

# 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 холодого 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 билиарный 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 билиарная 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<br>- 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.

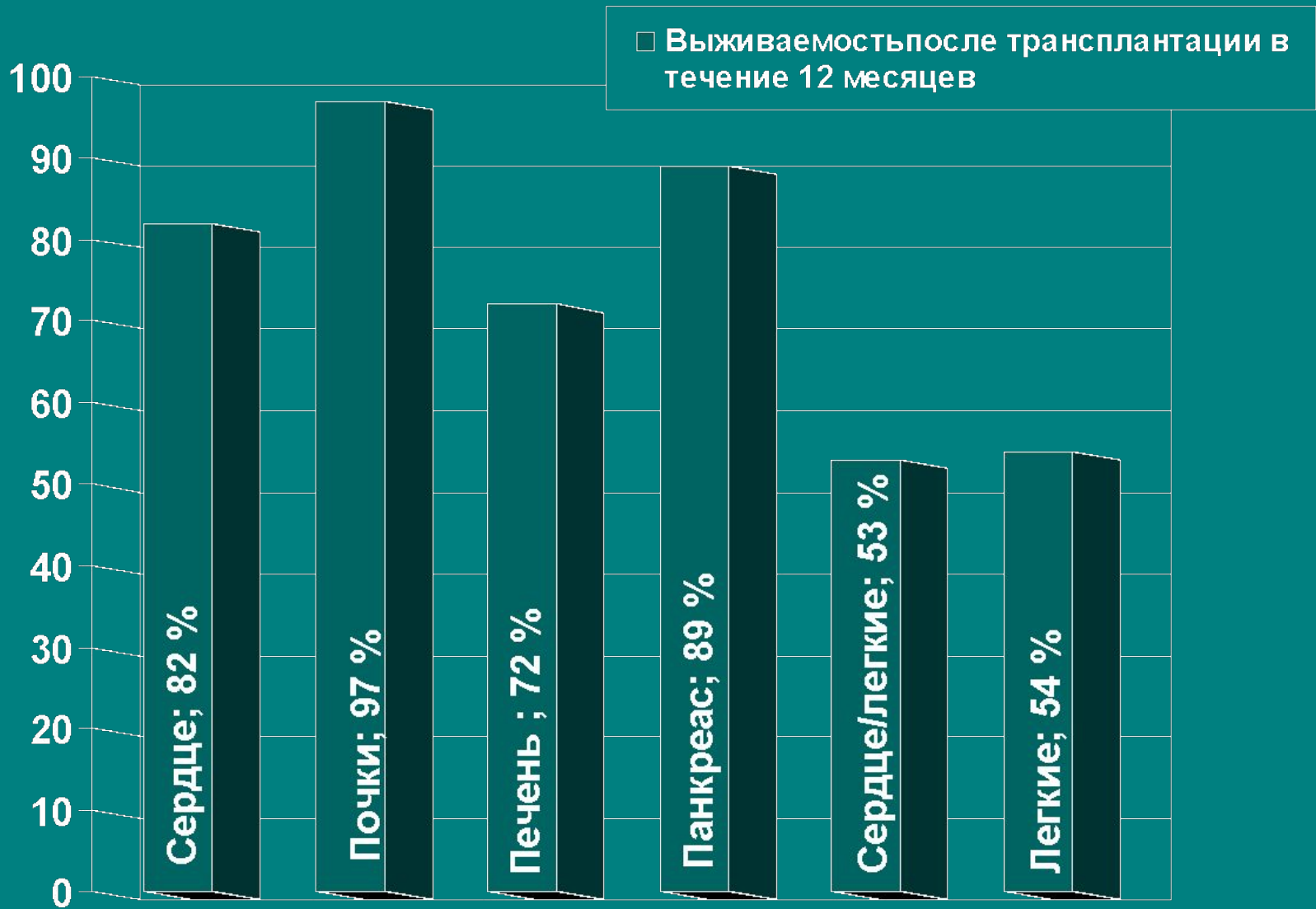
# Хроническое отторжение

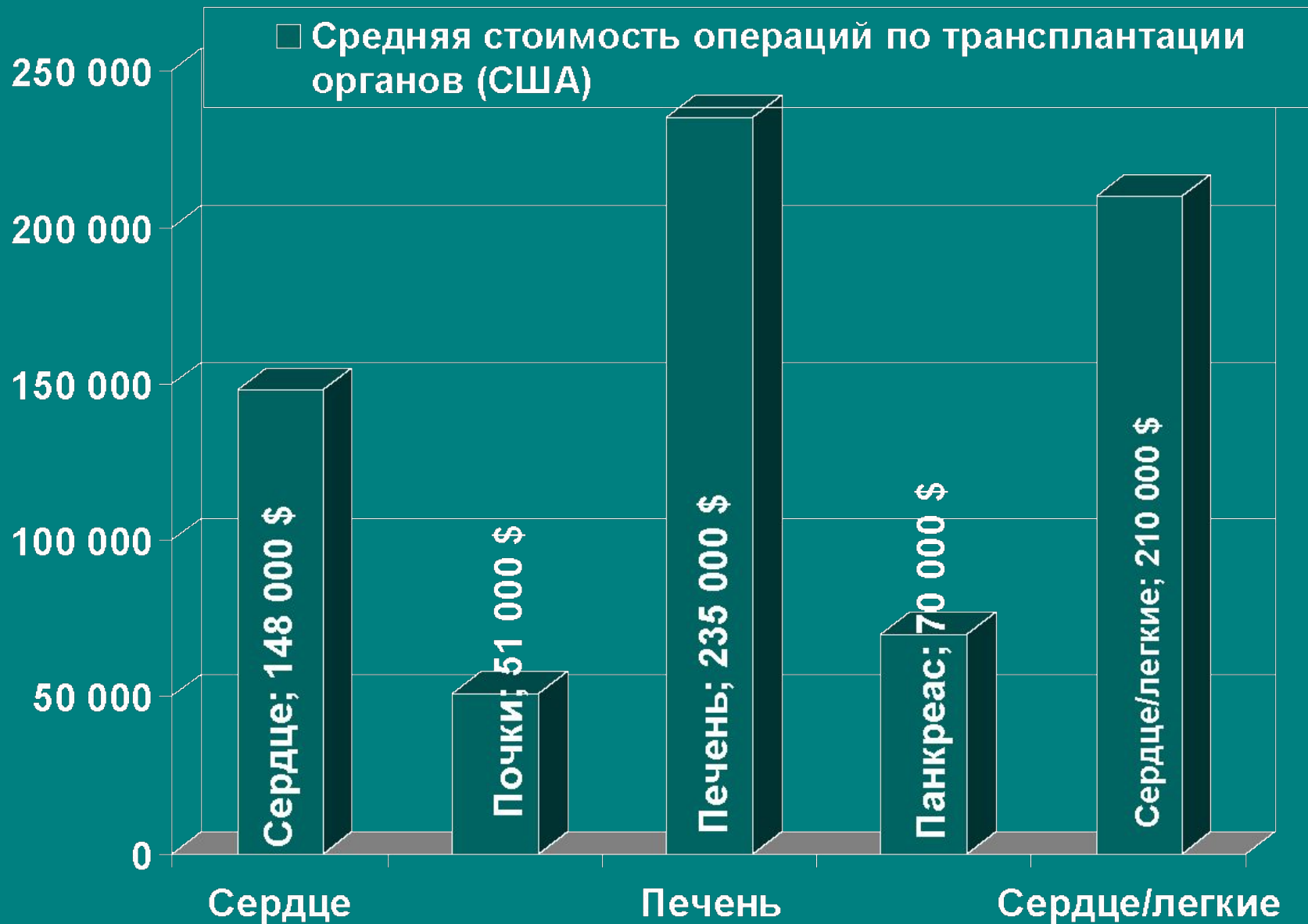
- Характерно для более позднего периода, течет медленно и отличается специфическими изменениями, связанного с видом пересаженного органа.



# 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,<br>Сингенный        |
| Трансплантат, пересаженный от родителя потомку первого поколения при скрещивании инбрендной линии |  | Семиизогенный<br>Семисингенный |
| Трансплантат, пересаженный между неинбрендными индивидуумами различных инбрендных линий           | Аллотрансплантат<br>Гомотрансплантат (устар.)  | Аллогенный                     |
| Трансплантат, пересаженный от организма другого вида  | Ксенотрансплантат<br>Гомотрансплантат (устар.) | Ксеногенный                    |