

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 течение 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 холодового 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
 - Муковисцедоз
 - 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 предрасполагающие 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

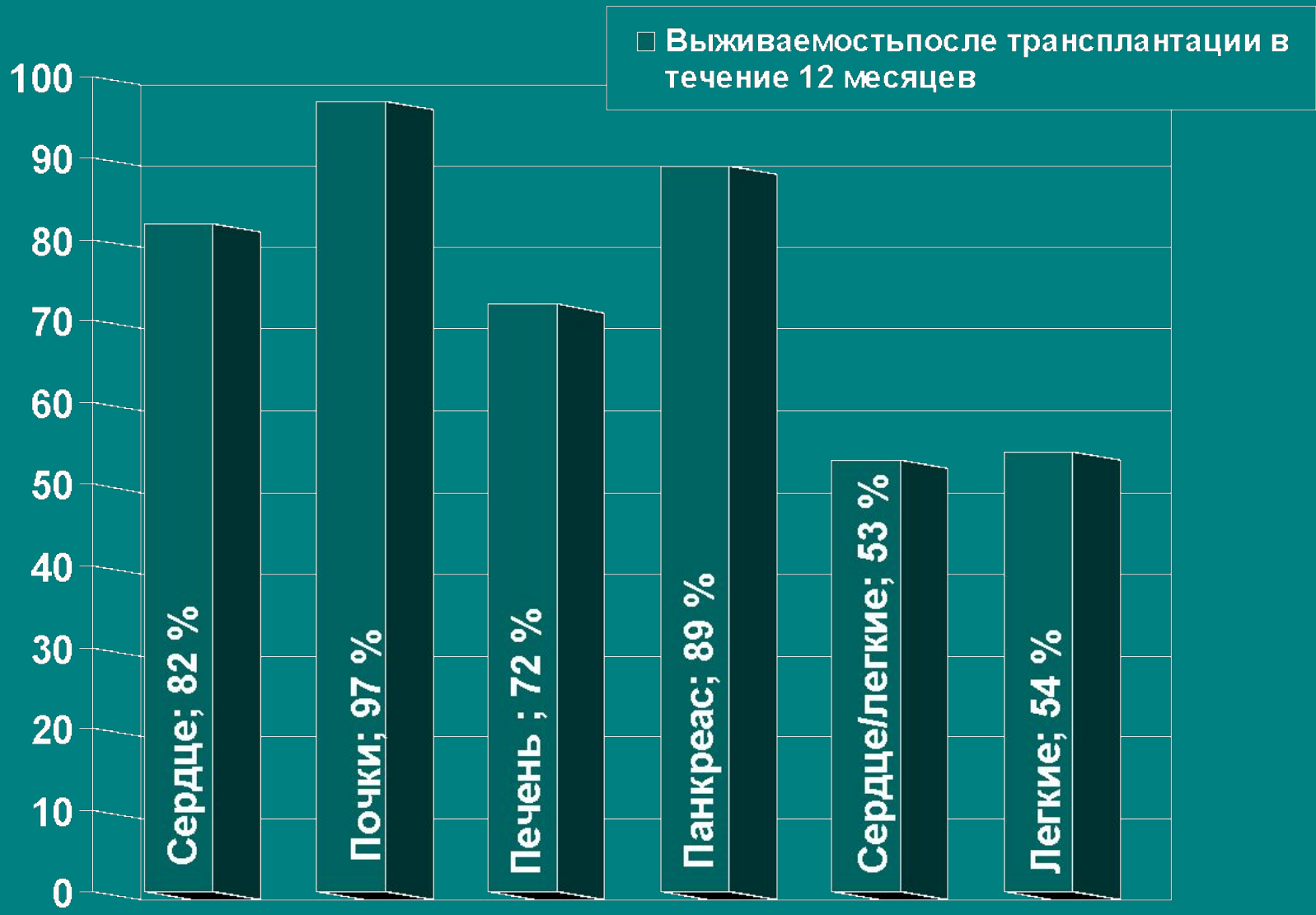
- Развивается в первые дни, недели и месяцы послеоперационного периода и является результатом формирования реакции иммунологического распознавания и клеточно-опосредованного ответа реципиента на тканевые антигены донора.

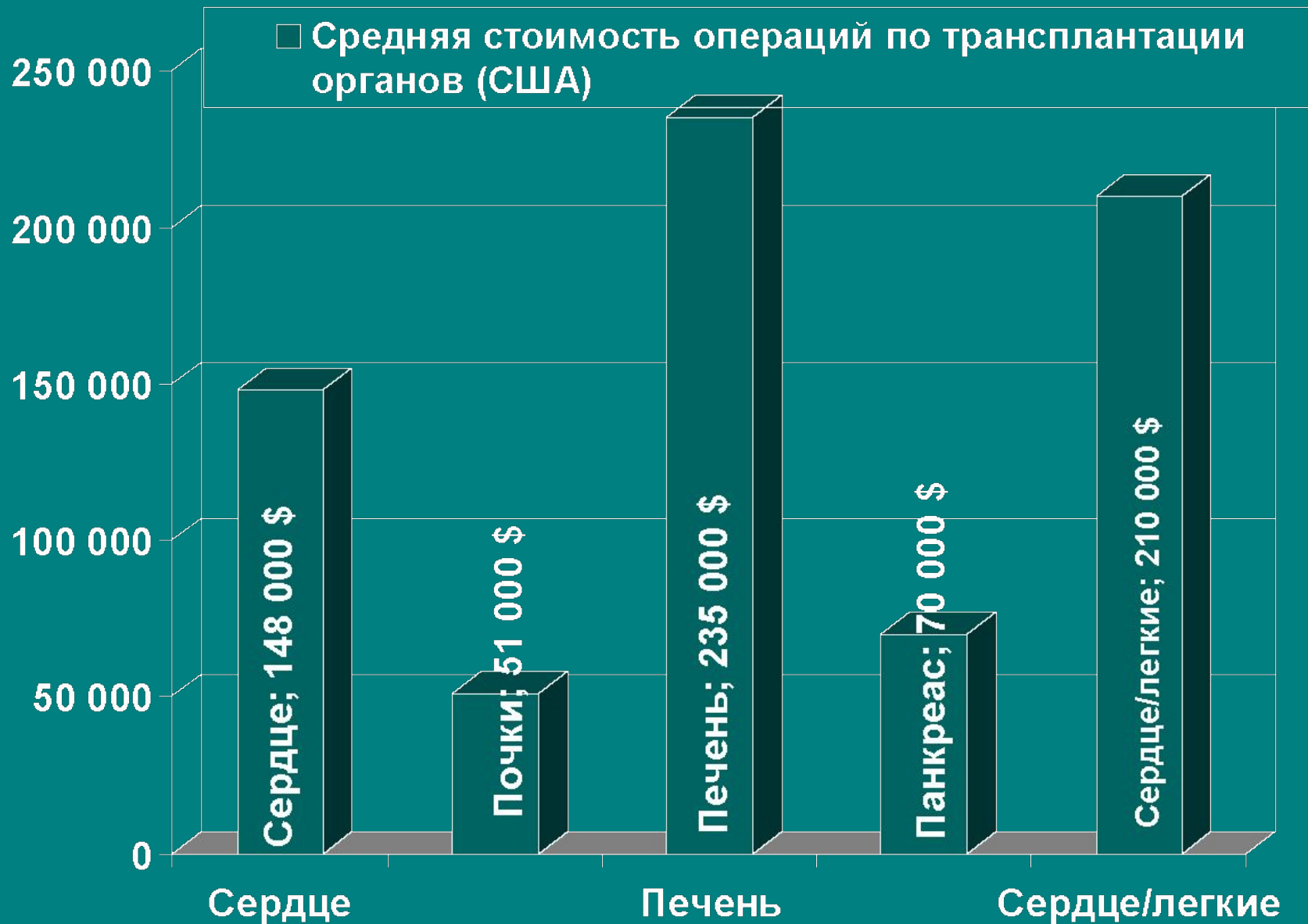
Хроническое отторжение

- 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