

Введение в клиническую трансплантологию

Трансплантология

- Наука о пересадке органов и тканей
 - Хирургия (кардиохирургия, торокальная хирургия, хирургическая гепатология, нефрология, хирургическая эндокринология и др.)
 - Иммунология
 - Патологическая анатомия
 - Медицинская этика
 - Юриспруденция

Актуальность проблемы

- Пересадка сердца. В 1993 г. в листе ожидания на трансплантацию сердца состояло 4698 реципиентов (выполнено в США 2125, в России 80 операций)
- Пересадка печени. В 1991 г. в США выполнено 2954 пересадки печени (в России к этому времени накоплен опыт 25 пересадок печени)
- Пересадка поджелудочной железы. В США к 1991 году выполнено 532 операции, в России к этому времени ни одной)
- Пересадка почки. В 1991 г. в США выполнено 9949 операций (лист ожидания в 1992 г. 21 149 реципиентов), в России 700 операций в год.

Этические проблемы трансплантации органов

- В 1966 – 1968 гг. большинство ученых пришли к выводу, что слово «смерть» в его индивидуальном и общественном значении применимо к необратимой смерти мозга, независимо от состояния других тканей и органов (бесповоротная гибель разума и жизни).

В 1968 г. Специальный комитет гарвардской медицинской школы (США) сделал попытку создать основы для определения смерти мозга (критерии Гарварда)

- Полное отсутствие всех кожных и сухожильных рефлексов, как доказательство гибели спинного мозга
- Полное отсутствие в течение минуты спонтанного дыхания, как доказательство гибели продолговатого мозга.
- Полное отсутствие электрической активности на ЭЭГ

Правовые основы трансплантологии

- В 1980 г. в США ратифицирован закон «Единый закон об определении смерти»
- В 1985 г. в России «Временная инструкция об условиях, допускающих отказ от реанимационных мероприятий или их прекращении и порядке изъятия пригодных для трансплантации органов у лиц, признанных умершими»
- В 1992 г. В России принят закон 4180-1 «О трансплантации органов и тканей человека»

Обследование донора

- Определение клинических признаков смерти:
 - Глубокая кома (coma depasse, запредельная кома)
 - Апноэ
 - Двухсторонний мидриаз с отсутствием фотореакции зрачков
 - Отсутствие корнеальных, окулоцефалического, вестибулярного, кашлевого, глоточного и других рефлексов стволового уровня

Обследование донора

- Тест отсутствия спонтанного дыхания (Предварительная оксигенация крови путем искусственной вентиляции легких 100 % кислородом с последующим отключением аппарата и подачей в трахеальную трубку через катетер 4 – 5 л/мин кислорода. Тест позволяет при напряжении кислорода не менее 100 мм рт ст, максимально повысить уровень гиперкапнии – 40 – 50 мм рт ст, что приводит к раздражению дыхательного центра. Тест продолжается в течении 15 минут. По истечении этого срока определяется газовый состав крови и наличие спонтанного дыхания)

Обследование донора

- Определение степени нарушения сердечно-сосудистой деятельности (Введение 1 мл атропина увеличивает ЧСС только при функционирующем стволе мозга)

Инструментальные методы обследования донора

- Электроэнцефалография (наличие изолинии на ЭЭГ)
- Вызванные потенциалы в ответ на соматосенсорную и акустическую стимуляцию
- Тотальная церебральная ангиография
- Ультразвуковая транскраниальная доплерография
- Рентгеновская и магнитно-резонансная компьютерная томография

Медицинское заключение о необходимости трансплантации органов и тканей

- Дается консилиумом врачей в составе:
 - Лечащий врач
 - Хирург
 - Анестезиолог
- Изъятие органов и тканей производится с разрешения главного врача
- Разрешение изъятия органов и тканей должно быть дано также судебно-медицинским экспертом с уведомлением об этом прокурора.
- Врачи-трансплантологи в состав консилиума не включаются!

Методика изъятия органов

- В н.м. принята методика мульти-органного изъятие органов без использования аппарата искусственного кровообращения (сердце, легкие, печень, почки, поджелудочная железа и др.)
- Координатором всех действий является бригада кардиохирургов.
- Хирургический доступ - срединная стерно-лапаротомия от яремной вырезки до лобка.
- Особенность методики заключается в обязательной канюляции нижней полой вены в брюшной полости, что обеспечивает декомпрессию печени и почек после пережатия этой вены кардиохирургами в грудной полости и начала инфузии холодого раствора в систему сосудов брюшной аорты и воротную вену.

С момента прекращения кровообращения начинается период ишемии, который различные органы переносят не одинаково в соответствии со своими уникальными особенностями метаболизма

- Критические сроки консервации:
 - Сердце 4 часа
 - Легкие 8 часов
 - Печень 8 часов
 - Почки 24 часа
 - Поджелудочная железа 24 часа

Компоненты современных клинических методик консервации органов

- Гипотермия (Чрезсосудитстая перфузия холодового консервирующего раствора. Базовая температура охлаждения $+4^{\circ}\text{C}$)
- Использование специальных консервирующих растворов
 - Вазодилататоры
 - Стабилизаторы клеточной мембраны
 - Регуляторы осмолярности
 - Антиоксиданты
 - «носители» кислорода

Показания и противопоказания к трансплантации органов

- Данный вопрос решается коллегиально, в состав консилиума должны входить:
 - Хирург-трансплантолог
 - Интернист (кардиолог, гепатологи, нефролог, эндокринолог и т.д.)
 - Иммунолог-клиницист
 - Психиатр

Вопросы консилиума по трансплантации органа:

- Действительно ли у пациента конечная стадия заболевания и какова продолжительность его жизни;
- Существует ли для больного альтернатива трансплантации;
- Переносима ли пациентом операция пересадки органа;
- Позволяет ли состояние других органов пациента после пересадки пожизненно принимать иммуносупрессанты;
- Может ли пациенту быть гарантировано приемлемое качество жизни;
- Подготовлен ли пациент психологически к трансплантации и сохранит ли он после нее эмоциональную устойчивость, контактность и интегральность личности.

Заболевания, являющиеся причиной трансплантации сердца

- Дилатационная кардиомиопатия (48 %)
- Ишемическая болезнь сердца (43 %)
- Клапанные пороки сердца (5,5 %)
- Врожденные пороки сердца (1,5 %)
- Другие (2 %)

Этиологическая классификация заболеваний, при которых выполняется пересадка сердца и легких

- Заболевания сердца
 - Болезнь Эйзенменгера
 - Клапанные пороки фиксированной легочной гипертензией и недостаточностью правого сердца
- Легочно-васкулярная болезнь
 - Первичная легочная гипертензия
 - Тромбоэмболическая болезнь легких
 - Идеопатический легочный гемосидероз
- Заболевания паренхимы легких с развитием «легочного сердца»
 - Эмфизема
 - Муковисцидоз
 - Фиброзирующий альвеолит
 - Лимфангиолейомиоматоз легких
 - Альфа-1-антитрипсиновый дефицит
- Заболевания воздухоносных путей
 - С развитием «легочного сердца»
 - Облитерирующий бронхиолит
 - Хронический обструктивный бронхит
 - Цистозифиброз легких
 - Фиброз легких
 - Бронхоэктатическая болезнь

Этиологическая классификация заболеваний, при которых выполняется пересадка печени

- Острая печеночная недостаточность
 - Вирусный гепатит
 - Лекарственный гепатит
- Первичный биллиарный цирроз печени
- Алкогольное повреждение печени
- Первичный склерозирующий холангит
- Первичные опухоли печени
- Генетические нарушения метаболизма с первичной локализацией в печени
 - Альфа-1-антитрипсиновый дефицит
 - Болезнь Вильсона-Коновалова
 - Гомозиготная гиперхолестеринемия
 - Гемофилия
 - Гликогеноз I-IV типов
 - Тирозинемия
 - Протопорфирия
- Врожденная биллиарная атрезия
- Прочие заболевания
 - Болезнь Бадд-Киари
 - Поликистоз
 - Альвеококкоз
 - травмы

Показания к пересадке почки

- Терминальная ХПН с зависимостью больного от сеансов гемодиализа
- Концентрация креатинина в крови более 4 мг%
- Содержание калия в плазме более 6 м/экв/л
- Содержание мочевины в крови более 100 мг%
- Содержание стандартных бикарбонатов в плазме менее 12 м/экв/л
- Анурия или олигоурия менее 300 мл/сут
- Возраст менее 60 лет

Показания к пересадке поджелудочной железы

- Диабетическая нефропатия
- Диабетическая нефропатия у реципиентов с аллопочкой
- Ангио- и ретинопатия с нормальной функцией почек
- «нестабильная» форма диабета со склонностью к коме
- Инсулинорезистентный диабет

Общие противопоказания к трансплантации органов

- Активная инфекция
- Обострение язвенной болезни
- Системные заболевания (диабет, опухоль, коллагенозы и др.)
Свежая инфарктная пневмония (мене 1 мес)
- Кахексия с асцитом
- Значительное поражение периферических артерий
- Стойкая и выраженная артериальная гипертензия
- Легочно-обструктивная болезнь, хронический бронхит
- Некорректируемый геморрагический диатез
- Психические заболевания
- Алкоголизм, наркомания
- Психическая неуравновешенность, нестабильность
- Возраст более 60 лет

Определение гистосовместимости донора и реципиента при аллотрансплантации

- Метод тканевого типирования и выявления HLA- фенотипов донора и реципиента
- HLA (Human Leukocyte Antigens) – генетическая система, биологическая роль которой состоит в поддержании генетической однородности организма, что позволяет согласованно, эффективно функционировать всем его системам. Решение этой задачи выполняет иммунная система в соответствии с принципом опознавания «свой-чужой».

Основное правило,
обеспечивающее
безусловный успех пересадки
– выбор донора, идентичного
с реципиентом по HLA –
антигенам.

Оценка совместимости (субблоки HLA A-A,-B)

Рабочее совещание по гистосовместимости (Лос-Анжелес, США, 1970 г).

| Группа | Описание |
|--------|--|
| A | - идентичность (генотипическая или фенотипическая) |
| B | - все донорские антигены присутствуют у реципиента - реципиент имеет антигены, отсутствующие у донора |
| C | - донор имеет 1 антиген, отсутствующий у реципиента |
| D | - Донор имеет 2 антигена, отсутствующие у реципиента |
| E | - Донор имеет 3 антигена, отсутствующие у реципиента |
| F | - Реципиент имеет преysуществующие антитела донорской специфичности |

Клиническая значимость оценки совместимости

- Группа А возможна только у родственных доноров
- Группа В – идеальный случай совместимости для неродственной комбинации
- Группы С и D допускаются при всех трансплантациях
- Группа Е допустимая совместимость при неотложных случаях
- Группа F – трансплантация абсолютно нецелесообразна

Клиническая значимость оценки совместимости

- Чем полнее гистосовместимость партнеров, тем ниже дозы иммуносупрессивных средств будут использоваться после операции, и тем меньше вероятность развития таких осложнений, как криз отторжения, инфекции, новообразования в послеоперационном периоде.

Задачи посттрансплантационного иммунологического мониторинга

- Ранняя диагностика кризиса отторжения (до начала нарушения функции трансплантированного органа)
- Ранняя диагностика инфекционного осложнения при оптимальной иммуносупрессии
- Оценка адекватности антикризовой или противoinфекционной терапии

Классификация отторжения трансплантированного органа

- Сверхострое
- Острое
- Хронической

Сверхострое отторжение

- Развивается уже в операционной, как только донорский орган включается в общий кровоток реципиента. Обусловлено наличием антител у реципиента, направленных против антигенов донора, чаще всего требует немедленного удаления пересаженного органа. Ведущая роль в этиопатогенезе отводится гуморальному механизму иммунного ответа.

Острое отторжение

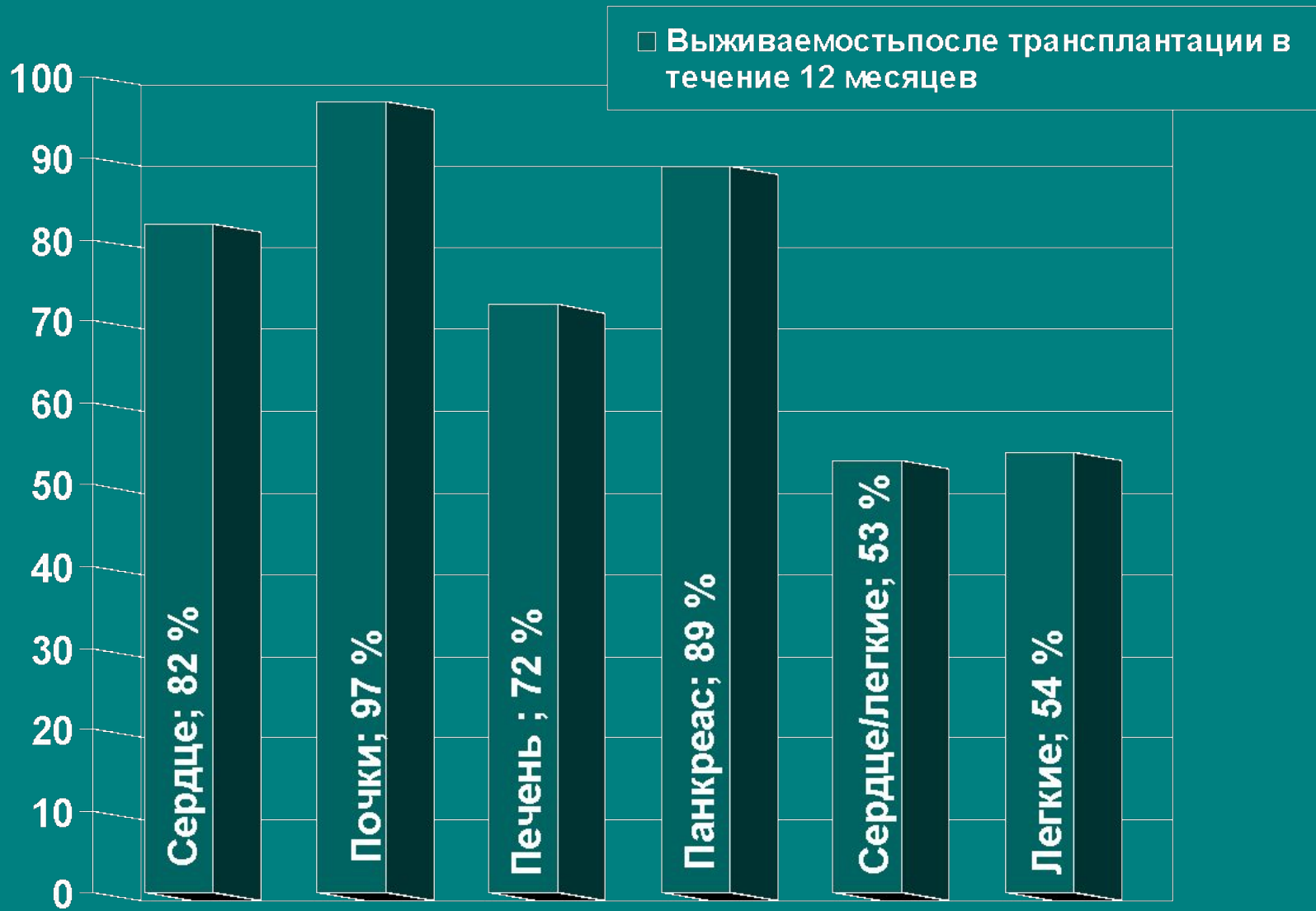
- Развивается в первые дни, недели и месяцы послеоперационного периода и является результатом формирования реакции иммунологического распознавания и клеточно-опосредованного ответа реципиента на тканевые антигены донора.

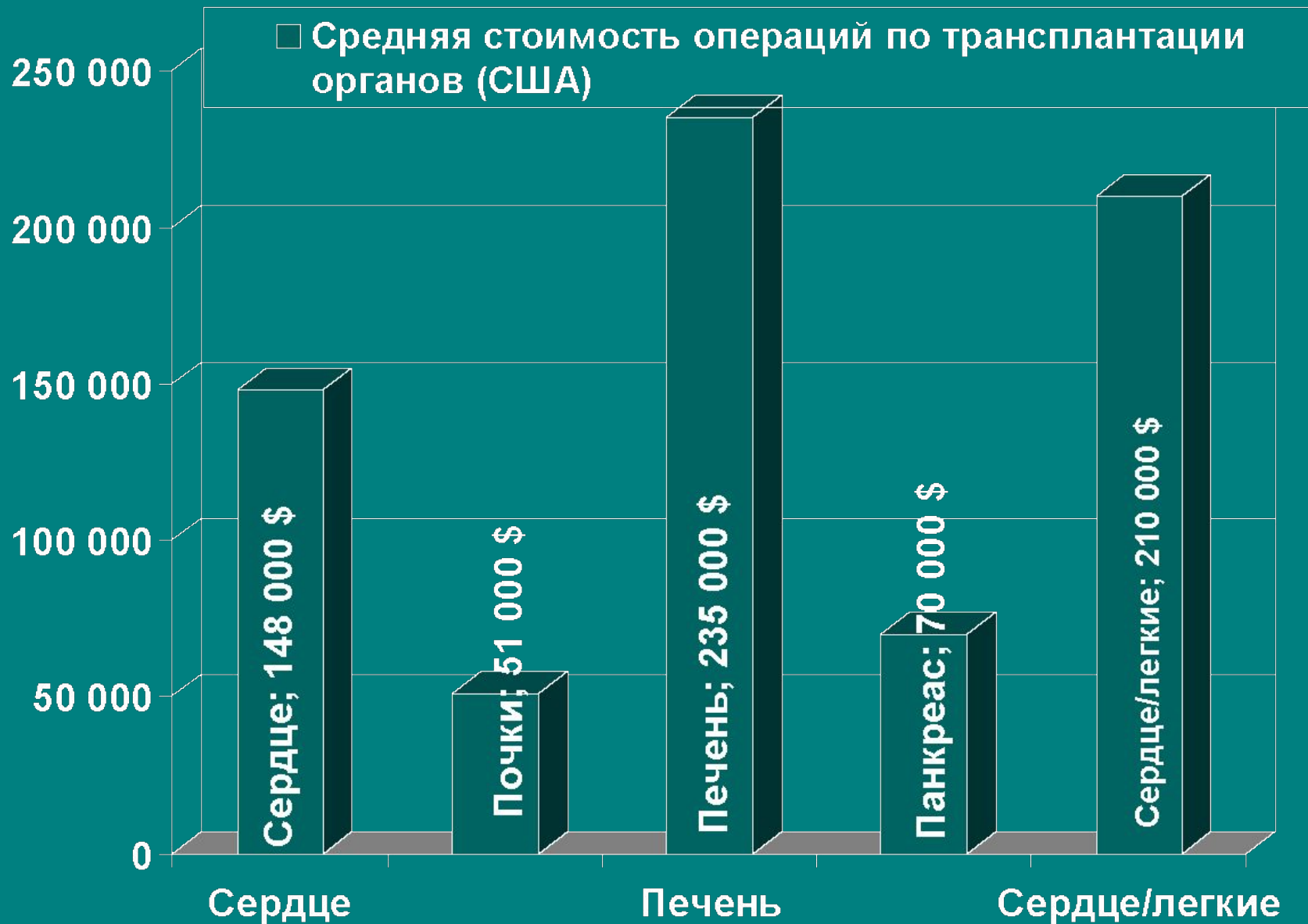
Хроническое отторжение

- Характерно для более позднего периода, течет медленно и отличается специфическими изменениями, связанного с видом пересаженного органа.

Схема иммуносупрессивной терапии

- Азатиоприн
- Кортикостероиды
- Циклоспорин





| Генетические взаимоотношения | Существительное | Прилагательное |
|---|--|--------------------------------|
| Трансплантат, взятый от индивидуума и пересаженный ему же | Аутотрансплантат | Аутогенный |
| Трансплантат, пересаженный между однояйцевыми близнецами, или внутри инбрендной линии | Изотрансплантат | Изогенный, Сингенный |
| Трансплантат, пересаженный от родителя потомку первого поколения при скрещивании инбрендной линии | | Семиизогенный Семисингенный |
| Трансплантат, пересаженный между неинбрендными индивидуумами различных инбрендных линий | Аллотрансплантат Гомотрансплантат (устар.) | Аллогенный |
| Трансплантат, пересаженный от организма другого вида | Ксенотрансплантат Гомотрансплантат (устар.) | Ксеногенный |