.08.005>
29. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020;98(1):219-27. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
30. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(6):308-10. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7>
31. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
32. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>
33. Imam A, Abukhalaf SA, Imam R, Abu-Gazala S, Merhav H, Khalaileh A. Kidney Transplantation in the Times of COVID-19 - A Literature Review. *Ann Transplant*. 2020;25:e925755. <https://doi.org/10.12659/AOT.925755>
34. Azzi Y, Bartash R, Scalea J, Loarte-Campos P, Akalin E. COVID-19 and Solid Organ Transplantation: A Review Article. *Transplantation*. 2021;105(1):37-55. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003523>
35. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(2):327-31. <https://doi.org/10.23812/CONTI-E>
36. Kates OS, Haydel BM, Florman SS, Rana MM, Chaudhry ZS, Ramesh MS, et al. COVID-19 in solid organ transplant: A multi-center cohort study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e4090-e4099. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1097>
37. Latif F, Farr MA, Clerkin KJ, Habal MV, Takeda K, Naka Y, et al. Characteristics and Outcomes of Recipients of Heart Transplant With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Cardiol*. 2020;5(10):1165-9. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2159>
38. Yi SG, Rogers AW, Saharia A, Aoun M, Faour R, Abdelrahim M, et al. Early Experience With COVID-19 and Solid Organ Transplantation at a US High-volume Transplant Center. *Transplantation*. 2020;104(11):2208-14. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003339>
39. Nair V, Jandovitz N, Hirsch JS, Nair G, Abate M, Bhaskaran M, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1819-25. <https://doi.org/10.1111/ajt.15967>

Стаття надійшла в редакцію / Received: 14.12.2021

Після доопрацювання / Revised: 04.02.2022

Прийнято до друку / Accepted: 28.02.2022

[https://doi.org/10.30702/transpaorg/03_22.25.04/961-90/84\(042.3\)](https://doi.org/10.30702/transpaorg/03_22.25.04/961-90/84(042.3))
УДК [617-089.5+616-0.36.882]:616.36-089.84(042.3)

Гриценко С. Н., д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой 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 1)

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 хирургическим 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, их фармакокинетика и фармакодинамика, интраоперационный мониторинг, восполнение кровопотери, ведение раннего послеоперационного периода.

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

Ортотопическая трансплантация печени (ОТП) является методом выбора в лечении конечных стадий заболеваний печени различной этиологии. С момента выполнения Starzl T. (1963) и до настоящего времени операция (ОТП) относится к разряду наиболее сложных хирургических вмешательств [1]. Сложности могут быть обусловлены исходной тяжестью состояния реципиента (терминальная стадия хронической печеночной или фульминантная печеночная недостаточность), многоэтапностью, объемом и травматичностью операции, необходимостью применения различных вариантов вспомогательного кровообращения, значительной кровопотерей, быстро изменяющимися во время операции условиями гемодинамики и гомеостаза, дисфункцией донорской печени в послеоперационном периоде, вплоть до развития синдрома полиорган-

ной недостаточности. Поэтому успех трансплантации печени во многом определяется адекватностью анестезии и интраоперационной интенсивной терапии, гемодинамическим и метаболическим мониторингом как в раннем, так и отдаленном послеоперационном периоде [2, 3].

Предоперационная оценка больных

У больных, которым планируется выполнение ортотопической трансплантации печени, имеются многочисленные патофизиологические нарушения, выраженные в разной степени. Пациенты с первичной гепатомой могут быть практически «здоровы» и иметь минимальные нарушения функций печени. Больные с осложнениями цирроза (портальная гипертензия, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, асцит, энцефалопатия, гепаторенальный синдром) представляют особенно тяжелую группу с высокой степенью операционного риска [4].

Кардиореспираторная система

У больных циррозом печени и портальной гипертензией обычно имеется гипердинамическое состояние кровообращения, характеризующееся высоким сердечным индексом (СИ), сниженным артериальным давлением и низким общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС). Ведущим фактором, способствующим развитию вазодилатации сосудов спланхической зоны, является высокая концентрация в портальной крови циркулирующих вазоактивных веществ – оксида азота, глюкагона, вазоактивного интестинального полипептида, ферритина. Эти медиаторы снижают чувствительность α -адренорецепторов к норадреналину, уменьшают ОПСС, увеличивают мезентериальное артериовенозное шунтирование. Повышение насыщения кислорода смешанной венозной крови и снижение артериовенозной разницы по содержанию кислорода у этих больных обусловлено артериовенозным шунтированием в кишечнике и селезенке. Независимо от высокого СИ, общий и эффективный печеночный кровоток у больных циррозом печени снижен в результате уменьшения портального кровотока до 400 мл/мин (норма 1000–1200), несмотря на нормальный, или даже повышенный, кровоток по печеночной артерии. Большие по объему асциты приводят к увеличению внутрибрюшного и внутригрудного давления, снижают венозный возврат и производительность сердца. Ранним признаком наступления сердечной декомпенсации у больных циррозом печени является учащение числа сердечных сокращений. У большинства больных циррозом и портальной гипертензией имеет место артериальная гипоксемия. Снижение содержания кислоро-

да в артериальной крови зависит в основном от следующих механизмов: развития внутрилегочного шунтирования, нарушения вентиляционно-перфузионного соотношения, а также альвеолярной гиповентиляции, обусловленной снижением диффузионной способности легких. Внутрилегочный шунт у больных с портальной гипертензией может достигать 8–20 %. Его причиной является развитие патологических артериовенозных анастомозов. Кроме того, у больных циррозом печени имеется внелегочное шунтирование крови между системой воротной вены и легочными венами через непарную вену, вены средостения и параэзофагеальные вены. Наличие легочного и внелегочного шунтов увеличивает риск развития воздушной эмболии. Несмотря на артериальную гипоксемию, у 98 % больных с циррозом не развивается гипоксическая венозная вазоконстрикция, а имеется внутрилегочная вазодилатация, обусловленная увеличением концентрации глюкагона и вазоактивного интестинального полипептида. Лишь у 2 % больных с алкогольными циррозами, портальной гипертензией и кардиомиопатией, имеющих низкий СИ, развивается легочная гипертензия [5–7].

Одной из основных причин артериальной гипоксемии у больных циррозом печени и портальной гипертензией является несоответствие вентиляции и кровотока, развивающееся в результате внутри- и внелегочного шунтирования. Другой важной причиной артериальной гипоксемии считают альвеолярную гиповентиляцию, обусловленную повышением внутрибрюшного давления (асцит) и уменьшением функциональной остаточной емкости легких. Диффузия кислорода может нарушаться также в результате интерстициального отека легких и наличия жидкости в плевральных полостях (гидроторакс) [8, 9].

Умеренная легочная гипертензия (системное давление в легочной артерии менее 60 мм рт. ст., среднее давление в легочной артерии менее 45 мм рт. ст.) не оказывает влияния на выживаемость, а повышение этих показателей связывают с увеличением летальности и требует мониторинга функции правого желудочка (катетер Svan-Ganz либо трансэзофагеальная эхокардиография) для снижения давления в легочной артерии (эпопростенол или оксид азота). Сохраняющаяся легочная гипертензия опасна развитием правожелудочковой недостаточности на этапе реперфузии [10].

Портальная гипертензия

Портальная гипертензия с повышением давления выше 12 мм рт. ст. характерна для больных с циррозами печени. Существенное снижение портального кровотока приводит к формированию портоси-

стемных коллатералей и попаданию портальной крови в системную циркуляцию.

Центральная нервная система

У пациентов с острой печеночной недостаточностью энцефалопатия ассоциируется с повышением внутричерепного давления, что требует его мониторинга. Высокое внутричерепное давление следует лечить осмотическими препаратами (гипертонические растворы и маннитол). Гипертонические растворы следует использовать при отеке головного мозга связанного с гипонатриемией. Быстрая коррекция натрия в плазме крови опасна из-за развития центрального понтийного миелинолиза с высокой летальностью [11].

Почечная дисфункция и гепаторенальный синдром

Механизмы развития почечной дисфункции у больных с печеночной недостаточностью до конца не изучены. Одним из наиболее важных факторов почечной дисфункции при циррозе печени является первичная (обусловленная возрастанием уровня альдостерона) и вторичная (обусловленная снижением эффективного объема плазмы) задержка и реабсорбция натрия почечными канальцами. Снижение плазматического объема наступает вследствие перемещения воды из внутрисосудистого сектора в интерстициальное пространство и в свободную брюшную полость, что быстро вызывает активацию волюморцепторов с последующим возрастанием активности симпатической нервной системы. Темп разрушения альдостерона печенью первично связан с печеночным кровотоком, который у подавляющего числа больных циррозом резко снижен. Диурез снижается в связи с усилением активности антидиуретического гормона (АДГ), что приводит к увеличению реабсорбции свободной воды в нефроне. Возрастание концентрации АДГ у больных с хроническими заболеваниями печени регулируется посредством неосмотической стимуляции, включающей механизм снижения ОПС и артериального давления. Нарушение метаболизма АДГ в печени также способствует возрастанию активности этого гормона.

Желудочно-кишечные кровотечения и гипотензия, дегидратация и всасывание из кишечника большого количества азотистых веществ усиливает дисфункцию почек. Последняя чаще всего оказывается обратимой, но иногда повреждение почек бывает настолько серьезным, что развивается острый канальцевый некроз. Так как при печеночной недостаточности снижается темп синтеза мочевины, наилучшим маркером для определения степени повреждения почек является уровень креатинина плазмы.

Почечная недостаточность иногда проявляется характерным функциональным расстройством, называемым гепаторенальным синдромом. В его развитии главную, если не решающую, роль играет нарушение внутрипочечной гемодинамики, в частности снижение кортикальной перфузии и возникновение внутрипочечных шунтов. Другими факторами патогенеза гепаторенального синдрома являются активация ренин-ангиотензиновой системы, снижение синтеза простагландинов, изменения в калликреин-кининовой системе, увеличение уровня вазоактивного интестинального полипептида и других вазоактивных компонентов. У больных циррозом печени без почечных нарушений, по сравнению со здоровыми лицами, в 2–5 раз возрастают концентрации ренина, альдостерона и норадреналина. При развитии гепаторенального синдрома концентрация этих гормонов и медиаторов дополнительно увеличивается еще в 2–3 раза. Экскреция с мочой простагландина E_2 и калликреина у больных циррозом печени, осложненным гепаторенальным синдромом, снижена соответственно на 50 % и 25 % (по сравнению с больными циррозом без почечной недостаточности). Почечная декомпенсация развивается, когда эти защитные механизмы истощаются [12].

Электролиты

Электролитные нарушения, такие как гипонатриемия, снижение концентрации ионизированного кальция, гиперкалиемия характерны для ОТП. Гипонатриемия наблюдается у больных с гепаторенальным синдромом, портальной гипертензией, асцитом и может служить причиной повреждения головного мозга и приводить к смерти. Поэтому коррекция гипонатриемии должна проводиться медленно со скоростью не более 12 ммоль за 24 часа. Снижение концентрации ионизированного кальция связано с нарушением метаболизма цитрата в печени и переливанием препаратов крови. Гиперкалиемия обусловлена снижением почечной экскреции. Тяжелая гиперкалиемия может индуцировать депрессию миокарда, сердечные аритмии вплоть до остановки сердца. Поэтому требуются рутинные ежедневные определения концентрации электролитов [13].

Другие метаболические нарушения

Одно из наиболее опасных осложнений терминальной печеночной недостаточности – коагулопатия – является результатом тромбоцитопении и снижения концентрации плазменных факторов свертывания, синтезируемых печенью. Тромбоцитопения обусловлена угнетением костного мозга, гиперспленизмом и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием. При печеночной недостаточности снижается синтез факторов свертывания (I, II, V, VII, IX, X),

что приводит к удлинению протромбинового и частично активированного тромбопластинового времени. Степень печеночной дисфункции обычно можно оценить по изменению протромбинового времени. Факторы II, IX, X – витамин К-зависимые, факторы I и V – витамин К-независимые. Концентрация фактора VIII, который не синтезируется печенью, при печеночной недостаточности может даже возрасти. Наиболее чувствительным маркером нарушения белковосинтетической функции печени является VII фактор, имеющий наиболее короткий период полувыведения. Синтез фибриногена нарушается последним. Ряд исследователей указывают на возможность развития при печеночной недостаточности диссеминированного внутрисосудистого свертывания с вторичным фибринолизом [14, 15].

У больных с конечными стадиями хронических заболеваний печени наблюдаются также нарушения электролитного баланса, кислотно-основного состояния (КОС), углеводного обмена (гипогликемия).

Особенности фармакокинетики и фармакодинамики препаратов для анестезии

Наиболее важную роль в связывании лекарственных препаратов с белками плазмы играет альбумин. При хронических заболеваниях печени, по мере развития гипоальбуминемии, уменьшается количество доступных мест связывания и, следовательно, повышается концентрация свободной фракции лекарственного препарата, следствием чего является усиленное распределение и чрезмерное повышение его концентрации в рецепторах. В синусоидах печени происходит диффузия лекарственных препаратов в гепатоциты. Клиренс в гепатоцитах зависит от количества имеющихся энзимных систем и их активности. При развитии порто-системного шунтирования снижается печеночный кровоток, угнетается микросомальная активность и метаболизм лекарств уменьшается. Существует тесная взаимосвязь между печеночным кровотоком и метаболизмом препаратов, которые имеют высокую экстракцию и клиренс в гепатоцитах (пропофол, лидокаин, фентанил). Метаболизм препаратов с низкой экстракцией и клиренсом не зависит от печеночного кровотока (диазепам, фенobarбитал). Наибольшую роль в метаболизме препаратов играет энзимный комплекс цитохрома P450. С одной стороны, клиренс препаратов может быть повышен в результате индукции этого цитохрома, а с другой стороны, он может быть снижен в результате уменьшения печеночного кровотока, массы гепатоцитов, нарушенного печеночного метаболизма и уменьшения в плазме таких энзимов, как холинэстераза. Следствием снижения порտальной экстракции является уменьшение «эффекта первого прохо-

да» препаратов, что приводит к повышенной их биодоступности. Некоторые нарушения могут иметь противоположный эффект, что ведет к взаимному самоограничению, в то время как другие могут быть суммирующимися. Следовательно, эффект лекарственных препаратов должен быть тщательно мониторируван.

Клиренс морфина у больных циррозом печени не нарушен, вероятно, вследствие внепеченочной глюкуронизации морфина, так что его метаболизм сохранен при всех степенях печеночной недостаточности. Изменения в клиренсе и в связывании с белками фентанила и суфентанила при циррозе печени отсутствуют вообще.

Эффект печеночной дисфункции на фармакодинамику мышечных релаксантов неоднозначен. Действие сукцинилхолина удлинится в связи с уменьшением уровня холинэстеразы. Объем распределения панкурониума возрастает на 50 %, что приводит к снижению его концентрации в плазме, уменьшению клиренса и удлинению периода полувыведения до 3–5 часов. Клиренс векурониума снижается при заболеваниях печени. Метаболизм атракуриума не нарушается при печеночной недостаточности, однако печеночный клиренс лауданозина, его главного метаболита и стимулятора центральной нервной системы, удлиняется.

Кардиоваскулярные препараты при печеночной недостаточности должны назначаться в пониженных дозировках. У больных циррозом печени лидокаин и новокаинамид имеют сниженный клиренс, следовательно, если дозировка не снижается на 50 %, может иметь место токсический эффект этих препаратов. Дозировки β -блокаторов и блокаторов кальциевых каналов должны уменьшаться на 50 % при внутривенном и на 80 % при оральном путях введения. Клиренс метоклопрамида при алкогольном циррозе уменьшен, что также требует 50 % снижения его дозы [16].

Современные анестетики в хирургии печени. Сложность анестезиологического обеспечения ортотопической трансплантации печени заключается в наличии характерных системных изменений гемодинамики, вентиляции и гомеостаза, обусловленные основной патологией пациентов, поступающих в клинику, как правило, в финальной стадии заболевания. Наиболее болезненными этапами хирургического вмешательства следует считать кожный разрез, доступ в брюшную полость, ревизию, тракцию печени и гемостаз. Максимальное количество нежелательных рефлекторных вегетативных импульсов, преимущественно вагальной природы, возникает при работе хирурга в области солнечного сплетения (чревный ствол), а также в поддиафрагмальном пространстве и ворот печени. В связи с этим и сложен выбор анестетиков и методики их применения на каждом из этапов операции с учетом блокады ноцицептивного вли-

яния операционной травмы, обеспечения гемодинамической стабильности, управляемости и токсичности анестетиков.

Внимание исследователей в разных странах приковано к этой проблеме. При трансплантации печени применяли кетамин, натрия тиопентал, этomidат, пропofол, фторотан, изофлюран, севофлюран, закись азота, мидазолам, рогипнол, diaзепам, фентанил, дроперидол, сукцинилхолин, атракуриум, пипекуроний, панкуроний и бупивакаин. Большинство авторов предпочтение отдают тиопенталу, пропofолу, изофлюрану, севофлюрану, фентанилу, атракуриуму [2, 3].

Ингаляционные анестетики при трансплантации печени. Последние десятилетия предпочтение отдавалось различным методам внутривенной анестезии. Действительно, ингаляционные анестетики, которые были в распоряжении отечественных анестезиологов (эфир, хлороформ, фторотан) имеют существенные недостатки и, прежде всего, высокую токсичность (в том числе и для персонала). Напротив, за рубежом предпочтение почти всегда отдавалось ингаляционным агентам [17].

Закись азота. До недавнего времени считалась самым безопасным анестетиком. Основным механизмом наркотического эффекта закиси азота является воздействие ее на опиатные рецепторы головного и спинного мозга. Закись азота не активна в химическом отношении, практически не метаболизируется в организме, в том числе и в печени. В последние годы описан прямой отрицательный инотропный эффект закиси азота, особенно в концентрациях более 50 % и на фоне опиатов. Печеночный и почечный кровоток изменялся пропорционально сердечному выбросу. Закись азота диффундирует в просвет кишечника, вызывая его вздутие, и увеличивает объем воздушных эмболов во время обходного шунтирования, что не добавляет аргументов в пользу применения этого анестетика при ОТП.

Галотан. Преимущества галотана в легкой управляемости, быстром и приятном для больного введении в наркоз, со столь же быстрым пробуждением, в хорошей релаксации мышц, подавлении секреции желез, угнетении глоточных, гортанных рефлексов и расслаблении бронхов перечеркиваются негативным влиянием его на печень. Повреждения печени при галотановых наркозах имеют аутоиммунную природу и связаны с продуктами его метаболизма.

Изофлюран. По механизму действия относится к группе полисинтетических ингибиторов. Недостатком изофлюрана является его высокая стоимость. Эксплуатационные расходы снижались при low-flow контуре.

Изофлюран менее всех галогидсодержащих анестетиков снижал печеночный кровоток. Большинство авторов отрицалась возмож-

ность развития изофлюранового гепатонекроза, однако достоверно доказана причастность изофлюрана к повреждению печени. Только 2 % изофлюрана подвергается биотрансформации, что делает его значительно менее гепатотоксичным, чем галотан.

Сердечный выброс снижался на 8 %, частота сердечных сокращений и общее периферическое сосудистое сопротивление снижались под воздействием изофлюрана в значительно меньшей степени, чем при фторотановом наркозе. Изофлюран не сенсibilizировал миокард к катехоламинам, но в ряде случаев изофлюран вызывал тахикардию. Негативное влияние изофлюрана на гемодинамику в реперфузионной фазе ОТП менее выражено, чем у пропофола.

Изофлюран вызывал умеренное угнетение функции почек с быстрым возвращением к норме после окончания анестезии. Обратимое нарушение почечных функций обусловлено снижением артериального давления и нефротоксическим действием фтора, являющегося продуктом биотрасформации изофлюрана.

Изофлюран увеличивал мозговой кровоток, но при этом снижал потребление головным мозгом кислорода. Способность снижать потребление мозгом кислорода у изофлюрана наибольшая среди ингаляционных анестетиков. Изофлюран повышал внутричерепное давление, но менее чем фторотан, и не ухудшал выход из анестезии у реципиентов с печеночной энцефалопатией. Изофлюран обладал бронходилатирующим эффектом, снижал давление в малом круге кровообращения и уменьшал шунтирование крови в легких.

Современные ингаляционные анестетики – галогенсодержащие препараты для проведения ингаляционной анестезии: севофлюран и десфлюран. Эти анестетики отличаются высокой эффективностью, управляемостью и, следовательно, высокой безопасностью. Кроме этого, современные ингаляционные анестетики обладают органопротекторными свойствами вместо органотоксичности: preconditionирование миокарда, бронходилатация, нейропротекция. Применяются как при вводной анестезии (севофлюран), так и на этапе поддержания общей анестезии (севофлюран, десфлюран, изофлюран).

Ингаляционные анестетики вызывают дозозависимое снижение сократимости левого и правого желудочков сердца. Отрицательные инотропные эффекты ингаляционных анестетиков связаны с нарушением внутриклеточного баланса кальция в кардиомиоцитах. Ингаляционные анестетики по-разному влияют на нормальный и скомпрометированный миокард, в разной степени изменяя показатели постнагрузки левого желудочка. Системные гемодинамические эффекты ингаляционных анестетиков сложны и складываются из миокардиальных эффектов, прямого воздействия на артериаль-

ную и венозную сосудистую сеть и нарушений активности вегетативной нервной системы. Ингаляционные анестетики в различной степени повышают чувствительность миокарда к аритмогенным эффектам эпинефрина и, в зависимости от концентрации последнего, степени и локализации повреждения внутри проводящих путей, могут предотвратить либо способствовать развитию предсердных или желудочковых аритмий при ишемии или инфаркте миокарда. Ингаляционные анестетики – относительно слабые коронарные вазодилататоры и не вызывают феномен «обкрадывания» при использовании в рекомендуемых дозировках даже у пациентов, анатомия коронарных артерий которых предрасполагает к развитию данного синдрома. При использовании до, во время или немедленно после окклюзии коронарной артерии и реперфузии ингаляционные анестетики приводят к развитию важных кардиопротекторных эффектов против обратимой и необратимой ишемии миокарда у экспериментальных животных и людей. Ингаляционные анестетики в различной степени угнетают рефлекторный контроль артериального давления, опосредованный барорецепторами.

Таким образом, ингаляционные анестетики оказывают глубокое воздействие на сердечно-сосудистую систему, изменяя инотропное, хронотропное, дромотропное состояние сердца. Эти анестетики также оказывают значительное действие на преднагрузку и постнагрузку сердечно-сосудистой системы. Данные фармакологические эффекты приводят к нежелательным изменениям гемодинамики, которые могут усиливаться у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современные ингаляционные анестетики обладают кардиопротективными эффектами и непосредственно уменьшают последствия ишемического и реперфузионного повреждения. Работа с ингаляционными анестетиками требует ясного понимания их комплексного фармакологического влияния на сердечно-сосудистую систему.

Основными препаратами для проведения современной ингаляционной анестезии являются севофлюран и десфлюран, которые имеют несомненные преимущества перед изофлюраном. Поэтому изофлюран может быть использован для проведения общей анестезии, но в отсутствие севофлюрана и десфлюрана.

Неингаляционные анестетики и наркотические анальгетики при трансплантации печени. Внутривенные анестетики (неингаляционные анестетики) используются для вводного наркоза и поддержания анестезии, а также для проведения седации. Современные препараты для внутривенной анестезии – пропофол, натрия тиопентал и кетамин. Сравнивая внутривенные анестетики с ингаляционными, приходится констатировать, что внутривенные анестетики менее управляемые, с позиции анестезиолога. Вопрос управляемо-

сти – это возможность контролировать концентрацию анестетика на всех этапах анестезии (индукция, поддержание и пробуждение). При этом концентрацию внутривенного анестетика можно измерить только в шприце (ампуле). У ингаляционных анестетиков концентрацию можно измерить в испарителе, на вдохе и выдохе пациента.

Внутривенные анестетики имеют и свои преимущества – они не требуют наличия дополнительной аппаратуры (например, газоанализатор). Кроме этого, пропофол незаменим при выполнении коротких хирургических манипуляций (перевязки, удаление дренажей). Внутривенный анестетик пропофол используется и в настоящее время достаточно широко.

По причине анафилактических реакций, ассоциированных с кремоформом в ранней химической формуле пропофола, препарат был преобразован в эмульсию. Пропофол быстро начинает действовать и имеет дозозависимое окончание действия в течение 10 мин, если вводился в течение 3 ч, и менее чем за 40 мин, когда вводился в течение 8 ч. Механизмом его действия, как полагают, является потенцирование действия γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), что вызывает перемещение ионов хлора.

В терапевтических дозах пропофол умеренно угнетает дыхание. Он также вызывает дозозависимое снижение артериального давления, главным образом, за счет уменьшения сердечного выброса и системного сосудистого сопротивления. Уникальным свойством пропофола является его противорвотное действие, которое проявляется в концентрациях, значительно меньше седативных. Индукционная доза, сопровождающаяся потерей сознания, составляет 1–2 мг/кг с поддерживающей скоростью инфузии 100–200 мкг/кг/мин. Для продленной седации дозы от 25 до 75 мкг/кг/мин, как правило, достаточны. При скорости инфузии пропофола более 30 мкг/кг/мин, у пациентов развивается амнезия. По сравнению с мидазоламом, когда он используется в качестве основного препарата для седации, пропофол так же или лучше контролируем и обеспечивает более быстрое пробуждение.

Синдром инфузии пропофола является редким, но летальным осложнением, связанным с инфузией пропофола в дозе, равной или превышающей 4 мг/кг/ч в течение более 48 ч. Впервые он был описан у детей, но впоследствии наблюдался у тяжелобольных взрослых. Клиническими признаками синдрома инфузии пропофола являются острая рефрактерная брадикардия, приводящая к асистолии, в присутствии одного или более из следующих признаков: метаболический ацидоз (дефицит оснований более 10 ммоль/л), острый рабдомиолиз, гиперлипидемия, увеличение печени или жировой гепатоз [18]. Другие признаки включают: кардиомиопатию с

острой сердечной недостаточностью, скелетную миопатию, гиперкалиемию, увеличение печени и липемию [19]. Теории о причинах его развития включают митохондриальную токсичность, дефекты митохондрий, нарушение оксигенации тканей и дефицит углеводов. Основными факторами риска для развития синдрома инфузии пропофола, вероятно, являются сниженная доставка кислорода к тканям, сепсис, тяжелое повреждение головного мозга и высокие дозы пропофола. В некоторых исследованиях было отмечено нарастание липемии, возможно, связанное с нарушением печеночной регуляции вследствие сниженной оксигенации, низкого уровня глюкозы или сочетания этих факторов. В некоторых случаях рост липемии был первым признаком развития синдрома инфузии пропофола, в связи с чем она не должна рассматриваться как неопасный признак [20].

Внутривенный анестетик натрия тиопентал был введен в клиническую практику Waters и Lundy в 1934 году и стал популярным из-за быстрого начала и короткой продолжительности действия, без возбуждающих эффектов. Несмотря на критику препарата, как «идеальную форму эвтаназии в военно-полевой хирургии», барбитураты по-прежнему широко используются в клинической практике. Натрия тиопентал обеспечивает быстрое начало анестезии при болюсном использовании, но он быстро накапливается при длительном применении и ведет к замедленному восстановлению.

Барбитураты используют в виде натриевой соли на водной основе при щелочном pH. Так же, как и пропофол, они оказывают гипнотический эффект в значительной степени путем воздействия на ГАМК-рецепторы. Барбитураты используются для вводного наркоза. Для поддержания длительной анестезии следует не применять натрия тиопентал (как основной препарат). Тиопентал вызывает умеренное дозозависимое снижение артериального давления (главным образом, в результате периферической вазодилатации) и респираторного драйва. Барбитураты противопоказаны пациентам с порфирией.

Индукционная доза тиопентала составляет 4 мг/кг и вводится в течение 5–15 с. Существует меньшая вариабельность среди пациентов в ответ на дозу барбитуратов по сравнению с бензодиазепинами для введения в наркоз, но значительная вариабельность дозировки тиопентала, требуемой для индукции в анестезию, все еще существует.

Внутривенный анестетик кетамин синтезирован в 1962 году Stevens и впервые был использован на людях в 1965 году Corssen и Domino. Кетамин был выпущен для клинического использования в 1970 году и до сих пор используется в различных клинических си-

туациях. Кетамин – производное фенциклидина, принципиально отличается от вышеперечисленных гипнотиков. Он вызывает диссоциативные состояния гипноза и аналгезии. Кетамин отличается от большинства других препаратов, используемых для анестезии, наличием выраженного обезболивающего эффекта.

Кетамин не угнетает сердечно-сосудистую и дыхательную системы, но обладает неблагоприятными психологическими эффектами, происходящими во время восстановления сознания после анестезии кетамином и определяются как реакции пробуждения. Общие признаки этих реакций, которые различаются по степени тяжести и проявлениям, включают яркие сновидения, ощущение выхода из телесной оболочки (чувство плавающего тела) и иллюзии (неправильная интерпретация реального, внешнего чувственного опыта). Эти сновидения и иллюзии часто бывают связаны с волнением, спутанностью сознания, эйфорией и страхом.

Интерес к внутривенному анестетику кетамину увеличился в последнее время из-за его влияния на состояние гипералгезии и толерантности к опиатам, использования при хронических болевых синдромах, потенциального нейропротекторного действия.

Кетамин используется для индукции и поддержания анестезии. Кетамин действует главным образом, через N-метил-D-аспартатные (NMDA-) рецепторы. Действие кетамина в высоких дозах связано с выраженными неблагоприятными психологическими последствиями и рядом других побочных эффектов. На современном этапе он используется в первую очередь в качестве анагетического компонента. Он имеет быстрое начало действия и относительно быстрое восстановление, даже после инфузии в течение нескольких часов. Препарат обладает симпатомиметическим эффектом, поддерживающим функцию сердца. Кетамин оказывает минимальное влияние на дыхание и состояние вегетативной нервной системы. Индукционная доза кетамина составляет 2–4 мг/кг внутривенно. Инфузия кетамина обеспечивает аналгезию, и он может быть использован в сочетании с пропофолом для проведения тотальной внутривенной анестезии. Предоперационное введение кетамина в дозе 10–20 мг используется в качестве упреждающей аналгезии (0,15–0,25 мкг/кг внутривенно).

Барбитураты. Механизм действия барбитуратов связан с угнетающим влиянием на ретикулярную формацию головного мозга. Интенсивность метаболизма натрия тиопентала зависит от функциональной способности гепатоцитов. Наркотический эффект оказывает свободная фракция натрия тиопентала, не связанная с альбуминами плазмы, а гипоальбуминемия наблюдается у реципиентов с конечными стадиями заболеваний печени. Кроме того, прямое отрицательное инотропное действие натрия тиопентала вызы-

вало снижение артериального давления у больных циррозом печени.

Дроперидол. Из всех известных нейролептиков он единственный завоевал наиболее прочные позиции в анестезиологии и продолжает их удерживать до настоящего времени. Отношение к нему при пересадке печени неоднозначно. Имеются сообщения об успешном применении при подобных операциях. Такие хорошо известные свойства дроперидола, как α -адренолитический эффект, улучшение периферической циркуляции крови, потенцирование действия анестетиков и анальгетиков, а, следовательно, и снижение их дозировки нельзя не оценить.

Бензодиазепины. Механизм их действия связан с воздействием на бензодиазепиновые рецепторы в головном мозге. Образующиеся в печени метаболиты бензодиазепинов обладают подобной активностью, что необходимо учитывать при проведении анестезии. Гепатотоксическим действием бензодиазепины не обладают, но мидазолам снижал сердечный индекс. У больных с печеночной энцефалопатией применение диазепама не рекомендуется.

Кетамин. За счет стимуляции симпатoadреналовой системы кетамин учащает частоту сердечных сокращений и повышает артериальное давление. Кетамин обладает прямым депрессивным воздействием на миокард, что может быть оценено неоднозначно у «печеночных» пациентов с гипердинамическим типом кровообращения.

Метаболизм препарата происходит в печени и поэтому возможна кумуляция. Кроме того, кетамин депонируется в тканях. Ингаляционные галогеносодержащие анестетики и бензодиазепины замедляли метаболизм кетамина, поэтому действие кетамина пролонгировалось. Под влиянием кетамина улучшался печеночный кровоток, но вместе с тем повышалась и потребность гепатоцитов в кислороде. Гепатотоксического действия кетамина не отмечено. Диссоциативный анестетик, мощный галлюциноген, кетамин повышал мозговой кровоток, потребление кислорода нейронами и внутричерепное давление. К несомненному преимуществу кетамина следует отнести наличие у него, в отличие от барбитуратов и пропофола, мощного анальгетического эффекта. Все это, безусловно, необходимо учитывать при анестезии у реципиентов с «печеночной» энцефалопатией.

Пропофол (диприван) широко используется за рубежом, где на сегодняшний день он стал приоритетным препаратом. По фармакологическим свойствам пропофол – мощный внутривенный гипнотик с быстро наступающим наркотическим эффектом. Действие его непродолжительно, выход из наркоза быстрый с минимальными

остаточными явлениями. Предположительным механизмом действия пропофола является его взаимодействие с липидами клеточных мембран. Пропофол потенцирует ГАМК-эргическое синаптическое торможение, что характерно для большинства общих анестетиков.

После введения пропофола в дозе 2,0 мг/кг через 5 минут наблюдалось снижение артериального давления на 16 мм рт. ст. и урежение частоты сердечных сокращений на 8,0 %. Сердечный индекс при этом снижался на 15 %. В дальнейшем развивалась дозозависимая депрессия миокарда. Пропофол повышал толерантность миокарда к развитию аритмии, провоцируемой введением адреналина.

Почечный кровоток при анестезии пропофолом не изменялся, незначительно снижался печеночный кровоток. Пропофол снижал мозговой кровоток и одновременно уменьшал потребление кислорода и глюкозы тканью мозга соответственно на 22 % и 36 %.

Пропофол совместим с газовыми анестетиками, мышечными релаксантами, наркотическими анальгетиками. Он не оказывал существенного влияния на эффективность большинства изученных кардио- и вазотропных препаратов. Кроме того, пропофол обладал свойствами антиконвульсанта и являлся умеренным бронходилататором.

Натрия оксибутират. С момента его открытия прошло уже более 40 лет, но до сих пор клиническое применение натрия оксибутирата официально разрешено лишь во Франции, Италии, Германии, Австрии и в странах СНГ. Это соединение по своей структуре является близким к γ -аминомасляной кислоте – основному тормозному нейротрансмиттеру центральной нервной системы.

Гипнотик метаболического действия натрия оксибутират в обычных дозировках не обладает анальгетической активностью, но он способен потенцировать действие анальгетиков, нейролептиков и других препаратов для наркоза.

Натрия оксибутират не токсичный для организма препарат и полностью разлагается в итоге до воды и углекислого газа.

При нормокапнии в дозировках до 100 мг/кг натрия оксибутират не изменяет кровоток и метаболизм в мозге. Он является самым мощным из известных стимуляторов гипофиза. Однократный прием натрия оксибутирата сопровождался подъемом уровня соматотропного гормона в 10–15 раз.

Натрия оксибутират активизирует метаболический путь, известный как «пентозный шунт», играющий существенную роль в процессе синтеза белков. Анестетические дозы натрия оксибутирата вызывали некоторое повышение уровня глюкозы в крови, уменьшали концентрацию в крови холестерина, повышали порог фибрилляции

и не вызывали ишемию миокарда. Натрия оксibuтират является мощным антигипоксантом и обладает свойствами удалять из тканей свободные кислородные радикалы, образующиеся после реперфузии. Препарат снижает уровень калия в плазме крови за счет «перекачки» его в клетки, также вызывал гипернатриемию и метаболический алкалоз.

Опиаты. Механизм действия этих анальгетиков реализуется через опиатные рецепторы, которые достаточно изучены в настоящее время. Анальгетическая активность опиоидов во многом зависела от степени их связывания белками плазмы.

Морфин не получил широкого распространения при ОТП из-за способности повышать тонус желчевыводящих путей. По причине низкой управляемости морфин и подавляющее большинство агонистов/антагонистов опиатных рецепторов также не имели широкого применения. Поэтому предпочтение в выборе анальгетика чаще всего отдается фентанилу.

Метаболизм **фентанила** происходит в печени, что обязательно надо учитывать, снижая темп инфузии с началом беспеченочного этапа операции и повышая его с пуском кровотока. Прямого токсического действия на гепатоциты фентанил не оказывал. К особенностям фентанила следует отнести его короткий период действия, с одной стороны, и способность к кумулированию, с другой стороны.

Фентанил незначительно влиял на деятельность сердечно-сосудистой системы. Эти влияния сводились к слабо выраженному хинидиноподобному эффекту и урежению частоты сердечных сокращений. Снижение артериального давления наблюдалось при гиповолемии.

Перспективным может быть применение ремифентанила и суфентанила, последний сильнее фентанила в 5–10 раз и оказывал меньшее влияние на гемодинамику. Несмотря на лучшую управляемость алфентанила, он вряд ли может быть рекомендован для применения на подобных операциях, так как его действие более зависимо от функции печени и процент связывания его белками крови выше.

Таким образом, в настоящее время в большинстве клиник для анестезии при ОТП предпочтение отдается использованию современных ингаляционных и внутривенных анестетиков в комбинации с наркотическими анальгетиками.

Интенсивная интраоперационная терапия при ОТП. ОТП предполагает размещение донорского органа в правом подреберье после гепатэктомии. ОТП условно можно разделить на три этапа: 1) добеспеченочный (гепатэктомия); 2) беспеченочный; 3) постбеспеченочный (желчная реконструкция и гемостаз). Начало постбеспеченочного этапа выделяют в особую реперфузионную фазу.

Добеспеченочный этап начинается с кожного разреза и заканчивается выделением печени и сосудов. Для этого этапа характерны гипердинамия кровообращения и высокое венозное давление наполнения правого желудочка, связанное с объемной перегрузкой, асцитом, накоплением жидкости в плевральных полостях, реже – в полости перикарда. Дренаживание гидроторакса и асцита в этом периоде анестезии существенно улучшали оксигенацию. Главной проблемой, наблюдавшейся на этом этапе, была кровопотеря, и в связи с этим, нарушения гемодинамики из-за снижения венозного возврата. После дренажирования асцита, при выделении сосудов печени или их компрессии во время выделения печени преднагрузка могла уменьшаться. Следовательно, для минимизации нарушений гемодинамики необходима тесная координация действий хирурга и анестезиолога. Оптимизация преднагрузки на этом этапе осуществлялась трансфузией эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы и инфузией растворов кристаллоидов с помощью системы быстрой инфузии.

Аутотрансфузионная система (селл-сейвер) также могла понадобиться на этом этапе операции. Вазоактивные препараты допамин 2,0–5,0 мкг/кг/мин и адреналин использовались для поддержания артериального давления. Применения α -адренергических препаратов на добеспеченочном этапе ОТП следует избегать, так как они ухудшают тканевую перфузию. В частности, прессорная чувствительность рецепторов к норадреналину снижалась у больных, имеющих портальную гипертензию.

Функция свертывающей системы мониторируется ТЭГ, а также определением протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, фибриногена, тромбоцитов и других компонентов свертывающей системы. К существующей у больных коагулопатии на этом этапе ОТП присоединяется и дилуционная коагулопатия, поэтому заместительная терапия необходима. Лечение обычно включало инфузию свежезамороженной плазмы, тромбоцитов, криопреципитата, апротинина. При удлинении времени свертывания крови более 12 минут вводили 2 единицы свежезамороженной плазмы, при снижении максимальной амплитуды ТЭГ менее 40 мм переливали 10 ЕД тромбомассы. Криопреципитат в этой стадии ОТП использовали редко, так как уровни фибриногена и VIII фактора обычно нормальные. Фибринолиз на добеспеченочном этапе ОТП не требовал лечения.

В этом периоде анестезии наблюдаются и другие патофизиологические нарушения. Снижалась температура тела в результате возрастания объема неощутимых потерь вследствие вазоплегического действия анестетиков (изофлюран) и мышечных релаксантов, а также от снижения продукции тепла печенью.

Беспеченочный этап ОТП начинается с пережатия нижней полой и воротной вен, печеночной артерии, выполнения гепатэктомии и завершается наложением сосудистых анастомозов печеночного трансплантата.

Управление венозным возвратом зависит от вариантов хирургической техники. Существуют три основных варианта ОТП. При первом варианте веновенозный или веноартериальный обход не применяют.

При пережатии нижней полой и воротной вен венозный возврат снижался примерно на 50 %, что вызывало существенные изменения гемодинамики: наблюдалась артериальная гипотония, обусловленная снижением производительности миокарда, последняя частично компенсировалась тахикардией и возрастанием общего периферического сосудистого сопротивления. Коррекция сниженного сердечного выброса достигалась инфузионной терапией и/или применением вазопрессоров, в частности допамина. Однако сохраняющаяся низкая производительность миокарда, портальная гипертензия, нарушение оттока венозной крови от почек ведут к ацидозу, кровотечениям, отеку кишечника, брыжейки и гематурии. К тому же возрастание внутрисосудистого объема может вызвать отек легких в фазу реперфузии печеночного трансплантата. Хирургическое мастерство может минимизировать вышеперечисленные осложнения. Вариант ОТП без веновенозного шунтирования менее физиологичен, чем метод веновенозного обхода, который сейчас предпочитают во многих центрах.

Второй вариант ОТП (веновенозный обход). При веновенозном обходе кровь из воротной и бедренной вен возвращалась в подмышечную вену центрифужным насосом. Небольшие дозы гепарина (1000–2000 ЕД) необходимы для обработки канюль обходных магистралей. Центрифужный насос позволял возвращать до 40 % сердечного выброса, что более чем достаточно, так как нарушения гемодинамики наблюдались при производительности центрифужного насоса менее 25 % от сердечного выброса. После завершения формирования анастомозов нижней полой вены производительность веновенозного обхода уменьшалась, но она должна составлять не менее 1 л/мин из-за опасности возникновения тромбоза в магистральных. Преимуществами веновенозного обхода являлись уменьшение интраоперационной кровопотери и отека почек.

Третий вариант (бедренный веноартериальный обход). При этой технике ОТП, применяемой только в нескольких клиниках, кровь шунтировалась из бедренной вены в бедренную артерию, что уменьшало переполнение системного венозного русла. Однако при этом методе шунтирования крови не достигалась декомпрессия си-

стемы воротной вены и кровь, обедненная кислородом, поступала в системную циркуляцию.

Степень гемодинамической стабильности при веновенозном обходе зависела от объемного кровотока в магистральных шунта. В свою очередь кровоток в системе веновенозного обхода зависел от состояния волеми и венозного притока. При неправильном положении канюль в просветах вен возникало отрицательное давление в магистральных забора крови. Поэтому перечисленные выше причины, приводящие к снижению кровотока в системе веновенозного обхода, необходимо оперативно диагностировать и устранять. Наиболее грозные осложнения веновенозного обхода: деканюляция, попадание воздуха в магистраль, тромбоэмболия и периодическое прекращение работы шунта из-за присасывания канюль к венозной стенке.

На беспеченочном этапе ОТП плазменный уровень глюкозы обычно колебался в пределах 4,5–6,5 ммоль/л, однако у больных с гепатоцеллюлярными заболеваниями введение глюкозы было необходимо. Гипонатриемия и гипокалиемия корректировались переливанием свежезамороженной плазмы или растворами, содержащими электролиты; быстрой коррекции гипонатриемии следует избегать из-за опасности развития миелинолиза нейронов моста. Гиперкалиемия может наблюдаться в связи с нарушением функции почек и слишком быстрой и объемной гемотрансфузией. Коррекция гиперкалиемии, даже при уровне плазменного калия более 4,5 ммоль/л, должна быть проведена энергично и немедленно глюкозой и инсулином. При уровне плазменного калия более 5,0 ммоль/л эритроцитарную массу рекомендовали предварительно отмывать, используя аутоотрансфузионную систему (селл-сейвер), и только потом переливать больному. К концу беспеченочного этапа ОТП наблюдалось выраженное снижение плазменного уровня ионизированного кальция, которое происходило за счет увеличения концентрации цитрата натрия, входящего в состав консерванта переливаемой крови. При концентрации в крови ионизированного кальция менее 0,56 ммоль/л снижалась сократимость миокарда. Для коррекции гипокальциемии применяли 10 % раствор хлористого или глюконата кальция. Прогрессирующий метаболический ацидоз и постепенное накопление лактата сами по себе нарушали печеночный метаболизм кислых продуктов. Метаболический ацидоз устраняли назначением натрия гидрокарбоната в дозировке, поддерживающей уровень дефицита оснований не менее (–) 5,0 ммоль/л. Для лечения метаболического ацидоза при ОТП используют также и трометамин (THAM), не содержащий натрия, что позволяло избежать гиперосмолярности при массивном переливании натрия гидрокарбоната. Мочеотделение у большинства больных поддерживалось путем оптимизации внутрисосудистого объема

совместно с назначением допамина 2–3 мкг/кг/мин и маннитола 0,25 г/кг.

Постбеспеченочный этап ОТП начинается со снятия зажимов с надпеченочного и подпеченочного отделов нижней полой и воротной вен и реперфузии печеночного трансплантата. Реперфузию выделяют в особую фазу ОТП. На этом этапе могли наблюдаться драматические метаболические и гемодинамические нарушения. Снятие зажимов с нижней полой и воротной вен приводило к развитию симптомокомплекса (гипотензии, брадикардии, гиперкалиемии, лактат-ацидоза, гипотермии, коагулопатии, гипергликемии), который Aggarwal et al. (1994) описали под названием «постреперфузионного синдрома» (ПРС), как ответа сердечно-сосудистой и других систем на включение в кровоток «новой» печени [21].

В первые минуты после реперфузии глубокая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление менее 70 мм рт. ст.) развивалась у 30 % реципиентов и продолжалась, как правило, не менее 1 минуты. Несколько факторов способствовали развитию ПРС. Внезапное острое увеличение преднагрузки приводило к растяжению и переполнению правого желудочка сердца с последующим возрастанием давления заклинивания в легочных капиллярах, что увеличивало преднагрузку левому желудочку сердца. Выраженное повышение давления в легочной артерии и увеличение размера правого отдела сердца наблюдались редко и причиной их была тромбоэмболия из магистралей веновенозного обхода. Патогенез ПРС связан не столько с острым увеличением преднагрузки в результате мобилизации крови из нижних конечностей и кишечника, несмотря на проводимый веновенозный обход, сколько с угнетением сократительной способности миокарда. Однако сердечный выброс не всегда снижался с началом реперфузионной фазы ОТП. Более того, фракция выброса правого желудочка могла оставаться неизменной в течение 5 минут после реперфузии трансплантата, хотя все основные клинические признаки ПРС имелись. Предположено, что миокардиальная депрессия являлась главной, но не единственной причиной развития ПРС. Гиперкалиемия, декомпенсированный метаболический ацидоз, гипотермия были факторами, способствующими развитию ПРС. В настоящее время ведущую роль в развитии ПРС отводится цитокинам, простаглицлину и эндотоксину.

Реперфузия трансплантата очень часто индуцировала тяжелую коагулопатию. Из-за вымывания из трансплантата активаторов тканевого плазминогена усиливался фибринолиз. Коагулопатия усугублялась гепарином, поступающим из гепатоцитов, а также снижением температуры тела. Дифференциальная диагностика возможна с помощью ТЭГ. Выявленные нарушения свертываемости крови устранялись протамин сульфатом и/или аминокaproно-

вой кислотой. Протамина сульфат назначался внутривенно в дозе 0,25–0,5 мг/кг и был эффективен в случаях, когда действие гепарина продолжалось более 30 минут. Тяжелый фибринолиз (время фибринолиза менее 60 минут) успешно устраняли аминокaproновой кислотой в дозе 5–10 мг/кг. Эпсилон-аминокaproновая кислота обычно не вызывала тромботических осложнений, когда использовалась для лечения первичного фибринолиза. В других работах коагулопатию и фибринолиз при ОТП лечили путем возмещения дефицитов факторов свертывания с параллельным внутривенным введением апротинина.

Реперфузионная гипергликемия (уровень глюкозы 10,0–18,0 ммоль/л) вызывалась массивным выходом глюкозы из донорской печени с дальнейшим постепенным снижением до нормогликемии. Персистирующая гипергликемия связана с нарушением утилизации глюкозы печенью и гормональным дисбалансом и являлась ранним признаком недостаточной функции трансплантата [22].

Формирование анастомоза печеночной артерии и билиарная реконструкция выполняются после реперфузионной фазы. Спустя 2–3 часа после реперфузии функция печеночного трансплантата становилась удовлетворительной. При ушивании брюшной полости встречались трудности из-за пареза кишечника. Парез кишечника и отек его стенки связаны с нарушением оттока венозной крови. С тех пор как был внедрен веновенозный обход, такие осложнения стали встречаться реже. При выполнении ОТП без веновенозного обхода и удлинении продолжительности беспеченочного этапа отек органов спланхической зоны достигал угрожающих размеров.

Таким образом, в большинстве клиник при трансплантации печени отдается предпочтение общей анестезии с использованием современных ингаляционных и неингаляционных анестетиков, преимущественно комбинациям современных ингаляционных анестетиков (изофлюран, севофлюран) и пропофола с центральными анальгетиками.

Подготовка к вводимому наркозу

Травматичность и продолжительность предстоящей операции требует обеспечения тщательного мониторинга, который включает многоканальную электрокардиографию, инвазивное определение артериального давления, центрального венозного давления, давления в легочной артерии с постоянной регистрацией сердечного выброса и гемодинамического профиля. Параметры легочной вентиляции определяются на основании мониторинга CO_2 на выдохе, пульсоксиметрии, серийном исследовании газов крови. Спектрометрический анализ азота и CO_2 в выдыхаемой смеси помогает в диагностике воздушной эмболии. Обязательным является быстрый се-

рийный анализ основных электролитов, глюкозы, газов крови, ионизированного Ca^{2+} , гематокрита, протромбинового времени, фибриногена, тромбоцитов. Определение глюкозы крови проводится регулярно, так как гипогликемия является индикатором тяжелого повреждения печени. Для оценки системы гемостаза и фибринолиза применяется тромбоэластография.

Сосудистые доступы включают катетеризацию правой лучевой артерии (измерение артериального давления и забор крови для анализов), правой внутренней яремной вены (измерение давления в легочной артерии и давления заклинивания легочных капилляров) и еще дополнительно двух центральных вен с помощью трехпросветных катетеров для инфузий растворов, препаратов крови и для обеспечения системы быстрой инфузии. Если во время операции применяется экстракорпоральный веновенозный обход, дополнительно катетерируются левая подкрыльцовая и левая бедренная вены.

Необходимость быстрой инфузии больших объемов крови и ее компонентов в случае острой массивной кровопотери может возникнуть на любом этапе операции. Система быстрой инфузии включает резервуар (который заполняется до начала операции эритроцитарной массой, плазмой и кристаллоидами), роликовый насос, систему магистралей, кровяные фильтры, воздушную ловушку и инфузионный монитор. С этой же целью могут быть использованы некоторые узлы аппарата искусственного кровообращения, позволяющие производить инфузию крови со скоростью до 1500 мл/мин и более. Применяя систему быстрой инфузии, следует особенно тщательно мониторировать давление в легочной артерии из-за опасности объемной перегрузки малого круга кровообращения. Так как консервированная кровь содержит большое количество калия, поступление которого в сосудистое русло может вызвать внезапную остановку сердца, перед началом инфузии следует убедиться, что кровь, находящаяся в резервуаре системы быстрой инфузии, не содержит угрожающих концентраций последнего, в противном случае необходимо провести отмывание донорской крови с помощью селл-сейвера.

Интраоперационное восполнение кровопотери осуществляется не только донорской кровью, но и с помощью селл-сейвера, позволяющего выполнять реинфузию крови из операционной раны в виде отмытых эритроцитов непосредственно в сосудистое русло больного. Селл-сейвер обычно напрямую соединяется с системой быстрой инфузии. Использование крови из селл-сейвера не повышает риск развития коагулопатии и инфекционных осложнений. Этот метод может быть применен у пациентов с повышенным уровнем аммиака, лактата и калия (что нередко встречается при гепаторе-

нальном синдроме), так как в процессе обработки аутокрови содержание этих веществ в ней резко снижается. Метод не применим у пациентов со злокачественными новообразованиями печени.

Обеспечение терморегуляции на протяжении всей операции является первостепенной задачей. Температура тела начинает снижаться еще во время индукции, когда раздетый пациент уложен на операционный стол, затем гипотермия прогрессирует во время беспеченочного этапа операции, при функционировании экстракорпорального веновенозного обхода, а также после реперфузии, когда охлажденный консервированный орган включен в систему циркуляции. При гипотермии наблюдается дисфункция тромбоцитов, развивается коагулопатия, ухудшается функция проводящей системы сердца, могут развиваться брадикардия и желудочковые эктопические экстрасистолы, возможен коронарный ангиоспазм. Профилактические мероприятия заключаются в обеспечении контроля температуры воздуха в операционной, использовании подогретых растворов для инфузионной терапии, а также в применении специальных согревающих приспособлений.

Вводный наркоз и поддержание анестезии

Стандартная премедикация включает мидазолам, димедрол, ранитидин и атропин. Предпочтительной является техника быстрой индукции. Для вводного наркоза чаще используют натрия тиопентал (4–6 мг/кг), кетамин (2 мг/кг), этомидат (300–500 мкг/кг) в сочетании с сукцинилхолином (1–2 мг/кг). Все последующие действия по установлению сосудистых доступов, назогастрального зонда и мочевого катетера Foley выполняются после интубации трахеи. Анестезия поддерживается ингаляционными или внутривенными анестетиками в сочетании с наркотическими анальгетиками. В настоящее время наиболее предпочтительным ингаляционным анестетиком является изофлюран (0,6–1,5 об.%) или севофлюран (1,0–1,5 об.%), так как они обеспечивают оптимальные отношения между доставкой и потреблением кислорода в печени. Следует избегать применения закиси азота, поскольку это может привести к транслокации газа из перерастянутого кишечника и повысить риск газовой эмболии. Использование мышечных релаксантов, метаболизируемых в печени (панкурониум, векурониум), требует мониторинга нервно-мышечной проводимости с помощью теста стимуляции лицевого нерва.

Нами в качестве базового анестетика был выбран оксибутират натрия, так как он лишен негативных метаболических эффектов.

Искусственная вентиляция легких проводится высоким объемом и с низкой частотой. Небольшое положительное конечное давление

на выдохе позволяет осуществлять адекватную альвеолярную вентиляцию, особенно в нижних долях, а также предотвращает риск воздушной эмболии легочной артерии из печеночного трансплантата после его реперфузии. Длительное нефизиологичное положение больного на операционном столе, использование ранорасширителей и ретракторов может привести к позиционному синдрому сдавления плечевого сплетения. Компрессия плечевого сплетения может усилиться вследствие наличия магистралей в подмышечной вене при циркуляции экстракорпорального обхода.

Особенности проведения анестезии зависят от трех этапов оперативного вмешательства: 1) добеспеченочного (выделение над- и подпеченочных отделов нижней полой вены, сосудистых структур ворот печени и связок печени); 2) беспеченочного (начинается с момента пережатия всех печеночных сосудов, удаления печени и заканчивается реперфузией трансплантата); 3) послебеспеченочного (время от реперфузии трансплантата до окончания операции).

Представляем опыт анестезиологического обеспечения 15 ортотопических пересадок печени (ОТП), выполненных профессором Никоненко А. С. с сотрудниками.

Проведено и проанализировано течение 15 анестезий при ОТП. Оперированы 9 мужчин и 6 женщин в возрасте 24–58 лет (средний возраст $37,4 \pm 3,8$). В 12 случаях ОТП были выполнены по поводу цирроза печени, в 2 – по поводу первичной холангиокарциномы, в 1 случае – по поводу доброкачественной гигантской гемангиомы.

Все ОТП выполняли без веновенозного обхода. У 12 больных с пережатием нижней полой вены, у 3 – с краевым отжатием последней.

Предоперационная подготовка включала в себя лапароцентез (в одном случае – наложение постоянного перитонеовенозного шунта) у больных с асцитом, переливание эритроцитарной массы для коррекции анемии и гиповолемии, кристаллоидов, а также свежезамороженной плазмы (СЗП) для коррекции гипокоагуляции, симптоматическую терапию.

У 5 больных имелся гепаторенальный синдром (скорость клубочковой фильтрации 36–52 мл/мин), портальная гипертензия с расширением вен пищевода, энцефалопатия.

Предоперационную подготовку дополняли назначением верошпирона, фуросемида, лактулозы в общепринятых дозах.

Донорами являлись 11 мужчин (24–50 лет) и 4 женщины (20–48 лет) в состоянии смерти головного мозга, причиной которой были в 11 случаях черепно-мозговая травма и в 4 – острое нарушение мозгового кровообращения. В качестве консерванта использовали кустодиол. После визуальной оценки трансплантата сообщали в центр трансплантации о возможности выполнения ОТП. Реципиента направляли в операционную.

I. Добеспеченочный период – подготовка к полному выключению печени из кровотока.

Интраоперационную ИТ при массивной кровопотере начинали у больных циррозом печени с началом кожного разреза, используя эритроцитную массу, СЗП, а также кровь из селл-сейвера.

Профилактику активации плазмينا и фибринолиза начинали болюсным введением 200 000 ЕИК аprotинина и продолжали до конца операции в дозе 100 000 ЕИК/ч и аминокапроновой (или транексамовой) кислотой.

II. Беспеченочный период – гепатэктомия до включения «новой» печени в кровоток. В аспекте влияния на гемодинамику более значимо пережатие нижней полой вены, чем воротной. Веновенозный обход не использовали ни в одном случае. Гипокоагуляцию продолжали корректировать СЗП и начинали инфузию криопреципитата.

III. Постбеспеченочный период – от начала последовательного снятия зажимов с нижней полой и воротной вен до окончания операции. Гемостаз проводили очень тщательно в течение 1,5–2 ч и только затем ушивали операционную рану. Введение криопреципитата продолжали.

Начальный этап третьего периода, непосредственно после включения трансплантата в кровоток, выделяют в особую реперфузионную фазу ОТП, характеризующуюся особенно выраженными гемодинамическими и метаболическими сдвигами гомеостаза, а также потенциальной угрозой воздушной эмболии.

В качестве базового анестетика избран натрия оксибутират, лишенный выраженных негативных метаболических эффектов.

Начальная и поддерживающая доза определялись с учетом вероятности поддержания минимальной наркотической концентрации в крови в зависимости от объема операционной кровопотери.

Введение в наркоз: натрия тиопентал – 3 мг/кг или кетамин 2 мг/кг, лидокаин – 1 мг/кг, натрия оксибутират – 56 мг/кг/30 мин (начальная доза), ардуан – 0,06 мг/кг, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) кислородно-воздушной смесью с ПДКВ до 5–10 см вод. ст. (в беспеченочном периоде и реперфузионной фазе – FiO_2 – 1).

Анестезию поддерживали натрия оксибутиратом в зависимости от объема кровопотери, аналгезию – фентанилом – 10 мкг/кг в 1-й час, 5–3 мкг/кг в последующие часы. Для поддержания релаксации использовали ардуан.

Дозированное введение лекарственных средств осуществляли с помощью четырех полуавтоматических инъекторов (допамин, натрия оксибутират, норадреналин, аprotинин) и трех гравитационных дозаторов (добутамин, нитроглицерин, фентанил).

С помощью общепринятых методов на этапах общей анестезии и операции оценивали показатели КОС и газового состава артери-

альной и смешанной венозной крови, электролитов плазмы (K^+ , Na^+ , Ca^{2+}), осмолярность – ABL-505 и 800, концентрации белка и глюкозы крови, параметры гемостаза (время свертываемости, фибриноген, протромбиновый индекс), число тромбоцитов.

Операционная кровопотеря от 2 до 12,0 л и в среднем составили 6200 мл.

Острая массивная кровопотеря была наибольшей у больных циррозом печени. Приблизительно 60–70 % объема кровопотери во время операции у этих больных наблюдали на этапе гепатэктомии и в беспеченочном периоде.

Тактику восполнения строили на стремлении поддерживать показатели гемоглобина и общего белка на уровне 80 г/л и 60 г/л соответственно. Для восполнения массивной кровопотери использовали эритроцитную массу, СЗП, кристаллоиды и препараты ГЭК. После включения печени в кровоток для подавления фибринолиза применяли ингибиторы фибринолиза. Селл-сейвером возвращено около трети объема кровопотери.

У всех больных имелась анемия (гемоглобин $82,2 \pm 4,6$ г/л), протромбиновый индекс колебался от 60 до 81 %, электролиты (K^+ , Na^+ , Ca^{2+}) в плазме крови составляли соответственно $3,26 \pm 0,13$, $136,0 \pm 1,1$, $0,91 \pm 0,04$ ммоль/л. У одной больной наблюдалась выраженная тромбоцитопения ($30,0 \times 10^9$).

У больных циррозом печени по данным эхокардиоскопии регистрировался гипердинамический тип кровообращения: СИ > 4,2 л/(мин/м²), фракция выброса (ФВ) > 55 %. У остальных имелось нормодинамическое кровообращение: СИ 3,2–3,5 л/(мин/м²), ФВ > 60 %.

У всех доноров был произведен мультиорганный забор (печень – почки). В качестве консерванта использовали кустодиол, охлажденный до 4 °С.

Продолжительность операции трансплантации печени составила 5,6–10,2 часа, продолжительность анестезии – от 8,3 до 12,8 часа.

В качестве иллюстрации применяемой нами анестезии может служить следующее наблюдение.

Больная С., 35 лет, история болезни № 3342. Диагноз: крупноузловой цирроз печени (стадия С по Чайлд – Пью), спленомегалия, портальная гипертензия, рефрактерный асцит, портосистемная энцефалопатия II–III стадии.

Накануне оперативного вмешательства: эритроциты – $2,6 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 90,0 г/л, лейкоциты – $2,9 \times 10^9$ /л, тромбоциты – $30,0 \times 10^9$ /л. Общий билирубин – 100,0 мкмоль/л, аланин-аминотрансфераза – 0,5 мкмоль/л, общий белок – 56,0 г/л, альбумин – 21,0 г/л. Показатели центральной гемодинамики (эхокардиоскопия): СИ – 4,1 л/(мин/м²), ударный объем – 85 мл, ФВ – 54 %.

Донорская печень получена от 26-летнего мужчины, умершего в результате тяжелой массивной черепно-мозговой травмы. Мультиорганный забор органов (печень–почки) произведен по стандартной методике после констатации смерти мозга. Консервация трансплантата выполнена методом низкопоточной холодовой перфузии через аорту и воротную вену (in situ) охлажденным до 4 °С раствором кустодиола с добавлением вазaproстана. Холодовая ишемия донорской печени составила 10 часов.

После того как была установлена пригодность донорской печени к трансплантации, реципиент был направлен в операционную.

Премедикация: атропин, сандиммун-неорал. Преоксигенация через маску аппарата «Фаза-5». Проводили неинвазивный мониторинг артериального давления, электрокардиографию, определяли насыщение гемоглобина кислородом. Температуру тела определяли датчиком фирмы Datex (Финляндия). После чрескожной катетеризации периферической (кубитальной) вены вводили антибиотик (имипенем-циластатин в дозе 0,5).

После введения больного в наркоз выполнены следующие сосудистые доступы: катетеризировали правую яремную вену (трехпросветный катетер заводили в верхнюю полую вену и катетер Сван-Ганз – в легочную артерию), катетеризировали правую подключичную вену (трехпросветным катетером) и правую лучевую артерию. Систему быстрой инфузии соединяли с катетером (внутренний диаметр 3 мм), находящимся в левой локтевой или внутренней яремной венах. Дозированное введение лекарственных средств (допамин, натрия оксибутират, норадреналин, аprotинин) осуществляли с помощью четырех полуавтоматических инъекторов и трех гравитационных дозаторов (добутрекс, нитроглицерин, фентанил).

Индукция в наркоз – натрия тиопентал (3 мг/кг), лидокаин (1 мг/кг), натрия оксибутират (56 мг/кг, начальная доза), ардуан (0,06 мг/кг). ИВЛ осуществляли кислородно-воздушной смесью. В беспеченочной стадии и реперфузионной фазе ИВЛ проводили с ПДКВ до 5–10 см вод. ст. и FiO_2 – 1. Анестезию поддерживали натрием оксибутиратом 0,4–0,6 мг/кг/мин (в зависимости от объема кровопотери), аналгезию – фентанилом (10 мкг/кг в 1-й час, 5 мкг/кг в последующие часы). Релаксацию поддерживали ардуаном. Для улучшения почечного кровотока и кровотока других внутренних органов на протяжении операции и в первые 48 часов после нее использовали допамин (1–2 мкг/кг/мин). Перед реперфузией трансплантата вводили 30,0 мл кальция глюконата и 1,0 г метилпреднизолона. Для профилактики реперфузионного синдрома использовали изоптин и маннитол. Восполнение кровопотери и компенсацию венозного возврата проводили системой быстрой инфузии с помощью роликового насоса АИК фирмы Stockert (Германия). В качестве резервуа-

ра использовали оксигенатор фирмы Dideco (Италия). Сбор крови из операционной раны с последующей реинфузией осуществляли селл-сейвером фирмы Dideco.

Продолжительность этапа гепатэктомии составила 3 часа, беспеченочная стадия – 70 минут.

Интраоперационная инфузия составила 7800 мл (раствор Рингера – 800 мл, СЗП – 2900 мл, 10 % альбумин – 400 мл, эритроцитная масса – 2100 мл, аутокровь – 800 мл, 10 % глюкоза – 400 мл, 15 % маннит – 200 мл, криопреципитат – 20 доз). Было введено 60 мл 7,5 % раствора калия хлорида. Перед реперфузией трансплантата внутривенно введено 50 мл кальция глюконата и 1,0 г кортикостероидов (солу-медрол, метипред).

Интраоперационная кровопотеря – 5 л. Дополнительные потери в виде асцита – 2 л. Диурез в течение операции – 400 мл. Гемогидробаланс +400 мл.

Немедленная функция печеночного трансплантата проявилась через 20 минут после его реперфузии отсутствием коагулопатии, началом желчеотделения, стабилизацией гемодинамических и метаболических показателей.

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

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

Анестезія та інтраопераційна інтенсивна терапія при ортотопічній трансплантації печінки (лекція, частина 1)

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

Трансплантація печінки належить до найбільш складних хірургічних втручань 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 доопераційне оцінювання хворих, етапи операції та анестезію, анестетики, фармакокінетику та фармакодинаміку 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. M. Gritsenko

Zaporizhia Medical Academy of Post-graduate Education Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 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; this is due to the initial severity of the recipient's condition, the multistage nature, 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 which require careful monitoring.

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

Keywords: monitoring, intraoperative intensive care, massive blood loss.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

REFERENCES

1. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;117:659-76.
2. Hannaman MJ, Hevesi ZG. Anesthesia care for liver transplantation. *Transplant Rev (Orlando).* 2011;25(1):36-43. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2010.10.004>
3. Hendrickse A, Crouch C, Sakai T, Stoll WD, McNulty M, Pivalizza E, et al. Service Requirements of Liver Transplant Anesthesia Teams: Society for the Advancement of Transplant Anesthesia Recommendations. *Liver Transpl.* 2020;26(4):582-90. <https://doi.org/10.1002/lt.25711>
4. Brezeanu LN, Brezeanu RC, Diculescu M, Droc G. Anaesthesia for Liver Transplantation: An Update. *J Crit Care Med (Targu Mures).* 2020;6(2):91-100. <https://doi.org/10.2478/jccm-2020-0011>
5. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, et. al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. *Circulation.* 2012;126(5):617-63. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31823eb07a>
6. Siniscalchi A, Aurini L, Spedicato S, Bernardi E, Zanoni A, Dante A, et. al. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: predictive factors and outcome following liver transplantation. *Minerva Anesthesiol.* 2013;79(1):15-23.
7. Koshy AN, Gow PJ, Farouque O. Cirrhotic Cardiomyopathy: An Evolving Diagnostic Entity With Long-Term Clinical Sequelae. *Liver Transpl.* 2021;27(6):794-6. <https://doi.org/10.1002/lt.26046>
8. Sussman NL, Kochar R, Fallon MB. Pulmonary complications in cirrhosis. *Curr Opin Organ Transplant.* 2011;16(3):281-8. <https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e32834664df>

-
9. Izzy M, Soldatova A, Sun X, Angirekula M, Mara K, Lin G, et al. Cirrhotic Cardiomyopathy Predicts Post-transplant Cardiovascular Disease: Revelations of the New Diagnostic Criteria. *Liver Transpl.* 2021;27(6):876-86. <https://doi.org/10.1002/lt.26000>
 10. Schiffer E, Majno P, Mentha G, Giostra E, Burri H, Klopfenstein CE, et al. Hepatopulmonary syndrome increases the postoperative mortality rate following liver transplantation: a prospective study in 90 patients. *Am J Transplant.* 2006;6(6):1430-7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01334.x>
 11. Ashrafian H, Davey P. A review of the causes of central pontine myelinosis: yet another apoptotic illness? *Eur J Neurol.* 2001;8(2):103-9. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2001.00176.x>
 12. Josefsson A, Fu M, Björnsson E, Castedal M, Kalaitzakis E. Pre-transplant renal impairment predicts posttransplant cardiac events in patients with liver cirrhosis. *Transplantation.* 2014;98(1):107-14. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000442781.31885.a2>
 13. Shi XY, Xu ZD, Xu HT, Jiang JJ, Liu G. Cardiac arrest after graft reperfusion during liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2006;5(2):185-9.
 14. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood.* 2010;116(6):878-85. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-261891>
 15. Liou P, Kato T, Fishbein T. Surgical Perspectives on the American Association for the Study of Liver Diseases Guideline for Anticoagulation and Implications for Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2021;27(4):580-3. <https://doi.org/10.1002/lt.25990>
 16. Hall TH, Dhir A. Anesthesia for liver transplantation. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;17(3):180-94. <https://doi.org/10.1177/1089253213481115>
 17. Meshcheryakov AV, Gauthier SV, Kozhevnikov VA, et al. [Anesthetic management of liver transplantation]. *Anesthesiology and Reanimatology.* 1999;(5):15-19. Russian.
 18. Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia.* 2007;62(7):690-701. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2007.05055.x>
 19. Kang TM. Propofol infusion syndrome in critically ill patients. *Ann Pharmacother.* 2002;36(9):1453-6. <https://doi.org/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(12):990-8. <https://doi.org/10.1017/S0265021506001281>
 21. Aggarwal S. Anesthetic management during liver transplantation. *Transplant Proc.* 1994;26(1):321-4.
 22. Zhou J, Chen J, Wei Q, Saeb-Parsy K, Xu X. The Role of Ischemia/Reperfusion Injury in Early Hepatic Allograft Dysfunction. *Liver Transpl.* 2020;26(8):1034-48. <https://doi.org/10.1002/lt.25779>
 23. Jawan B, Wang CH, Chen CL, Huang CJ, Cheng KW, Wu SC, et al. Review of anesthesia in liver transplantation. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2014;52(4):185-96. <https://doi.org/10.1016/j.aat.2014.09.004>

Стаття надійшла в редакцію / Received: 22.12.2021

Після доопрацювання / Revised: 29.01.2022

Прийнято до друку / Accepted: 16.02.2022

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 відхилити 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 зрозумілішими. 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 кон-

трастні, 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 приставочних 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.

****REFERENCES**

References follow *Vancouver Style*, which is available in all reference management software. Detailed instructions to set up *Vancouver Style References* can be found on the *NLM* site at http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Cite references in the text in numerical order using superscript numerals, placed closed-up (no space) after punctuation. References to classified documents and reports or to unpublished material not generally available to the scientific public should not be used. Journal abbreviations should be consistent with *Index Medicus* (check a journal abbreviation at <http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>).

Format references exactly as follows:

Journal Articles

NOTE: Previously the first six authors were followed by et al., however, NLM now lists all authors.

Agarwal S, Rao A. Modulation of chromatin structure regulates cytokine gene expression during T-cell differentiation. *Immunity*. 1998 Dec 25;9(6):765-75.

As an option, if a journal carries continuous pagination throughout a volume (as many medical journals do) the month and issue number may be omitted.

Agarwal S, Rao A. Modulation of chromatin structure regulates cytokine gene expression during T-cell differentiation. *Immunity*. 1998;9:765-775.

Optional addition of a database's unique identifier for the citation:

Agarwal S, Rao A. Modulation of chromatin structure regulates cytokine gene expression during T-cell differentiation. *Immunity*. 1998 Dec 25;9(6):765-775. Cited in PubMed; PMID 12000309.

Organization as author

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension*. 2002;40(5):679-86.

Both personal authors and an organization as author

Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ, Alf-One Study Group. European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol*. 2003;169(6):2257-61.

No author given

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ*. 2002;325(7357):184.

Article not in English

Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisins- og jusstudenter. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2002;122(8):785-7.

Volume with supplement

Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. *Headache*. 2002;42 Suppl 2:S93-9.

Issue with supplement

Glauser TA. Integrating clinical trial data into clinical practice. *Neurology*. 2002;58(12 Suppl 7):S6-12.

Volume with part

Abend SM, Kulish N. The psychoanalytic method from an epistemological viewpoint. *Int J Psychoanal*. 2002;83(Pt 2):491-5.

Issue with part

Ahrar K, Madoff DC, Gupta S, Wallace MJ, Price RE, Wright KC. Development of a large animal model for lung tumors. *J Vasc Interv Radiol*. 2002;13(9 Pt 1):923-8.

Issue with no volume

Banit DM, Kaufer H, Hartford JM. Intraoperative frozen section analysis in revision total joint arthroplasty. *Clin Orthop*. 2002;(401):230-8.

No volume or issue

Outreach: bringing HIV-positive individuals into care. *HRSA Careaction*. 2002 Jun:1-6.

Books and Other Monographs

Personal author(s)

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Editor(s), compiler(s) as author

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Author(s) and editor(s)

Breedlove GK, Schorfheide AM. *Adolescent pregnancy*. 2nd ed. Wiczorek RR, editor. White Plains

(NY): March of Dimes Education Services; 2001.

Organization(s) as author

Royal Adelaide Hospital; University of Adelaide, Department of Clinical Nursing. Compendium of nursing research and practice development, 1999-2000. Adelaide (Australia): Adelaide University; 2001.

Chapter in a book

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Conference Proceedings

Hamden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

Conference paper

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Report

Issued by funding/sponsoring agency:

Yen GG (Oklahoma State University, School of Electrical and Computer Engineering, Stillwater, OK). Health monitoring on vibration signatures. Final report. Arlington (VA): Air Force Office of Scientific Research (US), Air Force Research Laboratory; 2002 Feb. Report No.: AFRLSRBLTR020123. Contract No.: F496209810049.

Issued by performing agency:

Russell ML, Goth-Goldstein R, Apte MG, Fisk WJ. Method for measuring the size distribution of airborne Rhinovirus. Berkeley (CA): Lawrence Berkeley National Laboratory, Environmental Energy Technologies Division; 2002 Jan. Report No.: LBNL49574. Contract No.: DEAC0376SF00098. Sponsored by the Department of Energy.

Dissertation

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Patent

Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent US 20020103498. 2002 Aug 1.

Other Published Material

Audiovisual material

Chason KW, Sallustio S. Hospital preparedness for bioterrorism [videocassette]. Secaucus (NJ): Network for Continuing Medical Education; 2002.

Legal Material

Public law:

Veterans Hearing Loss Compensation Act of 2002, Pub. L. No. 107-9, 115 Stat. 11 (May 24, 2001).

Unenacted bill:

Healthy Children Learn Act, S. 1012, 107th Cong., 1st Sess. (2001).

Code of Federal Regulations:

Cardiopulmonary Bypass Intracardiac Suction Control, 21 C.F.R. Sect. 870.4430 (2002).

Hearing:

Arsenic in Drinking Water: An Update on the Science, Benefits and Cost: Hearing Before the Subcomm. on Environment, Technology and Standards of the House Comm. on Science, 107th Cong., 1st Sess. (Oct. 4, 2001).

Map

Pratt B, Flick P, Vynne C, cartographers. Biodiversity hotspots [map]. Washington: Conservation International; 2000.

Unpublished Material

In press (Note: NLM prefers "forthcoming" because not all items will be printed.)

Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci U S A. In press 2002.

Electronic Material

CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Journal article on the Internet

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Monograph on the Internet

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

Homepage/Web site

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Database on the Internet

Open database:

Who's Certified [database on the Internet]. Evanston (IL): The American Board of Medical Specialists. c2000 - [cited 2001 Mar 8]. Available from: <http://www.abms.org/newsearch.asp>

This image shows a full page of white paper with horizontal grey ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. At the top center, there is a small header area containing the Russian text "ДЛЯ ПОДАТОК" (For Submissions) in a black, sans-serif font.

ДЛЯ НОТАТОК

Трансплантаци́я та штучні органи

Виходить 4 рази на рік
Заснований у лютому 2018 року
Тираж – 300 екземплярів
Підписано до друку 25.04.2022 р.
Замовлення № 26

Transplantation and artificial organs

Published 4 times a year
Established in February 2018
The run is 300 copies
Signed to print on 25 April, 2022
Order No. 26

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, 14, кв. 7
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

