

**М.Ш. Хубутия**

# **Трансплантология**

Трансплантология [Электронный ресурс] : учебник / под ред. М.Ш. Хубутия. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970438961.html>

Авторы под ред. М.Ш. Хубутия

Издательство ГЭОТАР-Медиа

Год издания 2016

Прототип Электронное издание на основе: Трансплантология : учебник / под ред. М.Ш. Хубутия. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 320 с. - ISBN 978-5-9704-3896-1.

**Год издания 2016**

## Оглавление

ПРЕДИСЛОВИЕ .....	4
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	5
ВВЕДЕНИЕ .....	6
ГЛАВА 1. ТЕРМИНОЛОГИЯ .....	8
1.1. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ .....	8
1.2. КЛАССИФИКАЦИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЙ .....	11
1.3. СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ .....	11
ГЛАВА 2. ИСТОРИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ .....	12
ГЛАВА 3. ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ .....	42
Раздел I. Общие положения .....	44
Раздел II. Изъятие органов и (или) тканей у трупа для трансплантации .....	46
Раздел III. Изъятие органов и (или) тканей у живого донора для трансплантации .....	47
Раздел IV. Ответственность учреждения здравоохранения и его персонала .....	48
ГЛАВА 4. ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ КАК ЧАСТЬ МИРОВОЙ ОБЩЕЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ (МОРАЛЬНЫЕ, ЭТИЧЕСКИЕ, ФИЛОСОФСКИЕ И РЕЛИГИОЗНЫЕ ПРОБЛЕМЫ) .....	50
ГЛАВА 5. ОСНОВНЫЕ СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ .....	51
ГЛАВА 6. ДОНОРСТВО ОРГАНОВ .....	58
6.1. ОСНОВНЫЕ ТИПЫ ДОНОРОВ .....	58
6.2. ПОСМЕРТНОЕ ДОНОРСТВО (ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ И РЕАЛЬНЫЕ ДОНОРЫ, КОНСТАТАЦИЯ СМЕРТИ МОЗГА, КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ ДОНОРОВ СО СМЕРТЬЮ МОЗГА, ДОНОРЫ ПОСЛЕ КОНСТАТАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ СМЕРТИ). КОНЦЕПЦИЯ СМЕРТИ МОЗГА .....	64
6.3. КООРДИНАЦИЯ ОРГАННОГО ДОНОРСТВА .....	74
6.4. СЕЛЕКЦИЯ ПАРЫ «ДОНОР-РЕЦИПИЕНТ» .....	77
ГЛАВА 7. ПОКАЗАНИЯ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ И ЛИСТ ОЖИДАНИЯ .....	81
7.1. ЛИСТ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ .....	81
7.2. ЛИСТ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ .....	87
7.3. ЛИСТ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ТОНКОЙ КИШКИ И МНОГООРГАННАЯ ВИСЦЕРАЛЬНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ .....	92
ГЛАВА 8. ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ .....	94
8.1. СТРЕССОРЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ ДЛЯ РЕЦИПИЕНТОВ .....	94
8.2. РОЛЬ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ОТБОРЕ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ .....	95

8.3. ПСИХОЛОГИЯ БОЛЬНОГО, НАХОДЯЩЕГОСЯ В ЛИСТЕ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНА .....	97
8.4. ПСИХОДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИНСТРУМЕНТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ КАНДИДАТОВ НА ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ОРГАНОВ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ .....	97
8.5. ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ .....	98
8.6. ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ, УКРЕПЛЯЮЩИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ .....	100
8.7. РАБОТА С РОДСТВЕННИКАМИ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ. ОПЫТ ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАН.....	100
ГЛАВА 9. ОПЕРАЦИИ ПО ПЕРЕСАДКЕ ОРГАНОВ.....	104
9.1. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ.....	104
9.2. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	117
9.3. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ.....	128
9.4. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ТОНКОЙ КИШКИ.....	143
9.5. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА .....	153
9.6. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЛЕГКИХ.....	162
9.7. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОГО КОМПЛЕКСА.....	171
ГЛАВА 10. ПРИЖИЗНЕННОЕ ДОНОРСТВО ОРГАНОВ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ.....	177
10.1. ВВЕДЕНИЕ .....	177
10.2. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ.....	178
10.3. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ФРАГМЕНТОВ ПЕЧЕНИ.....	184
ГЛАВА 11. ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА .....	190
11.1. ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ .....	190
11.2. ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ.....	194
11.3. ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА СЕРДЦА .....	195
11.4. ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА ЛЕГКОГО .....	196
ГЛАВА 12. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ .....	198
ГЛАВА 13. ПЕРЕСАДКА ТКАНЕЙ И КЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР .....	208
ГЛАВА 14. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ, НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ТЕХНОЛОГИИ .....	213
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	221
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	221

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Вы держите в руках первый в стране учебник по трансплантологии для студентов медицинских вузов. Не случайно он написан преподавателями МГМСУ им. А.И. Евдокимова, так как именно в этом высшем учебном заведении впервые в стране начала свою деятельность кафедра трансплантологии. Сегодня эта комплексная дисциплина преподается уже во многих академиях, университетах и медицинских вузах России. Трансплантология - одно из немногих направлений в современной медицине, органично объединяющее целый ряд важных научных дисциплин, таких как иммунология, биохимия, фармакология, химиотерапия, терапия, хирургия, реаниматология, неврология, психология, врачебная этика и медицинская деонтология, биология. Трансплантология - наука будущего. Она постоянно вбирает и адаптирует для своего поступательного развития все новейшие открытия в биологии, медицине, технике и технологиях.

Трансплантология нужна людям, она становится все более социально значимой и востребованной отраслью медицины и здравоохранения. Потребность общества в пересадке жизненно важных органов и различных тканей растет год от года. Сегодня в РФ есть научная специальность - трансплантология, но, к сожалению, пока нет специальности врача-трансплантолога. Безусловно, эта специальность требует обладания широкими знаниями в разных областях медицины и организации здравоохранения, но только в таком случае врач-трансплантолог сможет профессионально и грамотно выполнять свою функцию по реализации различных трансплантологических программ. Развитием этого направления сегодня занимаются высококвалифицированные многопрофильные хирурги совместно с врачами других специальностей в силу отсутствия специальности врача-трансплантолога, что в определенной мере снижает общий уровень оказания этого вида медицинской помощи в стране.

Возможно, мы несколько опережаем события, однако уверены, что скоро наступит время, когда специальность врача-трансплантолога станет одной из самых востребованных. Нам представляется важным уже сегодня обратить самое пристальное внимание будущих врачей на важность и необходимость получения комплекса знаний по трансплантологии с целью их реализации в самых разных врачебных специальностях. Надеемся, что этот учебник станет вашим другом и помощником в медицинской практике.

*Ректор МГМСУ им. А.И. Евдокимова профессор, д-р мед. наук О.О. Янушевич*

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

♣ - торговое название лекарственного средства

® - лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации

АД - артериальное давление

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ГК - глюкокортикоид

ГН - гломерулонефрит

ГЦР - гепатоцеллюлярный рак

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗПТ - заместительная почечная терапия

ИВЛ - искусственная вентиляция легких

ИК - искусственное кровообращение

КТ - компьютерная томография

ЛО - лист ожидания

МНО - международное нормализованное отношение

НПВ - нижняя полая вена

ОКН - острый канальцевый некроз

ОПН - острая почечная недостаточность

ОТП - ортотопическая трансплантация печени

ОТС - ортотопическая трансплантация сердца

ПАТ - почечный аллотрансплантат

ПЖ - поджелудочная железа

СД - сахарный диабет

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

СМ - смерть мозга

ТПН - терминальная почечная недостаточность

ТТК - трансплантация тонкой кишки

УЗИ - ультразвуковое исследование

ХБП - хроническая болезнь почек

ЦМВ - цитомегаловирус

ЦНС - центральная нервная система

DBD (Donation after Brain Death - донор с диагностированной смертью мозга) - донор, смерть которого наступила в результате смерти головного мозга. Синонимы: Heart Beating Donor и Donation after Neurologic Determination of Death.

D CD (Donation after Cardiac Death - донор с небыющим сердцем) - трупный донор, хотя правильнее использовать понятие Donation after Circulatory Death, поскольку отсутствие сердечной деятельности на современном этапе развития медицины еще не означает смерть. Синоним: Non Heart Beating Donor, или донор с небыющим сердцем.

HLA - человеческие лейкоцитарные антигены (Human Leukocyte Antigens- главный комплекс гистосовместимости)

## ВВЕДЕНИЕ

При многих тяжелых заболеваниях последней надеждой на спасение жизни пациента является трансплантация донорских органов.

В последнем десятилетии XX в. трансплантация органов и тканей окончательно перешла из сферы эксперимента в клиническую практику, и в настоящее время трансплантология прочно завоевала свое место среди перспективных направлений клинической медицины. Наблюдающийся сегодня бурный прогресс трансплантологии отражает переход мировой медицинской науки в XXI в. на новый, более высокий уровень развития. Сейчас во всем мире ежегодно производят тысячи операций пересадки сердца, легких, печени, почек, поджелудочной железы, тонкой кишки, а также других органов и различных тканей. При этом клиническая трансплантология решает задачи не только спасения неизлечимых больных, но и длительного их выживания, возможно более полной медицинской и социальной реабилитации. Успехи современной трансплантологии подтверждаются тем, что тысячи пациентов десятилетиями живут полноценной жизнью после пересадки сердца, почки, печени; эти люди создают семьи, у них рождаются здоровые дети. Однако еще очень многие научные и практические вопросы трансплантации тканей и органов пока еще ожидают своего решения, и, пожалуй, главный среди них - вопрос о тканевой несовместимости и реакции отторжения.

В 1968 г. лауреат Нобелевской премии и соавтор клональной теории иммунитета сэр Питер Медавар писал о том, что исследования в области трансплантологии дали множество важных сведений об иммунологии, генетике, защитных силах организма, механизмах развития тех или иных биологических феноменов. Изучению любого из этих аспектов трансплантологии можно посвятить всю жизнь, не испытывая ощущения, что круг задач ограничен, а конечная цель неясна. Ведь главным побуждением к подобным исследованиям является уверенность в том, что пересадка органов рано или поздно станет заурядной клинической процедурой, и это превратит в реальность давнюю мечту человечества о возможности замены больных или поврежденных органов здоровыми.

При многих тяжелых заболеваниях последней надеждой на спасение жизни пациента является трансплантация донорских органов.

В последнем десятилетии XX в. трансплантация органов и тканей окончательно перешла из сферы эксперимента в клиническую практику, и в настоящее время трансплантология прочно завоевала свое место среди перспективных направлений клинической медицины. Наблюдающийся сегодня бурный прогресс трансплантологии отражает переход мировой медицинской науки в XXI в. на новый, более высокий уровень развития. Сейчас во всем мире ежегодно производят тысячи операций пересадки сердца, легких, печени, почек, поджелудочной железы, тонкой кишки, а также других органов и различных тканей. При этом клиническая трансплантология решает задачи не только спасения неизлечимых больных, но и длительного их выживания, возможно более полной медицинской и социальной реабилитации. Успехи современной трансплантологии подтверждаются тем, что тысячи пациентов десятилетиями живут полноценной жизнью после пересадки сердца, почки, печени; эти люди создают семьи, у них рождаются здоровые дети. Однако еще очень многие научные и практические вопросы трансплантации тканей и органов пока еще ожидают своего решения, и, пожалуй, главный среди них - вопрос о тканевой несовместимости и реакции отторжения.

В 1968 г. лауреат Нобелевской премии и соавтор клональной теории иммунитета сэр Питер Медавар писал о том, что исследования в области трансплантологии дали множество важных сведений об иммунологии, генетике, защитных силах организма, механизмах развития тех или иных биологических феноменов. Изучению любого из этих аспектов трансплантологии можно посвятить всю жизнь, не испытывая ощущения, что круг задач ограничен, а конечная цель неясна. Ведь главным побуждением к подобным

исследованиям является уверенность в том, что пересадка органов рано или поздно станет заурядной клинической процедурой, и это превратит в реальность давнюю мечту человечества о возможности замены больных или поврежденных органов здоровыми.

Современная трансплантология - это обширная и многогранная область медицинской науки, связанная с бурным развитием инновационных технологий, интегрирующая и использующая новейшие достижения многих клинических дисциплин, таких как нефрология, гепатология, кардиология, абдоминальная, торакальная, сердечно-сосудистая хирургия, анестезиология и реаниматология, аккумулирующая достижения иммунологии, молекулярной биологии и биохимии, биомеханики, биоинженерии, ряда точных наук. Число различных пересадок органов и тканей, производимых в мире, постоянно увеличивается, и, согласно прогнозам, в ближайшие десятилетия доля трансплантаций в общем количестве производимых операций будет только возрастать.

Развитие клинической трансплантологии немыслимо без дальнейшей разработки и углубленного решения целого ряда научных проблем, среди которых биологические и клинические аспекты органной, тканевой и клеточной трансплантации: проблемы преодоления тканевой несовместимости, острого и хронического отторжения трансплантата; разработка способов прогнозирования, выявления факторов риска развития хронического отторжения трансплантата; создание искусственных и биоискусственных органов и другие важные вопросы.

Главная задача, которая стояла перед авторами этого учебника, - осветить современные данные о подходах к решению актуальных научных, научно-организационных и практических задач, стоящих перед клинической трансплантологией. Мы надеемся, что представленный в книге исторический экскурс развития трансплантации органов и тканей, нравственные и этические вопросы этого научного направления, пути решения проблем органного донорства, а также сегодняшние успехи в создании и использовании искусственных органов привлекут внимание к трансплантологии и вызовут интерес у студентов старших курсов медицинских институтов и молодых врачей.

## ГЛАВА 1. ТЕРМИНОЛОГИЯ

В современной трансплантологии важную роль играет положение о тождестве смерти мозга (СМ) и смерти человека. Это положение содержит значительный этический и правовой компонент, который является предметом специальных исследований особой науки - биоэтики. Биоэтику можно определить как область междисциплинарных исследований, направленных на осмысление, обсуждение и разрешение моральных проблем, порожденных достижениями биомедицинской науки и практикой здравоохранения. В этом смысле биоэтика играет роль важного социального института, призванного регулировать взаимоотношения специалистов и пациентов и разрешать конфликты, возникающие в процессе разработки и применения новых биомедицинских технологий. Особенно ярко этические проблемы трансплантологии проявляются при констатации СМ, которая служит причиной обоснованного перевода пациента из категории крайне тяжелых больных в категорию потенциальных доноров органов.

### 1.1. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

Для правильного понимания процесса развития СМ необходимо учитывать, что между состоянием полноценной жизнедеятельности человека и его смертью имеются промежуточные состояния, когда сознание утрачено, но дыхание и сердцебиение в определенной степени сохранены. Со времен Гиппократы подобные состояния обозначали общим термином «кома». К счастью, кома в целом ряде случаев бывает обратимой, но именно поэтому во врачебной практике появились методы, с помощью которых можно констатировать истинное наступление смерти. Изначально все подобные методы были основаны на подтверждении прекращения дыхания и остановки кровообращения, а потому в некоторых случаях они могли приводить к ошибочному заключению. С появлением науки реаниматологии, разработкой и внедрением в практику разнообразных средств и способов сердечно-легочной реанимации стало ясно, что не у всех пациентов с поражениями головного мозга, находящихся в коме, возможно восстановление утраченных корковых функций.

В современной трансплантологии важную роль играет положение о тождестве смерти мозга (СМ) и смерти человека. Это положение содержит значительный этический и правовой компонент, который является предметом специальных исследований особой науки - биоэтики. Биоэтику можно определить как область междисциплинарных исследований, направленных на осмысление, обсуждение и разрешение моральных проблем, порожденных достижениями биомедицинской науки и практикой здравоохранения. В этом смысле биоэтика играет роль важного социального института, призванного регулировать взаимоотношения специалистов и пациентов и разрешать конфликты, возникающие в процессе разработки и применения новых биомедицинских технологий. Особенно ярко этические проблемы трансплантологии проявляются при констатации СМ, которая служит причиной обоснованного перевода пациента из категории крайне тяжелых больных в категорию потенциальных доноров органов.

Для обозначения такого состояния, когда у человека имеется самостоятельное дыхание и более или менее устойчивое кровообращение, но полностью отсутствует сознание, стали пользоваться не совсем точным термином «вегетативный статус». Для уточнения этого вопроса в разных странах были разработаны различные градации (классификации) комы, причем для диагностики чрезвычайно глубокой («запредельной» или «необратимой») комы стали использовать информативные диагностические исследования и ряд объективных признаков, среди которых - отсутствие электрической активности головного мозга на электроэнцефалограмме («изоэлектрическая» электроэнцефалограмма), отсутствие реакций зрачков на свет и стволовых рефлексов, а также артериальная гипотензия, брадикардия, полиурия и некоторые другие критерии. В



РФ для обозначения максимально глубокой комы обычно используют термин «атоничная кома». Такая кома может переходить в следующую необратимую стадию, которая обозначается как смерть головного мозга.

Более точное описание этого понятия гласит: смерть головного мозга - такое состояние, при котором наступила полная и необратимая утрата всех его функций, когда при выполнении церебральной ангиографии наблюдается отсутствие циркуляции крови по мозговым сосудам, а весь организм способен продолжать жить только за счет поддержания его основных витальных функций (кровообращения, газообмена и других видов метаболизма) путем проведения непрерывных реанимационных мероприятий. Таким образом, важно понимать, что СМ всегда регистрируется при работающем сердце и продолжающейся искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В таком случае становится понятным и то, что состояние СМ не только напрямую связано с методами сердечно-легочной реанимации (поддержанием кровообращения с помощью медикаментозных средств и газообмена путем проведения ИВЛ), но не может продолжаться сколь-нибудь долго без осуществления врачами реанимационных мероприятий, поскольку при отсутствии координирующей функции головного мозга и без активного вмешательства врача-реаниматолога в процесс жизнедеятельности организма он умирает очень быстро. Необходимо учитывать и то, что описанные выше и некоторые другие клинические признаки не всегда являются достоверными для установления диагноза СМ. Например, такой признак, как полное отсутствие двигательной активности, прямо не свидетельствует о СМ, так же как и наличие некоторых некоординированных активных движений в конечностях не говорит о том, что головной мозг еще жив, поскольку спонтанные и рефлекторные движения могут быть обусловлены сохранившейся активностью автоматических спинальных центров. В то же время при травме даже одного глазного яблока невозможно установить сразу четыре важных клинических признака (критерия): отсутствие реакции зрачков на свет, корнеальных, окулоцефалических и окуловестибулярных рефлексов.

Трудности в установлении диагноза СМ могут быть обусловлены рядом других факторов. Например, вещества, угнетающие деятельность центральной нервной системы (ЦНС), могут вызывать картину интоксикации, похожую на клиническую картину СМ. Симулировать смерть головного мозга могут тяжелые метаболические расстройства, первичная гипотермия, изолированное кровоизлияние в продолговатый мозг, гиповолемический шок, передозировка наркотизирующих средств и миорелаксантов, а также некоторые другие состояния и заболевания. Поэтому в законодательстве ряда стран, в том числе и России, предусмотрена необходимость высокой квалификации специалистов, участвующих в консилиуме по диагностике СМ. Так, в РФ установлен стаж работы не менее 5 лет для врачей, участвующих в таком консилиуме (в состав консилиума для взрослых обязательно должны входить анестезиолог-реаниматолог и невролог, для детей - анестезиолог-реаниматолог, педиатр и невролог, имеющий опыт работы по оказанию медицинской помощи детям).

Российское законодательство, так же как и законодательство ряда других стран, устанавливает, что понятие СМ эквивалентно понятию смерти человека. При этом необходимо понимать, что сразу после установления диагноза СМ главной целью врача-реаниматолога становится не спасение жизни данного безнадежного пациента, которого теперь рассматривают лишь как потенциального донора, а поддержание жизнеспособности его органов и тканей в течение определенного времени, за которое будет осуществлено иммунологическое типирование как данного донора, так и потенциального реципиента [или нескольких реципиентов, находящихся в листах ожидания (ЛО) трансплантации органов]. Такого рода реанимационные мероприятия называют «кондиционированием донора».

ЛО трансплантации - это документ, который содержит полную медицинскую информацию обо всех учтенных потенциальных реципиентах органов. При появлении потенциального донора на основе содержащихся в ЛО данных производится отбор реципиентов на трансплантацию органов. Выбор основывается на степени совпадения генотипа и группы крови донора и реципиента, также учитываются тяжесть состояния и срок нахождения реципиента в ЛО. Для внесения в ЛО в качестве потенциального реципиента каждому больному, страдающему каким-либо хроническим неизлечимым заболеванием почек, печени, сердца, легких и других органов, необходимо пройти полный курс специального обследования.

В настоящее время преодоление тканевой несовместимости между донором и реципиентом решается двумя основными путями: селекцией донора и подавлением тканевых реакций посредством иммуносупрессии.

Селекция или подбор донора осуществляется с целью исключить явно несовместимого донора и выбрать наиболее подходящего донора для данного реципиента. Удачный подбор донора значительно ослабляет реакции трансплантационного иммунитета, что по понятным причинам положительно сказывается на приживлении донорского органа.

Основным способом селекции является иммунологическое типирование донора и реципиента по трансплантационным (лейкоцитарным) антигенам. История изучения этого вопроса восходит к 1958 г., когда известный иммуногенетик J. Dausset открыл и описал первый антиген гистосовместимости *Mac*. Антиген *Mac* был выделен с помощью сывороток, полученных от пациентов, подвергшихся многочисленным гемотрансфузиям. При этом J. Dausset выдвинул гипотезу о существовании генетической детерминированности трансплантационных антигенов. До 1964 г. изучение трансплантационных антигенов (лейкоцитарных изоантигенов человека) проходило в лабораториях разных стран без какой-либо общей координации исследований, и выделенные антигены обозначались знаками-символами этих лабораторий. В 1965-1967 гг. крупнейшие иммуногенетики мира провели совместную работу по сравнению выделенных антигенных групп и создали единую международную номенклатуру антигенов, принятую Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Было доказано, что все трансплантационные антигены, открытые и изученные в разных лабораториях, идентичны друг другу и присутствуют во всех обследованных человеческих популяциях. При этом было показано, что основная генетическая информация, определяющая наиболее значимые антигены гистосовместимости, заключена в локусе, расположенном на одной из пар хромосом. Этот локус получил название HLA (Human Leukocyte Antigens). Соответственно антигены гистосовместимости стали обозначаться как HLA 1, 2, 3, 4 ... и так далее. Кроме антигенов системы HLA, в каждой активно работающей иммунологической лаборатории имеются так называемые «рабочие» антигены, специфичность которых еще недостаточно точно доказана. Такие антигены получили обозначение W (Workshop) и порядковый номер. По мере накопления данных о специфичности W-антигенов они также включаются в номенклатуру HLA.

В практике иммунологического типирования проводят различные серологические реакции для выявления трансплантационных антигенов на гранулоцитах, лимфоцитах и тромбоцитах. Соответственно выявляют совпадение или несовпадение донора и реципиента по ряду основных и дополнительных лейкоцитарных антигенов. Такое определение генотипа донора и реципиента по системе HLA и получило название иммунологического или тканевого типирования (tissue typing). В настоящее время подобное типирование является основным методом селекции донора. Наряду с селекцией донора вторым наиболее важным способом предотвращения криза отторжения трансплантата и преодоления тканевой несовместимости является иммуносупрессивная терапия. Известно большое число активных соединений, обладающих

иммуносупрессивным действием. Эти соединения относятся к различным классам химических веществ и биологическим препаратам. Наиболее широкое применение в клинической практике нашли следующие вещества:

- 1) антиметаболиты;
- 2) стероидные препараты;
- 3) антибиотики;
- 4) антилимфоцитарные сыворотки.

Применяемая на практике комплексная иммуносупрессия, включающая разные классы препаратов, основана на различиях в механизмах их действия на иммунную систему человека. Обычно в клинической трансплантологии используют стандартные схемы иммуносупрессивной терапии, специально разработанные для раннего и отдаленного посттрансплантационных периодов. Тактика применения иммуносупрессивных препаратов зависит от состояния специфической и неспецифической иммунореактивности реципиента. На основании изучения показателей клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с пересаженными органами врачи делают выводы о необходимости снижения или увеличения иммуносупрессивной нагрузки. Информация о состоянии общей иммунореактивности организма реципиента необходима и для того, чтобы не спровоцировать обострение эндогенных или присоединение экзогенных инфекций, которые могут в конечном итоге привести к летальному исходу. В связи с изложенным становится понятно, почему иммунологическая служба играет одну из ключевых ролей в трансплантационных центрах.

## **1.2. КЛАССИФИКАЦИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЙ**

Различают несколько разновидностей трансплантации:

- по типу трансплантатов (органы, ткани, комплексы тканей, клеточные культуры);
- по виду трансплантации (ауто трансплантация, изотрансплантация, аллотрансплантация, ксенотрансплантация);
- по месту трансплантации органа (ортотопическая, гетеротопическая);
- по типу доноров (живые доноры, посмертные доноры, животные).

## **1.3. СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ**

Возможный донор (possible donor) - пациент с тяжелым поражением ЦНС, с отрицательной клинической картиной, несмотря на адекватно проводимое лечение, в случае смерти которого возможно рассматривать вопрос об эксплантации органов.

Потенциальный донор (potential donor) - пациент, у которого начата диагностика СМ или диагностирована СМ, без абсолютных противопоказаний к донорству.

Эффективный донор - донор, у которого производится эксцизия хотя бы одного органа.

Утилизированный донор - эффективный донор, от которого впоследствии производится трансплантация хотя бы одного органа. Кондиционирование донора (donor management) - комплекс мероприятий по идентификации и подготовке донора к эксцизии органов, связанный с эффективным поддержанием функций на фоне диагностированной СМ.

Кросс-матч (cross-match) - индивидуальная проба на иммунологическую совместимость донора и реципиента.

## ГЛАВА 2. ИСТОРИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ

Длительная история трансплантации<sup>1</sup> тканей и органов насыщена большим числом разнообразных и ярких событий, и началась она задолго до появления на свет научной медицины. Так, согласно преданию, святые Косма и Дамиан - врачеватели и чудотворцы, жившие предположительно в конце III-начале IV столетий н.э., стали первыми в истории трансплантологами. Нужно сказать, что данный сюжет нашел свое отражение в ряде произведений изобразительного искусства Средних веков и эпохи Возрождения (рис. 2.1).



Рис. 2.1. Святые Косма и Дамиан пересаживают пациенту ногу, ампутированную у раба-эфиопа. Картина неизвестного художника

Идея о замене больных органов здоровыми давно волновала врачей, но подлинно научная история трансплантологии, развивающейся в рамках хирургии, началась в XIX в., когда крупные достижения естествознания оказали большое влияние на все отрасли медицины, в частности появились первые экспериментальные исследования по пересадкам тканей. Так, в начале XIX в. были опубликованы результаты опытов по трансплантации кожи у овец, которые произвел итальянский хирург О. Баронио (1804). Примерно в это же время германский хирург Ф. Рейзингер (1818) осуществил свои первые эксперименты по пересадке роговицы, а К. Бунгер (1823) применил свободную пересадку кожи в клинике при операции ринопластики.

Рождение отечественной трансплантологии как научной дисциплины связано с именем великого русского хирурга Н.И. Пирогова (рис. 2.2). 9 декабря 1835 г. в Императорской Академии наук в Санкт-Петербурге Н.И. Пирогов прочитал лекцию «О пластических операциях вообще, о ринопластике в особенности», в которой глубоко проанализировал эту проблему и высказал замечательные мысли о перспективах ее развития. Н.И. Пирогов подчеркнул значение важного явления, которое, по его словам, «служило основным камнем для пластической хирургии», высказав основополагающую

мысль о том, что «жизненность» в некоторых частях тела, совершенно отделенных от организма, «пропадает не тотчас; отделенный от целого член сохраняет еще в себе несколько времени тлеющую искру жизни». Таким образом, Н.И. Пирогов прозорливо указал на возможность реплантации тканей и органов.

<sup>1</sup> От *transplantare* (лат.) - пересаживать

Для развития трансплантологии большое значение имели работы профессора Киевского университета Ю.К. Шимановского. В своем капитальном труде «Операции на поверхности человеческого тела» (1865) Ю.К. Шимановский указывал, что не только кожные лоскуты могут быть пересажены с одного места на другое, но и другие более сложные части организма могут быть отделены от «родной почвы» и перенесены в другое место, не теряя при этом своей жизнеспособности.

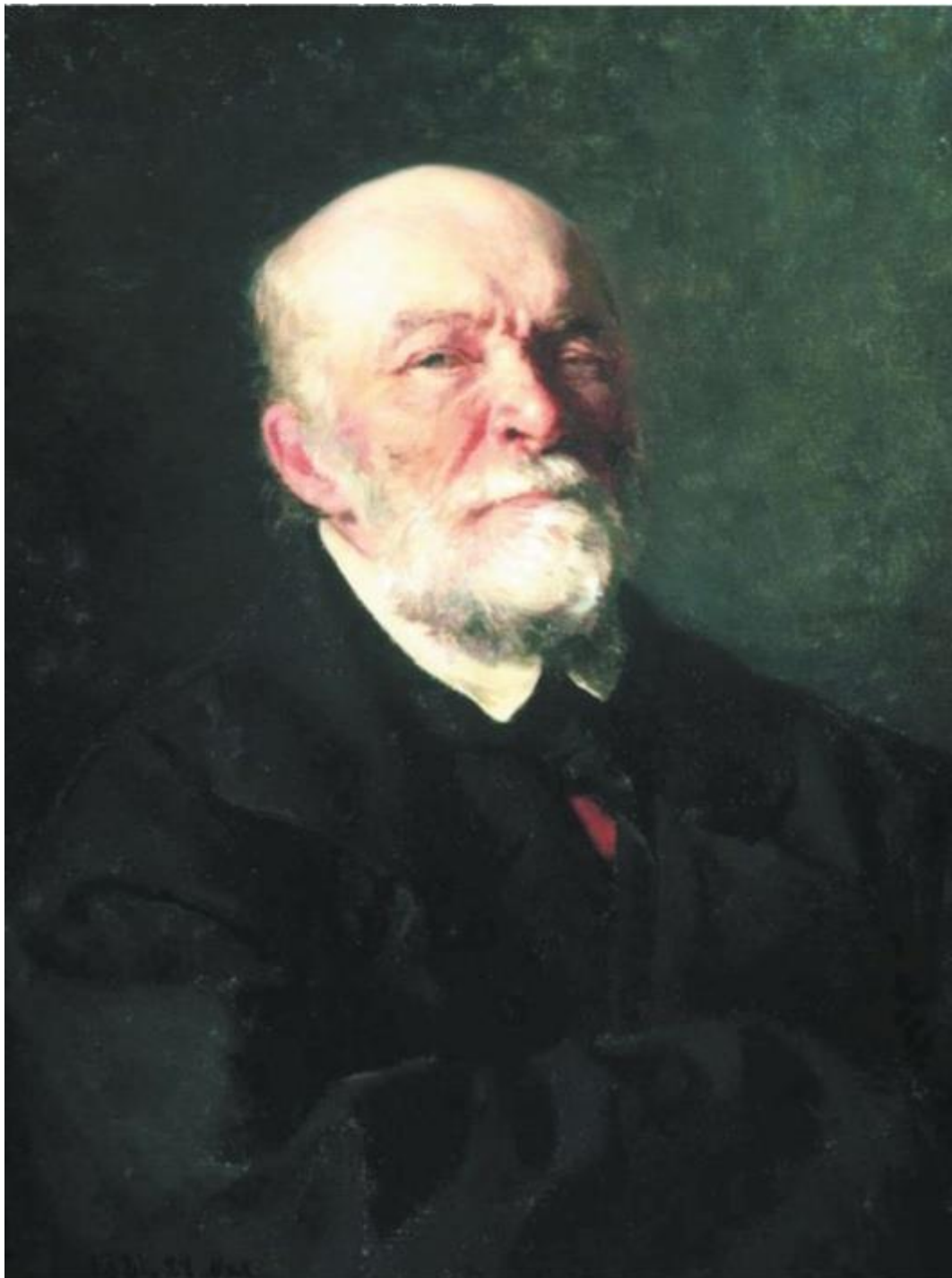


Рис. 2.2. Портрет Н.И. Пирогова. Худ. И.Е. Репин

Русским ученым принадлежит приоритет в свободной пересадке кости для замещения дефекта нижней челюсти - впервые в мире такую операцию произвел известный московский хирург В.М. Зыков в 1900 г.

В 1869 г. французский хирург Ж. Реверден впервые пересадил кожу на гранулирующую поверхность. В 1890 г. С.С. Иванова опубликовала интересную работу о трансплантации трупной кожи.

Период конца XIX в. ознаменовался рядом других важных событий. Так, заметной страницей в истории отечественной трансплантологии стали эксперименты В.Г. Григорьева (1897). Первым в России и одним из первых в мире он стал изучать возможность пересадки яичника в брюшную полость. Опыты В.Г. Григорьева казались фантастическими даже такому крупному германскому ученому-патологу, как Р. Вирхов. Однако через 2 года после экспериментов В.Г. Григорьева Дж. Кнауэр (1899) на основании собственных исследований подтвердил выводы русского ученого. Правда, оценивая опыты В.Г. Григорьева с современных позиций, легко убедиться в том, что на самом деле это не была классическая органная трансплантация, непременным условием которой является соединение кровеносных сосудов донорского органа с сосудами реципиента, а так называемая свободная пересадка.

В этом смысле большое значение имели эксперименты по пересадке кровеносных сосудов, которые сопровождалась наложением сосудистого шва. Так, в 1896 г. американский хирург М. Жабуле впервые выполнил в эксперименте пересадку сегмента артерии. Эту операцию он разрабатывал для лечения артериовенозных аневризм, но, к сожалению, постоянно получал тромбоз трансплантата.

В 1896 г. Гард предложил термины «ауто-», «гомо-» и «гетеротрансплантация»<sup>1</sup>. В XX в. эта классификация была изменена и дополнена. Пересадку собственных тканей и органов (например, пальцев) на то же место стали называть реплантацией, перенос (например, участков кожи) на другое место - аутоотрансплантацией, пересадку тканей и органов в пределах одного биологического вида - аллотрансплантацией, а пересадку тканей и органов между разными видами - ксенотрансплантацией<sup>2</sup>.

В начале XX в. появились новые исследования, оказавшие очень большое влияние на изменение подходов к пересадкам тканей и органов. Так, в 1901 г. выдающийся русский физиолог А.А. Кулябко (рис. 2.3) провел серию опытов по восстановлению деятельности изолированного сердца птицы, а затем кролика. Позже А.А. Кулябко добивался восстановления ритмических сокращений ушковых и предсердий после сохранения изолированного сердца на льду до 24 ч, а затем и спустя 44 ч.

Но самым удивительным опытом А.А. Кулябко стало оживление изолированного сердца человека. 3 августа 1902 г. А.А. Кулябко провел опыт на сердце трехмесячного ребенка, удаленном из трупа через 20 ч после смерти. Эта попытка увенчалась полным успехом: через 20 мин после пропускания через коронарные сосуды оксигенированного питательного раствора в стенках предсердий появились слабые и редкие сокращения. Затем они усилились, участились и распространились на правый желудочек. Вскоре все сердце начало правильно и ритмично биться. Пульсацию сердца удалось поддерживать на протяжении более 1 ч. Этот первый случай оживления человеческого сердца после почти суточной остановки стал выдающимся событием в русской и мировой науке.

<sup>1</sup> *Autos* (греч.) - свой, собственный; *homos* (греч.) - один и тот же, одинаковый; *heteros* (греч.) - другой.

<sup>2</sup> *Alios* (греч.) - другой; *xenos* (греч.) - чуждый.

Правда, это еще не означает, что такое «оживленное» сердце можно успешно пересадить в другой организм для замены собственного больного сердца. Дело в том, что пропульсивная функция донорского сердца после его остановки на более или менее

длительный срок страдает очень сильно, и такое сердце не в состоянии обеспечить полноценную перфузию организма реципиента. Подтверждением этому служат многочисленные экспериментальные исследования середины XX в. по изучению возможности пересадки консервированного сердца, которые так и не увенчались успехом. Клиническая практика показала, что полноценно функционировать в организме реципиента может только бьющееся донорское сердце, которое было остановлено и защищено перед эксплантацией введением консервирующего раствора (кардиоплегией).

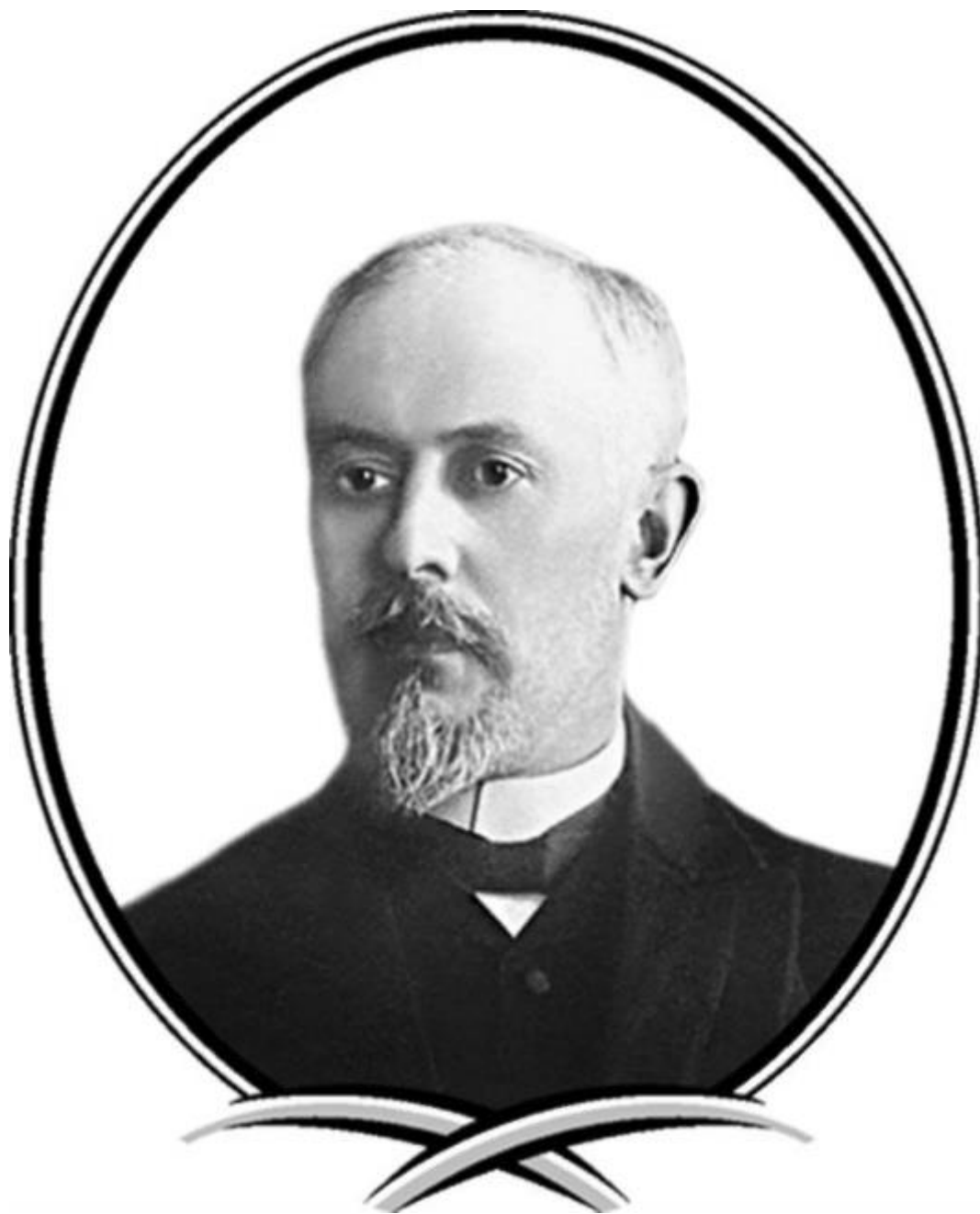


Рис. 2.3. А.А. Кулябко (1866-1930)

Новый этап развития трансплантологии наступил в начале XX в. Этот этап характеризовался прежде всего экспериментами по пересадке органов с восстановлением в них адекватного кровообращения, что стало возможным благодаря значительному усовершенствованию методики и техники наложения сосудистого шва. В 1902 г. выдающийся французский ученый Алексис Каррель (рис. 2.4) предложил относительно несложный и в то же время удобный и надежный способ соединения кровеносных сосудов, а именно - непрерывный сосудистый шов с использованием трех ситуационных



нитей-держалок. Метод А. Карреля в равной мере подходил как для артерий, так и для вен, для сосудов большого и малого диаметра. С его помощью одинаково легко осуществлялось соединение сосудов по типу «конец в бок» и «конец вконец».

Уже в самом начале 1900-х годов А. Каррель сообщил о том, что ему удалось успешно пересадить животному участок артерии, который он в течение нескольких дней сохранял в охлажденном солевом растворе. Методика А. Карреля оказалась наиболее прогрессивной и явилась основой для разработки всех известных сегодня операций в области сосудистой хирургии и трансплантологии.

С помощью данной методики А. Каррель вместе с К. Гутри в 1905 г. осуществил гетеротопическую пересадку аллогенной почки на шею, а затем щитовидной железы и сегмента вены в дефект артерии. Также А. Каррель изучал возможности реплантации и трансплантации надпочечников, яичников, кишечника, сердца и селезенки. В 1906 г. он впервые осуществил в эксперименте на собаке двустороннюю нефрэктомию и аллогенную пересадку обеих почек вместе с сегментами аорты и поллой вены, получив хорошую функцию трансплантатов в течение 9 сут.

А. Каррель был первым, кто заметил, что аллогенная почка может полноценно функционировать только при ее пересадке в ортотопическую позицию. Наблюдая в различные сроки животных, перенесших ауто- и аллотрансплантацию органов, А.



Рис. 2.4. Алексис Каррель (1873- 1944)



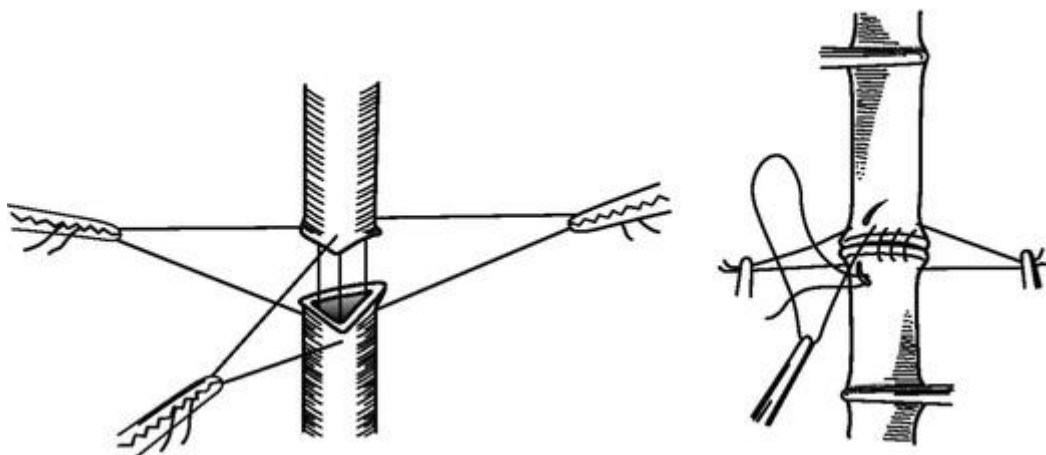


Рис. 2.5. Схема сосудистого шва А. Карреля

Каррель сделал важнейший для всей трансплантологии вывод о закономерном развитии после аллогенных пересадок реакции отторжения, которая может протекать по двум типам: «хозяин против органа» и «орган против хозяина». За свои экспериментальные исследования в области сосудистого шва, пересадок кровеносных сосудов и органов А. Каррель в 1912 г. был удостоен Нобелевской премии. Основываясь на результатах многих сотен экспериментов, А. Каррель сделал важное заключение, которое он озвучил в своей нобелевской лекции: «Вопрос о трансплантации тканей и органов надо рассматривать с двух сторон: хирургической и биологической. В то время как проблема трансплантации органов решена с хирургической точки зрения, этого недостаточно для превращения подобных операций в обычную хирургическую манипуляцию, и мы видим, что для ее практического применения требуются более фундаментальные исследования биологических взаимосвязей между тканями». С тех пор Алексис Каррель считается основоположником современной экспериментальной трансплантологии.

Одну из первых пересадок органов в России с соединением кровеносных сосудов произвела в эксперименте С.Н. Лисовская (1909). При трансплантации целой доли щитовидной железы она использовала сосудистый шов А. Карреля. Исследовав ткани трансплантатов под микроскопом, С.Н. Лисовская отметила, что железистая ткань при этом способе пересадки сохраняется гораздо лучше по сравнению с бессосудистым методом.

В 1911 г. выдающийся отечественный физиолог и фармаколог Н.П. Кравков (рис. 2.6) приступил к изучению действия различных физических и химических раздражителей (в том числе лекарственных веществ) на сосуды изолированных органов, взятых от трупов людей. Полученные им данные свидетельствовали о том, что переживающие органы так же подвержены действию лекарств, как и органы, функционирующие в живом организме.

В 1913 г. известный русский физиолог Ф.А. Андреев (рис. 2.7), основываясь на большом числе наблюдений над изолированными органами, сделал заключение о том, что прекращение деятельности сердца и функций центральной нервной системы носит в известных случаях характер «функционального паралича» и не представляет непоправимого явления, обусловленного гибелью клеточного вещества этих органов. Вслед за моментом видимой смерти организма наступает так называемый «период переживания», в течение которого жизнь тканей еще продолжается.

Более углубленные научные исследования, связанные с восстановлением деятельности тканей и органов в различные сроки после смерти, стали проводиться в 20-х годах XX в. Важность этих исследований состояла в том, что они открывали путь к разработке рациональных способов консервации тканей и органов. Так, Н.П. Кравков в

1920-1922 гг. сообщал, что с помощью разработанного им метода изолированного кроличьего уха его можно высушить и затем, подвергнув эту мумию регидратации, оживить через несколько месяцев и заставить ее сосуды заново реагировать. Аналогичные данные были получены и на изолированных по методу Н.П. Кравкова и его ученика С.В. Аничкова человеческих пальцах. Все эти факты говорили о возможности сохранения жизни изолированных органов на неопределенно долгое время после смерти

Исследования Н.П. Кравкова на изолированных органах представляли большую научную ценность. В 1926 г. за научные труды «Данные и перспективы по оживлению тканей умерших», «О пределах чувствительности живой протоплазмы» Н.П. Кравкову посмертно была присуждена Государственная премия СССР имени В.И. Ленина.

Большим достижением тех лет стал предложенный В.П. Филатовым метод кожной аутопластики круглым стеблем на двух питающих ножках, который впоследствии получил широкое распространение как в нашей стране, так и за рубежом. Разработав данный метод в экспериментах на кроликах, 1 декабря 1914 г. В.П. Филатов (рис. 2.8) впервые осуществил в клинической практике пластику век с помощью стебля на ножке, сформированного из кожи шеи. Только добившись стойких положительных клинических результатов, В.П. Филатов в ноябре 1916 г. на заседании Одесского научного общества сообщил о пластике круглым стеблем. Эту дату, видимо, и следует считать днем рождения знаменитого «филатовского стебля». Популярность филатовского стебля была вполне оправданной, так как он приживался даже при весьма неблагоприятных условиях благодаря хорошему кровоснабжению и устойчивости к инфекции. Таким образом, метод В.П. Филатова необходимо считать одной из важных страниц в истории аутотрансплантации тканей.

Яркой страницей истории мировой трансплантологии является пересадка суставов, которую в 1893 г. открыл своей работой русский врач Ю.Р. Пенский. В клинической практике пересадку суставов и в России, и за рубежом стали проводить лишь через 15-20 лет после исследований Ю.Р. Пенского.

В этот период многие отечественные хирурги стали производить пересадку кожи и фасций (В.Г. Шипачев, 1918; Н.И. Березнеговский, 1924; И.А. Голяницкий, 1924; Ю.Ю. Джанелидзе, 1926; А.Ю. Созон-Ярошевич, 1928; Г.А. Рейнберг, 1929). Широкое применение пересадка фасций получила для закрытия дефектов твердой мозговой оболочки. Так, В.Л. Боголюбов (1923) и Н.Н. Бурденко (1924) вшивали в дефект *dura mater* кусок фасции, взятой с бедра.

Пересадка подкожной жировой ткани и большого сальника также первоначально применялась довольно широко в нейрохирургии для заполнения полостей, образовавшихся в мозговом веществе после удаления опухоли. Пересадка большого сальника (свободного и на питающей ножке) широко и успешно применялась для остановки внутренних кровотечений из поврежденных паренхиматозных органов. Устойчивые позиции завоевала пересадка жировой ткани при реконструктивно-косметических операциях на лице. Так, Н.А. Богораз (1940), осуществляя пластику верхней челюсти и щеки, пересаживал под кожу аутологичный жир, взятый с ягодиц.

Проблема пересадки нервов также всегда интересовала отечественных ученых. Аллопластические пересадки отрезков двигательных нервов, взятых из ампутированных конечностей, производил В.Г. Шипачев (1919-1920). В этот же период П.И. Страдынь (1923) изучал методы свободной пересадки участков аутологичных нервов в дефект чувствительного нерва и получил обнадеживающие результаты. Этим занимался также А.М. Пуссеп, который исследовал возможность использования консервированных кусочков трупных нервов для алло- и ксенотрансплантации.

Важным шагом вперед была работа ростовского хирурга Н.А. Богораза (рис. 2.9), который в 1926 г. произвел аллогенную пересадку щитовидной железы на сосудистой ножке. Эта операция Н.А. Богораза была пятой в мире после трех клинических случаев, описанных Е. Эндерленом, и одного наблюдения Дж. Хотца.

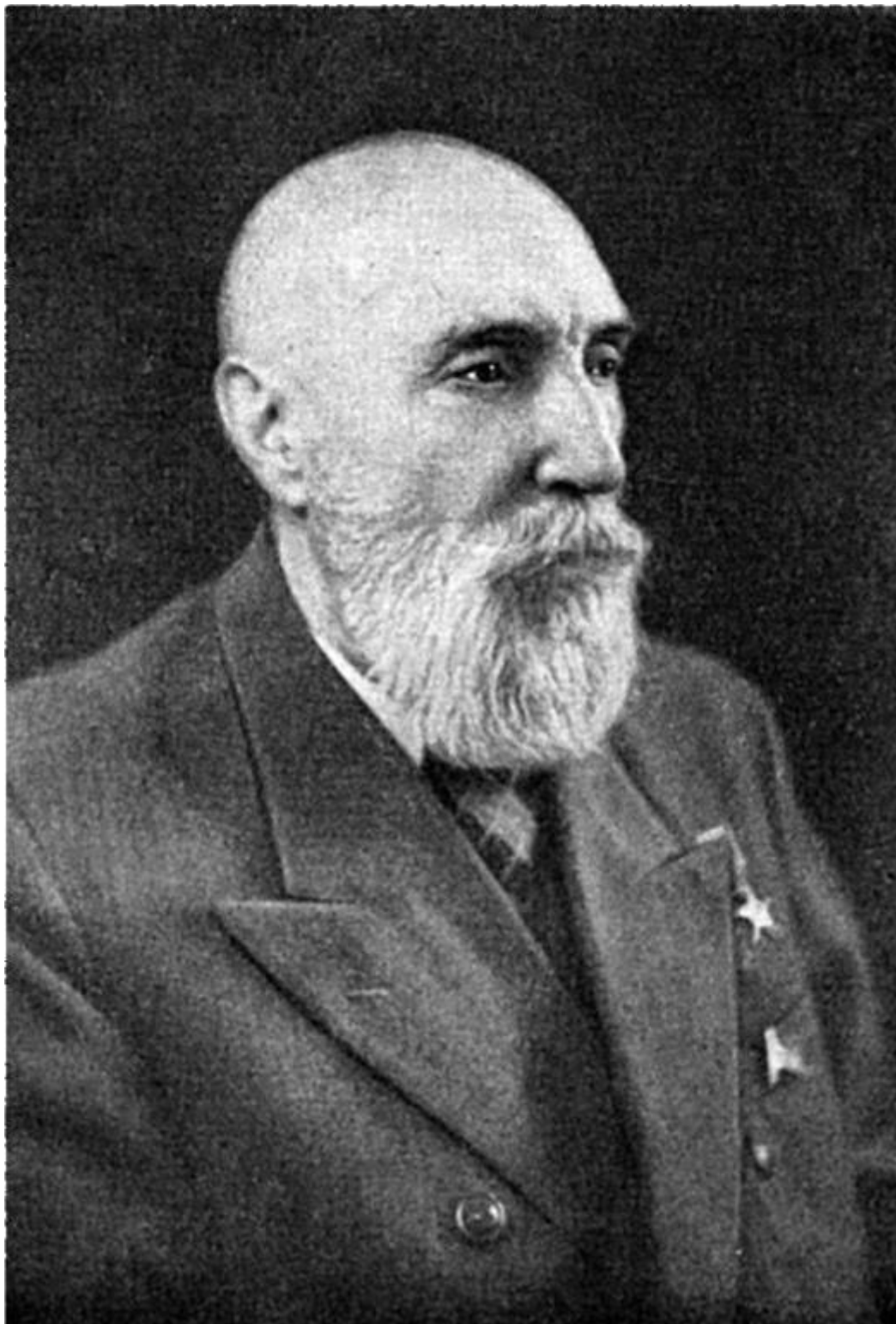


Рис. 2.8. В.П. Филатов (1875-1956)

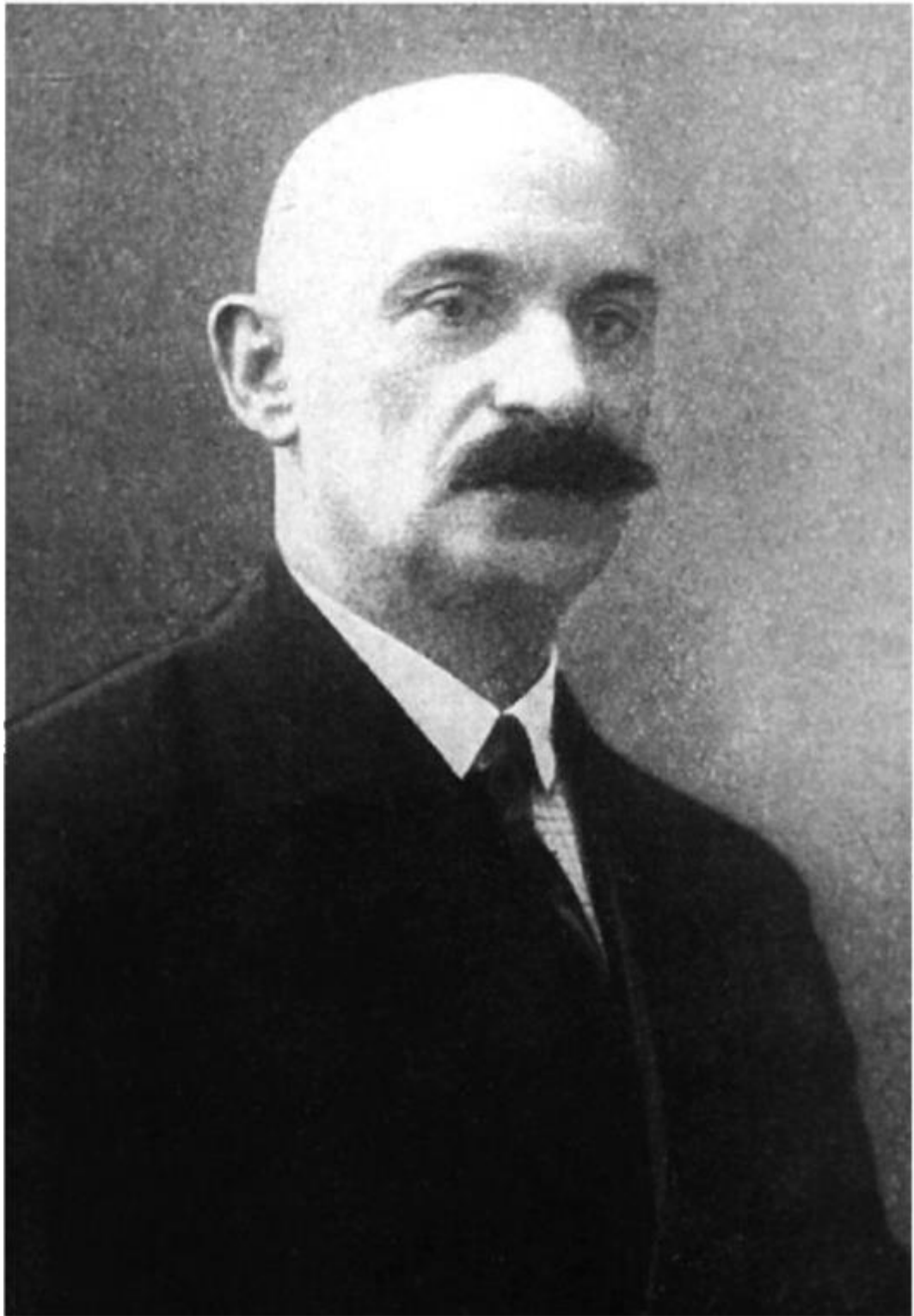


Рис. 2.9. Н.А. Богораз (1874-1952)

Один из самых интересных моментов в операции Н.А. Богораз состоял в том, что он пересади́л 16-летней пациентке карликового роста, страдавшей кретинизмом и гипотиреозом, долю щитовидной железы, удаленную у больной тиреотоксикозом. При этом Н.А. Богораз наложил только один артериальный анастомоз. Хотя пересаженная доля щитовидной железы постепенно рассосалась, пациентка Н.А. Богораз за 6 мес наблюдения не только значительно прибавила в росте, но и проявила явный прогресс в умственных способностях. Таким образом, Н.А. Богораз еще раз наглядно показал, что пересаженный аллогенный орган не только способен жить в организме реципиента, но и в

значительной мере восполнять утраченные функции, в данном случае - недостаточную продукцию гормонов щитовидной железы.

В 1936 г. Н.А. Богораз разработал еще одну оригинальную операцию комбинированной аутоотрансплантации. Используя кожный филатовский стебель и пересадив в него аутологичный реберный хрящ, он произвел полное пластическое восстановление мужского полового члена. Впоследствии на XXIV Всесоюзном съезде хирургов (1938) Н.А. Богораз сообщил о 16 подобных операциях с хорошими отдаленными результатами. Но наиболее эффектными в рассматриваемый период стали работы С.С. Брюхоненко (рис. 2.10), который в 1925-1929 гг. совместно с С.И. Чечулиным осуществил серию своих знаменитых опытов по поддержанию жизни в изолированной от большого и малого круга кровообращения и оживлению сепарированной (полностью отделенной от туловища) головы собаки с помощью изобретенного им аппарата искусственного кровообращения (ИК), названного «автожектором». За разработку метода ИК С.С. Брюхоненко в 1965 г. был удостоен Ленинской премии СССР (посмертно).

Большое значение имели научные исследования В.Н. Шамова, который приступил к исследованию возможности аллогенной пересадки трупных тканей и органов в середине 20-х годов. В качестве одного из объектов изучения В.Н. Шамов и его помощник М.Х. Костюков избрали трупную кровь. В экспериментах кровь бралась у трупов собак через разные сроки после смерти и переливалась животным, которых предварительно обескровливали. На 3-м Всеукраинском съезде хирургов 11 сентября 1928 г. В.Н. Шамов сообщил о результатах этих опытов и в заключительной части своего доклада подчеркнул, что организм после смерти не только продолжает жить в отдельных своих частях, но и может дарить еще живущим дары необычайной ценности - вполне жизнеспособные ткани и органы и тем самым спасать другие живые существа от неминуемой смерти.



Рис. 2.10. С.С. Брюхоненко (1890-1960)



Рис. 2.11. В.Н. Шамов (1882-1962)

Впервые в мире научно обосновав в эксперименте возможность безопасного переливания трупной крови, В.Н. Шамов (рис. 2.11) открыл дорогу к использованию данного метода в клинической практике. Первое переливание трупной крови человеку произвел выдающийся отечественный хирург С.С. Юдин (рис. 2.12). 23 марта 1930 г. С.С. Юдин вместе со своим помощником Р.Г. Сакаяном перелил кровь, взятую из трупа человека, погибшего от черепно-мозговой травмы, пациенту, умиравшему от острой массивной кровопотери. Эффект этой гемотрансфузии оказался разительным, пациент вскоре поправился.

Уже в ближайшие годы новый метод применяли не только в Москве, но и в Ленинграде, Харькове, Тбилиси и других крупных городах СССР. В 1938 г. Наркомздрав СССР утвердил инструкцию по переливанию трупной крови.

Как писали ученики С.С. Юдина Д.А. Арапов и К.С. Симонян (1960), переливание трупной крови дало возможность наиболее ярко доказать, что органы и ткани переживают смерть целого организма. В 1962 г. за разработку и внедрение в практику данного метода В.Н. Шамову и С.С. Юдину была посмертно присуждена Ленинская премия СССР.

В 30-х годах В.П. Филатов впервые широко применил трансплантацию роговицы, взятой от трупа. Откликаясь на требования практики, Бюро ученого медицинского совета Наркомздрава РСФСР 4 марта 1935 г. приняло решение о разработке специальной инструкции по взятию трупной роговицы. 1 декабря 1937 г. такая инструкция была издана, она разрешала врачам-окулистам, работающим в глазных клиниках, изымать глазное яблоко от трупов людей для пересадки роговицы больным, нуждающимся в этой операции. На 2-м съезде офтальмологов Украины (1938) было отмечено, что методика и техника операции пересадки роговицы, благодаря трудам В. П. Филатова, стали доступными каждому опытному офтальмохирургу. Съезд, в частности, счел необходимым легализовать использование трупных глаз во всех союзных республиках.

В рассматриваемый период ученые, разрабатывающие проблемы клинической трансплантологии, сконцентрировали свое внимание на новом объекте - почке. Первую в мире аллотрансплантацию почки в клинической практике осуществил советский ученый Ю.Ю. Вороной 3 апреля 1933 г. Почка, взятая от трупа 60-летнего мужчины через 6 ч после смерти, последовавшей от перелома основания черепа, была пересажена 26-летней пациентке с острой почечной недостаточностью (ОПН), развившейся вследствие отравления сулемой. Почка была пересажена на передне-медиальную поверхность правого бедра в его средней трети на бедренные артерию и вену. С трансплантированной почкой больная прожила 2 сут. Анализируя этот случай, Ю.Ю. Вороной полагал, что такая кратковременная жизнь реципиента и трансплантата отнюдь не компрометирует пересадку почки как метод лечения сулемовых отравлений. Более того, он считал, что в случае гибели первой пересаженной почки следует производить повторную трансплантацию.

В 30-х годах В.П. Филатов впервые широко применил трансплантацию роговицы, взятой от трупа. Откликаясь на требования практики, Бюро ученого медицинского совета Наркомздрава РСФСР 4 марта 1935 г. приняло решение о разработке специальной инструкции по взятию трупной роговицы. 1 декабря 1937 г. такая инструкция была издана, она разрешала врачам-окулистам, работающим в глазных клиниках, изымать глазное яблоко от трупов людей для пересадки роговицы больным, нуждающимся в этой операции. На 2-м съезде офтальмологов Украины (1938) было отмечено, что методика и техника операции пересадки роговицы, благодаря трудам В. П. Филатова, стали доступными каждому опытному офтальмохирургу. Съезд, в частности, счел необходимым легализовать использование трупных глаз во всех союзных республиках.

В рассматриваемый период ученые, разрабатывающие проблемы клинической трансплантологии, сконцентрировали свое внимание на новом объекте - почке. Первую в мире аллотрансплантацию почки в клинической практике осуществил советский ученый Ю.Ю. Вороной 3 апреля 1933 г. Почка, взятая от трупа 60-летнего мужчины через 6 ч после смерти, последовавшей от перелома основания черепа, была пересажена 26-летней пациентке с острой почечной недостаточностью (ОПН), развившейся вследствие отравления сулемой. Почка была пересажена на передне-медиальную поверхность правого бедра в его средней трети на бедренные артерию и вену. С трансплантированной почкой больная прожила 2 сут. Анализируя этот случай, Ю.Ю. Вороной полагал, что такая кратковременная жизнь реципиента и трансплантата отнюдь не компрометирует



пересадку почки как метод лечения сулемовых отравлений. Более того, он считал, что в случае гибели первой пересаженной почки следует производить повторную трансплантацию.

Чрезвычайно важным был факт, который в клинических условиях доказал Ю.Ю. Вороной: почки свежих трупов в состоянии функционировать при их пересадке новому хозяину. По мнению Ю.Ю. Вороного, трупные органы при пересадке человеку не дают какой-либо интоксикации или анафилаксии, а причиной неприжизнения трансплантата является наличие местной мезенхимальной и общей иммунобиологической реакции в форме образования специфических антител. Таким образом, Ю.Ю. Вороному принадлежит двойной приоритет: первая клиническая пересадка почки и первое использование трупной почки для трансплантации в клинической практике.

Тем не менее в 30-х годах как в нашей стране, так и во всем мире преимущественное развитие получила экспериментальная трансплантология. Так, в 1933 г. Ф.К. Манн и соавт. в журнале *Archives of Surgery* опубликовали статью о гетеротопической пересадке аллогенного сердца на сосуды шеи у собак для создания модели денервированного сердца. Авторы пришли к заключению, что главной причиной кратковременного выживания аллотрансплантата сердца являются не технические погрешности в формировании сосудистых анастомозов, а неизвестная пока биологическая реакция реципиента, направленная на отторжение донорского органа.

Большое внимание научной общественности привлекли исследования А.Г. Лапчинского (1940) по аллогенной пересадке конечностей у крыс в условиях парабиоза. По его мнению, у млекопитающих принципиально возможна аллотрансплантация даже такого сложного органа, как конечность. При этом восстановление чувствительности в трансплантате позволяло надеяться и на восстановление функции.

В годы Второй мировой войны исследования по трансплантологии были в значительной степени сокращены. И все же в этот период получил свое принципиальное решение вопрос о создании искусственных органов. В 1943 г. голландский ученый Виллем Кольф (рис. 2.13) сумел воплотить в жизнь идею о возможности удаления из крови шлаков, накапливающихся в ней при почечной недостаточности, путем гемодиализа<sup>1</sup>. Этому способствовали два произошедших незадолго до того события: изобретение целлофана, который В. Кольф использовал в качестве полупроницаемой мембраны, и введение в клиническую практику гепарина натрия (Гепарина\*), предупреждающего свертывание крови в трубках диализного аппарата, который В. Кольф назвал «искусственной почкой».

<sup>1</sup> Первый лабораторный прибор для диализа крови на основе использования полупроницаемой бумажной мембраны создал американский ученый Д. Абель в 1913 г.

Чрезвычайно важным был факт, который в клинических условиях доказал Ю.Ю. Вороной: почки свежих трупов в состоянии функционировать при их пересадке новому хозяину. По мнению Ю.Ю. Вороного, трупные органы при пересадке человеку не дают какой-либо интоксикации или анафилаксии, а причиной неприжизнения трансплантата является наличие местной мезенхимальной и общей иммунобиологической реакции в форме образования специфических антител. Таким образом, Ю.Ю. Вороному принадлежит двойной приоритет: первая клиническая пересадка почки и первое использование трупной почки для трансплантации в клинической практике.

Тем не менее в 30-х годах как в нашей стране, так и во всем мире преимущественное развитие получила экспериментальная трансплантология. Так, в 1933 г. Ф.К. Манн и соавт. в журнале *Archives of Surgery* опубликовали статью о гетеротопической пересадке аллогенного сердца на сосуды шеи у собак для создания модели денервированного сердца. Авторы пришли к заключению, что главной причиной

кратковременного выживания аллотрансплантата сердца являются не технические погрешности в формировании сосудистых анастомозов, а неизвестная пока биологическая реакция реципиента, направленная на отторжение донорского органа.

Большое внимание научной общественности привлекли исследования А.Г. Лапчинского (1940) по аллогенной пересадке конечностей у крыс в условиях парабиоза. По его мнению, у млекопитающих принципиально возможна аллотрансплантация даже такого сложного органа, как конечность. При этом восстановление чувствительности в трансплантате позволяло надеяться и на восстановление функции.

В годы Второй мировой войны исследования по трансплантологии были в значительной степени сокращены. И все же в этот период получил свое принципиальное решение вопрос о создании искусственных органов. В 1943 г. голландский ученый Виллем Кольф (рис. 2.13) сумел воплотить в жизнь идею о возможности удаления из крови шлаков, накапливающихся в ней при почечной недостаточности, путем гемодиализа<sup>1</sup>. Этому способствовали два произошедших незадолго до того события: изобретение целлофана, который В. Кольф использовал в качестве полупроницаемой мембраны, и введение в клиническую практику гепарина натрия (Гепарина\*), предупреждающего свертывание крови в трубках диализного аппарата, который В. Кольф назвал «искусственной почкой».

<sup>1</sup> Первый лабораторный прибор для диализа крови на основе использования полупроницаемой бумажной мембраны создал американский ученый Д. Абель в 1913 г.

Чрезвычайно важным был факт, который в клинических условиях доказал Ю.Ю. Вороной: почки свежих трупов в состоянии функционировать при их пересадке новому хозяину. По мнению Ю.Ю. Вороного, трупные органы при пересадке человеку не дают какой-либо интоксикации или анафилаксии, а причиной неприживления трансплантата является наличие местной мезенхимальной и общей иммунобиологической реакции в форме образования специфических антител. Таким образом, Ю.Ю. Вороному принадлежит двойной приоритет: первая клиническая пересадка почки и первое использование трупной почки для трансплантации в клинической практике.

Тем не менее в 30-х годах как в нашей стране, так и во всем мире преимущественное развитие получила экспериментальная трансплантология. Так, в 1933 г. Ф.К. Манн и соавт. в журнале *Archives of Surgery* опубликовали статью о гетеротопической пересадке аллогенного сердца на сосуды шеи у собак для создания модели денервированного сердца. Авторы пришли к заключению, что главной причиной кратковременного выживания аллотрансплантата сердца являются не технические погрешности в формировании сосудистых анастомозов, а неизвестная пока биологическая реакция реципиента, направленная на отторжение донорского органа.

Большое внимание научной общественности привлекли исследования А.Г. Лапчинского (1940) по аллогенной пересадке конечностей у крыс в условиях парабиоза. По его мнению, у млекопитающих принципиально возможна аллотрансплантация даже такого сложного органа, как конечность. При этом восстановление чувствительности в трансплантате позволяло надеяться и на восстановление функции.

В годы Второй мировой войны исследования по трансплантологии были в значительной степени сокращены. И все же в этот период получил свое принципиальное решение вопрос о создании искусственных органов. В 1943 г. голландский ученый Виллем Кольф (рис. 2.13) сумел воплотить в жизнь идею о возможности удаления из крови шлаков, накапливающихся в ней при почечной недостаточности, путем гемодиализа<sup>1</sup>. Этому способствовали два произошедших незадолго до того события: изобретение целлофана, который В. Кольф использовал в качестве полупроницаемой мембраны, и введение в клиническую практику гепарина натрия (Гепарина\*),

предупреждающего свертывание крови в трубках диализного аппарата, который В. Кольф назвал «искусственной почкой».

<sup>1</sup> Первый лабораторный прибор для диализа крови на основе использования полупроницаемой бумажной мембраны создал американский ученый Д. Абель в 1913 г.

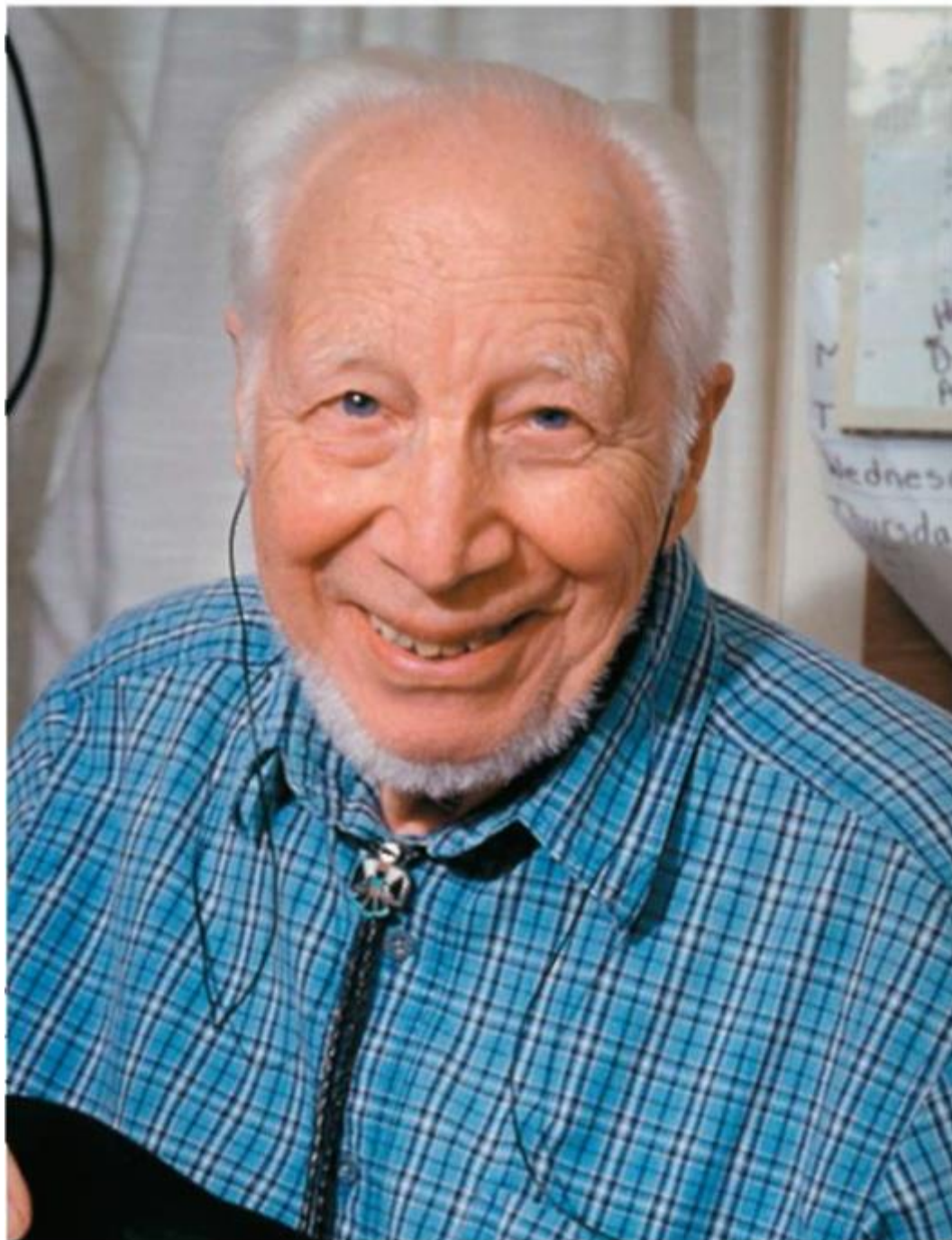


Рис. 2.13. Виллем Кольф (1911-2009)

17 марта 1943 г. искусственная почка впервые была применена для лечения больного уремией.

Изобретение В. Кольфа сыграло огромную роль в развитии проблемы пересадки почки, так как хронический гемодиализ давал возможность надолго продлевать жизнь пациентам с уремией, что позволяло многим из них дожидаться трансплантации донорского органа. Виллем Кольф построил несколько экземпляров аппарата «искусственная почка» и предоставил их на испытание в больницы Великобритании,

Канады и США. Для дальнейшего распространения метода гемодиализа много сделала группа ученых, работавших в Гарварде, а сам аппарат был значительно усовершенствован в Бостоне (США).

В период между 1925 и 1945 гг. ученые постепенно утвердились во мнении о том, что пересаживаемые аллогенные ткани и органы содержат антигены - белки, которые вызывают иммунную реакцию в организме реципиента, характеризующуюся выработкой антител, специфических по отношению к трансплантированным антигенам и вызывающих реакцию отторжения чужеродной ткани или органа. Стало также более или менее понятно, что успешный результат аллотрансплантации в виде надежного приживания трансплантата можно попытаться получить тремя способами:

- 1) пересадкой ткани в такое положение, чтобы переносимые кровью антитела ее не достигали;
- 2) снижением антигенных свойств пересаживаемой ткани;
- 3) изменением иммунной системы организма реципиента с целью подавления выработки антител.

Именно третий способ, впоследствии получивший название иммуносупрессии, оказался самым действенным и перспективным.

В первые годы после окончания Второй мировой войны научные исследования в области трансплантологии возобновились с новой силой. Важно, что в этот период постепенно стал исчезать наблюдавшийся ранее большой разрыв между лабораторными и клиническими исследованиями.

В 40-50-е годы трансплантационная иммунология, начало которой положили широко известные работы И.И. Мечникова по клеточному иммунитету, добилась больших успехов благодаря исследованиям Ф.М. Бернета из Мельбурна (Австралия) и П. Медавара из Оксфорда (Англия). Эти ученые посвятили свои исследования главной биологической проблеме трансплантологии - выяснению механизма, с помощью которого чужеродный белок-антиген вызывает в организме реципиента особую реакцию ретикуло-эндотелиальной системы, ответственной за выработку специфических антител.

В этот период внимание исследователей вновь привлекла проблема консервации тканей и органов. В октябре 1946 г. в Ленинградском институте переливания крови впервые в СССР была создана специальная лаборатория консервирования тканей (фактически первый банк тканей), где изучали методы консервации трупной крови, кожи, жира, мышечной и мозговой тканей, затем (1951-1953) сальника, печени, почек, костного мозга, селезенки и эндокринных органов, а с 1954 г. - костной и хрящевой ткани.

Подобные лаборатории были также созданы в Москве - в Центральном институте травматологии и ортопедии (1955) и Институте скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (1956), Ростове-на-Дону (1957), Киеве (1958), Харькове (1959) и других городах. Специальным приказом министра здравоохранения СССР (1959) было предусмотрено расширение работ по консервированию и пересадкам органов и тканей, в том числе организация лабораторий консервирования тканей при 20 научно-исследовательских институтах переливания крови, травматологии и ортопедии. Все эти инновации сыграли большую роль в практическом внедрении методов трансплантологии, так как позволяли клиницистам постоянно расширять возможности применения пересадок тканей.

Широкое развитие восстановительной хирургии в нашей стране в рассматриваемый период и связанное с этим применение в клинической практике методов трансплантологии обусловили появление новых исследований в области пересадки мужских половых желез. Теперь уже преимущественно пользовалась истинная органная трансплантация, то есть пересадка с соединением кровеносных сосудов, дававшая гораздо

более продолжительный клинический эффект. Одним из первых произвел аллотрансплантацию трупного яичка на сосудистой ножке Т.Е. Гнилорыбов (1946).

Т.Е. Гнилорыбов (рис. 2.14) предложил пересаживать яичко на переднюю поверхность бедра, а семенную артерию трансплантата соединять с глубокой артерией бедра реципиента. Клинический опыт показал целесообразность этой методики: к 1952 г. Т.Е. Гнилорыбов произвел уже 18 подобных операций.



Рис. 2.14. Т.Е. Гнилорыбов (1901-1970)

Новый этап в экспериментальной трансплантологии открыл выдающийся российский ученый В.П. Демихов (рис. 2.15), который в 1946 г. осуществил свои первые операции пересадки аллогенного сердца и второго сердца вместе с легким в грудную клетку собаки. О способах аллотрансплантации сердца и легких в грудную полость В.П. Демихов сообщил на 1-й Всесоюзной конференции по торакальной хирургии (1947). Доклад В.П. Демихова получил высокую оценку председателя конференции академика АМН СССР А.Н. Бакулева, который охарактеризовал эти опыты как большое достижение советской медицины. Следует отметить, что зарубежные ученые начали изучать проблему ауто- и аллотрансплантации легких и производить подобные эксперименты значительно позже - в 50-х годах XX в.

25 декабря 1951 г. В.П. Демихов добился выдающегося успеха, он провел первую в истории экспериментальную ортотопическую аллотрансплантацию сердца, проработавшего в новых условиях несколько часов. Однако отрицание В.П. Демиховым значения проблемы иммунологической несовместимости при аллогенной пересадке органов в определенной мере снижало ценность его экспериментов. Так, В.П. Демихов неоднократно заявлял о том, что решающим моментом в гибели аллотрансплантата является не тканевая несовместимость, а причины патофизиологического порядка (тромбоз сосудов и нарушение кровообращения в пересаженном органе, развитие инфекционных осложнений и т.п.).

Одновременно с исследованиями по аллотрансплантации сердца в 1949 г. В.П. Демихов начал работы по пересадке головы одного животного другому с целью изучения нейрогуморальных взаимосвязей головного мозга собаки-донора и организма собаки-реципиента. Первую успешную операцию подобного рода В.П. Демихов осуществил совместно с В.М. Горяиновым в 1954 г. Был разработан оригинальный способ пересадки головы щенка вместе с верхней половиной туловища и передними конечностями на шею его матери. Легкие и сердце щенка удаляли, а дугу аорты соединяли с сонной артерией собаки-реципиента, верхнюю полую вену - с яремной веной. В результате такой операции пересаженная голова сохраняла свои функции, а головной мозг - присущие ему рефлексy. К сожалению, длительного функционирования трансплантата не удалось получить ни разу, хотя В.П. Демихов повторял эти эксперименты до начала 60-х годов. Необходимо отметить, что подобные пересадки второй головы в 50-х годах также производил мексиканский ученый С. Ланца в экспериментах на утках, но их результаты по понятным причинам были такими же, как у В.П. Демихова.

Можно сказать, что современная эра клинической трансплантации началась в середине XX в. К 1950 г. в США был готов к использованию усовершенствованный аппарат «искусственная почка», а получившие распространение в этот период методы переливания крови и антибиотикотерапии сделали более безопасными сложные хирургические операции. 31 марта 1951 г. в Бостоне (США) хирург Скола впервые пересадил 37-летнему больному хроническим гломерулонефритом, находящемуся на гемодиализе, аллогенную почку, удаленную у пациента, страдавшего раком нижней трети мочеочника. Обе операции были выполнены одновременно в двух операционных, время ишемии почечного трансплантата составило 70 мин. К сожалению, эта операция закончилась отторжением трансплантата, и реципиент умер через 5 нед от прогрессирования почечной недостаточности, несмотря на проведение повторных сеансов гемодиализа. Тем не менее путь для клинической пересадки почки был открыт, и в ближайшие годы в США было сделано 15 трансплантаций аллогенных почек без применения иммуносупрессии.

Этот первоначальный опыт позволил получить дополнительные и весьма важные данные о том, что для достижения приемлемого качества жизни и более или менее длительного выживания почечного аллотрансплантата (ПАТ) у реципиента необходимо удалять собственные почки, пораженные гломерулонефритом (ГН). В противном случае

остается высоким риск осложнений реноваскулярной гипертензии, причем артерии пересаженной почки в этих условиях быстро подвергаются склерозу.

Следующее знаменательное событие произошло 23 декабря 1954 г., когда Джозеф Мюррей (Нобелевский лауреат 1991 г.) в Бостоне (США) выполнил первую в мире успешную пересадку почки больному хроническим ГН от живого родственного донора - гомозиготного (однойцевого) близнеца. Донор и реципиент совпадали по группе крови. Одновременная операция по изъятию почки у донора и ортотопическая трансплантация ее реципиенту прошли успешно. Через 6 мес после трансплантации у реципиента были удалены собственные почки ввиду прогрессирования реноваскулярной гипертензии, и вскоре он был выписан из клиники вполне здоровым. С тех пор родственная трансплантация почек стала быстро распространяться в клинической практике.

В 50-х годах XX в. группой ученых из разных стран (Ж. Дассе - Париж, Р. Пайн - Стэнфорд, Дж. Ван Род - Лейден) был открыт человеческий комплекс антигенов гистосовместимости (HLA). Большое значение этих исследований для трансплантологии было по достоинству оценено только в 1983 г., когда за работы по тканевому типированию Ж. Дассе был удостоен Нобелевской премии.

В нашей стране важную роль в развитии трансплантационной иммунологии сыграли исследования Н.Н. Жукова-Вережникова. Были намечены пути преодоления иммунологического барьера в виде разработки единой схемы проб на совместимость тканей донора и реципиента с учетом различных антигенов, а также воздействия на организм реципиента с целью подавления иммунологической сопротивляемости или создания иммунологической толерантности.

В 1960 г. увидели свет монографии В.П. Демикова «Пересадка жизненно важных органов в эксперименте» и А.Н. Филатова и соавт. «Пересадки и замещения тканей и органов». Эти весьма ценные книги на долгие годы стали настольными руководствами для отечественных и зарубежных ученых, занимающихся проблемой пересадок органов и тканей.

В 60-е годы методы трансплантации тканей получили большое распространение в практике отечественного здравоохранения. В разных городах хирурги использовали аллотрансплантацию роговицы, кожи, костей, сухожилий, костного мозга и других тканей, причем все более явное преимущество отдавали пересадкам трупного материала. Чтобы удовлетворить потребности практических хирургов, Министерство здравоохранения СССР решило организовать специальные отделения по заготовке трупных органов и тканей. Об этом говорилось в приказе министра здравоохранения СССР № 2 от 2 января 1962 г. В приложении к приказу была приведена «Временная инструкция по заготовке трупных тканей». В ней говорилось о правилах взятия трупного материала. Министерство здравоохранения СССР обязало также органы судебно-медицинской экспертизы не чинить препятствий и помогать врачам в заготовке трупного материала для научных и лечебных целей. Принятые меры имели важное значение, так как помогли наладить деятельность банков трупных тканей и способствовали еще большему распространению трансплантации тканей и органов в нашей стране.

Весьма существенно, что значительное число производившихся отечественными трансплантологами пересадок в эксперименте и клинической практике носили характер классической органной трансплантации.

В середине 60-х годов в нашей стране произошел качественный сдвиг в клинической трансплантологии. Проводившиеся в различных клиниках и лабораториях исследования по пересадке жизненно важных органов дали свои плоды. В апреле 1965 г. в НИИ клинической и экспериментальной хирургии МЗ РСФСР Б.В. Петровский (рис. 2.16) выполнил первую в стране успешную родственную трансплантацию почки. Вслед за Б.В.



Петровским подобные операции начали производить Г.М. Соловьев, Н.А. Лопаткин, Ю.М. Лопухин, В.И. Шумаков. В 1971 г. все эти ученые за разработку и внедрение в клиническую практику пересадки почки были удостоены Государственной премии СССР.

В 1966 г., выступая на научной конференции в г. Рязани, министр здравоохранения СССР Б.В. Петровский сказал: «Мы присутствуем в самом начале развития трансплантации органов - направления, которому суждено большое будущее. Вслед за пересадкой почки, без сомнения, будет осуществлена и пересадка других жизненно важных органов - таких органов, как печень, кишечник, а возможно, и сердце».



Рис. 2.16. Б.В. Петровский (1908-2004)



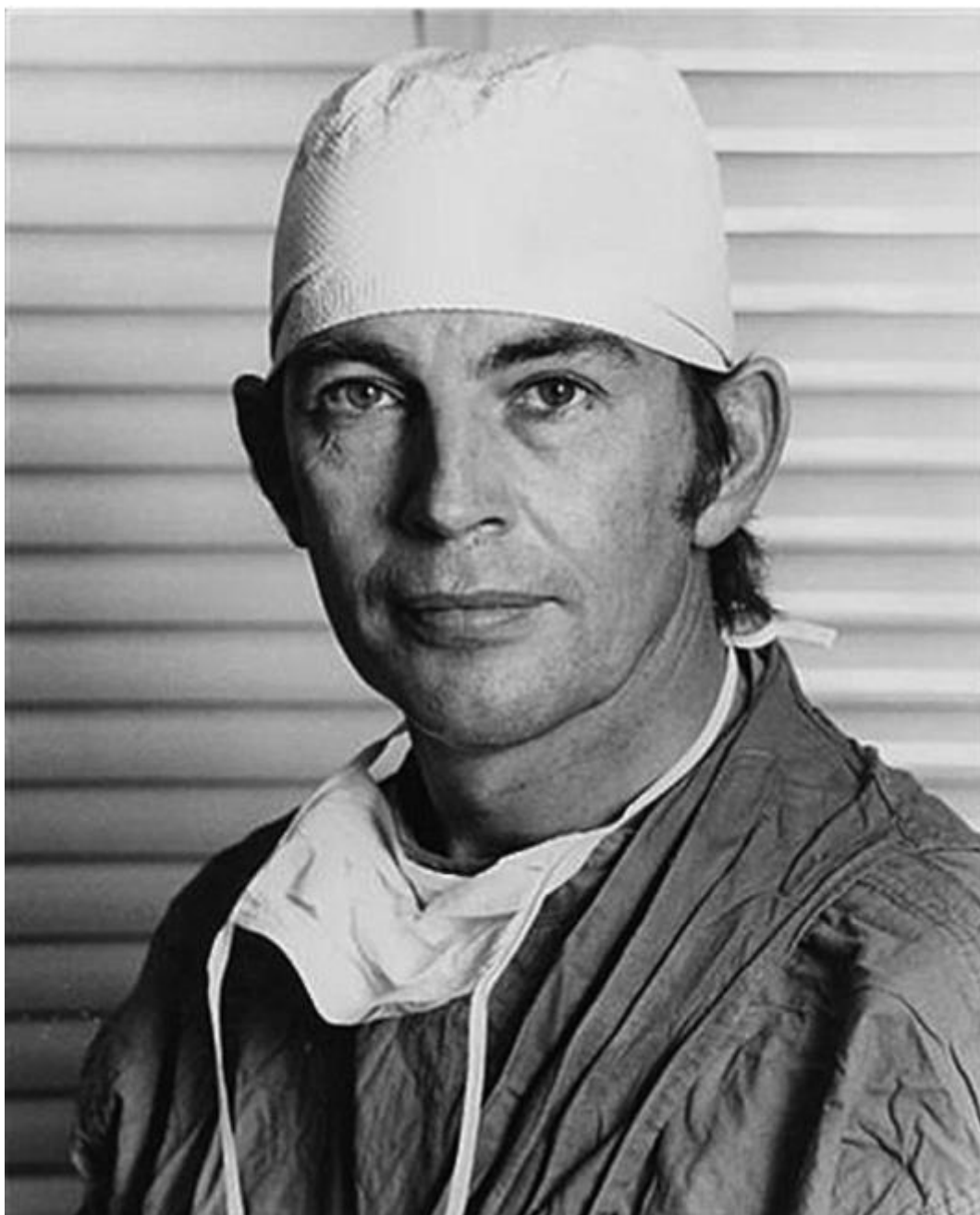


Рис. 2.17. Кристиан Барнард (19222001)

В это время за рубежом процесс развития клинической трансплантологии происходил еще более интенсивно. Наряду с пересадками почек в 60-е годы были произведены первые пересадки печени (Т. Starzl, 1963), легких (J. Hardy, 1963), поджелудочной железы (R. Lillihei, 1966). В 1964 г. впервые в клинической практике была осуществлена гетеротопическая пересадка печени, когда собственная печень не удаляется, а трансплантат помещается в брюшную полость (Р. Naqihara). К 1967 г. в различных странах было произведено более 30 аллотрансплантаций печени.

Наиболее зримое выражение прогресс трансплантологии получил в клинической пересадке сердца. 3 декабря 1967 г. Кристиан Барнард (рис. 2.17) в Кейптауне (ЮАР) впервые в мире выполнил трансплантацию сердца от человека человеку<sup>1</sup>. Реципиентом был 54-летний Луис Вашкански, страдавший сахарным диабетом (СД), тяжелой коронарной болезнью сердца и постинфарктной аневризмой левого желудочка с развитием терминальной стадии сердечной недостаточности, а донором - 25-летняя женщина, погибшая в результате черепно-мозговой травмы. Через 5 дней после операции

пациент стал чувствовать себя значительно лучше, он свободно и спокойно дышал, у него исчезли симптомы сердечной недостаточности. На 12-й день больному было позволено встать с постели, но в это время у него началась сливная пневмония, и, несмотря на интенсивное лечение, на 18-й день после операции Луис Вашкански скончался. Но 2 января 1968 г. К. Барнард сделал вторую, уже вполне успешную, трансплантацию сердца.

<sup>1</sup> Первую ксенотрансплантацию сердца от шимпанзе человеку выполнил в 1964 г. американский ученый Д. Харди. Операция закончилась неудачно, что с современных позиций представляется вполне закономерным.

На этот раз его пациент Филипп Блайберг прожил с пересаженным сердцем 594 дня. Необходимо отметить, что К. Барнард долго готовился к этой операции. В рамках специальной государственной программы все члены трансплантационной бригады К. Барнарда прошли обучение в лучших лабораториях и клиниках мира, а сам К. Барнард посетил все трансплантационные центры, работавшие в этом направлении. Интересно, что в 1963 г. К. Барнард приезжал в СССР специально для того, чтобы ознакомиться с методиками пересадки сердца, разработанными В.П. Демиховым. Однако свою первую трансплантацию сердца К. Барнард сделал не по В.П. Демихову (с раздельным сшиванием больших сосудов), а по более простой методике американских ученых Н. Шамвэя (рис. 2.18) и Р. Лауэра, соединив предсердия донорского сердца с остатками собственных предсердий реципиента, сохранных в области устьев полых и легочных вен.

Огромное значение работы К. Барнарда состояло в том, что он первым сломал почти непреодолимый психологический барьер, стоявший перед хирургами. Многие исследователи в разных странах мира ко времени выполнения К. Барнардом первой пересадки сердца были технически готовы осуществить эту операцию в клинической практике, но не решались или не имели возможности сделать это по ряду причин, в том числе - морально-этического плана.

Операция К. Барнарда сразу получила сенсационную известность, положив начало неудержимой волне пересадок сердца, которых особенно много было сделано в 1968 г. Так, на 1 марта 1969 г. в мире было выполнено 122 трансплантации сердца с общей летальностью около 80%, что было связано в основном с неумением эффективно бороться с реакцией отторжения трансплантата. Наибольший личный опыт таких операций накопили Д. Кули, М. Бекей, Н. Шамвэй и К. Барнард.

В СССР первая пересадка сердца человеку была осуществлена 4 ноября 1968 г. А.А. Вишневым (рис. 2.19) в клинике госпитальной хирургии ВМА им. С.М. Кирова в Ленинграде.



Рис. 2.18. Норман Шамвэй (1923-2006)



Рис. 2.19. А.А. Вишневский (1906-1975)

Сердце погибшей от черепно-мозговой травмы 19-летней девушки А.А. Вишневский пересадил 25-летней пациентке, страдавшей ревматическим пороком сердца и тяжелой сердечной недостаточностью, но через 33 ч после операции больная умерла. Эта первая в нашей стране аллотрансплантация сердца была уже примерно 90-й в мире. Еще две попытки Г.М. Соловьева (1971) и В.И. Бураковского (1983) были также неудачными. После этих безуспешных случаев внимание отечественных кардиохирургов и трансплантологов сосредоточилось преимущественно на разработке искусственного сердца, и они не приняли участия в «трансплантационном буме», так как считали, что время для широкого внедрения в клиническую практику пересадки сердца еще не наступило.

Тем не менее исследования по клинической трансплантации жизненно важных органов за рубежом продолжались с нарастающей силой. В 1968 г. Д. Кули в Хьюстоне (США) выполнил первую в мире пересадку сердечно-легочного комплекса, однако пациент умер через 24 ч после операции. Первая успешная трансплантация легкого (без иммуносупрессии) больному силикозом была выполнена в Генте бельгийским хирургом Ф. Деромом в 1968 г. - пациент прожил после этой операции 10 мес. В 1974 г. К. Барнард и Д. Лесман выполнили две пересадки второго донорского сердца для обхода собственного больного сердца, повторив одну из схем В.П. Демихова.

В этот период в нашей стране произошли два знаменательных события. В 1967 г. Академия медицинских наук СССР организовала лабораторию по пересадке органов и тканей (руководитель В.В. Кованов), в которой изучались вопросы преодоления тканевой несовместимости, разрабатывались способы консервирования тканей и органов. В 1969 г. в системе АМН СССР было создано первое в мире специализированное научно-исследовательское учреждение - Институт трансплантации органов и тканей (ныне - НИИ трансплантологии и искусственных органов Минздрава РФ), которое возглавил ученик академика Б.В. Петровского профессор Г.М. Соловьев (рис. 2.20). Было решено возложить на Институт трансплантации органов и тканей АМН СССР такие задачи, как разработка методов оценки совместимости тканей, подавления иммунологической несовместимости, разработка хирургической тактики и техники пересадки различных органов и тканей, послеоперационного ведения больных с пересаженными органами и путей продления жизни реципиентов, консервирования органов и тканей, содействие развитию исследований в области трансплантации органов и тканей в стране.

Наибольшее распространение в СССР в 60-70-х годах получила трансплантация почки. Так, к 1973 г. в стране было произведено около 500 подобных операций (235 трансплантаций выполнено в клинике Б.В. Петровского). Примерно 25-30% случаев из общего количества пересадок составили трансплантации почки от живого родственного донора, а 70-75% - от трупа. Максимальные сроки жизни этих больных составили 8,5 лет для родственной почки и 7 - для трупной. В тот период в СССР в крупных городах страны действовало 12 центров пересадки почки. Центры пересадки почки создавались в едином комплексе с лабораториями гемодиализа, и в описываемый период уже функционировали 12 таких лабораторий. Также был организован Всесоюзный центр консервации и типирования органов. В Институте клинической и экспериментальной хирургии МЗ СССР были разработаны и внедрены в клиническую практику методы консервации трупной почки в сроки до 33 ч. Создан ряд аппаратов для хранения и определения жизнеспособности органов перед их пересадкой. Это позволило начать пересылку консервированных почек в другие города страны.

В начале освоения методики клинической трансплантации почки результаты операции были весьма посредственными: более одного года пересаженные почки функционировали только у 25-30% больных, а послеоперационная летальность среди реципиентов достигала 40%.

Значительный прогресс наступил, когда в 1976 г. появился новый иммуносупрессивный препарат циклоспорин А, который совершил настоящую революцию в трансплантологии. В нашей стране этот препарат был принят к использованию в 1984 г., что позволило значительно улучшить отдаленные результаты трансплантации органов.

Отмеченные успехи в трансплантации почек явились стимулом для прогресса других разделов трансплантологии, например пересадки эндокринных желез. Иммунодефицитные состояния успешно лечили с помощью трансплантации тимуса и грудины Ю.М. Лопухин, Ю.И. Морозов, Р.В. Петров. Современный этап пересадки эндокринных органов озаменовали работы И.Д. Кирпатовского, выполненные на кафедре

оперативной хирургии Университета дружбы народов. И.Д. Кирпатовский и его сотрудники стали производить трансплантацию яичек на основе тех же иммунологических принципов, которые так успешно использовали трансплантологи при пересадке почки: осуществляли оптимальный подбор пар «донор-реципиент», применяли иммуносупрессивную терапию. Все это значительно улучшило результаты эндокринной трансплантации. В 1979 г. И.Д. Кирпатовский разработал оригинальный метод пересадки трупного гипофиза. Получили признание и другие новые операции - сочетанная пересадка гипофиза и гонад и пересадка гипофиза с ядрами гипоталамуса для лечения тяжелых форм несахарного мочеизнурения.

В этот период в НИИ клинической и экспериментальной хирургии (ВНИИКиЭХ) МЗ СССР под руководством Б.В. Петровского наряду с крупнейшим в стране центром трансплантации почек начали функционировать исследовательские группы по изучению проблемы создания искусственных органов, прежде всего - искусственного сердца (работу над ним с 1966 г. вела группа, возглавляемая В.И. Шумаковым). С этого времени началась работа по созданию систем частичной и полной замены сердца (насосы-баллончики, искусственные желудочки сердца), проводились эксперименты на животных (телятах, собаках). В 1969 г. во ВНИИКиЭХ создан отдел трансплантации и искусственных органов, возглавить который Б.В. Петровский поручил В.И. Шумакову.

В один из своих официальных визитов в США в 1971 г. министр здравоохранения СССР Б.В. Петровский при встрече с известным кардиохирургом Майклом Бекей предложил объединить усилия ученых двух стран в изучении проблем, связанных с разработкой искусственного сердца. В результате в 1972 г. состоялось подписание Межправительственного советско-американского соглашения по разработке искусственного сердца. Этот документ дал мощный импульс дальнейшим научным разработкам систем механической поддержки кровообращения.

В нашей стране были развернуты приоритетные исследования в области физиологического и математического моделирования системы кровообращения, разработки методов и систем автоматического управления работой искусственного сердца. К решению этих проблем были привлечены специалисты ряда научных и технических центров страны (Институт проблем управления РАН, ОКБ имени П.О. Сухого, МЗЭМА и др.). В результате были созданы прототипы насосов новой конструкции, первые отечественные кардиостимулятор и кардиомассажер, а также первые пневмоприводы искусственного сердца. Впервые был предложен алгоритм управления искусственным сердцем на основе разработанной математической модели системы кровообращения.

Важным событием для последующего прогресса трансплантологии было юридическое оформление концепции критериев мозговой смерти. В 1968 г. в Медицинской школе Гарварда эти критерии были определены, и с 1970 г. забор органов у доноров с мозговой смертью стал рутинной процедурой в большинстве стран мира.

В 70-х годах XX столетия трансплантация тканей получила свое второе рождение в новом научном направлении - микрохирургической аутооттрансплантации и реплантации. Уникальная возможность перенести функционирующую ткань или анатомическое образование с полноценным восстановлением кровоснабжения и всех видов иннервации обеспечивала благоприятные результаты в виде полного восстановления утраченных функций. Важно, что микрохирургическая аутооттрансплантация с восстановлением жизнедеятельности пересаженной ткани или органа оказалась возможной практически в любой анатомической области человеческого тела.

Исследования по различным проблемам трансплантологии продолжали проводиться более чем в 100 научно-исследовательских учреждениях нашей страны. В этот период интересным направлением трансплантации тканей (своеобразной «клеточной

трансплантацией») стали проводившиеся в НИИ трансплантации органов и тканей работы (1976-1980) по пересадке островковых клеток ПЖ для лечения СД, а также осуществлявшиеся во II Московском медицинском институте исследования (1977-1980) по пересадке изолированных гепатоцитов.



Рис. 2.21. В.И. Шумаков (1931-2008)

Главным научным учреждением оставался НИИ трансплантации органов и тканей АМН СССР, во главе которого в 1974 г. встал известный кардиохирург и трансплантолог академик В.И. Шумаков (рис. 2.21). С июня 1978 г. институт переименован в НИИ трансплантологии и искусственных органов (НИИТиО) МЗ СССР. В это время за рубежом уже широко и с большим успехом выполнялись пересадки не только сердца, но и комплексов жизненно важных органов. Отечественные трансплантологи приступать к пересадкам сердца пока не могли, так как в этот период в нашей стране еще отсутствовали



точные правовые основы, обеспечивающие возможность констатации СМ и забора трупных органов, что тормозило развитие трансплантации сердца, печени, легких.

Такое отставание в клинической трансплантологии, наблюдавшееся в СССР, было более чем досадным, если учесть наши исторические приоритеты в трансплантации тканей и органов, наличие крупных научных школ и хорошо подготовленных специалистов. Прорыв обозначился только в 1986 г., когда президиум АМН СССР обсудил вопрос о современном состоянии проблемы пересадки сердца и других жизненно важных органов. Решающим стало издание Минздравом СССР приказа № 236 от 17 февраля 1987 г. и Временной инструкции по констатации смерти на основании диагноза «СМ», в результате чего были созданы условия для осуществления пересадки сердца. 12 марта 1988 г. академик В.И. Шумаков провел первую в нашей стране успешную аллотрансплантацию сердца.

В феврале 1990 г. произошло еще одно важное событие. Бригадой хирургов Российского научного центра хирургии во главе с профессором А.К. Ерамишанцевым (рис. 2.22) выполнена первая в стране ортотопическая трансплантация печени (ОТП) 37-летней пациентке, страдавшей билиарным циррозом печени. Итоги первых лет работы позволили сформулировать ряд положений, особенно важных для развития данной проблемы. Обширный детский контингент больных, нуждающихся в трансплантации печени, стимулировал развитие специальных педиатрических программ.

В связи с отсутствием возможности получения трупных трансплантатов малых размеров ученые обратили свой интерес к трансплантации детям части печени от живого родственного донора, которая успешно развивается в России, США, Японии, Германии.

В 1992 г. принят Закон РФ «О трансплантации органов и тканей человека». В соответствии с этим законом и принципами ВОЗ изъятие органа у донора возможно, если он находится с реципиентом в генетической связи. В 1997 г. в Москве организован Московский центр по забору и типированию трупных органов. На него возложена ответственность за тканевое типирование доноров и реципиентов, а также за распределение трупных органов среди трансплантационных центров.

Сегодня хорошо освоены операции трансплантации кожи, костей, суставов, артерий, вен, сердечных клапанов, роговицы, почки, печени, сердца, тонкой кишки, легких, ПЖ. В 1998 г. впервые была успешно пересажена кисть руки. Среди недавних достижений можно отметить первую трансплантацию части лица во Франции в 2005 г. и трансплантацию пениса в Китае в 2006 г. Мировым лидером по трансплантациям являются США: здесь на 1 млн жителей ежегодно проводится 52 трансплантации почки, 19 - печени, 8 - сердца.

Тем не менее главной проблемой современной трансплантологии остается преодоление тканевой несовместимости. Как неоднократно подчеркивал академик В.И. Шумаков, от хорошо выполненной хирургической операции зависит только 10% успеха трансплантации, а 90% зависит от правильного лечения.

К решению проблемы тканевой несовместимости ученые пытаются подступиться разными путями. Так, в июне 2008 г. профессор П. Макиарини в одной из клиник Барселоны провел первую пересадку человеческой трахеи, инкубированной вместе со стволовыми клетками реципиента.





Рис. 2.22. А.К. Ерамишанцев (1938-2009)

Таким образом, история становления и развития трансплантологии, превращения ее в важную и самостоятельную научную дисциплину подтверждает непрерывность прогресса медицинской науки, имеющего свои объективные закономерности и подчиняющегося требованиям клинической практики. При всей неповторимости индивидуальных путей, которыми шли многие ученые-энтузиасты, и кажущейся случайности ряда важных открытий необходимо подчеркнуть, что когда-то считавшаяся фантастической идея о замене больных органов здоровыми стала одной из реалий нашего времени. Благодаря огромным усилиям ученых разных стран, путем осуществления длительных и трудоемких экспериментальных и клинических исследований получены

результаты, которые дают возможность спасти или значительно продлевать жизнь многим тысячам людей, страдающих тяжелыми неизлечимыми заболеваниями. Прогрессивная и благородная деятельность ученых-трансплантологов постоянно развивается и совершенствуется, она направлена на поиск новых путей эффективного восстановления резко сниженных или утраченных функций человеческого организма путем пересадки донорских органов и тканей и основана на использовании огромного опыта, накопленного предшествующими поколениями ученых и врачей.

### **ГЛАВА 3. ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ**

Новые сверхсложные методы диагностики и лечения, созданные за последние десятилетия, позволяют значительно продлевать жизнь человеку, но при этом они могут порождать целый ряд вопросов биоэтического, правового, социального и экономического характера. В этом смысле в трансплантологии, как ни в какой другой области клинической медицины, сфокусирован целый комплекс различных проблем подобного рода. Изъятие органов от одного человека и пересадка их другим людям всегда вызывала более или менее выраженное чувство неприятия среди населения, что связано с недопониманием сущности проблемы трансплантации органов и тканей, которое, к сожалению, до сих пор наблюдается и среди некоторых членов медицинского сообщества.

Клиническая трансплантология, едва успев сделать свои первые шаги, стала широко оперировать такими новыми понятиями, как «СМ», «информированное согласие на изъятие органов», «подбор донора», «дарение органов» и др. Практика трансплантации жизненно важных органов стала стремительно обгонять процесс формирования соответствующих юридических, морально-этических, социальных, религиозных норм, которые могли бы не только регулировать, но и обеспечивать дальнейшее развитие этого важного научного и клинического направления. Необходимость создания подобных норм стала обсуждаться особенно остро после первой пересадки сердца, осуществленной К. Барнардом в 1967 г. На этом фоне возникли и другие актуальные вопросы, без решения которых не могла развиваться клиническая трансплантология. Так, уже к концу 70-х годов XX в. начали выявляться трудно решаемая проблема дефицита донорских органов (прежде всего - сердца) и связанный с ней комплекс правовых, организационных и этических вопросов. По этому поводу выдающийся американский кардиохирург Michael DeBakey в 1983 г. писал, что главными проблемами этического и политического плана, порожденными уникальной и быстро развивающейся технологией, - пересадкой сердца, являются проблемы распределения донорских органов и снабжения ими трансплантационных центров.

Эти и другие насущные проблемы трансплантологии широко обсуждались не только в научной медицинской печати, но и в гуманитарной сфере, причем высказать свое далеко не всегда компетентное мнение спешили философы, юристы, законодатели, политики, богословы, культурологи, экономисты, социологи, не говоря уже о средствах массовой информации, которые волей или неволей сыграли большую роль в формировании негативного облика как врачей-трансплантологов, так и всей трансплантологии в глазах общества. В значительной мере подобные дискуссии были основаны на традиционном обывательском страхе быть заживо похороненным, корни которого идут из глубокой древности. К этому страху прибавился и другой - быть заживо «разобраным» на органы, причем в возбуждении и культивировании такого страха особенно сильно «постарались» средства массовой информации.

В этой связи необходимо отметить, что крупнейший российский хирург-трансплантолог академик В.И. Шумаков неоднократно призывал общественное мнение повернуться лицом к трансплантологии, потому что из-за своего отрицательного к ней отношения оно каждый день и час лишает права на жизнь кого-то из своих сограждан. Эта

проблема в нашей стране стоит особенно остро - необходима настойчивая и длительная подготовка широкой (в том числе медицинской) общественности к правильному восприятию вопросов, связанных с пересадкой органов, так как информированность и врачей, и населения в этой области до сих пор оставляет желать лучшего.

Таким образом, понятно, что среди многочисленных проблем одной из главных является необходимость создания законодательной базы в сфере организационных и этических аспектов донорства и трансплантации органов.

С удовлетворением можно констатировать, что отношение основных религиозных конфессий к трансплантации органов положительное. Так, позиция Римско-католической церкви склоняется к тому, что пересадка органов есть акт милосердия и нравственный долг верующих. Протестантские богословы признают законность существования человека, получившего для продления своей жизни какой-либо донорский орган. Иудаистская церковь допускает пересадку органов, если речь идет о спасении человеческой жизни с надеждой на успех, несмотря на существование древнего еврейского запрета увечить тела умерших. Но, к сожалению, подобная позиция не повсеместна. Например, в исламских государствах из религиозных соображений запрещено изъятие донорских органов, и находящиеся в ЛО реципиенты получают их из других стран. В Китае, стране с мощным конфуцианским влиянием, тело человека считается неприкосновенным, но проблема получения и распределения донорских органов здесь все-таки решается, хотя и весьма своеобразно. Так, в ряде китайских городов имеются центры трансплантации, которые получают органы казненных преступников, и изъятие органов в таких случаях считается справедливой компенсацией за то зло, которое преступник причинил обществу. Очень сложен вопрос с изъятием трупных органов с целью трансплантации обстоит в такой высокоразвитой стране, как Япония, в основном в связи с прочными буддистскими традициями. Что касается Русской православной церкви, то в настоящее время ее позиция отражает понимание необходимости трансплантации жизненно важных органов тяжелобольным людям.

Более чем в 40 странах мира приняты специальные законы, национальные акты или разделы в конституциях, регулирующие основные этапы трансплантационных программ. Одной из первых пошла по такому пути Южно-Африканская республика, где уже с 1952 г. действует закон о трансплантации органов и тканей от живых людей и трупов.

В соответствии с этим законом в ЮАР изъятие органов осуществляется не только с разрешения властей или главного врача госпиталя, в котором скончался потенциальный донор, но и на основании устного согласия умершего, высказанного в присутствии свидетелей или оговоренного в завещании, либо на основании письменного согласия супруга, близкого родственника или друга умершего. Таким образом, Кристиан Барнард, осуществив в 1967 г. первую в мире пересадку сердца, действовал в полном соответствии с законодательством своей страны, чего нельзя сказать о многих его последователях в других частях мира.

В Декларации ВОЗ отмечено, что определение времени смерти является юридической обязанностью врача. Такое положение существовало далеко не всегда, и врачи стали привлекаться к обязанности констатировать смерть только начиная с XIX в., но это происходило постепенно и не сразу во всех странах мира. Необходимо отметить, что полная ясность в этом вопросе была достигнута только в середине XX в. Так, в 1957 г. Международный конгресс анестезиологов, озабоченный тем, что развитие методов искусственного поддержания жизни вызвало новые сложности в определении момента смерти пациента, обратился к папе Пию XII с просьбой разъяснить, чем нужно руководствоваться врачам в этом важном вопросе. На это папа Пий XII коротко и ясно ответил, что уточнять определение понятия смерти дело не церкви, а врачей.

Но для трансплантологии более важен другой научный факт, а именно тот, что смерть целого организма - это не одномоментный, а более или менее растянутый во времени процесс, во время которого различные органы и ткани тела человека достигают необратимых изменений с разной скоростью, при этом быстрее всех других жизненно важных образований умирает кора головного мозга. В этой связи должно быть ясно, что точный диагноз СМ и установление юридического тождества этого диагноза с диагнозом смерти человека открывают большие возможности перед трансплантологией, поскольку такая постановка вопроса позволяет резко повысить качество донорских органов, а значит - намного улучшить исходы трансплантации.

Для того чтобы исключить возможные ошибки и, тем более, злоупотребления в области трансплантации органов и тканей, деятельность врачей-трансплантологов в РФ регулируется федеральными законами и приказами Минздрава РФ.

Так, например, тканевое типирование доноров и реципиентов необходимо осуществлять в соответствии с приказом Минздрава РСФСР от 05.08.1988 № 228 «О мерах по дальнейшему совершенствованию иммунологического типирования органов и тканей» (вместе с «Временным положением о зональной лаборатории иммунологического типирования тканей», «Временным положением о лаборатории иммунологического типирования тканей», «Положением по взятию и учету крови, получаемой от доноров малыми дозами для приготовления стандартных лимфоцитов и тромбоцитов», «Положением о Республиканском центре иммунологического типирования тканей», «Положением о едином Республиканском регистре типированных доноров костного мозга и гемокомпонентов»).

Действующий в настоящее время Закон РФ от 22 декабря 1992 г. № 4180-I «О трансплантации органов и (или) тканей человека» (с изменениями и дополнениями от 20 июня 2000 г., 16 октября 2006 г., 9 февраля и 29 ноября 2007 г.) определяет условия и порядок трансплантации органов и (или) тканей, опираясь на современные достижения науки и медицинской практики, а также учитывая рекомендации ВОЗ по этим вопросам.

Закон РФ определяет, что трансплантация (пересадка) органов и (или) тканей является средством спасения жизни и восстановления здоровья граждан и должна осуществляться на основе соблюдения законодательства Российской Федерации и прав человека в соответствии с гуманными принципами, провозглашенными международным сообществом, при этом интересы человека должны превалировать над интересами общества или науки. Поскольку закон РФ не терпит никаких вольных трактовок, здесь уместно привести точно некоторые его положения.

## **Раздел I. Общие положения.**

Статья 1. Условия и порядок трансплантации органов и (или) тканей человека.

- Трансплантация органов и (или) тканей от живого донора или трупа может быть применена только в случае, если другие медицинские средства не могут гарантировать сохранения жизни больного (реципиента) либо восстановления его здоровья.
- Изъятие органов и (или) тканей у живого донора допустимо только в случае, если его здоровью по заключению консилиума врачей-специалистов не будет причинен значительный вред.
- Трансплантация органов и (или) тканей допускается исключительно с согласия живого донора и, как правило, с согласия реципиента.
- Органы и (или) ткани человека не могут быть предметом купли-продажи. Купля-продажа органов и (или) тканей человека влечет уголовную ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации.

- Операции по трансплантации органов и (или) тканей реципиентам производятся на основе медицинских показаний в соответствии с общими правилами проведения хирургических операций.

## Статья 2. Перечень органов и (или) тканей человека - объектов трансплантации.

- Объектами трансплантации могут быть сердце, легкое, почка, печень, костный мозг и другие органы и (или) ткани, перечень которых определяется федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере здравоохранения и социального развития, совместно с Российской академией медицинских наук.

- Действие настоящего Закона не распространяется на органы, их части и ткани, имеющие отношение к процессу воспроизводства человека, включающие в себя репродуктивные ткани (яйцеклетку, сперму, яйцники, яички или эмбрионы), а также на кровь и ее компоненты.

## Статья 3. Ограничение круга живых доноров.

- Изъятие органов и (или) тканей для трансплантации не допускается у живого донора, не достигшего 18 лет (за исключением случаев пересадки костного мозга) либо признанного в установленном порядке недееспособным.

- Изъятие органов и (или) тканей не допускается, если установлено, что они принадлежат лицу, страдающему болезнью, представляющей опасность для жизни и здоровья реципиента. Изъятие органов и (или) тканей для трансплантации у лиц, находящихся в служебной или иной зависимости от реципиента, не допускается.

- Принуждение любым лицом живого донора к согласию на изъятие у него органов и (или) тканей влечет уголовную ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации.

## Статья 4. Учреждения здравоохранения, осуществляющие забор, заготовку и трансплантацию органов и (или) тканей человека.

- Забор и заготовка органов и (или) тканей человека, а также их трансплантация осуществляются в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения.

- Перечень учреждений здравоохранения, осуществляющих забор и заготовку органов и (или) тканей человека, перечень учреждений здравоохранения, осуществляющих трансплантацию органов и (или) тканей человека, а также правила осуществления деятельности указанных учреждений утверждаются федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере здравоохранения и социального развития, совместно с Российской академией медицинских наук.

## Статья 5. Медицинское заключение о необходимости трансплантации органов и (или) тканей человека.

- Медицинское заключение о необходимости трансплантации органов и (или) тканей человека дается консилиумом врачей соответствующего учреждения здравоохранения в составе лечащего врача, хирурга, анестезиолога, а при необходимости врачей других специальностей на основании инструкции федерального органа исполнительной власти, осуществляющего функции по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере здравоохранения и социального развития.

Статья 6. Согласие реципиента на трансплантацию органов и (или) тканей человека.

- Трансплантация органов и (или) тканей человека осуществляется с письменного согласия реципиента. При этом реципиент должен быть предупрежден о возможных осложнениях для его здоровья в связи с предстоящим оперативным вмешательством. Если реципиент не достиг 18 лет либо признан в установленном порядке недееспособным, то такая пересадка осуществляется с письменного согласия его родителей или законного представителя.

- Пересадка органов и (или) тканей реципиенту без его согласия либо без согласия его родителей или законного представителя производится в исключительных случаях, когда промедление в проведении соответствующей операции угрожает жизни реципиента, а получить такое согласие невозможно.

Статья 7. Действие международных договоров.

- Если международным договором, в котором участвует Российская Федерация, установлены иные правила, чем те, которые указаны в настоящем Законе, то действуют правила международного договора.

## **Раздел II. Изъятие органов и (или) тканей у трупа для трансплантации.**

Статья 8. Презумпция согласия на изъятие органов и (или) тканей.

- Изъятие органов и (или) тканей у трупа не допускается, если учреждение здравоохранения на момент изъятия поставлено в известность о том, что при жизни данное лицо либо его близкие родственники или законный представитель заявили о своем несогласии на изъятие его органов и (или) тканей после смерти для трансплантации реципиенту.

- В соответствии с Федеральным законом от 12 января 1996 г. № 8-ФЗ «О погребении и похоронном деле» в случае отсутствия волеизъявления умершего о согласии или несогласии на изъятие органов и (или) тканей из его тела право на разрешение таких действий имеют супруг, близкие родственники, иные родственники либо законный представитель умершего, а при отсутствии таковых иные лица, взявшие на себя обязанность осуществить погребение умершего.

Статья 9. Определение момента смерти.

- Органы и (или) ткани могут быть изъяты у трупа для трансплантации, если имеются бесспорные доказательства факта смерти, зафиксированного консилиумом врачей-специалистов.

- Заключение о смерти дается на основе констатации необратимой гибели всего головного мозга (СМ), установленной в соответствии с процедурой, утвержденной федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере здравоохранения и социального развития.

- В диагностике смерти в случае предполагаемого использования в качестве донора умершего запрещается участие трансплантологов и членов бригад, обеспечивающих работу донорской службы и оплачиваемых ею.

Статья 10. Разрешение на изъятие органов и (или) тканей у трупа.

- Изъятие органов и (или) тканей у трупа производится с разрешения главного врача учреждения здравоохранения при условии соблюдения требований настоящего Закона.

- В том случае, когда требуется проведение судебно-медицинской экспертизы, разрешение на изъятие органов и (или) тканей у трупа должно быть дано также судебно-медицинским экспертом с уведомлением об этом прокурора.

### **Раздел III. Изъятие органов и (или) тканей у живого донора для трансплантации.**

#### **Статья 11. Условия изъятия органов и (или) тканей у живого донора.**

- Изъятие органов и (или) тканей у живого донора для их трансплантации может осуществляться только в интересах здоровья реципиента и в случае отсутствия пригодных для трансплантации органов и (или) тканей трупа или альтернативного метода лечения, эффективность которого сопоставима с эффективностью трансплантации органов и (или) тканей.

- Изъятие органов и (или) тканей у живого донора для трансплантации реципиенту допускается при соблюдении следующих условий:

- если донор предупрежден о возможных осложнениях для его здоровья в связи с предстоящим оперативным вмешательством по изъятию органов и (или) тканей;

- если донор свободно и сознательно в письменной форме выразил согласие на изъятие своих органов и (или) тканей;

- если донор прошел всестороннее медицинское обследование и имеется заключение консилиума врачей-специалистов о возможности изъятия у него органов и (или) тканей для трансплантации.

- Изъятие у живого донора органов допускается, если он находится с реципиентом в генетической связи, за исключением случаев пересадки костного мозга.

#### **Статья 12. Права донора.**

- Донор, изъявивший согласие на пересадку своих органов и (или) тканей, вправе:

- требовать от учреждения здравоохранения полной информации о возможных осложнениях для его здоровья в связи с предстоящим оперативным вмешательством по изъятию органов и (или) тканей;

- получать бесплатное лечение, в том числе медикаментозное, в учреждении здравоохранения в связи с проведенной операцией.

#### **Статья 13. Ограничения при пересадке органов и (или) тканей у живого донора.**

- У живого донора может быть изъят для трансплантации парный орган, часть органа или ткань, отсутствие которых не влечет за собой необратимого расстройства здоровья.

## **Раздел IV. Ответственность учреждения здравоохранения и его персонала.**

Статья 14. Ответственность за разглашение сведений о доноре и реципиенте.

- Врачам и иным сотрудникам учреждения здравоохранения запрещается разглашать сведения о доноре и реципиенте.
- Разглашение таких сведений влечет ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Статья 15. Недопустимость продажи органов и (или) тканей человека.

- Учреждению здравоохранения, которому разрешено проводить операции по забору и заготовке органов и (или) тканей у трупа, запрещается осуществлять их продажу.
- Действие настоящего Закона не распространяется на препараты и пересадочные материалы, для приготовления которых использованы тканевые компоненты.

Статья 16. Ответственность учреждения здравоохранения.

- Если здоровью донора или реципиента причинен вред, связанный с нарушением условий и порядка изъятия органов и (или) тканей либо условий и порядка трансплантации, предусмотренных настоящим Законом, учреждение здравоохранения несет материальную ответственность перед указанными лицами в порядке, установленном законодательством Российской Федерации.

Таким образом, закон твердо определяет ряд положений, которые дают возможность для ускоренного развития трансплантологии в нашей стране. Тем не менее внимательное изучение данного закона дает возможность понять, что он еще далек от совершенства. Так, например, в законе совершенно не оговорено изъятие органов из трупов детей для целей педиатрической трансплантации. Между тем эта проблема в нашей стране стоит очень остро, поскольку имеется ряд врожденных неизлечимых заболеваний (аномалий развития сердца, печени, почек), при которых жизнь ребенка может спасти только трансплантация. В связи с этим и другими недостатками в настоящее время прошел обсуждение медицинской и научной общественности и готовится к принятию новый закон РФ о трансплантации органов и (или) тканей.

В соответствии с Законом РФ от 22 декабря 1992 г. № 4180-I «О трансплантации органов и (или) тканей человека» Минздрав РФ выпустил приказ от 20 декабря № 460 «Об утверждении инструкции по констатации смерти человека на основании диагноза СМ», в котором оговорены условия для установления такого диагноза, описан комплекс клинических критериев, приведены дополнительные тесты и очередность их проведения, освещены вопросы, связанные с продолжительностью наблюдения пациента с подозреваемой смертью мозга, а также порядок формирования диагноза и необходимая документация. Тем не менее данная инструкция не распространяется на установление диагноза СМ у детей.

Кроме Закона РФ о трансплантации органов и (или) тканей, эти и другие подобные вопросы регулирует также Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Так, статья 47 этого закона «Донорство органов и тканей человека и их трансплантация (пересадка)» гласит следующее.

1. Трансплантация (пересадка) органов и тканей человека от живого донора или трупа может быть применена только в случае, если другие методы лечения не могут обеспечить сохранение жизни пациента (реципиента) либо восстановление его здоровья.

2. Изъятие органов и тканей для трансплантации (пересадки) у живого донора допустимо только в случае, если по заключению врачебной комиссии медицинской



организации с привлечением соответствующих врачей-специалистов, оформленному в виде протокола, его здоровью не будет причинен значительный вред.

3. Изъятие органов и тканей для трансплантации (пересадки) не допускается у живого лица, не достигшего восемнадцатилетнего возраста (за исключением случаев пересадки костного мозга) или признанного в установленном законом порядке недееспособным.

4. Изъятие органов и тканей для трансплантации (пересадки) допускается у живого донора при наличии его информированного добровольного согласия.

5. Трансплантация (пересадка) органов и тканей человека допускается при наличии информированного добровольного согласия совершеннолетнего дееспособного реципиента, а в отношении несовершеннолетнего реципиента, а также в отношении реципиента, признанного в установленном законом порядке недееспособным, если он по своему состоянию не способен дать информированное добровольное согласие, - при наличии информированного добровольного согласия одного из родителей или иного законного представителя, данного в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

6. Совершеннолетний дееспособный гражданин может в устной форме в присутствии свидетелей или в письменной форме, заверенной руководителем медицинской организации либо нотариально, выразить свое волеизъявление о согласии или о несогласии на изъятие органов и тканей из своего тела после смерти для трансплантации (пересадки) в порядке, установленном законодательством Российской Федерации.

7. В случае отсутствия волеизъявления совершеннолетнего дееспособного умершего право заявить о своем несогласии на изъятие органов и тканей из тела умершего для трансплантации (пересадки) имеют супруг (супруга), а при его (ее) отсутствии - один из близких родственников (дети, родители, усыновленные, усыновители, родные братья и родные сестры, внуки, дедушка, бабушка).

8. В случае смерти несовершеннолетнего или лица, признанного в установленном порядке недееспособным, изъятие органов и тканей из тела умершего для трансплантации (пересадки) допускается на основании испрошенного согласия одного из родителей.

9. Информация о наличии волеизъявления гражданина, указанного в части 6 настоящей статьи, иных лиц в случаях, предусмотренных частями 7 и 8 настоящей статьи, выраженного в устной или письменной форме, заверенной в порядке, предусмотренном частью 6 настоящей статьи, вносится в медицинскую документацию гражданина.

10. Изъятие органов и тканей для трансплантации (пересадки) у трупа не допускается, если медицинская организация на момент изъятия в установленном законодательством Российской Федерации порядке поставлена в известность о том, что данное лицо при жизни либо иные лица в случаях, указанных в частях 7 и 8 настоящей статьи, заявили о своем несогласии на изъятие его органов и тканей после смерти для трансплантации (пересадки).

11. Органы и ткани для трансплантации (пересадки) могут быть изъяты у трупа после констатации смерти в соответствии со статьей 66 настоящего Федерального закона.

12. В случае необходимости проведения судебно-медицинской экспертизы разрешение на изъятие органов и тканей у трупа для трансплантации (пересадки) должно быть дано судебно-медицинским экспертом с уведомлением об этом прокурора.

13. Не допускается принуждение к изъятию органов и тканей человека для трансплантации (пересадки).

14. В Российской Федерации осуществляется учет донорских органов и тканей, а также лиц, нуждающихся в лечении методом трансплантации (пересадки) органов и тканей.

15. Донорство органов и тканей человека и их трансплантация (пересадка) осуществляются в соответствии с федеральным законом.

Все вышесказанное позволяет понять, насколько сложны и важны не только морально-этические, но и юридические аспекты трансплантологии. Тем не менее эти аспекты врачам необходимо учитывать в своей ежедневной практической деятельности, поскольку невозможно себе представить дальнейшее развитие трансплантации органов и тканей без строгого соблюдения правовых норм, которые, в свою очередь, должны постоянно совершенствоваться.

#### **ГЛАВА 4. ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ КАК ЧАСТЬ МИРОВОЙ ОБЩЕЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ (МОРАЛЬНЫЕ, ЭТИЧЕСКИЕ, ФИЛОСОФСКИЕ И РЕЛИГИОЗНЫЕ ПРОБЛЕМЫ)**

Несмотря на все более укрепляющееся мнение о том, что трансплантация органов и тканей не только морально оправдана, но желательна и необходима, остается ряд спорных вопросов об этичности некоторых событий, связанных с пересадками, например таких, как определение момента наступления мозговой смерти (и смерти человека), поиск подходящего органа (донора) для данного реципиента, а также целесообразность огромных затрат на лечение сравнительно небольшого числа больных в то время, когда эти средства могли бы быть эффективно использованы для нужд многих других пациентов, страдающих менее тяжелыми и вполне излечимыми заболеваниями.

Трансплантология сначала оформилась как исследовательское и научное направление и только затем, значительно позже, утвердилась в качестве самостоятельного раздела клинической медицины. С самого начала истории трансплантологии обнаруживается ее междисциплинарный характер - в становлении этой дисциплины важную роль сыграли не только совершенствование техники хирургических операций (в частности - сосудистого шва), но и прогресс в области фундаментальных наук, прежде всего - физиологии. Постепенно выявилась тесная связь клинической трансплантологии с реаниматологией, становление которой пришлось на 30-40-е годы XX в. В этот период решающую роль для развития метода сердечно-легочной реанимации сыграло изобретение аппаратов ИВЛ и ИК. Бурное развитие реаниматологии в 50-60-е годы потребовало тщательного изучения патогенеза коматозных состояний, разработки способов лечения пациентов, длительно находящихся в бессознательном состоянии, необходимости точного определения границы между жизнью и смертью человеческого организма, что привело к формированию таких понятий, как «клиническая смерть» и «смерть головного мозга».

Надо ли развивать такие дорогостоящие программы, как трансплантация жизненно важных органов? Ответ на этот вопрос должен быть положительным, и не только потому, что в каждой стране имеется большое число пациентов с неизлечимыми приобретенными и врожденными диффузными заболеваниями органов, спасти жизнь которых можно лишь путем трансплантации. Важно понимать, что развитие трансплантологии - это новый уровень развития медицины, мощный стимул к прогрессу науки, техники, развитию международных связей. Важно понимать: чтобы дело пошло вперед, одних финансовых вливаний недостаточно. Программа трансплантации жизненно важных органов - это многоплановая проблема не только современной медицины, но и общества в целом, решать которую надо всем вместе.

Отсутствие эффективной правовой и юридической защищенности врача-трансплантолога, доверия и готовности помочь ему со стороны общества (в отличие от ряда зарубежных стран), понимания важности и гуманности программы трансплантации - все это, безусловно, не способствует дальнейшему развитию трансплантологии в России. Общественная мораль стоит пока особняком, в нее трансплантологию не пускают. Когда это произойдет, сказать сложно, так как это зависит от множества социальных факторов и от общей культуры населения. Трудно, по-видимому, назвать этическим и моральным такое отношение общества, государства и части врачебного сообщества, когда отказывают в милосердии и помощи людям, находящимся в ЛО на грани жизни и смерти.

Сегодня в мире ежегодно выполняют многие тысячи пересадок жизненно важных органов, благодаря чему удастся спасти и продлить жизнь большому числу людей. Это заслуга мирового содружества ученых, хирургов, трансплантологов, реаниматологов, иммунологов, врачей других специальностей и специалистов из смежных областей.

Вполне возможно, что по мере возникновения новых перспективных клинических и биологических задач все более успешно станут решаться старые вопросы биоэтического плана. Таковы особенности трансплантологии - удивительного достижения человеческой мысли и мирового научно-технического прогресса.

## **ГЛАВА 5. ОСНОВНЫЕ СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ**

По данным Регистра Российского трансплантологического общества, на 31 декабря 2014 г. в РФ функционировали 44 центра трансплантации органов, из которых трансплантация почки осуществлялась в 36, трансплантация печени - в 14, трансплантация сердца - в 9, трансплантация ПЖ - в 5, трансплантация легких - в 3 центрах. Из 44 трансплантационных центров 17 - учреждения федерального подчинения, 27 - учреждения подчинения субъектов РФ. Действующие центры трансплантации расположены в 24 субъектах РФ с населением 84,9 млн человек, из них в Москве и Московской области работает 11 центров, в Санкт-Петербурге и Ленинградской области - 5 центров.

В то же время 61 субъект РФ с населением 61,1 млн человек не имеет на своей территории работающих трансплантационных центров, несмотря на существующие потребности в трансплантации органов (прежде всего это пациенты с заболеваниями почек в терминальной стадии, находящиеся на хроническом диализе).

Так, в ЛО трансплантации почки в течение 2014 г. состояли 4636 потенциальных реципиентов, то есть около 16% общего числа (29 000) пациентов, получающих лечение гемо- и перитонеальным диализом. Из них 1594 были включены в ЛО впервые. В Москве и Московской области в ЛО трансплантации почки состояли 1945 потенциальных реципиентов (41,9% ЛО в стране). Показатель смертности в период ожидания трансплантации почки в РФ в 2014 г. составил 1,2%. В сравнении с 2013 г. (4172) ЛО трансплантации почки увеличился на 464 человека (+11,1%).

В ЛО трансплантации печени в течение 2014 г. состояли 949 потенциальных реципиентов, из них 307 были включены в ЛО. В Москве и Московской области в ЛО трансплантации печени состояли 310 потенциальных реципиентов (32,7% ЛО в стране). Показатель смертности в период ожидания трансплантации печени в РФ в 2014 г. составил 9,3%.

В сравнении с 2013 г. ЛО трансплантации печени увеличился на 184 человека (+24%).

В ЛО трансплантации сердца в 2014 г. состояли 428 потенциальных реципиентов, из них 214 были включены в ЛО впервые. В Москве и Московской области в ЛО трансплантации сердца состояли 218 потенциальных реципиентов (50,9% ЛО в целом по стране). Показатель смертности в период ожидания трансплантации сердца составил 10,5%. В сравнении с 2013 г. ЛО трансплантации сердца увеличился на 26 человек (+6,5%).

Всего в 2014 г. в РФ было выполнено 1522 трансплантации органов, или 10,4 на 1 млн населения (в 2013 г. - 1400, или 9,8 на 1 млн населения). В 2014 г. донорские программы осуществлялись в 21 (из 85) субъекте РФ с населением 77,7 млн человек, новая донорская программа была организована в Красноярске. Число медицинских организаций, участвующих в донорских программах (донорские стационары), в 2014 г. составило 243 (в 2013 г. - 158). Наибольшее число медицинских организаций, имеющих статус донорских стационаров, функционирует в Московской области (56), в системе ФМБА России (28), Нижегородской области (21), Белгородской области (26), Москве (17).

Число эффективных доноров в 2014 г. составило 465, или 3,2 на 1 млн населения, это больше на 45 доноров, чем в 2013 г. (420), но меньше, чем в «рекордном» 2010 г. (487). На долю Москвы и Московской области в 2014 г. приходилось 43,4% (202) эффективных доноров (в 2013 г. - 43,1%, 181). В 15 регионах число эффективных доноров в 2014 г. увеличилось; суммарно прирост донорства составил +77 посмертных доноров, в том числе в Москве +26, в Санкт-Петербурге +10, в Кемеровской области +5, в Свердловской области +5 посмертных доноров. Красноярский край - новая донорская программа (+3 донора). 11 эффективных доноров (в 2013 г. - 6) было получено в рамках реализации ведомственной программы органного донорства ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (Москва).

В 2014 г. продолжилось расширение практики констатации СМ. Абсолютное число эффективных доноров с диагнозом СМ увеличилось до 359 (в 2013 г. - 304), а их доля в общем пуле эффективных доноров составила 77,2% (в 2012 г. - 72,4%). По регионам этот показатель широко варьировал - от 0 до 100%, при этом 12 донорских программ работали только с донорами с диагнозом СМ (100%), в том числе новая донорская программа в Красноярском крае (3 донора). Абсолютное число эффективных доноров с диагнозом СМ увеличилось в 15 регионах, в том числе в Москве +21, Санкт-Петербурге +14, в Кемеровской области +9, Свердловской области +5, Нижегородской области +5.

В 2014 г. всего было выполнено 235 мультиорганных изъятий, то есть немного больше, чем в 2013 г. (222); доля мультиорганных изъятий при этом составила 50,5% (2013 г. - 52,9%). Абсолютное число мультиорганных изъятий увеличилось в 8 регионах, в том числе в Санкт-Петербурге +10, в Кемеровской области +3, Свердловской области +5, Челябинской области +4. При этом вклад донорских программ Москвы и Московской области по числу мультиорганных доноров составил 118, или 50,2% общего числа 235 мультиорганных доноров в стране. В 2014 г. число изъятий органов от живых родственников доноров составило 316, или 40,4% общего числа изъятий органов (в 2013 г. - 307, или 42,2%).

Таким образом, в 2014 г. донорская активность в РФ (465 эффективных доноров) увеличилась на 45 эффективных доноров (+10,7%) по сравнению с 2013 г. (420) и приближается к уровню 2011 г. (470), но с более высокой эффективностью донорских программ.

В 2014 г. всего было выполнено 1026 трансплантаций почки (7,0 на 1 млн населения), что больше, чем в 2013 г. (935), в 2012 г. (941), и немногим меньше числа трансплантаций почки, сделанных в «рекордном» для страны 2010 г. - 1037 (7,3 на 1 млн населения). В 2014 г. 5 центров выполнили более 50 пересадок почки каждый, от 30 до 50

операций за год выполнили 9 центров, еще 10 центров выполнили от 15 до 30 операций, остальные 12 центров - менее 15 трансплантаций почки.

На долю центров трансплантации почки Москвы и Московской области (всего их 9) приходится половина - 49,9% (512) всех трансплантаций почки, выполняемых в РФ (в 2013 г. - 460, или 49,2%). Из них 4 центра за год выполнили 50 и более трансплантаций почки - это ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова (131), НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (131), РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (57) и МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (54). Еще 2 центра выполнили от 30 до 50 трансплантаций почки: НИИ урологии (48), РДКБ (31).

В 2014 г. 23 центра из 36 выполняли родственные трансплантации почки, всего было проведено 190 трансплантаций (в 2013 г. - 188). 3 центра выполнили 20 и более родственных трансплантаций почки: ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова (50), НИИ урологии (26), РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (24). Средняя частота использования прижизненного донорства почки в 2014 г. составила 18,5% общего числа трансплантаций почки (в 2013 г. - 20,1%).

В 2014 г. было выполнено всего 162 трансплантации сердца (1,1 на 1 млн населения), из них 3 пересадки детям (несовершеннолетним), что соответствует уровню 2013 г. (164), и на 30 (+22,7%) больше, чем в 2012 г. Трансплантации сердца выполнялись в 9 центрах. На долю ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова (Москва) приходится 59,3% (96) общего числа трансплантаций сердца в РФ. Успешная программа трансплантации сердца в этом центре определила общий положительный тренд увеличения числа пересадок сердца в стране в 2009-2014 гг.

Трансплантации печени выполнялись в 14 центрах. В 2014 г. была открыта новая программа трансплантации печени в Кемеровской областной клинической больнице - 3 трансплантации печени. Доля трансплантационных центров Москвы (4) в трансплантации печени в 2014 г. составила 66,9% (202 пересадки); в 2013 г. - 68,7% (187 пересадок). В 2014 г. 4 центра трансплантации выполнили 20 и более пересадок печени каждый: ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова (103), ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (47), НИИСП им. Н.В. Склифосовского (45), ГНОКБ (26). На эти центры приходится 221 (73,2%) общего числа трансплантаций печени в РФ.

Родственные трансплантации печени осуществлялись в 10 центрах, число трансплантаций от живых родственных доноров составило 126 (41,7%). В 2013 г. было 8 центров, которые выполнили 119 родственных пересадок печени (43,7%). Было выполнено 76 трансплантаций печени детям (в основном раннего возраста); в 2013 г. - 69. Трансплантации печени детям выполнялись в 3 центрах: в ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова (68), в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (5) и в ГНОКБ (3).

Трансплантации ПЖ осуществлялись в ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова (6), НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (9), РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (3) и в Краснодарской клинической больнице № 1 им. проф. С.В. Очаповского (1). Всего было выполнено 19 трансплантаций ПЖ (в 2013 г. - 16), из них 18 - одновременно с трансплантацией почки.

Число экстраренальных трансплантаций в 2014 г. составило 496, или 32,6% общего числа трансплантаций (1522). Таким образом, рост числа трансплантаций экстраренальных органов в РФ продолжается.

Основным источником роста в 2014 г. стало повышение трансплантационной активности в ведущих центрах страны, таких как ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова (+33 пересадки) и НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (+41 пересадка), СПбГМУ им. И.П. Павлова (+19 пересадок), КОКБ (+12) в г. Кемерово, что, в свою очередь, стало

возможным благодаря повышению эффективности донорских программ в этих регионах и межрегиональной координации.

Вклад центров трансплантации Москвы и Московской области в трансплантацию экстраренальных органов остается определяющим и в 2014 г. составил 342 пересадки (68,9%); в 2013 г. - 333 (71,6%).

Таким образом, в 2014 г., вопреки довольно сложной социально-экономической ситуации в стране и здравоохранении, трансплантологическая помощь не только не сдала своих позиций, но показала высокие результаты, обновив исторические максимумы по общему числу трансплантаций органов и числу трансплантаций печени. Также прервались спад в посмертном донорстве и стагнация в трансплантации почки. Это свидетельствует о повышении стабильности региональных программ донорства и трансплантации органов, при этом потенциал для дальнейшего развития, даже в существующих далеко не оптимальных условиях, еще не исчерпан.

Вместе с тем в новых социально-экономических условиях главной целью для трансплантологической помощи на ближайшие годы становится стабильность. Не снизить число операций по трансплантации органов и тканей и качество медицинской помощи населению, сохранить имеющиеся трансплантационные центры, ресурсную базу и специалистов - сейчас это наиболее важные задачи, стоящие как перед государственным здравоохранением РФ, так и профессиональным медицинским сообществом. В настоящее время в стране по-прежнему сохраняются предпосылки и потенциал для дальнейшего развития трансплантологической помощи, увеличения донорской и трансплантационной активности.

Однако на фоне отмеченных достижений необходимо отметить, что развивающаяся клиническая трансплантология встречает все больше препятствий на своем пути, и основным сдерживающим фактором становится дефицит донорских органов.

В странах с развитой трансплантологической службой и хорошо налаженной организацией посмертного донорства нехватка донорских органов в первую очередь определяется увеличением числа пациентов, находящихся в ЛО, при относительно стабильном уровне посмертного донорства. Графически эта ситуация отражена на рис. 5.1.

Дефицит донорских органов приводит к увеличению времени ожидания от момента регистрации до пересадки органов. Хотя на время ожидания влияет множество факторов (возраст, срочность ситуации, иммунологические аспекты, состояние донорского органа, политика распределения и т.д.), усредненное его значение представлено в табл. 5.1.

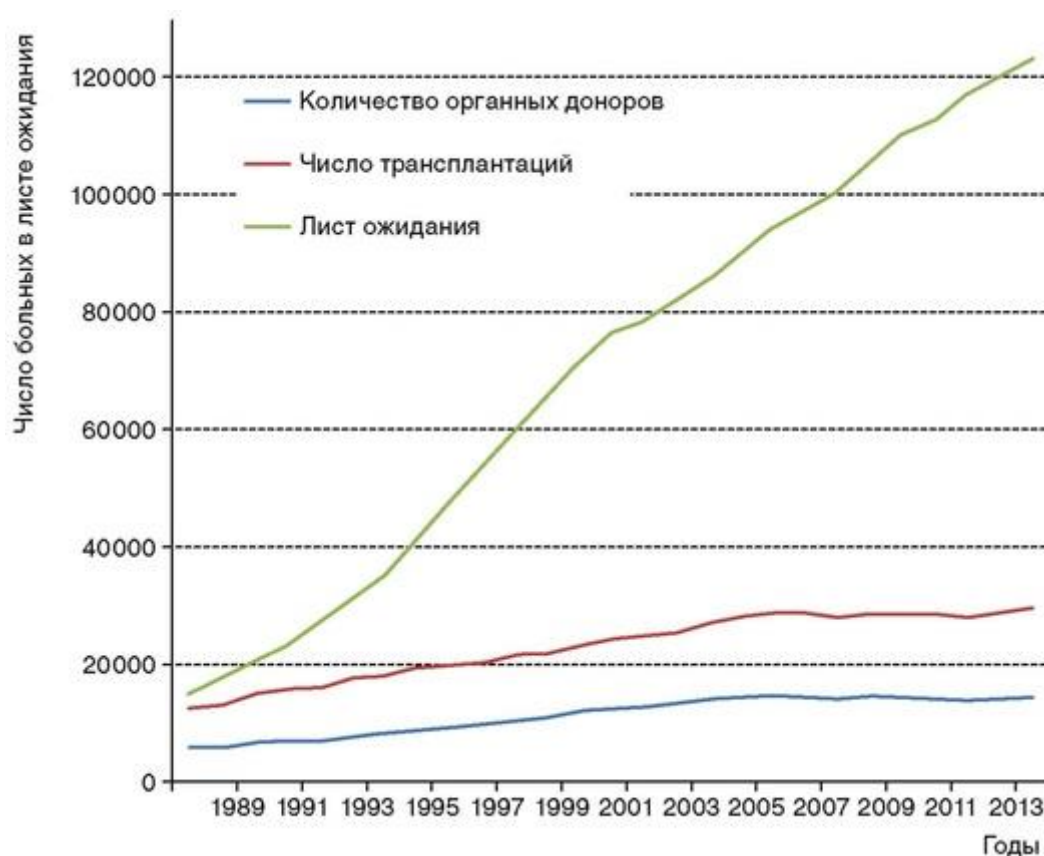


Рис. 5.1. Динамика в соотношении между числом органных доноров, количеством трансплантаций и пациентов, находящихся в листах ожидания, по данным United Network for Organ Sharing за период 1988-2014 гг.

Таблица 5.1. Средняя продолжительность нахождения пациентов в листах ожидания, дни

Орган	Великобритания	США
Почка	1168	1219
Печень	142	361
Сердце	253	113
Легкие	412	141

По данным The Organ Procurement and Transplantation Network/ United Network for Organ Sharing, ежегодно число пациентов в США, включенных в ЛО, растет на 4-6%. Каждые 10 мин в лист кандидатов на пересадку органов добавляется 1 человек. Так, если в 1988 г. в США было 15 029 потенциальных реципиентов, то к 2015 г. их число увеличилось до 123 393 человек. При этом каждый день 18 человек умирают, не дождавшись трансплантации органов.

По данным Canadian Institute for Health Information, за 10 лет (1998-2008 гг.) число пациентов в Канаде с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) увеличилось на 70%, а число пациентов, ожидающих пересадку печени, - на 122%. В то же время число трансплантаций за этот период возросло всего лишь на 42%, а смертность в ЛО составила в 2005 г. 6,9%, в 2007 г. - 2,5%.

За последние годы концепция трансплантации претерпела некоторые изменения. Если раньше пересадка органа всеми рассматривалась как последний шанс для больного

остаться в живых, то сейчас показания к трансплантации органов значительно расширились и операцию стараются выполнить именно тогда, когда у больного больше шансов успешно перенести послеоперационный период. Одновременно по мере накопления опыта пересадок органов были сняты некоторые возрастные ограничения для реципиентов. Помимо этого, в развитых странах существенно снизилась летальность от черепно-мозговых травм, чему способствовали не только достижения в области реаниматологии и нейрохирургии, но и конструктивные улучшения автомобилей, что отразилось в снижении летальных исходов при дорожно-транспортных происшествиях, особенно в Европе.

Эти факторы привели к пересмотру протоколов по селекции потенциальных доноров с целью расширения донорского пула. В первую очередь это коснулось возраста потенциальных доноров. В течение непродолжительного периода времени среднестатистический посмертный органноый донор «превратился» из молодого человека в возрасте 30-35 лет, причиной смерти которого явилась тяжелая черепно-мозговая травма, в 55-летнего человека, умершего в результате цереброваскулярной катастрофы (рис. 5.2, 5.3).

В России ситуация с обеспечением трансплантационных центров органами и их доступностью в корне отличается от таковой в развитых странах. Число пациентов в ЛО в РФ в значительной степени лимитировано числом центров трансплантации и их трансплантационной активностью. Поэтому не вызывает сомнения, что данные о числе пациентов, состоящих в ЛО в РФ, не отражают реальной потребности в трансплантации органов. Более полное представление о числе пациентов, нуждающихся в трансплантации, можно получить при сравнении ЛО РФ и в национальных ЛО других стран (табл. 5.2).

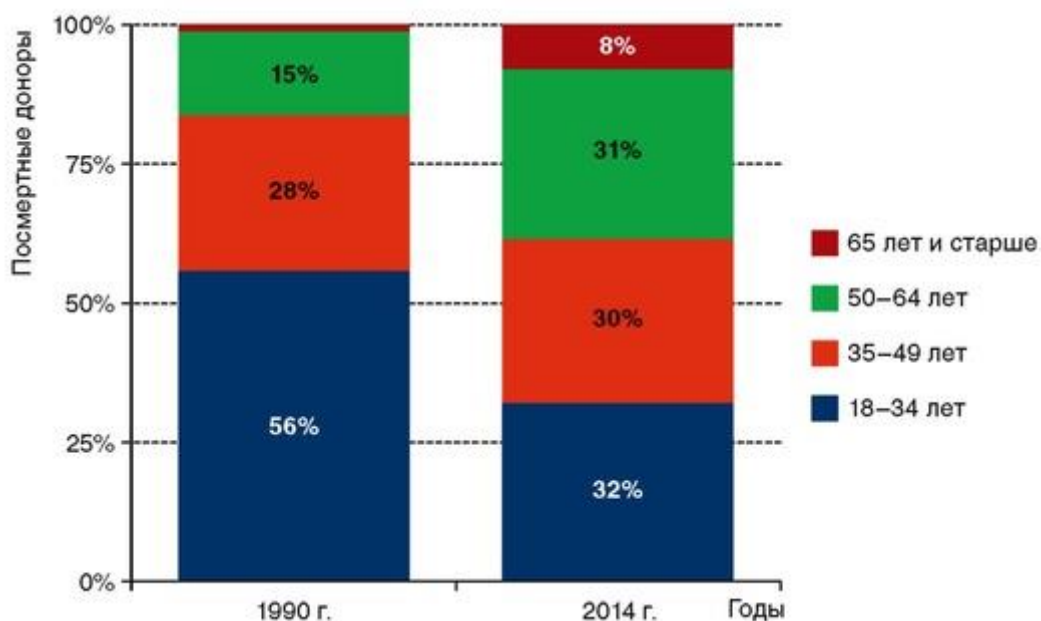


Рис. 5.2. Возрастные группы среди посмертных органноых доноров в США (1990 и 2014 гг.)



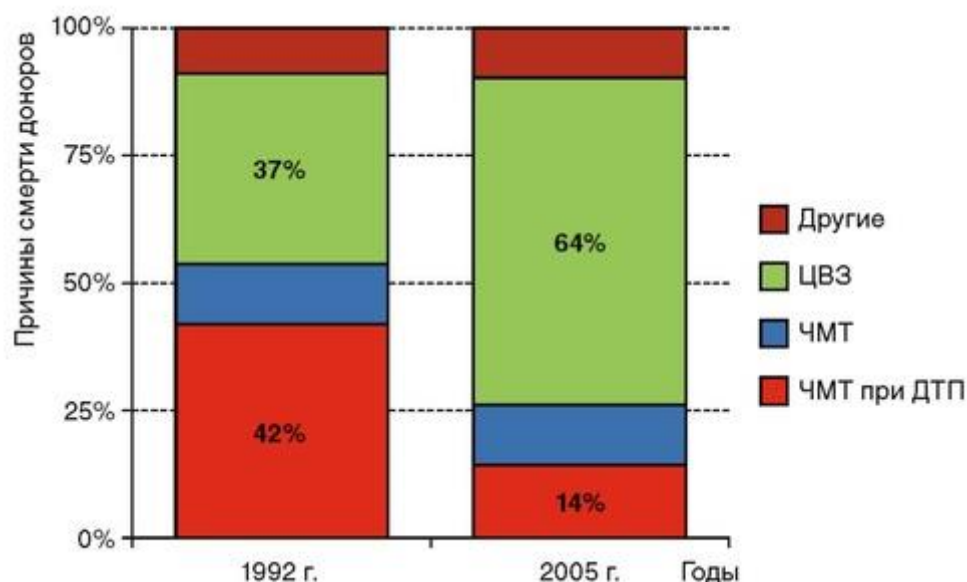


Рис. 5.3. Причины смерти головного мозга у органных доноров в Испании (1992 и 2005 гг.)

Таблица 5.2. Листы ожидания в РФ и странах мира в 2011 г.

Показатель	Росси я	Франци я	Германи я	Итали я	Испани я	Великобритани я	США	Бразили я
Население, млн человек	143,2	65,1	81,8	60,8	47,2	62,3	313,1	196,7
Кандидатов в ЛО	4266	16145	11919	12934	7811	10459	121137	35278
Кандидатов/млн населения	29,8	248	145,7	212,7	165,5	167,9	386,9	179,4

Однако и имеющийся донорский ресурс используется крайне неэффективно. Хотя расширяется практика констатации СМ и за последние 2 года в России увеличилась доля мультиорганных изъятий, тем не менее сохраняется практика отказа от донорства органов по немедицинским причинам. Поэтому показатель эффективности использования донорских органов как среднее число донорских органов, пересаженных от одного донора, в РФ остается крайне низким, достигая только 2,5, тогда как в странах с развитой трансплантологией он составляет 3,8-4,2.

Мировой опыт доказывает возможность достижения уровня реализации донорского ресурса в 20,0-35,0 посмертных доноров на 1 млн населения (рис. 5.4).

Таким образом, ресурс потенциальных посмертных органных доноров далеко не реализован. Это определяется прежде всего устаревшей формой организации посмертного органоного донорства в РФ. Распоряжения местных органов исполнительной власти в области здравоохранения по вопросам органоного донорства носят рекомендательный характер и не подкреплены федеральным законодательством и нормативно-правовыми актами Минздрава РФ. Идентификация и подготовка донора к эксплантации органов - это отдельная от трансплантации деятельность, которая должна осуществляться персоналом отделений реанимации и интенсивной терапии. При этом необходимо учитывать, что комплекс мероприятий по идентификации и поддержанию функций у умершего человека - более сложная и трудозатратная задача, чем проведение стандартной интенсивной

терапии у тяжелых больных. Как это ни печально, но в настоящее время весь объем подобной работы является избыточной, малопонятной, эмоциональной и часто осуждаемой (в том числе коллегами) нагрузкой для персонала реанимационных отделений и руководителей государственных медицинских учреждений.

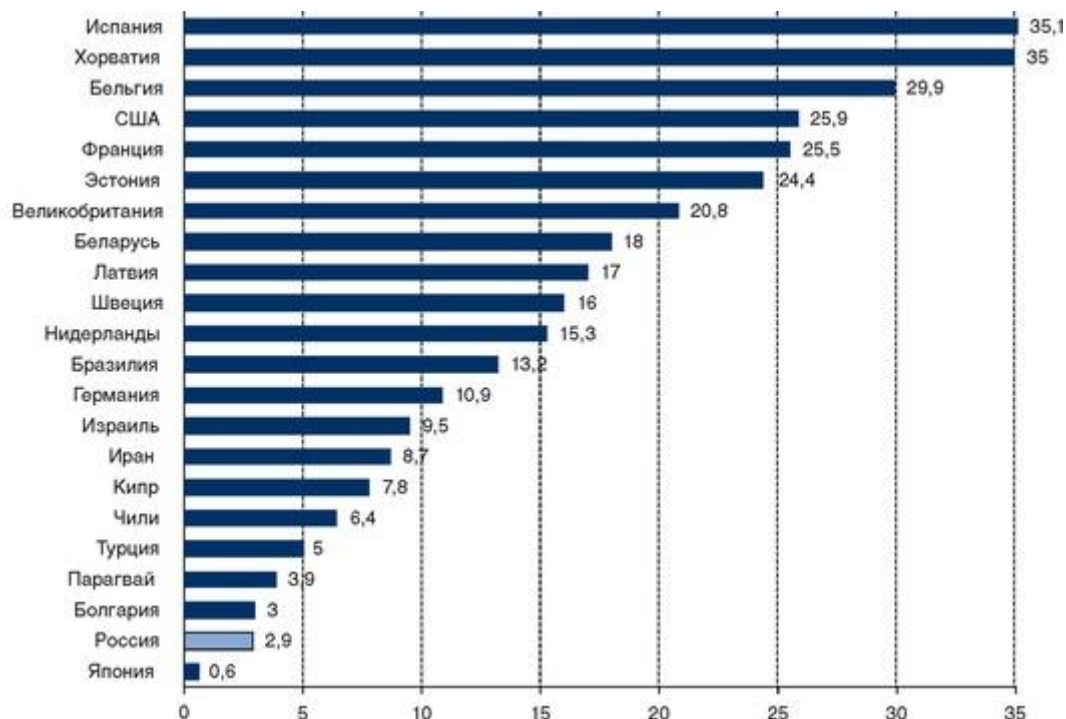


Рис. 5.4. Число посмертных органных доноров на 1 млн населения в различных странах

## ГЛАВА 6. ДОНОРСТВО ОРГАНОВ

### 6.1. ОСНОВНЫЕ ТИПЫ ДОНОРОВ

Органы для трансплантации могут быть изъяты у двух основных типов доноров: посмертных (трупных) и прижизненных (живых).

#### 6.1.1. Живые доноры

Живые доноры - это люди, которые добровольно отдают орган или ткани для трансплантации больным. Впервые почечный трансплантат был получен от живого однояйцевого близнеца в 1954 г. Кроме одной из почек, у живых доноров для трансплантации можно получить часть легкого, печени, ПЖ, фрагмент кишечника.

Активность использования живых доноров в различных странах варьирует. В ряде стран в силу религиозных, организационных, морально-этических, юридических и экономических причин практически отсутствует модель трупной трансплантации, поэтому использование органов от живых доноров, особенно почечных трансплантатов, является альтернативой решения дефицита донорских органов. В настоящее время законодательство большинства стран разрешает только родственное живое донорство органов. Пересадки органов от живых доноров особенно активно выполняются в США - 17% общего числа трансплантаций, в странах, входящих в организацию «Евротрансплант», - 19%, и их доля имеет тенденцию к росту. Особенно высока их доля в

Азии. В Японии, Индии, Пакистане, Иране и Корее доля трансплантаций от живых доноров (родственников и неродственников) составляет от 70 до 100%. По закону РФ прижизненное донорство допускается, если донор находится с реципиентом в кровной (генетической) связи, за исключением случаев пересадки костного мозга. В России доля родственников пересадок почек и части печени в последние годы составляет 19-23% всего числа трансплантаций органов.

Использование живых доноров в трансплантологических программах дает целый ряд преимуществ:

- позволяет лечить большее количество больных, уменьшая время ожидания трансплантата;
- операция проводится в плановом порядке;
- трансплантация почки возможна до начала заместительной терапии;
- режим посттрансплантационной иммуносупрессии менее агрессивен;
- выживаемость трансплантатов более длительная, чем при трансплантации от трупных доноров.

Однако трансплантация органов от живых доноров включает в себя возможные риски и проблемы:

- медицинские;
- хирургические;
- социальные;
- финансовые;
- психологические;
- риски коммерциализации и криминализации.

Наибольшую опасность представляет возможная недееспособность донора и в крайних случаях - опасность его смерти.

#### 6.1.2. Посмертные доноры

Посмертным донором концептуально считается любой умерший человек, который в соответствии с законодательством своей страны не высказал отказа от посмертного донорства или выразил желание стать донором органов после смерти, не имеющий медицинских противопоказаний к донорству.

##### 6.1.2.1. Доноры с диагностированной смертью мозга

Иногда этих доноров называют донорами с бьющимся сердцем (heart beating donor). В современной литературе наиболее распространен термин DBD, хотя некоторые авторы рекомендуют использовать термин Donation after neurologic determination of death.

DBD - это пациенты, смерть которых констатирована на основании диагноза смерти головного мозга. СМ наступает при полном и необратимом прекращении всех функций, регистрируемом при работающем сердце и проведении ИВЛ. СМ эквивалентна смерти человека. Решающим для констатации СМ является сочетание факта прекращения функций всего головного мозга с доказательством необратимости этого прекращения. Выделяют следующую группу причин, приводящих к СМ:

- черепно-мозговая травма;
- острое нарушение мозгового кровообращения различного генеза, как геморрагического, так и ишемического;

- опухоли головного мозга;
- острая окклюзионная гидроцефалия;
- аноксия головного мозга различного генеза.

Учитывая, что у DBD поддерживается газообмен за счет ИВЛ, сохранено кровообращение и имеется возможность сохранить и корректировать адекватность периферического кровотока различными способами (инфузионно-трансфузионная терапия, кардиотоническая и вазоактивная поддержка), это наиболее оптимальные доноры любых органов и тканей. От одного DBD при сочетании всех благоприятных условий можно получить (помимо тканей) 8 органов (две почки, печень, тонкая кишка, ПЖ, сердце, оба легких). Получение органов от донора после констатации СМ - сложный и весьма длительный процесс, разделенный на несколько этапов, отражающих общий подход к процессу посмертного донорства при СМ. Каждому этапу соответствует тот или иной протокол действий, в котором могут принимать участие разные категории специалистов, используется своя терминология и возникают специфические проблемы. Такое разделение процесса получения органов на этапы необходимо для последующего анализа и оценки проведенной работы (рис. 6.1).

Процесс начинается с выявления и идентификации возможного донора. Возможный донор (possible donor) - пациент с тяжелым поражением ЦНС, с отрицательной клинической картиной, несмотря на адекватно проводимое лечение, в случае смерти которого возможно рассматривать вопрос об изъятии органов. На этом этапе целесообразно провести исследования, направленные на выявление абсолютных противопоказаний к донорству и признаков возможной СМ. При высокой вероятности СМ запускается процесс, направленный на диагностику СМ. На этом этапе используют термин «потенциальный донор». Потенциальный донор (potential donor) - пациент, у которого начата диагностика СМ или диагностирована СМ, без абсолютных противопоказаний к донорству.

Учитывая, что у DBD поддерживается газообмен за счет ИВЛ, сохранено кровообращение и имеется возможность сохранить и корректировать адекватность периферического кровотока различными способами (инфузионно-трансфузионная терапия, кардиотоническая и вазоактивная поддержка), это наиболее оптимальные доноры любых органов и тканей. От одного DBD при сочетании всех благоприятных условий можно получить (помимо тканей) 8 органов (две почки, печень, тонкая кишка, ПЖ, сердце, оба легких). Получение органов от донора после констатации СМ - сложный и весьма длительный процесс, разделенный на несколько этапов, отражающих общий подход к процессу посмертного донорства при СМ. Каждому этапу соответствует тот или иной протокол действий, в котором могут принимать участие разные категории специалистов, используется своя терминология и возникают специфические проблемы. Такое разделение процесса получения органов на этапы необходимо для последующего анализа и оценки проведенной работы (рис. 6.1).

Процесс начинается с выявления и идентификации возможного донора. Возможный донор (possible donor) - пациент с тяжелым поражением ЦНС, с отрицательной клинической картиной, несмотря на адекватно проводимое лечение, в случае смерти которого возможно рассматривать вопрос об изъятии органов. На этом этапе целесообразно провести исследования, направленные на выявление абсолютных противопоказаний к донорству и признаков возможной СМ. При высокой вероятности СМ запускается процесс, направленный на диагностику СМ. На этом этапе используют термин «потенциальный донор». Потенциальный донор (potential donor) - пациент, у которого начата диагностика СМ или диагностирована СМ, без абсолютных противопоказаний к донорству.

По завершении диагностики СМ констатируют смерть больного. При отсутствии запрета со стороны родственников, администрации лечебно-профилактического учреждения, судмедэксперта и других юридических препятствий донор переходит в категорию «приемлемый донор». С момента констатации смерти больного историю болезни закрывают. Однако проведение интенсивной терапии, направленной на поддержание жизненно важных функций, не прекращают, но в этом случае она носит название «кондиционирование донора». По завершении всех необходимых процедур и подготовки донора к операции он подается в операционную. Если в ходе операции производится эксплантация хотя бы одного органа, то данный донор рассматривается как эффективный донор.

Следует подчеркнуть следующий факт. За рубежом диагностика СМ не является какой-то специфической процедурой, связанной именно с донорством. В РФ диагностика СМ вне ведения DBD практически не осуществляется. Поэтому отечественным анестезиологам-реаниматологам протокол проведения этой процедуры мало знаком и понятен. Более того, часто приходится слышать о непризнании или неверии в диагноз СМ не только от врачей, но и от организаторов здравоохранения того или иного ранга. Подчеркнем, СМ - это не вопрос веры, это диагноз.

#### 6.1.2.2. Доноры с небыющим сердцем

В Харькове 3 апреля 1933 г. Ю.Ю. Вороной произвел первую в мире трансплантацию почки. Чрезвычайно важным был тот факт, что это было и первое использование в клинической практике трансплантации трупного органа. С этого момента до 1968 г. практически все трансплантации производились от так называемых доноров с небыющим сердцем (Non Heart Beating Donor), за исключением пересадок почек между однойцевыми близнецами. В настоящее время чаще используют термин DCD, хотя более правильно использовать понятие Donation after Circulatory Death. В медицинской литературе и законодательстве некоторых стран эту категорию определяют как доноров в состоянии биологической смерти. Такое определение нельзя признать правильным, так как в состоянии биологической смерти происходят необратимые изменения в органах, и поэтому они не могут быть использованы для трансплантации.

Признание СМ как эквивалента смерти человека позволило получать органы от доноров DBD. Это привело к существенному снижению использования DCD, за исключением некоторых стран, таких как Швеция и Япония, где понятие «СМ» принято на законодательном уровне только несколько лет назад. В нашей стране до 1987 г. отсутствовала правовая система, обеспечивающая возможность получения органов от DBD. В связи с этим единственным источником получения донорских органов (в этом случае только почки) были DCD.

Однако с середины 80-х годов нарастающий дефицит донорских органов заставил по-новому взглянуть на DCD как дополнительный источник донорских почек. Изменение критериев оценки DCD потребовало и введения соответствующей классификации. В 1995 г. в Маастрихте (Нидерланды) была принята классификация, разделившая DCD на четыре категории (табл. 6.1). В основе маастрихтской классификации лежит продолжительность тепловой ишемии после остановки кровообращения. Несколько позже из-за некоторой неопределенности в отношении практической роли такой классификации для категорий I и II было введено понятие альтернативной категории - «неконтролируемый» DCD, для III и IV категорий - «контролируемый» DCD.

Таблица 6.1. Классификация доноров с небыющим сердцем (DCD)

Категория по Маастрихт	Альтернативная категория	Статус
------------------------	--------------------------	--------

I	Неконтролируемый	Смерть до прибытия бригады скорой медицинской помощи, время смерти неизвестно - необратимая остановка сердца на улице
II	Неконтролируемый	Неудачная сердечно-легочная реанимация - пациенты, реанимационные мероприятия у которых начаты в ходе транспортировки в стационар или сразу после прибытия
III	Контролируемый	Ожидаемая остановка сердца после прекращения ИВЛ (в РФ законодательно не разрешено)
IV	Контролируемый	Остановка сердца после диагностики СМ

Наиболее часто для трансплантации от DCD используют почки как орган, наиболее устойчивый к тепловой ишемии. Однако у молодых DCD с контролируемой асистолией также изымают печень, ПЖ и легкие, причем интерес к развитию этой области донорства органов увеличивается.

Совершенствование аппаратной гипо- и нормотермической перфузии органов позволяет теперь проводить диагностическое мониторирование параметров перфузии органов, управлять состоянием микроциркуляторного русла органа, удлинять время консервации, значительно снижать частоту возникновения отсроченных функций, создавать резерв времени для поиска оптимального реципиента.

Число DCD и опыт работы с ними заметно различаются между отдельными странами и трансплантологическими центрами.

Противопоказания к прижизненному и посмертному донорству делятся на медицинские и немедицинские, абсолютные и относительные.

Абсолютные медицинские противопоказания в первую очередь обусловлены инфекционной безопасностью пересадки органов и тканей. На сегодняшний день в РФ нет отдельного подзаконного акта, который бы регулировал этот вопрос, поэтому на практике отказ от посмертного донорства строится на основании приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 сентября 2001 г. № 364 «Об утверждении порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов» и приказа Минздравсоцразвития РФ № 175н от 16 апреля 2008 г. «О внесении изменений в Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 сентября 2001 г. № 364».

Перечень противопоказаний к донорству крови и ее компонентов

*Абсолютные противопоказания (отвод от донорства независимо от давности заболевания и результатов лечения)*

Гемотрансмиссивные заболевания:

- инфекционные:
  - синдром приобретенного иммунодефицита, носительство инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека,
  - сифилис, врожденный или приобретенный,
  - вирусные гепатиты, положительный результат исследования на маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, анти-HCV антител),
  - туберкулез, все формы,
  - бруцеллез,
  - сыпной тиф,

- туляремия,
- лепра;
- также к абсолютным медицинским противопоказаниям относятся:
  - онкологические заболевания, кроме первичных опухолей мозга,
  - бактериальный сепсис, подтвержденный клинически и лабораторно,
  - тупая травма живота, сопровождающаяся разрывом полых органов брюшной полости.

Поскольку инструкция по медицинскому освидетельствованию доноров крови разрабатывалась без учета потребностей трансплантологии и современных представлений о возможности или невозможности использования донорских органов, запрещающий ее характер на практике выражается в ограничении пула потенциальных доноров. В мировой практике существует более гибкий подход к большинству инфекций, обнаруживаемых у потенциальных посмертных доноров.

Относительные противопоказания по большей части связаны с функциональной полноценностью того органа, который необходимо получить для трансплантации. Учитывая принцип мультиорганности, особенно при ведении доноров со смертью мозга, и увеличение числа так называемых «доноров с расширенными критериями», число относительных противопоказаний к органному донорству в последние годы значительно сократилось. Так, длительная, не подвергавшаяся терапии артериальная гипертензия может быть абсолютным противопоказанием к изъятию сердца и почек (как органов-мишеней), однако это не является абсолютным противопоказанием к изъятию печени.

Немедицинскими противопоказаниями могут стать:

- запрет судебно-медицинского эксперта на изъятие органов или тканей, обусловленный возможностью искажения результатов последующего судебно-медицинского исследования или экспертизы в соответствии с приказом МЗ РФ № 407 от 10 декабря 1996 г., пункт 7.4.6. - «Операция посмертного изъятия органов и тканей для клинических целей не должна препятствовать диагностике при последующей судебно-медицинской экспертизе трупа или приводить к обезображиванию трупа. Ответственность за соблюдение перечисленных требований несут врачи, производящие изъятие органов и тканей, и присутствующий при этом судебно-медицинский эксперт»;
- отказ родственников потенциального донора либо прижизненный отказ самого донора от посмертного изъятия органов и (или) тканей (ст. 8 Закона РФ «О трансплантации органов и (или) тканей человеку» от 1992 г.);
- запрет администрации учреждения здравоохранения на изъятие органов у донора, зачастую обусловленный негативными настроениями в обществе по отношению к посмертному изъятию органов либо нездоровым интересом средств массовой информации к данной проблематике.

Таким образом, все немедицинские противопоказания связаны либо с положениями действующего законодательства, либо с отношением общества к проблеме посмертного донорства органов, а значит, донорский пул, не используемый вследствие вышеизложенных противопоказаний, может быть увеличен путем проведения системных мероприятий, направленных на совершенствование законодательства и улучшение общественного восприятия данной проблемы.

Контрольные вопросы

1. Назовите основные типы органного донорства.
2. Какова основная группа причин, приводящая к смерти головного мозга?

3. Сколько органов можно изъять у одного донора с диагностированной смертью мозга?
4. Назовите абсолютные противопоказания к донорству органов и тканей.

## **6.2. ПОСМЕРТНОЕ ДОНОРСТВО (ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ И РЕАЛЬНЫЕ ДОНОРЫ, КОНСТАТАЦИЯ СМЕРТИ МОЗГА, КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ ДОНОРОВ СО СМЕРТЬЮ МОЗГА, ДОНОРЫ ПОСЛЕ КОНСТАТАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ СМЕРТИ). КОНЦЕПЦИЯ СМЕРТИ МОЗГА**

Исторически критерием смерти человека считалось отсутствие самостоятельной деятельности двух систем организма: дыхательной и сердечной. Существующие концептуальные определения смерти, такие как концепции «соматической смерти», которая бесспорна в связи с разрушением тканей тела или катастрофического повреждения (например, такого как декапитация), или «сердечно-сосудистой смерти», при которой отсутствует любая форма сердечной деятельности либо кровообращения, - не являются предметом сомнения.

В середине XX в. развитие медицины и нового в ней направления - реаниматологии - привело к появлению иных методов лечения. Так, одним из величайших достижений медицинской техники следует признать изобретение аппарата ИВЛ, с помощью которого появилась возможность поддерживать адекватную оксигенацию у больных, находящихся в бессознательном состоянии. Следующим важным моментом является достижение фармакологии - создание вазопрессоров. Таким образом, появилась возможность длительно поддерживать жизнь пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга, ранее погибавших вследствие сердечно-сосудистых и дыхательных осложнений.

В 1959 г. впервые в мире во Франции были описаны 8 пациентов, находившиеся в реанимационном отделении на ИВЛ, у которых полностью отсутствовали все стволовые рефлексы, реакции на болевые раздражители, реакции зрачков на свет. У всех больных остановка сердца развилась в течение 72 ч с момента фиксации этого состояния, а проведенная впоследствии аутопсия показала выраженные некротические изменения вещества головного мозга, вплоть до состояния детрита. Авторами это состояние было названо запредельной комой (*coma depasse*). С этого момента началось углубленное изучение данного феномена. Обсуждение концепции СМ было начато в конце 50-х годов. В 1968 г. были опубликованы так называемые Гарвардские критерии смерти человека на основании СМ. В них впервые была постулирована возможность диагностики смерти человека на основании прекращения функций головного мозга. Также впервые был применен термин СМ.

В разных странах практические подходы к установлению СМ варьируют. Под смертью мозга может пониматься смерть всего мозга или только его ствола. В практике большинства стран, в том числе и РФ, врачи следуют принципу «смерти всего мозга». В отличие от Великобритании и таких стран, как Индия и Тринидад и Тобаго, где принято оперировать концепцией смерти ствола мозга, законодательство РФ требует подтвердить утрату всех видов мозговой деятельности.

Хотя реальные клинические тесты, используемые с этой целью, одни и те же, различия заключаются в прочих подтверждающих исследованиях. В то время как человек со смертью ствола мозга может быть признан мертвым в Великобритании, наличие электрической активности коры или интракраниального кровотока при церебральной ангиографии не позволит установить этот диагноз в РФ.

В настоящее время под смертью мозга понимают патологическое состояние, связанное с тотальным некрозом головного мозга, а также первых шейных сегментов спинного мозга, при сохранении сердечной деятельности и газообмена, обеспечиваемого с



помощью непрерывной ИВЛ. Фактическим синонимом СМ является понятие посткомы, лечение которой бессмысленно. В практике патологоанатомов для обозначения такого состояния использовался термин «респираторный мозг». Больной, у которого констатирована СМ, фактически является трупом, в котором жизнь поддерживается искусственно, - life-supported cadaver.

На момент оформления концепции СМ она еще не была привязана к определению смерти человека. Изначально это понятие было сформулировано неврологами совершенно независимо от трансплантологов. Однако по целому ряду причин этические вопросы СМ неразрывно связаны с проблемами изъятия и пересадки органов. Так, уже в 1963 г. Александер, а в 1964 г. Амбурже впервые выполнили изъятие почек у доноров с бьющимся сердцем. В 1965 г. изъятие органов после мозговой смерти при обязательном согласии родственников донора было разрешено в США. В 1968 г. Министерство социальной защиты Франции также издало декрет, разрешающий изъятие органов в условиях мозговой смерти донора с лечебной целью. Аналогичное постановление в Великобритании было принято в 1967 г. Именно концепция СМ с момента своего утверждения и легализации открыла новые возможности для стремительного развития трансплантации почек и особенно экстраренальных органов (сердца, печени, ПЖ, тонкой кишки). Ведь при некоторых неизлечимых заболеваниях лишь трансплантация этих органов является единственным способом спасения пациента. Операционный опыт показал, что органы, изъятые у трупа с констатированной биологической смертью, с уже необратимыми трупными изменениями, не подходят для трансплантации. Образно говоря, для того чтобы успешно пересадить сердце, оно должно быть «живое». А для этого сердце должно быть изъято у донора с сохраненным системным кровообращением и адекватным органом газообменом. Поэтому в понятии СМ, которое изначально возникло как клиническое для дифференциальной диагностики с коматозными состояниями, вскоре появились философские, богословские, моральные, профессионально-этические и юридические аспекты. Некоторые из них до сих пор не утратили своей актуальности и продолжают оставаться предметом общественных дискуссий.

В нашей стране СМ как эквивалент биологической смерти была узаконена лишь в 1987 г. Тогда же была опубликована Инструкция по констатации смерти в результате полного необратимого прекращения функций головного мозга.

В СССР, а затем и в Российской Федерации диагностика СМ четко увязывалась с последующим процессом донорства органов, что разительно отличалось от опыта западных стран, где крайне важен аспект этичности бесполезной реанимации мертвого тела. По-видимому, с этим связана традиция жесткого законодательного регулирования действий врача при констатации смерти по неврологическим критериям. На наш взгляд, этот подход вполне оправдан в российских условиях. Следующая редакция Инструкции была приурочена к публикации Закона «О трансплантации органов и (или) тканей человека».

Ныне действующая редакция Инструкции констатации СМ была утверждена приказом № 460 Министерства здравоохранения РФ 20.12.2001. Этот документ действует и по настоящее время, не претерпев никаких изменений в течение последних 15 лет.

#### 6.2.1. Патофизиология смерти головного мозга. Клинические проявления

Представления о механизмах развития СМ к настоящему времени можно считать общепринятыми. Наиболее частой причиной развития данного состояния является тяжелая черепно-мозговая травма либо массивное внутричерепное кровоизлияние. Свой вклад в развитие фатального поражения мозга вносит и период апноэ, который часто сопровождает эти события. Показано, что полное непоступление артериальной

оксигенированной крови в полость черепа в течение 30 мин ведет к необратимому поражению нейронов головного мозга. СМ в результате его первичного повреждения развивается вследствие резкого повышения внутричерепного давления и обусловленного им прекращения мозгового кровообращения (тяжелая закрытая черепно-мозговая травма, спонтанные и иные внутричерепные кровоизлияния, инфаркт мозга, опухоли мозга, закрытая острая гидроцефалия и др.), а также вследствие открытой черепно-мозговой травмы, внутричерепных оперативных вмешательств на мозге и др. Вторичное повреждение мозга возникает в результате гипоксии различного генеза, в том числе при остановке сердца и прекращении или резком ухудшении системного кровообращения, вследствие длительно продолжающегося шока и др.

Смерть головного мозга - это не просто функциональная потеря мозга как органа, а процесс, в ходе которого происходит отрицательное воздействие на другие органы и системы организма. Во время СМ в организме человека происходят разнообразные физиологические изменения. Помимо острых изменений, которые в отсутствие лечения (даже несмотря на проведение ИВЛ) приводят к быстрому ухудшению деятельности и остановке сердца, существуют еще общая воспалительная реакция, гормональные изменения, нарушения водно-электролитного баланса.

В редких случаях у пациентов со смертью мозга кровообращение может поддерживаться очень длительно. Это бывает связано с необходимостью продления беременности или с настоянием родственников на продолжение лечения.

Обширные механические повреждения головного мозга, тяжелые формы кровоизлияний в головной мозг, аноксия головного мозга запускают сходные механизмы мозговых повреждений. Патофизиологические механизмы, ведущие к СМ, можно представить в виде схемы (рис. 6.2).



Рис. 6.2. Патологические механизмы, ведущие к смерти мозга: ЧМТ - черепно-мозговая травма; ГМ - головной мозг; ВЧД - внутричерепное давление; ЦСЖ - cerebrospinal fluid

При повышении внутричерепного давления и сдавлении головного мозга развиваются венозный застой, ишемия продолговатого мозга, что приводит к раздражению заложенных в нем вазомоторных центров и повышению артериального давления (АД), снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС), нарушению дыхания. Классическое описание физиологических реакций при этом были даны Х.У. Кушингом, впоследствии названные рефлексом (триадой) Кушинга. Повышение АД можно рассматривать как компенсаторный фактор для обеспечения достаточного

кровообращения продолговатого мозга. Однако компенсаторные возможности организма имеют определенный предел. До тех пор пока внутричерепное давление не превышает компенсаторного повышения АД, не возникает резких стволовых расстройств с нарушением жизненно важных функций. На этом этапе ситуация еще обратима. При противоположных соотношениях внутричерепного давления и АД появляются симптомы декомпенсации стволовых механизмов и реакции других систем организма. Важно отметить, что при прекращении мозгового кровотока и начале некротических изменений ткани мозга скорость необратимой гибели разных его участков различна. При распространении ишемии на продолговатый мозг происходит резкая активация симпатической нервной системы с выбросом катехоламинов, выраженным сосудистым спазмом, артериальной гипертензией, тахикардией, увеличением сердечного выброса, ростом периферического сосудистого сопротивления. Эту реакцию часто называют «катехоламиновой бурей» («вегетативным штормом», «симпатическим штормом», «автономным штормом», симпато-адреналовым кризом). Именно на этом этапе наступает СМ. Достигнув верхних шейных сегментов спинного мозга, ишемия головного мозга вызывает симпатическую денервацию с утратой вазомоторного тонуса и развитием коллапса - спинальный шок. Гипотензия приводит к гипоперфузии всех органов, в том числе и сердца, что может быстро привести к его остановке. Клинические проявления при СМ разнообразны, и частота их варьирует (табл. 6.2). Наиболее характерны нарушения гемодинамики и сердечного ритма, отек легких, гипотермия, несахарный диабет, гипергликемия, гипернатриемия, изменения тиреоидного статуса, коагулопатия, системный воспалительный ответ. Возраст, фоновое заболевание, характер основной патологии, стремительность развития событий, особенности лечения пациента будут определять симптоматику в каждом конкретном случае.

Таблица 6.2. Частота встречаемости патофизиологических изменений, связанных со смертью головного мозга

Патофизиологические изменения	Частота встречаемости, %
Катехоламиновый шторм	50
Гипотермия	Всегда, при отсутствии согревания
Гипотензия	81-97
Несахарный диабет	46-78
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание	29-55
Аритмии	25-32
Отек легких	13-18

#### 6.2.2. Алгоритм диагностики смерти мозга у взрослых

Согласно действующей в России Инструкции по констатации смерти человека на основании диагноза СМ, утвержденной приказом Минздрава РФ № 460 от 20 декабря 2001 г., СМ - это полное и необратимое прекращение всех функций головного мозга, регистрируемое при работающем сердце и ИВЛ. Следует помнить, что данная инструкция не распространяется на установление СМ у детей. В настоящее время СМ в большинстве стран мира, включая Российскую Федерацию, юридически признана эквивалентной смерти человека. Это единственное состояние в медицине, при котором врачи имеют все юридические основания сразу же после установления диагноза констатировать смерть

пациента и прекратить реанимационные мероприятия, включая ИВЛ. Необычайная важность постановки данного диагноза требует абсолютной точности в окончательном определении этого состояния, а от действий врачей, проводящих диагностику СМ, - полного соответствия алгоритму, закреплённому законодательством (рис. 6.3).

Осуществляя диагностику СМ, необходимо показать прекращение функционирования головного мозга, а также невозможность восстановления его функции. Условно можно выделить два типа диагностических критериев: клинические признаки и данные параклинических методов. Они тесно взаимосвязаны и могут рассматриваться только вместе.

В алгоритме диагностики СМ можно выделить несколько этапов:

- 1) точное установление этиологии заболевания;
- 2) исключение потенциально обратимых состояний, которые могут вызывать признаки, схожие со смертью мозга;
- 3) диагностика прекращения функций всего головного мозга.

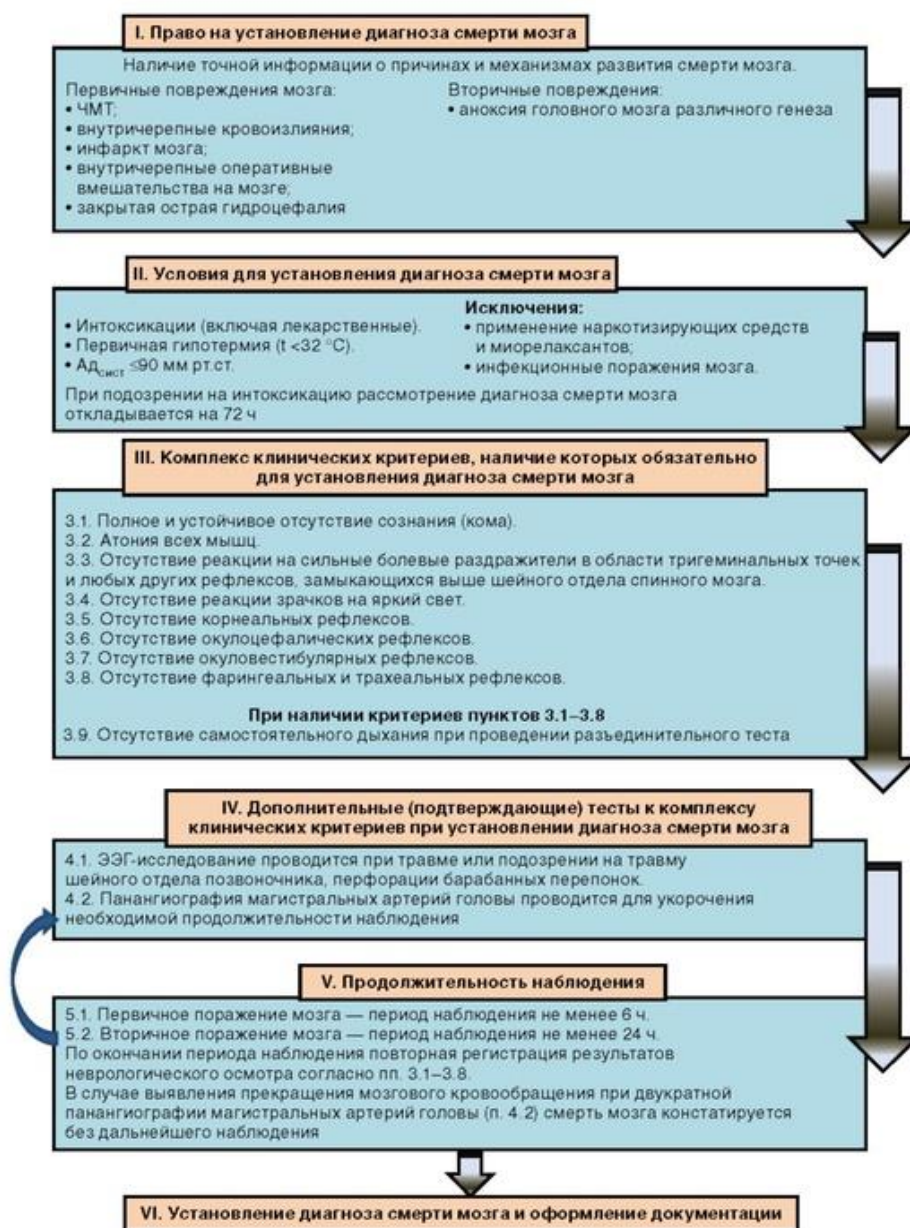


Рис. 6.3. Алгоритм диагностики смерти мозга у взрослых согласно приказу Минздрава РФ № 460 от 20 декабря 2001 г. (схема)

Следует иметь в виду, что интерпретация разъединительного теста (теста апноэтической оксигенации) может быть сильно затруднена у пациентов с травмой грудной клетки, ушибом и отеком легких. Само проведение теста чревато такими осложнениями, как острая артериальная гипотензия, дыхательный ацидоз, выраженная гипоксемия. Также описаны случаи развития пневмоторакса и пневмоперитонеума. Тем не менее разъединительный тест - это единственный клинический способ проверить функционирование продолговатого мозга. При правильной подготовке больного к проведению теста и соблюдении алгоритма его проведения частота осложнений относительно невелика (рис. 6.4).

Определенные сложности в установлении диагноза СМ иногда могут быть связаны с неверной интерпретацией наличия и формы спинальных автоматизмов. Особенно эмоционально они воспринимаются средним и младшим медперсоналом, работающим в отделениях реанимации. Наличие не только сухожильных рефлексов, но и сложных двигательных автоматизмов не исключает диагноз СМ. Частота встречаемости этого явления достигает 25-39%, а наиболее драматичным является так называемый феномен Лазаря (Lazarus sign) - сгибание тела на 40-60°, имитирующее вставание пациента.

После установления диагноза смерти головного мозга, а значит, и констатации смерти у врачей имеется два возможных варианта дальнейших действий:

- прекратить проведение интенсивной терапии, включая ИВЛ;
- начать процедуру кондиционирования потенциального донора и вызвать специалистов по забору органов и тканей.

#### 6.2.3. Кондиционирование потенциального донора со смертью мозга

Трансплантация полностью зависит от наличия жизнеспособных донорских органов, что отражается в хорошо известном тезисе «нет органа - нет трансплантации». Существует выраженный дисбаланс между количеством доступных донорских органов и потенциальных реципиентов.

В большинстве случаев для пересадки используют органы от DBD-доноров. От DBD-донора возможно получить до 8 донорских органов (в среднем 3,9-4,2 органа от одного донора), что значительно больше, чем от DCD-донора (в среднем 2,5-2,9 от одного донора). К тому же DBD-доноры становятся единственным источником сердца для его трансплантации. Наиболее существенным преимуществом DBD перед DCD является возможность в первом случае поддерживать и корректировать функциональное состояние донорских органов.

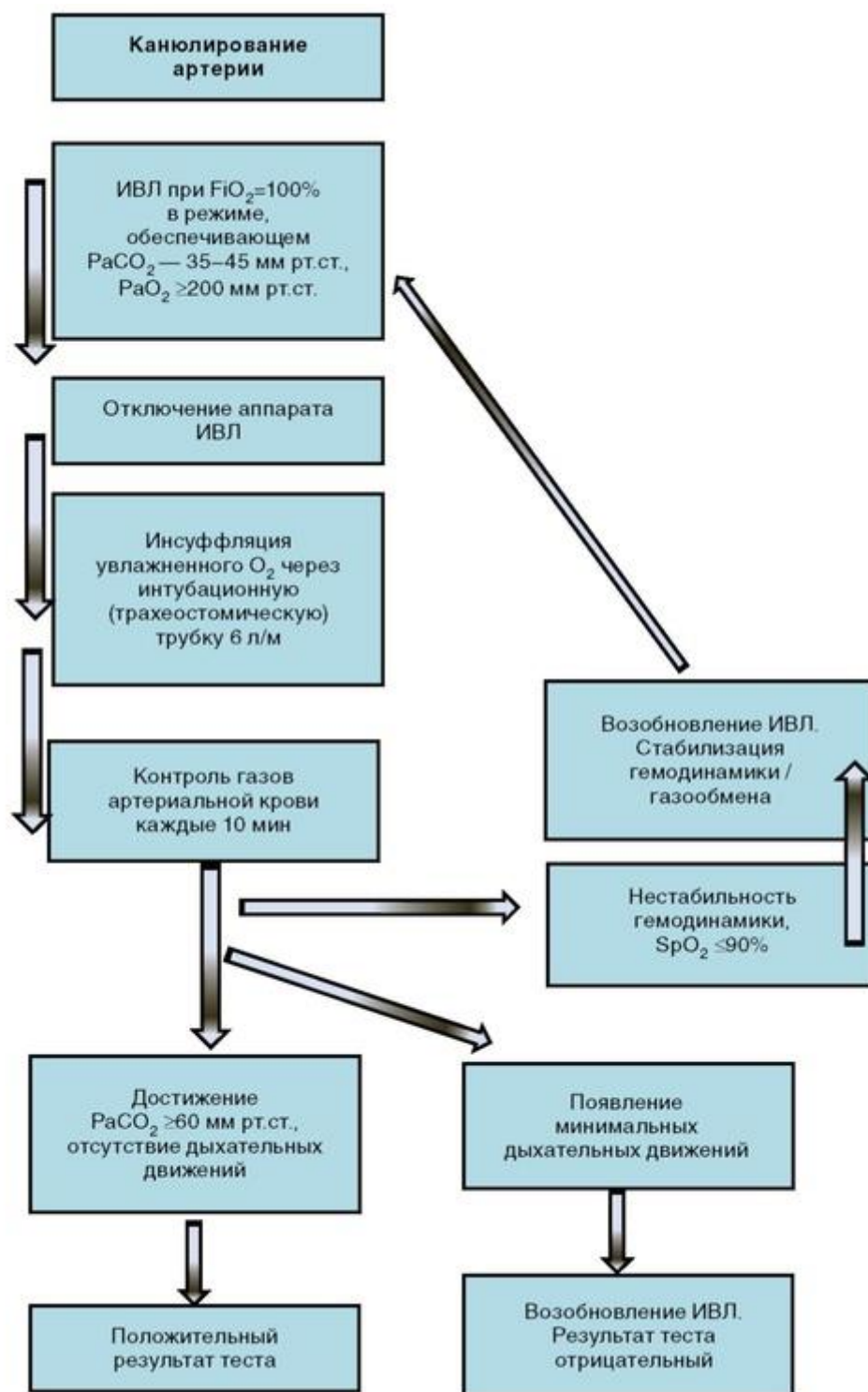


Рис. 6.4. Алгоритм проведения разъединительного теста (теста апноэтической оксигенации)

От момента подписания протокола смерти головного мозга начинается уникальный для современной медицины процесс, получивший название в русскоязычной литературе «кондиционирование донора», а в англоязычной - donor management. Идеология данного процесса основана на том, что у пациента констатируется смерть на основании диагностики СМ - полного и необратимого прекращения всех функций головного мозга, но при этом сохраняется сердечная деятельность на фоне ИВЛ. В связи с этим лечебные мероприятия, направленные на сохранение жизни человека и восстановление его здоровья, прекращаются. В то же время пациент с диагностированной смертью головного



мозга считается потенциальным донором органов при отсутствии абсолютных противопоказаний к донорству.

подавляющему числу отечественных реаниматологов, к сожалению, диагноз СМ совершенно незнаком. Тем не менее СМ как причина, приведшая к смерти, отмечается у 12,3% пациентов, умерших в отделениях реанимации от черепно-мозговой травмы, острого нарушения мозгового кровообращения, опухолей мозга, гипоксии головного мозга различного генеза (длительная сердечно-легочная реанимация, утопление, странгуляционная асфиксия и др.). Таким образом, можно утверждать, что каждый врач анестезиолог-реаниматолог в своей практике неоднократно сталкивался с этим состоянием.

Кондиционирование потенциального DBD-донора к изъятию органов - это отдельная от трансплантации органов деятельность, которая осуществляется персоналом отделений реанимации. Комплекс мероприятий по идентификации и поддержанию функций у умершего человека - более сложная и трудозатратная задача, чем проведение стандартной интенсивной терапии у тяжелых больных.

В ходе формирования смерти и в последующем, когда диагноз СМ уже установлен, органы и ткани человека находятся в состоянии дисфункции разной степени, требующей быстрой и точной коррекции. Если своевременно не скорректировать грубые нарушения гомеостаза, вызванные состоянием СМ, органная дисфункция примет необратимый характер, что в конечном итоге приведет к потере донорских органов для трансплантации. До 25% потенциальных DBD-доноров теряется в связи с необратимой остановкой кровообращения на фоне ненадлежащей и недостаточной коррекции нарушений, вызванных смертью мозга.

Активное ведение пациентов с подозрением на СМ показано для достижения физиологической стабильности, необходимой во время диагностики СМ. До диагностики СМ лечение должно быть ориентировано на достижение максимальных шансов на выживание, а не для поддержания функционирования отдельных органов. После диагностики СМ кондиционирование донора является продолжением предшествующей интенсивной терапии, но оно направлено на поддержание функции органов и систем, что позволяет сохранить наибольшее количество органов, пригодных для трансплантации. Хотя целью кондиционирования DBD-донора является мультиорганное изъятие, даже эксцизия только одного органа представляет большую ценность.

Требования к проведению кондиционирования столь же строги, как и к ранее проводимому лечению, поскольку между системами организма в условиях СМ отсутствует обратная связь. Это диктует необходимость более широкого использования инвазивных методик для мониторинга состояния донора.

Каждый потенциальный донор должен быть тщательно обследован и анамнез его жизни по возможности максимально собран. На уточнение анамнеза жизни при опросе родственников иногда уходит много времени, но в противном случае последствия могут быть катастрофическими. Это требует как можно более раннего привлечения опытных специалистов, занимающихся вопросами донорства.

Состояние DBD-доноров отличается крайней нестабильностью. Гипотензия, гипотермия, несахарный диабет не всегда поддаются адекватной коррекции, что приводит к снижению перфузии органов, гипернатриемии и обезвоживанию и в конечном итоге - к высоким потерям донорских органов. Для снижения этих потерь была предпринята попытка унификации в оценке состояния и ведении DBD-доноров, в основу которой включены желаемые целевые показатели физиологических систем организма, близкие к «нормальным» значениям.

На основе текущих исследований и мнений специалистов рекомендуется поддерживать состояние физиологических показателей донора в целевых границах, представленных в табл. 6.3.

Применение стандартов на основе физиологически оправданного активного подхода к ведению DBD-доноров, который в литературе иногда называют «агрессивным» (aggressive organ donor management), позволяет значительно увеличить число эффективных доноров, количество полученных донорских органов и одновременно улучшить их качество, что приводит к увеличению числа пересаженных органов.

Таблица 6.3. Целевые значения физиологических показателей при проведении активного кондиционирования потенциальных доноров

Параметр	Целевые значения
Частота сердечных сокращений	60-100 сокр/мин
АД	Систолическое АД: >100 мм рт.ст.; среднее АД: $\geq 70$ мм рт.ст.
Центральное венозное давление	6-10 мм рт.ст.
Темп диуреза	0,5-3 мл×кг/ч
Электролиты плазмы крови	Na <sup>+</sup> : 130-150 ммоль/л; K <sup>+</sup> , Ca <sup>+</sup> , Mg <sup>+</sup> , P <sup>+</sup> : в пределах нормальных значений; глюкоза крови: 4-8 ммоль/л
Газы артериальной крови	pH: 7.35-7.45; PaCO <sub>2</sub> : 35-45 мм рт.ст.; PaO <sub>2</sub> : $\geq 80$ мм рт.ст.; SpO <sub>2</sub> : $\geq 95\%$
Если катетеризирована легочная артерия	
Давление заклинивания легочной артерии	6-10 мм рт.ст.
Сердечный индекс	2,4 л/мин/м <sup>2</sup>
Общее периферическое сосудистое сопротивление	800-1200 дин×с/см <sup>5</sup>

#### 6.2.4. Основные рекомендации по ведению донора со смертью мозга

Соблюдение стандартов в ведении DBD-донора очень важно, так как пока донор находится в отделении реанимации, необходимо оптимизировать функции многих органов и систем, чтобы улучшить результаты последующих трансплантаций. В ходе интенсивной терапии можно улучшить обратимые функциональные нарушения органов и провести оценку динамики многих лабораторных показателей. Этот период может занимать от 24 до 72 ч.

Базовый стандарт мониторинга у доноров с диагностированной смертью мозга (оценка витальных функций должна проводиться каждый час):



- электрокардиография;
- центральная температура тела;
- инвазивное АД - крайне важно, учитывая введение катехоламинов и вазопрессоров и необходимость частых повторных замеров газов крови и концентрации электролитов;
- центральное венозное давление;
- SpO<sub>2</sub>;
- EtCO<sub>2</sub>;
- почасовой диурез (мочевой катетер);
- отделяемое из желудка (назогастральный зонд).

#### Лабораторный мониторинг:

- газы артериальной крови, электролиты, глюкоза - каждые 4 ч;
- клинический анализ крови - каждые 8 ч;
- мочевины и креатинина крови - каждые 6 ч;
- аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, билирубин (общий и прямой), международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время - каждые 6 ч;
- общий анализ мочи.

#### Задачи инфузионно-трансфузионной терапии:

- поддерживать уровень гемоглобина в значениях 90-100 г/л, для нестабильных DBD приемлем низший уровень в 70 г/л;
- целевые значения уровней тромбоцитов, МНО, активированного частичного тромбопластинового времени не определены, трансфузии тромбоцитов или свежезамороженной плазмы проводят, если есть клинические признаки кровотечения или пациенту планируется выполнение манипуляции, связанной с риском кровотечения.

#### Препараты, применяемые для поддержки гемодинамики:

- допамин;
- вазопрессин<sup>®</sup>, десмопрессин;
- норэпинефрин, эпинефрин, фенилэфрин.

#### Комбинированная гормональная терапия:

- метилпреднизолон;
- вазопрессин<sup>®</sup>, десмопрессин;
- инсулин<sup>®</sup>;
- тетраидодтиронин<sup>®</sup>.

#### Микробиология и антибиотикотерапия:

- ежедневные бактериальные посевы крови, мочи, аспирата из трахеобронхиального дерева;
- применение антибиотиков по результатам чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам или профилактически к предполагаемой инфекции.

Сохранение нормотермии. Всеми средствами сохранять температуру тела донора в пределах нормотермии. Следует учитывать, что из-за нарушения терморегуляции

центрального генеза возможно развитие ятрогенной гипертермии вследствие избыточного внешнего согревания.

Проведение ИВЛ. Сохранение оксигенации тканей у DBD требует тщательного подхода к выбору метода и режимов ИВЛ, учитывая тот факт, что у 15% всех доноров развивается острый респираторный синдром или острое повреждение легких. На начальных этапах формирования СМ у доноров в возрасте до 30 лет во время «вегетативного шторма» в связи с резким увеличением циркулирующих катехоламинов возможен нейрогенный отек легких.

В идеале  $PaO_2$  следует поддерживать на уровне выше 100 мм рт.ст. при минимальной концентрации кислорода во вдыхаемой смеси ( $FiO_2$ ) и минимальном давлении в конце выдоха с целью защиты от формирования ателектазов легких. У DBD продукция  $CO_2$  в организме снижена в связи с отсутствием мозгового кровотока, низкого симпатического и мышечного тонуса, что позволяет использовать более низкие объемы ИВЛ для поддержания нормокапнии, чем это принято при традиционной ИВЛ.

После констатации смерти больного и перевода его в операционную для эксплантации органов кондиционирование DBD-донора продолжается в полном объеме. В ходе операции в обязательном порядке следует применять недеполяризующие миорелаксанты для предотвращения спинальных рефлексов и автоматизмов.

#### Контрольные вопросы

1. Дайте определение смерти головного мозга.
2. Каковы основные клинические проявления, развивающиеся после смерти головного мозга?
3. Перечислите этапы в алгоритме диагностики смерти головного мозга.
4. Какие показатели уровней  $PaCO_2$  и  $PaO_2$  должны быть достигнуты перед началом проведения разъединительного теста?
5. Каковы условия, при которых разъединительный тест считается положительным (пройденным)?

### 6.3. КООРДИНАЦИЯ ОРГАННОГО ДОНОРСТВА

Трансплантационный процесс исключительно сложен и зависит от ряда условий и обстоятельств, каждое из которых может оказаться решающим. Одним из таких условий является организация процесса донорства органов, так как при отсутствии донорского органа невозможна и сама трансплантация. Дефицит донорских органов - общая проблема для всех стран, в которых осуществляются трансплантационные программы. До середины 1990-х годов, как правило, констатировался лишь факт недостатка донорских органов, и попытки в решении этой проблемы относились к решению частных причин, что приносило ограниченный успех.

Основная причина нехватки донорских органов заключается не в низком количестве потенциальных доноров в абсолютном исчислении, а в невозможности их идентифицировать и, кроме того, в отказе родственников и близких на изъятие органов для трансплантации. Последний факт отражает неготовность большинства населения к изъятию донорских органов после смерти индивида для клинической трансплантации. В этом заложена возможность конфликта между правами личности и общества, обусловленного:

- недостатком знаний (в том числе среди медицинских работников) о трансплантации органов и принципах посмертного органного донорства;
- неверием в концепцию СМ;

- недоверием к медицине;
- негативным влиянием средств массовой информации;
- недостаточно выраженным положительным отношением к донорству со стороны представителей различных религиозных конфессий.

Трансплантация органов начиналась повсеместно как процесс, полностью выполняемый трансплантационными центрами, и, по выражению Thomas D. Mone (президента Association of Organ Procurement Organizations, США), как cottage industry, т.е. «надомное, или кустарное, производство». Однако со временем в большинстве развитых стран потребовались структурные изменения здравоохранения в целом, для того чтобы процесс изъятия донорских органов был эффективен, отвечал законодательству и уровню развития общества. Для решения этих задач была создана система трансплантационной координации - медицинская деятельность по обеспечению эффективной функциональной взаимосвязи медицинских учреждений с трансплантационными центрами в целях обеспечения доступности и качества трансплантационной помощи. Круг обязанностей трансплант-координаторов может различаться в разных странах. В одних странах трансплант-координаторы отвечают за организацию как процесса донорства, так и трансплантации, в других странах существует различие между координаторами эксплантации (координаторы органного донорства) и трансплантационными координаторами.

Наиболее привлекательным для анализа значимости организационных моментов в развитии трансплантационных программ является так называемый «испанский опыт», или Spanish Model. Из-за неэффективности трансплантационной службы в Испании в 1980-х годах потребовались новые формы организации донорства. В 1989 г. была создана Испанская национальная организация по трансплантации и вместе с ней - Национальная сеть координации органного донорства как новая технологическая модель из специально подготовленных, имеющих сильную мотивацию, занятых неполный рабочий день врачей, отвечающих за весь процесс донорства. С этого момента отмечен постоянный рост числа посмертных доноров - с 14,3 до 33-36 доноров/млн населения в последние несколько лет. Параллельно увеличилось число трансплантаций почек почти в 2 раза (2678 в 2014 г.) и печени - от единичных операций до 1068 в год.

В то время как население Испании составляет только 0,7% общей численности людей на планете, в этой стране проводится около 4% всех трансплантаций.

Основными принципами испанской модели являются:

- создание национальной сети трансплантационной координации;
- специализированный профиль каждого из трех уровней координации;
- непрерывный аудит случаев СМ и «донорских предложений» в больницах, являющихся донорскими базами;
- центральный координационный офис, задачей которого является поддержка всего процесса донорства;
- непрерывное глубокое обучение персонала;
- компенсация больничных затрат, связанных с донорским процессом;
- взаимодействие со средствами массовой информации.

Трансплант-координация в Испании организована на трех различных, но взаимодействующих уровнях: госпитальном, региональном и национальном. На каждом уровне решается специфическая для него задача донорского процесса.

Задачами национального уровня (центральный офис) и региональных бюро являются ведение ЛО, распределение органов и методологическая, организационная

поддержка донорства. Основное же значение в испанской модели придается госпитальным координаторам - первичному звену, непосредственно участвующему в процессе донорства, так как донорство рассматривается исключительно как госпитальная медицинская деятельность. Основные задачи госпитальных координаторов - инициация всего процесса органного донорства, от идентификации потенциального донора до эксплантации органов, оформления документации, проведения интервью с родственниками умершего.

Трансплант-координаторы являются врачами, которым в крупных госпиталях помогают и медицинские сестры. Выделение трансплант-координации в отдельный вид медицинской деятельности является важным шагом, потому что заготовка донорских органов при кажущейся схожести принципиально отличается от трансплантации органов. Если в 1980-х годах в основном на этих должностях были нефрологи, то в настоящее время подавляющее большинство трансплант-координаторов - это врачи из отделений интенсивной терапии, занятые на этом поприще неполный рабочий день, что позволяет иметь координаторов даже в небольших больницах. Назначаются и подчиняются трансплантационные координаторы непосредственно директорам больниц, но функционально они связаны с региональными и национальными центрами.

Количество посмертных органных доноров прямо пропорционально количеству госпиталей, участвующих в донорской программе. Если в 1988 г. в Испании их было 20, то к 2014 г. число донорских баз возросло до 170 единиц. Характерно, что очень высока эффективность небольших больниц, не имеющих собственных трансплантологических отделений. Порядка 40% посмертных доноров обнаруживаются именно в этих больницах.

В последние 15 лет в Испании осуществляется постоянный аудит случаев СМ в отделениях интенсивной терапии донорских баз. Эта программа носит название Quality Program on Organ Donation (Quality Assurance Program), она позволяет определить донорский потенциал конкретного лечебного учреждения, а также выявить слабые места.

Программа основана на непрерывном внутреннем аудите, осуществляемом на постоянной основе администрацией самого госпиталя через трансплантационных координаторов. Внутренний аудит может быть дополнен внешним аудитом, осуществляемым координаторами из другого региона. С этой целью производят ретроспективный обзор медицинских карт умерших пациентов в отделениях интенсивной терапии. Результаты аудита позволяют выявить общее число умерших в отделениях интенсивной терапии, число случаев СМ и количество посмертных доноров. Принимая во внимание различные факторы конкретного учреждения (число коек в отделениях реанимации, наличие нейрохирургического отделения и т.д.), проводят расчет удельных показателей эффективности всего процесса донорства и их сравнение со стандартными или эталонными значениями. Поскольку довольно большая часть внутригоспитальных смертей происходит вне отделений интенсивной терапии, результаты проведения такой аудиторской деятельности могут привести к инициации более активных переводов в отделение реанимации и интенсивной терапии пациентов, которые могут стать потенциальными донорами, и к увеличению донорства до показателей 40-50 доноров/млн населения. Из накопленных результатов за период 1999-2005 гг. выявлено, что СМ встречалась у 12,3% числа умерших в отделениях реанимации, 50,8% из которых стали донорами органов. Основными причинами, приведшими к отказу от донорства, являлись: медицинские противопоказания - 27,1%, отказы семьи от пожертвования органов - 14,7%.

Огромное значение придается подготовке медицинского персонала. Постоянный тренинг и обучение всех специалистов, так или иначе связанных с донорством, считается ключевым фактором испанской модели донорства. Существуют непрерывные обучающие программы для всех специалистов, прямо или косвенно участвующих в процессе донорства, с особым акцентом на обучение новых или уже существующих госпитальных

координаторов. Обучение включает каждый из этапов донорского процесса: идентификацию донора, кондиционирование потенциального донора, правовые вопросы, организацию и проведение интервью с семьей умершего. Кроме того, рассматриваются такие вопросы, как управление ресурсами и работа со средствами массовой информации. Вклад образовательных программ в общие достижения иллюстрируется тем фактом, что число родственного отказа от донорства снизилось с 27,5 до 14,7%. Как и в любой другой сфере медицинской деятельности, все затраты, связанные с донорством и трансплантацией органов, компенсируются лечебным учреждениям региональными органами здравоохранения. Возмещения охватывают все человеческие и материальные ресурсы, необходимые для эффективного развития донорских и трансплантационных программ в рамках больницы. Без надлежащего финансового обеспечения стационарам было бы невозможно поддерживать программу посмертного донорства, особенно в небольших больницах, где отсутствуют отделения трансплантации.

С целью повышения уровня осведомленности общества в вопросах донорства и трансплантологии большое внимание уделяется контактам со средствами массовой информации. Круглосуточная телефонная горячая линия и web-сайт доступны для любых вопросов и консультаций. То, что любой гражданин, в том числе и журналисты, могут в любое время получить медицинскую, юридическую и статистическую информацию о донорстве органов, снизило частоту негативных материалов о трансплантологии, повысило общественное доверие.

Испанская модель организации органного донорства считается очень эффективной. Конечно, это результат многоуровневых усилий, но прежде всего он определяется наличием внутригоспитального звена координаторов в Испании. Адаптация испанской модели в других странах и регионах может стать сложной задачей и не решается простым назначением госпитальных координаторов в каждой больнице. Кроме того, целесообразность и успех такого проекта могут быть переменчивыми и в основном зависят от организационных и структурных различий в разных странах (система здравоохранения, количество врачей на душу населения и их зарплата, число реанимационных коек, распределение населения и т.д.).

Остается надеяться на то, что разрабатываемые в Государственной Думе и Министерстве здравоохранения РФ новые законы и приказы по трансплантологии и органному донорству позволят решить эти проблемы.

#### Контрольные вопросы

1. Каковы цель создания и основные задачи системы координации органного донорства?
2. Назовите основное звено в испанской модели координации органного донорства.

### **6.4. СЕЛЕКЦИЯ ПАРЫ «ДОНОР-РЕЦИПИЕНТ»**

В контексте проблемы отторжения трансплантированного органа наибольшее значение имеют системы антигенов АВ0 и HLA. Как правило, при решении о трансплантации совместимость донора и реципиента по системе АВ0 считают наиболее важным фактором при планировании операции, а вопрос о несовместимости по антигенам HLA рассматривается во вторую очередь с учетом тяжести клинического состояния пациента, а иногда и вовсе не учитывается. При трансплантации клеток костного мозга ситуация становится диаметрально противоположной: ключевым фактором является совпадение по системе HLA, а совместимость по АВ0 вторична.

Значимость совпадения донора по системе АВ0 обусловлена тем, что антигены АВ0 экспрессируются на мембране клеток донорского органа, а в сыворотке реципиента

могут присутствовать антитела к антигенам АВ0, которые отсутствуют в его собственном организме. Это может привести к тому, что антитела в крови реципиента вызовут сверхострое отторжение трансплантата, на клетках которого экспрессированы чужеродные для реципиента А/В антигены.

При трансплантации органов необходимо стремиться к совпадению группы крови донора и реципиента не только по системе АВ0, но и по Rh-фактору. При этом совпадение по Rh-фактору не является обязательным. Также допустимо несовпадение и по системе АВ0, но по следующим правилам:

- реципиент 0(I) группы - пересадка только от донора с группой 0(I);
- реципиент А(II) группы - пересадка только от донора с группой А(II), пересадка от донора с 0(I) - нежелательна;
- реципиент В(III) группы - пересадка от донора с группой 0(I) и В(III);
- реципиент АВ(IV) группы - пересадка от донора с группой А(II), В(III) и АВ(IV).

Следует отметить, что в настоящее время в ряде случаев возможно проведение трансплантации солидных органов от АВ0-несовместимых доноров. Проведенный анализ показал, что результаты такой трансплантации не уступают трансплантации органа от совместимого по группе крови донора.

Возможность иммунологических осложнений после АВ0-несовместимой пересадки в настоящее время стали рассматривать как фактор риска, а не как абсолютное противопоказание к проведению операции.

Более сложным является подбор донора по системе HLA.

Главный комплекс гистосовместимости (HLA) - это совокупность генов и кодируемых ими белков и пептидов, расположенных на клеточной мембране.

Основными известными на данный момент функциями этих антигенов являются:

- 1) распознавание собственных, чужеродных или трансформированных клеток с последующей активацией иммунного ответа для элиминации чужеродных антигенов;
- 2) участие в клонально-селективном отборе Т-лимфоцитов;
- 3) участие в регуляции иммунного ответа;
- 4) обеспечение межклеточных взаимодействий.

Белки, продуцируемые HLA-генами, контролируют выраженность иммунного ответа, его продолжительность и тем самым во многом определяют способность индивидуума к адаптации в среде обитания.

Гены HLA локализуются на коротком плече 6 хромосомы и разделяются на 3 класса.

Наиболее клинически значимыми генами на данный момент являются:

- 1) гены I класса HLA - A, B, C, которые экспрессируются на всех ядродержащих клетках организма, а также тромбоцитах;
- 2) гены II класса HLA - DR, DQ, DP, экспрессируются на антиген-презентирующих клетках (дендритные клетки, макрофаги), В-лимфоцитах, активированных Т-лимфоцитах и клетках эндотелия.

В ряде случаев (инфекция, воспаление) антигены HLA II класса начинают появляться на клетках, которые в норме данные антигены не экспрессируют.

Неклассические гены HLA (A и B), которые кодируют полипептиды, участвуют в развитии реакции клеточной цитотоксичности и, тем самым, играют определенную роль в реализации естественного и адаптивного иммунного ответа.

HLA-гены наследуются кодоминантно и отличаются высоким полиморфизмом, число комбинаций отдельных генов составляет  $3 \times 10^6$ . При этом комбинация HLA-генов зависит от национальной и расовой принадлежности обследуемого пациента.

После пересадки органа и запуска иммунной реакции на трансплантационные антигены развивается процесс отторжения. Принято выделять:

- 1) сверхострое отторжение, развивающееся за счет предсуществующих в крови реципиента антител, которые реагируют с антигенами пересаженного органа;
- 2) острое гуморальное отторжение, развивающееся у сенсibilизированных лиц или пациентов, у которых в результате продукции *de novo* в крови появляются антитела к антигенам трансплантата. Как правило, ранняя диагностика и последующее удаление донор-специфических антител позволяют сохранить функцию трансплантата;
- 3) острое клеточное отторжение. Данная форма отторжения, как правило, легко купируется высокими дозами иммуносупрессивных препаратов;
- 4) хроническая форма отторжения характеризуется прогрессирующим снижением функции трансплантата и является наиболее частой причиной его дисфункции.

В клинической практике до и после трансплантации проводят следующие тесты:

- 1) HLA-типирование доноров и реципиентов;
- 2) скрининг и идентификацию HLA-антител;
- 3) оценку перекрестной совместимости для трансплантации солидных органов;
- 4) посттрансплантационный мониторинг донор-специфических антител и маркеров отторжения.

#### 6.4.1. HLA-типирование перед трансплантацией

##### 6.4.1.1. Серологическое HLA-типирование (комплемент-зависимая цитотоксичность)

Для проведения анализа HLA-типирования из цитратной крови выделяют лимфоциты, к которым добавляют сыворотки против разных антигенов HLA. После инкубации добавляют комплемент. Лимфоциты, несущие антиген, против которого направлена сыворотка, под действием комплемента разрушаются. В результате теста подсчитывают процент оставшихся жизнеспособных лимфоцитов.

Данный метод имеет ряд существенных ограничений:

- 1) жизнеспособность лимфоцитов должна составлять не менее 80%;
- 2) загрязнение, длительное или неправильное хранение снижают качество сывороток и комплемента;
- 3) метод практически неприменим для типирования HLA-антигенов II класса;
- 4) метод трудоемкий и требует высокой квалификации сотрудников лаборатории.

##### 6.4.1.2. Молекулярное HLA-типирование

На первом этапе анализа из цитратной крови выделяют дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) пациента. Анализ проводят с использованием разных модификаций полимеразной цепной реакции.

1. Реакция с образованием большого количества специфических продуктов ДНК, которые визуализируют с помощью гель-электрофореза.

2. Реакция с образованием одноцепочечных ДНК, которые добавляют к микросферам или микрочипам, содержащим специфические зонды. ДНК

взаимодействуют с теми зондами, которые содержат комплементарную последовательность-мишень. Комплекс ДНК-зонд затем визуализируют с помощью колориметрической реакции или флуоресценции.

Рекомендовано проведение HLA-типирования двумя различными методами, чтобы убедиться в отсутствии расхождений между пробами. Молекулярные методы рассматриваются как более точные, чем серологические. Тем не менее молекулярные методы не могут распознать null аллели (аллели, которые не экспрессируются). Таким образом, молекулярные и серологические методы типирования должны дополнять друг друга.

#### 6.4.2. Определение HLA-антител

Анализ на предсуществующие антитела проводят у всех пациентов перед трансплантацией солидного органа. Исключение допускается только для пациентов, уже включенных в ЛО.

На первом этапе определяют наличие или отсутствие предсуществующих антител к HLA-антигенам. При положительном результате проводят тест на индентификацию антител и составляют карту донорских антигенов по каждому классу (HLA-A, B, C HLA-DR, DQ). Создание карты позволяет вычлениить реципиентов, в крови которых имеются предсуществующие антитела к HLA-антигенам донора и у которых можно с высокой степенью вероятности прогнозировать острое отторжение трансплантата.

#### 6.4.3. Тестирование единичных антигенов с помощью техники Lumindex

Метод основан на использовании микросфер, покрытых очищенными антигенами HLA. В работе используют полистироловые микросферы, имеющие размер 5-6 мкм. В состав микросфер вводят два флуорофора в различной концентрации - красный и инфракрасный. Определенное соотношение концентраций этих двух флуорофоров создает 100 возможных вариантов частиц, каждая из которых имеет свою собственную уникальную спектральную характеристику. Спектр частицы является ее индивидуальным «кодом» и определяет ее тип. В то же время каждый тип частиц несет на своей поверхности только один вид антигена. Таким образом, при проведении анализа одновременно можно проанализировать до 100 различных HLA-антигенов. Если сыворотка реципиента содержит предсуществующие антитела, то они связываются с антигенами на поверхности соответствующей микросферы во время инкубации. Связанные на поверхности микросфер антитела проявляются после обработки флуоресцентным конъюгатом. Специальный прибор одновременно анализирует спектральную характеристику микросферы и наличие на ее поверхности комплекса антиген-антитело.

В условиях лаборатории также могут использоваться другие методы индентификации предсуществующих антител, в частности твердофазный иммуноферментный анализ и скрининговый метод определения комплемент-фиксирующих антител.

#### 6.4.4. Оценка перекрестной совместимости для трансплантации солидных органов

Анализ перекрестной совместимости проводят с целью выявления всех антител, находящихся в крови реципиента и способных реагировать с HLA-антигенами донора. Для этого анализа используют лимфоциты донора, полученные из периферической крови или лимфоузлов/ селезенки донора, и сыворотку реципиента.



### **Контрольные вопросы**

1. Какие системы антигенов играют наибольшую роль в отторжении трансплантированного органа?
2. Допустимо ли несовпадение донора и реципиента по системе АВ0? Если да, то по каким правилам формируется пара донор-реципиент?
3. Какие основные функции белков главного комплекса гистосовместимости (HLA) известны на сегодняшний момент?
4. Какие методы HLA-типирования вы знаете?

## **ГЛАВА 7. ПОКАЗАНИЯ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ И ЛИСТ ОЖИДАНИЯ**

Лист ожидания (ЛО) - регистр пациентов, нуждающихся в трансплантации органов, согласных на ее проведение, в котором очередность проведения операции определяется на основании класса неотложности, исходя из существующих медицинских знаний о соотношении предполагаемой пользы от успешной операции и рисков, связанных с ее проведением.

Причинами для рассмотрения пациентов в качестве кандидатов для внесения в ЛО трансплантации солидных органов являются терминальные стадии хронических заболеваний, ведущих к прогрессирующей потере функции соответствующих органов, их тяжелые острые поражения, а также некоторые особые состояния, при которых функция трансплантируемого органа не нарушена, но сохранение его деятельности в организме является причиной заболеваний других органов и систем.

Задачами врача, наблюдающего пациента в ЛО, являются следующие.

- Определение показаний и противопоказаний к трансплантации органа. Тщательное обследование всех органов и систем с целью выявления сопутствующих заболеваний, оценки переносимости продолжительного наркоза и операции. При положительном решении данный этап завершается подписанием пациентом информированного согласия.
- Лечение осложнений основного и сопутствующих заболеваний. Максимальная компенсация или замещение функции пораженного органа, выявление и санация очагов инфекции.
- Определение приоритетности (неотложности) выполнения трансплантации. Оценка неотложности выполнения трансплантации органа может меняться в процессе лечения пациента на стадии его нахождения в ЛО.

### **7.1. ЛИСТ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ**

#### **7.1.1. Почечная недостаточность**

Терминальная почечная недостаточность (ТПН) подтверждается снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 15 мл/мин, недостаточной для поддержания здоровья и требующей проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ). Частота ТПН увеличивается с возрастом. Почечная недостаточность может быть классифицирована по причине ее возникновения и по срокам развития. Быстрое развитие ТПН в течение дней или недель называют острой почечной недостаточностью (ОПН), снижение функции почек в течение месяцев или лет - хронической почечной

недостаточностью или хронической болезнью почек (ХБП). В зависимости от причины, приведшей к снижению СКФ, почечная недостаточность классифицируется как преренальная, ренальная и постренальная. Эта классификация отражает анатомическую локализацию воздействия причинного фактора. Например, системная артериальная гипотензия вследствие массивной кровопотери приводит к ухудшению функции почек и является «преренальной» причиной почечной недостаточности. Воспаление клубочков почки, гломерулонефрит (ГН) - «ренальная» причина. Нарушение оттока мочи, например вследствие гиперплазии предстательной железы, служит «постренальной» причиной почечной недостаточности.

#### 7.1.2. Острая почечная недостаточность

Главные причины развития ОПН - преренальные, которые в отсутствие адекватной терапии приводят к развитию острого канальцевого некроза (ОКН). Типично ОКН развивается при длительно сохраняющейся гипотензии/гиповолемии и/или вследствие воздействия нефротоксичных веществ, а также при сепсисе. ОКН является морфологическим субстратом в 60-80% всех случаев ОПН. Такая высокая частота ОКН объясняется особенностями кровоснабжения почечных канальцев, при которых любое падение кровяного давления (вследствие гиповолемии или снижения периферического сопротивления сосудов при сепсисе) может привести к ишемии эпителия канальцев. Кровь притекает к почечным канальцам только после прохождения клубочков, что приводит к исходной относительной гипоксии мозгового слоя почек по сравнению с корковым слоем. При снижении среднего АД снижается кровоток в клубочке через приносящую артериолу и, следовательно, уменьшается СКФ. Это вызывает сужение выносящей клубочковой артериолы в попытке поддержать СКФ, что продолжает ухудшать кровоснабжение мозгового слоя почки, приводя к усугублению гипоксии и развитию ишемии канальцев. При развитии преренальной почечной недостаточности следует как можно быстрее восполнить объем циркулирующей крови путем введения жидкости и избегать назначения нефротоксичных препаратов (ингибиторов анги-отензин-превращающего фермента, нестероидных противовоспалительных средств, аминогликозидов). При ОКН функция почек обычно восстанавливается, некоторые больные нуждаются в краткосрочной заместительной терапии в виде гемодиализа. У небольшой части больных сохраняются необратимые изменения почек в виде атрофии эпителия канальцев, развивается ХБП.

К более редким причинам ОПН относятся ГН (5-10%), обструкция мочевыводящих путей (5-10%) и острый тубуло-интерстициальный нефрит (<5%).

#### 7.1.3. Хроническая болезнь почек

ХБП может протекать бессимптомно, вплоть до терминальной стадии. Поводами для обращения к врачу становятся симптомы анемии (слабость, развитие застойной сердечной недостаточности), уремии (тошнота, снижение аппетита, спутанность сознания), накопления фосфатов (кожный зуд) и/или тяжелая артериальная гипертензия. При обследовании выявляют увеличение содержания креатинина и мочевины в сыворотке крови. Если в развитии ОПН преобладают преренальные и постренальные факторы, то в развитии ХБП главными являются ренальные причины. К ним относятся:

- СД;
- гипертоническая нефропатия;
- обструктивная уропатия;
- хронический ГН;
- поликистозная болезнь почек взрослых;
- хронический пиелонефрит;

- реноваскулярная болезнь.

Выделяют пять стадий ХБП в зависимости от степени снижения СКФ (табл. 7.1). На этой классификации основываются современные подходы к ЗПТ.

Больные с 5-й стадией ХБП нуждаются в проведении ЗПТ, к которой относятся гемодиализ, перитонеальный диализ и трансплантация почки. Однако следует учитывать, что хронический гемодиализ ассоциирован с развитием специфических осложнений, дополняющих осложнения ТПН.

Таблица 7.1. Классификация стадий хронической болезни почек

Стадия ХБП	СКФ (мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	Другие признаки
1-я	90+	Нормальная функция почек, но имеются известные аномалии мочевыводящих путей или генетическое заболевание почек
2-я	60-89	Слегка сниженная функция почек на фоне аномалии мочевыводящих путей или генетического заболевания почек
3-я	30-59	Умеренно нарушенная функция почек
4-я	15-29	Тяжелое нарушение функции почек
5-я	<15	ТПН

Некоторые почечные болезни могут рецидивировать после трансплантации почки, например нарушения мочевого выделения (обструкция), мочекаменная болезнь, инфекции мочевыводящих путей с развитием хронического пиелонефрита, некоторые виды ГН (IgA-нефропатия, фокально-сегментарный гломерулосклероз, мезангиокапиллярный ГН), некоторые виды вторичного ГН (волчаночный нефрит, ANCA-ассоциированный ГН), а также диабетическая нефропатия.

Нормально функционирующая почка участвует в выполнении ряда задач, к которым в том числе относятся:

- поддержание водного баланса;
- поддержание электролитного баланса;
- поддержание АД;
- поддержание кислотно-щелочного баланса;
- экскреция растворимых в воде веществ;
- выработка активных форм витамина D и, следовательно, поддержание метаболизма кальция и фосфатов;
- выработка эритропоэтина.

У больных с ТПН одна или несколько из этих функций выпадают, что приводит к развитию различных, часто очень тяжелых осложнений.

#### 7.1.4. Осложнения терминальной почечной недостаточности

##### 7.1.4.1. Нарушение выделительных функций

В процессе снижения функции канальцев почка начинает задерживать жидкость, что приводит к увеличению объема внутрисосудистой жидкости, увеличению венозного возврата. Хроническая перегрузка сердца объемом может наблюдаться у больных с ХБП,

даже получающих лечение диализом, что приводит к развитию артериальной гипертензии и гипертрофии левого желудочка сердца с последующим его расширением.

Почки ответственны за выделение большого числа продуктов метаболизма, включая мочевины. При ХБП содержание мочевины возрастает, что приводит к снижению аппетита, тошноте. Высокое содержание мочевины в крови ассоциировано с развитием перикардита и энцефалопатии.

#### 7.1.4.2. Нарушение синтетических функций

Витамин D гидроксилируется первоначально в печени до 25-гидроксивитамина D, а затем в почках превращается в активный гормон 1,25-дигидроксивитамин D<sub>3</sub> (кальцитриол). Кальцитриол является главным фактором, участвующим в поддержании гомеостаза кальция. Его дефицит у больных с ХБП приводит к снижению всасывания кальция в кишечнике, гипокальциемии, ухудшению минерализации костей, проявляющейся «почечным рахитом» у детей и остеопорозом у взрослых. Эритропоэтин вырабатывается перитубулярными клетками и усиливает созревание и пролиферацию предшественников эритроцитов в костном мозге. При снижении СКФ менее 50 мл/мин наблюдается значительное снижение выработки эритропоэтина, приводящее к развитию анемии. Анемия при ХБП усиливается снижением всасывания железа, усиливает сердечный выброс и усугубляет дисфункцию левого желудочка сердца. До введения в клиническую практику препаратов рекомбинантного эритропоэтина анемия была основной причиной заболеваемости и смертности больных с ТПН.

Смертность больных с ТПН значительно выше, чем в общей популяции, главным образом в связи с развитием атеросклероза, кальцификации сосудов, а также сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений.

#### 7.1.5. Заместительная почечная терапия

Доминирующей техникой ЗПТ во всем мире является программный гемодиализ. Во время диализа растворенные вещества удаляются из крови, циркулирующей в экстракорпоральном контуре кровообращения, путем диффузии через полупроницаемую мембрану диализатора. Жидкость, накапливающаяся во время междиализного периода, удаляется путем регулирования гидростатического трансмембранного давления в аппарате «искусственная почка». Преимущества этого вида ЗПТ неоспоримы. Среди них относительная простота проведения, не требующая длительного подготовительного периода, а потому позволяющая проводить процедуру в экстренных случаях через центральный венозный катетер. В области гемодиализа накоплены опыт и знания, обеспечившие впечатляющий прогресс в технологии проведения процедуры, особенно в последние десятилетия. К преимуществам гемодиализа также относятся отсутствие рисков серьезного оперативного вмешательства и анестезии, постоянно возрастающая обеспеченность нуждающихся пациентов таким видом медицинской помощи, относительно приемлемые показатели долговременной выживаемости пациентов с заболеванием, ранее считавшимся смертельным. При этом разработка синтетических диализных мембран с высокой проницаемостью для воды и высокомолекулярных веществ значительно повысила общую эффективность хронического гемодиализа.

Однако, несмотря на все неоспоримые достоинства, у данного метода ЗПТ сохраняются и принципиальные недостатки. Несмотря на разительные успехи, достигнутые с началом применения эритропоэтинов для лечения нефрогенной анемии, пациенты часто чувствуют себя плохо, даже после максимально эффективной диализной процедуры. Дискретное проведение сеансов отражается в быстром изменении внеклеточного объема жидкости, концентрации растворенных в крови веществ и осмолярности плазмы, что выражается в последиализных усталости и недомогании. Даже

при объективно достаточной дозе диализа для больных остаются характерными прогрессирующее поражение сердечно-сосудистой системы, периферическая и вегетативная нейропатия, нарастающие проявления почечной остеодистрофии, расстройства сексуальной функции. При длительных сроках лечения гемодиализом, а у некоторых пациентов - изначально возникают проблемы, связанные с созданием и адекватным функционированием постоянного сосудистого доступа для обеспечения достаточной эффективности диализных процедур. Несостоятельность сосудистого доступа вследствие повторяющихся процедур сосудистой канюляции и необходимость периодической системной гепаринизации для профилактики тромбозов в экстракорпоральном контуре представляют собой дополнительные проблемы, особенно у больных СД. Не менее существенными недостатками метода являются и проявления постоянной социальной дезадаптации. Пациенты становятся зависимыми от членов семьи и других людей в физическом, эмоциональном и финансовом смысле. При этом остается неудовлетворительной и социальная реабилитация больных, особенно в профессиональном аспекте.

Широко распространенной альтернативой гемодиализу является диализ перитонеальный. В основе этого метода ЗПТ лежит способность брюшины к транспорту жидкости и растворенных веществ, что позволяет использовать ее в качестве эндогенной диализной мембраны. Постоянный доступ в брюшную полость осуществляется путем хирургической имплантации различных видов силиконовых катетеров через брюшную стенку. Катетеры должны быть установлены в брюшную полость за несколько недель до начала лечения, таким образом, перитонеальный диализ требует дополнительного времени для подготовки пациента к началу ЗПТ.

Процедура проводится путем вливания определенного объема перитонеальной диализной жидкости, в среднем - 2000 мл, в свободную брюшную полость под действием силы тяжести с оставлением этой жидкости в брюшной полости на заданное время. В этот период происходят диффузия и удаление растворенных в крови веществ, а также процесс ультрафильтрации - удаления избыточной жидкости. Удаление растворенных веществ из внеклеточной жидкости в перитонеальный диализат происходит под влиянием градиента концентрации, при этом брюшина функционирует как полупроницаемая диализная мембрана. Ультрафильтрация достигается за счет осмотического переноса воды из межуточного пространства в гиперосмотический диализат, содержащий высокую концентрацию декстрозы. По окончании процедуры диализная жидкость из брюшной полости дренируется и удаляется. В течение суток процедура многократно повторяется для достижения достаточной дозы диализа. Более низкая эффективность удаления растворенных веществ в сравнении с гемодиализом компенсируется временем проведения процедур, фактически - их непрерывностью.

Перитонеальный диализ обладает рядом преимуществ в сравнении с гемодиализом: относительно стабильный уровень азота мочевины, креатинина, калия; меньшая частота развития сердечно-сосудистых осложнений в связи с непрерывностью процесса ультрафильтрации; большая независимость пациента. Однако этот метод ЗПТ имеет и ряд существенных недостатков, основным из которых является постепенная утрата брюшиной своих диализирующих свойств. Прогессирующее снижение эффективности перитонеального диализа особенно наглядно проявляется при присоединении так называемых диализных перитонитов, склонных к частому рецидивированию. Поэтому длительность проведения ЗПТ методом перитонеального диализа не превышает в среднем 5-8 лет. Другими характерными проблемами пациентов, получающих ЗПТ перитонеальным диализом, являются склонность к ожирению или, напротив, истощению, рефрактерная к медикаментозной коррекции гипертриглицеридемия со всеми вытекающими последствиями, частое образование грыж передней брюшной стенки и, наконец, нередко - постоянные мучительные боли в спине.

С учетом всех недостатков, присущих диализным методам ЗПТ, очевидно, что именно трансплантация почки является наилучшим методом длительного лечения пациентов с ТПН, более широкое использование которого ограничено в основном сохраняющимся дефицитом донорских органов. Трансплантация почки обеспечивает гораздо лучшую медицинскую реабилитацию пациентов - так, смертность больных после успешной трансплантации почки в 10 раз ниже по сравнению с больными, получающими лечение хроническим гемодиализом. Это справедливо и в отношении социальной реабилитации больных - успешная пересадка почки является превосходной возможностью для реципиентов вернуться к здоровой, продуктивной, социально полноценной жизни. И, наконец, не следует забывать также об экономических преимуществах пересадки почки перед диализными методами лечения: лишь в первый год после пересадки, с учетом проведенной операции и реабилитационного периода, стоимость лечения реципиента превышает стоимость лечения больного гемодиализом, а в последующие годы - остается значительно меньшей. Все эти несомненные преимущества обоснованно позволяют считать трансплантацию почки безусловным методом выбора для больных, необратимо утративших функцию собственных почек.

#### 7.1.6. Оценка больных перед включением их в лист ожидания трансплантации почки

Трансплантация почки улучшает качество жизни пациента и увеличивает выживаемость больных с ТПН, однако недостаток донорских органов диктует необходимость их правильного распределения. Перед внесением пациента в ЛО трансплантации почки необходимо ответить на следующие вопросы.

1. Имеются ли у пациента медицинские проблемы, значительно повышающие риск периоперационной заболеваемости/смертности?
2. Имеются ли у пациента анатомические особенности, увеличивающие техническую сложность выполнения операции?
3. Относится ли пациент к группе высокого риска иммунологических осложнений трансплантации почки?
4. Относится ли пациент к группе высокого риска развития осложнений, связанных с последующей иммуносупрессией?
5. Имеется ли у пациента повышенный риск возврата болезни в трансплантате?

#### 7.1.7. Ведение листа ожидания

ЛО представляет собой динамически обновляющуюся базу данных, в которой потенциальные реципиенты разбиты на четыре группы в зависимости от их группы крови. В ЛО вносятся такие параметры пациента, как возраст, пол, группа крови, HLA-типирование, уровень предсуществующих антител, время начала ЗПТ, дата внесения в ЛО, данные о диализном центре, где больному проводится тот или иной вид диализа, инфекционный статус, контактная информация и дополнительные сведения, облегчающие подбор органа, а также выбор начальной иммуносупрессивной терапии и планирование предстоящей операции. Кроме того, для проведения обязательной в каждом случае индивидуальной пробы на иммунологическую совместимость (кросс-матч) пациенты обязаны ежемесячно предоставлять образцы сывороток крови. Больные, по разным причинам не предоставившие сыворотку крови, временно исключаются из ЛО и не участвуют в подборе пар донор-реципиент в течение следующего месяца. В ЛО постоянно вносятся сведения о новых пациентах, признанных подходящими для выполнения им трансплантации, а также удаляются сведения о пациентах, уже перенесших успешную

трансплантацию почки, умерших больных, а также временно исключенных из ЛО по различным причинам.

При появлении пригодного к трансплантации органа незамедлительно проводится ступенчатый выбор оптимального реципиента. Прежде всего такой подбор должен обеспечивать достижение максимальной медицинской эффективности. В условиях критического дефицита донорских органов каждый трансплантат должен быть пересажен тому реципиенту, у которого он способен функционировать максимальное количество времени. Для этого учитывают возраст донора и реципиента, HLA-совместимость, наличие предрасполагающих донор-специфических антител, в пограничных ситуациях - даже антропометрическое соответствие, а также ряд дополнительных факторов. С другой стороны, должен быть соблюден и принцип равной доступности как элемент обеспечения социальной справедливости распределения органов. Он заключается в том, что среди потенциальных реципиентов, наилучшим образом совпадающих с донорскими органами по медицинским показаниям, выбирается реципиент, наиболее долго ожидающий операции. Как правило, процесс подбора реципиентов автоматизирован, что исключает влияние субъективных факторов и обеспечивает действительно независимое, транспарентное распределение органов.

Существует также ряд ситуаций, когда некоторые больные имеют преимущественное право выполнения операции вне зависимости от очередности. Это пациенты с высоким уровнем предрасполагающих антител и регулярной несовместимостью с донорскими органами вследствие положительной реакции кросс-матч. При отрицательном кросс-матче таким сенсibilизированным пациентам будет предложена операция независимо от срока ожидания органа, поскольку вероятность своевременного распределения для них подходящего органа крайне невелика. Тот же принцип используется и при распределении органов для реципиентов, не имеющих по разным причинам возможности для проведения диализных методов ЗПТ. Как правило, это случаи с невозможностью создания постоянного сосудистого доступа для проведения гемодиализа. Трансплантация почки таким пациентам считается urgentной, и они имеют преимущество при распределении органов.

## **7.2. ЛИСТ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ**

В настоящее время большинство ортотопических трансплантаций печени (ОТП) проводят больным с терминальными стадиями хронических заболеваний печени и лишь около 10-15% - по поводу острой печеночной недостаточности.

### **7.2.1. Хронические заболевания печени**

Цирроз печени развивается в исходе практически всех хронических воспалительных заболеваний печени и метаболических болезней (накопления железа, меди, патологических белков, гликогена). Наиболее частыми причинами, приводящими к развитию цирроза печени, являются хронические вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени, аутоиммунные болезни (аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит), неалкогольный стеатогепатит. Главными синдромами, которыми проявляется цирроз печени, являются синдром печеночно-клеточной недостаточности, синдром портальной гипертензии, печеночно-почечный и печеночно-легочный синдромы.

#### 7.2.1.1. Печеночно-клеточная недостаточность

К основным клиническим проявлениям печеночно-клеточной недостаточности относят:

1) нарушение синтеза белков. Снижение синтеза факторов свертывания крови приводит к развитию коагулопатии и кровотечений. Снижение синтеза альбумина предрасполагает к развитию отеков, асцита, гидроторакса. Кроме того, отражением снижения синтетической функции печени являются нарушение питания, кахексия;

2) нарушение метаболизма токсинов, которое приводит к развитию печеночной энцефалопатии;

3) нарушение метаболизма билирубина (желтуха).

#### 7.2.1.2. Портальная гипертензия

Одним из ключевых синдромов является синдром портальной гипертензии. Под портальной гипертензией понимают повышение давления в воротной вене более 5 мм рт.ст. Портальная гипертензия может развиваться вследствие внутриили внепеченочной обструкции. Каковы бы ни были причины развития портальной гипертензии, ее проявления универсальны: наблюдаются спленомегалия и гиперспленизм, развитие портосистемных венозных коллатералей, асцит. Одним из наиболее грозных осложнений синдрома портальной гипертензии является кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

#### 7.2.1.3. Печеночно-почечный синдром

Печеночно-почечный синдром представляет собой прогрессирующую почечную недостаточность функционального характера, наблюдающуюся у больных циррозом печени с асцитом (реже при фульминантной печеночной недостаточности), при этом почки морфологически не изменены. Печеночно-почечный синдром является конечной стадией патофизиологических событий, ведущих к задержке натрия и воды у больных циррозом печени. В основе печеночно-почечного синдрома лежит стойкое сужение сосудов почек, наиболее выраженное в корковых отделах в ответ на системную артериолярную вазодилатацию и компенсаторную активацию прессорных систем.

Клиническая картина печеночно-почечного синдрома характеризуется быстрым снижением функции почек на фоне нарастающей олигурии (<500 мл/сут), гиперкалиемии, гипонатриемии разведения (<130 мэкв/л). Для печеночно-почечного синдрома характерно резкое снижение суточной экскреции натрия с мочой (<10 мэкв/л), осмоляльность мочи обычно превышает осмоляльность плазмы, мочевого осадок отсутствует или он минимальный, протеинурия не достигает 500 мг/сут, удельная масса мочи сохраняется нормальной или снижается незначительно. Снижение СКФ обычно опережает увеличение концентрации мочевины сыворотки крови, поскольку синтез креатинина и мочевины у больных циррозом печени снижен.

В зависимости от тяжести и характера прогрессирования почечной недостаточности выделяют два типа печеночно-почечного синдрома, которые имеют различный прогноз и разные лечебные подходы. Первый тип печеночно-почечного синдрома характеризуется тяжелой и быстро прогрессирующей почечной недостаточностью (удвоение концентрации креатинина в сыворотке крови до уровня, превышающего 2,5 мг/дл, менее чем в течение 2 нед). У таких больных обычно наблюдается тяжелая печеночная недостаточность (желтуха, энцефалопатия, коагулопатия). Печеночно-почечный синдром 1-го типа часто развивается после воздействия провоцирующих факторов (кровотечение, инфекция, лапароцентез по поводу асцита без возмещения объема плазмы). Это осложнение является наиболее тяжелым среди всех осложнений цирроза печени: средняя выживаемость составляет около 2 нед.



Может обсуждаться возможность одновременной трансплантации печени и почки. При 2-м типе печечно-почечного синдрома почечная недостаточность умеренная и стабильная, что наблюдается при относительно сохранной функции печени. Главным клиническим последствием печечно-почечного синдрома 2-го типа является развитие рефрактерного к мочегонным препаратам асцита. Выживаемость больных при 2-м типе печечно-почечного синдрома достигает 6 мес.

Необходимо дифференцировать печечно-почечный синдром от других форм ОПН, в частности от преренальной ее формы и ОКН, прогноз при которых более благоприятный. Необходимо провести ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочеточников для исключения обструкции мочевыводящих путей, паренхиматозного заболевания почек. При ОКН страдает концентрационная функция почек, что приводит к гипернатриурии ( $>30$  мэкв/л), увеличению фракционной экскреции натрия ( $>1,5\%$ ), уменьшению отношения концентрации креатинина в моче к концентрации креатинина в плазме крови ( $<30$ ). ОКН может не приводить к развитию олигурии, а осмоляльность мочи может приблизительно соответствовать (или быть меньше) осмоляльности плазмы. Характерно присутствие в моче бета-2-микроглобулина - маркера повреждения канальцев, при этом мочевой осадок богат цилиндрами, эпителием почечных канальцев. Развитию ОКН у больных циррозом печени может способствовать назначение аминогликозидов. Следует помнить о том, что преходящее нарушение функции почек может наблюдаться у трети пациентов со спонтанным бактериальным перитонитом. На фоне лечения антибактериальными препаратами функция почек нормализуется.

Сложнее бывает разграничить печечно-почечный синдром от преренальной почечной недостаточности, при которой осмоляльность мочи, экскреция натрия, соотношения концентраций креатинина и мочевины в сыворотке и моче не отличаются от таковых у пациентов с печечно-почечным синдромом. Преренальная олигурия у больных циррозом печени часто бывает спровоцирована резкой дегидратацией на фоне передозировки мочегонных средств, слабительных, неукротимой рвоты; функция почек улучшается на фоне восполнения объема циркулирующей крови (после введения 1,5 л физиологического раствора). При печечно-почечном синдроме введение альбумина человека (Альбумина<sup>®</sup>) и других растворов, замещающих плазму, не приводит к нормализации функции почек.

Наконец, следует помнить о возможности развития ГН у больных циррозом печени. Так, мембранозный и мезангиокапиллярный нефрит, поражение почек в рамках узелкового периартериита могут наблюдаться при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В. Развитие криоглобулинемического нефрита характерно для инфекции, вызванной вирусом гепатита С. Мембранозный нефрит является одним из осложнений аутоиммунного гепатита или лечения D-пеницилламином при болезни Вильсона. У больных алкогольным циррозом часто наблюдается IgA-нефропатия.

#### 7.2.1.4. Печечно-легочный синдром

Печечно-легочный синдром - строго очерченный патофизиологический и клинический комплекс симптомов, связанный с формированием патологического артериовенозного шунтирования в сосудах легких, нарушений вентиляционно-перфузионных отношений и артериальной гипоксемии со сниженным вазоконстрикторным ответом легочных сосудов на гипоксию у больных с выраженной печечно-клеточной недостаточностью. Печечно-легочный синдром может быть выявлен у трети больных циррозами печени, но часто остается нераспознанным вследствие плохого знания врачами его основных проявлений. Обычно больные предъявляют жалобы на одышку, которая может уменьшаться в положении лежа (платипноэ), при осмотре может быть обнаружен «теплый» цианоз, изменения дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей в виде «часовых стекол». У

больных с большим количеством телеангиэктазий проявления печечно-легочного синдрома обычно более выражены. Гипоксемия у пациентов с печечно-легочным синдромом приводит к развитию дыхательного алкалоза, который плохо компенсируется. При дыхании чистым кислородом быстро наступает значительное увеличение насыщения артериальной крови кислородом ( $\text{PaO}_2$  возрастает во много раз), но  $\text{PaCO}_2$  остается низким. Несмотря на значительный дыхательный алкалоз и увеличенную минутную вентиляцию легких, гипервентиляция у пациентов с печечно-легочным синдромом может не бросаться в глаза. Осложняет течение болезни при печечно-легочном синдроме появление метаболического алкалоза вследствие рвоты, гиперальдостеронизма или передозировки мочегонных средств. В этих случаях алкалоз становится декомпенсированным, поскольку дыхательные механизмы компенсации (снижение частоты дыханий с последующей гиперкапнией) остаются блокированными.

Другой особенностью гипоксемии при печечно-легочном синдроме является ортодеоксия - ухудшение насыщения кислородом артериальной крови при переходе из горизонтального в вертикальное положение. Платипноэ и ортодеоксия связаны с преимущественным кровотоком через артериовенозные шунты и расширенные легочные сосуды с ухудшенными вентиляционно-перфузионными соотношениями в вертикальном положении. В ряде случаев патологическое расширение сосудов легких и артериовенозные шунты удается обнаружить при рентгенологическом исследовании или компьютерной томографии (КТ). Доля шунтируемой крови может достигать 70% сердечного выброса. Для диагностики шунтов применяются эхокардиография с контрастным усилением, перфузионное сканирование легких с макроагрегированным альбумином, меченным радиоактивным технецием, или легочная ангиография.

#### 7.2.2. Опухоли печени

Одним из исходов хронического воспаления печени является развитие первичного рака печени или гепатоцеллюлярного рака (ГЦР). Особенно часто ГЦР развивается у больных вирусным циррозом печени и наследственным гемохроматозом. Резекция цирротической печени, пораженной раковой опухолью, чаще всего приводит к декомпенсации ее функции, поэтому трансплантация нередко является методом выбора лечения ГЦР. Большие или множественные очаги ГЦР обычно быстро рецидивируют после ОТП, поэтому показанием к ОТП являются ранние формы рака, при которых имеется 1 очаг размером не более 5 см или не более 3 очагов, каждый из которых диаметром не более 3 см. Это так называемые миланские критерии, применяемые большинством центров трансплантации печени. Имеются и другие, менее строгие критерии трансплантабельности у больных ГЦР.

Другие формы опухолей печени (холангиокарцинома, гепатобластома, метастазы нейроэндокринных опухолей, колоректального рака) обычно быстро рецидивируют после ОТП и не являются показанием к трансплантации печени.

#### 7.2.3. Оценка неотложности проведения ортотопической трансплантации печени

Клинические проявления заболеваний печени, при которых необходимо обследование по программе трансплантации:

- 1) желтуха как проявление терминальной стадии печеночной недостаточности;
- 2) рефрактерный к терапии асцит;
- 3) рецидивирующая или рефрактерная к терапии печеночная энцефалопатия;
- 4) одышка вследствие печечно-легочного синдрома;

#### 5) рефрактерный к терапии кожный зуд.

Важным при внесении пациента в ЛО трансплантации печени является правильный выбор сроков, когда риск смерти без ОТП превышает риск смерти при проведении ОТП. Для определения этих сроков был разработан и утвержден ряд количественных индексов, основанных на определении содержания билирубина, креатинина, протромбина (и альбумина) в крови пациентов. Наиболее общепризнанным является модель оценки терминальных стадий заболевания печени (MELD), которая рассчитывается следующим образом:

$$\text{MELD} = 3,8 \times \text{Ln} [\text{билирубин(мг/дл)}] + 11,2 \times \text{Ln}(\text{МНО}) + 9,6 \times \text{Ln} [\text{креатинин(мг/дл)}].$$

Показанием к внесению в ЛО ОТП является значение MELD >18.

Очередность выполнения ОТП у пациентов с хроническими заболеваниями печени основывается на значении MELD. Чтобы увеличить шансы на своевременное проведение операции, всем больным ГЦР, укладывающимся в миланские критерии, автоматически присваивается значение MELD 24.

#### 7.2.4. Острая (фульминантная) печеночная недостаточность

Фульминантная печеночная недостаточность представляет собой клинический синдром, характеризующийся внезапным развитием тяжелых нарушений функции печени у здорового до того человека. Типичным началом ее являются внезапное появление тошноты и рвоты на фоне полного благополучия, быстрое развитие энцефалопатии с нарушением сна, ночными кошмарами, эйфорией. Эти начальные проявления быстро сменяются заторможенностью, скандированной речью, эпизодами дезориентации, развивается сопор, а в дальнейшем - кома. Прогрессирование изменения сознания сопровождается повышением мышечного тонуса, рефлексов, в последующем - мышечным клонусом, опистотонусом, децеребрационной ригидностью, арефлексией. Эти проявления связаны с прогрессирующим повышением внутричерепного давления, приводящим к отеку мозга и смерти при явлениях вклинения ствола головного мозга в большое затылочное отверстие. Для фульминантной печеночной недостаточности нехарактерно развитие очаговой неврологической симптоматики. Желтуха может запаздывать и появляться позже, чем развиваются описанные клинические проявления фульминантной печеночной недостаточности. При фульминантной печеночной недостаточности (за исключением случаев болезни Вильсона) не обнаруживают признаков хронического заболевания печени (телеангиэктазии, асцит, гепатомегалия и спленоmegалия). Наоборот, размеры печени обычно малы и могут уменьшаться в течение болезни за счет развития массивных некрозов.

Два главных осложнения фульминантной печеночной недостаточности - гипогликемия и коагулопатия, развивающиеся за счет быстрого снижения синтетической функции печени. Гипогликемия может вносить вклад в нарушение сознания. Коагулопатия в сочетании с тромбоцитопенией, развивающейся вследствие снижения синтеза печеночных факторов тромбопоэза, приводит к спонтанной кровоточивости. Уменьшение выработки комплемента печенью, нарушение фагоцитоза приводят к развитию бактериальных и грибковых инфекций у 80% больных на 2-5-е сутки от начала заболевания. В рамках проявлений многоорганной недостаточности может наблюдаться синдром дыхательных расстройств взрослого, в 5% случаев - геморрагический панкреатит.

Трансплантация печени является методом выбора лечения пациентов с фульминантной печеночной недостаточностью, не поддающейся консервативному лечению. Однако нехватка донорских органов приводит к тому, что каждый третий

больной не доживает до операции. Оценка пациентов с фульминантной печеночной недостаточностью, которым необходима экстренная ОТП, основывается на диагностических критериях, наиболее распространенными из которых являются критерии Лондонского Королевского колледжа.

При отравлении парацетамолом:

- рН артериальной крови <7,3 или
- энцефалопатия III-IV стадий и
- протромбиновое время более 100 с (МНО >6,5) и
- содержание креатинина в сыворотке крови более 300 мкмоль/л.

Фульминантная печеночная недостаточность, не связанная с парацетамолом:

• протромбиновое время более 100 с (МНО >6,5) или любые 3 следующих критерия:

- возраст моложе 10 лет или старше 40 лет;
- этиология болезни: вирусный гепатит «ни-А, ни-В», галотановый гепатит, идиосинкратические реакции на лекарства;
- продолжительность желтухи до развития энцефалопатии более 7 дней;
- протромбиновое время более 50 с (МНО >3,5);
- содержание билирубина в сыворотке крови более 300 мкмоль/л.

### **7.3. ЛИСТ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ТОНКОЙ КИШКИ И МНОГООРГАННАЯ ВИСЦЕРАЛЬНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ**

#### **7.3.1. Недостаточность функции тонкой кишки**

Недостаточность функции тонкой кишки подразумевает невозможность поддерживать питание пациента при приеме пищи внутрь. В некоторых случаях, например у больных после недавно перенесенной резекции тонкой кишки, это состояние носит преходящий характер, и питание нормализуется после адаптации оставшейся части кишки к новым условиям. В других случаях это состояние необратимо (болезни тонкой кишки, обширные и тотальные резекции), и пациенты вынуждены длительно получать парентеральное питание.

Полное парентеральное питание является главным способом лечения больных, страдающих от недостаточности функции тонкой кишки. Это требует наличия постоянного катетера в центральной вене, через который пациент и получает питание (обычно в объеме 2,5 л в сутки).

Выживаемость больных, получающих полное парентеральное питание, в течение года составляет 90%, в течение 5 лет - 65%. Имеются три главных осложнения парентерального питания.

1. Катетерная инфекция. Может привести к развитию инфекционного эндокардита, сепсиса.
2. Венозные тромбозы, приводящие к потере доступа.
3. Заболевание печени (стеатогепатит), связанный с недостаточностью функции тонкой кишки. Болезнь прогрессирует с развитием фиброза и цирроза печени. Часто наблюдаются сладж желчи, желчнокаменная болезнь.

К другим факторам, предрасполагающим к увеличению смертности у больных, получающих парентеральное питание, относят возраст (дети и взрослые старше 60 лет); очень короткий участок функционирующей тонкой кишки (менее 50 см); нарушения перистальтики; лучевой энтерит; длительность парентерального питания.

#### 7.6.1. Противопоказания к трансплантации комплекса сердце-легкие

Среди противопоказаний к трансплантации сердечно-легочного комплекса рассматривают возрастной критерий. Как правило, пациенты старше 60 лет имеют меньше шансов на включение в ЛО. Значительные ограничения в медицинской реабилитации, а также неконтролируемые сопутствующие заболевания также могут послужить причиной отказа в трансплантации комплекса сердце-легкие. Как и при пересадке других органов, решение о включении больного в ЛО должно приниматься коллегиально с привлечением специалистов, компетентных в вопросах трансплантации.

#### 7.6.2. Обследование пациента перед внесением в лист ожидания трансплантации легких

Обследование потенциальных реципиентов заключается как в комплексной оценке функции сердечно-сосудистой и респираторной систем, так и в подробном исследовании других органов и систем, онкологическом и инфекционном скрининге. В целом, протокол обследования является компиляцией соответствующих протоколов, принятых для оценки кандидатов на пересадку изолированного сердца или легких (см. гл. 9).

### **Контрольные вопросы**

1. Что такое ЛО трансплантации органов? Назовите основные задачи, которые решает врач, наблюдающий пациента, находящегося в ЛО.
2. Назовите основные показания к трансплантации почки. Как соотносятся между собой понятия ТПН и ХБП?
3. Почему перед трансплантацией почки важно не только определить степень почечной недостаточности, но и уточнить причину ее развития?
4. Назовите основные клинические синдромы цирроза печени. Какие способы оценки применяются для определения неотложности проведения трансплантации печени?
5. Что такое недостаточность функции тонкой кишки и каковы основные показания к ее трансплантации?
6. Каковы основные показания к трансплантации сердца и что включает оценка состояния потенциальных реципиентов сердца?
7. Каковы основные «мосты» к трансплантации почек, печени, сердца?
8. Перечислите основные особенности наблюдения пациентов, находящихся в ЛО трансплантации легких, в зависимости от основного заболевания (хроническая обструктивная болезнь легких, муковисцидоз, первичная легочная гипертензия, идиопатический фиброз легких).
9. Каковы наиболее значимые противопоказания к трансплантации солидных органов?

## **ГЛАВА 8. ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ**

Пересадка органов является оптимальным методом лечения для многих пациентов с хроническими заболеваниями внутренних органов на последней стадии их функционирования, представляющей реальную угрозу для жизни. Трансплантация - уникальный терапевтический метод, но, тем не менее, он неоднозначно и нередко негативно или ошибочно воспринимается частью населения, при этом часто бывает окружен ореолом таинственности, криминальности и загадочности. Трансплантация повышает качество жизни пациентов, тем не менее она вызывает многочисленные последствия, имеющие психологическую природу. Пересадка жизненно важного органа связана с длительным эмоциональным напряжением, выраженной тревогой и необходимостью справляться с другими негативными эмоциями. Как на этапе принятия пациентами решения о трансплантации, так и в восстановительном периоде у пациентов могут возникать депрессии и другие психические расстройства. Предшествующее трансплантации длительное лечение (например, гемодиализ) способно негативно влиять на познавательные процессы, которые могут восстанавливаться после пересадки. Психологическая помощь и медикаментозное психиатрическое лечение могут понадобиться при начале отторжения трансплантата.

### **8.1. СТРЕССОРЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ ДЛЯ РЕЦИПИЕНТОВ**

На последней стадии жизни человек понимает, что теряет все, но есть волшебный шанс, которого можно лишиться и которого, возможно, придется долго ждать. Сложившаяся ситуация сильно напрягает больного и его семью, но она может мотивировать больного и членов его семьи предпринять определенные действия по спасению близкого: стать донором, просить близких друзей, искать волонтера и т.д. На пути к трансплантации, во время нее и в посттрансплантационном периоде пациент и его семья постоянно испытывают выраженные негативные стрессы. Больной много лет испытывает стрессы от постоянного ухудшения функций органов, острых кризисов в сфере здоровья, регулярно попадает на стационарное лечение, переносит трудности терапии и осложнения завершающей стадии болезни. Болезнь прогрессирует, но при удачном стечении обстоятельств пациент может попасть в ЛО трансплантации и все время находиться в состоянии напряжения и неопределенности, так как может не дожидаться донорского органа. Затем приходят стрессы, связанные с самой операцией, - послеоперационный стресс, снижение уровня физического функционирования и новые побочные эффекты иммуносупрессивной терапии, нового режима питания, стиля жизни. В раннем послеоперационном периоде на фоне сниженного иммунитета возникает стресс острого отторжения пересаженного органа, присоединения инфекций, необходимость физической реабилитации. В отдаленном послеоперационном периоде сохраняются вероятность и неопределенность по поводу постепенного отторжения трансплантата, беспокоят новые осложнения долговременной иммуносупрессивной терапии, сложности физической реабилитации и другие проблемы со здоровьем. В долгосрочной перспективе сохраняется угроза хронического отторжения, осложнений долговременной иммуносупрессивной терапии, возможного возврата болезни в пересаженном органе, других проблем с пересаженным органом и лечением, ухудшающееся состояние здоровья из-за конкурирующих заболеваний.

## **8.2. РОЛЬ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ОТБОРЕ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ**

Трансплантация является методом выбора для большинства пациентов с тяжелыми заболеваниями жизненно важных внутренних органов в терминальной стадии. Учитывая снижение количества доноров, растущий дефицит доступных донорских органов и существенный риск смертности, связанной с трансплантацией, кандидаты на ее проведение должны проходить тщательный отбор для того, чтобы оценить имеющиеся у них физические и психические заболевания, психологические, поведенческие и социальные факторы, которые могут негативно повлиять на исход трансплантации в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде. Квалифицированный комплексный отбор, проводимый командой разных специалистов, позволяет выбрать пациентов, которые больше всего выиграют от трансплантации, и минимизировать риск ее негативного исхода в ближайшем и отдаленном периодах. При проведении отбора приходится оценивать способность пациента совладать со стрессами от операции, послеоперационными осложнениями, быть строго приверженным рекомендованному специалистами режиму лечения, значительно изменить существовавший ранее образ жизни, свести к минимуму возможность развития новых заболеваний и обострения коморбидных расстройств, что позволит достигать удовлетворительного результата реабилитации и повысить качество жизни. В идеале процедура психолого-психиатрического отбора должна проводиться на основе стандартизированной психологической оценки, регламентированной соответствующими протоколами, которые в отечественной практике, к сожалению, отсутствуют.

Оценка ожиданий в трансплантации органов включает в себя оценку ожиданий пациентов, их семей и трансплантационной бригады. Обычно ожидания пациентов включают улучшение здоровья, физических функций, ослабление страданий, восстановление трудоспособности и повышение качества жизни. Однако нередко их ожидания не учитывают возможности развития хирургических осложнений, риски снижения иммунитета, отторжения и потери трансплантата. Со своей стороны мультидисциплинарная трансплантационная команда ожидает, что пациент будет строго и постоянно придерживаться врачебных рекомендаций, касающихся регулярности обследования и строгости режима фармакотерапии. Медицинский персонал должен довести до пациента свои ожидания, связанные с постоянной конструктивной коммуникацией, проведением регулярного планового обследования, приверженностью к назначенному лечению, информированием об изменениях состояния здоровья, участием пациента и членов его семьи в образовательных программах.

Особое внимание необходимо обращать на сбор анамнестических сведений, касающихся имевшихся в прошлом психических заболеваний, способов и результатов их лечения (вид терапии, препараты, дозы, длительность лечения). При возможности необходимо использовать информацию от органов здравоохранения по месту жительства пациента. Важной представляется информация о наличии в анамнезе тревожно-депрессивных расстройств, расстройств личности, пост-травматических стрессовых расстройств, психотравм, связанных с горем, суицидальных мыслей, диагноза смертельного заболевания, неприверженности режиму лечения, соматических симптомов, причиной которых могут быть психологические факторы. Во время операции, эпизодов отторжения, возникновения побочных эффектов иммуносупрессивной терапии у подобных больных может развиваться обострение психического состояния, которое потребует консультации специалиста и назначения поддерживающего лечения. Пациенты с расстройствами личности нуждаются в адекватном до- и послеоперационном наблюдении, поскольку их психическое состояние может внезапно ухудшиться, в то же время могут активизироваться малоадаптивные способы совладания с болезнью и оперативным стрессом во время пребывания в хирургическом стационаре с

возникновением психических симптомов. Повышенный риск несоблюдения предписанного режима лечения может отмечаться у пациентов, зависимых от психоактивных веществ (алкоголь, наркотики), с наличием проблем поведения. Операционный стресс может провоцировать рецидив злоупотребления алкоголем и наркотиками и повысить мотивацию на отказ от трансплантации.

Как правило, наличие повышенной тревоги и депрессии из-за плохого сна, сниженной мотивации к лечению и реабилитации, нарушения питания вредны для положительного результата трансплантации. Пациентам рекомендуется внимательно отслеживать наличие симптомов избыточной тревоги и депрессии и немедленно информировать об этом врачей.

Проблема образа тела является важным психосоциальным фактором, рассматриваемым как в период пре- и посттрансплантационной оценки пациента, так и в восстановительном периоде после трансплантации. В идеале, психологическая оценка обеспечивает соответствующую информацию, касающуюся концепции телесного Я, и помогает определить, насколько успешной может быть планируемая трансплантация. Восприятие трансплантации пациентом как неудачной может снижать его самооценку, мотивацию к лечению и способствовать отторжению трансплантата.

Оценка употребления пациентом алкоголя и наркотиков является необходимой частью психосоциальной оценки. Необходимо определить стереотип употребления психоактивных веществ, наличие побочных эффектов, доказательства злоупотребления алкоголем, способность переносить большие и нарастающие количества алкоголя и наркотиков и запросить информацию о предшествующем лечении зависимости от алкоголя и наркотиков и т.д. Для пациентов, у которых факт зависимости от алкоголя и наркотиков является доказанным, рекомендуется постоянное участие в программах поддержания трезвости, типа «Анонимные алкоголики».

Для успешного исхода трансплантации важное значение имеет оказание больному в его повседневной деятельности социальной (эмоциональной, практической, финансовой и т.д.) поддержки со стороны членов семьи, друзей, медицинского персонала и других значимых для него лиц (например, священнослужителей), что помогает пациентам во многом нормализовать их жизнь. Лица, оказывающие социальную поддержку, могут повысить сниженную самооценку и самоуважение больного, снизить неуверенность в себе и нивелировать чувство вины по отношению к семье, способствовать социальному, финансовому и психологическому благополучию.

Актуальной является и информация о способности пациентов успешно следовать предписанному режиму лечения, что отчасти дает возможность предсказать способность больного соблюдать в послеоперационном периоде приверженность иммуносупрессивной терапии. Информация о неспособности соблюдать предписанный режим лечения может служить поводом для оценки личностных особенностей пациента, оценки уровня его приверженности иммуносупрессивной терапии с помощью специальных опросников.

Для того чтобы трансплантация прошла успешно, требуется проведение нескольких этапов психосоциальной оценки кандидатов на трансплантацию мультдисциплинарной командой специалистов для сведения к минимуму вероятности неудачи операции.



### **8.3. ПСИХОЛОГИЯ БОЛЬНОГО, НАХОДЯЩЕГОСЯ В ЛИСТЕ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНА**

Трансплантация жизненно важных органов является оптимальным, но ограниченно доступным методом лечения для больных с конечной стадией различных заболеваний. Число ожидающих трансплантацию и согласных на нее нередко значительно превосходит количество доступных для трансплантации органов. Поэтому период ожидания трансплантации часто бывает довольно длительным, его сроки непредсказуемы и значительная часть кандидатов на трансплантацию не доживают до нее из-за прогрессирующего ухудшения состояния здоровья.

Долгожданное положительное решение о включении пациента в ЛО в первый момент может вызывать у него состояние облегчения и приподнятый фон настроения, которые быстро проходят в связи с возникновением новых проблем в период ожидания трансплантации. Пациент и члены его семьи часто оценивают этот период как самый трудный и напряженный на всем пути процесса трансплантации. Семья вынуждена терпеть неопределенность периода ожидания в связи с невозможностью точного ответа о сроках доступности органа, его качестве, подойдет ли предлагаемый орган именно этому пациенту и позволит ли прогрессирующее ухудшение состояния здоровья дождаться трансплантации. У пациента и его семьи просто нет другого выбора, нет возможности планировать свое будущее после трансплантации, и они признают, что должны посвятить этот период своей жизни тому, чтобы трансплантация состоялась. По данным германских трансплантологов, длительное время ожидания трансплантации почки пациентом, находящимся на хроническом гемодиализе, является мощным фактором, снижающим вероятность дожить до трансплантации и выжить, то есть существует негативный эффект времени ожидания. Отмечено, что чем длительнее период ожидания трансплантации почки, тем выше риск негативного исхода. В то же время шансы на долговременное восстановление пациентов с конечной стадией почечной недостаточности после трансплантации почек резко возрастают при более ранней трансплантации. Ожидание пересадки является мощным стрессором, негативный эффект которого имеет тенденцию накапливаться, что приводит к снижению качества жизни больных. Напряжение пациентов усиливает монотонность физических функциональных ограничений, связанных с прогрессированием заболевания. Часть больных в ожидании трансплантации бывают вынуждены переехать из отдаленных мест проживания и длительно находиться рядом со стационаром, где планируется трансплантация. При этом пациенты лишаются возможности постоянного общения с членами семьи и получения от них социальной поддержки в полном объеме. В качестве примера можно привести тот факт, что по сравнению с общей популяцией у кандидатов на пересадку легких отмечены не только более низкое качество жизни и эмоциональное благополучие, но и высокий риск развития психических нарушений. Распространенность расстройств настроения и тревожных расстройств в этой группе больных достигает 20-47%. Более чем у 25% кандидатов на пересадку легких выявляются критерии, как минимум, двух коморбидных психических расстройств.

### **8.4. ПСИХОДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИНСТРУМЕНТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ КАНДИДАТОВ НА ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ОРГАНОВ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ**

Оценка кандидатов на трансплантацию с депрессивными и тревожными расстройствами позволяет стабилизировать их психическое состояние до операции и дать им наилучший шанс для медицинского восстановления. Психиатрическая оценка состояния пациента перед трансплантацией позволяет оценить понимание его болезни, процесса трансплантации и получение информированного согласия, историю приверженности лечению соматических и психиатрических расстройств, определить

сочетанные психические расстройства и признаки злоупотребления алкоголем и наркотиками, источники социальной поддержки, рекомендовать план лечения психических расстройств и зависимостей от психоактивных веществ. Для оценки уровня тревоги, депрессии и других психических расстройств можно пользоваться Опросником выраженности психопатологической симптоматики (SCL-90, Тарабрина Н.В., 2001).

После трансплантации пациенты нередко нуждаются в помощи психиатра. Заболеваемость депрессией выше в течение года после трансплантации, чем до нее или в ближайшем посттрансплантационном периоде.

Как перед трансплантацией, так и после нее пациент нуждается в адекватной социальной поддержке окружающих (плата за лекарства, уход за ребенком, потребности в транспорте, страхование, эмоциональная поддержка, отношения с родственниками, посещения в больнице, инвалидность и т.д.). Социальная поддержка может быть измерена методикой «Восприятие социальной поддержки» со стороны семьи, друзей, других значимых социальных групп - религиозных организаций, выздоравливающих пациентов, медперсонала и т.д. У пациентов с предтрансплантационной историей злоупотребления алкоголем и употребления наркотиков эти состояния часто рецидивируют. Так, среди реципиентов с историей алкогольной болезни печени некоторые выпивают эпизодически, но нерегулярно через 5 лет после трансплантации печени.

Оптимальный результат после трансплантации сердца, легких и сердечно-легочного комплекса может быть получен, только если пациенты привержены соблюдению назначенного терапевтического лечения. Терапевтический режим трансплантированного пациента состоит из пожизненного режима лечения, в том числе иммуносупрессантами, мониторинга симптомов, связанных с побочными эффектами лечения, соблюдения диеты и режима питания, физической активности и лечения зависимости от психоактивных веществ. Для измерения переживания симптомов побочных эффектов лечения иммуносупрессантами в зарубежных исследованиях применяется измененная шкала симптомов трансплантации и стресса. Методы измерения и контроля приверженности лечению варьируют от трудоемкого подсчета таблеток до регистрации электронного мониторинга повседневной жизни, изучения бланков выписанных рецептов, применения психологических опросников для измерения приверженности, определение приверженности по результатам лабораторных исследований крови, мочи и т.д.

## **8.5. ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ**

Приверженность лечению (комплаенс, adherence to treatment) - мера (степень) соблюдения пациентом инструкций по соблюдению предписанного ему врачом режима лечения. Для поддержания здоровья и жизнеспособности лиц, перенесших трансплантацию, критически важным является соблюдение рекомендаций врача по терапии иммуносупрессантами. Ожидаемый оптимальный результат трансплантации жизненно важных органов может быть получен только тогда, когда пациент строго следует долговременному терапевтическому режиму.

Терапевтический режим включает постоянное применение медикаментозных препаратов, в том числе иммуносупрессантов, мониторинг симптомов возможных осложнений, избегание факторов риска возникновения других болезней путем соблюдения диеты, физической активности, отказа от употребления табака, алкоголя, наркотиков и на этом фоне - прохождение регулярного полного обследования. Отклонение от предписанного режима лечения, достаточное для возникновения неблагоприятного эффекта от рекомендованной схемы терапии, называется неприверженностью лечению. Неприверженность режиму иммуносупрессивной терапии

является основным фактором риска неудачного результата пересадки органов. Несоблюдение любого из компонентов терапевтического режима имеет существенное значение, так как может привести к острому отторжению трансплантата, васкулопатии пересаженной ткани, большим затратам на лечение возникших осложнений и смерти больного. Цель терапевтического режима, назначаемого пациенту, перенесшему трансплантацию, - оптимизация функционирования пересаженного органа. Концепция приверженности лечению исходит из того, что пациент имеет знания, мотивацию, навыки и ресурсы, необходимые для того, чтобы следовать рекомендациям медицинских работников, и разделяет с врачом ответственность за соблюдение этой приверженности.

Например, хотя трансплантация почек и превосходит по своим результатам хронический гемодиализ, она включает в себя неотъемлемый риск отторжения трансплантата, необходимость дорогостоящих госпитализаций и обследований, профилактики отторжения пересаженного органа. Чтобы свести к минимуму риск отторжения, пациенты должны пожизненно получать иммуносупрессивную терапию и подвергаться мониторингу на наличие признаков отторжения. Если пациент принимает менее 95% ежедневной дозы предписанных ему лекарств, то на 60% увеличивается риск неудачи пересадки почки. Это доказывает, что иммуносупрессивная терапия необходима для пациентов, перенесших трансплантацию почки, но она эффективна только тогда, когда проводится строго по предписанию врача. Решение пациента не соблюдать полностью рекомендованный режим лечения может быть преднамеренным, когда прекращается прием лекарства или изменяется его дозировка, либо непреднамеренным (забывание приема лекарства). ВОЗ выделила пять факторов риска, которые могут снижать приверженность лечению:

а) социально-экономические факторы (бедность, безработица, семейная дисфункция, низкий образовательный уровень, отсутствие транспорта, финансовые проблемы, неприемлемо высокая стоимость лечения и т.д.);

б) недостатки в организации работы учреждений здравоохранения (ограничение времени на прием одного больного, слабая оснащенность больниц, ротация персонала, переработки персонала, неудобный режим работы);

в) фактор, связанный с наличием заболеваний (хронические болезни в данный момент и необходимость их параллельного лечения);

г) фактор, связанный с лечением (сложные схемы лечения, возникновение побочных эффектов от приема лекарств);

д) фактор, связанный с пациентом (навыки коммуникации с персоналом, занятость на работе; психические расстройства; представления о лекарствах как вредных для здоровья).

Распространенность неприверженности приему лекарств в трансплантологии оценивается разными авторами неоднозначно и составляет в течение первого года после трансплантации примерно 20% и на следующий год 16%. В конце прошлого века распространенным являлось мнение, что неприверженность фармакотерапии у лиц, перенесших трансплантацию жизненно важных органов, колеблется от 0 до 40% (в среднем 20%). В почечной трансплантации неприверженность лечению иммуносупрессантами считается существенным риском острого (подострого) отторжения почки. В XXI веке отмечается тенденция к снижению приверженности лечению в посттрансплантационном периоде.

Интересно, что приверженность иммуносупрессивной терапии реципиентов органов от живых доноров ниже, чем приверженность иммуносупрессивной терапии реципиентов трупных органов. Возможно, это происходит из-за различий в личном профиле пациента (например, убеждения, касающиеся их здоровья и иммуносупрессивной

терапии), знаний, которые могут способствовать приверженности лечению, если пациенты на это ориентированы.

## **8.6. ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ, УКРЕПЛЯЮЩИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ**

Приверженность фармакотерапии после трансплантации могут повышать следующие воздействия на пациента.

1. Образовательные (познавательные) воздействия, благодаря которым передаются информация или знания, индивидуально или в группе, в письменном виде и/или аудиовизуальными средствами.

2. Консультирование/поведенческие вмешательства, направленные на формирование или укрепление поведения, поддержание права пациентов на участие в самопомощи, положительное изменение уровня навыков пациента быть приверженным лечению.

3. Психологические (аффективные) вмешательства, направленные на чувства, эмоции или социальные отношения и социальную поддержку пациента, а также смешанные вмешательства, включающие сочетание вышеуказанных вмешательств.

На основе экологической модели Маклерой были предложены следующие воздействия, направленные на повышение приверженности лечению.

1. Вмешательства, осуществляемые на уровне пациента и проводимые амбулаторно, включают в себя образовательные, поведенческие вмешательства, консультирование и психологические воздействия, сфокусированные на эмоциональной сфере.

2. Указанные выше воздействия, осуществляемые на микроили межличностном уровне, которые фокусируются на взаимодействии пациента и специалистов, на стиле их общения.

3. Меры на мезоуровне, связанные с характеристиками лечебных учреждений (бригадный подход, постоянство оказания помощи и т.д.).

Эффективными показали себя психологические вмешательства, направленные на изменение поведения пациента, связанного с приемом лекарств, или комбинации поведенческих и обучающих методик с обучающими материалами или без них. Комплексные вмешательства более эффективны для повышения приверженности, чем монофакторные (образовательные). Подходы, учитывающие индивидуальные особенности пациента, более эффективны, чем универсальные. Неэффективными могут быть подходы с акцентом только на изменения поведения, с использованием электронных устройств мониторинга, обратной связи, направленные на упрощение режима лечения.

## **8.7. РАБОТА С РОДСТВЕННИКАМИ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ. ОПЫТ ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАН**

В целом ряде зарубежных стран, независимо от законодательного закрепления испрошенного согласия/презумпции согласия, необходимо разрешение/согласие родственников на изъятие органов у донора. В связи с этим направлению работы с семьями/родственниками потенциальных доноров уделяется огромное внимание. С этой целью издаются специальные учебные пособия и методические рекомендации, в которых описаны наиболее эффективные схемы взаимодействия с семьями и родственниками потенциальных доноров. Обычно в трансплантологических командах на базе клиник

работают специальные сотрудники либо распределены роли между специалистами, в обязанности которых входит общение с родственниками в ситуации потенциального донорства.

Работа с родственниками и семьями потенциальных доноров условно делится на три этапа:

- планирование подхода для общения с родственниками;
- подтверждение понимания и признания утраты;
- обсуждение пожертвования органов.

Согласно данным рекомендациям, проводятся эффективные беседы с семьями потенциальных доноров в сочувствующей и благоприятной атмосфере для того, чтобы донести до родственников и членов семьи информацию о донорстве и его значении. Считается, что это поддерживает семьи в достижении оптимального решения по донорству с учетом уважительного отношения к пожеланиям потенциального донора, которые были им, возможно, озвучены при жизни.

Перед решением вопроса о подходе к семье каждого потенциального донора с целью обсуждения возможности пожертвования проводится подготовительный этап, в рамках которого трансплантологическая бригада распределяет, кто и когда будет обсуждать с семьей вопросы донорства. К разговору с семьями могут подключаться трансплант-координаторы, ответственный лечащий врач, медицинские сестры и другие специалисты.

- Собирается полный обзор информации о пациенте, включая его медицинский статус, правомочность донорства.

- Уточняется, имеет ли место регистрация намерений пациента стать донором после смерти.

- Проводится идентификация членов семьи и определяется ряд вопросов, которые могут повлиять на принятие решений (вероисповедание, возможные конфликты интересов и т.д.); для проведения таких бесед могут быть привлечены представители религиозных конфессий.

- Определяются время и место, где состоится первоначальный разговор.

- Определяется, кто будет вести начальные разговоры с семьей, на каких этапах подключатся остальные члены команды.

В соответствии с рекомендациями принято считать, что сообщать семьям информацию о смерти их родственника необходимо отдельно от бесед о донорстве. Важным аспектом является понимание и принятие семьей информации о смерти, четкое осознание всех медицинских тонкостей процедуры. Только после того как специалист убедится в том, что семья осознает и принимает для себя факт необратимой утраты, можно обсуждать пожертвование органов.

Важным аспектом является избегание возможных конфликтов интересов, когда разговоры о донорстве ведутся персоналом, который отделен от лечащей команды, ответственной за отключение систем жизнеобеспечения и паллиативной помощи.

Важной рекомендацией является необходимость обеспечения семьи полной информацией на ясном и понятном языке, чтобы дать семье возможность принять обоснованное решение:

- обеспечить прозрачность в отношении ролей и обязанностей членов медицинской команды;

- описать значение донорства;

- обозначить информацию о заявленных при жизни пациента и обозначенных в реестрах намерениях стать донором после смерти;
- описать процесс медицинских/клинических манипуляций и вероятность дарения органов;
- предложить помощь в организации процедуры похорон независимо от принятого семьей решения.

При общении с семьей необходимо демонстрировать сочувствие и заботу с акцентом на уверенный и позитивный подход. Не рекомендуется использовать агрессивные или принудительные формы общения, которые поляризуют семью.

Принято считать, что запрос на пожертвование органов имеет меньше шансов на успех, если семья была не в состоянии выслушать, понять и усвоить в течение определенного периода времени тот факт, что их близкий человек умер (так как наступила СМ) или что его смерть неизбежна.

Одним словом, вопросы о возможном донорстве не должны обсуждаться до тех пор, пока в семье не принята реальность клинической ситуации. Членам семьи можно задать наводящие вопросы, которые дадут специалистам информацию, насколько семья понимает, осознает и принимает ситуацию.

*«Понимаю, что в последние несколько дней вы столкнулись с очень серьезной ситуацией и вам пришлось пройти через тяжелые испытания, но можете ли вы вкратце рассказать мне, насколько вы понимаете ситуацию и то, что случилось с-----?»*

*«Я знаю, что в вашей семье обсудили состояние ... Можете ли вы поделиться с нами, что вы планируете сделать и решить в нынешней ситуации?»*

Варианты примеров для объявления семьям информации о СМ: *«мы закончили проведение всех необходимых клинических тестов, о которых мы говорили ранее, с целью выяснить какую-либо деятельность головного мозга... и эти тесты подтвердили то, что мы все подозревали. [пауза] Все функции мозга необратимо потеряны. Это означает не то, что ... может умереть, не то, что он умрет, а то, что он мертв. Мы действительно сожалеем, но это факт.»*

Семьи, которые еще не смирились с неизбежностью потери близкого, будут не в состоянии выслушать и рассмотреть вопрос о донорстве. Важно на таком этапе дать им немного времени для того, чтобы задуматься о клинической реальности ситуации и смириться с ней. *«Я понимаю, что вы находитесь сейчас в ситуации, с которой действительно трудно примириться, вероятно, вам нужно немного времени для обсуждения с остальными членами семьи того, о чем мы вам сообщили. Я подойду к вам чуть позже...»*

Однако есть семьи, в которых уже приняли ситуацию до формального ее обсуждения, и с ними можно обсуждать вопросы о донорстве уже на первом этапе. *«Один из вопросов, которые мы бы хотели обсудить с вами, - вопрос о пожертвовании органов. Вероятно, этот вопрос может показаться вам неожиданным, но сегодня вечером . имеет возможность сохранить и изменить жизнь нескольких людей».*

В ситуации, когда имеется подтвержденная информация о том, что потенциальный донор при жизни выразил свое согласие на пожертвование органов после смерти, информацию об этом членам семьи можно донести в следующей форме.

*«Уважаемая ваш муж находится в реестре доноров органов. Это означает, что он выразил свое согласие пожертвовать свои органы после смерти. Я хотел бы рассказать вам, как мы можем исполнить волю, которую он выразил при своей жизни».*

*«Уважаемая... Вы можете не знать этого, но ваш супруг находится в национальном реестре доноров органов. Он принял решение быть донором органов после своей смерти и зарегистрировал свое намерение . лет назад. Нам необходимо обсудить детали, затем вы можете задать мне вопросы по этому поводу».*

Важно подробно исследовать семейное нежелание пожертвовать органы, деликатно обсудить причины, в том числе медицинские, религиозные или культурные установки, заблуждения и мифы и т.д.

В случаях первоначального отказа допускается повторно задать вопрос о донорстве, если пациентом ранее было зарегистрировано намерение пожертвовать свои органы после смерти, но данная информация была получена членами семьи впервые.

Среди основных причин отказа со стороны родственников отмечены следующие: *пациент заявлял в прошлом, что он не желает быть донором; члены семьи были не уверены, согласился бы пациент на пожертвование при своей жизни; они не хотели, чтобы на теле пациента проводились какие-либо дополнительные оперативные вмешательства; родственники чувствуют, что это против их религиозных/культурных убеждений; разделение мнений членов семьи по вопросу возможного донорства и невозможность принятия консолидированного решения; семья не верит в пожертвование; семья считает, что пациент уже достаточно настрадался; представители семьи считают, что тело нужно похоронить целым (не имеет отношения к религиозным или культурным причинам), и другие причины.*

Поддержка, техническая помощь в организации процедуры похорон, психологическое сопровождение семей осуществляются независимо от их согласия на пожертвование органов умершего родственника/ члена семьи.

Для работы с семьями потенциальных доноров необходимо выделять специально обученных специалистов-профессионалов, которые ориентированы на оказание поддержки семьям в данный период решения вопроса по донорству.

Такие специалисты должны обладать следующими навыками и чертами характера, которые необходимы для работы в данном направлении: хорошие коммуникативные навыки, умение слушать, высокая эмоциональная лабильность, высокий культурный и интеллектуальный уровень, умение открыто и убедительно доносить свои мысли, умение работать с семьями, находящимися в кризисном состоянии, наличие навыков и опыта в разрешении конфликтов, умение быть сострадательным, хорошо подготовленным в вопросах о донорстве органов, высокая уверенность в себе и в своей способности быть успешным, хорошие навыки работы с разными личностями.

Для работы трансплантологических бригад необходима организация специализированной подготовки и обучения для получения специальных навыков в организации работы по донорству. При этом важным аспектом является системный подход к данному виду деятельности, при котором необходимо создать эффективную среду для пожертвований органов в больнице, поддерживать формирование культуры донорства в каждом медицинском центре, в котором донорство должно рассматриваться как неотъемлемая часть работы трансплантологической службы, а не предоставление возможности для пожертвования органов, что считается врачебной ошибкой.

Трансплантационная бригада должна участвовать в работе отделений неотложной помощи, а также отделений реанимации и интенсивной терапии, тогда своевременное обращение и начало работы по донорству являются нормой. Также необходимо предоставлять возможность непрерывного образования медицинского персонала и обеспечивать научно обоснованную политику в области донорства в каждой больнице.

Для определения эффективности работы с семьями потенциальных доноров подсчитывается процент числа согласий, полученных после работы специалистов с

родственниками, также проводятся исследования на предмет полученных отказов для их детального разбора и учета в работе специалистов трансплантологической команды.

#### Контрольные вопросы

1. С какими стрессовыми факторами сталкивается пациент в пред- и посттрансплантационном периоде?
2. Какие психологические факторы необходимо учитывать при постановке пациента в ЛО?
3. Что означает термин «приверженность режиму лечения (комплаенс)»?
4. На какие три этапа делится работа с родственниками потенциального донора? Кто проводит с ними работу?

## ГЛАВА 9. ОПЕРАЦИИ ПО ПЕРЕСАДКЕ ОРГАНОВ

### 9.1. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ

Трансплантация почки, безусловно, является методом выбора лечения ТПН, поскольку повышает продолжительность и качество жизни пациентов, обеспечивая их наилучшую медицинскую и социальную реабилитацию. Это тем более актуально, что количество пациентов с необратимо утраченной почечной функцией продолжает расти. Сегодня в мире более 2,1 млн человек, нуждающихся в проведении ЗПТ, более половины из которых проживают в Европе, США и Японии. В нашей стране ЗПТ уже сегодня проводится более чем у 30 тыс. пациентов, а темпы ежегодного прироста подобных больных составляют 8-10%.

Хирургическая техника трансплантации почки существенно не изменилась за последние 50 лет. С другой стороны, развитие и совершенствование диализных методов ЗПТ, антибиотикопрофилактики, иммуносупрессивной терапии значительно улучшили показатели выживаемости как реципиентов, так и трансплантатов. Это закономерно привело к продолжающемуся расширению показаний к пересадке почки, увеличению количества трансплантаций пожилым пациентам, повторных трансплантаций. Разумеется, до операции должны быть выполнены все медицинские и хирургические процедуры, обеспечивающие даже самым тяжелым пациентам возможность перенести как само оперативное вмешательство, так и последующую иммуносупрессивную терапию.

Успехи, достигнутые в трансплантации почки в последнее время, также проявились и в постоянном расширении критериев пригодности донорских органов. Анатомические особенности трансплантата, технические трудности операции у потенциального реципиента больше не являются противопоказанием к проведению трансплантации, а лишь требуют применения прецизионной хирургической техники для минимизации количества возможных хирургических осложнений.

#### 9.1.1. Предоперационная обработка почечного трансплантата

Подготовка изъятых почечного аллотрансплантата (ПАТ) к пересадке является очень важным этапом трансплантационного процесса. Она может выполняться до начала операции либо как составная ее часть. Обработка ПАТ производится в хирургическом лотке с охлажденным физиологическим или консервирующим раствором, в который для сохранения температурной константы добавляется стерильная ледяная крошка (рис. 9.1).





Рис. 9.1. Обработка почечного трансплантата. Формирование единого венозного ствола при множественных почечных венах. Множественная артериальная реконструкция с формированием единого артериального устья (интраоперационное фото)

Предоперационная обработка органа заключается в последовательном удалении паранефральной клетчатки, лигировании всех сосудистых коллатералей и выносящих лимфатических протоков с обязательным сохранением кровоснабжения лоханочно-мочеточникового сегмента трансплантата. Поскольку до 25% почек имеют вариантное строение сосудистой ножки, в каждом 4-м случае требуется выполнение того или иного варианта реконструкции сосудистых элементов ПАТ. Чаще всего это касается формирования единого артериального устья трансплантата или удлинения короткой почечной вены (рис. 9.2).



Рис. 9.2. Обработка почечного трансплантата. Удлиняющая венопластика трансплантата с использованием стенок донорской поллой вены. Устья равнозначных почечных артерий на общей аортальной площадке (интраоперационное фото)

#### 9.1.2. Техника трансплантации почки

Закончив подбор оптимального реципиента, его немедленно вызывают на операцию и после предоперационного обследования и подготовки незамедлительно подают в операционную для проведения трансплантации.

Оптимальным доступом к забрюшинному пространству подвздошной ямки является косой разрез по Носкеу (рис. 9.3). Производят разрез кожи, подкожно-жировой клетчатки, фасции Томсона. Далее по ходу разреза пересекают мышцы передней брюшной стенки до предбрюшинной клетчатки.

В нижнем углу раны выделяют и мобилизуют семенной канатик (у женщин - круглую связку матки), а также нижние надчревные сосуды. Тупым путем, не вскрывая брюшину, мобилизуют и отводят медиально брюшинный мешок с расположенными в нем органами брюшной полости, обнажая таким образом дно подвздошной ямки. Затем выделяют и мобилизуют наружную подвздошную артерию и наружную подвздошную вену. После чего в рану помещают заранее обработанный и подготовленный к пересадке почечный трансплантат и приступают к наложению сосудистых анастомозов.



Рис. 9.3. Линия типичного разреза кожи для доступа по Носкеу в правую подвздошную ямку при трансплантации почки (интраоперационное фото)

Для артериального анастомоза используют наружную подвздошную артерию реципиента, с которой анастомозируют артерию трансплантата по типу «конец в бок». У некоторых пациентов с выраженным диабетическим или атеросклеротическим поражением магистральных артерий для достаточного кровоснабжения почки лучше формировать анастомоз с общей подвздошной артерией (рис. 9.4). Также может быть использована внутренняя подвздошная артерия или аорта.

Венозный анастомоз формируют с наружной подвздошной веной также по типу «конец в бок» (рис. 9.5).

Оба анастомоза накладывают непрерывным швом монофиламентной нерассасывающейся нитью. Предельное время наложения сосудистых анастомозов - 30 мин, поскольку это время вторичной тепловой ишемии, и его удлинение может значительно ухудшить функцию органа. После завершения анастомозов зажимы с сосудов реципиента снимают и начинается этап реперфузии почечного трансплантата (рис. 9.6). Этот этап важен включением донорской почки в системный кровоток реципиента, поскольку отражает степень ишемического повреждения ПАТ.



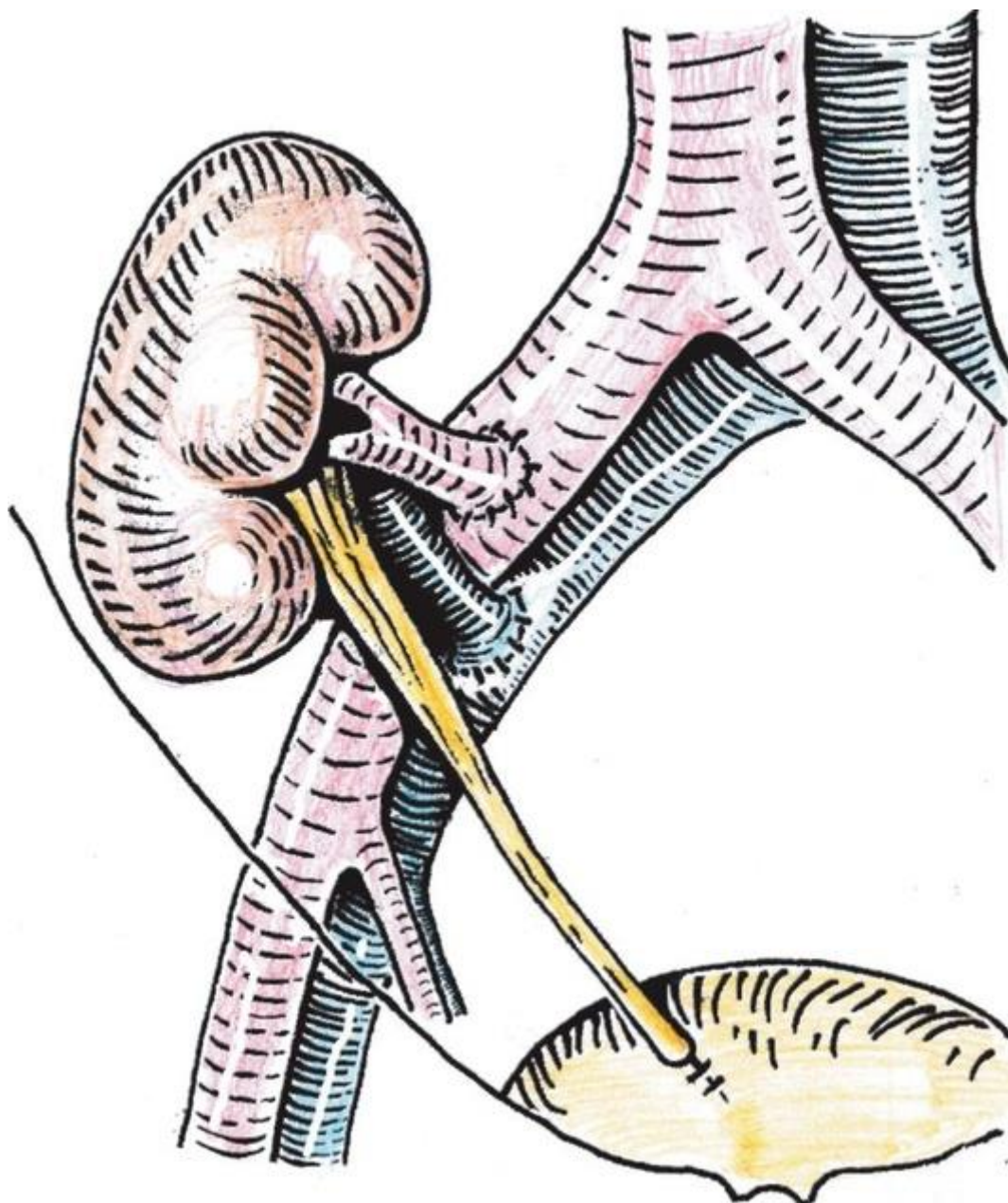


Рис. 9.4. Схема типичной операции трансплантации почки в правую подвздошную ямку

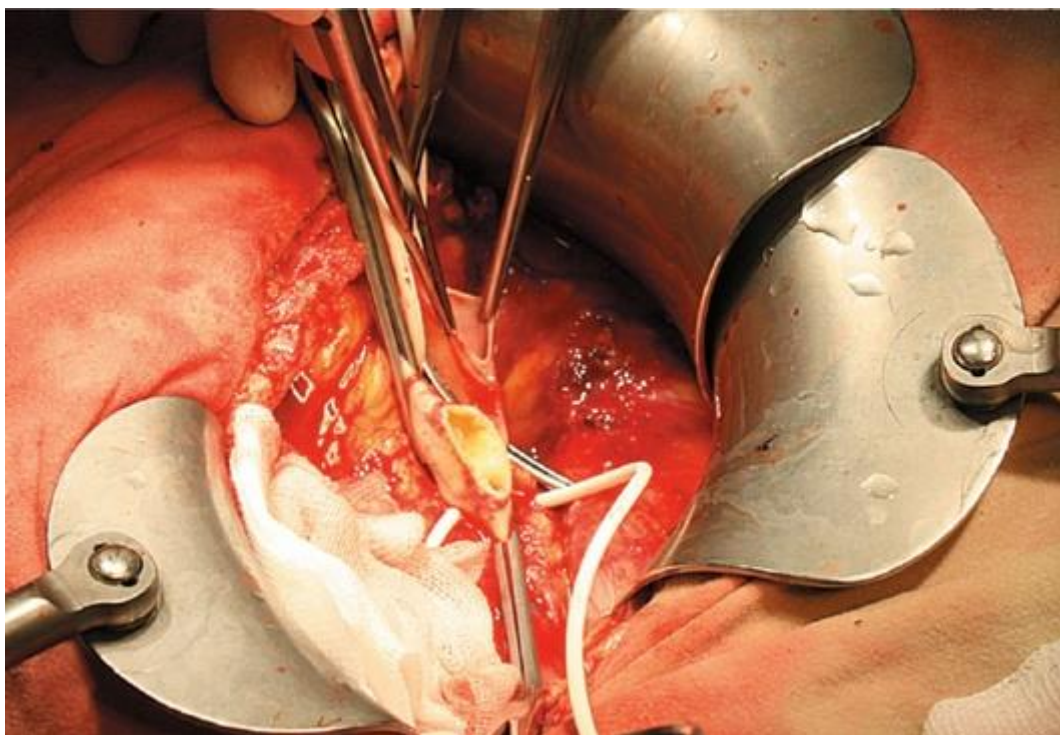


Рис. 9.5. Трансплантация почки. Подготовленные к наложению сосудистых анастомозов наружные подвздошные артерия и вена реципиента (интраоперационное фото)

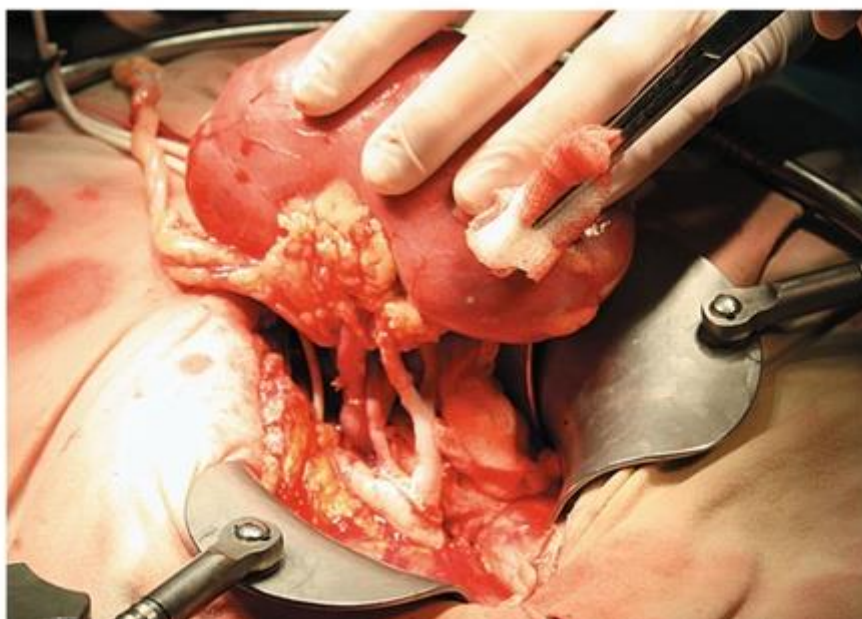


Рис. 9.6. Этап реваскуляризации почечного трансплантата. Системное кровоснабжение органа восстановлено (интраоперационное фото)

При незначительном или средней степени ишемическом повреждении ПАТ быстро приобретает физиологический тургор, равномерно окрашивается в розовый цвет (рис. 9.7), по донорскому мочеточнику начинает отделяться моча. При тяжелом и критичном ишемическом повреждении донорского органа, его исходной патологии, сверхостром иммунологическом конфликте трансплантат остается дряблым, синюшным, тусклым несмотря на хорошую пульсацию почечной артерии и проходимость сосудистых анастомозов. Состояние ПАТ после его включения в системный кровоток позволяет с высокой долей достоверности прогнозировать течение раннего посттрансплантационного



периода и заранее скорректировать стратегию ведения пациента и схему интенсивной терапии.

После пуска кровотока восстанавливают целостность мочевыводящих путей. Для этого, как правило, имплантируют донорский мочеточник в мочевой пузырь реципиента по одной из антирефлюксных методик. В случаях длительной предоперационной анурии и выраженной атрофии *m. detrusor* и слизистой мочевого пузыря реципиента используют внутреннее стентирование анастомоза стентом типа Pig-tail с антирефлюксным клапаном либо накладывают погружной анастомоз. При немедленной начальной функции почечного трансплантата мочевой катетер оставляют на 5 сут, при отсроченной - удаляют через день после операции.

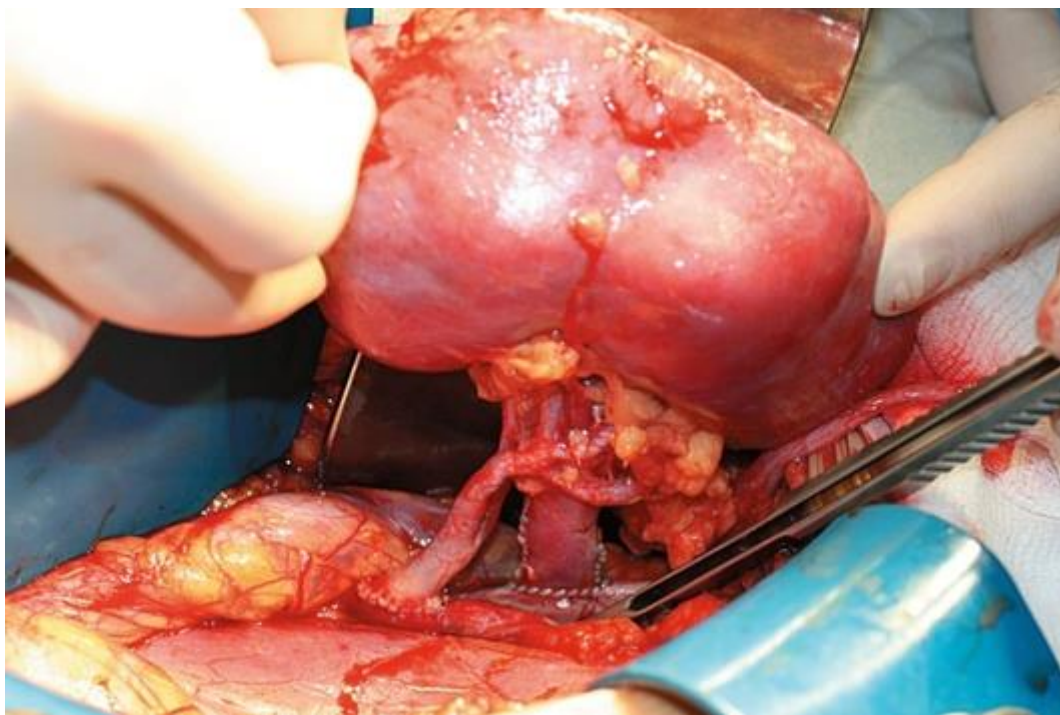


Рис. 9.7. Быстрое восстановление нормального тургора и цвета после реваскуляризации органа - признаки ишемической травмы почечного трансплантата легкой степени (интраоперационное фото)

Завершают операцию оптимальной укладкой почечного трансплантата в забрюшинное пространство для предотвращения перекрута, перегиба, сдавления почечных артерий и вен, а также донорского мочеточника (рис. 9.8). Обязательным является активное закрытое дренирование забрюшинного пространства в течение, как минимум, первых послеоперационных суток. В ряде случаев возможно и более продолжительное дренирование ложа трансплантата. Заключительным этапом операции является послойное ушивание послеоперационной раны.

На результат операции оказывают влияние многочисленные факторы - исходное состояние донорского органа, степень его ишемического повреждения, индекс совместимости с реципиентом по антигенам HLA и многие другие. Безусловно, важное значение имеет и срок консервации (так называемый период холодовой ишемии) донорского органа. В большинстве случаев при трансплантации трупной почки он составляет в среднем 14-18 ч, нередко достигая суточного предела и даже превышая его. Общий срок ишемии трансплантата складывается из следующих обязательных компонентов. Время первичной тепловой ишемии - период, проходящий от остановки кровообращения до начала холодовой перфузии органа (при эксплантации почки у донора с констатированной смертью мозга - практически отсутствует). Длительность

гипотермической перфузии и консервации - в зависимости от метода охлаждения эксплантированной почки и объема консерванта в среднем составляет от 30 мин до 15 ч.

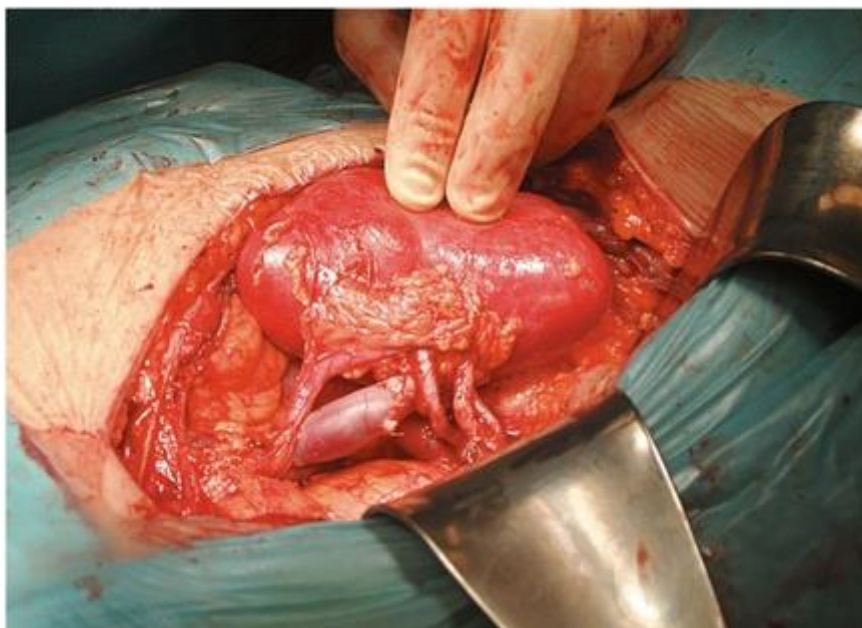


Рис. 9.8. Укладка почечного трансплантата перед ушиванием операционной раны. Особое внимание уделяется предотвращению перекрута или перегиба почечных сосудов, а также отсутствию сдавления мочеточника трансплантата (интраоперационное фото)

Длительность обработки почечного трансплантата во многом также зависит от квалификации хирурга, особенностей анатомии и в среднем составляет 30 мин. И, наконец, время вторичной тепловой ишемии - от извлечения почки из консервирующего раствора до возобновления органного кровотока, т.е. время наложения сосудистых анастомозов, в среднем также составляет 30 мин. Таким образом, теоретически минимальное время ишемии почки составляет 1-1,5 ч, что может быть достигнуто лишь при плановой трансплантации от живого донора.

#### 9.1.3. Особенности течения послеоперационного периода

Течение раннего послеоперационного периода обусловлено характером восстановления функции почечного трансплантата. Начальная функция пересаженной почки может быть немедленной и отсроченной. Определяющим фактором является степень ишемического/реперфузионного повреждения трансплантата. Выделяют четыре степени ишемического/реперфузионного повреждения:

1-я степень - отсутствие или очень слабое ишемическое повреждение, характеризуется полиурией и быстрым снижением уровня азотистых шлаков;

2-я степень - неглубокое ишемическое повреждение, проявляется адекватным диурезом (спонтанным либо на фоне стимуляции его диуретиками) и медленным снижением содержания азотистых шлаков в крови;

3-я степень - выраженное ишемическое повреждение, характеризуется олигурией и азотемией, требующими проведения нескольких процедур гемодиализа;

4-я степень - глубокое необратимое ишемическое повреждение с анурией, деструкцией почечной ткани и нарастающей интоксикацией, что является показанием к удалению бесперспективного трансплантата.

Степень ишемического/реперфузионного повреждения зависит от возраста донора, исходного состояния его почек, причины смерти, длительности агонального периода, объема инотропной поддержки, количества эпизодов неэффективной гемодинамики, длительности периодов первичной и вторичной тепловой и холодовой ишемии и многих других факторов.

Немедленная функция ПАТ проявляется в адекватном диурезе и отсутствии потребности в послеоперационном диализе. Уровень креатинина в таких случаях нормализуется в течение 7-12 сут. В раннем послеоперационном периоде у таких реципиентов особое внимание нужно уделять адекватной гидратации для предотвращения гиповолемии, контролировать достаточный уровень центрального венозного давления и электролитов плазмы, следить за проходимостью мочевого катетера.

Отсроченная функция обычно является клиническим проявлением ишемического/реперфузионного повреждения 3-й степени и развившегося острого канальцевого некроза (ОКН), который наблюдается в 20-80% случаев. Специального лечения ОКН не требует. В большинстве случаев это состояние обратимо, но до восстановления функции донорского органа необходимо продолжать проведение диализных методов ЗПТ. Этот ранний посттрансплантационный период требует пристального внимания врача в отношении возможной гипергидратации реципиента с потенциальной угрозой развития отека мозга или легких, а также состояния кислотно-щелочного баланса, электролитных нарушений (в первую очередь - гиперкалиемии), поддержания достаточного уровня общего белка крови. Кроме того, в этой стадии трансплантат особенно уязвим в отношении как острого отторжения, так и острой нефротоксичности. Диагностика подобных состояний в условиях олигоанурии представляет значительные трудности. Поэтому мониторинг состояния ПАТ после операции включает, помимо общеклинической оценки и УЗИ с доплерографией, проведение при необходимости и пункционной биопсии.

В 8-10% случаев ОКН функция ПАТ не восстанавливается и формируется первично-нефункционирующий трансплантат. Это может быть обусловлено как особой тяжестью его ишемического повреждения с исходом в кортикальный некроз, так и наслоением реакции отторжения на ишемическую нефропатию. Первично-нефункционирующий трансплантат подлежит скорейшему удалению. Целесообразно при отсутствии явлений интоксикации выполнить заменную ретрансплантацию - удаление первично-нефункционирующего трансплантата и одномоментную трансплантацию новой почки.

В течение первых нескольких суток послеоперационного периода необходимо поддерживать центральное венозное давление на уровне 8-10 см вод.ст. инфузией кристаллоидных и коллоидных растворов. При немедленной функции ПАТ объем инфузии в 1-е сутки примерно на 10% должен превышать количество выделенной мочи. При полиурии возможно развитие гипокалиемии и гипонатриемии, что требует соответствующей медикаментозной коррекции. Если при достаточном восполнении внутрисосудистого объема темп мочеотделения остается ниже 100 мл/ч, оправдано применение салуретиков. Гемотрансфузии показаны при снижении концентрации гематокрита ниже 20%. При развитии ОКН показано проведение процедур гемодиализа до восстановления почечной функции. Для профилактики ОКН и скорейшего восстановления функции органа рекомендуется назначать антагонисты кальция, простагландины и допамин непосредственно с момента реперфузии.

Как правило, операция трансплантации почки хорошо переносится больными. В течение нескольких суток после операции может наблюдаться парез кишечника, который обычно разрешается самостоятельно. Среди послеоперационных назначений, помимо иммуносупрессии, обязательно кратковременное применение антибиотиков широкого



спектра действия в течение 5-7 сут, противоязвенных (антисекреторных) и гипотензивных препаратов (по показаниям).

Отсроченная функция обычно является клиническим проявлением ишемического/реперфузионного повреждения 3-й степени и развившегося острого канальцевого некроза (ОКН), который наблюдается в 20-80% случаев. Специального лечения ОКН не требует. В большинстве случаев это состояние обратимо, но до восстановления функции донорского органа необходимо продолжать проведение диализных методов ЗПТ. Этот ранний посттрансплантационный период требует пристального внимания врача в отношении возможной гипергидратации реципиента с потенциальной угрозой развития отека мозга или легких, а также состояния кислотно-щелочного баланса, электролитных нарушений (в первую очередь - гиперкалиемии), поддержания достаточного уровня общего белка крови. Кроме того, в этой стадии трансплантат особенно уязвим в отношении как острого отторжения, так и острой нефротоксичности. Диагностика подобных состояний в условиях олигоанурии представляет значительные трудности. Поэтому мониторинг состояния ПАТ после операции включает, помимо общеклинической оценки и УЗИ с доплерографией, проведение при необходимости и пункционной биопсии.

В 8-10% случаев ОКН функция ПАТ не восстанавливается и формируется первично-нефункционирующий трансплантат. Это может быть обусловлено как особой тяжестью его ишемического повреждения с исходом в кортикальный некроз, так и наложением реакции отторжения на ишемическую нефропатию. Первично-нефункционирующий трансплантат подлежит скорейшему удалению. Целесообразно при отсутствии явлений интоксикации выполнить заменную ретрансплантацию - удаление первично-нефункционирующего трансплантата и одномоментную трансплантацию новой почки.

В течение первых нескольких суток послеоперационного периода необходимо поддерживать центральное венозное давление на уровне 8-10 см вод.ст. инфузией кристаллоидных и коллоидных растворов. При немедленной функции ПАТ объем инфузии в 1-е сутки примерно на 10% должен превышать количество выделенной мочи. При полиурии возможно развитие гипокалиемии и гипонатриемии, что требует соответствующей медикаментозной коррекции. Если при достаточном восполнении внутрисосудистого объема темп мочеотделения остается ниже 100 мл/ч, оправдано применение салуретиков. Гемотрансфузии показаны при снижении концентрации гематокрита ниже 20%. При развитии ОКН показано проведение процедур гемодиализа до восстановления почечной функции. Для профилактики ОКН и скорейшего восстановления функции органа рекомендуется назначать антагонисты кальция, простагландины и допамин непосредственно с момента реперфузии.

Как правило, операция трансплантации почки хорошо переносится больными. В течение нескольких суток после операции может наблюдаться парез кишечника, который обычно разрешается самостоятельно. Среди послеоперационных назначений, помимо иммуносупрессии, обязательно кратковременное применение антибиотиков широкого спектра действия в течение 5-7 сут, противоязвенных (антисекреторных) и гипотензивных препаратов (по показаниям).

#### 9.1.4. Послеоперационные хирургические осложнения

В настоящее время хирургические осложнения после трансплантации почки встречаются сравнительно редко, но при своем возникновении требуют незамедлительных диагностических и лечебных мероприятий.

При несвоевременной диагностике, неадекватном или запоздалом лечении хирургические осложнения могут стать причиной утраты функционирующего трансплантата.

Тромбоз артерии трансплантата характерен для раннего послеоперационного периода, наблюдается крайне редко и связан в большинстве случаев с техническими погрешностями при наложении анастомоза. Артериальный тромбоз может быть заподозрен при внезапном необъяснимом прекращении функции трансплантата. В таком случае незамедлительно нужно выполнить наименее инвазивное и простое исследование - доплероскопию. В сомнительных случаях необходима ангиография. Тромбоз артерии, как правило, приводит к гибели трансплантата, но в литературе имеются редкие сообщения об успешной тромбэктомии при своевременной диагностике осложнения. Тромбоз сегментарных или дополнительных почечных артерий приводит к инфаркту соответствующего участка трансплантата с ухудшением его функции. Особенно опасен тромбоз ветвей, кровоснабжающих лоханочно-мочеточниковый сегмент, - он может осложниться некрозом лоханки или мочеточника.

Стеноз артерии трансплантата развивается в отдаленные сроки и диагностируется у 2-8% больных. Он проявляется в первую очередь стойкой злокачественной артериальной гипертензией, рефрактерной к проводимой медикаментозной терапии. При клиническом обследовании пациента может быть выслушан дующий систолический шум над трансплантатом. Доплеровское исследование подтверждает наличие стеноза, а артериография дает возможность оценить его локализацию, протяженность и степень. Этиологическими факторами являются технические погрешности во время операции, а также прогрессирующее атеросклеротическое поражение артерии трансплантата или реципиента. Определенную роль может играть и хроническое отторжение. Методом выбора в лечении данного осложнения в настоящее время является перкутанная баллонная ангиопластика, оказывающаяся эффективной в 60-80% наблюдений. При неэффективности показана реконструктивная операция, во время которой участок стеноза резецируют с последующим анастомозом «конец в конец», либо производят пластику суженной артерии аутовенозной или синтетической заплатой.

Венозный тромбоз также встречается сравнительно редко и может быть первичным или вторичным вследствие сдавления почечной вены извне. В некоторых случаях развитие тромбоза бывает связано с токсичностью ингибиторов кальциневрина. Это осложнение практически никогда не диагностируют своевременно, и поэтому оно часто является причиной гибели трансплантата.

Среди урологических осложнений после трансплантации почки можно выделить несостоятельность мочевого анастомоза, некрозы лоханки ПАТ и мочеточника, стенозы мочеточника. Их частота не превышает 5%, но именно они составляют наибольшую долю хирургических осложнений после трансплантации почки, приводя иногда к утрате трансплантата и даже гибели больного при присоединении гнойно-септических процессов.

Несостоятельность мочевого анастомоза обычно проявляется в первые 5-7 сут послеоперационного периода и характеризуется клинической картиной мочевого затека, которая особенно выражена у пациентов с полиурией. Характерными признаками являются внезапное прекращение или резкое уменьшение выделения мочи по мочевому катетеру, боли в надлобковой области и послеоперационной ране, напряжение мышц передней брюшной стенки, отек мошонки. Нередко отмечают иррадиация болей в нижнюю конечность на стороне операции, промежность, частые позывы к дефекации. При дренированном забрюшинном пространстве по дренажу отмечается поступление мочи. Чаще всего причиной этого осложнения становится негерметичность швов или их прорезывание при переполнении мочевого пузыря. Предрасполагающими факторами

являются выраженная полиурия, атрофия слизистой мочевого пузыря, нарушение проходимости мочевого катетера, уремическая или диабетическая вегетативная нейропатия, приводящая к развитию атонии мочевого пузыря.

Похожая клиническая картина наблюдается и в случае некроза мочеточника или лоханки, но это осложнение наблюдается в более отдаленные сроки - обычно от 7 дней до 2 мес после операции. При точечных некрозах в поздние сроки вокруг мочеточника или лоханки может формироваться так называемая уринома, которая может протекать асимптомно. Уриному выявляют при УЗИ и проводят дифференциальную диагностику с лимфоцеле. Причиной некроза является нарушение кровоснабжения лоханки и мочеточника в результате избыточного скелетирования во время изъятия или неустранимого повреждения нижнеполюсной артерии трансплантата. Не исключена и определенная роль отторжения в развитии этого осложнения. Некрозы лоханки имеют аналогичную природу и чаще наблюдаются при множественных почечных артериях. Обычно диагноз мочевого затека ставят на основании клинических данных и УЗИ. В неясных случаях показано выполнение антеградной пиелографии.

Во всех указанных случаях показано оперативное лечение в возможно ранние сроки, до инфицирования ложа ПАТ. При несостоятельности мочевого анастомоза или некрозе дистального отдела мочеточника выполняют его реимплантацию в мочевой пузырь. При выраженной атрофии слизистой оболочки мочевого пузыря целесообразно использовать внутренний лоханочно-пузырный стент. При недостаточной длине мочеточника он может быть анастомозирован с мочеточником собственной почки, для чего в некоторых случаях необходимо выполнить нефрэктомию на стороне трансплантата. При тотальном некрозе мочеточника возможно наложение пиелоцистоанастомоза.

Обширные некрозы лоханки, как правило, являются показанием к удалению трансплантата. При инфицированных мочевых затеках производят адекватное дренирование раны с обязательной нефростомией, которую выполняют закрытым перкутанным способом. Реконструктивная операция откладывается до полного заживления раны и ликвидации признаков инфекции.

Стеноз мочеточника ПАТ может наблюдаться в различные сроки после операции и локализуется чаще всего в месте формирования мочевого анастомоза. Реже он располагается в зоне лоханочно-мочеточникового сегмента или же на протяжении мочеточника. Стеноз может быть обусловлен техническими причинами, ишемическим повреждением, остаточными последствиями перенесенного отторжения, камнеобразованием. Диагноз легко устанавливают на основании данных УЗИ и антеградной пиелографии. При лечении стеноза мочеточника в последние годы все более широкое применение находят миниинвазивные вмешательства, такие как дилатация стеноза, имплантация внутренних стентов и др. При невозможности их осуществления в плановом порядке производится реконструктивная операция.

Лимфоцеле (серома) - ограниченное скопление лимфатической жидкости в ложе пересаженной почки, наблюдается в среднем у 5% реципиентов. Лимфоцеле формируется обычно через несколько месяцев после операции. Причинами его развития является неадекватное лигирование лимфатических сосудов брюшинного пространства реципиента и лимфатических протоков в воротах почечного трансплантата. Лимфоцеле небольших размеров протекает бессимптомно, обычно оно является случайной находкой при плановом УЗИ и не представляет опасности. В других случаях лимфоцеле может достигать больших размеров (300-500 см<sup>3</sup>), приводить к сдавлению сосудов или мочеточника ПАТ. Это приводит к гидронефротической трансформации ПАТ с развитием азотемии, артериальной гипертензии, пиелонефрита. Перкутанное дренирование под УЗИ-наведением в таких случаях является временной мерой и, как правило, малоэффективно из-за рецидивов. Предпочтительна операция дренирования лимфоцеле в свободную

брюшную полость путем создания окна в париетальной брюшине. Методом выбора является лапароскопическое дренирование лимфоцеле (при условии его стерильности!) в свободную брюшную полость. При инфицировании лимфоцеле показано его открытое постоянное дренирование с вторичным заживлением раны.

Спонтанный разрыв почечного трансплантата в настоящее время является редким осложнением. Он обусловлен развитием сверхострого или ускоренного отторжения ПАТ при запоздалой диагностике иммунологического конфликта на фоне отсутствия функции трансплантата. Как правило, у больного подразумевается острый канальцевый некроз, в течение первых 3-5 сут развивается внутреннее кровотечение, на высоте которого производят повторную операцию. И лишь по данным интраоперационной биопсии диагностируют отторжение. К сожалению, нередко к этому моменту трансплантат уже бывает удален. Если линию разрыва почечной паренхимы удастся герметично ушить и получить эффект от проведения комплексной противокризисовой терапии, то возможно сохранить жизнеспособный и функционирующий трансплантат.

#### 9.1.5. Заключение

Успехи клинической трансплантологии сделали пересадку почки методом выбора лечения пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью. Успешная трансплантация почки обеспечивает оптимальный уровень медико-социальной реабилитации и качество жизни реципиентов, почти не отличающиеся от таковых в общей популяции. Ежегодный рост числа выполненных трансплантаций почки отмечается во всем мире, в том числе и в нашей стране.

##### Контрольные вопросы

1. Какие существуют виды постоянной ЗПТ?
2. В чем принципиальное отличие техники нефрэктомии для последующей трансплантации почки?
3. Какие параметры должны быть внесены в ЛО трансплантации почки?
4. Что такое urgentный ЛО трансплантации почки?
5. Что входит в понятие «предоперационная обработка почечного трансплантата»?
6. Какие сосуды реципиента обычно используются для реваскуляризации трансплантата почки?
7. Какой может быть начальная функция пересаженной почки?
8. Назовите степени ишемического повреждения почечного трансплантата. Как они проявляются клинически?
9. Из каких обязательных периодов состоит длительность периода ишемии почечного трансплантата?
10. Перечислите основные сосудистые осложнения после трансплантации почки.
11. Каковы клинические признаки несостоятельности мочевого анастомоза в раннем послеоперационном периоде?
12. Назовите основную причину развития некроза лоханочного сегмента трансплантата почки.

## 9.2. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### 9.2.1. Введение

Сахарный диабет (СД) по праву считается одной из самых актуальных проблем современной медицины, поскольку характеризуется исключительно ранней инвалидизацией больных и высоким уровнем смертности. Заболеваемость СД растет так стремительно, что ВОЗ рассматривает его как эпидемическое заболевание неинфекционной природы. В России сегодня имеется около 8 млн больных СД, что составляет около 5% населения, в США - свыше 15 млн (почти 6%), в Великобритании СД страдают 4,5% населения. На всей планете сейчас насчитывается около 130 млн больных СД, и каждые 12-15 лет их число удваивается. По мнению большинства экспертов, к 2025 г. общее число больных СД достигнет 300 млн человек.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последние годы в лечении СД традиционными методами, продолжает увеличиваться число пациентов с осложненным течением заболевания - поражением микроциркуляторного русла сетчатки глаз, сердца, конечностей, диабетической нефропатией и полинейропатией. По данным Национальной комиссии США по СД, эти пациенты в 25 раз чаще слепнут, в 17 раз чаще страдают болезнями почек, в 5 раз чаще поражаются гангреной конечностей и вдвое чаще - болезнями сердца, а ожидаемая продолжительность жизни у них на треть короче, чем в здоровой популяции. Наибольшую угрозу для жизни представляет диабетическое поражение почек, приводящее к развитию ТПН в течение 10-15 лет. Среди диализных пациентов диабетическая нефропатия составляет 20-45% в разных странах, а ее лечение требует колоссальных капиталовложений. Смерть от уремии наступает у каждого второго-третьего больного СД 1-го типа и у каждого четвертого больного СД 2-го типа. Необходимо учитывать, что СД 1-го типа преимущественно развивается в детском и юношеском возрасте; смертность от ТПН приходится, как правило, на возраст 25-35 лет, то есть погибают молодые люди трудоспособного возраста. В связи с этим СД и его почечные осложнения уже давно перестали быть только медицинской проблемой, но приобрели характер социально-экономической проблемы.

Современная заместительная терапия СД неспособна надежно препятствовать возникновению и прогрессированию диабетических осложнений, поскольку является эффективной далеко не у всех больных и связана с определенными трудностями индивидуального подбора и дозирования инсулина. Учитывая, что метаболические нарушения при СД являются следствием нарушения функции островковых клеток поджелудочной железы (ПЖ), вполне оправданным можно считать лечение данного заболевания свободной трансплантацией нормально функционирующих  $\beta$ -клеток, поскольку в организм реципиента вводится инсулинопродуцирующая ткань. Недостатком этого метода является ограниченный срок функциональной активности культур островковых клеток ПЖ, что требует неоднократных повторных трансплантаций.

Аллотрансплантация функционально полноценной ПЖ больным СД, являясь сложнейшей хирургической задачей, тем не менее - единственный эффективный метод долговременной нормализации уровня гликемии, стабилизации, а нередко и регресса диабетических осложнений. Несмотря на значительные трудности получения и консервации трансплантата ПЖ, техническую сложность оперативного вмешательства, нередкие хирургические и иммунологические осложнения, число проводимых трансплантаций ПЖ продолжает удваиваться с каждым годом. Сегодня в мире выполнено свыше 24 тыс. пересадок ПЖ, и результаты операции уже не уступают таковым при трансплантации других солидных органов. Из экспериментальной процедуры, сопряженной с большим количеством осложнений и высоким уровнем смертности, трансплантация ПЖ превратилась в современную хирургическую технологию с

впечатляющим уровнем выживаемости реципиентов и трансплантатов. Но, несмотря на значительные достижения, органная пересадка ПЖ больным инсулинозависимым СД все еще сопряжена с большим риском. Частота осложнений, приводящих к прекращению функции трансплантата, а нередко и к гибели больного, до сих пор высока. Необходимо отметить, что, несмотря на высокий процент смертности среди больных СД, непосредственной угрозы для жизни это заболевание не несет. В связи с этим трансплантацию ПЖ, в отличие от пересадки сердца или печени, нельзя отнести к разряду операций по жизненным показаниям. Поэтому при решении вопроса о трансплантации ПЖ необходимо сопоставить возможность качественного улучшения жизни пациента, уменьшения тяжести диабетических осложнений с риском хирургического вмешательства и возможных послеоперационных осложнений, а также адекватно оценить иммунологический статус больного ввиду необходимости проведения иммуносупрессивной терапии в посттрансплантационном периоде. Тем не менее трансплантация ПЖ остается операцией выбора у больных, находящихся в терминальной стадии почечной недостаточности, развившейся в исходе диабетической нефропатии. Только успешная трансплантация ПЖ может приостановить развитие вторичных осложнений СД и препятствовать развитию нефропатии почечного трансплантата. Поскольку ТПН развивается у больных-диабетиков в среднем через 25-30 лет, возраст оперируемых пациентов составляет в большинстве случаев 30-46 лет.

Противопоказания к трансплантации ПЖ могут быть абсолютными и относительными. К абсолютным противопоказаниям относятся тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (недавно перенесенный инфаркт миокарда, снижение фракции выброса левого желудочка менее 30%, инфекционный эндокардит, ангиографические признаки инкурабельной коронарной патологии). К относительным противопоказаниям относятся недавно перенесенные или неустраненные онкологические заболевания, синдром приобретенного иммунодефицита, гепатит В, выраженное ожирение, психические расстройства, тяжелая печеночная или легочная недостаточность.

#### 9.2.2. Требования к трансплантату поджелудочной железы. Особенности подготовки доноров и техника изъятия поджелудочной железы

Поджелудочная железа - орган, наиболее подверженный ишемическому воздействию вследствие способности ткани железы к аутолизу.

К изъятию и консервации ПЖ предъявляются особые требования, и именно от донорского этапа во многом зависит успех всей операции. Поэтому в подавляющем большинстве случаев для трансплантации используют панкреодуоденальный комплекс, полученный от донора с сохраненным системным кровообращением после констатации СМ.

При оценке трупного донора на предмет изъятия ПЖ необходимо всесторонне учитывать все значимые медицинские и социальные факторы. Так, например, анамнестические сведения о злоупотреблении алкоголем должны насторожить хирурга в отношении высокой вероятности хронического панкреатита.

##### 9.2.2.1. Техника изъятия поджелудочной железы у донора

Описанный в данном разделе способ изъятия ПЖ традиционно используют при стабильной гемодинамике у донора. Данный способ позволяет во время операции детально разобраться в анатомических взаимосвязях и выполнить разделение органов при сохраненном системном кровообращении, что в дальнейшем уменьшает срок консервации ПЖ. В первую очередь выделяют инфраренальные отделы аорты и нижней полой вены (НПВ), что обеспечивает возможность быстрой канюляции и готовность к проведению гипотермической перфузии абдоминального органокомплекса. Таким образом, в любой

момент при внезапном ухудшении гемодинамики донора немедленно может быть начата перфузия органов *in situ*.

После обеспечения возможности быстрой канюляции аорты отделяют большой сальник, пересекая его от привратника до желудочно-селезеночной связки. Желудок отводят краниально, поперечную ободочную кишку - каудально, открывая, таким образом, доступ для осмотра и пальпации передней поверхности ПЖ.

При отсутствии видимых патологических изменений ПЖ ее признают пригодной к трансплантации и начинают выделение трансплантата. Парциально разделяют элементы печечно-двенадцатиперстной связки, уточняют особенности кровоснабжения печени. Наличие добавочной правой или левой печеночной артерии, отходящей соответственно от верхней брыжеечной или левой желудочной артерии, встречается в 10-30% случаев. Если анатомические особенности не позволяют рассчитывать на успешную одновременную эксцизию печени и ПЖ, от изъятия панкреатодуоденального комплекса, как правило, отказываются. Трансплантация печени как жизнеспасаящая операция имеет в таком случае бесспорный приоритет. При обычных анатомических взаимоотношениях печени и ПЖ разделяют малый сальник, выделяют общий желчный проток, перевязывают его у стенки двенадцатиперстной кишки и пересекают. Затем выделяют общую печеночную артерию и по ее поверхности проводят дальнейшее разделение печечно-двенадцатиперстной связки по направлению к воротам печени. Сначала по ходу артерии выделяют, перевязывают у устья и пересекают желудочно-двенадцатиперстную артерию. Затем аналогично поступают с правой желудочной артерией и венечной веной желудка. Все лимфатические сосуды между печеночной артерией и верхним краем ПЖ тщательно лигируют. Когда чревный ствол идентифицирован, выделяют и берут на держалку устье селезеночной артерии. Перевязывают и пересекают левую желудочную артерию. Чревный ствол выделяют до места его отхождения от аорты. После этого пересекают левую треугольную связку печени и, отведя абдоминальную часть пищевода влево, выделяют и берут на держалку надчревную часть аорты. Данный этап завершают выделением воротной вены на середине расстояния между ПЖ и воротами печени.

После разделения элементов печечно-двенадцатиперстной связки мобилизуют по Кохеру двенадцатиперстную кишку и головку ПЖ, обнажая заднюю поверхность ПЖ, вплоть до аорты и устья верхней брыжеечной артерии. На этом этапе, после оценки состояния головки ПЖ, принимают окончательное решение о возможности трансплантации органа.

Последующую мобилизацию ПЖ необходимо проводить, избегая даже минимальных контактов с ее паренхимой. Полностью мобилизуют поперечную ободочную кишку, пересекая ее связки в области печеночного и селезеночного изгибов, обеспечивают максимальную экспозицию ПЖ и ретроперитонеальных структур. Перевязывая и пересекая короткие желудочные сосуды, разделяют желудочно-селезеночную связку. Затем разделяют связочный аппарат селезенки, полностью мобилизуя ее до сосудистой ножки. Осторожно подтягивая за селезенку и используя ее в качестве «ручки», отделяют заднюю поверхность хвоста и тела ПЖ от подлежащей почки и надпочечника. Если позволяет время и состояние донора, перипанкреатические лимфатические и кровеносные сосуды перевязывают на месте; в противном случае это проводят при дальнейшей обработке изъятых панкреатодуоденального комплекса. Для подготовки к портальной перфузии на 5 см ниже ПЖ выделяют участок нижней брыжеечной вены. Отделение ПЖ от ретроперитонеальной клетчатки заканчивают пересечением нервного сплетения и лимфоидной ткани в области чревного ствола, верхней брыжеечной артерии и устья левой почечной вены.

По завершении мобилизации ПЖ пересекают связочный аппарат между печенью и диафрагмой, перевязывая, если позволяет ситуация, диафрагмальные вены. Выделяют

сначала надпеченочную часть НПВ, а затем, отводя печень медиально, мобилизуют НПВ в дистальном направлении до отхождения правой почечной вены. При этом надпочечниковые вены лигируют и пересекают. Ниже крючковидного отростка ПЖ с помощью сшивающего аппарата пересекают корень брыжейки тонкой кишки и дистальный конец двенадцатиперстной кишки на границе с тощей кишкой. Важно изолировать дуоденальный просвет непосредственно перед выключением органов из кровообращения, так как, если это сделать раньше, продолжающаяся секреция панкреатического сока может вызывать избыточное растяжение двенадцатиперстной кишки. На этом этапе мобилизацию абдоминальных органов заканчивают. По согласованию с бригадой по заготовке торакальных органов проводят системную гепаринизацию донора и начинают гипотермическую перфузию органов брюшной полости.

После завершения перфузии печень и ПЖ обычно разделяют *in situ*. Чревный ствол с выкроенной вокруг его устья аортальной площадкой остается с донорской печенью; для этого селезеночную артерию пересекают сразу у места ее отхождения от чревного ствола. Обычно печень извлекают из брюшной полости первой. ПЖ отводят медиально, аккуратно потягивая за селезенку. Со стороны просвета аорты идентифицируют устья почечных артерий. Устье верхней брыжеечной артерии иссекают с аортальной площадкой. После этого пересекают надпеченочный сегмент НПВ, а подпеченочную ее часть пересекают на уровне отхождения почечных вен. Воротную вену пересекают посередине так, чтобы ее длины хватило для реваскуляризации обоих органов, и печень из брюшной полости извлекают. Из брюшной полости извлекают панкреатодуоденальный комплекс и укладывают его в лоток с ледяной крошкой, повторно оценивают качество трансплантата.

После изъятия трансплантата ПЖ *en block* или отдельно изымают донорские почки. После изъятия почек изымают общие подвздошные артерии донора с бифуркацией аорты или достаточной длины наружные и внутренние подвздошные артерии (рис. 9.9).

Артериальный трансплантат промывают консервирующим раствором, стерильно упаковывают и используют впоследствии для реконструкции артериального русла ПЖ (рис. 9.10). Если планируется осуществить порталный вариант реваскуляризации ПЖ, целесообразно изъять и венозный трансплантат; обычно для этого используют общую подвздошную вену донора.

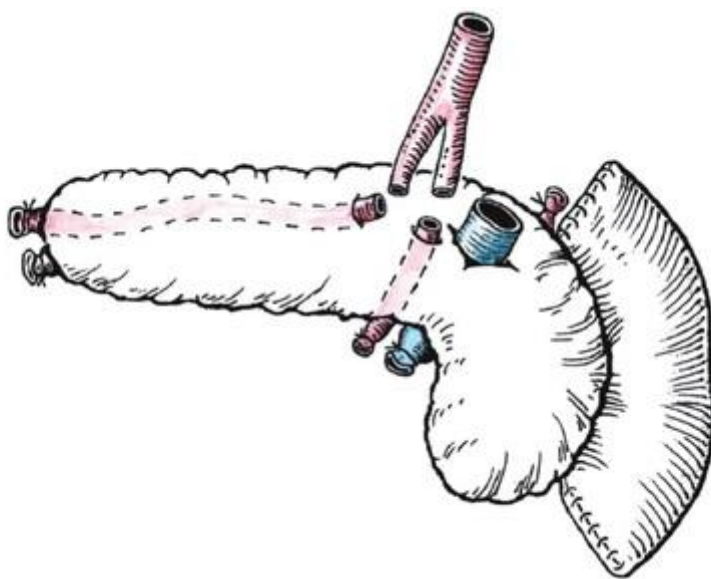


Рис. 9.9. Схема изъятия трансплантата поджелудочной железы с U-образным артериальным трансплантатом для формирования единого артериального устья железы



(вид сзади). Дистальные отделы селезеночных и верхних брыжеечных сосудов, а также гастродуоденальная артерия перевязаны. Проксимальные концы селезеночной и верхней брыжеечной артерий подготовлены к анастомозу с У-образным артериальным трансплантатом. Культи двенадцатиперстной кишки ушита с обоих концов. Портальная вена используется для венозного оттока, как правило, без дополнительной удлиняющей венопластики



Рис.

9.10. Обработанный трансплантат поджелудочной железы. Сформировано единое артериальное устье с помощью донорского сосудистого бифуркационного трансплантата. Воротная вена максимально мобилизована (интраоперационное фото)

### 9.2.3. Техника трансплантации поджелудочной железы

Выполняют срединную лапаротомию. Трансплантат ПЖ располагают так, чтобы ее хвост был ориентирован в каудальном направлении, а головка направлена вверх, в сторону начальной петли тощей кишки. Портальную вену трансплантата анастомозируют с НПВ или общей подвздошной веной реципиента по типу «конец в бок». Общее артериальное устье трансплантированной ПЖ анастомозируют с правой общей подвздошной артерией реципиента (рис. 9.11). Сначала удаляют венозные зажимы, кровотечение останавливают перевязкой сосудов тонкой лигатурой. После остановки венозного кровотечения восстанавливают артериальный кровоток. Кровотечение устраняют аналогично (рис. 9.12).

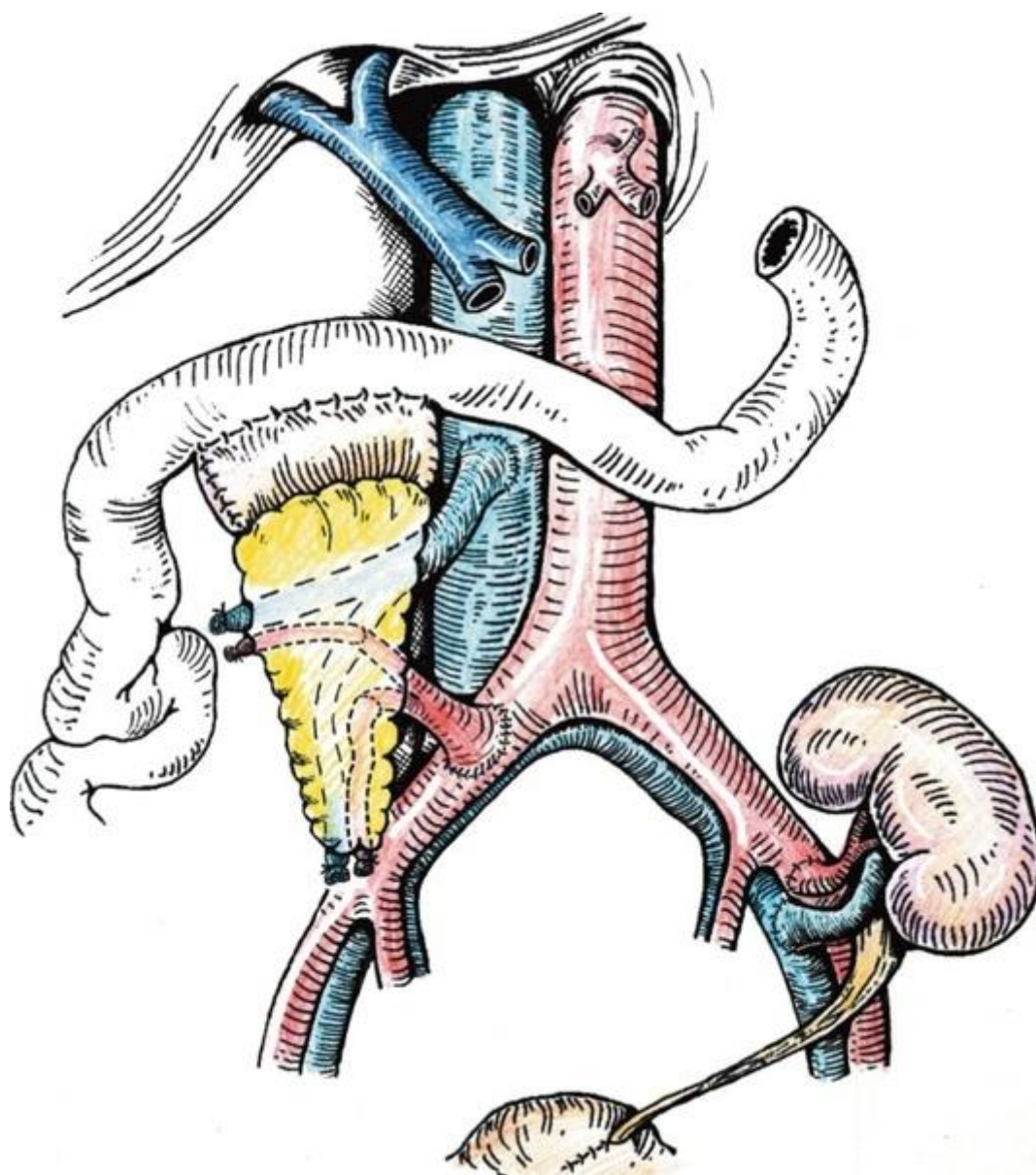


Рис. 9.11. Схема сочетанной трансплантации почки (в левую подвздошную ямку) и панкреодуоденального комплекса (в правый боковой канал брюшной полости) с кавальным венозным оттоком и дуоденоюноанастомозом

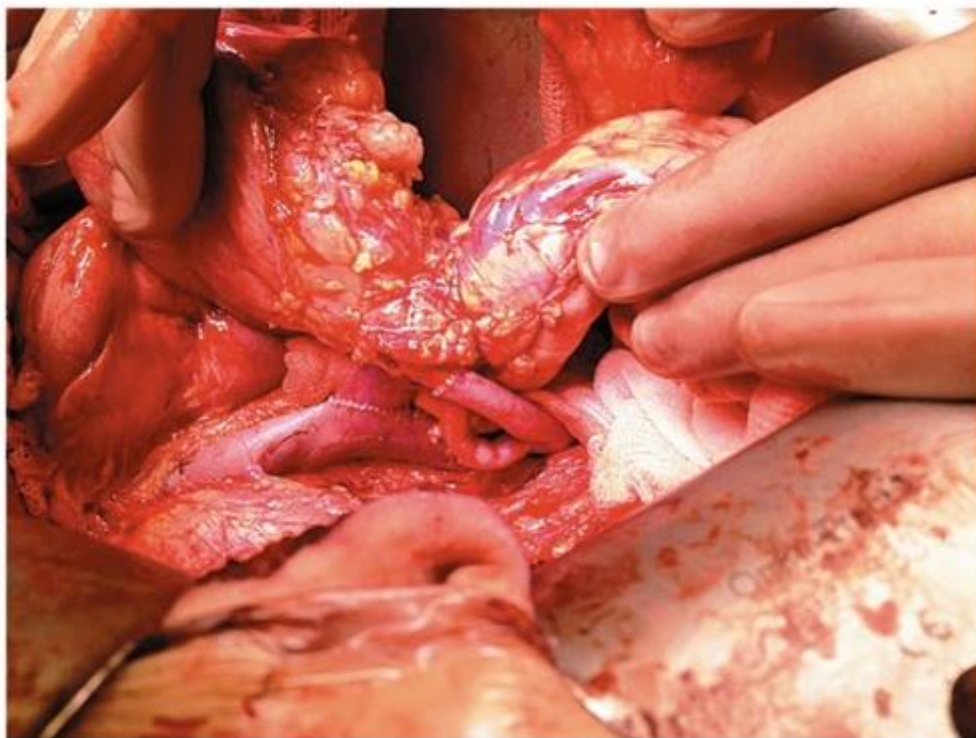


Рис. 9.12. Забрюшинная трансплантация поджелудочной железы. Этап реваскуляризации панкреодуоденального комплекса. Венозный анастомоз воротной вены поджелудочной железы с нижней полой веной реципиента. Признаки минимальной ишемической травмы поджелудочной железы (интраоперационное фото)

После наложения сосудистых анастомозов и реваскуляризации трансплантата формируют кишечный анастомоз. Для этого мобилизуют сегмент тощей кишки на расстоянии 40-80 см от дуоденоюнонального перехода (рис. 9.13). Рану промывают раствором антибиотика и отграничивают. Между культей двенадцатиперстной кишки трансплантата и петлей тощей кишки реципиента вручную двухрядным швом по Lambert или степлером накладывают дуоденоюноанастомоз длиной 3-4 см по типу «бок в бок». После пересадки ПЖ в левую подвздошную ямку по стандартной методике трансплантируют донорскую почку. Операционную рану закрывают послойно наглухо, при необходимости дренируют брюшную полость через отдельный прокол.

Некоторые хирурги предпочитают накладывать анастомоз между веной трансплантата и верхней брыжеечной веной по типу «конец в бок», то есть осуществлять венозный отток в систему воротной вены реципиента, что теоретически более физиологично. Обоснованием этому считают отмеченную в ряде случаев гиперинсулинемию за счет попадания секретируемого трансплантатом инсулина непосредственно в системный кровоток, минуя печеночный этап регуляции углеводного обмена. Однако незначительные преимущества портального дренирования связаны с немалыми техническими трудностями, и большинство хирургов выбирают системное отведение крови от панкреатодуоденального комплекса, тем более что факт послеоперационной гиперинсулинемии в этом случае признают далеко не все исследователи.



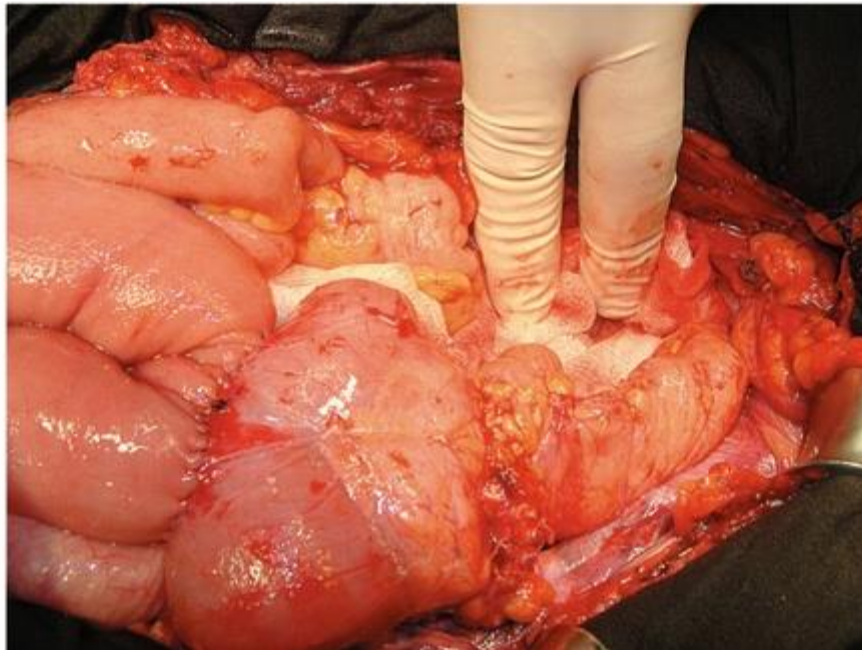


Рис. 9.13. Трансплантация поджелудочной железы. Сформированный дуоденоюноанастомоз «бок в бок» (интраоперационное фото)

Недостатками трансплантации ПЖ с отведением панкреатического сока в просвет тощей кишки являются, во-первых, высокий риск хирургических послеоперационных осложнений, таких как острая кишечная непроходимость и несостоятельность межкишечного анастомоза, а во-вторых - невозможность использовать показатели внешней секреции железы в качестве маркера воспалительных или иммунологических осложнений.

#### 9.2.4. Особенности течения послеоперационного периода

Большое значение в успешном исходе трансплантации ПЖ приобретают послеоперационная терапия и мониторинг, в частности профилактика инфекции и сосудистых тромбозов, а также оценка состояния пересаженного панкреатодуоденального комплекса. Большинство хирургов во время операции и в течение 2-5 последующих суток в целях профилактики применяют антибиотики широкого спектра действия.

Кроме того, используют весь арсенал антикоагуляционных и дезагрегационных препаратов для снижения риска развития сосудистых тромбозов. Используют внутривенные инфузии декстрана [ср.мол.масса 35000-45000] (Реополиглюкина<sup>®</sup>) или его аналогов в течение нескольких дней с последующим приемом дезагрегантов. Для оценки внешнесекреторной деятельности ПЖ регулярно проверяют концентрацию глюкозы и уровень амилазы в сыворотке крови. Во многих клиниках используют динамическое измерение уровня С-пептида для оценки выработки инсулина трансплантатом ПЖ. При дренированной брюшной полости следует ежедневно измерять активность амилазы в дренажной жидкости, поскольку к повышению уровня амилазы может привести просачивание панкреатического сока через швы в области дуоденоюноального анастомоза.

Как правило, спустя несколько часов после реваскуляризации трансплантата ПЖ достигается состояние эугликемии, и инсулинотерапия может быть прекращена. Однако иногда в первые дни и даже недели гипергликемия сохраняется, что требует применения экзогенного инсулина. Такая реакция может быть вызвана ишемическим повреждением

трансплантата ПЖ и отягощена внутривенными инфузиями декстрозы (Глюкозы<sup>\*</sup>) в раннем послеоперационном периоде.

Необходимость угнетения экзокринной функции пересаженной ПЖ также требует применения дополнительных лекарственных препаратов. Для этого используют системное или эндолимфатическое введение ингибиторов протеолитических ферментов, что позволяет нормализовать уровень альфа-амилазы у большинства реципиентов.

Иммуносупрессивная терапия в целом аналогична применяемой при изолированной трансплантации почек. Для индукционной иммуносупрессии широко используют антилимфоцитарные антитела. Обычно антитела назначают внутривенно, во время или сразу по окончании операции, что позволяет отсрочить использование потенциально нефротоксичных иммуносупрессантов. Как правило, курс индукционной иммуносупрессии антилимфоцитарными препаратами продолжается 5-14 дней.

#### 9.2.5. Послеоперационные осложнения

Наиболее серьезное осложнение раннего послеоперационного периода - развитие сосудистых тромбозов трансплантата ПЖ. До 20% удалений трансплантата ПЖ производят вследствие тромбоза сосудов. Одной из возможных причин развития тромбоза является нарушение гемодинамики в трансплантате ПЖ. Другим провоцирующим фактором является послеоперационный панкреатит. Начало тромбообразования может быть артериальным или венозным, но позже в процесс вовлекается все сосудистое русло трансплантата. Для артериального тромбоза характерно резкое повышение уровня гликемии и падение сывороточного содержания амилазы. Примечательно, что больной при этом не испытывает болей или неприятных ощущений в области трансплантата. При венозном тромбозе повышение уровня глюкозы в крови также наблюдается, но не такое резкое, как при артериальном тромбозе. Кроме того, уровень амилазы в сыворотке крови обычно возрастает. В диагностике тромботических осложнений определенную помощь могут оказать доплеросонография и магнитно-резонансная томография, подтверждающие снижение кровотока в питающих трансплантат сосудах, а в ряде случаев - ангиография.

При возникновении сосудистого тромбоза в раннем послеоперационном периоде трансплантат подлежит удалению, в то время как при артериальном тромбозе, развившемся в позднем периоде, панкреатодуоденальный комплекс оставляют *in situ* до появления местных симптомов.

Профилактика послеоперационного тромбообразования в сосудистом русле трансплантированной ПЖ обычно сводится к адекватной антикоагулянтной терапии. При этом снижение частоты тромбозов напрямую связано с учащением случаев кровотечения. Поэтому антикоагулянтная терапия не показана, если у реципиента не отмечается документированного гиперкоагуляционного состояния.

Большинство осложнений, наблюдающихся после трансплантации ПЖ, представляют собой хорошо известные панкреатические патофизиологические состояния. К их числу относят острый панкреатит, пери-панкреатический выпот, просачивание экзогенного секрета ПЖ через швы дуоденоюноанастомоза, образование панкреатических фистул и формирование пери- и внутрипанкреатических абсцессов. При этих осложнениях весьма обычно и характерно развитие раневых инфекций.

В первые сутки после трансплантации ПЖ практически у всех больных наблюдаются симптомы панкреатита различной степени тяжести. Этот ранний послеоперационный панкреатит является, по всей видимости, следствием ишемического повреждения органа на всех этапах трансплантационного процесса: в организме донора в период его кондиционирования, при изъятии панкреатодуоденального комплекса, его

консервации, пересадке и реваскуляризации. Данное осложнение чаще развивается в первые 1-2 нед послеоперационного периода и характеризуется болевым синдромом в области трансплантата различной выраженности, фебрилитетом и повышением уровня амилазы сыворотки крови. Гиперамилаземия является ведущим признаком посттрансплантационного панкреатита, в то же время болевой синдром в ряде случаев может отсутствовать или быть незначительным. Чем длиннее период консервации, тем выше риск развития послеоперационного панкреатита. Однако тяжелый панкреатит, вплоть до панкреонекроза, может возникнуть и на фоне короткого периода холодовой ишемии. При этом осложнении происходит также просачивание через капсулу ПЖ серозной жидкости с высоким содержанием амилазы и других панкреатических ферментов, приводящее к накоплению выпота вокруг трансплантата. Этот процесс, как правило, прекращается спустя несколько дней после операции, но может продолжаться 1-2 нед. Опасность скопления перипанкреатического выпота можно уменьшить, если провести дренирование области трансплантата.

Лечение посттрансплантационного панкреатита в принципе аналогично лечению обычного острого панкреатита. При клинической картине перипанкреатического выпота и панкреонекроза следует произвести релапаротомию с удалением скопившейся перипанкреатической жидкости, при необходимости выполнить резекцию некротических участков на поверхности трансплантата ПЖ с последующим перитонеальным диализом в течение нескольких дней. В случаях тяжелого распространенного панкреонекроза трансплантат целесообразно удалить. В ряде случаев при перипанкреатическом выпоте при отсутствии необходимости в релапаротомии можно выполнить чрескожную пункцию, дренирование скопления жидкости и добиться эффекта с использованием в комплексе лечения антибиотиков широкого спектра действия. Эндокринная функция ПЖ, как правило, не нарушается даже после тяжелых приступов послеоперационного панкреатита.

При трансплантации ПЖ возможно подтекание панкреатического сока через швы дуоденоюноанастомоза. Энзиматическое просачивание может произойти в результате возникновения реперфузионного отека и ишемии донорской двенадцатиперстной кишки или технических погрешностей при наложении дуоденоюноального соустья. Провоцирующим фактором развития просачивания также является иммуносупрессивная терапия. В раннем послеоперационном периоде (первые 4 нед) подобное подтекание происходит главным образом через зону дуоденоюноанастомоза, позже - вследствие развития недостаточности швов культи двенадцатиперстной кишки. Исходом подтекания секрета ПЖ являются формирование поверхностной панкреатической фистулы, перитонит, внутрибрюшное абсцедирование или сепсис.

Формирование наружной панкреатической фистулы отмечается, как правило, в первые 2 нед после операции. Характерны выделения в рану неокрашенной жидкости с высоким содержанием амилазы, покраснение кожи вокруг фистулы, обусловленное действием пищеварительных ферментов. Нередко фистула сопровождается формированием перипанкреатических абсцессов, диагностика которых затруднена, так как отторжение трансплантата ПЖ и непроходимость кишечника могут давать сходную симптоматику. Ранняя и своевременная диагностика позволяет избежать возможной утраты функции ПЖ. Характерными симптомами являются срок развития клинической симптоматики (2-6 нед), появление более неясного происхождения в животе и в области пересаженной ПЖ, фебрилитет, лейкоцитоз. Эндокринная функция трансплантата ПЖ не нарушается. При подозрении на развитие перитонита или формирование внутрибрюшного абсцесса показана срочная релапаротомия. Может потребоваться наложение нового дуоденоюноального соустья по Roux.

У ряда больных через несколько недель после операции (чаще через 6-10) могут сформироваться внутрипанкреатические абсцессы. Клиническими признаками этого осложнения являются гипертермия, боли в области трансплантата ПЖ и прогрессивное

ухудшение показателей углеводного обмена. Уровень сывороточной амилазы при этом значительно не изменяется. К развитию внутрипанкреатических абсцессов приводит, как правило, подострое или хроническое отторжение трансплантата, а также первичная ЦМВ-инфекция. При развитии внутри-панкреатического абсцесса трансплантат ПЖ подлежит удалению.

Как при любой условно-стерильной хирургической операции, при проведении трансплантации ПЖ существует риск развития раневой инфекции. Пациенты после пересадки ПЖ более предрасположены к развитию инфекционных осложнений вследствие иммуносупрессивной терапии и применения глюкокортикоидов (ГК). Частота развития раневой инфекции колеблется в пределах 8-10%. Примечательно, что почти 80% реципиентов, посттрансплантационный период которых осложнился инфицированием раны, ранее получали лечение перитонеальным диализом. Отмечается, что раневая инфекция развивается реже при проведении предоперационной подготовки кишечника реципиента, орошении просвета мочевого пузыря и дуоденального сегмента трансплантационного комплекса антибиотиками с противогрибковыми агентами, профилактической предоперационной антибактериальной терапии. На частоту поверхностных раневых инфекций также влияет ишемизация краев раны при чрезмерном их сдавлении швами или скрепками. Для этой категории больных характерно замедленное заживление операционной раны, что влечет необходимость длительного врачебного наблюдения.

Характерным осложнением для трансплантации ПЖ являются эпизоды внутрикишечного кровотечения. Обычно его источником являются сосуды межкишечного соустья. В большинстве случаев достаточным является консервативная коррекция коагулограммы. Для профилактики этого осложнения необходимо ограничивать размеры анастомоза и выполнять тщательную электрокоагуляцию краев разреза кишки.

Развитие реакции отторжения ПЖ остается сложнейшей проблемой посттрансплантационного периода. При развитии реакции отторжения у больных после сочетанной трансплантации ПЖ и почки признаки нарушения почечной функции (увеличение уровня креатинина и др.) обычно на несколько дней опережают появление симптомов нарушения функции ПЖ. При этом признаки отторжения ПЖ могут и не появиться. Также известны случаи отторжения трансплантата ПЖ при хорошем приживлении одновременно пересаженной почки.

Для диагностики острого отторжения полезными являются и некоторые инструментальные методы исследования: радионуклидная сцинтиграфия, ангиография, ультразвуковая доплероскопия, магнитно-резонансная и рентгеновская КТ. Для верификации и определения типа отторжения требуется микроскопическое исследование трансплантата. Биопсия может быть проведена чрескожно, под УЗ-наведением, а также с помощью КТ или магнитно-резонансной томографии. Результатами гистологического исследования могут быть отсутствие патологических изменений, неспецифические воспалительные явления или характерные признаки отторжения, на основании которых определяются вид отторжения и лечебная тактика. При наличии признаков отторжения в биоптате чаще всего присутствует картина диффузной инфильтрации одноядерными клетками паренхимы ПЖ, острого или хронического васкулита, ацинарного или лобулярного некроза. Несмотря на диагностическую ценность биопсии ПЖ, возможность ее проведения имеется не всегда из-за угрозы развития хирургических осложнений.

#### 9.2.6. Заключение

Подводя итоги, необходимо подчеркнуть, что постоянное совершенствование хирургической техники, появление прогрессивных способов консервации органов,

разработка новых протоколов иммуносупрессивной терапии с учетом последних достижений фармакологии обусловили в последнее десятилетие быстрое увеличение количества проводимых трансплантаций ПЖ. Успешная пересадка ПЖ каждый год позволяет радикально улучшать качество жизни все большему числу пациентов, а результаты операций не уступают таковым при трансплантации других солидных органов.

Контрольные вопросы

1. Каковы основные вторичные осложнения СД?
2. В чем принципиальное отличие трансплантации ПЖ от трансплантации других солидных органов?
3. Почему сочетанная трансплантация почки и ПЖ является операцией выбора у пациентов с терминальной диабетической нефропатией?
4. На каких этапах донорского процесса происходит оценка качества трансплантата ПЖ? Когда принимается окончательное решение о возможности трансплантации органа?
5. В качестве чего при изъятии ПЖ используют селезенку?
6. В какой последовательности происходит изъятие абдоминальных органов для трансплантации?
7. Куда отводится экзокринный секрет трансплантата ПЖ?
8. Требуется ли введение экзогенного инсулина после успешной трансплантации ПЖ?
9. Какие лабораторные маркеры позволяют оценить состояние трансплантата ПЖ?
10. В каком случае после трансплантации ПЖ необходимо назначать антикоагуляционные препараты?
11. В чем причины относительно высокой частоты сосудистых тромбозов после трансплантации ПЖ?
12. Какие клинические признаки могут указывать на формирование абсцессов трансплантата ПЖ?

### **9.3. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ**

#### **9.3.1. Введение**

За 50 лет клинической трансплантации печени перечень показаний к ней вырос с отдельных редких заболеваний (опухоли печени, врожденная патология) до большого списка, включающего разнообразные нозологические диагнозы. В настоящее время сохраняется тенденция к расширению этого перечня за счет ограничения противопоказаний и включения в него новых заболеваний, которые до недавнего времени лечили исключительно терапевтическими методами и в большинстве случаев - неэффективно. Ведущим по частоте показанием к трансплантации печени у детей является билиарная атрезия, у взрослых - постнекротический цирроз печени, алкогольный цирроз, первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит, а также множество различных заболеваний печени, проявляющихся тяжелыми метаболическими нарушениями. Показания к трансплантации печени при злокачественных опухолях неоднозначны, но в настоящее время и они постепенно расширяются.

Вне зависимости от характера первичного заболевания в каждом конкретном случае принятие решения о выполнении ортотопической трансплантации печени (ОТП) является чрезвычайно ответственным шагом как для больного, так и для врачей-трансплантологов. При этом должны быть не только учтены необратимость и прогрессирующий характер заболевания печени, но и объективно определены



оптимальные сроки ОТП, качество жизни больного без трансплантации и риск оперативного вмешательства.

ОТП в настоящее время является наиболее эффективным методом лечения пациентов как с фульминантной острой печеночной недостаточностью, так и с различными заболеваниями печени в терминальной стадии. Когда-то по праву отнесенная к категории самых сложных, продолжительных и рискованных хирургических вмешательств, сегодня эта операция стала рутинной процедурой во многих трансплантологических центрах мира, в том числе и в России. Ее высокая эффективность демонстрируется годичной выживаемостью реципиентов - более 90%, а десятилетней выживаемостью - до 70%.

#### 9.3.2. Предоперационное обследование и подготовка реципиентов

Предоперационное обследование включает в себя развернутое исследование показателей крови, коагулограммы, вирусологическое обследование (гепатиты А, В, С, герпес, ЦМВ, вирусы токсоплазмы, Эпштейна-Барр), тканевое типирование, определение уровня предсуществующих антител. Рентгенологическое обследование заключается в рентгенографии органов грудной клетки, КТ брюшной полости с определением объема печени, ультразвуковой доплерографии печени для определения проходимости и направления кровотока воротной вены. В ряде случаев для уточнения состояния сосудов портальной системы показаны целиакография и спленопортография.

Вне зависимости от характера первичного заболевания в каждом конкретном случае принятие решения о выполнении ортотопической трансплантации печени (ОТП) является чрезвычайно ответственным шагом как для больного, так и для врачей-трансплантологов. При этом должны быть не только учтены необратимость и прогрессирующий характер заболевания печени, но и объективно определены оптимальные сроки ОТП, качество жизни больного без трансплантации и риск оперативного вмешательства.

ОТП в настоящее время является наиболее эффективным методом лечения пациентов как с фульминантной острой печеночной недостаточностью, так и с различными заболеваниями печени в терминальной стадии. Когда-то по праву отнесенная к категории самых сложных, продолжительных и рискованных хирургических вмешательств, сегодня эта операция стала рутинной процедурой во многих трансплантологических центрах мира, в том числе и в России. Ее высокая эффективность демонстрируется годичной выживаемостью реципиентов - более 90%, а десятилетней выживаемостью - до 70%.

#### 9.3.2. Предоперационное обследование и подготовка реципиентов

Предоперационное обследование включает в себя развернутое исследование показателей крови, коагулограммы, вирусологическое обследование (гепатиты А, В, С, герпес, ЦМВ, вирусы токсоплазмы, Эпштейна-Барр), тканевое типирование, определение уровня предсуществующих антител. Рентгенологическое обследование заключается в рентгенографии органов грудной клетки, КТ брюшной полости с определением объема печени, ультразвуковой доплерографии печени для определения проходимости и направления кровотока воротной вены. В ряде случаев для уточнения состояния сосудов портальной системы показаны целиакография и спленопортография.

Вне зависимости от характера первичного заболевания в каждом конкретном случае принятие решения о выполнении ортотопической трансплантации печени (ОТП) является чрезвычайно ответственным шагом как для больного, так и для врачей-

трансплантологов. При этом должны быть не только учтены необратимость и прогрессирующий характер заболевания печени, но и объективно определены оптимальные сроки ОТП, качество жизни больного без трансплантации и риск оперативного вмешательства.

ОТП в настоящее время является наиболее эффективным методом лечения пациентов как с фульминантной острой печеночной недостаточностью, так и с различными заболеваниями печени в терминальной стадии. Когда-то по праву отнесенная к категории самых сложных, продолжительных и рискованных хирургических вмешательств, сегодня эта операция стала рутинной процедурой во многих трансплантологических центрах мира, в том числе и в России. Ее высокая эффективность демонстрируется годичной выживаемостью реципиентов - более 90%, а десятилетней выживаемостью - до 70%.

### 9.3.2. Предоперационное обследование и подготовка реципиентов

Предоперационное обследование включает в себя развернутое исследование показателей крови, коагулограммы, вирусологическое обследование (гепатиты А, В, С, герпес, ЦМВ, вирусы токсоплазмы, Эпштейна-Барр), тканевое типирование, определение уровня предсуществующих антител. Рентгенологическое обследование заключается в рентгенографии органов грудной клетки, КТ брюшной полости с определением объема печени, ультразвуковой доплерографии печени для определения проходимости и направления кровотока воротной вены. В ряде случаев для уточнения состояния сосудов портальной системы показаны целиакография и спленопортография.

Существенное значение имеет определение размеров (объема) печени потенциального реципиента, которые могут быть как резко уменьшены (например, при постнекротическом циррозе), так и существенно увеличены при первичном билиарном циррозе или склерозирующем холангите. Это позволяет подобрать донорскую печень соответствующего размера и избежать технических трудностей при проведении операции.

Большое значение имеет определение функции внешнего дыхания и газообмена в связи с тем, что у пациентов с хроническими заболеваниями печени артериовенозное шунтирование в легких может быть выраженным. Эндоскопическое обследование включает обязательно эзофагогастродуоденоскопию и, по показаниям, - колоноскопию, эндоскопическую ретроградную панкреатикохолангиографию, чрескожную транспеченочную холангиографию.

Предоперационная подготовка и лечение больного в период ожидания трансплантации могут длиться от нескольких дней до нескольких лет, их цель - поддержание потенциального реципиента в оптимальном состоянии. Это подразумевает тщательную профилактику многообразных осложнений терминальной печеночной недостаточности, а при их возникновении - раннее и активное лечение, находящееся в ведении специально подготовленных врачей-гепатологов.

Специфической проблемой у больных циррозом печени является борьба с печеночной энцефалопатией. Следует систематически дополнять диету препаратами лактулозы с постоянным контролем содержания аммиака в плазме.

Наличие у больного асцита или плеврального выпота требует применения комбинированной диуретической терапии. При этом чрезмерная дегидратация и связанная с ней гипокалиемия нежелательны, поскольку эти состояния могут усугубить почечную недостаточность. Рефрактерные асциты, ограничивающие подвижность диафрагмы и вызывающие дыхательную недостаточность, являются показанием к выполнению повторных лапароцентезов.

Существенное значение имеет определение размеров (объема) печени потенциального реципиента, которые могут быть как резко уменьшены (например, при постнекротическом циррозе), так и существенно увеличены при первичном билиарном циррозе или склерозирующем холангите. Это позволяет подобрать донорскую печень соответствующего размера и избежать технических трудностей при проведении операции.

Большое значение имеет определение функции внешнего дыхания и газообмена в связи с тем, что у пациентов с хроническими заболеваниями печени артериовенозное шунтирование в легких может быть выраженным. Эндоскопическое обследование включает обязательно эзофагогастродуоденоскопию и, по показаниям, - колоноскопию, эндоскопическую ретроградную панкреатикохолангиографию, чрескожную транспеченочную холангиографию.

Предоперационная подготовка и лечение больного в период ожидания трансплантации могут длиться от нескольких дней до нескольких лет, их цель - поддержание потенциального реципиента в оптимальном состоянии. Это подразумевает тщательную профилактику многообразных осложнений терминальной печеночной недостаточности, а при их возникновении - раннее и активное лечение, находящееся в ведении специально подготовленных врачей-гепатологов.

Специфической проблемой у больных циррозом печени является борьба с печеночной энцефалопатией. Следует систематически дополнять диету препаратами лактулозы с постоянным контролем содержания аммиака в плазме.

Наличие у больного асцита или плеврального выпота требует применения комбинированной диуретической терапии. При этом чрезмерная дегидратация и связанная с ней гипокалиемия нежелательны, поскольку эти состояния могут усугубить почечную недостаточность. Рефрактерные асциты, ограничивающие подвижность диафрагмы и вызывающие дыхательную недостаточность, являются показанием к выполнению повторных лапароцентезов.

Профилактика пищеводно-желудочно-кишечных кровотечений состоит в назначении антацидных и антисекреторных препаратов для лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой желудочно-кишечного тракта. Пациентам с варикозным расширением вен пищевода показано проведение их профилактического эндоскопического лигирования, особенно при наличии эпизодов кровотечения в анамнезе.

Другим сложным вопросом в предтрансплантационном периоде является выбор оптимальных сроков проведения операции. Поскольку ОТП - чрезвычайно травматичное вмешательство с высокой степенью риска для жизни, пациенты, которые достаточно реабилитированы на момент установления показаний, не должны быть оперированы немедленно. Оптимальной тактикой является первоочередное выполнение операции наиболее тяжелым больным. С другой стороны, выполнить пересадку печени весьма желательно до развития серьезных осложнений терминальной печеночной недостаточности.

### 9.3.3. Подбор донора для трансплантации печени

Подбор донорского органа производится с учетом антропометрического соответствия донора и реципиента и совместимости по системе АВ0, хотя в urgentных случаях возможна пересадка печени и без учета групповой совместимости. Желательно выполнение прямой перекрестной пробы, но это не всегда оказывается возможным из-за ограниченного срока консервации органа. Забор печени производят у доноров со смертью мозга в условиях мультиорганного изъятия, как было описано в разделе 9.2. Срок консервации печеночного трансплантата при использовании современных консервирующих растворов не должен превышать 10-12 ч.

Квалифицированное выполнение гепатэктомии у донора не меньше, чем собственно операция трансплантации, играет роль в непосредственном благополучном исходе. В настоящее время техника операции как у донора, так и у реципиента хорошо разработана и стандартизирована.

#### 9.3.4. Техника ортотопической трансплантации печени

Хирургическое вмешательство у реципиента традиционно включает следующие этапы.

1. Мобилизация печени, разделение ее связок.
2. Выделение элементов печеночно-двенадцатиперстной связки.
3. Гепатэктомия.
4. Формирование сосудистых анастомозов (в следующей последовательности: кавальная, портальная, артериальная реконструкции).
5. Гемостаз и формирование желчеотводящего анастомоза.

Гепатэктомия осуществляется через правый субкостальный доступ, дополненный верхнесрединной лапаротомией, что обеспечивает оптимальную экспозицию. Могут применяться и другие расширенные доступы, особенно если ОТП выполняют одновременно с пересадкой другого органа, например панкреатодуоденального комплекса. Такой доступ у пациентов с портальной гипертензией сопровождается значительным кровотечением, требующим тщательного гемостаза в виде лигирования и прошивания многочисленных венозных коллатералей, располагающихся в передней брюшной стенке и связках брюшной полости. Наиболее трудоемкий этап представляет собой удаление пораженной печени. При циррозах, несмотря на значительное уменьшение печени в размерах, гепатэктомия осложняется наличием выраженных венозных коллатералей, наличием спаек, пронизанных расширенными сосудами, а также изменением обычной топографии в верхнем отделе брюшной полости и нарушениями гемостаза. Особенно большие трудности возникают у больных, перенесших операции по поводу кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка ввиду развития у них в верхнем этаже брюшной полости обширного спаечного процесса. Начальные манипуляции при мобилизации печени аналогичны таковым при операции по изъятию печени у донора. Последовательно пересекают круглую, серповидную, левые треугольную и венечную связки. Идентифицируют и препарируют печеночно-двенадцатиперстную связку. Собственную печеночную артерию и общий желчный проток тщательно выделяют, перевязывают и пересекают в максимальной близости к воротам печени. Далее обнажают переднюю поверхность воротной вены. После того как воротная вена выделена и взята на держалку, перевязывают и пересекают задний листок печеночно-двенадцатиперстной связки. После этого проводят скелетизацию воротной вены на протяжении 5-6 см.

#### 9.3.4. Техника ортотопической трансплантации печени

Хирургическое вмешательство у реципиента традиционно включает следующие этапы.

1. Мобилизация печени, разделение ее связок.
2. Выделение элементов печеночно-двенадцатиперстной связки.
3. Гепатэктомия.

4. Формирование сосудистых анастомозов (в следующей последовательности: кавальная, портальная, артериальная реконструкции).

5. Гемостаз и формирование желчеотводящего анастомоза.

Гепатэктомия осуществляется через правый субкостальный доступ, дополненный верхнесрединной лапаротомией, что обеспечивает оптимальную экспозицию. Могут применяться и другие расширенные доступы, особенно если ОТП выполняют одновременно с пересадкой другого органа, например панкреатодуоденального комплекса. Такой доступ у пациентов с портальной гипертензией сопровождается значительным кровотечением, требующим тщательного гемостаза в виде лигирования и прошивания многочисленных венозных коллатералей, располагающихся в передней брюшной стенке и связках брюшной полости. Наиболее трудоемкий этап представляет собой удаление пораженной печени. При циррозах, несмотря на значительное уменьшение печени в размерах, гепатэктомия осложняется наличием выраженных венозных коллатералей, наличием спаек, пронизанных расширенными сосудами, а также изменением обычной топографии в верхнем отделе брюшной полости и нарушениями гемостаза. Особенно большие трудности возникают у больных, перенесших операции по поводу кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка ввиду развития у них в верхнем этаже брюшной полости обширного спаечного процесса. Начальные манипуляции при мобилизации печени аналогичны таковым при операции по изъятию печени у донора. Последовательно пересекают круглую, серповидную, левые треугольную и венечную связки. Идентифицируют и препарируют печеночно-двенадцатиперстную связку. Собственную печеночную артерию и общий желчный проток тщательно выделяют, перевязывают и пересекают в максимальной близости к воротам печени. Далее обнажают переднюю поверхность воротной вены. После того как воротная вена выделена и взята на держалку, перевязывают и пересекают задний листок печеночно-двенадцатиперстной связки. После этого проводят скелетизацию воротной вены на протяжении 5-6 см.

#### 9.3.4. Техника ортотопической трансплантации печени

Хирургическое вмешательство у реципиента традиционно включает следующие этапы.

1. Мобилизация печени, разделение ее связок.

2. Выделение элементов печеночно-двенадцатиперстной связки.

3. Гепатэктомия.

4. Формирование сосудистых анастомозов (в следующей последовательности: кавальная, портальная, артериальная реконструкции).

5. Гемостаз и формирование желчеотводящего анастомоза.

Гепатэктомия осуществляется через правый субкостальный доступ, дополненный верхнесрединной лапаротомией, что обеспечивает оптимальную экспозицию. Могут применяться и другие расширенные доступы, особенно если ОТП выполняют одновременно с пересадкой другого органа, например панкреатодуоденального комплекса. Такой доступ у пациентов с портальной гипертензией сопровождается значительным кровотечением, требующим тщательного гемостаза в виде лигирования и прошивания многочисленных венозных коллатералей, располагающихся в передней брюшной стенке и связках брюшной полости. Наиболее трудоемкий этап представляет собой удаление пораженной печени. При циррозах, несмотря на значительное уменьшение печени в размерах, гепатэктомия осложняется наличием выраженных венозных коллатералей, наличием спаек, пронизанных расширенными сосудами, а также

изменением обычной топографии в верхнем отделе брюшной полости и нарушениями гемостаза. Особенно большие трудности возникают у больных, перенесших операции по поводу кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка ввиду развития у них в верхнем этаже брюшной полости обширного спаечного процесса. Начальные манипуляции при мобилизации печени аналогичны таковым при операции по изъятию печени у донора. Последовательно пересекают круглую, серповидную, левые треугольную и венечную связки. Идентифицируют и препарируют печеночно-двенадцатиперстную связку. Собственную печеночную артерию и общий желчный проток тщательно выделяют, перевязывают и пересекают в максимальной близости к воротам печени. Далее обнажают переднюю поверхность воротной вены. После того как воротная вена выделена и взята на держалку, перевязывают и пересекают задний листок печеночно-двенадцатиперстной связки. После этого проводят скелетизацию воротной вены на протяжении 5-6 см.

Далее существуют две основные стратегии выполнения операции - ОТП с сохранением или резекцией нижней полой вены (НПВ). Среди операций с сохранением НПВ реципиента можно выделить три основных технических варианта: формирование кава-кавального анастомоза «конец в бок» или «бок в бок» и анастомоза проксимального отдела НПВ трансплантата с объединенными устьями печеночных вен реципиента (так называемая техника piggy-back).

При сохранении непрерывности НПВ во время гепатэктомии заднюю поверхность печени, включая хвостатую долю, отделяют от передней поверхности НПВ с перевязкой, клипированием и пересечением малых печеночных вен. Раздельно выделяют магистральные печеночные вены - правую, среднюю и левую, которые поперечно перевязывают и пересекают в непосредственной близости от передней стенки НПВ. После удаления печени реципиента при использовании техники piggy-back надпеченочный сегмент НПВ донорской печени анастомозируют с «розеткой», сформированной из устьев печеночных вен, а подпеченочный сегмент перевязывают и для надежности прошивают.

При использовании кава-кавального анастомоза «конец в бок» или «бок в бок» правую печеночную вену циркулярно обходят, пережимают, пересекают и ушивают. Использование степлера позволяет избежать сужения НПВ и кровотечения из паренхимы печени. Пересечение правой печеночной вены позволяет отвести печень влево и провести безопасную раздельную изоляцию средней и левой печеночных вен. Перед завершением гепатэктомии проводят окончательный гемостаз в забрюшинном пространстве. На заключительном этапе после пережатия воротной вены возврат крови из печени в кровяное русло осуществляют путем ее мануальной компрессии, затем немедленно производят пережатие, пересечение и ушивание средней и левой печеночных вен. Донорская печень должна быть трансплантирована незамедлительно после извлечения печени реципиента.

Сосудистые анастомозы накладывают в следующей последовательности: 1 - кавальный; 2 - портальный; 3 - артериальный. Если предполагается наложение кавального анастомоза «бок в бок», надпеченочный и подпеченочный отделы донорской НПВ экстракорпорально ушивают, а ее заднюю стенку продольно рассекают на протяжении 6 см, вплоть до устьев печеночных вен, для обеспечения оптимального венозного оттока. При помощи сосудистого зажима производят боковое отжатие передней стенки НПВ реципиента, достаточное для выполнения венотомии аналогичной длины и последующего наложения анастомоза (рис. 9.14).

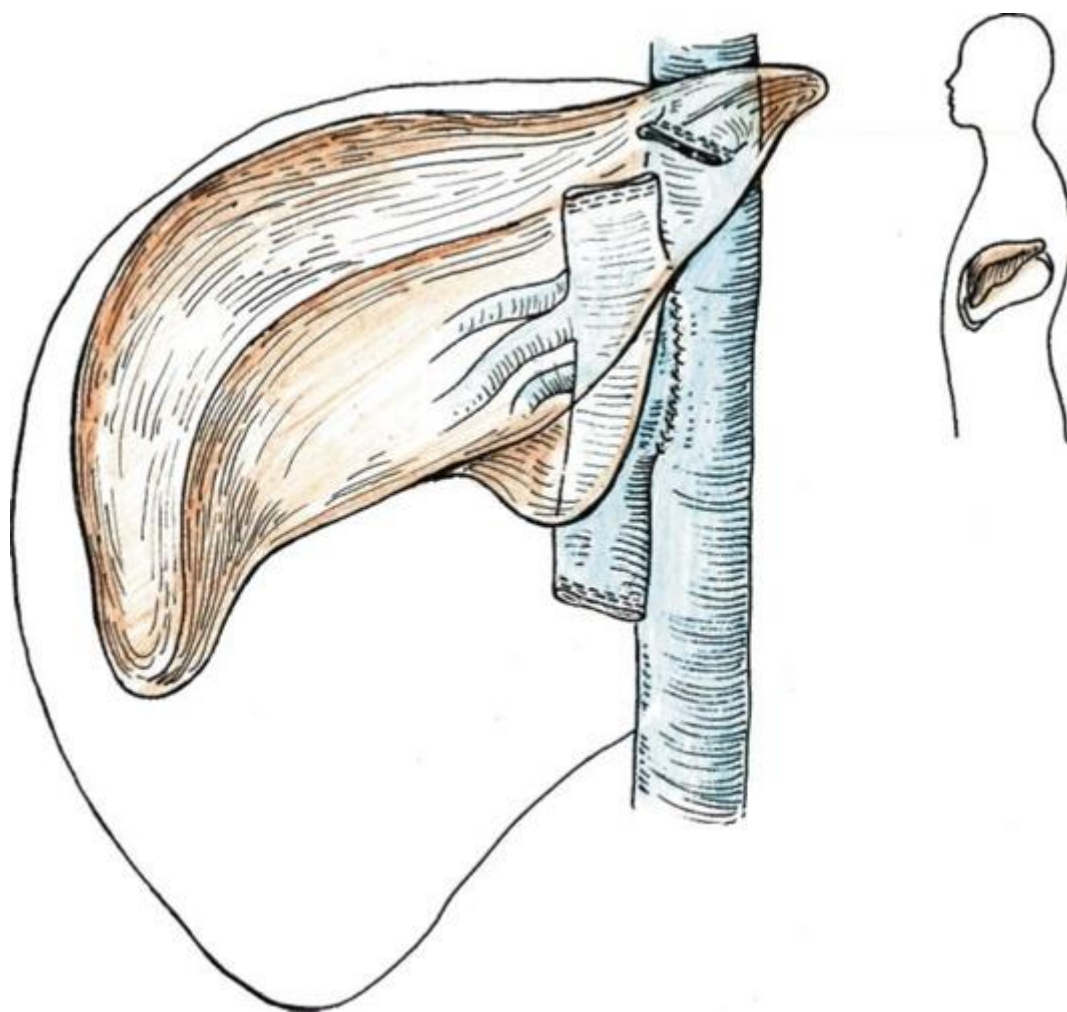


Рис. 9.14. Схема формирования кава-кавального анастомоза. Участок нижней полой вены донора ушит с обеих сторон. Сформирован боковой анастомоз с нижней полой веной реципиента

Для формирования кавального анастомоза применяют однорядный выворачивающий шов нитью 4/0 (рис. 9.15 и 9.16). Перед завершением кавального анастомоза трансплантат печени реперфузируют через канюлю в воротной вене введением 1000 мл охлажденного 5% раствора альбумина человека (Альбумина<sup>®</sup>) с тем, чтобы удалить консервирующий раствор и накопившиеся метаболиты из ее сосудистого русла. Отток перфузата осуществляется через незавершенный кавальный анастомоз.





Рис. 9.15. Наложение кава-кавального анастомоза по типу «бок в бок» (интраоперационное фото)

Перед наложением портального анастомоза канюлю из воротной вены реципиента удаляют. Отрезки воротных вен донора и реципиента укорачивают до необходимой длины, чтобы избежать их перегиба после наложения анастомоза и возобновления кровотока. Анастомоз накладывают однорядным обвивным швом нитью 6/0. После этого последовательно снимают зажимы с НПВ и воротной вены, и кровоток в печени восстанавливается.

Техника наложения артериального анастомоза в наибольшей степени зависит от длины и диаметра донорской и реципиентной артерий. Обычно формируют анастомоз «конец в конец» - между чревным стволом трансплантата и общей печеночной артерией реципиента. Сосудистый шов накладывают атрауматической иглой с нитью 6/0-7/0 с применением микрохирургической техники. При выполнении артериальной реконструкции необходима особая тщательность, так как ранний тромбоз артерии является одним из наиболее опасных послеоперационных осложнений, требующих ретрансплантации.



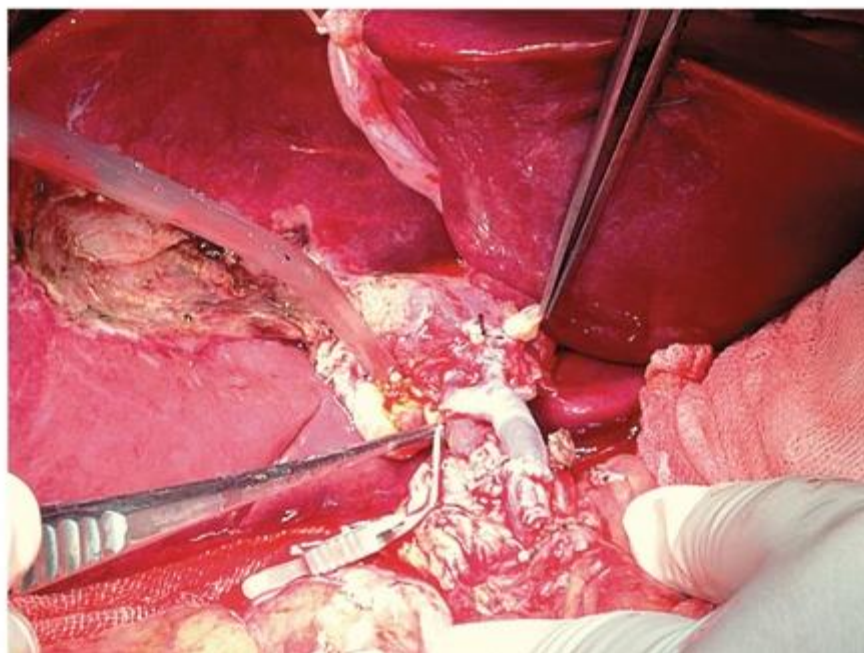


Рис. 9.16. Артериальный анастомоз по типу «конец в бок» (интраоперационное фото)

Нормальная анатомия артериального кровоснабжения печени по данным, полученным при выполнении гепатэктомий, встречается у 65% доноров, то есть разнообразные варианты наблюдаются примерно у каждого третьего донора. Знание возможных вариантов и владение разными методами артериальной реконструкции весьма необходимы для успеха ОТП. Следует учитывать, что иногда дополнительные артерии играют более значимую роль в кровоснабжении печени, чем основная печеночная артерия. Это диктует необходимость выяснения анатомии печеночных артерий еще во время изъятия печени, чтобы предотвратить повреждение дополнительных сосудов. При наличии дополнительных артерий трансплантата целесообразно предварительно выполнить их экстракорпоральную реконструкцию с формированием общего артериального ствола, который затем анастомозируют с общей печеночной артерией реципиента.

Через некоторое время после восстановления кровотока в трансплантате уже можно предварительно судить о его качестве по окраске, тургору, наличию или отсутствию желчеотделения. Также важно учитывать состояние свертывающей системы крови, которая очень чутко реагирует на функциональную неполноценность донорского органа. Обычно на этом этапе наблюдается некоторое усиление кровоточивости даже в случае жизнеспособного трансплантата. При изначально плохой функции печеночного трансплантата происходят глубокие расстройства свертываемости крови, чаще всего по типу фибринолиза. Наряду с интенсивной гемостатической терапией, проводимой анестезиологической бригадой, необходимо тщательное и порой длительное проведение хирургического гемостаза в брюшной полости. Поскольку при этом требуются интенсивные перемещения трансплантата, полный гемостаз должен предшествовать наложению желчеотводящего анастомоза, существенно ограничивающего подвижность печени.

Успех ОТП во многом зависит и от этапа восстановления желчеотведения, так как осложнения со стороны желчных протоков являются наиболее частыми техническими осложнениями операции (более 50%). В настоящее время широко используют два варианта желчеотводящих анастомозов: холедохо-холедохоанастомоз на Т-образном дренаже и холедохоеюноанастомоз на сформированной по Roux Y-образной петле тонкой

кишки. Одним из этих способов во всех случаях удастся качественно выполнить билиарную реконструкцию.

Трансплантация печени завершается холецистэктомией, санацией и дренированием брюшной полости.

Учитывая расширяющиеся показания к ОТП и возрастающий дефицит трупных донорских органов, разработан ряд альтернативных хирургических методик, позволивших увеличить количество трансплантаций.

1. Трансплантация детям части печени от взрослого трупного донора, включающей левую долю или левый латеральный сегмент, реже - правую долю, применяется, когда не представляется возможным подобрать детский донорский орган соответствующего размера. Подготовку уменьшенного в размерах трансплантата производят в операционной в экстракорпоральных условиях.

2. Сплит-трансплантация подразумевает разделение взрослой печени донора-трупа на две части, каждую из которых пересаживают разным реципиентам. Разделение может быть произведено как во время гепатэктомии у донора, так и после изъятия целой печени - *ex situ*. В любом случае важно сохранить у обеих частей печени все сосудистые структуры и желчевыводящие протоки с тем, чтобы при трансплантации они были полностью восстановлены. Как правило, трансплантат правой доли содержит участок НПВ, а трансплантат левой доли - левую печеночную вену.

3. Трансплантация печени от живого донора активно развивается в Японии, США, Европе и России с начала 90-х годов XX столетия. Первоначально это были операции трансплантации левой доли печени или левого латерального сектора маленьким детям от родителей. В настоящее время все большее распространение получает техника трансплантации правой доли печени от взрослого донора к взрослому реципиенту.

#### 9.3.5. Особенности течения послеоперационного периода

В неосложненных случаях требуется пребывание больного в отделении реанимации в течение 24-72 ч для мониторинга основных витальных функций и проведения интенсивной терапии. В зависимости от исходного состояния реципиента, объема и длительности операции, количества перелитой крови и ряда других факторов ИВЛ редко продолжают более 6-8 ч.

В течение первых суток после операции необходим постоянный мониторинг электрокардиограммы, АД, центрального венозного давления, диуреза, уровня гемоглобина и электролитов, коагулограммы, сахара крови, кислотно-щелочного состояния, газового состава крови. В дальнейшем ежедневно проводят функциональные тесты печени (уровень прямого и непрямого билирубина, печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы), определяют содержание плазменных белков, концентрацию иммуносупрессантов, креатинина и мочевины в плазме крови.

Интенсивная терапия должна быть направлена на достижение стабильной гемодинамики, коррекцию нарушений газообмена, нормализацию коагулограммы, поддержание адекватной функции почек. Антибиотики широкого спектра действия назначают с профилактической целью в течение первых 5 сут, затем их отменяют или меняют в соответствии с чувствительностью микрофлоры, выделенной из крови, мочи, асцитической жидкости или мокроты реципиента. Грибковую инфекцию предупреждают назначением одного из противогрибковых препаратов (флуконазол, амфотерицин В, каспофунгин). Для профилактики развития стрессовых эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки назначают антацидные и антисекреторные препараты с поддержанием pH желудочного сока >5.

В дальнейшем реципиента переводят в хирургическое отделение, где он должен находиться в условиях максимальной асептики и изоляции от внешних контактов в связи с повышенным риском развития инфекционных осложнений.

Оценку функции пересаженной печени начинают проводить интраоперационно и рассматривают как важнейшую задачу на протяжении всей дальнейшей жизни реципиента. От начальной функции трансплантата печени непосредственно зависит жизнь больного, поскольку эффективные методы замещения печеночной функции отсутствуют. Повышение уровня билирубина и печеночных трансаминаз в первые несколько суток после операции отражает ишемическое повреждение печени и коррелирует с их тяжестью. Максимальное повышение уровней аспартат- и аланинаминотрансферазы обычно наблюдается через 24-72 ч и может достигать 2000 ЕД/л и более с последующей нормализацией в течение 6-10 сут. Большее повышение уровней трансаминаз свидетельствует о тяжелом ишемическом повреждении трансплантата печени или развитии его отторжения. Признаки неспецифического холестаза могут сохраняться до 3 нед, они определяются ишемическими, токсическими или иммунологическими повреждениями трансплантата. Клиническими признаками хорошей начальной функции трансплантата печени являются раннее пробуждение больного, отсутствие коагулопатии, лактаемии, адекватная продукция желчи, стабильные гемодинамика и функция почек.

Первично-нефункционирующий трансплантат печени, как наиболее грозное осложнение операции, наблюдается в 5-8% случаев и развивается в результате следующих факторов.

1. Гемодинамически нестабильный донор.
2. Предсуществующее заболевание печени у донора (жировая дистрофия).
3. Неадекватная перфузия органа во время изъятия.
4. Пролонгированные сроки консервации трансплантата.
5. Осложненная операция у реципиента (нестабильная гемодинамика, массивная кровопотеря, тромбоз артерии трансплантата).
6. Иммунологические факторы (сверхострое отторжение).

В большинстве случаев первично-нефункционирующий трансплантат можно распознать уже во время операции. Характерны выраженный отек и неравномерная перфузия пересаженной печени, резкое нарастание коагулопатии, отсутствие продукции желчи.

В дальнейшем, как правило, развивается ОПН с нарастанием уровней креатинина и мочевины плазмы крови, что требует проведения гемодиализа. В такой ситуации обычно в течение 1-2 сут резко возрастает уровень печеночных трансаминаз, их значения в несколько сотен раз превышают норму, нарастает желтуха. Отмечается резкое снижение уровней протромбина, фибриногена, тромбоцитов и других показателей коагулограммы. В дальнейшем развиваются нестабильность гемодинамики, требующая применения инотропной поддержки, гемолитическая анемия, метаболический ацидоз, углубляется кома. Если не происходит улучшения в течение 24-36 ч, несмотря на проводимую терапию (плазмаферез, гемодиализ, переливание плазмы и тромбоцитарной массы), единственным способом спасения жизни больного становится urgentная ретрансплантация печени. Она должна быть выполнена в течение 3-4 сут до развития летальных осложнений печеночной недостаточности и сепсиса. Летальность при ретрансплантации по поводу нефункционирующего трансплантата печени достигает 20%.

#### 9.3.5.1. Хирургические осложнения ортотопической трансплантации печени

Ранние послеоперационные кровотечения (в том числе и в брюшную полость) встречаются в 7% наблюдений и обычно связаны с нарушениями гемостаза. Если

кровотечение обусловлено недостаточной функцией пересаженной печени, целесообразна консервативная тактика, направленная на коррекцию показателей свертывающей системы крови. Показаниями к релапаротомии являются нестабильность гемодинамики и потребность в переливании крови, превышающая 1 л/сут.

Поздние кровотечения чаще связаны с диагностическими процедурами. В большинстве случаев кровотечение можно остановить консервативным путем. Нередко летальными становятся внутрибрюшные кровотечения, связанные с несостоятельностью артериального или портального анастомоза на фоне инфекционных осложнений либо разрыва ложной аневризмы. Внутрипросветные кровотечения, связанные с язвенными поражениями желудка или кишечника, подлежат лечению по общепринятым принципам.

Артериальный тромбоз относится к весьма серьезным осложнениям, поскольку пересаженная печень лишена коллатерального кровообращения, и печеночная артерия является единственным источником ее артериального кровоснабжения. Ранний тромбоз может протекать с различной клинической картиной, которая варьирует от молниеносного септического шока в результате острого некроза печени до отсроченного развития билиарных осложнений (стриктуры внутрипеченочных желчных протоков, биломы). При массивном некрозе, сопровождающемся высокой лихорадкой, выраженной печеночной дисфункцией, гипотензией, развитием грамотрицательного или анаэробного сепсиса, показаны экстренное удаление трансплантата и ретрансплантация печени. Диагноз тромбоза печеночной артерии всегда необходимо иметь в виду при внезапном нарушении функции печени, а также при развитии септического состояния. В течение первой недели после трансплантации исследование проходимости сосудов трансплантата должно проводиться ежедневно.

Частота осложнений со стороны желчных протоков не превышает 10-12%. Желчные затеки наблюдаются, как правило, в раннем послеоперационном периоде и могут быть связаны с изолированным некрозом общего желчного протока в результате локального нарушения его кровоснабжения (дефект изъятия печени) или с техническими погрешностями трансплантации. При наложении желчного анастомоза подтекание желчи может происходить по линии шва или в месте выхода Т-образного дренажа. Обычно это осложнение проявляется высокой лихорадкой, болями в животе, лейкоцитозом, примесью желчи в жидкости, вытекающей по дренажам, возрастанием уровней билирубина, щелочной фосфатазы в крови. Диагноз подтверждают путем выполнения холангиографии или доплеровского УЗИ. В этом случае показано наружное дренирование затека.

Несостоятельность холедохоюноанастомоза проявляется аналогичными клиническими симптомами, при УЗИ может определяться скопление жидкости (желчи) в подпеченочном пространстве. Точный диагноз устанавливают при перкутанной транспеченочной холангиографии. Ранняя эксплоративная лапаротомия позволяет ликвидировать осложнение путем наложения дополнительных швов на анастомоз или формирования нового анастомоза.

Другая группа билиарных осложнений носит обструктивный характер и развивается в более отдаленные сроки после трансплантации печени. Среди факторов, ведущих к обструкции внепеченочных желчных протоков, следует назвать дефекты оперативной техники, нарушение кровоснабжения общего желчного протока донорской печени, камнеобразование. Клиническая картина обычно бывает характерной: развиваются острый бактериальный холангит с лихорадкой до 39-40 °С, ознобы, боли в животе, желтуха, часто появление крови в кишечном содержимом. В редких случаях наблюдаются постепенное ухудшение функции печени и нарастание желтухи без явных признаков инфекции. При локализованных стриктурах может быть выполнена перкутанная или эндоскопическая дилатация общего желчного протока. При безуспешности или невозможности выполнения этой процедуры показано оперативное

вмешательство, характер которого определяется объемом поражения и типом выполненного при трансплантации желчеотводящего анастомоза.

#### 9.3.5.2. Инфекционные осложнения

Одной из наиболее серьезных проблем ОТП являются инфекционные осложнения. Особенно велик риск их развития в течение первых месяцев после операции. Бактериальные инфекции развиваются у 40-50% больных, не менее часто встречается грибковая инфекция. Сепсис остается ведущей причиной смертности, при этом 80% всех смертельных исходов приходится на первые 3 мес после ОТП.

По локализации выделяют легочные, абдоминальные, урологические, неврологические и генерализованные инфекционные осложнения. Большую опасность представляют гнойно-воспалительные осложнения со стороны органов брюшной полости. Для обнаружения очага инфекции используют УЗИ, КТ, лапароскопию, торакоцентез, эндоскопию, бронхоскопию, люмбальную пункцию, перкутанное дренирование патологических полостей, эксплоративную лапаротомию и другие диагностические методы. Важнейшим фактором риска является иммуносупрессивная терапия, создающая благоприятные условия для развития не только бактериальных и грибковых инфекций, но также и вирусных, среди которых наиболее опасна ЦМВ-инфекция. Именно поэтому современные протоколы требуют максимального сокращения иммуносупрессии до разумных пределов.

Существенную роль отводят профилактике наиболее частых инфекций. Так, больным назначают профилактическую противогрибковую терапию до конца периода госпитализации, противовирусную терапию в течение 6 мес после операции и бисептол на срок не менее 1 года после ОТП.

Наибольшее количество летальных исходов или ретрансплантаций приходится на ранний послеоперационный период. В течение первого года после трансплантации около 60% смертей происходят в силу инфекции, пери- и интраоперационных причин. По истечении 12 мес на первое место среди причин смерти выходят сердечно-сосудистые заболевания и злокачественные опухоли. С увеличением срока после трансплантации в структуре причин нарушения или утраты функции трансплантата возрастает значение исходного заболевания, особенно гепатита С, аутоиммунных болезней.

Сердечно-сосудистые заболевания и почечная недостаточность являются ведущими внепеченочными причинами заболеваемости и смертности реципиентов печени. Возврат исходного заболевания - гепатита С, первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита, аутоиммунного гепатита, гепатоцеллюлярной карциномы также увеличивает заболеваемость и смертность. Стремление к минимизации иммуносупрессии, сохранение почечной функции, предупреждение и лечение возврата основного заболевания, контроль метаболических и сердечно-сосудистых осложнений - необходимые условия для превращения хирургического успеха в продолжительную здоровую жизнь с пересаженной печенью.

#### 9.3.5.3. Ведение больных после успешной трансплантации печени

После выписки из стационара реципиенты печени проходят плановое обследование не реже 1 раза в месяц в течение первого года, затем 1 раз в 3 мес. Обследование включает полную биохимическую и гематологическую панель, определение концентрации иммунодепрессантов в крови, вирусологический и онкологический скрининг, по показаниям УЗИ печени и кардиологическое обследование.

#### 9.3.5.4. Причины дисфункции трансплантата

Дисфункция пересаженной печени, проявляющаяся клинически (асцит, желтуха, гепатомегалия, кожный зуд, лихорадка) или только биохимическими отклонениями, может развиваться в любые сроки в результате причин, приведенных ниже.

- Паренхиматозное повреждение трансплантата.
  - Отторжение.
  - Возврат заболевания: вирусный гепатит, первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит, первичносклерозирующий холангит и др.
  - Лекарственная токсичность (включая иммуносупрессанты).
  - Алкоголь и другие токсины.
  - Рецидив гепатоцеллюлярного рака (ГЦР).
  - Лимфопролиферативное заболевание.
  - *De novo* или возвратный стеатогепатит.
- Повреждение желчевыводящих протоков.
  - Стриктуры (анастомотические или внутрипеченочные).
  - Желчные конкременты/сладж-синдром.
  - Холангит.
- Сосудистые проблемы.
  - Тромбоз или стеноз печеночной артерии.
  - Тромбоз воротной или печеночных вен.

Выявление дисфункции трансплантата на любых сроках требует направления больного в центр трансплантации для определения причины дисфункции и выбора лечебной тактики. Лечение различных дисфункций трансплантата является специфичным для каждого из указанных состояний, поэтому особое значение приобретает быстрое и точное установление этиологии дисфункции. При исключении сосудистых и билиарных проблем «золотым стандартом» в определении характера поражения пересаженной печени, особенно при отторжении, является биопсия.

#### 9.3.6. Заключение

В последние десятилетия непосредственные результаты ОТП значительно улучшились, а ранняя послеоперационная летальность существенно снизилась. Ведущими российскими центрами данная технология полностью освоена, а результаты операции не уступают таковым в лучших зарубежных центрах. Дальнейшее развитие трансплантации печени должно быть связано в первую очередь с решением вопросов максимально эффективного использования трупных доноров.

#### Контрольные вопросы

1. Для чего необходимо измерение объема собственной печени реципиента в ходе предоперационного обследования?
2. Какова главная цель лечения больного в период ожидания трансплантации?
3. Каковы оптимальные сроки проведения операции ОТП?
4. По каким параметрам производится подбор оптимальной пары «донор-реципиент» при пересадке печени?
5. Назовите основные этапы в ходе операции ОТП.
6. Какова максимально допустимая длительность периода ишемии печеночного трансплантата?

7. Как часто встречается нестандартное анатомическое строение артериального русла трансплантата печени?
8. Какие варианты желчеотводящих анастомозов используют при ОТП?
9. Кроме пересадки целого органа, какие еще виды трансплантации печени вы знаете?
10. Какие основные лабораторные показатели характеризуют функцию печеночного трансплантата в послеоперационном периоде?
11. Какова лечебная тактика при развитии первично-нефункционирующего трансплантата печени?
12. Перечислите основные хирургические осложнения, развивающиеся после ОТП в раннем послеоперационном периоде.

## **9.4. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ТОНКОЙ КИШКИ**

### **9.4.1. Введение**

Первые операции по пересадке сегмента тонкой кишки выполнил на собаках выдающийся отечественный трансплантолог-экспериментатор В.П. Демихов в 40-х годах прошлого века. В связи с невозможностью в тот период устранить реакцию отторжения трансплантата дальнейшая разработка этих операций была приостановлена. И лишь после того как в клинической практике были применены первые иммуносупрессивные препараты, исследователи вновь обратились к данной проблеме. Однако долгое время множество клинических попыток трансплантации сегментов тонкой кишки в различных центрах ограничивалось лишь единичными малоуспешными наблюдениями. И только в 1987 г. известному американскому хирургу-трансплантологу Т. Starzl удалось добиться определенного клинического успеха, когда он выполнил мультивисцеральную трансплантацию ребенку с синдромом короткого кишечника и печеночной недостаточностью. Затем в 1988 г. D. Grant выполнил первую успешную трансплантацию тонкой кишки (ТТК) и печени. Постепенно успешных результатов становилось все больше, и к настоящему времени как изолированная ТТК, так и ТТК как составляющая часть мультиорганной трансплантации в комплексе с другими органами стали стандартом лечения больных с синдромом короткого кишечника и осложнениями, связанными с полным парентеральным питанием. Более 80% из всех выживших пациентов прекратили парентеральное питание и возобновили нормальную ежедневную деятельность.

### **9.4.2. Биологические особенности тонкой кишки**

Пересадка кишки является сложным оперативным вмешательством не только с технической, но и с биологической точки зрения. Важная особенность тонкокишечного трансплантата - наличие в нем мощного лимфоидного аппарата, представленного как в форме интрамурального скопления лимфоцитов (пейеровых бляшек), так и большой группы мезентериальных лимфатических узлов. Поэтому пересаженная кишка способна активно вырабатывать антитела, направленные против нового хозяина. Это создает большие трудности в преодолении реакции гистонесовместимости и подборе адекватной иммуносупрессии. Для функции тонкой кишки особенно важную роль играют интрамуральные и экстраорганные коллекторные лимфатические сосуды, через которые осуществляются всасывание и транспортировка расщепившихся жиров. Между тем при пересадке кишки коллекторные лимфатические пути неминуемо пересекаются, и отток лимфы блокируется, пока не возникнут новые лимфатические связи. Нарушение всасывания жиров усугубляется моторно-эвакуаторными расстройствами в связи с пересечением нервных волокон и временной децентрализацией тонкокишечного

трансплантата. Функциональная недостаточность пересаженной кишки ликвидируется медленно и ставит под угрозу жизнь больного, если в этот период не обеспечено адекватное парентеральное питание.

Биологически кишечник представляет собой орган, эволюционно приспособленный к контакту с пищевыми гетерогенными белками, и его слизистая оболочка с подслизистой основой обладает мощным местным иммунитетом. Интраэпителиальные лимфоциты постоянно присутствуют между эпителиоцитами кишки. Стимулированные антигенами лимфоциты мигрируют в лимфатические узлы, пролиферируют и далее попадают в кровь. После циркуляции в крови они вновь выселяются в собственную пластинку, где В-клетки превращаются в плазматические клетки, секретирующие IgA. Даже при самых ранних проявлениях отторжения в связи с очаговыми изменениями в криптах и слущиванием эпителия ворсин нарушается барьерная роль слизистой оболочки и возникает «биологическая порозность» стенки тонкокишечного трансплантата.

В просвете кишечника содержится многообразная микробная флора, которая в условиях иммуносупрессии легко приобретает патогенный характер. Это обстоятельство вынуждает осуществлять тщательную санацию тонкокишечного трансплантата и проводить постоянный бактериальный контроль в послеоперационном периоде.

И, наконец, кишечная стенка, и особенно ее слизистая оболочка, крайне чувствительна к нарушению кровоснабжения. Возможность развития геморрагического шока при затянувшейся ишемии тонкой кишки, вызванной заворотом кишечных петель или тромбозом мезентериальных сосудов, хорошо известна хирургам, как и те трудности, с которыми связано выведение больных из этого тяжелого состояния. Поэтому защита тонкой кишки от ишемических повреждений является крайне важным фактором и должна осуществляться на всех этапах ее пересадки.

Эти особенности, присущие тонкокишечному трансплантату, нашли свое отражение в разработке адекватной иммуносупрессивной терапии, рациональной техники изъятия и пересадки кишки, а также методики предоперационной подготовки и послеоперационного ведения больных.

#### 9.4.3. Подбор донора для трансплантации тонкой кишки

Поскольку кишечник очень чувствителен к ишемии, важным моментом является гемодинамический статус донора. Поэтому потенциальные доноры, которые получали высокие дозы вазопрессоров в период гипотензии или при остановке сердца, кардиопульмональном шоке, не входят в группу доноров для ТТК, так же как и больные со злокачественными новообразованиями или системными септическими процессами.

Донор и реципиент должны быть совместимы по системе АВ0. ЦМВ-серопозитивные доноры не подходят для ЦМВ-серонегативных реципиентов, так как в этой группе больных отмечается высокий уровень смертности от инфекционных осложнений.

Масса тела также является важным фактором для выбора донора. Предпочтительно, чтобы донор имел близкие или меньшие весо-ростовые показатели и объем брюшной полости. В педиатрической группе масса тела донора может быть больше, чем у реципиента. Большие органы взрослых доноров могут быть имплантированы детям на поздних стадиях заболевания печени. При изолированной ТТК возможно применение сегмента донорской тонкой кишки меньшей длины.

Деконтаминация кишечника обязательна для всех доноров и включает в себя назначение антибактериальных и антимикотических препаратов широкого спектра действия до начала процедуры эксплантации.



Время на мобилизацию желудка с пересечением его пилорического отдела, отделение подвздошной кишки на уровне илеоцекального перехода и мобилизацию толстой кишки составляет 3 ч. Оптимальное время холодовой ишемии (между изъятием тонкой кишки у донора и ее трансплантацией) составляет 8 ч. Более длительная холодовая ишемия приводит к последующим некротическим изъязвлениям слизистой оболочки.

#### 9.4.4. Виды трансплантации тонкой кишки

1. Изолированная ТТК. Проводится пациентам с заболеваниями тонкой кишки, после субтотальной и тотальной резекции тонкой кишки при условии неэффективности парентерального питания (рис. 9.17).

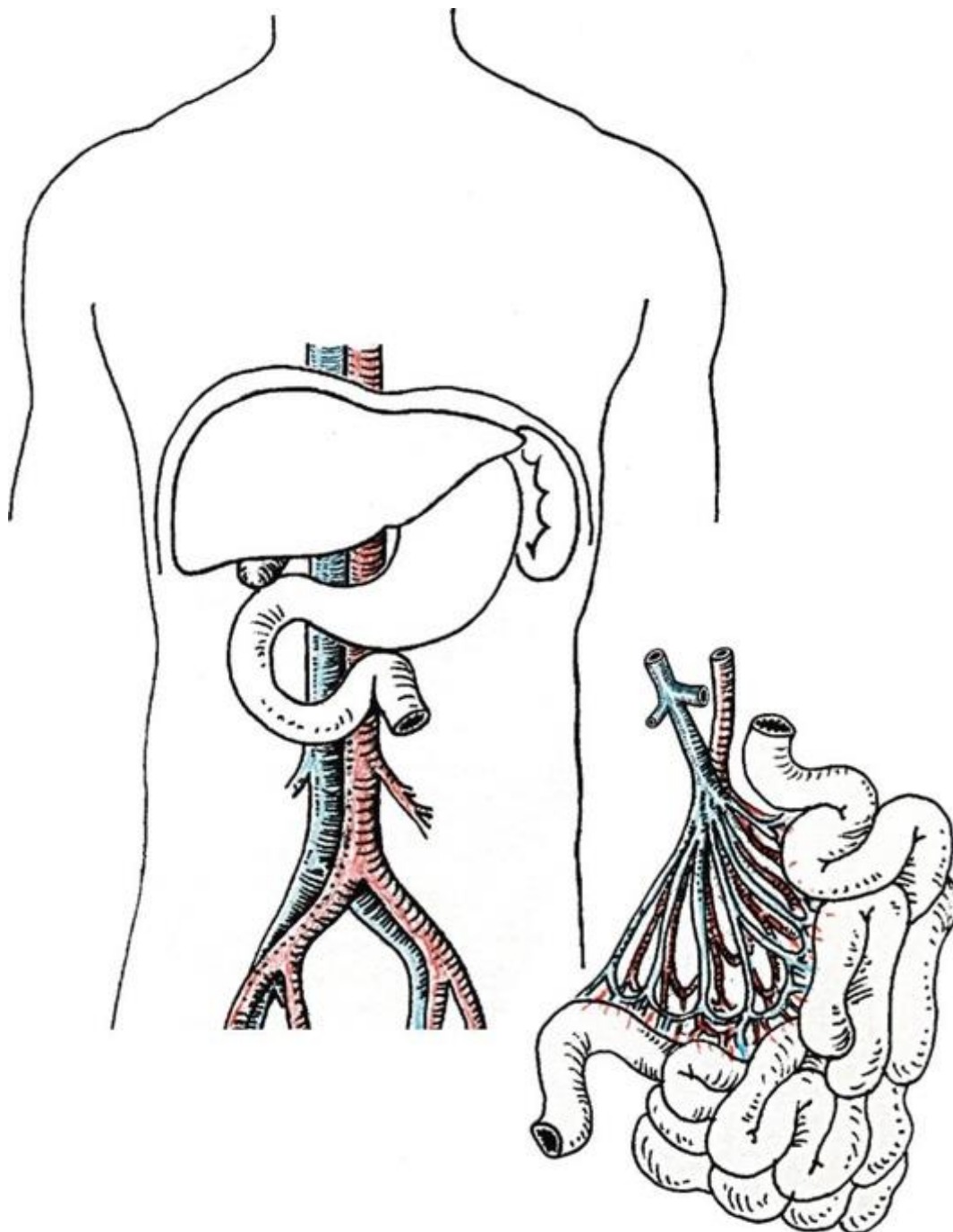


Рис. 9.17. Схема изолированной трансплантации тонкой кишки. Подготовлены к наложению анастомозов брюшная аорта и нижняя полая вена реципиента, а также сосуды трансплантата тонкой кишки

2. Комбинированная ТТК и трансплантация печени. Проводится у пациентов с одновременным поражением этих органов. В такой ситуации у больных имеют место тяжелая дисфункция печени (прогрессирующий цирроз) и сочетанная с ней патология тонкой кишки.

3. Мультивисцеральная трансплантация - включает в себя пересадку трех и более абдоминальных органов. Такие операции выполняют при окклюзии сосудов тонкой кишки, выраженном эндофитном коллагенозе тонкой кишки, висцеральной миопатии или нейропатии с новообразованиями брюшной полости.

#### 9.4.5. Изъятие тонкокишечного трансплантата

Донорская процедура включает в себя три наиболее важных момента:

- санация желудочно-кишечного тракта с целью обеззараживания кишечника от бактериальной и грибковой флоры еще до изъятия тонкой кишки;
- перфузия сосудистого русла кишечника и другие манипуляции, продлевающие жизнеспособность тонкокишечного трансплантата;
- изъятие тонкокишечного трансплантата.

Обязательна совместимость донора и реципиента по эритроцитарным антигенам АВ0, но по возможности должна быть обеспечена высокая степень гистосовместимости и по лейкоцитарным антигенам системы HLA. Производится также прямая перекрестная лимфоцитотоксическая проба на присутствие у реципиента донор-специфических лимфоцитотоксических антител.

Обеззараживание кишечника донора от бактериальной и грибковой микрофлоры проводится с целью снижения опасности развития дисбактериоза, перехода сапрофитной флоры пересаженной тонкой кишки в патогенную в условиях иммуносупрессивной терапии, а также возможности возникновения бактериемии и сепсиса у реципиента.

Перед изъятием тонкокишечного трансплантата проводят ряд профилактических мер, направленных на борьбу с ишемическими повреждениями донорского кишечника и повышение его жизнеспособности. Чтобы не произошло критической гипотензии, способной нарушить функционирование кишки до ее изъятия, за донором, находящимся в состоянии СМ, необходимо внимательно следить. Функциональная активность кишечника начинает прекращаться при падении АД до 30-50 мм рт.ст., и в этих условиях возникающий венозный застой и депонирование крови могут способствовать процессу тромбообразования в мезентериальных сосудах. Поэтому для обеспечения жизнедеятельности тонкокишечного трансплантата показан любой метод фармакологического и механического поддержания адекватного кровообращения у донора.

Должен быть минимально сокращен период между изъятием трансплантата и его реваскуляризацией в организме реципиента. Предварительная подготовка сосудов реципиента к анастомозированию и безупречное владение техникой сосудистого шва способны уменьшить время операционной ишемии до 20-30 мин. Однако и этот срок не является для хирурга пределом.

Важное значение имеет повышение устойчивости тонкой кишки путем увеличения резистенции ее слизистой оболочки за счет специальных питательных растворов, введенных в просвет кишки, и кислородонесущих растворов, вливаемых в сосудистое русло. Инфузию раствора целесообразно сочетать с гипотермией тонкокишечного трансплантата, снижающей на некоторое время метаболические процессы и потребление кислорода.

Первичное охлаждение кишки начинают еще в брюшной полости путем инфузии в артериальное русло охлажденного консервирующего раствора. Наиболее целесообразной считается комбинированная консервация, сочетающая перфузию трансплантата питательными растворами в условиях аппаратной оксигенации с гипотермией и медикаментозными способами воздействия на тонкокишечный трансплантат.

Изъятие трансплантата у донора начинают с мобилизации тонкой кишки на всем ее протяжении от первой петли до илеоцекального угла. У основания корня брыжейки пересекают верхние мезентериальные сосуды, не нарушая целостности отходящих от них ветвей. Иногда верхнюю мезентериальную артерию изымают вместе с сегментом аорты, особенно при пересадке кишки у детей. После пересечения дистального и проксимального концов кишки ее промывают раствором Рингера с лактатом, бикарбонатным буфером Кребса или изотоническим раствором маннитола. Эффект промывания значительно усиливается, если к раствору добавляют 10% раствор декстрозы (Глюкозы<sup>▲</sup>). В качестве добавок используют гормональные препараты (метилпреднизолон, гидрокортизон и др.). Декстроза (Глюкоза<sup>▲</sup>) активно транспортируется через энтероциты, подвергается в них метаболизму и служит в качестве энергетического субстрата. При промывании трансплантата выводятся скопившиеся в нем токсичные продукты и уменьшается риск развития коллапса, а наличие декстрозы (Глюкозы<sup>▲</sup>) в растворе обеспечивает защитное действие раствора на слизистую трансплантата. После промывания просвет трансплантата может быть ушит наглухо с одной или двух сторон (рис. 9.18).

#### 9.4.6. Техника трансплантации тонкой кишки

Предоперационную подготовку реципиента начинают с антибиотикотерапии и введения стероидных препаратов.

В клинической практике используют различные варианты аллотрансплантации тонкой кишки, однако в их основе лежит ортотопический или гетеротопический принцип пересадки.

При ортотопической ТТК артериальное кровоснабжение трансплантата происходит, как и в нормальных условиях, через верхнюю брыжеечную артерию, а отток крови - через верхнюю брыжеечную вену и далее в портальную систему.

При гетеротопическом варианте артериальное кровоснабжение осуществляется либо непосредственно из брюшной аорты, с которой формируют анастомоз по типу «конец в бок», либо из любой крупной ее ветви, кроме самой верхней брыжеечной артерии, а венозная кровь оттекает в НПВ, минуя портальные сосуды.

Техника ортотопической и гетеротопической ТТК в каждом случае может варьировать. Неодинаковые анатомические условия, при которых приходится осуществлять пересадку различных отделов тонкой кишки, объясняют необходимость использования различных схем подключения трансплантата к сосудам реципиента (рис. 9.19).

Наиболее физиологичным считают ортотопический вариант ТТК, хотя иногда бывает значительно легче выполнить гетеротопическую пересадку. Варианты подключения артериально-венозной ножки трансплантата к сосудистому руслу реципиента зависят также от органотопических изменений, возникающих в результате предшествовавших операций на брюшной полости.

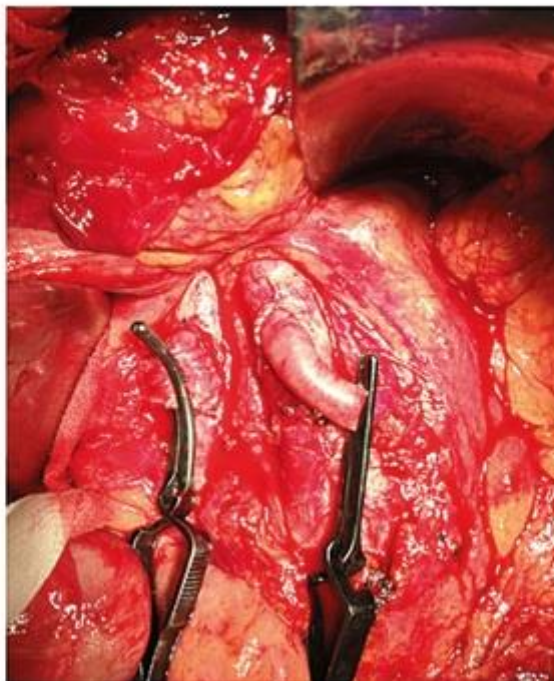


Рис. 9.19. Для упрощения наложения сосудистых анастомозов целесообразно предварительно подготовить сосудистые вставки с аортой и нижней поллой веной, для чего используют донорские сосудистые трансплантаты (интраоперационное фото)

Обычно при пересадке тонкой кишки верхнюю мезентериальную вену трансплантата соединяют с портальной веной или с верхней мезентериальной веной реципиента, что обеспечивает прохождение крови через печень. Однако иногда накладывают анастомоз верхней мезентериальной вены с НПВ. Артериальное кровоснабжение пересаживаемой кишки технически также выполняют в разных вариантах. В тех случаях, когда верхняя мезентериальная артерия изъята у донора вместе с аортальной площадкой, проще всего выполнить анастомоз «конец в бок», используя в качестве источника кровоснабжения брюшную аорту или ее терминальные ветви (рис. 9.20).

Изъятие тонкокишечного трансплантата неминуемо сопровождается его денервацией (децентрализацией). Поэтому трансплантат в первые часы и дни после пересадки находится в резком спастическом состоянии. Перерыв нервных связей кишечника с центральной нервной системой приводит к растормаживанию различных функций кишки, к дискоординации ее деятельности и мобилизации компенсаторных резервов как самой кишки, так и других отделов пищеварительного тракта.

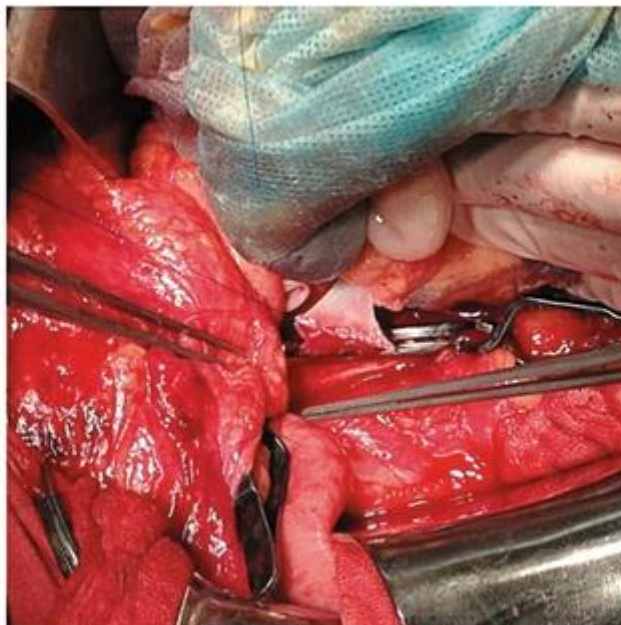


Рис. 9.20. Изолированная трансплантация тонкой кишки. Этап наложения сосудистых анастомозов с аортой и нижней полой веной (интраоперационное фото)

Реконструкцию желудочно-кишечного тракта осуществляют с учетом характера предшествовавшей операции, обычно связанной с удалением нежизнеспособных отделов кишечника. Концы трансплантата, как правило, выводят наружу в виде энтеростом. Это позволяет проводить ее декомпрессию, а также осуществлять биопсию слизистой для контроля эффективности иммуносупрессии и состояния кишки. Если позволяют условия, хирурги стремятся сразу наложить проксимальный анастомоз, а дистальный конец кишки вывести наружу. Иногда непрерывность кишечной трубки восстанавливают путем формирования проксимального и дистального анастомозов с трансплантатом по типу «конец в бок», а оба свободных конца кишки выводят на переднюю брюшную стенку в виде стом (рис. 9.21).

Важно, что герметизм и механическая прочность межкишечных анастомозов обычно остаются высокими, вплоть до наступления реакции отторжения трансплантата. Наиболее уязвимы места расположения пейеровых бляшек, где может происходить перфорация тонкокишечной стенки. Угнетение иммунологической реакции «трансплантат против хозяина» предотвращает это осложнение. Что касается несостоятельности межкишечных анастомозов, то она чаще наблюдается в случае технических погрешностей (чрезмерная травма слизистой оболочки, прорезывание швов, изъязвление тканей по линии соустья и т.п.).

#### 9.4.7. Особенности течения послеоперационного периода

Ведение больных после пересадки тонкой кишки сопряжено со значительными трудностями. Правда, разработка методов долгосрочного парентерального питания значительно облегчила эту задачу. Питание больных через рот осуществляется с большой осторожностью, иногда его начинают лишь через несколько месяцев после операции по мере восстановления моторно-эвакуаторной и всасывательной функций кишечного трансплантата. Для этого предварительно восстанавливают анатомическую непрерывность желудочно-кишечного тракта и закрывают кишечные стомы. Однако, несмотря на энергичную антибактериальную терапию, длительное парентеральное питание может приводить к нарушению функции печени с последующими обменными

расстройствами, а наличие энтеростом и дисбактериоз на фоне снижения защитных иммунологических реакций - к инфицированию ран и периодическим эпизодам сепсиса.

Иммунодепрессанты начинают применять немедленно после включения трансплантата в кровоток, вводя их внутривенно уже во время операции.

Контроль за адекватностью иммуносупрессии осуществляют с помощью иммунологического мониторинга и ежедневного (или через день) морфологического исследования. Для морфологической оценки прибегают к биопсии слизистой оболочки трансплантата, которую выполняют через кишечную стому с помощью эндоскопического оборудования. Иммунологический и морфологический мониторинг позволяет наиболее адекватно и оперативно изменять интенсивность иммуносупрессивной терапии и не только бороться с кризом отторжения, но и осуществлять его профилактику.

Высокая частота хирургических и инфекционных осложнений усугубляется многочисленными эпизодами отторжения после сочетанной и изолированной трансплантации тонкой кишки, что диктует необходимость пристального внимания к деталям послеоперационного ведения больных. В послеоперационном периоде особенно часты инфекционные осложнения. Перфорации кишки, межпетельные абсцессы и повторяющиеся атаки сепсиса продолжают оставаться основными послеоперационными проблемами. Реципиенты ТТК очень подвержены развитию энтерита, вызванному ЦМВ, а также присоединению грибковых инфекций.

#### 9.4.7.1. Реакция «трансплантат против хозяина»

Частота развития такой реакции после ТТК не превышает 15%. Основными клиническими проявлениями реакции «трансплантат против хозяина» являются эритематозная, макуло-папулезная сыпь, которая обычно обнаруживается на ладонях, нижних конечностях, ушах и шее; также могут наблюдаться лихорадка, диарея и панцитопения. Критерии гистологической диагностики реакции «трансплантат против хозяина» - некроз кератиноцитов, апоптоз эпителия тонкой кишки и некроз эпителиальных клеток слизистой оболочки ротовой полости. Хотя подобное состояние может привести к гибели пациента, чаще происходит спонтанная регрессия.

#### 9.4.7.2. Хирургические осложнения

Хирургические осложнения развиваются примерно у половины реципиентов ТТК. Характерными являются послеоперационные кровотечения, билиарные осложнения (обструкции желчевыводящих протоков), перфорация тонкой кишки, образование внутрибрюшных абсцессов и хилезного асцита.

Послеоперационные кровотечения бывают связаны с коагулопатией и портальной гипертензией, развившейся в результате поражения печени у пациентов после комбинированной трансплантации печени и тонкой кишки, либо же с техническими погрешностями при проведении операции.

Тромбоз мезентериальных сосудов трансплантата проявляется повышением показателей ферментов печени, появлением пальпируемого опухолевидного образования в животе, септическими проявлениями и развитием фульминантного гепатита. Диагноз артериального тромбоза подтверждают с помощью доплеровского ультразвукового ангиосканирования сосудов брюшной полости. Реципиентам в этих ситуациях показана ретрансплантация тонкой кишки.

Несостоятельность проксимального и дистального межкишечных анастомозов возникает, как правило, в первую неделю после трансплантации. Это осложнение может быть связано с техническими погрешностями или с недостаточностью проводимой иммуносупрессии. Проявляется клиническими симптомами перитонита, появлением лихорадки, развитием сепсиса. При развитии подобных осложнений показана экстренная



релапаротомия с наложением еюно- и илеостомы. Обязательным является назначение массивной антибактериальной и противогрибковой терапии.

Кровотечения из острых эрозий и язв трансплантата тонкой кишки могут быть вызваны вирусом Эпштейна-Барра или ЦМВ-инфекцией. Лечение этого осложнения заключается в комплексной гемостатической терапии и применении специфических противовирусных препаратов. При профузном кровотечении, угрожающем жизни реципиента, показано удаление трансплантата и прекращение иммуносупрессивной терапии.

#### 9.4.7.3. Инфекционные осложнения

Инфекции играют лидирующую роль в смертности у больных после ТТК. Стратегией лечения является ранняя профилактика инфекционных осложнений. Септические осложнения развиваются более чем у 50% реципиентов. Причиной летальных исходов, как правило, служит сепсис с развитием полиорганной недостаточности. Избыточная иммуносупрессия у таких больных предрасполагает к развитию инфекций. Другим важным фактором является проведение инвазивных манипуляций, а также наличие венозных катетеров и дренажей.

Среди инфекционных возбудителей бактерии занимают до 80%, преимущественно - стафилококки, энтерококки, грамотрицательная микрофлора. К бактериальным осложнениям относятся внутрибрюшные абсцессы, перитониты, пневмонии. Важным в лечении этих состояний является раннее назначение антибиотиков широкого спектра действия с обязательным проведением микробиологического исследования и определением спектра возбудителей и их чувствительности к антибиотикам, в дальнейшем - назначение препаратов узкого спектра действия. Также проводится деконтаминация кишечника (тобрамицин, полимиксин М<sup>φ</sup>, амфотерицин В).

Риск развития грибковых инфекций повышается за счет выраженной иммуносупрессии, дисбаланса микрофлоры кишечника. Профилактическое назначение амфотерицина В снижает риск развития грибковой инфекции. Применение нистатина перорально 4 раза в день в течение 6 мес значительно снижает риск развития системного кандидоза. Рефрактерный кандидоз, а также комбинированная грибковая инфекция требуют назначения амфотерицина В и флуконазола.

Профилактика ЦМВ-инфекции включает назначение двухнедельных курсов ганцикловира, валганцикловира или специфического иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного (Цитотекта<sup>®</sup>). ЦМВ-негативные реципиенты, получившие трансплантат от ЦМВ-позитивных доноров, обязательно получают ганциклоvir в сроки до 3 мес. Иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный (Цитотект<sup>®</sup>) вводят каждые 2 нед в течение 2 мес.

#### 9.4.7.4. Лечебное питание

Специфической особенностью реципиентов, ожидающих ТТК, является то, что они уже до операции находятся на полном парентеральном питании, а при замедленном восстановлении трансплантата длительно получают частичное парентеральное питание, часто на протяжении нескольких месяцев после успешной операции.

Калорический расчет парентерального питания основывается на нутритивном статусе пациента, при этом принимаются во внимание такие факторы, как эндотрахеальная интубация, постхирургические осложнения, лихорадка, отторжение и почечная функция. Кормление через еюностому (энтеральное питание) постепенно видоизменяется от непрерывной 24-часовой инфузии до циклических кормлений, основанных на улучшении орального приема и абсорбции пищи.

Потери питательных веществ через энтеростому до 40-50 мл/кг в день вполне переносимы. Потери с калом всегда высоки, поэтому такие больные требуют очень внимательного отношения к замещению потерь. Большинство больных подвержены осмотической диарее, а секреторная диарея часто развивается при наличии интеркуррентной инфекции или отторжения. Применение различных антидиарейных препаратов способствует эффективному замедлению кишечного транзита.

#### 9.4.7.5. Утрата трансплантата и повторная трансплантация

Основными причинами потери трансплантата тонкой кишки и гибели больного являются: сепсис (46%), острое отторжение (29%), респираторные осложнения (6,6%), технические ошибки во время операции (6,2%), тромбоз сосудов трансплантата (3,2%), полиорганная системная недостаточность (2,5%), а также развитие посттрансплантационной лимфомы в отдаленные сроки после ТТК (6,2%).

При рефрактерном остром отторжении энтерэктомия может быть проведена еще до развития септических осложнений.

Повторная трансплантация при изолированной пересадке тонкой кишки имеет лучший прогноз. Тяжелая форма отторжения может быть отсроченной и развиваться в первые 2 года после трансплантации.

#### 9.4.8. Заключение

ТТК является единственным методом лечения пациентов с терминальной стадией кишечной недостаточности. В течение последних 20 лет за счет развития сопроводительной иммуносупрессивной терапии и техники оперативного вмешательства ТТК стала реальной лечебной опцией у данной группы больных. Качественное и сбалансированное парентеральное питание позволяет длительное время подготавливать больных к проведению ТТК. Главными проблемами в перечне осложнений, которые значительно ухудшают качество жизни больных и результаты ТТК, остаются острое отторжение, сепсис, дегидратация и мальабсорбция.

#### **Контрольные вопросы**

1. В чем состоит особенность трансплантата тонкой кишки с биологической точки зрения?
2. Какие факторы не позволяют рассматривать донора в качестве донора тонкой кишки?
3. В чем заключается деконтаминация кишечника потенциального донора?
4. Какие виды ТТК вы знаете?
5. Чем отличается гетеротопическая ТТК от ортотопической?
6. Какие сосуды реципиента могут быть использованы для артериальной и венозной реваскуляризации тонкокишечного трансплантата?
7. Какие варианты реконструкции желудочно-кишечного тракта при пересадке тонкой кишки вы знаете?
8. Для чего проводится рутинный морфологический мониторинг (протокольные биопсии) слизистой оболочки тонкокишечного трансплантата?
9. Какие хирургические осложнения являются наиболее частыми после ТТК?
10. Перечислите основные причины утраты тонкокишечного трансплантата.



## 9.5. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА

Трансплантация сердца - операция, которую, как правило, выполняют пациентам с хронической сердечной недостаточностью при отсутствии эффективных методов медикаментозного или какого-либо другого лечения и прогнозируемой длительностью жизни менее 1 года.

Сейчас во всем мире в год выполняют порядка 4000 пересадок сердца. Динамика количества трансплантаций сердца (по данным регистра Международного общества трансплантации легких и сердца) отражена на диаграмме, представленной на рис. 9.22.

### 9.5.1. Показания

Кандидатами на трансплантацию сердца обычно бывают пациенты с высоким классом сердечной недостаточности (III и IV) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (см. раздел 9.4).

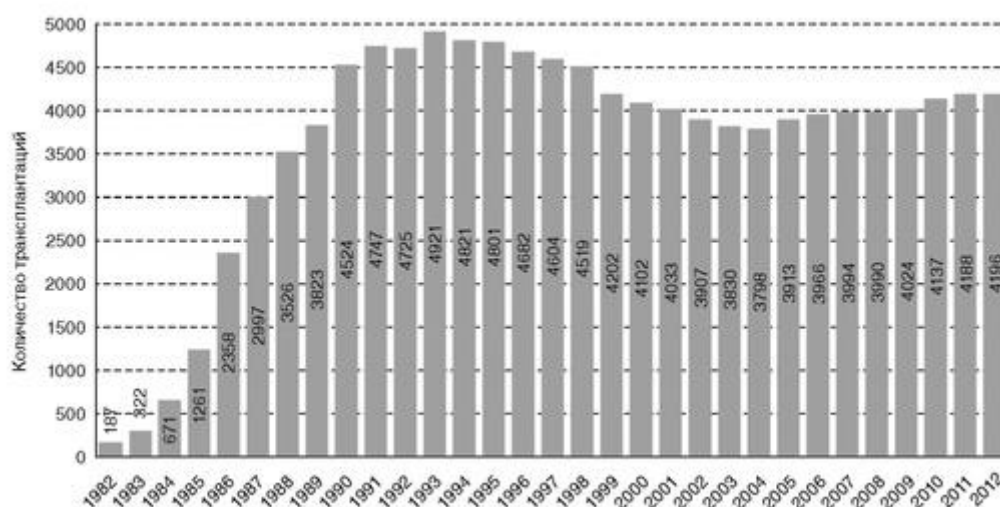


Рис. 9.22. Динамика количества выполняемых трансплантаций сердца в мире (по данным регистра Международного общества трансплантации легких и сердца)

### 9.5.2. Особенности оперативного вмешательства и виды операций

Потенциальные доноры сердца должны соответствовать критериям СМ и не иметь сердечных заболеваний. Обследование донора обязательно включает в себя эхокардиографию, при которой должны быть выявлены нормальная фракция выброса (более 50%), структура и функция клапанов, отсутствие гипертрофии левого желудочка. Окончательная диагностика пригодности сердца для трансплантации основывается на его визуальном осмотре хирургом, выполняющим изъятие трансплантата. Донорский забор осуществляется путем срединной стернотомии. Через кардиоплегическую иглу, установленную в восходящую аорту, производят промывание коронарных артерий охлажденным кардиоплегическим раствором, одновременно осуществляя наружное охлаждение сердца стерильной ледяной крошкой. Удаление трансплантата из организма донора производят после пересечения верхней полой вены и НПВ, восходящей аорты, легочного ствола и легочных вен. Если от данного донора предполагается также изъятие легочного трансплантата, то пересечение легочных вен не производят, а сохраняют участок левого предсердия с их устьями, который входит в состав трансплантата легких и используется для наложения венозных анастомозов.

После изъятия донорского сердца выполняют его ревизию и подготовку к пересадке. Для этого оценивают межпредсердную перегородку, при наличии незаращенного овального окна последнее ушивают. Иногда целесообразно производить аннулопластику трехстворчатого клапана для профилактики трикуспидальной регургитации в послеоперационном периоде, которая развивается в 47-98% случаев.

Пересадку сердца реципиенту выполняют через срединную стернотомию и в условиях искусственного кровообращения (ИК). Технически сердце может быть пересажено в гетеротопическую и ортотопическую позицию. Гетеротопическую трансплантацию, при которой сердце помещают в плевральную полость при сохранении собственного сердца пациента (рис. 9.23), выполняют крайне редко, поскольку она имеет ряд существенных недостатков (компрессия трансплантата легкими реципиента, технические трудности выполнения биопсии трансплантата для выявления реакции отторжения, необходимость приема антикоагулянтов). «Золотым стандартом» сердечной трансплантации является ортотопическая пересадка.

Потенциальные доноры сердца должны соответствовать критериям СМ и не иметь сердечных заболеваний. Обследование донора обязательно включает в себя эхокардиографию, при которой должны быть выявлены нормальная фракция выброса (более 50%), структура и функция клапанов, отсутствие гипертрофии левого желудочка. Окончательная диагностика пригодности сердца для трансплантации основывается на его визуальном осмотре хирургом, выполняющим изъятие трансплантата. Донорский забор осуществляется путем срединной стернотомии. Через кардиоплегическую иглу, установленную в восходящую аорту, производят промывание коронарных артерий охлажденным кардиоплегическим раствором, одновременно осуществляя наружное охлаждение сердца стерильной ледяной крошкой. Удаление трансплантата из организма донора производят после пересечения верхней полой вены и НПВ, восходящей аорты, легочного ствола и легочных вен. Если от данного донора предполагается также изъятие легочного трансплантата, то пересечение легочных вен не производят, а сохраняют участок левого предсердия с их устьями, который входит в состав трансплантата легких и используется для наложения венозных анастомозов.

После изъятия донорского сердца выполняют его ревизию и подготовку к пересадке. Для этого оценивают межпредсердную перегородку, при наличии незаращенного овального окна последнее ушивают. Иногда целесообразно производить аннулопластику трехстворчатого клапана для профилактики трикуспидальной регургитации в послеоперационном периоде, которая развивается в 47-98% случаев.

Пересадку сердца реципиенту выполняют через срединную стернотомию и в условиях искусственного кровообращения (ИК). Технически сердце может быть пересажено в гетеротопическую и ортотопическую позицию. Гетеротопическую трансплантацию, при которой сердце помещают в плевральную полость при сохранении собственного сердца пациента (рис. 9.23), выполняют крайне редко, поскольку она имеет ряд существенных недостатков (компрессия трансплантата легкими реципиента, технические трудности выполнения биопсии трансплантата для выявления реакции отторжения, необходимость приема антикоагулянтов). «Золотым стандартом» сердечной трансплантации является ортотопическая пересадка.

Существует две модификации ортотопической трансплантации сердца (ОТС) - классическая методика Шамвея-Лауэра и пересадка с выполнением бикавального анастомоза. Метод Шамвея-Лауэра проще в исполнении и позволяет на 10-15 мин сократить продолжительность ишемии трансплантата.

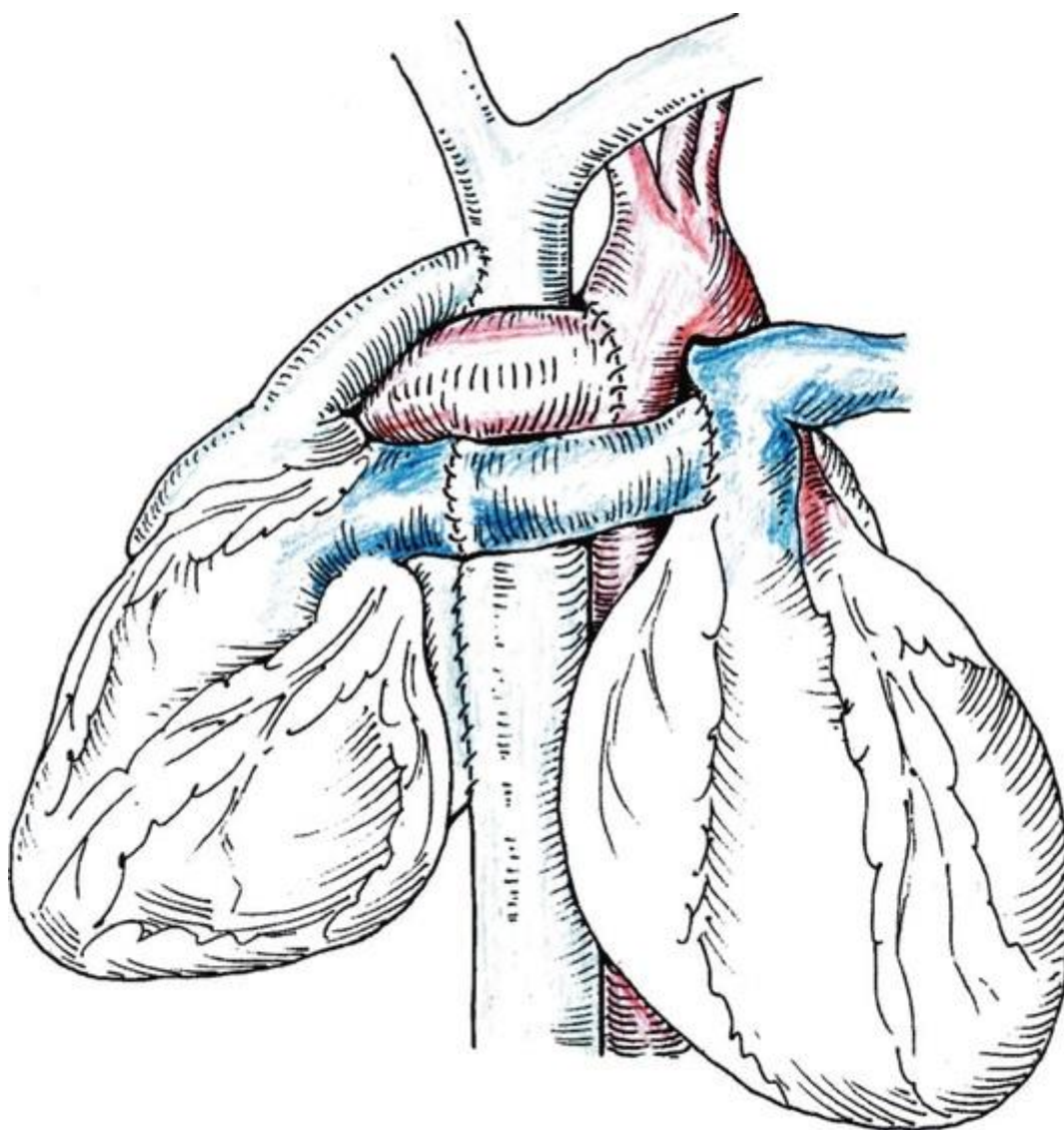


Рис. 9.23. Схема гетеротопической трансплантации сердца

Технически операцию выполняют следующим образом: продольно вскрывают переднюю стенку перикарда, выделяют и берут на держалки верхнюю полую вену и НПВ, легочный ствол. Производят разделение правой легочной артерии и аорты, после чего выполняют кардиоплегию через иглу, введенную в восходящий отдел аорты, пережав его несколько выше. Затем удаляют больное сердце путем отсечения правого желудочка от предсердия, пересечения легочного ствола и аорты, отсечения левого желудочка от предсердия.

При этом ушки правого и левого предсердий иссекают для профилактики тромбообразования. Межпредсердную перегородку разделяют, при наличии ее дефекта последний ушивают.

Анастомозы между трансплантатом и структурами реципиента сшивают атравматическими нерассасывающимися нитями. Как правило, используют монофиламентную нить из полипропилена. Применяют методику наложения непрерывного сосудистого шва. Поочередно сшивают левые предсердия реципиента и донорского сердца, затем правые предсердия, аорту и легочный ствол (рис. 9.24).

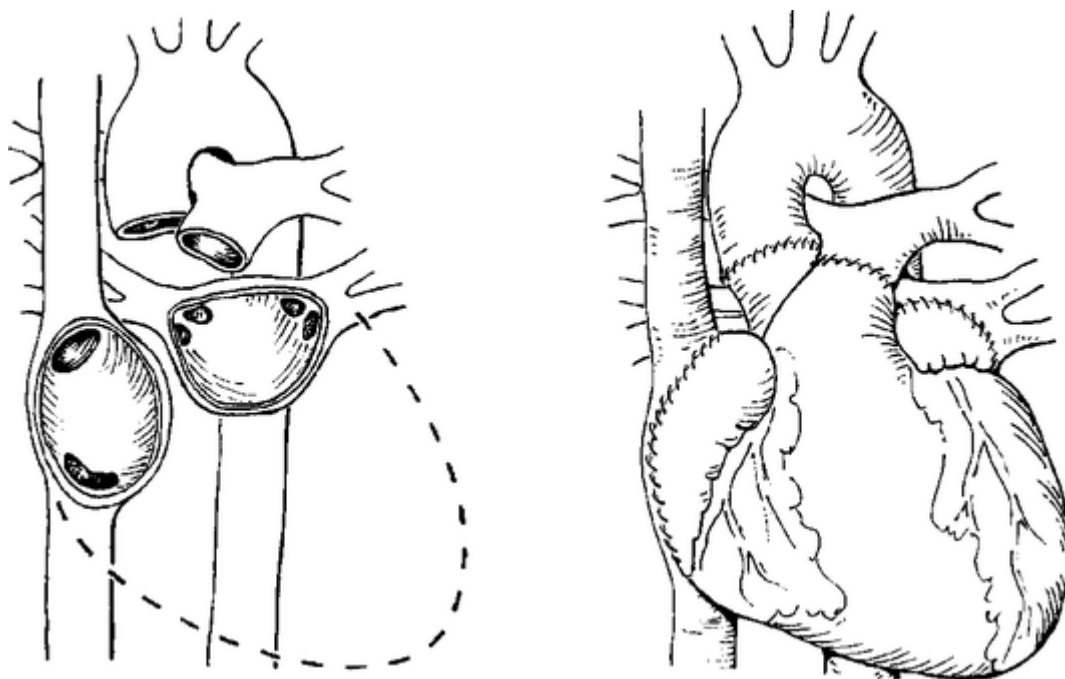


Рис. 9.24. Схема ортотопической трансплантации сердца по методике Шамвея-Лауэра

По завершении наложения анастомозов осуществляют реперфузию сердца путем снятия зажима с аорты, выполняя мероприятия по профилактике воздушной эмболии коронарных артерий из полостей пересаженного органа. После восстановления сердечной деятельности удаляют канюли ИК. Рану послойно ушивают.

Методика ОТС Шамвея-Лауэра проста в исполнении, но имеет ряд недостатков, среди которых основное место занимают развитие дисфункции синусового узла, которая требует установки кардиостимулятора, и трикуспидальной недостаточности. Подобных проблем можно избежать при применении методики трансплантации с наложением бикавального анастомоза. Данный способ ОТС заключается в том, что полностью иссекают правое предсердие реципиента с сохранением соответствующего предсердия донорского сердца. Сшивание правых отделов при этом производят путем анастомозирования верхней полой вены и НПВ (рис. 9.25).

Сохранение собственного водителя ритма и физиологического объема полости правого предсердия при данной методике ОТС позволяет значительно снизить частоту вышеуказанных осложнений.

В остальном методика ОТС с бикавальным анастомозом не отличается от вышеописанной техники операции. Для профилактики отторжения трансплантата уже во время операции начинают иммуносупрессивную терапию.

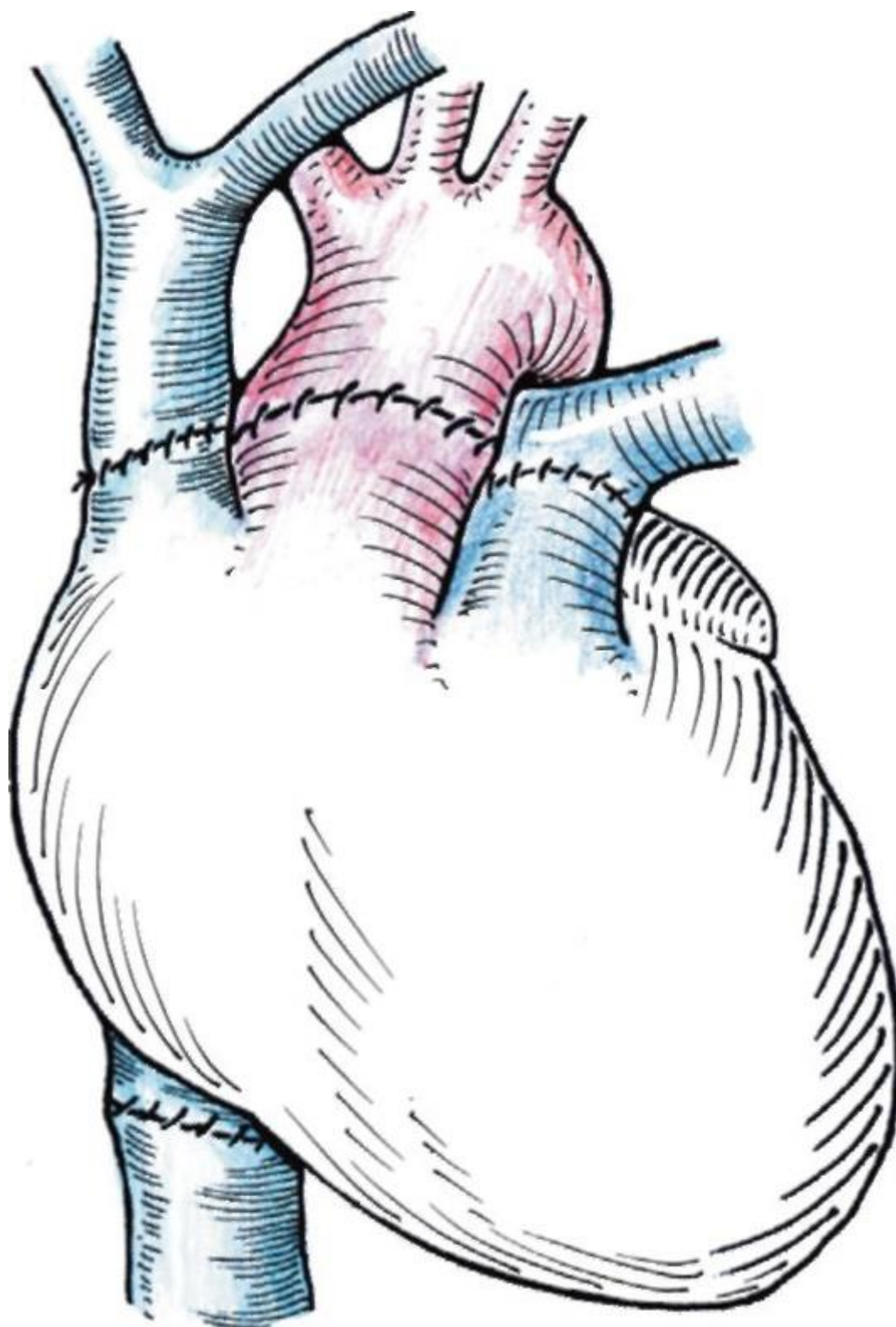


Рис. 9.25. Схема ортотопической трансплантации сердца по бикавальной методике

#### 9.5.3. Осложнения

Особенности хирургического вмешательства, тяжесть исходного состояния пациента и необходимость назначения иммуносупрессивной терапии могут привести к некоторым осложнениям в послеоперационном периоде.

Хирургические проблемы при выполнении операции, особенно при сшивании рыхлых тканей реципиента, имеющего поражение миокарда вследствие кардиомиопатии,

являются фактором риска развития кровотечения. В этом случае только экстренная хирургическая коррекция позволит избежать неблагоприятного результата.

Инфекционные осложнения, прежде всего раневая инфекция и пневмония, являются результатом исходной тяжести состояния пациента и лекарственного подавления иммунитета. Своевременное выявление этих осложнений, коррекция иммуноподавляющего лечения и антибактериальной терапии - залог успеха лечения. Инфекции, специфичные для иммунокомпрометированных пациентов (ЦМВ, пневмоцистная, аспергиллезная и некоторые другие), а также способы их лечения не отличаются от таковых при трансплантации других органов.

Отторжение трансплантата сердца - одна из грозных проблем после операции. Выделяют сверхострое отторжение, развивающееся во время операции или в течение первой недели после пересадки. В основе этого осложнения лежит предрасполагающая сенсibilизация реципиента к антигенам донора. После восстановления кровотока антидонорские антитела приводят к иммунопатологическим процессам в трансплантате, нарушая его функцию. Несмотря на предложенные методы лечения [пульс-терапия глюкокортикоидами (ГК), использование поликлональных и моноклональных антител к факторам иммунной защиты, а также плазмафереза], летальность при развитии сверхострого отторжения остается очень высокой, достигая 70%.

Острое отторжение трансплантата сердца может развиваться в любые сроки после операции, что будет проявляться симптомами нарастающей сердечной недостаточности и аритмиями. «Золотым стандартом» диагностики острого отторжения является трансвенозная эндомиокардиальная биопсия, при гистологическом подтверждении проводится лечение теми же методами, что и при сверхостром отторжении. Результат, как правило, хороший.

В отдаленные сроки после ОТС среди осложнений на первое место выходит реакция хронического отторжения трансплантата. На морфологическом уровне это проявляется интимально-мышечной гиперплазией коронарных артерий (так называемая болезнь коронарных артерий трансплантата или коронарный артериосклероз). Эффективных методов лечения при развитии тяжелой формы этого осложнения не существует и нередко единственным методом лечения является ре-трансплантация сердца.

Среди других проблем, встречающихся после ОТС, могут быть дисфункция синусового узла и нарушение проводимости, иногда требующие имплантации электрокардиостимулятора, послеоперационные аритмии, коррекция которых осуществляется антиаритмическими препаратами, а также другие, более редкие осложнения.

#### 9.5.4. Альтернативные технологии по замене функции сердца

Дефицит донорских органов, а также ограничения по назначению иммуносупрессивных препаратов у некоторых категорий пациентов побудили к созданию электромеханических протезов насосной функции сердца - устройств лево-, правожелудочкового и бивентрикулярного обхода. По расположению относительно организма пациента основной части устройства - насоса данные устройства бывают внешними (рис. 9.26) и внутренними (рис. 9.27). При создании потока крови они разделяются на пульсирующие, имитирующие физиологический сердечный выброс, и непрерывные, создающие постоянный ламинарный поток. Последние созданы на основе центрифужного или аксиального насоса, имеют меньшие размеры и могут быть полностью инкорпорированы в организм больного.

Подключение указанных устройств к сердечно-сосудистой системе пациента осуществляют через срединную стернотомию с последующим соединением трубок устройства с камерами сердца и соответствующим выносящим трактом. В случае



подключения устройства левожелудочкового обхода (left ventricular assist device - LVAD) подключение осуществляют по схеме «левый желудочек - аорта», правожелудочковый обход (right ventricular assist device - RVAD) подразумевает соединение правого желудочка с легочным стволом, а при использовании бивентрикулярного обхода (biventricular assist device - BiVAD) используют комбинацию данных методик, причем это может быть осуществлено с удалением собственного сердца пациента.

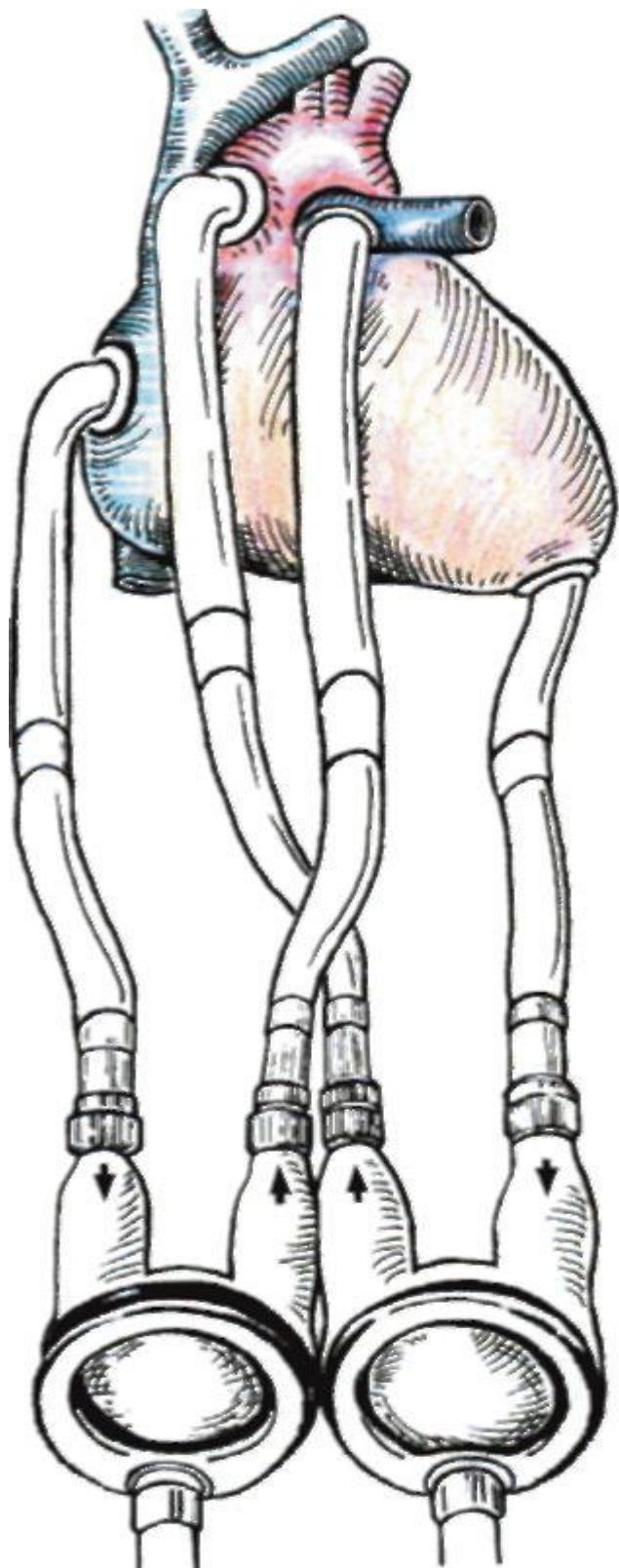


Рис. 9.26. Внешний аппарат вспомогательного кровообращения

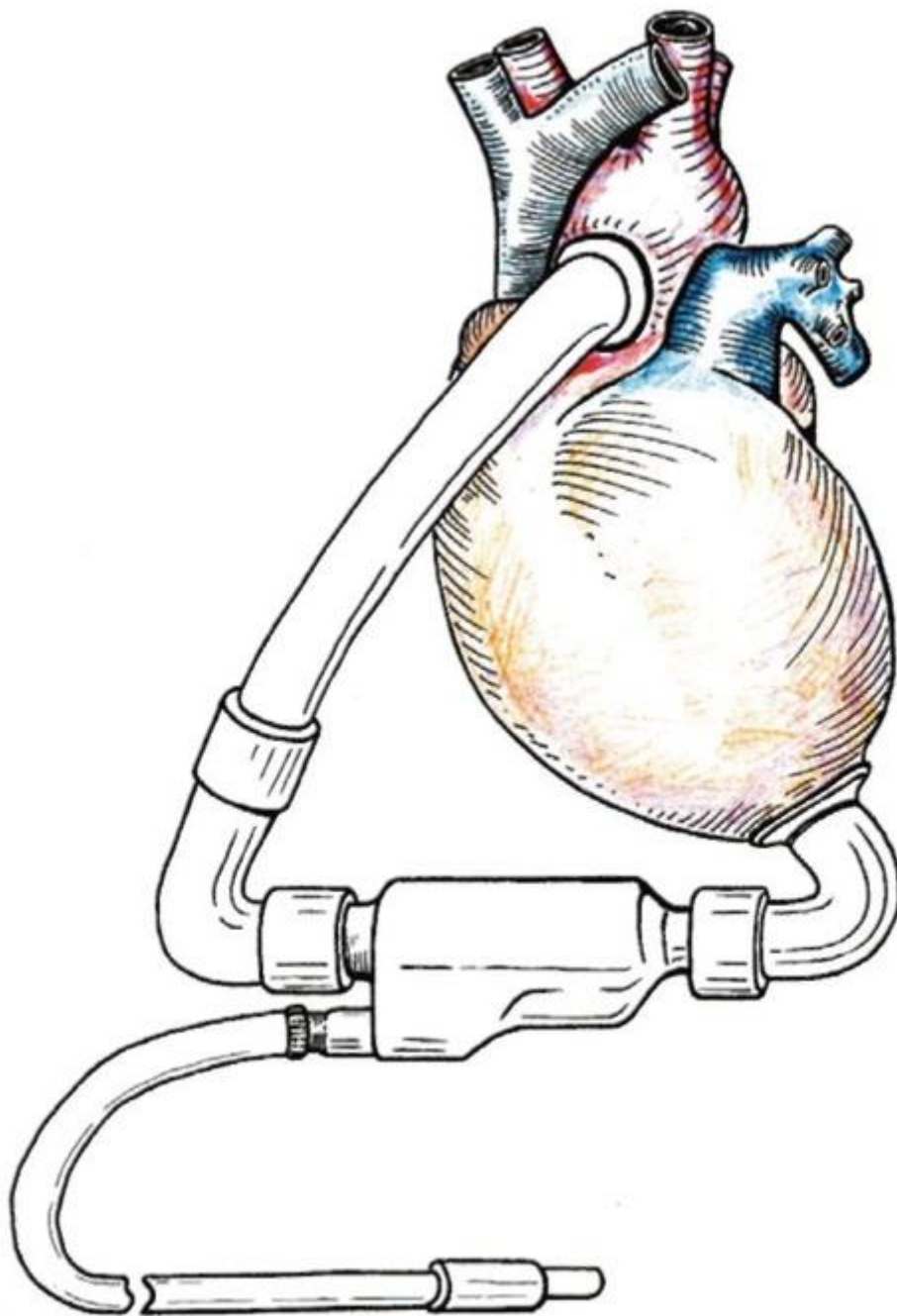


Рис. 9.27. Внутренний аппарат вспомогательного кровообращения

Из недостатков методики следует отметить необходимость постоянного приема антикоагулянтных препаратов для профилактики тромботических осложнений, которые, тем не менее, наряду с кровотечением и раневой инфекцией встречаются довольно часто в послеоперационном периоде.

Удовлетворительные результаты такого лечения при декомпенсированной сердечной недостаточности в 2-3 раза превышают таковые при максимальной лекарственной терапии, но они значительно ниже по сравнению с ОТС. Поэтому имплантацию электромеханических протезов насосной функции сердца целесообразно расценивать лишь как «мост» к трансплантации сердца, дающий пациенту шанс дождаться очереди на пересадку.



#### 9.5.5. Схемы лечения и наблюдение за оперированными пациентами

Постишемические и реперфузионные процессы в трансплантированном сердце обуславливают особенности раннего посттрансплантационного периода и терапии выявленных нарушений. Раннюю сердечную недостаточность, связанную с реперфузионным отеком тканей пересаженного органа, наблюдают в первые 3-5 сут после операции. Гемодинамическая нестабильность при этом, как правило, компенсируется введением кардиотонических препаратов - добутамина, эпинефрина (Адреналина<sup>®</sup>), допамина. При неэффективности лекарственного лечения допустимо применение механических устройств поддержания гемодинамики - баллонной контрпульсации, экстракорпоральной мембранной оксигенации и других устройств вспомогательного кровообращения.

Нарушения ритма и проводимости могут потребовать коррекции при помощи электрокардиостимуляции. Профилактика отторжения трансплантата требует пожизненного назначения иммуносупрессивной терапии.

Результат операции в отдаленные сроки во многом зависит от сотрудничества пациента с врачом, тщательности выполнения назначений и регулярного наблюдения.

После выписки из стационара требуется регулярный мониторинг лабораторных тестов, функции легких, показателей электрокардиографии и эхокардиографии.

Критерием достаточности иммуносупрессии и решения вопроса о ее коррекции являются результаты эндомиокардиальной биопсии, выполняемой в установленные в данном трансплантационном центре сроки. Как правило, в течение первого года после операции пациент переносит от 3 до 6 биопсий, по результатам которых оценивается степень отторжения и принимается решение о коррекции терапии.

Помимо иммуносупрессантов, рекомендуется постоянный прием препаратов статинового ряда для профилактики атеросклеротического поражения коронарных артерий трансплантата.

#### 9.5.6. Эффективность технологии

В сравнении с результатами трансплантации других органов пересадка сердца сопровождается более благоприятными показателями. Выживаемость в течение года после операции достигает 81,8%, пятилетняя выживаемость - 69,8%. Значительное число реципиентов живут более 10 лет. Медиана выживаемости составляет 11 лет.

Функциональный статус по шкале Карновского в пределах 90% (способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания) и 100% (состояние нормальное, жалоб нет) оценивают от 70 до 80% пациентов, перенесших ОТС.

Таким образом, трансплантация сердца - высокоэффективная методика, позволяющая сохранить жизнь пациентам с инкурабельными сердечными заболеваниями при восстановлении удовлетворительных показателей физической активности.

#### **Контрольные вопросы**

1. Какие существуют показания к трансплантации сердца?
2. Перечислите основные заболевания, при которых показана пересадка сердца.
3. Какие возрастные ограничения следует учитывать при включении пациента с заболеванием сердца в ЛО?
4. Какой хирургический доступ используется при трансплантации сердца?
5. Назовите модификации методики ОТС.
6. Какие недостатки у методики гетеротопической пересадки сердца?

7. Между какими анатомическими структурами выполняют наложение анастомозов при различных методиках пересадки сердца?

8. Перечислите способы протезирования функции сердца при помощи механических устройств. В чем их различие?

9. Чем может быть обусловлена ранняя сердечная недостаточность после пересадки сердца?

10. Какова статистика выживаемости после пересадки сердца?

## **9.6. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЛЕГКИХ**

Трансплантация легких относится к операциям, выполняемым по жизненным показаниям пациентам с хроническими пульмонологическими заболеваниями при наличии необратимых структурных и функциональных изменений легких, как правило, с развитием тяжелой дыхательной недостаточности. Это один из самых сложных видов пересадки жизненно важных органов, который требует мультидисциплинарного подхода к ведению пациента на всех этапах лечебного процесса - при подготовке к трансплантации, оценке и отборе донорского органа, этапе хирургического вмешательства и, что наиболее важно, в раннем и позднем послеоперационном периоде.

Статистика по трансплантации легких показывает возрастающее с каждым годом количество операций во всем мире (рис. 9.28), превышающее 3700 случаев ежегодно.

### **9.6.1. Показания**

Общими правилами (см. раздел 9.5) для определения показаний к трансплантации легких являются следующие.

1. Прогрессирующее обструктивное, фиброзирующее или сосудистое заболевание легких с высоким риском смерти в течение 2-3 лет.
2. Неэффективная альтернативная терапия.
3. Выраженные функциональные ограничения.

### **9.6.2. Критерии донора легких**

Трансплантация легких - операция крайне высокого риска неблагоприятного исхода в раннем послеоперационном периоде. Еще одним фактором, нередко определяющим исход операции, является фактор донора. К легочному трансплантату предъявляются довольно жесткие критерии пригодности, что связано с ранним травмированием легких в организме донора, который всегда находится в критическом состоянии, когда функция газообмена поддерживается с помощью ИВЛ.

Кроме первичного повреждения легочного трансплантата вследствие травмы груди, аспирации желудочным содержимым или кровью, баротравмы, нередко выявляются признаки его вторичного повреждения - острый респираторный дистресс-синдром, отек вследствие гипергидратации, нейрогенный отек и пр. Команде специалистов по оценке донора нередко приходится решать трудную задачу - определять настоящее состояние донорских легких и прогноз обратимости выявленных нарушений. Так же как и в случае с реципиентом, окончательное решение о пригодности легких для трансплантации принимается коллегиально.

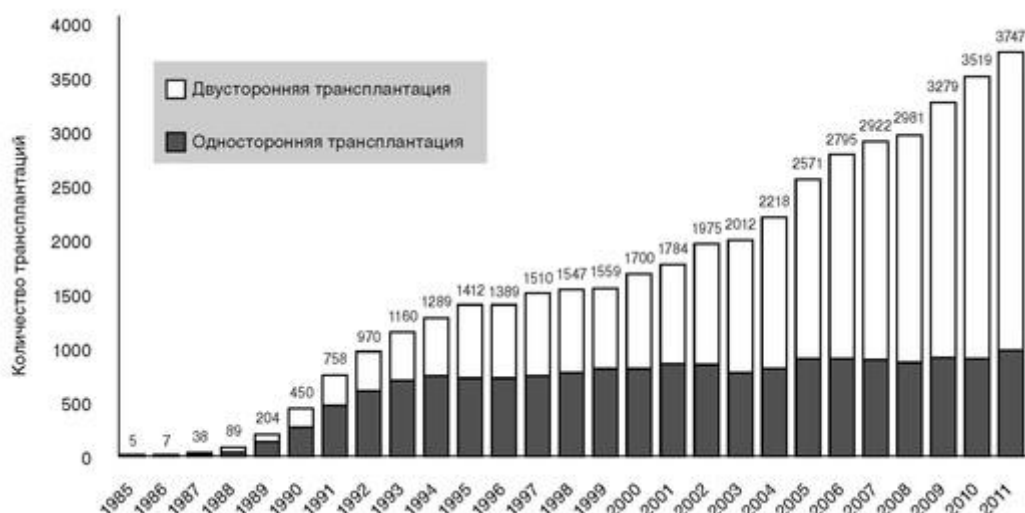


Рис. 9.28. Динамика количества выполняемых трансплантаций легких в мире (по данным регистра Международного общества трансплантации легких и сердца)

Объем обследования донора ограничен временным фактором, трудностями транспортировки донора для проведения исследований, поскольку патологический процесс смерти головного мозга сопровождается повреждением сосудодвигательного и дыхательного центров, что проявляется гемодинамической нестабильностью и необходимостью проведения ИВЛ.

Обследование проводится у постели донора. Обязательным спектром исследований является оценка анамнеза и физикальных данных, рентгенография груди, фибробронхоскопия, лабораторные исследования. На основании полученных данных определяется категория донора применимо к легочной трансплантации - «идеальный», «субоптимальный» или «маргинальный».

Критерии «идеального» донора:

- 1) возраст менее 55 лет;
- 2) отсутствие патологических изменений на рентгенограмме груди;
- 3) нормальные показатели газообмена ( $PaO_2 > 300$  мм рт.ст. при  $FiO_2 = 1,0$ , положительное давление в конце выдоха = 5 см  $H_2O$ );
- 4) отсутствие травмы груди;
- 5) отсутствие признаков аспирации или сепсиса;
- 6) отсутствие гнойного секрета при бронхоскопии;
- 7) отсутствие грамотрицательных бактерий в мокроте;
- 8) отсутствие в анамнезе заболеваний легких или активной легочной инфекции;
- 9) анамнез курения табака  $< 20$  пачка-лет;
- 10) совместимость с потенциальным реципиентом по группе крови;
- 11) отсутствие в анамнезе операций на легких и сердце;
- 12) антропометрические показатели, сопоставимые с таковыми у потенциального реципиента.

Несоответствие хотя бы одного из указанных критериев позволяет отнести донора к «субоптимальной» категории, а использование таких легких для трансплантации может ухудшить результат операции. Ответственность при этом ложится на коллектив специалистов, принимающих решение о трансплантации. Однако расширение показаний к

изъятию легких позволяет увеличить количество трансплантаций и снизить летальность в ЛО, что является основным движущим фактором развития данного направления.

Отклонения в трех и более вышеуказанных критериях либо выраженные нарушения одного из них (например, отношение  $PaO_2/FiO_2 < 150$ ) позволяют отнести донора к «маргинальной» категории. Использование легких от такого донора с высокой вероятностью ухудшит результат трансплантации.

#### 9.6.3. Особенности оперативного вмешательства

Трансплантация легких - это комплекс хирургических вмешательств, выполняемых одновременно или последовательно на доноре и реципиенте.

Донорский этап включает в себя операцию по извлечению двулегочного комплекса. Регламент изъятия в условиях мультиорганного забора согласовывается с хирургическими командами, занимающимися заготовкой сердца и брюшных органов. Доступ осуществляют путем полной продольной стернотомии. Широко вскрывают обе плевральные полости и проводят ревизию донорских легких - в этом состоит окончательный этап оценки пригодности трансплантата (рис. 9.29).

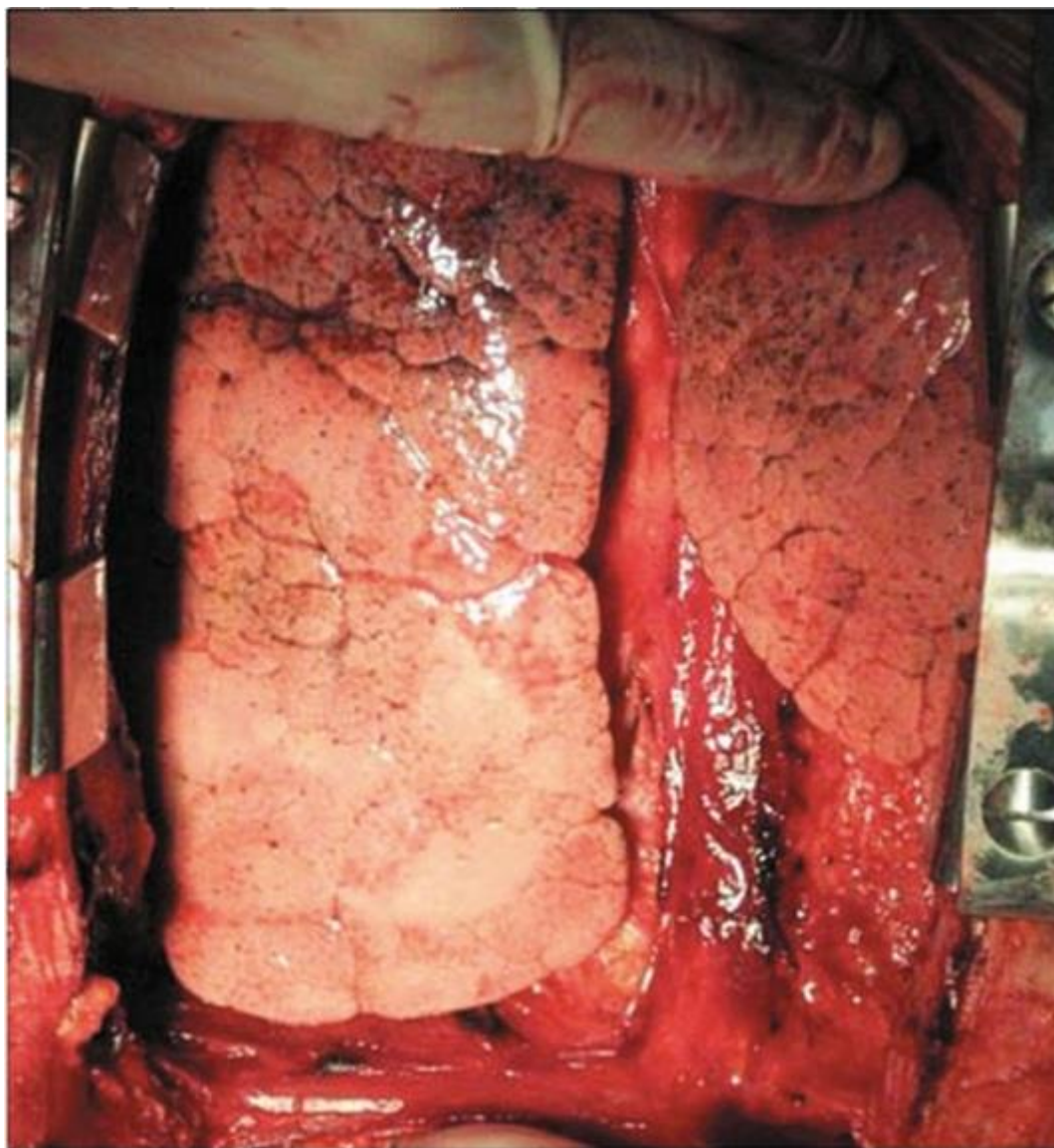


Рис. 9.29. Ревизия донорских легких (интраоперационное фото)

При удовлетворительном результате производят продольное рассечение перикарда, выделяют легочный ствол, в который устанавливают канюлю, соединенную с магистралью консервирующего раствора. После остановки кровообращения производят пневмоплегия нагнетанием охлажденного до  $-4^{\circ}\text{C}$  консервирующего раствора в сосудистое русло малого круга кровообращения, а также наружное охлаждение легких охлажденным раствором. Вслед за изъятием сердца с оставлением площадки левого предсердия с устьями легочных вен выполняют извлечение двулегочного комплекса путем аккуратного постепенного отсечения от окружающих тканей. При этом с особой осторожностью отделяют комплекс от пищевода, поскольку вскрытие его просвета опасно микробной контаминацией трансплантата. В последнюю очередь в легкие нагнетают 50% воздушно-кислородную смесь, пережимают и пересекают трахею, трансплантат извлекают и погружают его в холодный консервирующий раствор (рис. 9.30). Современные препараты для фармако-холодовой консервации (перфадекс<sup>®</sup>, цельсиор<sup>®</sup>) отличаются низким содержанием калия, что позволяет предотвратить клеточный отек и повреждение альвеоло-капиллярной мембраны.



Рис. 9.30. Трансплантат легких (интраоперационное фото)

Вторым этапом подготовки трансплантата является его препарирование, которое выполняют, как правило, параллельно с началом операции на реципиенте. При этом легкие разделяют, иссекают лишние ткани - жировую клетчатку, лимфатические узлы, остатки перикарда, оптимизируют размеры сосудов для последующего наложения анастомозов (рис. 9.31).



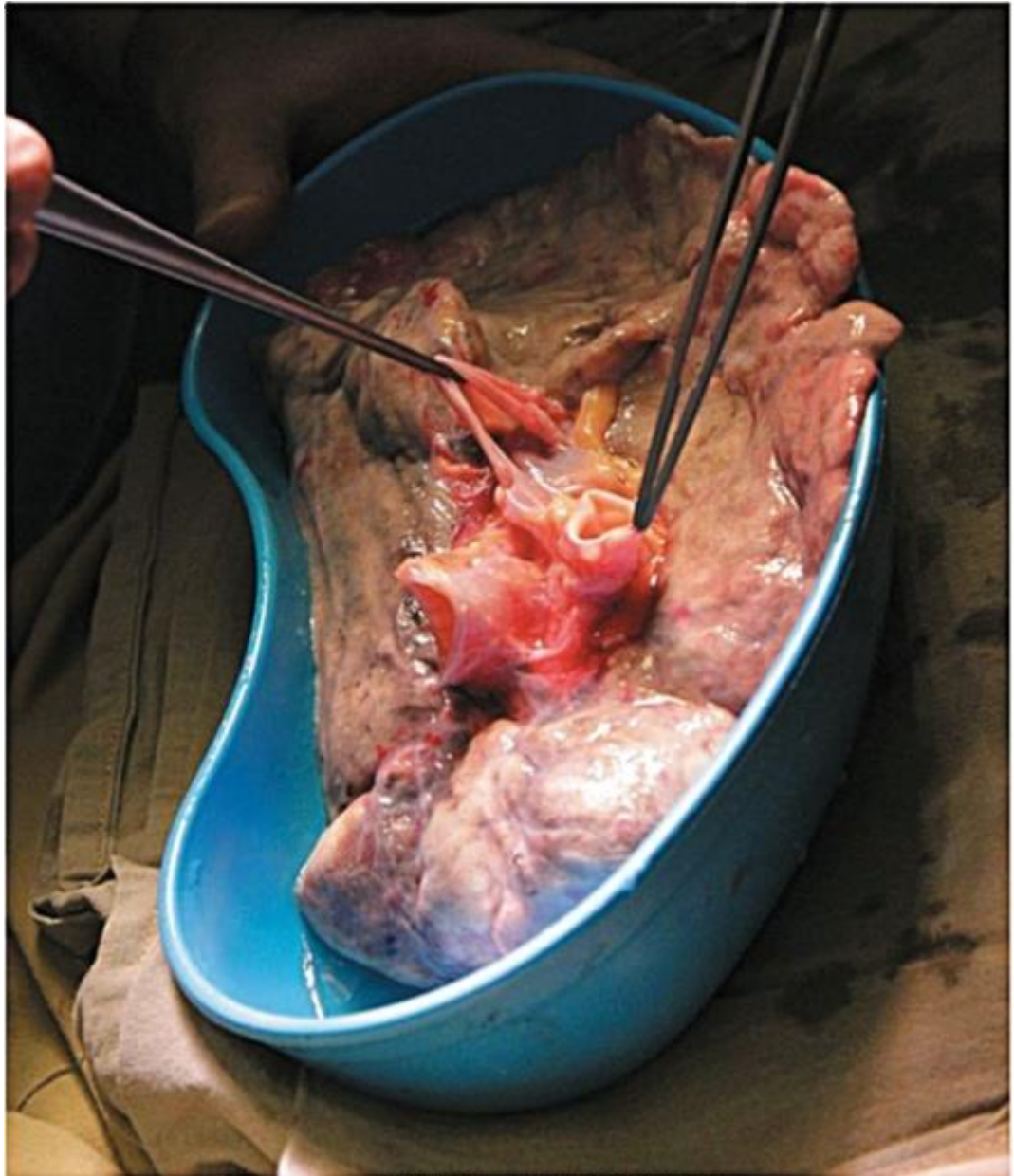


Рис. 9.31. Трансплантат легких после препарирования (интраоперационное фото)

Со временем методика операции на реципиенте претерпела значительные изменения - от одномоментной пересадки двухлегочного комплекса до поочередной двусторонней трансплантации легких, являющейся в настоящее время «золотым стандартом». Операцию выполняют в положении реципиента на спине. Доступ осуществляют путем двусторонней переднебоковой торакотомии в четвертое межреберье с поперечным пересечением грудины (рис. 9.32).

Выбор первичной стороны пересадки основывается на данных предоперационного обследования - по результатам распределения в легких радиофармпрепарата при перфузионной сцинтиграфии. Первым подлежит удалению легкое, имеющее худшие перфузионные показатели.



Рис. 9.32. Хирургический доступ при трансплантации легких (интраоперационное фото)

Производят пневмонэктомию, при этом сохраняют максимально длинные культы главного бронха и легочных сосудов, которые в последующем будут использованы для наложения анастомозов. Рассекают перикард вокруг легочных вен для мобилизации участка левого предсердия, с которым будет наложен анастомоз соответствующего участка трансплантата.

Трансплантат легкого переносят в свободную плевральную полость, где продолжают локальное его охлаждение аппликацией салфеток, смоченных холодным раствором. Наложение анастомозов производят в следующем порядке: главный бронх, легочные вены, легочная артерия (рис. 9.33).

Реперфузия трансплантата - один из важных этапов операции. В этот момент иммунная система реципиента впервые сталкивается с антигенами донора. В то же время структура донорских легких, только что подвергнутых ишемии, особенно восприимчива к воздействию повреждающих факторов, таких как повышение давления в легочной артерии, оксиданты, циркулирующие в крови медиаторы системной воспалительной реакции, гипергидратация и пр. В то же время сама сосудистая система трансплантата может служить источником системной воздушной эмболии. Вследствие этого ряд профилактических мероприятий позволяет снизить риски, связанные с реперфузией трансплантата. Перед реперфузией производят стабилизацию гемодинамических показателей реципиента, устранение гипергидратации при ее наличии (мочегонная терапия), пульс-терапию метилпреднизолоном.

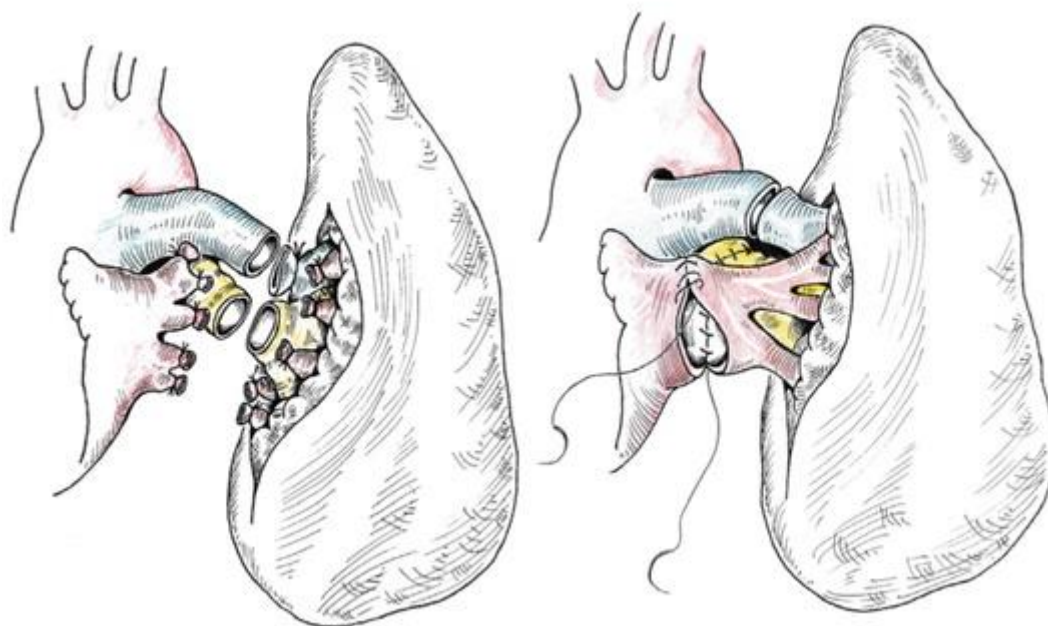


Рис. 9.33. Схема трансплантации легкого

Реперфузию осуществляют в следующем порядке - сначала снимают зажим с легочных вен. Производят ретроградную реперфузию с профилактикой воздушной эмболии - завязывание последнего шва после пуска кровотока. Заполнение сосудистого русла через вены позволяет снизить интенсивность гемодинамического удара при артериальной реперфузии, которую производят по тем же правилам. Реаэрацию выполняют медленным нагнетанием атмосферного воздуха через бронх трансплантированного легкого. Соблюдение указанных этапов позволяет значительно снизить риск первичной дисфункции легочного трансплантата после трансплантации.

По окончании основных этапов операции (рис. 9.34) операционную рану ушивают послойно с оставлением дренажей в плевральных полостях.

Дефицит донорских органов и высокая смертность в ЛО трансплантации легких вынуждают иногда прибегать к методике односторонней трансплантации, при которой органы от одного донора можно пересадить двум реципиентам. Методика операции при этом не отличается от вышеописанной, однако хирургический доступ в этом случае возможен путем односторонней торакотомии без вскрытия противоположной плевральной полости.





Рис. 9.34. Окончательный вид операционного поля перед ушиванием раны (интраоперационное фото)

Данный вид трансплантации имеет ограничения, обусловленные особенностями заболевания реципиента. Например, при инфекционно обусловленных процессах (бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз) во время односторонней трансплантации происходит инфицирование трансплантата из второго, нативного легкого, а у пациентов с эмфиземой гиперинфляция нативного легкого может компримировать трансплантат. Идеальными пациентами для пересадки одного легкого являются больные, страдающие фиброзирующими заболеваниями. Тем не менее отдаленные результаты при односторонней трансплантации легкого статистически хуже, чем при двусторонней операции, что ограничивает применение данной методики.

#### 9.6.4. Осложнения и схемы лечения пациента после трансплантации легких

Легкие как объект для трансплантации имеют одну принципиальную особенность по сравнению с другими органами - их постоянный контакт с внешней средой, обуславливающий крайне высокий риск инфекционных осложнений. Пневмония в посттрансплантационном периоде, как раннем, так и позднем, - одно из частых осложнений, требующих продленного назначения антимикробных средств. Нарушенная барьерная функция трансплантата в ранние сроки после операции также открывает входные ворота для инфекции, повышая риск системных инфекций. Поэтому антибактериальной терапии уделяется особое значение после трансплантации легких. Назначаются антимикробные препараты широкого спектра действия как в системной, так и в ингаляционной форме.

Острое отторжение переносят более 50% реципиентов в течение первого года после операции. Профилактика этого осложнения - неотъемлемая часть постоянной терапии иммуносупрессивными препаратами. Медикаментозное подавление иммунитета начинают интраоперационно пульс-терапией метилпреднизолоном. Поддерживающая терапия при стандартной схеме заключается в назначении преднизолона, препарата из группы кальциневриновых ингибиторов (циклоспорин или такролимус) и препарата из группы микофенолатов, обладающего антиметаболической активностью.

Бронхиальные осложнения являются одними из наиболее частых у данной группы пациентов. Спектр их довольно широкий и включает некроз слизистой оболочки, несостоятельность анастомоза, рубцовые стенозы бронхов. Лечение в большинстве

случаев эндоскопическое. При тяжелой форме несостоятельности бронхиального анастомоза единственным методом лечения может оказаться срочная ретрансплантация.

Сосудистые осложнения, такие как, например, тромбоз легочной артерии, - одно из грозных осложнений, нередко заканчивающееся удалением трансплантата легкого.

В целом спектр осложнений после трансплантации легких довольно широк, что требует постоянного наблюдения за пациентами, особенно в первый год после операции. Первичная профилактика может включать в себя иммуносупрессивные препараты, антибактериальную, противогрибковую, противовирусную терапию.

Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению осложнений позволяет минимизировать риски их возникновения и развития.

#### 9.6.5. Эффективность трансплантации легких

Трансплантация легких - сравнительно молодое и активно развивающееся направление в медицине, о чем свидетельствует рост количества выполняемых операций во всем мире, в том числе и в России. В многократных исследованиях доказана экономическая эффективность операции. Пятилетняя выживаемость составляет 52%, но результаты во многом зависят от опыта учреждения по ведению таких пациентов. В клиниках, длительно занимающихся трансплантацией легких, аналогичный показатель достигает 70% и более.

Представляет интерес статистика качества жизни после операции. В сроки 1, 2 и 3 года до 80% пациентов оценивают свой функциональный статус в пределах от 80 до 100%, то есть практически не имеют физических ограничений.

#### **Контрольные вопросы**

1. Какие существуют общие показания к трансплантации легких?
2. Какие обструктивные заболевания легких могут быть показанием к их пересадке?
3. Чем обусловлен отказ от включения в ЛО трансплантации легких больных туберкулезом и раком легких?
4. Каковы критерии отбора донора для изъятия легких с целью пересадки?
5. Какой хирургический доступ используется при трансплантации легких?
6. Классическая методика пересадки легких заключается в поочередной операции. С какой стороны следует начинать трансплантацию легких в первую очередь?
7. Какие анатомические структуры подлежат анастомозированию при операции?
8. Какие принципы следует соблюдать при реперфузии легочного трансплантата при пересадке?
9. Какие особенности по сравнению с другими органами имеют легкие как объект для трансплантации?
10. Какова статистика выживаемости после пересадки легких?

В целом спектр осложнений после трансплантации легких довольно широк, что требует постоянного наблюдения за пациентами, особенно в первый год после операции. Первичная профилактика может включать в себя иммуносупрессивные препараты, антибактериальную, противогрибковую, противовирусную терапию.

Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению осложнений позволяет минимизировать риски их возникновения и развития.

### 9.6.5. Эффективность трансплантации легких

Трансплантация легких - сравнительно молодое и активно развивающееся направление в медицине, о чем свидетельствует рост количества выполняемых операций во всем мире, в том числе и в России. В многократных исследованиях доказана экономическая эффективность операции. Пятилетняя выживаемость составляет 52%, но результаты во многом зависят от опыта учреждения по ведению таких пациентов. В клиниках, длительно занимающихся трансплантацией легких, аналогичный показатель достигает 70% и более.

Представляет интерес статистика качества жизни после операции. В сроки 1, 2 и 3 года до 80% пациентов оценивают свой функциональный статус в пределах от 80 до 100%, то есть практически не имеют физических ограничений.

#### **Контрольные вопросы**

1. Какие существуют общие показания к трансплантации легких?
2. Какие обструктивные заболевания легких могут быть показанием к их пересадке?
3. Чем обусловлен отказ от включения в ЛО трансплантации легких больных туберкулезом и раком легких?
4. Каковы критерии отбора донора для изъятия легких с целью пересадки?
5. Какой хирургический доступ используется при трансплантации легких?
6. Классическая методика пересадки легких заключается в поочередной операции. С какой стороны следует начинать трансплантацию легких в первую очередь?
7. Какие анатомические структуры подлежат анастомозированию при операции?
8. Какие принципы следует соблюдать при реперфузии легочного трансплантата при пересадке?
9. Какие особенности по сравнению с другими органами имеют легкие как объект для трансплантации?
10. Какова статистика выживаемости после пересадки легких?

В целом спектр осложнений после трансплантации легких довольно широк, что требует постоянного наблюдения за пациентами, особенно в первый год после операции. Первичная профилактика может включать в себя иммуносупрессивные препараты, антибактериальную, противогрибковую, противовирусную терапию.

Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению осложнений позволяет минимизировать риски их возникновения и развития.

### **9.7. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОГО КОМПЛЕКСА**

Трансплантацию комплекса сердце-легкие выполняют при терминальных стадиях заболеваний этих органов. В последние годы количество подобных операций значительно снизилось (рис. 9.35), это связано с сужением показаний к данному виду трансплантации.

Действительно, накопленный мировой опыт свидетельствует о том, что довольно большому проценту больных достаточно выполнить трансплантацию только легких или только сердца, при этом изменения в другом органе могут иметь обратимый характер. Но для некоторых больных трансплантация комплекса сердце-легкие по-прежнему остается единственной возможностью продления жизни.

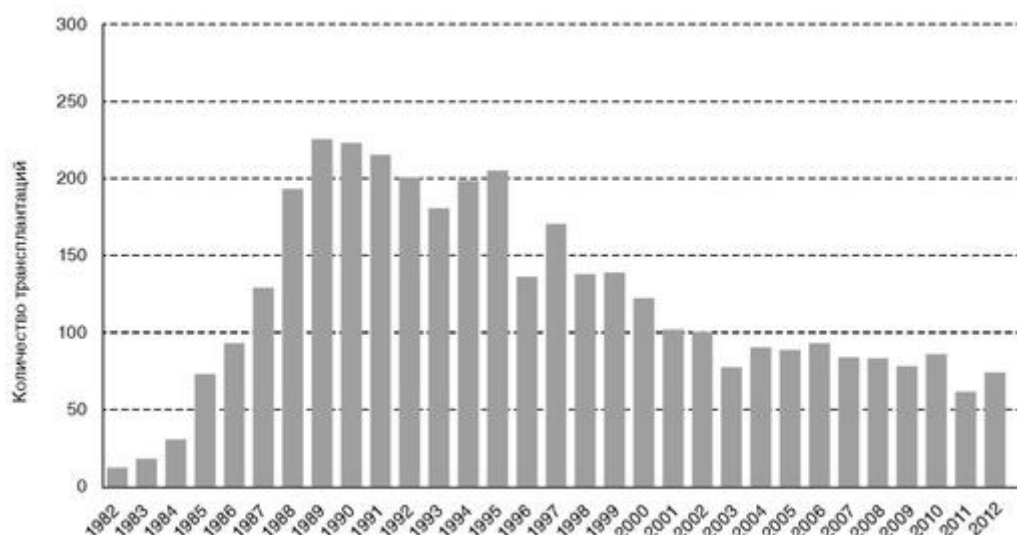


Рис. 9.35. Динамика количества выполняемых трансплантаций комплекса сердце-легкие в мире (по данным регистра Международного общества трансплантации легких и сердца)

#### 9.7.1. Показания

Основными показаниями для трансплантации комплекса сердце-легкие является выраженная сердечно-легочная недостаточность на фоне следующих заболеваний:

- 1) некорригируемый врожденный порок сердца с высокой легочной гипертензией (синдром Эйзенменгера);
- 2) идиопатическая легочная гипертензия с необратимой правожелудочковой недостаточностью;
- 3) саркоидоз с поражением легких и сердца.

Более подробно вопросы показаний и противопоказаний к трансплантации сердечно-легочного комплекса рассмотрены в разделе 9.6.

#### 9.7.2. Особенности оперативного вмешательства и виды операций

Одной из основных проблем сердечно-легочной трансплантации является подбор пары донор-реципиент. Критерии совместимости по группе крови дополняются требованиями к соответствию размеров двух органов. Подбор органа для пересадки легких заключается в сочетании антропометрических пропорций донора и реципиента - роста и окружности грудной клетки. При планировании трансплантации сердца используется критерий массы тела. Таким образом, соотношение донора и реципиента для пересадки комплекса сердце-легкие осуществляется по четырем критериям - группа крови, рост, окружность грудной клетки и масса тела. Сложность подбора может привести к длительному ожиданию операции.

К потенциальным донорам комплекса сердце-легкие предъявляют те же требования, что и к донорам изолированных органов. Операцию донорского забора проводят через срединный стернотомный доступ. После рассечения перикарда и медиастинальной плевры проводят визуальную и тактильную ревизию донорского сердца и легких, что является окончательным этапом диагностики пригодности органов для трансплантации. В восходящую аорту устанавливают кардиоплегическую иглу, в легочный ствол - канюлю для пневмоплегии. Через указанные магистрали по согласованию с бригадой хирургов, производящих изъятие брюшных органов, промывают

коронарные артерии и легочные сосуды охлажденным консервирующим раствором, проводя одновременно наружное аппликационное охлаждение органов.

Удаление трансплантата из организма донора производят после пересечения верхней полой вены и НПВ, восходящей аорты и трахеи. Комплекс аккуратно отделяют от окружающих тканей, особое внимание обращают на сохранение целостности пищевода, повреждение которого чревато инфицированием трансплантата, что делает его непригодным для использования.

Подготовку комплекса сердце-легкие для трансплантации осуществляют по тем же принципам, что и изолированных органов. В сердечной части трансплантата оценивают межпредсердную перегородку, в которой при наличии овального окна его ушивают. Для профилактики трикуспидальной регургитации целесообразно производить аннулопластику трехстворчатого клапана. Подготовка легочной части трансплантата заключается в иссечении лишних тканей - жировой клетчатки, лимфатических узлов, остатков перикарда.

Хирургическим доступом у реципиента является срединная стернотомия, поскольку наложение анастомозов производится только в средостении. При прогнозируемом выраженном спаечном процессе в плевральных полостях (ранее перенесенные операции на легких, рецидивирующий воспалительный процесс в легких и т.д.) целесообразно избрать в качестве доступа двустороннюю переднебоковую торакотомию с поперечной стернотомией (аналогично доступу, используемому при пересадке легких). Операция проводится в ортотопическом варианте и в условиях ИК.

Удаление собственных сердца и легких реципиента проводят с оставлением максимально длинных культей восходящей аорты, полых вен и трахеи. Перикард, кроме срединного рассечения по передней стенке, также рассекают продольно по боковым стенкам позади диафрагмальных нервов с двух сторон. Полученные «окна» перикарда используют для проведения донорских легких в плевральные полости (рис. 9.36).

Донорское сердце располагают в полости перикарда, после чего накладывают анастомозы. Наиболее глубоко в операционной ране располагается трахея, поэтому анастомоз дыхательного пути осуществляют в первую очередь. Принципиальным считают сохранение минимальной длины культи донорской трахеи, поскольку она находится в состоянии ишемии после трансплантации и может быть причиной осложнений. После восстановления дыхательного пути производят наложение сосудистых анастомозов. Методика их формирования аналогична таковой при пересадке сердца. При восстановлении полых вен может быть использован метод Шамвея-Лауэра либо бикавальный анастомоз. Недостатки и преимущества указанных способов описаны в главе, посвященной трансплантации сердца.

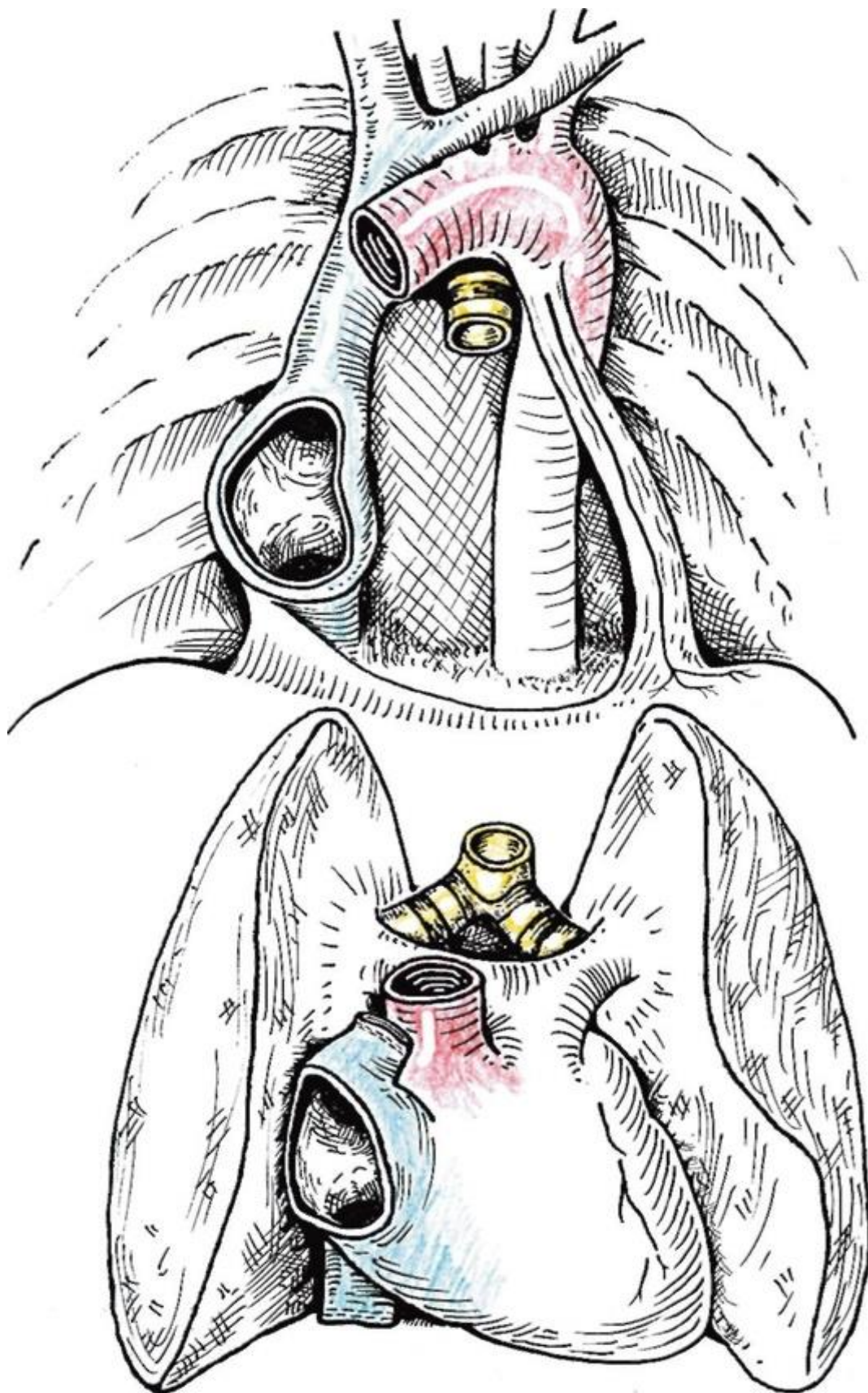


Рис. 9.36. Трансплантация комплекса сердце-легкие (схема)

Для профилактики отторжения трансплантата иммуносупрессивную терапию начинают уже во время операции.

После восстановления сердечной деятельности отключают ИК, операцию заканчивают ушиванием операционной раны.



### 9.7.3. Осложнения

Спектр возможных осложнений при пересадке комплекса сердце-легкие обусловлен сочетанием осложнений, возникающих при трансплантации солидных органов, входящих в его состав.

В ряду хирургических осложнений наиболее грозными является несостоятельность трахеального и сосудистых анастомозов. При небольшом диастазе трахеального шва допустимо консервативное лечение, в ряде случаев может быть применена эндоскопическая установка стента в трахею. При большом диастазе (более 1/3 периметра трахеи) необходима повторная операция с целью ушивания образовавшегося дефекта.

Инфекционные осложнения по большей части обусловлены наличием в составе комплекса легочной части трансплантата. Постоянный контакт с внешней средой и возникающий иммунодефицит вследствие иммуносупрессивной терапии могут приводить к развитию пневмонии. Требуется своевременный бактериологический мониторинг мокроты и коррекция антибактериальной терапии, назначение ингаляционных форм антибиотиков для купирования подобных осложнений.

Отторжение трансплантата может развиваться по причине как предрасполагающей сенсibilизации к антигенам донора, так и недостаточной иммуносупрессии. Немаловажную роль в развитии отторжения могут играть перенесенные инфекционные осложнения, вследствие которых антигены донорских тканей попадают в кровоток, вызывая сенсibilизацию. Отторжение может быть изолированным и касаться как легочной, так и сердечной части трансплантата, а также и всего комплекса в целом. Оно протекает по тем же законам, что и отторжение изолированных органов, входящих в состав сердечно-легочного комплекса, как это описано в соответствующих разделах.

### 9.7.4. Схемы лечения и наблюдение за оперированными пациентами

Лечение пациентов после трансплантации сердечно-легочного комплекса можно разделить на этапы раннего и позднего посттрансплантационных периодов. В ранние сроки после операции наиболее сложной является борьба с реперфузионным синдромом. Применительно к легочной части трансплантата реперфузионный синдром проявляется некардиогенным отеком легких, так называемой первичной дисфункцией легочного трансплантата, протекающей по законам острого респираторного дистресс-синдрома. Клиническим признаком этого состояния является гипоксемия, при рентгенографии выявляют неомогенное затемнение легочных полей. Как правило, отек трансплантата нарастает в течение первых 72 ч, в последующем происходит постепенное восстановление структуры и функции легких. Суть лечения реперфузионного повреждения легких заключается в поддержании адекватного газообмена с целью выиграть время, необходимое для разрешения отека легких. Используют протективные режимы ИВЛ, применяют эндобронхиальную инстилляцию препаратов сурфактанта, ингаляционное введение препаратов простагландина. При некупируемой гипоксемии возможно применение экстракорпоральной мембранной оксигенации. По мере разрешения данного патологического состояния указанное лечение прекращают.

Реперфузионный синдром в трансплантированном сердце может протекать с гемодинамическими расстройствами, нарушениями ритма и проводимости. Использование кардиотонических и антиаритмических препаратов, а также электрокардиостимуляции позволяет компенсировать эти осложнения. В тяжелых случаях необходимо применение устройств вспомогательного кровообращения, в том числе экстракорпоральной мембранной оксигенации.



Лечение пациентов в позднем посттрансплантационном периоде заключается в назначении поддерживающей иммуносупрессивной терапии. Для этого используют протокол иммуноподавляющего лечения, аналогичный тому, который применяют при пересадке легких, поскольку легочная часть сердечно-легочного комплекса считается более иммуногенной по сравнению с сердечной частью.

Наблюдение за пациентом в поздние сроки осуществляют кардиолог и пульмонолог. Целесообразно в установленные сроки выполнять трансбронхиальную и эндомикардиальную биопсию для раннего выявления отторжения. Инструментальное обследование включает в себя мониторинг функции пересаженных сердца и легких. Выполняют такие тесты, как исследование функции внешнего дыхания, электрокардиография, эхокардиография, КТ, лабораторные анализы.

#### 9.7.5. Эффективность технологии

Показатели выживаемости при пересадке комплекса сердце-легкие несколько хуже, чем у пациентов при отдельной пересадке данных органов. У взрослых медиана выживаемости составляет 3,3 года, пятилетняя выживаемость достигает 44%. Основной причиной неблагоприятного исхода в поздние сроки является хроническое отторжение, которое нередко касается только легочной части трансплантата. В настоящее время накоплен достаточный опыт ретрансплантации легких в отдаленные сроки, что позволяет дать подобным пациентам еще один шанс на выздоровление.

##### Контрольные вопросы

1. Какие основные показания к трансплантации сердечно-легочного комплекса?
2. По каким параметрам производят подбор пары донор-реципиент?
3. На каком этапе эксплантации органов начинают фармако-холодовую консервацию легких и сердца?
4. Какую цель преследует выполнение аннулопластики трехстворчатого клапана сердечного трансплантата при пересадке сердца и комплекса сердце-легкие?
5. Какой хирургический доступ используют при трансплантации сердечно-легочного комплекса?
6. Перечислите возможные хирургические осложнения при пересадке комплекса сердце-легкие.
7. Какова роль эндомикардиальной биопсии после пересадки сердца и сердечно-легочного комплекса?
8. Какие показатели выживаемости после сердечно-легочной трансплантации?

## ГЛАВА 10. ПРИЖИЗНЕННОЕ ДОНОРСТВО ОРГАНОВ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

### 10.1. ВВЕДЕНИЕ

Использование живых доноров при трансплантации почки было начато в 50-х годах, а при трансплантации печени - в 90-х годах прошлого столетия. Имеется мировой опыт трансплантации легкого, ПЖ, тонкой кишки и даже матки от живых доноров, однако он ограничен и неоднозначен в отличие от признанной во всем мире и эффективной практики таких же трансплантаций почки и печени. По данным ВОЗ, в 2013 г. более 40% трансплантаций почки и около 20% трансплантаций печени в мире были проведены с привлечением живых (прижизненных) доноров. Эти показатели широко варьируют в различных странах и регионах мира, а в нашей стране составляют 19 и 42% соответственно.

Законодательной основой для выполнения трансплантации от живого донора в России является Закон РФ от 22 декабря 1992 г. № 4180-I «О трансплантации органов и (или) тканей человека» (с изменениями от 20 июня 2000 г.). В статье 11 Закона говорится следующее.

- Изъятие органов и (или) тканей у живого донора для трансплантации реципиенту допускается при соблюдении следующих условий:

- если донор предупрежден о возможных осложнениях для его здоровья в связи с предстоящим оперативным вмешательством по изъятию органов и (или) тканей;

- если донор свободно и сознательно в письменной форме выразил согласие на изъятие своих органов и (или) тканей;

- если донор прошел всестороннее медицинское обследование и имеется заключение консилиума врачей-специалистов о возможности изъятия у него органов и (или) тканей для трансплантации.

- Изъятие у живого донора органов допускается, если он находится с реципиентом в генетической связи, за исключением случаев пересадки костного мозга.

Таким образом в РФ, в отличие от многих стран, круг живых доноров ограничен только кровными родственниками, но степень родства не оговаривается. Требуется документальное подтверждение родственной связи. Донором может стать генетический родственник реципиента в возрасте старше 18 лет, добровольно изъявивший желание и имеющий высокий уровень эмоциональной готовности, обладающий хорошими показателями физического и психического здоровья. Определение пригодности потенциального донора должно осуществляться с соблюдением главного принципа - обеспечения безопасности донора.

Оценка психологического состояния, а также дееспособности донора должны осуществляться специалистами соответствующего профиля. При этом необходимо учитывать право донора на конфиденциальность информации. Донору должна быть предоставлена вся информация о преимуществах для здоровья (как физического, так и психического) реципиента, а также о возможных осложнениях и степени риска для собственного здоровья. Необходимо удостовериться в отсутствии принуждения или коммерческой заинтересованности донора.

Важнейшим фактором для принятия решения в пользу родственной трансплантации является обоснованное предварительное сопоставление донорского риска и шансов на благополучный исход операции и выздоровление у реципиента. Наиболее ответственным этапом в организации родственной трансплантации почки или печени

становится отбор (селекция) доноров, так как степень вероятности развития у них ранних осложнений операции и отдаленных последствий во многом определяются исходным состоянием здоровья в целом и функциональными характеристиками донорского органа. Должно быть исключено заведомо отрицательное влияние прижизненного донорства почки или печени на здоровье, качество и продолжительность жизни потенциального донора.

Комплексное клинико-лабораторное обследование потенциального родственного донора позволяет минимизировать риски операции, обеспечить его безопасность и скорейшую реабилитацию, что является важнейшим принципом, лежащим в основе прижизненного донорства органов. Кроме того, правильный выбор и оценка потенциального родственного донора позволяют получить трансплантат высокого качества как с функциональной, так и с анатомической точки зрения, что в конечном итоге имеет решающее значение для успеха операции.

## **10.2. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ**

Наряду с возможностью частичного решения проблемы дефицита трупных органов, к основным преимуществам трансплантации от живых доноров следует отнести лучшие показатели выживаемости реципиентов и трансплантатов как в ближайшие, так и отдаленные сроки, более предсказуемую и устойчивую функцию пересаженной почки, а также отсутствие длительного периода ожидания с возможностью выполнения трансплантации до начала заместительной почечной терапии (ЗПТ). Известно, что период полужизни трупного почечного трансплантата составляет от 10 до 14 лет в зависимости от степени совместимости и качества органа. Для почек, полученных от живых родственных доноров, этот показатель равен 17 годам при совпадении по одному гаплотипу и превосходит 30 лет в случае идентичности донора и реципиента по главному антигенному комплексу гистосовместимости (HLA).

Весомым аргументом в пользу использования живых доноров является планирование времени операции и сокращение периода нахождения на лечении диализом. Поскольку удачная трансплантация почки способна обеспечить полную реабилитацию пациента, такое решение в несколько раз снижает затраты по сравнению со стоимостью длительной диализной терапии с последующей трансплантацией. Трансплантация почки от живого донора исключает необходимость длительного ожидания операции. При своевременном выявлении пациента с прогрессирующей почечной недостаточностью, а также наличии потенциального живого донора становится выполнимым проведение трансплантации до начала лечения программным гемоили перитонеальным диализом. К преимуществам додиализной трансплантации, помимо лучших результатов, следует отнести следующее:

- снижается риск вирусного инфицирования и аллоиммунизации за счет исключения/ограничения гемотрансфузий;
- исключаются необходимость формирования сосудистого доступа для гемодиализа и проблемы, связанные с ним;
- снижается риск развития и прогрессирования таких осложнений хронической почечной недостаточности, как анемия, остеодистрофия, сердечно-сосудистые заболевания, задержка роста у детей;
- сокращается потребность в диализных местах, снижаются затраты на ЗПТ и сопутствующее лекарственное обеспечение.

### 10.2.1. Медицинские критерии отбора живых доноров почки

Основными задачами клинического обследования потенциальных доноров почки являются: определение совместимости донора и реципиента по группе крови и системе лейкоцитарных антигенов (HLA), индивидуальной совместимости (перекрестная проба), исследование общего соматического статуса донора и функции почек, выявление анатомических особенностей сосудов почек. В результате детального обследования предполагаемых доноров нередко выявляют патологию со стороны различных органов и систем. Достаточно часто эти находки становятся абсолютными противопоказаниями к прижизненному донорству, а в ряде случаев возможна их терапевтическая или хирургическая коррекция с целью повторного рассмотрения вопроса о выполнении нефрэктомии у донора.

Патологию почек исключают, основываясь на таких показателях, как общий анализ мочи, суточная экскреция белка, данные УЗИ и др., а их функциональную способность устанавливают по уровню СКФ. Важное значение имеет динамическая нефроангиосцинтиграфия, которая позволяет получить четкую информацию о функциональном вкладе каждой из почек. Интраоперационные находки (дополнительные почечные сосуды, раннее деление почечной артерии, наличие вариантных поясничных вен, как правило, впадающих в левую почечную вену) могут стать причиной серьезных осложнений во время нефрэктомии. В свою очередь, повреждение дополнительных почечных сосудов способно в значительной степени повлиять на качество пересаживаемого органа и стать причиной технических трудностей собственно трансплантации. Для определения количества почечных артерий и характера их деления особое значение имеют результаты контрастирования сосудов при выполнении мультиспиральной КТ. Данные контрастного исследования позволяют составить четкое представление о состоянии сосудов почек, их количестве, наличии их патологии и вариантов, состоянии почечной паренхимы, а также визуализировать чашечно-лоханочную систему во время экскреторной фазы, что является основанием для выбора стороны нефрэктомии и плана сосудистой реконструкции, а в некоторых случаях для отказа от операции.

В результате всестороннего клинико-лабораторного обследования может быть выявлена та или иная патология, являющаяся или не являющаяся основанием для того, чтобы отвергнуть кандидата. Это решение определяется опытом и подходами конкретного трансплантационного центра. В настоящее время имеется общая тенденция к сокращению противопоказаний к донорству, пересмотру значимости различных факторов риска как для донора, так и для реципиента. Чаще всего обнаруживают умеренную артериальную гипертензию, незначительную протеинурию, избыточную массу тела, снижение СКФ, различные аномалии и варианты развития почек.

Артериальная гипертензия до недавнего времени считалась абсолютным противопоказанием к прижизненному донорству почки. В соответствии с современными международными рекомендациями:

- пациенты с базовым АД более 140/90 мм рт.ст. на фоне медикаментозной терапии не должны рассматриваться в качестве доноров почки;
- кандидаты с медикаментозно корригируемой артериальной гипертензией (не более двух препаратов) представляют группу низкого риска развития почечной патологии в послеоперационном периоде и могут рассматриваться в качестве потенциальных доноров почки;
- доноры с артериальной гипертензией после нефрэктомии должны находиться под постоянным наблюдением врача.

Патологическое ожирение определяется значением индекса массы тела больше 30 кг/м<sup>2</sup>. Вопрос о возможности использования доноров с повышенным индексом массы тела связан прежде всего с техническими трудностями выполнения операции, а также с повышенным риском развития периоперационных осложнений. Ожирение часто сопровождается сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, гиперлипидемией, СД, а также жировой дистрофией печени. Лица с индексом массы тела >35 кг/м<sup>2</sup> не должны рассматриваться в качестве доноров почки. Абсолютным противопоказанием является сочетание ожирения с другими факторами риска. Предполагаемым донорам с ожирением следует рекомендовать похудеть.

Оценка почечной функции. Трансплантаты почки, полученные от живых доноров с СКФ менее 80 мл/мин, больше подвержены риску потери по сравнению с трансплантатами от лиц с СКФ более 80 мл/мин. Однако результаты трансплантации от пожилых доноров с СКФ, находящейся в пределах 60-70 мл/мин, вполне удовлетворительны. Лица с низким индексом массы тела и клиренсом креатинина <80 мл/мин (чаще это женщины) вполне приемлемы в качестве доноров почки.

В раннем периоде после односторонней нефрэктомии у донора наблюдается снижение СКФ на 20-30%. Компенсаторные возможности единственной оставшейся почки реализуются уже на 7-е сутки, когда устанавливается исходный уровень почечной функции. Возникновение незначительной протеинурии в отдаленном послеоперационном периоде наблюдается в 6-30% случаев.

Использование пожилых доноров почки. Снижение почечной функции естественно связано с процессом старения. Возраст донора всегда рассматривался как ограничительный фактор для возможного изъятия почки. Предметом дискуссии остаются возможность получения полноценного органа и безопасность выполнения нефрэктомии у пожилого донора. По данным многих исследований, отдаленные результаты трансплантации почки от пожилых доноров незначительно отличаются от показателей выживаемости почек, полученных от доноров молодого и среднего возраста.

Донорство при некоторых заболеваниях почек. Достаточно часто при обследовании потенциальных живых доноров почки впервые выявляют различные отклонения от нормы, а также заболевания почек и мочевыводящих путей. Наиболее часто ими оказываются варианты строения почек, кистозные изменения, пиелонефрит, мочекаменная болезнь. Бессимптомный потенциальный донор с анамнезом уролитиаза может рассматриваться как реальный кандидат при соблюдении следующих условий:

- не имеется гиперкальциурии, гиперурикемии или метаболического ацидоза;
- отсутствует цистинурия или гипероксалурия;
- нет данных об инфекции мочевых путей;
- не выявляются множественные конкременты или нефрокальциноз при УЗИ и спиральной КТ.

Потенциальный донор с выявленным единичным камнем менее 10 мм в диаметре, не имеющий характерной симптоматики, может быть востребован. Не могут выступать в качестве доноров больные мочекаменной болезнью, если имеются:

- двусторонний нефролитиаз или нефрокальциноз;
- конкременты с высоким уровнем рецидивирования (например, цистиновые);
- коралловидные камни.

К редко встречающимся бессимптомным аномалиям развития почек относят подковообразную почку, S- или L-образную почку, различные варианты удвоения чашечно-лоханочной системы и мочеточников и др. При обследовании потенциальных

доноров с аномалиями развития мочевыводящей системы особое внимание уделяют данным таких инструментальных методов, как спиральная КТ с контрастированием и радиоизотопное исследование почек.

Абсолютные противопоказания к прижизненному донорству почки:

- отклонения в психике (определяются психиатром);
- тромбозы и тромбоэмболии в анамнезе;
- злоупотребление алкоголем или лекарственными средствами;
- положительная перекрестная лимфоцитотоксическая проба;
- хронические заболевания внутренних органов;
- злокачественные новообразования (в том числе в анамнезе);
- стойкая артериальная гипертензия, не поддающаяся медикаментозно;
- нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, аритмии, патология клапанов сердца;
- выраженная дислипидемия;
- снижение функции почек (СКФ менее 80 мл/мин);
- персистирующая протеинурия (экскреция белка более 300 мг в сутки);
- любая степень альбуминурии;
- персистирующая гематурия (особенно в сочетании с протеинурией);
- СД;
- мочекаменная болезнь, сочетающаяся с биохимическими нарушениями в составе крови и мочи (гиперкальциемия, гиперурикемия, гипероксалурия и т.д.);
- нефрокальциноз и наличие камней в обеих почках;
- наличие HIV антител (антитела к вирусу иммунодефицита человека);
- наличие антител к HCV;
- положительный HbsAg;
- активный туберкулез;
- активный сифилис (при излечении и стойкой ремиссии донорство возможно);
- пиурия.

#### 10.2.2. Техника нефрэктомии у живого донора

Изъятие здоровой почки с целью ее трансплантации должно быть выполнено максимально атравматично с сохранением всех сосудов достаточной длины, так же как и мочеточника с окружающей клетчаткой. Существует несколько способов изъятия почки у живых доноров (рис. 10.1). Выбор той или иной техники операции зависит от опыта и предпочтений оперирующего хирурга и оснащенности учреждения. Оперативные доступы, используемые при открытой нефрэктомии, подразделяются на боковые и передние. При этом боковой доступ всегда является забрюшинным (люмботомия). В свою очередь, передний доступ может быть как забрюшинным, так и чрезбрюшинным.

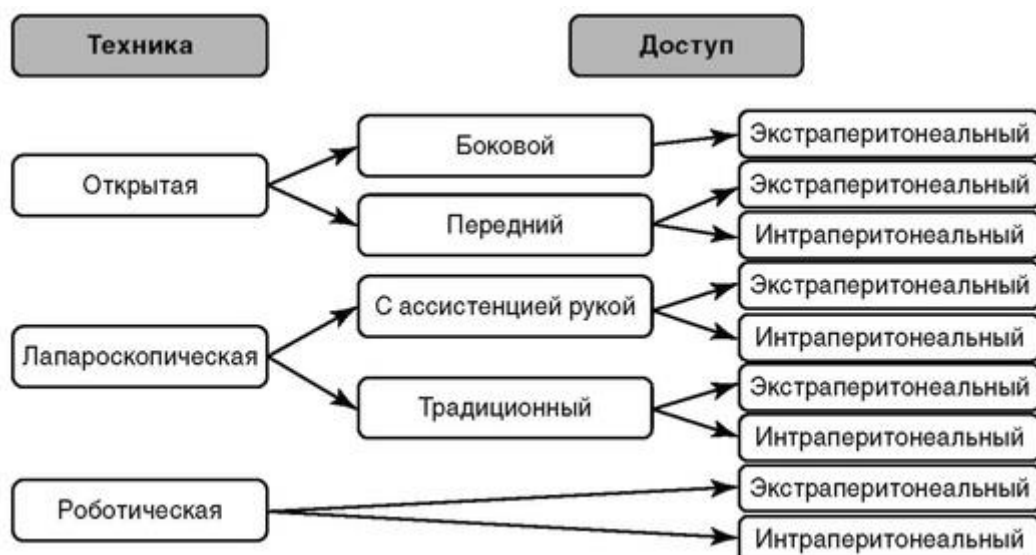


Рис. 10.1. Способы нефрэктомии у живого донора

К недостаткам бокового доступа относят: частую необходимость резекции ребра, возможность повреждения плеврального синуса, длительное сохранение болевого синдрома и парестезий, вероятность формирования послеоперационной грыжи, что ведет к увеличению сроков госпитализации и снижению качества жизни доноров. Альтернативой люмботомии является передний забрюшинный (субкостальный) доступ к почке. Этот доступ не требует пересечения поясничных мышц и позволяет минимизировать манипуляции с почкой и мочеточником, упрощает мобилизацию почечных сосудов, особенно при наличии множественных артерий и вен. Кроме того, при использовании переднего доступа пациент во время операции лежит на спине, что благоприятно влияет на проведение общей анестезии.

Несмотря на очевидные преимущества забрюшинных доступов, как переднего, так и бокового, в некоторых центрах используют лапаротомию. Преимущества этого доступа заключаются в адекватной экспозиции при мобилизации почки и ее сосудистой ножки, а также сокращении времени операции. К основным недостаткам лапаротомных доступов относится возможность повреждения органов брюшной полости при мобилизации почки, чаще селезенки и ПЖ. Среди осложнений чрезбрюшинных доступов, возникающих в отдаленном послеоперационном периоде, встречаются спаечная кишечная непроходимость, а также послеоперационные вентральные грыжи.

Широкое внедрение эндовидеохирургических технологий в различных областях хирургии способствовало их внедрению и в трансплантологию. Лапароскопическая нефрэктомия и ее модификации (ретроперитонеоскопическая, роботическая) имеют ряд преимуществ перед открытой нефрэктомией. К ним относятся: более короткое время госпитализации, быстрое послеоперационное восстановление, а также минимальный хирургический доступ, имеющий хороший косметический эффект. Как и любой другой метод, лапароскопическая нефрэктомия имеет свои недостатки: увеличенное время операции, экономические затраты на расходные материалы, незначительное увеличение времени тепловой ишемии, более частое развитие урологических осложнений у реципиента, риск повреждения дополнительных почечных артерий и органов брюшной полости.

Одним из способов увеличения безопасности лапароскопической нефрэктомии является использование лапароскопической техники с ассистенцией рукой хирурга. Особенностью метода является введение руки хирурга в брюшную полость (или забрюшинно) через мини-доступ длиной до 5-7 см с использованием специального порта, сохраняющего пневмоперитонеум. Этот метод имеет ряд преимуществ по сравнению со



стандартной лапароскопической нефрэктомией. К ним относятся: уменьшение времени первичной тепловой ишемии почки, снижение риска развития кровотечений, более короткое время операции, существенное уменьшение частоты урологических осложнений.

#### 10.2.3. Осложнения донорской нефрэктомии

- Инфицирование раны (4,3%).
- Кровотечение (0,9%).
- Ателектаз (7,4%).
- Пневмоторакс (1,5%).
- Пневмония (0,9%).
- Гематома/серома (0,6%).
- Инфекция мочевого тракта (0,3%).

Периоперационная летальность после нефрэктомии у донора, по мировой статистике, не превышает 0,03% и связана в основном со случаями тромбоэмболии легочной артерии.

#### 10.2.4. Ведение донора в послеоперационном периоде

Ключевыми моментами в профилактике послеоперационных осложнений (таких как ателектазы легких и пневмония) являются адекватное анестезиологическое пособие, атравматичное выполнение операции и ранняя активизация пациента. Также целесообразна профилактическая антибиотикотерапия. Для поддержания адекватного диуреза в течение 1-2 сут проводится инфузионная терапия в режиме умеренной гипергидратации. С целью профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии показано применение низкомолекулярного гепарина начиная с момента операции, а также эластичное бинтование нижних конечностей или использование компрессионных чулок. Большинство пациентов могут быть активизированы на следующий день после операции; выписка донора из стационара может осуществляться на 4-6-й день. В отдаленном послеоперационном периоде всем донорам рекомендуют регулярный контроль функционального состояния единственной оставшейся почки, соблюдение здорового образа жизни, профилактику сердечно-сосудистых заболеваний.

#### 10.2.5. Особенности операции у реципиента

Обычно операции у донора и реципиента выполняют параллельно в соседних операционных. Сразу после изъятия донорской почки (трансплантата) ее помещают в лоток со стерильным льдом, через артерии отмывают от крови и консервируют специальным раствором. При наличии нескольких артерий выполняют их экстракорпоральную реконструкцию с использованием микрохирургической техники. Так как артерия донорской почки небольшой длины и не имеет аортальной площадки, для анастомозирования с ней удобнее использовать внутреннюю подвздошную артерию реципиента. В остальном техника трансплантации не отличается от таковой при трансплантации трупной почки. Продолжительность холодовой ишемии, как правило, не превышает 60 мин, и в этом состоит одно из важнейших преимуществ трансплантации почки от живого донора.

ЛБО-несовместимые доноры. Групповая АВ0-несовместимость несколько лет назад являлась противопоказанием для трансплантации почек и служила причиной отказа от прижизненного донорства у 30% подходящих по остальным критериям кандидатов. Однако в настоящее время данная проблема решена благодаря применению новых методик (плазмаферез, специфическая иммуноадсорбция анти-А/В антител) и новейших иммуносупрессивных протоколов (анти-СО20 моноклональные антитела, внутривенный человеческий иммуноглобулин). Это позволяет увеличить количество трансплантаций от живого донора и сделать их более доступными.

Трансплантация почки от живого донора при его перекрестной несовместимости (положительном кросс-матче) с реципиентом в ряде случаев оказывается возможной с удовлетворительными результатами при использовании в предоперационном периоде эфферентных методов элиминации предсуществующих антител (плазмаферез) и проведении специальной иммуносупрессивной терапии (сывороточный человеческий иммуноглобулин, ритуксимаб).

### **10.3. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ФРАГМЕНТОВ ПЕЧЕНИ**

Бесспорным преимуществом трансплантации фрагмента печени от живого донора является независимость от системы обеспечения трупными органами, соответственно возможность планирования сроков операции, учитывая состояние реципиента. Даже при фульминантных заболеваниях печени, требующих, как правило, срочной трансплантации, живой родственный донор является доступным, а порой единственным источником получения трансплантата. Другое преимущество трансплантата от живого донора - прогнозируемое отбором и подготовкой качество печеночной паренхимы, что далеко не всегда возможно при посмертном донорстве. При использовании трупной печени вероятность более тяжелой ранней дисфункции, вплоть до первичного ее отсутствия, всегда больше, чем при родственной трансплантации. Это связано с тем, что при родственном донорстве отрицательные гемодинамические, метаболические и нейроэндокринные расстройства, связанные со смертью мозга у донора, и ишемические/реперфузионные повреждения в процессе изъятия и длительной холодовой консервации практически исключаются. Современный уровень хирургии и методов консервации органов позволяет получить от живого донора трансплантат с минимальными ишемическими повреждениями. Использование фрагмента печени от родственного донора также позволяет рассчитывать на лучшую HLA совместимость. Опыт ведущих трансплантологических центров мира свидетельствует о лучшем длительном выживании реципиентов и трансплантатов после родственной трансплантации, чем после трансплантации трупной печени.

Возражения против родственной трансплантации печени могут быть связаны с потенциальным риском для здоровья и жизни донора, который несколько превышает риск прижизненного донорства почки. Действительно, инвазивные методы обследования (биопсия печени, ангиография, использование внутривенного контрастирования при спиральной КТ и т.д.), анестезиологическое пособие, сложное и продолжительное хирургическое вмешательство и послеоперационное ведение на определенных этапах могут создавать предпосылки для развития осложнений у живого донора. Риск летального исхода у донора не превышает 0,2%. Среди казуистических причин смерти доноров - тромбоз легочной артерии, сепсис и печеночная недостаточность.

#### **10.3.1. Критерии отбора живых доноров печени**

Основными критериями включения родственника пациента в программу обследования потенциального родственного донора фрагмента печени являются:

- добровольное волеизъявление помочь больному родственнику;
- полное психическое здоровье, отсутствие алкогольной и наркотической зависимости;
- отсутствие острых и хронических заболеваний;
- отсутствие обширных операций на органах брюшной полости в анамнезе;
- возраст предпочтительно до 50 лет (решающее значение имеет биологический возраст);
- АВ0-совместимость (в педиатрической практике возможно использование несовместимых по группе крови доноров).

При условии удовлетворительных результатов клинико-лабораторного обследования у родственных доноров исключается патология сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем с помощью рентгенологических, спирометрических, ультразвуковых и эндоскопических методов. В случае обнаружения каких-либо отклонений от нормальных показателей родственного донора детально обследуют с привлечением соответствующих специалистов.

#### 10.3.1.1. Специальные исследования

- УЗИ органов брюшной полости с доплерографией позволяет оценить однородность, эхогенность паренхимы и размеры печени, отсутствие очаговых образований и кровотоков по печеночной артерии, воротной и печеночным венам.
- Спиральная КТ, выполненная по методике объемного сканирования с контрастированием, позволяет детально изучить структуру паренхимы печени, получить объемное изображение ее ангиоархитектоники и всех источников артериального и портального кровоснабжения, выявить вариантную анатомию, определить строение венозного оттока печени, выполнить виртуальную резекцию печени и оценить размеры, а также объем удаляемой и остающейся у донора части органа.
- Магнитно-резонансная холангиография является альтернативным неинвазивным методом традиционной интраоперационной холангиографии. Позволяет на дооперационном этапе определить вариантную анатомию желчных протоков.
- Пункционная биопсия печени выполняется по следующим показаниям: избыточная масса тела (индекс массы тела  $>25$ ); повышение эхогенности паренхимы печени при УЗИ; наличие в анамнезе периодического или систематического приема алкоголя, у женщин - периодического или систематического приема пероральных контрацептивов.

На сегодняшний день широко признан морфологический количественный метод оценки степени жировой дистрофии печени, основанный на подсчете процента пораженных гепатоцитов (степень стеатоза). Наличие у донора выраженной макровезикулярной формы стеатоза печени ( $>30\%$ ) ассоциируется с повышенным риском операции как для донора, так и для реципиента. В настоящее время в мире не определен общепринятый допустимый уровень стеатоза печени для донора. Это связано с тем, что каждый трансплантологический центр на основе собственного опыта формирует морфологические критерии для потенциальных доноров. При стабильном состоянии реципиента, легком или умеренном стеатозе печени по данным УЗИ и/или пункционной биопсии печени возможно кондиционирование донора (специальная диета, снижение массы тела) в течение 1 мес или более и повторная оценка качества паренхимы печени с помощью УЗИ и морфологического исследования биоптатов.

#### 10.3.1.2. Определение необходимого размера трансплантата печени

С точки зрения принципа безопасности донора степень риска резекции печени возрастает с увеличением ее объема. С другой стороны, реципиент должен быть обеспечен достаточным объемом паренхимы печени, необходимым для положительного исхода операции. С учетом этих положений разработаны четкие рекомендации по выбору вида трансплантата и соответственно определению объема резекции печени у донора. Считается, что у здоровых лиц (доноров) масса оставшейся паренхимы печени не должна быть меньше 35-40% исходной. В противном случае велика вероятность развития острой печеночной недостаточности в послеоперационном периоде.

На практике для определения соответствия функциональной массы печеночной ткани трансплантата используют два подхода. В первом вычисляют отношение расчетной массы трансплантата к массе реципиента. Этот показатель не должен быть меньше 0,8%. Второй подход состоит в вычислении отношения расчетной массы трансплантата к идеальной массе печени для данного реципиента. Приемлемыми с точки зрения безопасности реципиента считаются значения этого коэффициента в пределах 0,5-1,0.

#### 10.3.1.3. Анатомическое обоснование прижизненного донорства печени

Отличительной особенностью резекции печени у живого донора является необходимость ее выполнения в условиях сохраненного кровоснабжения. Поэтому доскональное знание вопросов анатомии имеет принципиальное значение, так как является основой донорской безопасности и обеспечения жизнеспособности трансплантата. Благодаря сегментарному строению печени без ущерба для донора возможно получение ее жизнеспособных фрагментов различного размера, обладающих автономным кровообращением и системой желчевыделения. Согласно общепринятой классификации С. Couinaud (1957), в основе сегментарного строения печени лежит принцип ее топографического деления в продольном (вдоль печеночных вен) и поперечном (по ходу порталных ветвей) направлениях.

- Печень посредством срединной вены делится на две доли, правую и левую.
- Отдельно выделяют I сегмент печени (хвостатая доля), находящийся сзади между венозной связкой и НПВ.
- Левая доля включает в себя II, III, IV сегменты. Граница между латеральными (II и III) и медиальным (IV) сегментами проходит по круглой и серповидной связкам печени. Левая печеночная вена проходит по границе II и III сегментов.
- Правая доля печени включает в себя V, VI, VII и VIII сегменты. Верхние сегменты (VII и VIII) отделены от нижних (V и VI) горизонтальной ветвью правой порталной вены, тогда как передние сегменты (V и VIII) отграничены от задних (VI и VII) косой плоскостью, проходящей через правую печеночную вену. Под термином «левый латеральный сектор печени» понимается совокупность II-III сегментов печени, а IV сегмент называют медиальным сегментом левой доли печени. Каждый из сегментов печени обладает отдельным артериальным и порталным притоком, собственной системой желчеотведения, а также сосудистой сетью венозного оттока. Анатомические варианты ветвления сосудистых и билиарных структур определяют возможность резекции печени с целью получения трансплантата, а в некоторых случаях играют ограничительную роль.

#### 10.3.2. Техника резекции печени у живого донора

Хирургическое вмешательство у родственных доноров фрагмента печени выполняют в условиях современной комбинированной общей анестезии с постоянным мониторингом показателей функционального состояния всех жизненно важных органов и систем. Резекцию печени с целью использования ее фрагмента в качестве трансплантата

необходимо выполнять в условиях сохраненного внутриорганного кровообращения. Основными типами операции у родственных доноров фрагмента печени являются левосторонняя латеральная секторэктомия печени, правосторонняя гемигепатэктомия, левосторонняя гемигепатэктомия.

Выбор удаляемого фрагмента печени зависит от антропометрических характеристик реципиента, соотнесенных с данными спиральной КТ-волюметрии донора. Так, например, при массе тела реципиента 17 кг и более производится изъятие правой доли печени, при массе тела реципиента менее 15 кг выполняется изъятие левого латерального сектора печени, кроме того, в качестве трансплантата возможно использование левой доли печени донора. Также в мировой практике описаны способы трансплантации и других фрагментов печени живого донора, в том числе правого латерального сектора, расширенной правой доли печени, трансплантации двух левых латеральных секторов от разных живых доноров и др., однако эти методы ограничиваются опытом нескольких медицинских центров.

#### 10.3.2.1. Основные принципы выполнения операции

- Получение жизнеспособного, достаточного по массе фрагмента печени, обладающего автономной ангиоархитектоникой и системой желчеоттока.
- Сохранение достаточной по массе культы печени донора.
- Минимизация операционной травмы.
- Минимизация кровопотери.
- Исключение ишемии ткани печени при хирургических манипуляциях.
- Уменьшение времени тепловой ишемии при изъятии трансплантата.

#### 10.3.2.2. Основные этапы

• Доступ: возможно выполнение косого субкостального доступа, дополненного верхнесрединным разрезом типа R. Calne (справа в поперечном направлении пересекают все мышцы передней брюшной стенки, а слева - только прямую мышцу), углообразного доступа по Черни или по Федорову, а также верхнесрединной лапаротомии.

• Мобилизация фрагмента печени: последовательно пересекают связки изымаемого фрагмента. Проводят диссекцию устьев печеночных вен, осуществляющих отток от трансплантата: правой при удалении правой доли, левой и срединной при удалении левой доли, левой при удалении левого латерального сектора. При гемигепатэктомии выполняют холецистэктомию, а при правосторонней резекции дополнительно отделяют паренхиму печени от передней поверхности НПВ путем перевязки и пересечения мелких печеночных вен.

• Диссекция элементов печеночно-двенадцатиперстной связки: выполняют идентификацию и выделение соответствующей печеночной артерии (правой или левой) от места ее отхождения от собственной печеночной или общей печеночной артерии (в зависимости от анатомического варианта), выделение добавочной печеночной артерии (при ее наличии) от левой желудочной артерии, а также идентификацию артерии IV сегмента и правой печеночной артерии. Затем выполняют идентификацию и выделение соответствующей ветви воротной вены (правой или левой). Данный этап завершают проведением общей тесьмы под афферентными и эфферентными сосудах (hanging manevre), которая служит ориентиром при разделении паренхимы печени.

• Разделение паренхимы печени: плоскость резекции определяют в зависимости от объема удаляемого фрагмента по анатомическим ориентирам, данным предоперационной спиральной КТ и интраоперационного УЗИ. Ориентиром на висцеральной поверхности печени служит проекция срединной вены. Непосредственно разделение паренхимы можно

выполнять различными способами, в том числе с использованием би- и монополярной электрокоагуляции. Кроме того, для разделения паренхимы печени применяют гидропрепаровку, аппараты для ультразвуковой диссекции, гармонический скальпель, радиочастотный диссектор. Однако какой бы метод рассечения паренхимы ни использовался, к раневой поверхности трансплантата и культи донорской печени предъявляются высокие требования, среди них полная герметичность поверхности (в том числе гемо- и билиостаз), надежный струп, минимальная кровопотеря. В процессе разделения паренхимы пересекают желчные протоки, осуществляющие отток желчи от удаляемого фрагмента печени (в зависимости от варианта билиарной анатомии). При выявлении в зоне резекции трубчатых структур производят их выделение из окружающей паренхимы печени, перевязку и (или) клипирование с последующим рассечением.

- Изъятие и консервация трансплантата: после завершения разделения паренхимы печени резецируемый фрагмент в брюшной полости остается связанным с организмом донора лишь сосудами при сохраненном кровообращении. Пережатие и пересечение сосудов проводят в следующем порядке: артерия, ветвь воротной вены, печеночная вена (или вены). Этот этап операции является очень ответственным, так как выбор длины сосудистой «ножки» будущего трансплантата должен осуществляться только с позиций приоритета безопасности донора, то есть полной сохранности кровоснабжения культи печени.

- Резецированный фрагмент печени удаляют из брюшной полости донора и немедленно помещают в лоток со стерильным льдом, где после канюляции воротной вены начинают его перфузию 2-5 л консервирующего раствора (в нашей стране наибольшее распространение получил НТК «Кустодиол»), затем проводят канюляцию артерии трансплантата и перфузию через нее 100-150 мл раствора гепарина натрия (Гепарина<sup>®</sup>) (50 МЕ/мл).

- Завершающий этап: непрерывным швом мононитью (Prolen 4.0) выполняют ушивание дефекта НПВ, мононитью (Prolen 5.0 или 6.0) непрерывным швом ушивают дефект воротной вены, перевязывают устье артерии трансплантата, ее культю дополнительно прошивают мононитью (Prolen 6.0). Сосуды ушивают таким образом, чтобы обеспечить профилактику их перегибов и стенозов. Устья желчных протоков ушивают рассасывающейся мононитью (PDS 5.0 или 6.0). Проводят контроль гемо- и билиостаза. Через контрапертуру устанавливают дренаж к культе печени, рану брюшной стенки послойно ушивают.

### 10.3.3. Ведение донора в послеоперационном периоде

Первые 24 ч послеоперационного периода донору необходимо находиться в отделении реанимации и интенсивной терапии для осуществления комплексного мониторинга витальных функций и лабораторных показателей. В этот период у родственного донора сохраняются центральный венозный катетер, эластичные бинты на нижних конечностях, назогастральный зонд и мочевого катетер. С учетом объема и характера хирургического вмешательства, а также проведенного анестезиологического пособия продолжают комбинированную инфузионную и лекарственную терапию. Назогастральный зонд удаляют в зависимости от восстановления функции желудочно-кишечного тракта.

В комплекс лекарственной терапии у родственных доноров входят:

- адекватное обезболивание;
- антибактериальная терапия, проводится с момента операции.

Критерии эффективности и продолжительности: клиническая картина, температура тела, количество лейкоцитов в крови и лейкоцитарная формула, скорость оседания эритроцитов, уровень фибриногена в крови;

- спазмолитическая терапия (предпочтительно использование мебеверина как более селективного препарата, в меньшей степени влияющего на моторику желудочно-кишечного тракта);

- гастропротективная терапия;

- антикоагулянтная терапия (низкомолекулярный гепарин), назначается в профилактической дозировке с конца первых 24 ч при отсутствии данных о кровотечении.

Ранняя активизация (с первых послеоперационных суток) и дыхательная гимнастика ускоряют реабилитацию родственных доноров. Также пациентам показана общая диета со вторых послеоперационных суток (при отсутствии гастростаза). В течение 4-5 мес после операции рекомендуется ношение бандажа и ограничение физических нагрузок.

#### 10.3.3.1. Осложнения у доноров после резекции печени

Согласно литературным данным, у 14,5% доноров было отмечено одно или более осложнений, включая подтекание желчи (6%), потребность в гемотрансфузии (5%), повторные операции (4,5%) и тяжелые послеоперационные инфекции и сепсис (1%). Среди других хирургических осложнений встречаются послеоперационные грыжи, билиарные стриктуры, панкреатит. С целью профилактики отдаленных осложнений через 1-1,5 мес после операции, а затем раз в год или по показаниям донору следует в амбулаторном порядке провести УЗИ, а также лабораторный контроль (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма).

#### 10.3.4. Особенности операции у реципиента

Поскольку донорский фрагмент печени не включает в себя сегмент НПВ, гепатэктомия у реципиента всегда выполняется с сохранением его НПВ. Печеночную вену (вены) трансплантата анастомозируют с НПВ реципиента по типу «конец в бок», анастомоз при этом должен быть максимально широким. Портальную и артериальную реконструкции принципиально выполняют так же, как при трансплантации целой печени. Особое внимание уделяют этапу билиарной реконструкции, поскольку трансплантат может иметь несколько желчных протоков. Применяют различные модификации билио-билиарных или билиодигестивных анастомозов, возможно их сочетание.

### **Контрольные вопросы**

1. Каков основной принцип прижизненного донорства?
2. Какие органы могут быть изъяты с целью трансплантации у живого донора без нанесения ущерба его здоровью?
3. В чем состоит особенность российского законодательства в части ограничения круга прижизненных доноров?
4. Назовите абсолютные противопоказания к прижизненному донорству почки.
5. В чем состоят преимущества лапароскопической донорской нефрэктомии?
6. Каковы критерии выбора стороны донорской нефрэктомии?
7. Какие фрагменты печени родственного донора могут быть использованы для трансплантации ребенку, масса тела которого составляет 14 кг?
8. Какой минимальный объем паренхимы печени должен остаться у донора?
9. Существует ли риск летального исхода у прижизненного донора почки, печени?
10. Какие послеоперационные осложнения могут наблюдаться у донора фрагмента печени?

## ГЛАВА 11. ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА

Отторжение - это иммунологическая реакция организма реципиента на антигены трансплантата, которая приводит к повреждению трансплантата.

### 11.1. ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ

Отторжение трансплантата почки может быть сверхострым, острым и хроническим (табл. 11.1). Острое отторжение бывает клеточным (опосредованным Т-клетками) или гуморальным (опосредованным антителами).

Таблица 11.1. Виды отторжения трансплантата почки

Показатели отторжения	Сверхострое	Острое клеточное	Острое гуморальное	Хроническое*
Время после трансплантации и	Минуты и часы	1 нед-6 мес	1 нед-6 мес	С 1 мес и далее
Основные участники со стороны иммунной системы	Предсуществующие антитела, комплемент	Цитотоксические клетки	Антитела, комплемент, фагоциты	Иммунные и неиммунные механизмы
Лечение	Нет (нефрэктомия трансплантата)	Внутривенно метилпреднизолон, увеличение поддерживающей иммуносупрессии	Плазмообмен, иммуноглобулин, антилимфоцитарный глобулин, увеличение поддерживающей иммуносупрессии	Контроль АД, минимизация ингибиторов кальциневрина

\* Хроническое отторжение трансплантата почки в настоящее время не рассматривается как единая нозологическая форма. Очередной пересмотр классификации рабочей группой экспертов (Banff 2007) предполагает выделение хронического отторжения, опосредованного антителами, и «тубулярную атрофию с интерстициальным фиброзом».

#### 11.1.1. Сверхострое отторжение

Сверхострое отторжение наблюдается непосредственно после трансплантации (в первые минуты-часы) у реципиентов с предсуществующими донор-специфическими комплемент-фиксирующими антителами, обычно относящимися к системе АВ0 или HLA. При перфузии трансплантата кровью реципиента эти антитела связываются с эндотелиальными клетками, активируя комплемент и фагоциты, что приводит к повреждению эндотелиоцитов, агрегации тромбоцитов и быстрому развитию артериальных или венозных тромбозов с последующими инфарктами трансплантата. Однажды начавшись, этот процесс не поддается лечению и закономерно приводит к потере трансплантата. Исторически первые попытки трансплантации проводились между донорами и реципиентами с различными группами крови и приводили к частому развитию сверхострого отторжения и быстрой потере трансплантата. В настоящее время такие реакции редки и обычно встречаются только при ошибках в проведении теста cross-match или определении группы крови.



### 11.1.2. Острое клеточное отторжение

Наиболее частым типом отторжения трансплантата почки является острое клеточное отторжение, наблюдающееся в 20-25% случаев всех трансплантаций почки, обычно в первые 6 мес после операции. Любое ухудшение функции трансплантата требует проведения УЗИ для исключения обструкции мочевых путей, анализа мочи для исключения инфекции, определения концентрации ингибиторов кальциневрина для исключения токсичности. Если эти причины исключены, необходимо проведение биопсии трансплантата.

При гистологическом исследовании необходима оценка изменений в ткани почки по классификации Banff (табл. 11.2). Это набор рекомендаций, разработанный Международным сообществом патологов-экспертов в области трансплантации органов, которые используются в канадском городе Banff. При остром клеточном отторжении повреждаются в первую очередь собирательные канальцы и интерстиций, а при более тяжелом поражении - сосуды интерстиция почки.

Лечение острого клеточного отторжения подразумевает назначение метилпреднизолона в высоких дозах (500-1000 мг) внутривенно на протяжении 3 дней. Поддерживающую иммуносупрессивную терапию также увеличивают с целью предотвращения повторных эпизодов острого клеточного отторжения. В большинстве случаев (80-90%) острое клеточное отторжение уступает терапии ГК.

Таблица 11.2. Классификация Banff для различных видов острого отторжения почки

Стадия	Острое клеточное отторжение	Острое гуморальное отторжение
IA	Значительная инфильтрация интерстиция (>25% паренхимы) и умеренный тубулит	Минимальное воспаление по типу ОКН
IB	Значительная инфильтрация интерстиция (>25% паренхимы) и тяжелый тубулит	
IIA	Легкий или умеренный артериит с вовлечением интимы	Капиллярное и клубочковое воспаление (нейтрофилы) или тромбозы
IIB	Тяжелый артериит с вовлечением интимы	
III	Транслуминальный артериит и фибриноидные некрозы	

В случае отсутствия снижения креатинина сыворотки после введения ГК (стероид-резистентное острое клеточное отторжение) предпринимают попытки лечения препаратами, снижающими число лимфоцитов, например иммуноглобулином антиtimoцитарным. Иммуноглобулин антиtimoцитарный вызывает тяжелую лимфопению, и в течение 10-14 дней после его введения прием поддерживающих доз антипролиферативных препаратов (азатиоприна, микофенолатов) следует пропустить.

### 11.1.3. Острое гуморальное отторжение

Острое гуморальное отторжение встречается в 2-4% случаев трансплантаций почки. Диагностика острого гуморального отторжения основывается на:

- снижении функции трансплантата;
- присутствии донор-специфических антител к HLA;

- присутствии цитотоксических клеток в перитубулярных капиллярах при исследовании биоптатов;
- обнаружении характерных острых повреждений (например, капилляритов) в биоптате трансплантированной почки.

Недавно установлено, что не связанные с HLA антитела, включая антитела к 1-му типу рецепторов ангиотензина II, также могут являться участниками острого гуморального отторжения.

В основе лечения острого гуморального отторжения лежит удаление циркулирующих антител посредством плазмообмена или иммуноадсорбции, а также предотвращение развития связанного с антителами воспаления путем назначения ГК, снижения числа лимфоцитов с помощью введения иммуноглобулина антилимфоцитарного.

Альтернативой удалению антител является блокада вызванного ими повреждения трансплантата. Экулизумаб - моноклональные антитела против C5 компонента комплемента, эффективно применяется для предотвращения опосредованного комплементом лизиса эритроцитов в лечении пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Даже при успешном лечении острое гуморальное отторжение может привести к развитию хронического повреждения трансплантата почки, поэтому оно является не менее серьезным осложнением, чем острое клеточное отторжение.

#### 11.1.4. Хроническая дисфункция трансплантата почки

Хроническое прогрессирующее снижение функции трансплантата почки, начинающееся спустя месяцы или годы после трансплантации, может иметь множество причин как иммунологического, так и неиммунологического характера. Ранее для описания этого процесса применялись термины «хроническое отторжение почечного трансплантата» и «хроническая нефропатия трансплантата». Согласно действующей классификации Banff, предусматривается различие между хроническим антителоопосредованным (гуморальным) отторжением, которое подтверждается наличием изменений сосудов и фиксацией цитотоксических клеток в биоптате почки при наличии донор-специфических антител, и интерстициальным фиброзом с атрофией канальцев, который может быть вызван значительным числом факторов (таких, например, как артериальная гипертензия, нефротоксичность ингибиторов кальциневрина).

##### 11.1.4.1. Неиммунологическая хроническая дисфункция трансплантата почки

###### • Преренальные причины:

- атероматозная болезнь сосудов;
- гипертензия (у донора и/или реципиента).

###### • Ренальные причины:

- нефротоксичность ингибиторов кальциневрина;
- нефропатия, вызванная полиомавирусом человека;
- возвратный пиелонефрит;
- диабетическая нефропатия.

###### • Постренальные причины:

- обструкция мочеточника;
- обструкция мочевыводящих путей ниже уровня мочевого пузыря.

Многие из этих факторов относятся к числу корригируемых, что делает важным уточнение их роли в развитии хронической нефропатии трансплантата.

Для исключения иммунологических причин хронической дисфункции трансплантата показано выполнение биопсии почки. Часто могут быть обнаружены интерстициальный фиброз и атрофия канальцев, которые подразделяют на три степени в зависимости от вовлеченности коркового слоя:

- 1-я степень (легкая) - вовлечено менее 25% коры;
- 2-я степень (средней тяжести) - вовлечено 25-50% коры;
- 3-я степень (тяжелая) - вовлечено более 50% коры.

В дополнение к фиброзу интерстиция и атрофии канальцев часто выявляют повреждение сосудов (утолщение интимы и гломерулосклероз). Более специфическими признаками нефротоксичности ингибиторов кальциневрина являются вакуолизация клеток эпителия канальцев, гиалиноз сосудов и тромботическая микроангиопатия.

Лечение неиммунологической дисфункции трансплантата зависит от ее причины. При стенозе артерий проводят эндоваскулярную ангиопластику. Обструкция мочевыводящих путей в зависимости от локализации требует катетеризации или стентирования, в ряде случаев - хирургического вмешательства. К мерам общего характера относятся тщательный контроль АД; борьба с протеинурией назначением ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокатора рецепторов ангиотензина; коррекция анемии и остеопении. При подозрении на нефротоксичность ингибиторов кальциневрина дозу этих препаратов следует уменьшить или полностью исключить их из схемы иммуносупрессии, заменив сиролимусом или эверолимусом.

#### 11.1.4.2. Иммунологическая хроническая дисфункция трансплантата почки

К причинам иммунологической хронической дисфункции трансплантата почки относят:

- хроническое гуморальное отторжение;
- субклинические случаи острого клеточного отторжения или острого гуморального отторжения;
- ГН трансплантата.

Для правильной диагностики этих состояний необходимо тщательно собрать анамнез, включая уточнение причины, приведшей к трансплантации (склонен ли рецидивировать ГН, например фокально-сегментарный гломерулосклероз, или IgA-нефропатия); приверженность пациента к иммуносупрессивной терапии; степень несовместимости по HLA. Следует уточнить, имели ли место эпизоды острого отторжения, особенно устойчивого к ГК, или острого гуморального отторжения.

Определяют наличие донор-специфических антител, проводят биопсию почки. Хроническое гуморальное отторжение подтверждают наличием диффузной фиксации цитотоксических клеток и многослойностью базальной мембраны в околоканальцевых капиллярах; многослойностью базальной мембраны, а также двойным контуром периферических петель капилляров.

Не существует эффективного лечения хронического гуморального отторжения. Может оказаться полезной конверсия иммуносупрессии с включением в комплекс лечения такролимуса и микофенолатов. Прогноз у таких больных остается серьезным, потеря трансплантата в течение 5 лет наблюдается у половины из них.

Возвратный ГН также плохо поддается терапии, исключая фокально-сегментарный гломерулосклероз и атипичный (без диареи) гемолитико-уремический синдром, которые могут уступить лечению плазмообменом или экулизумабом.

## 11.2. ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ

Так же как и при трансплантации почки, при трансплантации печени выделяют три варианта отторжения: сверхострое (обычно опосредуется антителами), острое клеточное и хроническое (дуктопеническое).

Сверхострое отторжение встречается редко (менее чем в 0,1% наблюдений), в основном при трансплантации иногруппной печени (несовместимой по АВ0). Сверхострое отторжение развивается в первые дни после трансплантации и проявляется острой печеночной недостаточностью, при этом обычно требуется экстренная ретрансплантация.

Острое клеточное отторжение различной степени выраженности наблюдается в 20-40% случаев в первые недели после трансплантации, но может развиваться и в сроки позже 90 дней. Поздние случаи острого клеточного отторжения обычно связаны с недостаточностью иммуносупрессии. Проявлениями острого клеточного отторжения могут быть субфебрилитет, тянущие боли в правом подреберье, эозинофилия периферической крови. Раннее острое клеточное отторжение обычно характеризуется холестатическим профилем изменения активности печеночных ферментов; в случаях позднего острого клеточного отторжения преобладает цитолиз. Гистологическими проявлениями острого клеточного отторжения являются воспалительное поражение желчных протоков, инфильтрация портальных трактов полиморфно-клеточными лейкоцитами, эозинофилами, бластами, а также венозный эндотелиит (табл. 11.3).

Таблица 11.3. Критерии Banff для оценки степени острого клеточного отторжения трансплантата печени

Категория	Критерии	Оценка, баллы
Портальное воспаление	Лимфоцитарная инфильтрация небольшого числа трактов	1
	Инфильтрация лимфоцитами и полиморфноядерными клетками большинства (всех) трактов	2
	Инфильтрация лимфоцитами и полиморфноядерными клетками большинства (всех) трактов с распространением на перипортальную паренхиму	3
Поражение желчных протоков	Небольшое число желчных протоков инфильтрировано воспалительными клетками; реактивные изменения легкой степени	1
	Большинство желчных протоков инфильтрировано воспалительными клетками с наличием дегенеративных изменений (вакуолизация, нарушение полярности, плеоморфизм)	2
	Те же проявления, с разрывами или дегенерацией базальной мембраны	3
Венозный эндотелиит	Субэндотелиальная лимфоцитарная инфильтрация нескольких печеночных (или воротных) венул	1
	Субэндотелиальная лимфоцитарная инфильтрация большинства	2

	печеночных (или воротных) венул	
	Субэндотелиальная лимфоцитарная инфильтрация большинства печеночных (или воротных) венул и перивенулярное воспаление умеренной/тяжелой степени, распространяющееся на3 близлежащую паренхиму и ассоциированное с некрозами перивенулярных гепатоцитов	

Общая сумма:

- нет острого клеточного отторжения - 0-2 балла;
- легкая степень острого клеточного отторжения - 3-5 баллов;
- средняя степень тяжести острого клеточного отторжения - 6-7 баллов;
- тяжелое острое клеточное отторжение - 8-9 баллов.

Раннее острое клеточное отторжение обычно хорошо поддается лечению «пульсами» ГК и существенно не влияет на последующую функцию трансплантата. Для лечения острого клеточного отторжения легкой и умеренной степени может оказаться достаточным увеличение дозы поддерживающей иммуносупрессии. Эпизоды позднего острого клеточного отторжения, тяжелые и резистентные к глюкокортикоидам случаи острого клеточного отторжения могут приводить к развитию дуктопении и потере трансплантата.

Хроническое (дуктопеническое) отторжение встречается менее часто (около 2% всех трансплантаций печени) и характеризуется прогрессирующей потерей желчных протоков. Термином «дуктопении» обычно описывают гистологическую картину, при которой число желчных протоков составляет менее половины от числа портальных трактов. Данный вариант отторжения трансплантата печени обычно плохо поддается терапии и может привести к потере трансплантата.

### 11.3. ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА СЕРДЦА

Сверхострое отторжение трансплантата сердца наблюдается очень редко. Низкая толерантность сердца к ишемии означает, что формальный тест на совместимость обычно не может быть проведен и следует полагаться на результаты фактической совместимости. В присутствии донор-специфических антител результаты трансплантации сердца хуже.

Симптомы острого отторжения обычно не выражены, первым проявлением может быть аритмия. По этой причине для своевременного распознавания острого отторжения трансплантата сердца необходима регулярная биопсия эндокарда. Большинство острых отторжений клеточные и уступают пульс-терапии высокими дозами ГК.

Васкулопатия пересаженного сердца является главной причиной потери трансплантата после первого года с момента операции (до 50% всех случаев течение 10 лет). Это осложнение проявляется ускоренным развитием атеросклероза, диффузно поражающего коронарные сосуды по всей окружности, что отличает эту форму болезни от классической ишемической болезни сердца, проявляющейся обычно отдельными эксцентрическими бляшками в крупных коронарных артериях.

Поскольку трансплантированное сердце денервировано, реципиент обычно не испытывает боли от прогрессирующей ишемии миокарда. Васкулопатия трансплантата может быть выявлена при рутинной коронарографии или впервые проявиться сердечной недостаточностью, аритмией, синкопальными эпизодами либо внезапной смертью реципиента. В последние годы для наблюдения за состоянием коронарных сосудов

используют внутрисосудистое УЗИ. Лечение васкулопатии трансплантата сердца должно быть превентивным. Необходимо корректировать СД, артериальную гипертензию, дислипидемию, полностью исключить курение табака. Имеются доказательства эффективности назначения ингибиторов пролиферативного сигнала (эверолимуса и сиролимуса) для предотвращения развития васкулопатии трансплантированного сердца.

#### 11.4. ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА ЛЕГКОГО

При классификации отторжения трансплантата легкого выделяют четыре категории: острое клеточное отторжение (категория А), воспаление дыхательных путей (категория В), хроническое отторжение (облитерирующий бронхиолит - категория С) и ускоренный стеноз сосудов трансплантата (категория D) (табл. 11.4).

Таблица 11.4. Виды и степени отторжения трансплантата легких (гистологическая классификация)

Категория	Степень	Значение	Проявления
А: Острое отторжение		Нет	Нормальная паренхима легких
		Минимальная	Небольшие периваскулярные мононуклеарные инфильтраты
		Легкая	Более частые, более выраженные периваскулярные инфильтраты, могут содержать примесь эозинофилов
		Умеренная	Плотные периваскулярные инфильтраты, распространяющиеся в интерстиций. Могут присутствовать эндотелиолит, эозинофилы и нейтрофилы
		Тяжелая	Диффузные периваскулярные, интерстициальные и внутрипросветные инфильтраты с повреждением паренхимы легких. Могут присутствовать нейтрофилы
В: Воспаление дыхательных путей		Нет	Нет признаков воспаления бронхов
	1R	Низкая степень	Нечастые, рассеянные или ограниченные одним слоем мононуклеары в подслизистом слое бронхов
	2R	Высокая степень	Более распространенные инфильтраты крупных или активированных лимфоцитов в подслизистом слое бронхов. Могут присутствовать эозинофилы и плазматические клетки
	X	Не поддается	Нет доступной для оценки ткани бронхов

		оценке	
--	--	--------	--

Окончание табл. 11.4

Категория	Степень	Значение	Проявления
С: Хроническое отторжение воздухоносных путей - облитерирующий бронхиолит		Отсутствует	
		Присутствует	Наблюдается картина облитерации воздухоносных путей фиброзной соединительной тканью
D: хроническое сосудистое отторжение - ускоренный склероз сосудов трансплантата		Не оценивается	Утолщение и фиброз интимы артерий и бедный клетками гиалиновый склероз вен. Для диагностики обычно требуется открытая биопсия

Острое отторжение трансплантата легких в первый год после операции наблюдается в 55% случаев. Оно может проявиться одышкой, кашлем с мокротой. Могут наблюдаться лихорадка, гипоксия и добавочные шумы при аускультации легких. Изменения функциональных тестов и рентгенологической картины при остром отторжении легких неспецифичны. Главным методом диагностики отторжения трансплантата легких является бронхоскопия с трансбронхиальной биопсией, при которой выявляют периваскулярную инфильтрацию моноуклярными лейкоцитами.

Главным проявлением хронического отторжения трансплантата легкого является облитерирующий бронхиолит. Он характеризуется нарастающей одышкой, ухудшением результатов функциональных легочных проб (объем форсированного выдоха за 1 мин, форсированная жизненная емкость легких) и картиной обструкции, расширения бронхов с участками задержки воздуха при проведении КТ с высоким разрешением. При биопсии выявляют облитерирующий бронхиолит с утратой эпителия бронхов и наличием грануляционной ткани, суживающей и/или закупоривающей просвет мелких бронхов. Болезнь может развиваться постепенно или быстро и даже внезапно. К факторам риска относят любые повреждения легких, предшествующую первичную дисфункцию трансплантата, повторные эпизоды острого отторжения, вирусные инфекции (например, ЦМВ), бактериальные инфекции и выраженный желудочно-пищеводный рефлюкс с забросом содержимого желудка в трахею и бронхи.

#### Контрольные вопросы

1. Что такое отторжение трансплантированного органа, какие принципы лежат в основе современных классификаций отторжений?
2. В диагностике каких видов отторжения преобладающее место занимает иммунологическое исследование, каких - гистологическое исследование трансплантата?
3. Почему важно разграничивать клеточное и гуморальное отторжение почки? Каковы принципы лечения этих состояний?
4. Что лежит в основе хронической дисфункции трансплантата почки?
5. Перечислите основные гистологические критерии, лежащие в основе диагностики острого клеточного отторжения печени. С какими состояниями необходимо проводить дифференциальный диагноз острого клеточного отторжения печени?

6. Что такое «дуктопения»? Почему, на ваш взгляд, при остром отторжении печени страдают главным образом гепатоциты, а при хроническом - клетки протокового эпителия?

7. Какова главная причина потери трансплантированного сердца? Чем васкулопатия трансплантата сердца отличается от ишемической болезни сердца?

8. Что является главным инструментальным методом диагностики отторжения легких? Каковы клинические и гистологические проявления облитерирующего бронхиолита?

9. Как полуколичественная оценка гистологических изменений в трансплантированном органе влияет на терапию? Поясните ваш ответ на примере трансплантированной почки, печени, легких.

10. Какой орган, на ваш взгляд, наименее чувствителен к последствиям острого клеточного отторжения, чувствительного к ГК?

## ГЛАВА 12. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

### 12.1. РЕЖИМЫ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

После пересадки органов иммунная система реципиента распознает их как чужие благодаря различиям в поверхностных маркерах клеток донора и реципиента, таких как молекулы главного комплекса тканевой совместимости. Иммунный ответ реципиента может привести к потере трансплантата, если не применять препараты, направленные на его подавление, - иммуносупрессанты.

В течение раннего посттрансплантационного периода риск развития отторжения наиболее высокий, что требует интенсивного подавления иммунного ответа хозяина. Применяемая в этот период иммуносупрессивная терапия носит название вводной, включает назначение препаратов внутривенно и подкожно. Наиболее часто в качестве вводной иммуносупрессии используют внутривенное введение комбинации ГК и биологических препаратов. В некоторых центрах трансплантации (в частности, в США) применяют антитела, приводящие к снижению числа лимфоцитов, такие как иммуноглобулин антиtimoцитарный или моноклональные антитела (алемтузумаб). В России и большинстве стран Европы чаще применяются анти-CD25 моноклональные антитела (базиликсимаб).

В раннем и отдаленном посттрансплантационном периодах реципиенты органов требуют также применения *поддерживающей* иммуносупрессивной терапии, которая должна быть пожизненной. Препараты, применяемые для поддержания иммуносупрессии, назначаются внутрь. Часто применяют комбинацию преднизолона (в постепенно снижающихся дозах), ингибитора кальциневрина (циклоsporин или такролимус) и антипролиферативного препарата (азатиоприн или препарат микофеноловой кислоты). При развитии отторжения требуется усиление иммуносупрессии, включающее назначение ГК внутривенно. Сегодня не существует единых унифицированных стандартов иммуносупрессивной терапии, рекомендованных международными врачебными сообществами.

Врачи каждого центра трансплантации определяют режим иммуносупрессии для конкретного пациента, исходя из принятого в их центре протокола, основываясь на соотношении риска развития отторжения пересаженного органа и риска побочных эффектов иммуносупрессивной терапии.

## ГЛАВА 12. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

### 12.1.1. Биологические препараты



Поликлональные антитела, такие как антиtimoцитарный и антилимфоцитарный глобулин, готовят из сыворотки крови кроликов или лошадей, предварительно иммунизированных тимоцитами или лимфоцитами человека. Несмотря на то что фракцию иммуноглобулинов G тщательно очищают, она содержит антитела не только к лимфоцитам, но также к тромбоцитам и эритроцитам. Необходимо учитывать, что антиtimoцитарный глобулин и антилимфоцитарный глобулин - полностью чужеродные белки для организма реципиента, и их введение приводит к появлению нейтрализующих антител, что не позволяет использовать эти препараты повторно. Отсутствие специфичности и развитие реакции на первую дозу (так называемый «синдром высвобождения цитокинов»), приводящие к лизису лимфоцитов у 80% реципиентов, позволяют однократно использовать иммуноглобулин антиtimoцитарный для лечения отторжения, резистентного к ГК.

Моноклональные антитела происходят из одного клона плазмочитов и, следовательно, специфичны. Первыми моноклональными антителами, применявшимися при трансплантации, были анти-CD3 антитела Муромонаб-CD3. Хотя действие этих антител было направлено только против Т-клеток, у больных по-прежнему развивался синдром высвобождения цитокинов. Для человека анти-CD3 антитела Муромонаб-CD3 полностью чужеродны, и нейтрализующие антитела ограничивают их повторное применение. Новые моноклональные антитела являются химерическими, то есть включают в себя вариабельные участки мышиных и константные участки (Fc) человеческих иммуноглобулинов (такие как базиликсимаб). Существуют моноклональные антитела, которые более сильно «очеловечены» и включают в себя лишь небольшой чужеродный гипервариабельный (Fab) фрагмент, имеющий крысиное происхождение (алемтузумаб). Номенклатура моноклональных антител позволяет определить их происхождение. Согласно этой номенклатуре, название химерических моноклональных антител включает суффикс «кси-», а «очеловеченных» - суффикс «зу-». Все моноклональные антитела имеют окончание «маб».

Альтернативой моноклональным антителам являются рекомбинантные (гибридные) белки, в которых фрагмент Fc иммуноглобулина (IgG1) человека соединяется с человеческим растворимым рецептором или лигандом молекулы-мишени. К препаратам данного класса можно отнести белатацепт (измененный CTLA-4 рекомбинантный белок), который призван заменить ингибиторы кальциневрина в схемах поддерживающей иммуносупрессивной терапии.

## ГЛАВА 12. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

### 12.1.2. Воздействие на Т-клетки

К наиболее частым формам отторжения, наблюдающимся в 15-20% трансплантаций, относится острое клеточное отторжение, которое опосредуется Т-клетками. Острое клеточное отторжение гистологически характеризуется лимфоцитарной инфильтрацией трансплантата, преимущественно цитотоксическими (CD8) клетками. Активированные Т-клетки вырабатывают значительное количество цитокинов, прежде всего интерлейкин-2, который в последующем приводит к активации и пролиферации как Т-, так и В-клеток. Таким образом, действие иммуносупрессивных препаратов в первую очередь направлено на предотвращение активации Т-клеток через четыре основных механизма.

### 12.1.3. Снижение числа лимфоцитов

Снижение числа лимфоцитов достигается использованием биологических препаратов, таких как полиили моноклональные антитела, механизм действия которых описан выше. Назначение алемтузумаба приводит к быстрому и стойкому снижению

числа как Т-, так и В-лимфоцитов. Препарат применяют для вводной иммуносупрессии, что позволяет обеспечить поддерживающую иммуносупрессию без применения ГК.

#### 12.1.4. Прерывание активации Т-клеток посредством блокады ко-стимуляции

Когда Т-клетки активируются через антиген-представляющие клетки, для их полной активации требуются два сигнала. Во-первых, рецептор Т-клеток должен распознать и связать свой специфический антиген. Второй сигнал опосредуется сцепкой пар молекул ко-стимуляции, представленных на поверхности Т-клеток и антиген-представляющих клеток, например CD28 (Т-клетки) и В7 (известных также как CD80/CD86, обнаруженные на антиген-представляющих клетках).

Наиболее эффективным препаратом из данной группы является белатацепт (LEA29Y) - рекомбинантный белок, который предотвращает отторжение трансплантата почки у человека и применяется для поддерживающей иммуносупрессии.

### ГЛАВА 12. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

#### 12.1.5. Блокада цитокинов

Интерлейкин-2 является сильным активатором и пролиферативным цитокином для Т-клеток. Существует большое число препаратов, действие которых направлено на подавление синтеза интерлейкина-2, связывание его с рецептором на поверхности клеток или передачей сигнала после связи с рецептором.

#### 12.1.6. Подавление синтеза цитокинов

Представление антигена Т-клетками запускает кальций-зависимый внутриклеточный сигнальный каскад, который приводит к активации фосфатазы кальциневрина. Ингибиторы кальциневрина являются на сегодняшний день главными компонентами большинства режимов поддерживающей иммуносупрессии. Подбор дозы ингибиторов кальциневрина основывается на определении концентрации их в крови непосредственно перед приемом следующей дозы. Ингибиторы кальциневрина циклоспорин и такролимус являются субстратами субъединицы цитохрома 3А4, и на их концентрацию в крови могут влиять различные препараты, являющиеся индукторами или ингибиторами этой субъединицы цитохрома. Циклоспорин всасывается преимущественно в проксимальных отделах тощей кишки. Его всасывание нарушается при отсутствии желчи, например при отведении ее по Т-образному дренажу при холедохостомии. Такролимус всасывается в двенадцатиперстной и тощей кишке, на его всасывание присутствие желчи не влияет. Биодоступность такролимуса, в отличие от циклоспорина, увеличивается при диарее, ухудшении функции почек и печени. Биодоступность такролимуса в зависимости от дозы уменьшается при одновременном назначении ГК. ГК обладают противовоспалительным действием, в том числе они подавляют синтез простагландинов, препятствуют высвобождению гистамина и брадикинина и снижают выработку некоторых провоспалительных цитокинов. ГК широко применяются и до сих пор являются одним из компонентов иммуносупрессивных режимов во многих центрах трансплантации. Кроме того, ГК в высоких дозах (500-1000 мг) внутривенно применяют для лечения острого клеточного отторжения (так называемая «пульс-терапия»).

### ГЛАВА 12. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

#### 12.1.7. Нарушение связывания интерлейкина-2 с рецептором

Воздействие интерлейкина-2 на Т-клетки во многом зависит от связывания его с рецептором на поверхности клетки. Блокада рецептора интерлейкина-2 через воздействие на  $\alpha$ -цепь приводит к глубокому подавлению пролиферации Т-клеток. Один из таких препаратов - анти-CD25 мАТ (базиликсимаб) широко применяется в качестве препарата для вводной иммуносупрессии.

#### 12.1.8. Подавление передачи сигнала

Сиролимус (рапамицин<sup>69</sup>) и эверолимус соединяются с FK506-связывающим белком, и получающийся в результате этого взаимодействия комплекс подавляет внутриклеточную киназу - мишень рапамицина в клетках млекопитающих. Эта мишень важна для большого числа сигнальных путей, включая пути передачи сигнала от активированного рецептора интерлейкина-2. Таким образом, подавление мишени рапамицина в клетках млекопитающих блокирует как активацию, так и пролиферацию Т-клеток, вмешиваясь в цикл деления клетки.

#### 12.1.9. Подавление синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты

Для пролиферации лимфоцитов необходим синтез новой ДНК, предшествующий делению клетки. Соответственно средства, подавляющие синтез ДНК, действуют как иммуносупрессанты.

Азатиоприн является пролекарством, которое превращается в организме в 6-меркаптопурин. Этот препарат был впервые применен в начале 60-х годов прошлого века при трансплантации почки и продолжает применяться до настоящего времени во многих центрах трансплантации как один из компонентов поддерживающей иммуносупрессии. Главным неудобством применения азатиоприна является неизбирательное подавление деятельности костного мозга.

Микофенолата мофетил и микофенолат натрия<sup>69</sup> также являются пролекарствами, превращающимися в печени в микофеноловую кислоту. Микофеноловая кислота является неконкурентным обратимым ингибитором дегидрогеназы инозина монофосфата - фермента, контролирующего уровень синтеза монофосфата гуанина, одного из звеньев в синтезе пуринов. Большинство клеток могут генерировать гуанозиновые нуклеотиды через два различных пути, с участием дегидрогеназы инозина монофосфата или через запасной путь. В лимфоцитах этот запасной путь отсутствует, таким образом, микофеноловая кислота избирательно воздействует на лимфоциты, сохраняя остальные клетки. Поэтому препараты микофеноловой кислоты применяются в качестве одного из компонентов поддерживающей иммуносупрессии во многих центрах трансплантации.

## ГЛАВА 12. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

### 12.2. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

Побочные эффекты, развивающиеся при применении иммуносупрессантов, могут быть присущи всей группе этих препаратов и связаны собственно с угнетением иммунитета (повышением чувствительности к инфекции и предрасположенности к развитию онкологических заболеваний) или носят специфический, присущий конкретным препаратам характер (табл. 12.1).

Таблица 12.1. Побочное действие иммуносупрессивных препаратов

Побочное действие	Сиролимус	Циклоспорин	Такролимус	Микофеноловая кислота	Азатиоприн	Глюкокортикоиды
Нефротоксичность	-	++	++	-	-	-
Артериальная гипертензия	-	+	+	-	-	+
Дислипидемия	++ +	++	+	-	-	+

Сахарный диабет	-	+	++	-	-	++
Гиперурикемия	-	+	+	-	-	-
Нейротоксичность	-	++	++	-	-	+
Анемия	+	-	-	+	+	-
Лейкопения	+	-	-	+	+	-
Тромбоцитопения	+	-	-	+	+	-
Болезни кожи и десен	+	++	-	-	-	+
Остеопороз	-	+	+	-	-	++
Нарушение деятельности желудочно-кишечного тракта	+			++	-	-

### 12.3. ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Высокие дозы ГК (обычно это метилпреднизолон) используют внутривенно для вводимой иммуносупрессии и лечения острого клеточного отторжения. Внутрь ГК (чаще преднизолон) назначают для поддержания иммуносупрессии. Длительное применение ГК приводит к значительному числу побочных эффектов:

- истончению и ранимости кожи;
- увеличению массы тела с преимущественно центральным расположением жировой клетчатки и стриями на животе;
- проксимальной миопатии;
- остеопорозу;
- аваскулярным некрозам;
- нарушению толерантности к углеводам/ СД;
- артериальной гипертензии;
- эрозиям и язвам слизистой желудочно-кишечного тракта.

Эти побочные явления могут быть минимизированы быстрым снижением дозы ГК после трансплантации и применением препаратов, подавляющих выработку соляной кислоты в желудке, а также кальция, витамина D<sub>3</sub>.

### 12.4. ИНГИБИТОРЫ КАЛЬЦИНЕВРИНА

Главным побочным действием ингибиторов кальциневрина является нефротоксичность. К другим побочным действиям относится нейротоксичность (зависимые от дозы препарата тремор, судороги). Специфическими побочными

действиями циклоспорина являются гирсутизм, гиперплазия десен. Прием такролимуса может приводить к нарушению толерантности к углеводам. Лечение такролимусом по сравнению с циклоспорином в 3 раза повышает риск развития СД у больных после трансплантации солидных органов.

## ГЛАВА 12. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

### 12.5. АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Азатиоприн подавляет синтез пуринов и, следовательно, ДНК, предотвращая деление клеток. Связанные с этим побочные действия включают подавление кроветворения, приводящее к панцитопении или изолированной лейкопении. Применение микофеноловой кислоты также может привести к развитию лейкопении, особенно при одновременном назначении ганцикловира. Другим важным побочным действием препаратов микофеноловой кислоты является диарея.

### 12.6. ИНГИБИТОРЫ МИШЕНИ РАПАМИЦИНА В КЛЕТКАХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Действие сиролимуса и эверолимуса не ограничивается иммунной системой, поскольку мишень рапамицина в клетках млекопитающих является важным для передачи сигнала белком в большинстве клеток организма. Побочные действия этих препаратов включают дислипидемию, кожные высыпания, нарушение заживления ран и повышенный риск появления лимфоцел. Лечение сиролимусом и эверолимусом также может привести к развитию протеинурии, афтозного стоматита.

### 12.7. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Биологические препараты обычно назначают внутривенно, и те из них, которые вызывают массивную гибель клеток (иммуноглобулин антитимоцитарный, алемтузумаб), приводят к появлению реакции на первую дозу (синдром высвобождения цитокинов) различной степени тяжести. Это действие может быть смягчено предварительным назначением ГК или антигистаминных средств. Биологические препараты обладают различной степенью чужеродности и могут инициировать иммунный ответ. Появление нейтрализующих антител не только препятствует повторному применению таких препаратов, но и предрасполагает к развитию анафилактических реакций при их повторном назначении. Применение иммуноглобулина антитимоцитарного приводит к глубокой иммуносупрессии и ассоциировано с повышенной частотой ЦМВ-инфекции, а также развитием посттрансплантационной лимфомы. Базиликсимаб и даклизумаб имеют очень хороший профиль безопасности. Применение алемтузумаба связано с увеличением риска развития аутоиммунных болезней, опосредованных антителами (например, иммунной тромбоцитопении, гемолитической анемии).

## ГЛАВА 12. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

### 12.8. ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Прием иммуносупрессивных препаратов приводит к увеличению подверженности реципиентов к развитию инфекционных осложнений. Поскольку основное действие иммуносупрессантов направлено на Т-лимфоциты, спектр инфекционных осложнений у больных, перенесших трансплантацию солидных органов, похож на таковой у больных с синдромом приобретенного иммунодефицита. К серьезным оппортунистическим инфекциям относятся ЦМВ и пневмоцистная инфекция. Применение иммуноглобулина антитимоцитарного сопряжено с более высоким риском инфекционных осложнений, чем применение анти-CD25 моноклональных антител.

#### 12.8.1. Вирусные инфекции

Иммуносупрессия приводит к реактивации большого числа латентных инфекций, включая ЦМВ, вирус ветряной оспы/опоясывающего лишая, вирус простого герпеса,

вирус Эпштейна-Барр и полиомавирус человека, а также увеличивает тяжесть болезни в случае первичной инфекции одним из этих вирусов, вплоть до угрозы жизни и потери трансплантата.

ЦМВ - вирус герпеса гамма, вызывает развитие одной из наиболее частых инфекций, наблюдающихся после трансплантации органов. Развитие инфекции ЦМВ возможно также вследствие первичного заражения через трансплантируемые органы. Клинические проявления ЦМВ можно расценить как прямые и непрямые. К первым относят лихорадку, слабость, угнетение костномозгового кроветворения. Комплекс этих проявлений принято называть ЦМВ-синдромом. Более тяжелыми проявлениями инфекции ЦМВ являются вовлечение внутренних органов, прежде всего трансплантата, органов желудочно-кишечного тракта, глаз (ретинит). К непрямым проявлениям инфекции ЦМВ относят увеличение частоты отторжений трансплантата, дальнейшее усиление иммуносупрессии, способствующее развитию оппортунистических бактериальных, грибковых, вирусных инфекций, ускорение прогрессирования гепатита С, а также развитие посттрансплантационной лимфомы. Диагноз активной инфекции ЦМВ основывается на обнаружении ДНК вируса в крови или моче. Препаратом выбора для лечения инфекции ЦМВ является ганцикловир, вводимый внутривенно, или его пролекарство - валганцикловир, принимаемый внутрь.

## ГЛАВА 12. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Ветряной оспой переболевают в детском возрасте 80-90% населения. Вирус ветряной оспы сохраняется в латентном состоянии в дорсальных ганглиях корешков спинномозговых нервов и может вновь активироваться после трансплантации. К важнейшим клиническим проявлениям относят болезненную везикулярную сыпь, распространяющуюся по ходу дерматомов. Также 80-90% взрослого населения являются латентными носителями вируса простого герпеса 1-го типа. Реактивация инфекции вирусом простого герпеса после трансплантации приводит к развитию болезненных язв на губах, может вызвать энцефалит и поражения желудочно-кишечного тракта. Инфекция вирусом простого герпеса 2-го типа встречается менее часто и приводит к развитию пузырьковой сыпи и изъязвлений на слизистой половых органов. Для лечения применяют ацикловир.

Более 90% взрослых имеют признаки перенесенной инфекции вируса Эпштейна-Барр (в крови выявляются антитела к вирусу Эпштейна-Барр - IgG). Вирус сохраняется в латентном состоянии в В-лимфоцитах. Особенно тяжело протекает после трансплантации первичная инфекция (инфекционный мононуклеоз). С вирусами Эпштейна-Барр связывают развитие посттрансплантационной лимфомы.

Полиомавирус человека - двухцепочечный, содержащий ДНК-вирус, принадлежащий к семейству *Polyomaviridae*. Полиомавирус человека широко распространен в человеческой популяции. Первичное инфицирование им происходит в раннем детстве. От 70 до 90% населения имеют свидетельства перенесенной инфекции. Первичная инфекция обычно бессимптомна, но вирус сохраняется в латентном состоянии в органах мочевой и половой системы. Реактивация особенно опасна у реципиентов трансплантата почки (виремия полиомавирусом человека наблюдается у 10-20% реципиентов в течение первого года после трансплантации). Около половины из них имеют гистологические признаки нефропатии, связанной с полиомавирусом человека. К клиническим проявлениям нефропатии, связанной с полиомавирусом человека, относится снижение функции трансплантированной почки. Диагноз устанавливают при биопсии. К типичным признакам относят интерстициальное воспаление с последующим развитием интерстициального фиброза и атрофии эпителия канальцев. Биоптат следует подвергать обработке совместно с SV40 антителами, которые «прокрашивают» полиомавирусом человека в ядрах зараженных клеток. Инфекция, вызванная полиомавирусом человека,

также ассоциируется с развитием стеноза мочеточника. Главный фактор риска развития нефропатии, связанной с полиомавирусом человека, - интенсивная иммуносупрессия. Специфической противовирусной терапии не существует. Главная стратегия терапии - минимизация иммуносупрессии.

## ГЛАВА 12. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

### 12.8.2. Грибковые инфекции

*Candida albicans* является распространенным микроорганизмом, который обнаруживают на коже, слизистых оболочках половых органов и органов желудочно-кишечного тракта. На фоне иммуносупрессии наблюдается развитие симптомов инфекции, включая кандидозный стоматит, фарингит и эзофагит. Кандидозная инфекция может сохраняться на катетерах для гемодиализа и перитонеального диализа. В редких случаях развиваются инвазивная грибковая болезнь и фунгемия. Во многих центрах принято проводить профилактику в первые 4-6 нед после трансплантации, для лечения применяют флуконазол, каспофунгин или амфотерицин В.

*Pneumocystis jiroveci* - повсеместно распространенный грибок, который вызывает пневмонит у каждого третьего из пациентов с пересаженными органами, если не проводится соответствующая профилактика. Заболевание проявляется сухим кашлем, одышкой при возможной нормальной сатурации кислородом в покое, но быстрым развитием гипоксии при небольшой физической нагрузке. Диагноз основывается на результатах исследования промывной бронхоальвеолярной жидкости или трансбронхиальной биопсии. Лечение проводят ко-тримоксазолом. В большинстве центров трансплантации принята 6-месячная профилактика пневмоцистной инфекции после трансплантации.

*Aspergillus fumigatus* - наиболее часто встречающийся возбудитель аспергиллеза после трансплантации органов. Заражение происходит воздушно-капельным путем, при вдыхании спор грибка. Может вызвать поражение легких (часто - кавернозное), формирует узлы с прорастанием стенки сосуда. Инфекция способна распространяться и поражать сердце, почки, головной мозг, прогноз в этих случаях крайне неблагоприятен. Диагноз аспергиллеза основывается на выявлении гиф гриба в бронхоальвеолярном лаваже. Для лечения применяют внутривенное введение амфотерицина В, вориконазола или каспофунгина.

*Cryptococcus neoformans* может вызывать заболевание легких и менингит. Диагноз основывается на окраске «индийской тушью» спинномозговой жидкости или на серологических исследованиях. Лечение проводят внутривенным введением амфотерицина В и флуцитозина.

## ГЛАВА 12. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

### 12.8.3. Протозойные инфекции

Инфекция *Toxoplasma gondii* - наиболее часто встречающийся протозооз после трансплантации органов. Заражение происходит при употреблении мяса, зараженного цистами. Токсоплазмоз вызывает повреждения головного мозга и энцефалит. Для лечения применяют пириметамин и сульфадиазин.

### 12.8.4. Бактериальные инфекции

Наиболее рано после трансплантации органов развиваются бактериальные осложнения, связанные с самой операцией. Это инфекция раны (обычно вызванная стафилококками), мочевых путей (кишечная палочка) и легких (пневмококки и атипичные микроорганизмы). Катетеры, применяемые для гемодиализа или перитонеального диализа, также могут быть инфицированы периоперационно.

К более поздним проблемам относятся инфекции легких, синуситы, абсцессы зубов и эндокардиты, которые могут быть вызваны менее ожидаемыми микроорганизмами, такими как нокардии и листерии. Серьезной проблемой для пациентов, нуждающихся в повторных госпитализациях, являются внутрибольничные инфекции (золотистый стафилококк, устойчивый к метициллину; энтерококк, устойчивый к ванкомицину; *Clostridium difficile*).

Под воздействием иммуносупрессии может активироваться латентная туберкулезная инфекция. Пациентам с риском реактивации первичной туберкулезной инфекции следует назначать профилактическое лечение с момента трансплантации.

## 12.9. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВОООБРАЗОВАНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Одним из серьезных осложнений длительной иммуносупрессии является риск развития злокачественных новообразований. В этом особенно большую роль играют онковирусы, такие как вирус папилломы человека и вирус Эпштейна-Барр. Кроме того, иммуносупрессивные препараты подавляют иммунный надзор за опухолевым процессом, усиливают действие других канцерогенов (например, ультрафиолетового излучения), а некоторые вещества непосредственно способствуют развитию и/или прогрессированию злокачественных опухолей. Так, циклоспорин стимулирует рост сосудов опухоли, что связано с действием фактора роста эндотелия сосудов, и увеличивает выработку фактора роста опухоли-β.

### ГЛАВА 12. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Частота развития злокачественных опухолей у реципиентов пересаженных органов превышает таковую в общей популяции по крайней мере в 2 раза. Формы рака кожи наблюдаются в 15-200 раз чаще (в зависимости от степени и длительности инсоляции).

К факторам риска развития злокачественных опухолей, помимо воздействия ультрафиолетовых лучей, относятся:

- предшествующий прием иммуносупрессантов для лечения болезни, приведшей к трансплантации (лечение васкулита или волчаночного нефрита циклофосфамидом увеличивает риск рака мочевого пузыря и лимфомы);
- длительная уремия;
- хроническая инфекция вирусами гепатита В и С увеличивает риск развития ГЦР.

#### 12.9.1. Посттрансплантационная лимфома

Посттрансплантационная лимфома является наиболее частой злокачественной болезнью, наблюдающейся у детей после пересадки органов, и второй по частоте у взрослых реципиентов (развивается у 2% взрослых реципиентов печени и почки). Большинство случаев посттрансплантационной лимфомы связаны с вирусом Эпштейна-Барр. Первичная инфекция вирусом Эпштейна-Барр у иммунокомпетентных пациентов приводит к развитию инфекционного мононуклеоза. Вирус в последующем сохраняется в латентном состоянии в В-лимфоцитах. В тех случаях, когда первичная инфекция Эпштейна-Барр наблюдается у трансплантированных пациентов (получивших орган от серопозитивных по антителам к вирусу Эпштейна-Барр доноров), может развиваться тяжело протекающий мононуклеоз, а в некоторых случаях агрессивная лимфома. Дети чаще являются серонегативными по антителам к вирусу Эпштейна-Барр, что обуславливает более частое развитие лимфомы в педиатрической популяции. Половину всех случаев лимфомы диагностируют в первые 2 года после трансплантации. Болезнь проявляется локальной симптоматикой, связанной с пораженным органом, и общими симптомами, включающими лихорадку, потерю массы тела, потливость по ночам. Диагноз



подтверждают с помощью биопсии, которая позволяет отнести лимфопролиферацию к одной из трех категорий по степени злокачественности.

1. Диффузная В-клеточная гиперплазия: Эпстайна-Барр положительная, нормальная лимфоидная архитектура.

2. Полиморфная лимфома, обычно Эпстайна-Барр положительная, полиморфные атипичные лимфоциты нарушают архитектуру лимфоидной ткани.

3. Мономорфная лимфома, часто Эпстайна-Барр отрицательная, высокая степень злокачественности, В- или Т-клеточная.

## ГЛАВА 12. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Лечение зависит от типа/тяжести болезни и включает следующее.

- Уменьшение иммуносупрессии.
- Ритуксимаб - химерические моноклональные антитела, введение которых приводит к снижению числа CD20+ клеток. CD20 экспрессируется большинством В-клеток, таким образом, ритуксимаб эффективен при В-клеточных лимфомах.
- Системная химиотерапия только в случаях мономорфной лимфомы.
- Лучевая терапия.
- Хирургические методы лечения.

### 12.9.2. Рак кожи

Немеланомные формы рака кожи являются наиболее частыми злокачественными опухолями, развивающимися после трансплантации органов у взрослых. Главными факторами риска служат инсоляция, бледная кожа, вирус папилломы человека и длительность иммуносупрессии. Рак кожи развивается у 50-75% всех европеоидов на протяжении 20 лет после трансплантации. Лечение ограничивается местным воздействием (лучевая терапия, хирургическое удаление) и применением топических цитотоксичных веществ [например, фторурацила (5-Фторурацил-Эбеве<sup>®</sup>)].

Риск развития злокачественных меланом увеличивается в 3 раза у реципиентов органов на фоне иммуносупрессии по сравнению с общей популяцией.

Еще одной важной опухолью, развивающейся у трансплантированных пациентов, является саркома Капоши, главный этиологический фактор которой - вирус герпеса человека 8-го типа.

Сиролимус может быть полезен в плане снижения частоты развития опухолей, происходящих из эндотелия сосудов.

## ГЛАВА 12. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Для некоторых пересаженных органов характерны специфичные онкологические заболевания. Так, у реципиентов почек рак почки встречается в 8 раз чаще, а множественная миелома - в 3 раза чаще, чем в иммунокомпетентной популяции. Лечение этих форм рака такое же, как и в общей популяции больных, при этом, если возможно, желательно уменьшение иммуносупрессии.

### Контрольные вопросы

1. Что такое иммуносупрессанты? Назовите два основных режима иммуносупрессивной терапии.

2. В чем различия между препаратами на основе поликлональных и моноклональных антител? Как по названию препарата определить происхождение моноклональных антител?

3. Почему большинство иммуносупрессивных препаратов так или иначе оказывают действие на Т-клетки иммунной системы? Перечислите основные механизмы действия иммуносупрессивных препаратов, направленных на предотвращение активации Т-клеток.

4. Какова роль интерлейкина-2 в развитии отторжения трансплантата? Какие препараты направлены на подавление синтеза, связывание с рецептором и передачу сигнала после связи с рецептором интерлейкина-2?

5. Какая метаболическая особенность лимфоцитов позволяет использовать препараты микофеноловой кислоты в качестве иммуносупрессантов? Опишите механизм их действия.

6. Какие свойства ГК позволяют применять их в качестве иммуносупрессантов? Укажите роль ГК в современных схемах вводной и поддерживающей иммуносупрессии.

7. К какому классу принадлежат препараты, являющиеся главным компонентом поддерживающей иммуносупрессивной терапии? Перечислите их основные достоинства и недостатки.

8. Назовите наиболее важных возбудителей инфекционных осложнений после трансплантации органов. По отношению к каким из них применяется специфическая профилактика? Какими препаратами?

9. Что такое посттрансплантационная лимфома? В чем ее отличия от лимфомы, развившейся в отсутствие лекарственной иммуносупрессии? Какова роль вируса Эпштейна-Барр в развитии посттрансплантационной лимфомы?

10. В каком органе (за исключением трансплантированного) наиболее часто развиваются злокачественные заболевания у больных, перенесших трансплантацию солидных органов?

## ГЛАВА 13. ПЕРЕСАДКА ТКАНЕЙ И КЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР

Современные клеточные технологии позволяют выделить (культивировать *in vitro*) практически все виды клеток и тканей. Изолированные клетки, клеточные агрегаты и тканевые инженерные конструкции технически возможно трансплантировать человеку или экспериментальному животному для восполнения функции утраченного органа. Однако при решении вопроса о такой трансплантации всегда необходимо учитывать риск развития побочных эффектов от иммуносупрессии и сопоставить этот риск с ожидаемым клиническим эффектом от операции.

### 13.1. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных хронических заболеваний. В мире насчитывается около 150 млн больных, и каждые 12-15 лет это число удваивается. В РФ официально зарегистрировано 2 млн больных СД, в том числе около 300 тыс. инсулинзависимых. Трансплантация ПЖ или изолированных островковых  $\beta$ -клеток является одним из способов лечения СД 1-го типа.

Изначально трансплантация островковых клеток проводилась для лечения СД 1-го типа у пациентов с неконтролируемым уровнем глюкозы, который не корректируется с помощью инсулинотерапии. Проведенный клинический анализ показал, что из 267 аллотрансплантаций  $\beta$ -клеток, проведенных с 1990 по 2000 г., только в 12,4% случаев наблюдался отказ от использования инсулина в течение более чем 1 нед, и только 8,2% пациентов прекратили лечение инсулином<sup>9</sup> более чем на 1 год. Следует отметить, что до 2000 г. использовали схему иммуносупрессии, которая включала антилимфоцитарные антитела в сочетании с циклоспорином, азатиоприном и ГК. При этом иммуносупрессивные препараты сами по себе угнетают секрецию инсулина (такролимус, циклоспорин) или приводят к инсулинорезистентности (преднизолон).

В 2000 г. группа исследователей из Канады (г. Эдмонтон) опубликовала статью, в которой предложила новый протокол трансплантации островковых клеток ПЖ. Проведенные исследования показали, что на настоящий момент Эдмонтонский протокол является одним из наиболее эффективных для лечения СД 1-го типа.

### ГЛАВА 13. ПЕРЕСАДКА ТКАНЕЙ И КЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР

Авторы протокола справедливо полагали, что токсичность иммуносупрессивных препаратов является ключевым моментом, определяющим конечный результат пересадки клеток. Они отказались от использования ГК и применили сиролимус, низкие дозы такролимуса и моноклональные антитела против рецептора интерлейкина-2 (даклизумаб). Также авторы отказались от сочетанной трансплантации изолированных островковых клеток и донорской почки.

Согласно предложенному протоколу, иммуносупрессию проводят непосредственно перед трансплантацией. Назначают сиролимус *per os* в дозе 0,2 мг/кг, а затем в дозе 0,1 мг/кг в день операции. Концентрацию препарата в крови поддерживают в диапазоне от 12 до 15 нг/мл в течение первых 3 мес и в диапазоне от 7 до 10 нг/мл в дальнейшем. Низкие дозы такролимуса назначают *per os* в начальной дозе 1 мг дважды в день и поддерживают на уровне от 3 до 6 нг/мл. Даклизумаб вводят внутривенно в дозе 1 мг/кг каждые 14 дней (в общей сложности 5 доз). Если необходима вторая процедура трансплантации, которая происходит более чем через 10 нед после первой, курс лечения даклизумабом должен быть повторен.

Пациенту после трансплантации назначают профилактически: антибиотики (500 мг ванкомицина и 500 мг имипенема внутривенно), витамин Е (800 МЕ в день), пиридоксин (100 мг в день) и ретинол (Витамин А\*) (25 000 МЕ в день), ингаляционно пентамидин<sup>®</sup> (300 мг 1 раз в месяц) для профилактики пневмоцистной инфекции и ганцикловир (по 1 г 3 раза в день) в течение 14 нед.

#### 13.1.1. Выделение островковых клеток

Чтобы выделить островки Лангерганса, протоки ПЖ перфузируют раствором, содержащим либеразу. Затем островки выделяют путем осторожной механической диссоциации и очищают с использованием фиколла в системе афереза. При выделении островков не используют ксенобелки, а заменяют их 25% раствором альбумина человека (Альбумина человека сывороточного\*). Чтобы снизить риск развития ишемически-реперфузионного повреждения, островковые клетки трансплантируют пациенту сразу после их выделения.

### ГЛАВА 13. ПЕРЕСАДКА ТКАНЕЙ И КЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР

#### 13.1.2. Трансплантация островковых клеток

Островковые клетки трансплантируют в дозе 4000 островков на 1 кг массы тела реципиента. Конечный препарат островков ресуспендируют в 120 мл среды 199, которая содержит 500 ЕД гепарина натрия (Гепарина\*) и 20% альбумина человека (Альбумина человека сывороточного\*). Клетки вводят под наркозом в воротную вену, инфузию проводят в течение 5 мин. Допплерографию портальной вены и определение уровня ферментов печени проводят в течение 24 ч после трансплантации.

##### 13.1.2.1. Поддержание безопасного уровня гликемии после трансплантации островковых клеток

Инсулинотерапию прекращают после трансплантации и не возобновляют, если концентрация глюкозы в сыворотке крови не поднимается выше 200 мг/дл (11,1 ммоль/л).

В 2005 г. были опубликованы данные о пятилетнем наблюдении за 65 пациентами, у которых была проведена трансплантация островковых  $\beta$ -клеток для лечения СД 1-го типа. Средний возраст пациентов составил  $42,9 \pm 1,2$  года, средняя продолжительность

заболевания -  $27,1 \pm 1,3$  года. В результате трансплантации островковых клеток 44 пациента стали инсулинонезависимыми. Пять пациентов стали инсулинонезависимыми после одной пересадки, у 52 пациентов было выполнено по две, а у 11 - по три пересадки. После пятилетнего периода наблюдения было отмечено, что у большинства пациентов (около 80%) определяется С-пептид, появившийся в крови после трансплантации островковых клеток, но только 10% пациентов не нуждаются в инъекциях инсулина<sup>69</sup>. Средняя продолжительность инсулинонезависимости составила 15 мес.

## ГЛАВА 13. ПЕРЕСАДКА ТКАНЕЙ И КЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР

### 13.2. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕПАТОЦИТОВ

Трансплантация гепатоцитов в настоящее время рассматривается как альтернатива ОТП у пациентов с тяжелыми нарушениями обмена веществ.

Введение изолированных гепатоцитов может иметь ряд преимуществ по сравнению с пересадкой печени. Это прежде всего возможность избежать большой операции, а также возможность проведения у таких больных генетической терапии (если она будет доступна в будущем).

На сегодняшний день трансплантация гепатоцитов доказала свою эффективность при лечении наследственных метаболических заболеваний печени, таких как синдром Криглера-Наджера, семейная гиперхолестеринемия, нарушение цикла мочевины, врожденный дефицит фактора свертывания VII.

#### 13.2.1. Выделение гепатоцитов

Протокол получения изолированных гепатоцитов из донорской печени основан на процессе ферментативного гидролиза ткани органа коллагеназой при температуре 37 °С. После разрушения соединительнотканного каркаса клетки выделяют путем мягкой диссоциации и очищают от ферментов методом центрифугирования. Затем определяют жизнеспособность выделенных гепатоцитов.

Предпочтительно использовать свежевыделенные клетки, которые можно хранить при +4 °С в течение 24 ч. Процесс криоконсервации значительно снижает жизнеспособность клеточной популяции.

В качестве источника получения гепатоцитов используют донорскую печень. Следует отметить, что качество клеток, полученных из органа, который был отклонен от использования для органной трансплантации, как правило, не подходит для получения изолированных гепатоцитов. По данным King's College Hospital, где в течение 5 лет проводили выделение гепатоцитов из 120 образцов печени, средняя жизнеспособность полученных клеток составляет 65%. Проведенные исследования показали клиническую эффективность трансплантации гепатоцитов путем введения их в селезеночную артерию, воротную вену, брюшную полость, под капсулу почки.

## ГЛАВА 13. ПЕРЕСАДКА ТКАНЕЙ И КЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР

В 1998 г. была проведена одна из первых трансплантаций изолированных гепатоцитов 10-летней девочке с синдромом Криглера-Наджера I типа (дефицит фермента глюкуронилтрансферазы). В течение 9 мес после трансплантации в крови пациентки наблюдалась стабильная экспрессия глюкуронилтрансферазы.

Разработанный в King's College Hospital протокол трансплантации изолированных гепатоцитов у детей с метаболическими нарушениями печени включает в себя:

- подбор донорского материала по системе АВ0;
- использование свежевыделенных гепатоцитов в дозе до  $10^9$  клеток;
- введение клеток в воротную или нижнюю брыжеечную вену;

- объем трансплантированных гепатоцитов составляет до 10% общей массы печени;
- иммуносупрессивная терапия включает использование такролимуса и преднизолона.

Существуют определенные перспективы повышения клинической эффективности трансплантации изолированных клеток печени. Они прежде всего связаны с повышением выживаемости трансплантированного клеточного материала при комбинации гепатоцитов со стволовыми донорскими клетками.

### 13.3. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ХРОМАФФИННЫХ КЛЕТОК НАДПОЧЕЧНИКОВ

В клинической практике в настоящее время применяют трансплантацию хромоаффинных нейроэндокринных клеток, локализованных в мозговом веществе надпочечников. Эти клетки участвуют в синтезе, депонировании, транспортировке и высвобождении в кровоток адреналина, норадреналина, дофамина и энкефалина. Было показано, что хромоаффинные клетки в культуре способны пролиферировать с образованием структур, подобных аксонам, и их рост может быть ингибирован добавлением ГК.

Хромоаффинные клетки были использованы в качестве трансплантата в различных режимах введения. В зависимости от клинической задачи клетки трансплантировали в серое вещество головного мозга, полосатого тела, субарахноидальное пространство поясничного отдела спинного мозга или боковые желудочки головного мозга.

## ГЛАВА 13. ПЕРЕСАДКА ТКАНЕЙ И КЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР

### 13.3.1. Трансплантация хромоаффинных клеток при болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона характеризуется патологической ригидностью, тремором, акинезией. При этом моторные нарушения возникают из-за потери допаминергических нейронов в *substantia nigra* и истощения дофамина в полосатом теле головного мозга. Наиболее эффективным методом лечения болезни Паркинсона является заместительная терапия с системным введением L-ДОФА или других агонистов дофамина. Фармакотерапия поначалу снижает у больных двигательные расстройства, однако с течением времени, как правило, по прошествии 5 лет, препарат становится менее эффективным и вызывает серьезные побочные эффекты, такие как дискинезия. При этом в качестве альтернативного способа восполнения уровня дофамина может быть выполнена трансплантация больным хромоаффинных клеток, способных синтезировать и высвобождать катехоламины. Однако в мозговом слое надпочечников взрослых доноров только 1% хромоаффинных клеток синтезирует дофамин.

В 1987 г. проведена первая успешная трансплантация клеток надпочечников двум больным. Было отмечено улучшение клинического состояния пациентов в течение 1 года. В 1988 г. трансплантация проведена 11 пациентам, у которых наблюдалось долгосрочное (до 3 мес) улучшение клинических показателей (субъективная оценка, данные миографии). Впоследствии было зарегистрировано значительное число операций по трансплантации хромоаффинных клеток у пациентов с болезнью Паркинсона с переменным успехом. У пациентов наблюдалось улучшение качества жизни в течение года и снижение потребности в агонистах дофамина в течение 4 лет.

На данный момент не зарегистрировано ни одного клинического случая длительного восстановления двигательной функции и сохранения трансплантата хромоаффинных клеток у пациентов с болезнью Паркинсона. Временное восстановление двигательной функции у пациентов или экспериментальных животных было обусловлено, по-видимому, трофическим эффектом трансплантата. Также вероятно, что трофические эффекты могут быть опосредованы воспалительной реакцией, сопровождающей введение

клеток в ткань мозга. Дело в том, что процедура трансплантации всегда сопровождается развитием воспаления в головном мозге реципиента, что, в свою очередь, приводит к реакции глии и секреции нейротрофических факторов.

Основные надежды на качественное улучшение результатов трансплантации хромаффинных клеток ученые связывают с отработкой протокола иммуносупрессивной терапии и повышением качества исходного клеточного материала.

## ГЛАВА 13. ПЕРЕСАДКА ТКАНЕЙ И КЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР

### 13.3.2. Трансплантация хромаффинных клеток при лечении хронической боли

Лечение хронической боли является сложной медицинской проблемой, которая включает в себя медикаментозные воздействия, физиотерапию, проведение нервных блокад и/или психологическую помощь. Многие из препаратов, используемых при лечении хронической боли, в том числе опиоиды, трициклические антидепрессанты, противосудорожные средства и ГК, имеют ряд побочных эффектов, которые исключают их длительное применение. В 1999 г. на животных моделях была показана высокая эффективность трансплантации хромаффинных клеток в ткань спинного мозга для купирования болевого синдрома. В качестве возможных механизмов, определяющих эффект от трансплантации, можно назвать выделение катехоламинов и опиоидподобных факторов, а также блокаду транспорта субстанции Р.

Результаты проведенных клинических исследований показали, что у 80% онкологических пациентов с выраженным болевым синдромом наблюдалось постепенное уменьшению болей и сопутствующее снижение потребности в опиоидных препаратах. При анализе спинномозговой жидкости была обнаружена повышенная концентрация метэнкефалинов и катехоламинов.

Основным препятствием на пути широкого использования хромаффинных клеток является нехватка донорского материала. Одним из возможных путей выхода из данной ситуации может быть использование ксеноклеток, инкапсулированных в полупроницаемую оболочку. Например, инкапсулированные хромаффинные клетки крупного рогатого скота были имплантированы пациентам с хронической болью без фармакологической иммуносупрессии. В результате трансплантации наблюдалось снижение выраженности болевого синдрома и снижение дозы опиоидов.

## ГЛАВА 13. ПЕРЕСАДКА ТКАНЕЙ И КЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР

### 13.4. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КЛЕТОК ПАРАЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Заместительная терапия после удаления паращитовидной железы включает в себя прием витамина D в сочетании с высокими дозами кальция. Этого, как правило, достаточно для нормализации уровня кальция и фосфатов в крови. Однако сниженная реабсорбция кальция в почечных канальцах и повышенная его концентрация в моче становятся причиной образования камней в почках. В то время как аутотрансплантация ткани паращитовидной железы уже хорошо отработана, аллотрансплантация редко используется в клинической практике. Основной причиной является несоразмерность побочных эффектов, вызванных иммуносупрессивными препаратами, и клиническим эффектом от трансплантации (с учетом возможности заместительной терапии).

Существует несколько экспериментальных и клинических моделей трансплантации ткани паращитовидной железы, при которых отсутствует отторжение трансплантата. Ткань паращитовидной железы для трансплантации может быть получена несколькими способами. Могут быть использованы свежeweделенные, криоконсервированные ткани, в виде культивированного трансплантата или изолированные клетки.

Wozniwicz разработал способ получения клеток паращитовидной железы человека для аллотрансплантации без иммуносупрессии. Он использовал клеточный препарат,

полученный из суспензии человеческих клеток, в которой отсутствовали антиген-презентирующие клетки, удаленные в процессе культивирования. Ограничение данного метода связано с тем, что при культивировании клеток паращитовидной железы в течение короткого времени снижается их жизнеспособность. Tolloczo использовал этот способ получения эндокринных клеток для трансплантации и провел оценку клинической эффективности у 18 пациентов после хирургического удаления паращитовидных желез. Клетки для трансплантации подбирали только по системе АВ0. После трансплантации иммуносупрессия не использовалась. Функция трансплантата было оценена клинически и биохимически. Отмечена выживаемость клеток в течение 14 мес.

### ГЛАВА 13. ПЕРЕСАДКА ТКАНЕЙ И КЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР

Рядом авторов была предпринята попытка инкапсулировать аллогенные паратиреоидные клетки в альгинатный гель для отказа от иммуносупрессии.

Так, Hasse удалось провести аллотрансплантацию клеток паращитовидной железы у двух пациентов без иммуносупрессии. Доноры были подобраны по системе АВ0, HLA-совместимость не учитывали. Ткань донорской железы разрезали на кусочки объемом 1 мм<sup>3</sup> и погружали в 2% раствор альгината натрия. Суспензию пропускали через распылительное сопло для инкапсуляции с постоянным потоком 6,5 л/мин. Микрокапсулы паращитовидной клетки культивировали, и 20 микрокапсул были пересажены в мышцы предплечья пациента. После трансплантации отмечена нормализация уровня кальция и паратиреоидного гормона без иммуносупрессии.

Таким образом, у больных с идиопатическим гипопаратиреозом или после хирургического удаления паращитовидных желез успешная трансплантация аллогенной ткани паращитовидной железы в сочетании с техникой инкапсуляции может создать предпосылки для лечения эндокринных заболеваний.

В заключение следует еще раз отметить, что аллотрансплантация изолированных клеток и тканей у человека применяется, только когда клинический эффект от трансплантации превосходит риск развития осложнений, связанных с иммуносупрессией.

#### Контрольные вопросы

1. Почему современный протокол трансплантации клеток ПЖ не предполагает использование ГК для проведения иммуносупрессии?
2. При каких основных наследственных заболеваниях используют трансплантацию изолированных гепатоцитов?
3. В чем основные преимущества трансплантации изолированных гепатоцитов по сравнению с пересадкой печени?

### ГЛАВА 14. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ, НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ТЕХНОЛОГИИ

На вопрос, надо ли продолжать развивать такие дорогостоящие программы, как трансплантация жизненно важных органов, ответ -безусловно, да. Во-первых, в настоящее время в России много пациентов с приобретенными и врожденными диффузными заболеваниями жизненно важных органов, онкологических больных, спасти жизнь которым можно только с помощью трансплантации. Во-вторых, развитие трансплантологии - это выход отечественной медицины на новый научный уровень, мощный стимул к прогрессу науки, техники, международных связей. По-видимому, ближайшие перспективы развития трансплантологии в РФ будут связаны с совершенствованием законодательства, участием государства в проведении активной просветительской работы среди населения по формированию положительного общественного мнения о необходимости проведения трансплантационных программ, гуманистической сути донорства, а также с расширением сети трансплантологических

центров, решением проблемы органного донорства, созданием новых эффективных иммуносупрессантов.

Создание государственной централизованной системы обеспечения трансплантационных центров донорскими органами будет способствовать значительному росту и расширению трансплантологических программ в России. На сегодняшний день количество операций по трансплантации органов в РФ еще очень мало, а потребность в них в сотни раз выше. Пока еще недостаточно количество трансплантационных центров, а их расположение на территории РФ неравномерно. Слабая материально-техническая база, отсутствие служб, координирующих взаимодействие лечебно-профилактических учреждений и трансплантационных центров в регионах, - еще одна проблема, которую необходимо решать в ближайшем будущем. Важно понимать, что уровень развития трансплантологии является индикатором развития медицины в каждой стране.

#### ГЛАВА 14. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ, НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ТЕХНОЛОГИИ

Большое значение для перспектив развития трансплантологии в РФ является совершенствование законодательства. Многие страны наложили мораторий на выполнение трансплантаций трупных органов гражданам других стран. Это делается для того, чтобы обеспечить достаточный ресурс донорских органов для собственного населения. Такое положение установлено Стамбульской конференцией, которая объявила нелегитимным выезд за рубеж с целью выполнения трупной трансплантации (такое явление называется «трансплантационным туризмом»). В настоящее время иностранцам, обращающимся в российские трансплантационные центры за помощью, предлагается только трансплантация от живого родственного донора, который должен приехать на операцию вместе с реципиентом.

Продажа донорских органов запрещена практически во всем мире. Законами многих стран, в том числе российским законодательством, продажа донорских органов объявлена нелегитимной и подлежит уголовному преследованию. Любые коммерческие сделки, касающиеся донорства органов, запрещены. Несмотря на то, что закон «О трансплантации органов и/или тканей» от 1992 г., по которому сейчас работают отечественные трансплантологи, в целом прогрессивен и соответствует требованиям ВОЗ и всем международным соглашениям, в нем недостаточно точно и полно прописаны права граждан. В то же время новый закон «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» от 2011 г. включает перечисление этих прав, там прописан и механизм фиксации прижизненного согласия или несогласия гражданина на донорство после смерти. На этом основании должно совершенствоваться и законодательство о трансплантации органов и тканей, что будет способствовать дальнейшему развитию трансплантологии в России. Сейчас детская трансплантация в нашей стране ограничена в основном пересадкой почки и печени от трупного или живого родственного донора. Правда, иногда пересаживают сердца подросткам, которых по антропометрическим параметрам можно причислить ко взрослым, но это - не кардинальное решение проблемы. В связи с этим задача по созданию нового закона о посмертном детском донорстве требует незамедлительного решения.

#### ГЛАВА 14. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ, НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ТЕХНОЛОГИИ

Решение проблемы дефицита донорских органов идет по нескольким направлениям. Во-первых, это увеличение числа проводимых операций за счет изъятия органов у маргинальных и асистолических доноров. Успех в этом направлении неразрывно связан с созданием новых лекарственных препаратов, снижающих уровень ишемически-реперфузионных осложнений и позволяющих безопасно увеличить время ишемии трансплантата. Ишемия при заборе органа у донора и последующая реперфузия



трансплантата приводят к активации апоптоза, повышению уровня свободных радикалов, что вызывает повреждение эндотелия и развитие тяжелых осложнений, таких как отторжение пересаженного органа, первичная дисфункция трансплантата. Снизить уровень ишемического реперфузионного повреждения пересаживаемого органа можно:

- ингибируя ранний этап апоптоза и снижая степень воспалительной реакции;
- используя антиоксиданты для снижения уровня окислительного стресса в тканях трансплантата;
- уменьшая метаболизм ткани трансплантата при ишемии.

Сейчас в научно-исследовательских лабораториях проводятся работы по выделению и описанию различных пептидов, обладающих антиапоптотическими и противовоспалительными свойствами. Наиболее перспективным источником получения таких белков являются культивируемые стволовые клетки человека и животных. Однако использования только антиапоптотического фактора недостаточно. Необходимо блокировать более раннюю стадию ишемического реперфузионного повреждения, приводящую к апоптозу и некрозу тканей трансплантата, а именно выработку активных форм кислорода, что может быть достигнуто использованием природных эндогенных антиоксидантов.

Одними из наиболее перспективных для дальнейшего изучения в качестве фармакологических агентов для борьбы с ишемическим реперфузионным повреждением являются ферменты-антиоксиданты из группы пероксиредоксинов. Полученный на их основе препарат показал высокую эффективность на экспериментальной модели оксидативного стресса при изолированной перфузии сердца раствором, содержащим перекись водорода. Было показано, что препарат избирательно накапливается в стенках сосудов, защищая эндотелий от повреждения, ингибируя перекисное окисление липидов и, как следствие, защищая ткань от реперфузионного повреждения.

#### ГЛАВА 14. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ, НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ТЕХНОЛОГИИ

Другой путь - это снижение метаболизма в ишемизированном органе во время его пересадки. Одним из интересных и активно разрабатываемых направлений является ингаляция газов, резко снижающих метаболизм тканей. Речь идет об ингаляции CO, NO и H<sub>2</sub>S. Воздействие данных газов приводит к:

- снижению потребности тканей в аденозинтрифосфате;
- расширению сосудов;
- ингибированию проапоптотических ферментов;
- снижению адгезии нейтрофилов к эндотелиальным клеткам.

В недавних работах на эту тему отмечено, что ингаляция H<sub>2</sub>S до и после 30-минутной тепловой ишемии почки достоверно повышает ее выделительную функцию, улучшая перфузию органа и снижая уровень креатинина в крови. При этом в ткани почки снижается уровень апоптоза, уменьшаются зоны повреждений и лейкоцитарной инфильтрации. Считается, что причиной таких изменений является резкое (практически в 3 раза) снижение уровня метаболической активности почечной ткани, уровня потребления аденозинтрифосфата и кислорода.

Таким образом, использование «метаболических газов» (CO, NO) в сочетании с новыми рекомбинантными антиоксидантами и биологически активными пептидами может позволить существенно снизить выраженность реперфузионного повреждения и продлить сроки забора (или транспортировки) органов в условиях ишемии.

Существенным прорывом, который мог бы кардинально изменить ситуацию с донорскими органами, является использование для трансплантации человеку органов генетически модифицированных животных (рис. 14.1). Наиболее перспективным из таких животных является свинья, ткани и органы которой по анатомическим, биохимическим и физиологическим параметрам наиболее подходят человеку.

Однако проведение ксенотрансплантации от свиньи человеку заканчивается сверхострым отторжением, которое связано с наличием в крови реципиента преysуществующих антител к галактозе, которая экспрессируется на поверхности клеточных мембран донорского органа.

#### ГЛАВА 14. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ, НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ТЕХНОЛОГИИ

Причина появления данных антител связана с тем, что галактоза является одним из компонентов бактериальной стенки, и появление большого количества галактозы в крови после трансплантации ксенооргана воспринимается организмом реципиента как острая бактериальная инфекция, которая закономерно сопровождается иммунной реакцией.

Тем не менее усилиями биологов, генетиков и селекционеров в США и Европе получены новые линии экспериментальных животных, у которых выключен основной ген, отвечающий за синтез галактозы на поверхности мембран клеток. Проведенные исследования на приматах показали принципиальную возможность успешной ксенотрансплантации органов.

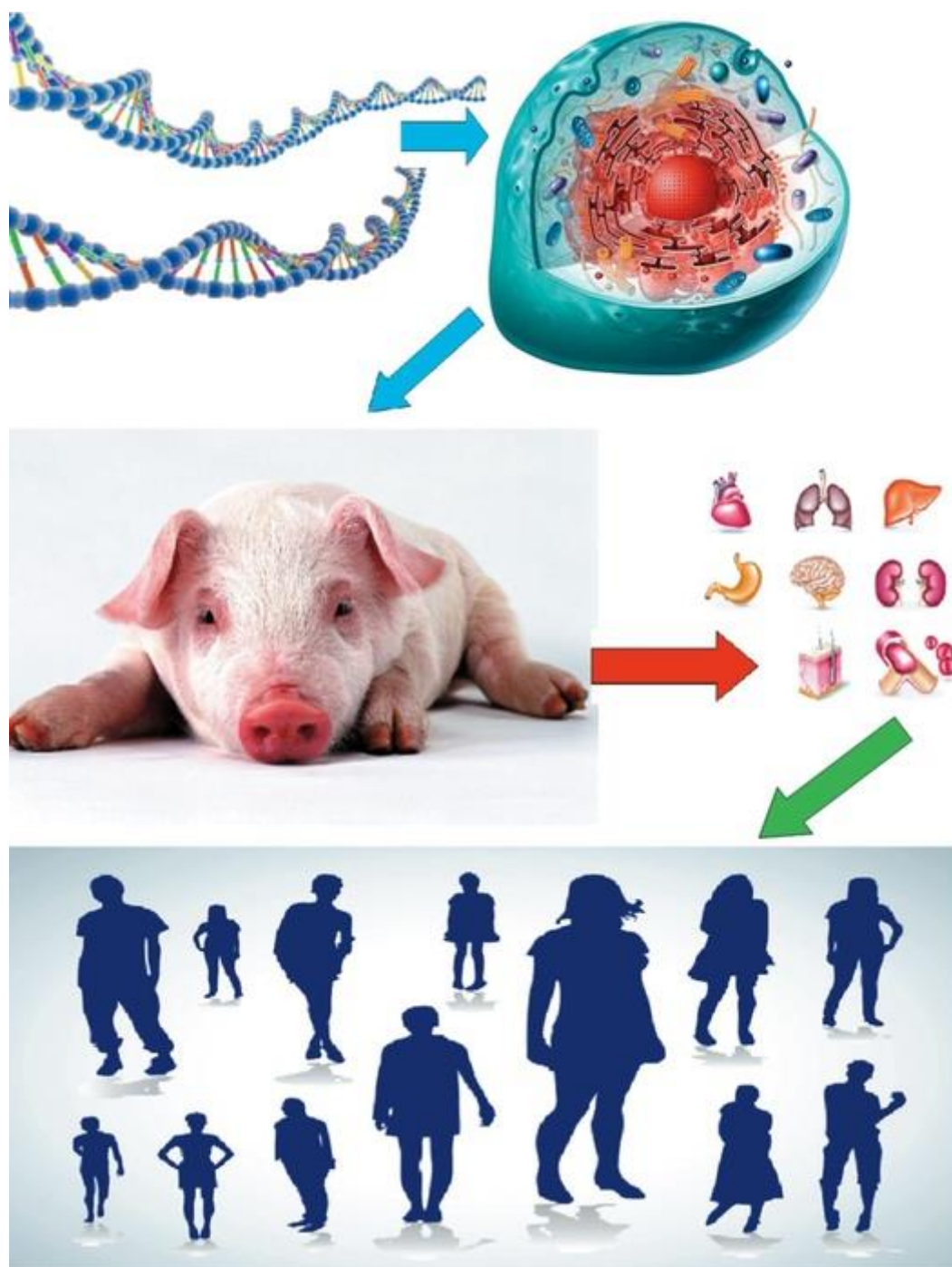


Рис. 14.1. Использование генетически модифицированных животных для трансплантации

Однако возможность использования таких генетически модифицированных ксеноорганов у человека еще должна быть доказана. При этом следует учитывать те реальные и потенциальные риски, которые таит в себе ксенотрансплантация органов для человеческой популяции. Это прежде всего возможность появления антропозоонозных заболеваний (рис. 14.2).

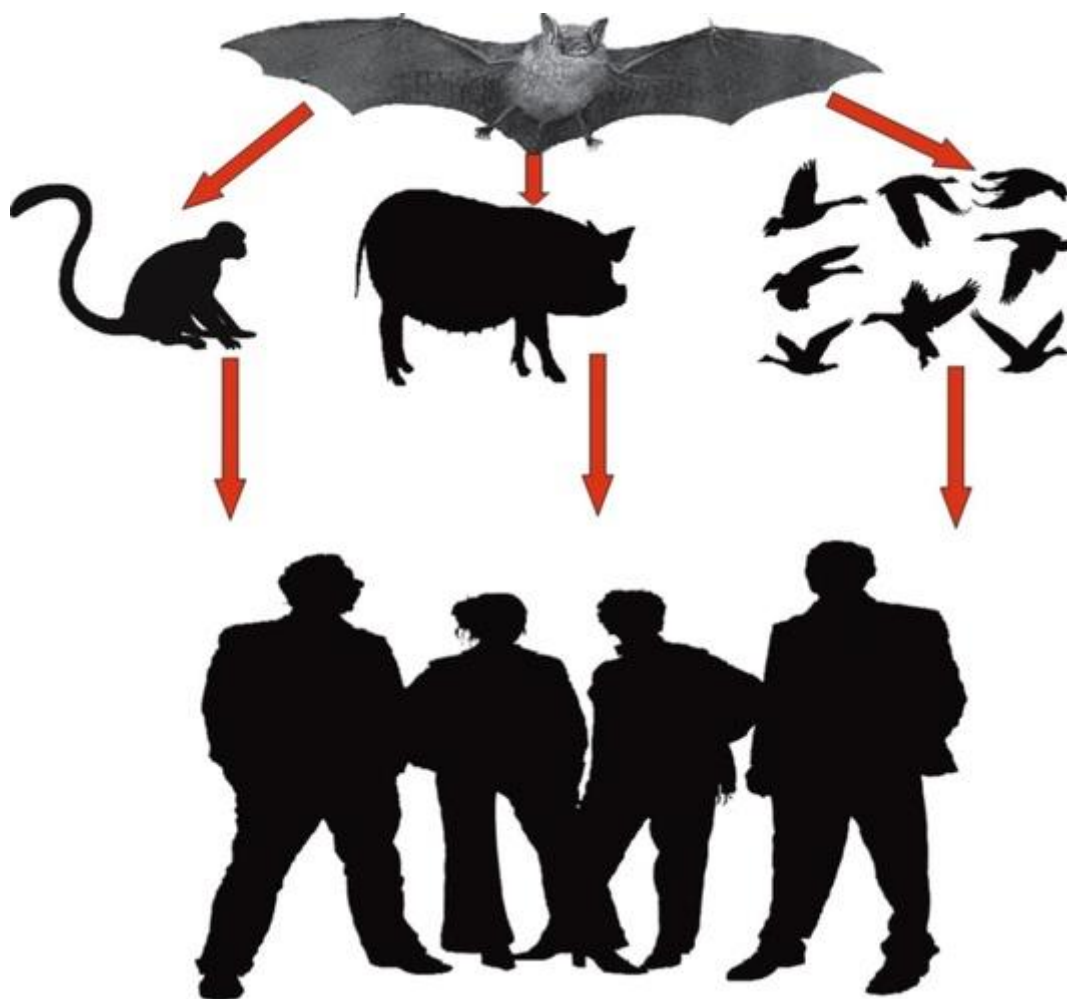


Рис. 14.2. Антропозоонозные инфекции

Ряд тяжелых, высококонтагиозных инфекций способен перейти в человеческую популяцию от животных, если патоген сможет адаптироваться, попав в организм больного, которому была сделана ксенотрансплантация. С ростом числа таких пациентов риск появления антропозоонозных заболеваний будет увеличиваться в арифметической прогрессии.

Кроме того, геном животных содержит ряд опасных для человека ретровирусных последовательностей. Так, в геноме свиньи к 1991 г. их было открыто 7, из них 3 потенциально могли заражать клетки человека. Такая возможность была подтверждена на практике. В середине XX века, когда для изготовления вакцины к вирусу полиомиелита были использованы культуры клеток приматов, человеческая популяция через эту вакцину была заражена вирусом SV40, геном которого содержался в культуре клеток приматов, на которых был выращен вирус.

#### ГЛАВА 14. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ, НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ТЕХНОЛОГИИ

В связи со всем вышеизложенным следует предполагать, что для всесторонней оценки потенциального риска, сопровождающего применение ксеноорганов для трансплантации человеку, потребуются долгие годы исследовательской работы.

Перспективным направлением в клинической трансплантологии является создание тканевых инженерных конструкций для замещения утраченных или поврежденных органов. В основе технологии получения подобных конструкций лежит использование донорского каркаса, из которого удаляют все донорские антигенные клетки, или искусственно созданного каркаса (например, напечатанного на 3D-принтере). Затем

полученный каркас заселяют клетками реципиента и созданную конструкцию культивируют какое-то время в специальном биореакторе, а затем пересаживают реципиенту (рис. 14.3).

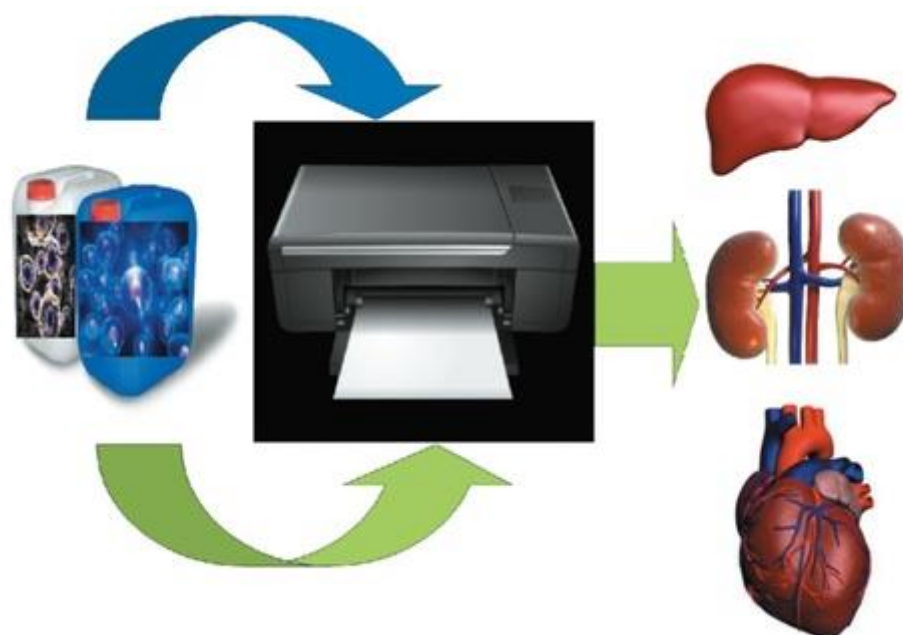


Рис. 14.3. 3D-принтинг органов (схема)

Однако основной проблемой, тормозящей дальнейшее развитие данного направления, является невозможность создать условия для нормального уровня физиологической регенерации подобных искусственных органов. Другими словами, чтобы создать искусственный длительно и полноценно функционирующий орган, его надо заселить не только высокодифференцированными клетками, но и создать в нем ниши, заполненные резидентными стволовыми клетками, которые поддерживали бы достаточный уровень физиологической регенерации.

Стоит отметить, что для полноценного функционирования пересаженного органа наряду с адекватным кровоснабжением необходимо обеспечить еще и полноценную нейроэндокринную регуляцию всех его сложных функций, что на данный момент следует признать практически невыполнимым.

При этом отметим, если будет отработана технология культивирования, которая сможет обеспечивать искусственный орган хотя бы адекватным кровоснабжением, одно это уже даст большой толчок к дальнейшему клиническому внедрению тканевых инженерных конструкций в клиническую трансплантологию без применения иммуносупрессивной терапии. В то же время при ксено- и аллотрансплантации иммуносупрессивная терапия будет по-прежнему необходимой, однако ее использование наряду с большим количеством побочных эффектов полностью не сможет блокировать процесс хронического отторжения.

#### ГЛАВА 14. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ, НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ТЕХНОЛОГИИ

Одним из самых перспективных направлений в клинической иммунологии является разработка метода формирования иммунологической толерантности у реципиента после трансплантации ему донорского органа. Внедрение в практику данной технологии позволит предотвратить процесс отторжения и повысить качество жизни больных после трансплантации. Описаны клинические случаи спонтанно развившейся иммунологической толерантности, при которой трансплантат продолжает

функционировать в течение 40 лет (!) без применения каких-либо методов иммуносупрессии.

В настоящее время большие надежды возлагаются на формирование иммунологической толерантности при одновременной трансплантации органа и стволовых клеток от одного донора. Однако данная технология пока была применена в клинической практике только при родственной трансплантации. Важно, что такая операция позволяет планировать время пересадки и провести у реципиента предварительную иммуносупрессию. Это дает возможность донорским стволовым клеткам прижиться в организме реципиента, сформировать частичный химеризм и тем самым вызвать иммунологическую толерантность к пересаженному органу. Данная схема, очевидно, трудно реализуема при использовании органов от донора со смертью мозга.

С другой стороны, отказ от иммуносупрессии или хотя бы ее минимизация с первых дней после трансплантации солидных органов была бы очень желательна. Но в то же время отбор пациентов, у которых можно начать снижение дозы препаратов, остается весьма проблематичным. На сегодняшний день нет надежных иммунологических показателей для оценки целесообразности отмены иммуносупрессии.

В последнее десятилетие были предприняты многие усилия для поиска биомаркеров толерантности. В настоящее время идентифицирован ряд биомаркеров, в основном связанных с дендритными клетками, T-reg клетками и полиморфными генами. Становится очевидным, что для успешной реализации иммунологической толерантности в клинической практике должен быть продолжен дальнейший поиск надежных маркеров состояния иммунной системы. Совершенствование методов послетрансплантационной диагностики и реабилитации больных, в частности динамический мониторинг уровня цитостатика, верификация фармакокинетики новых лекарственных форм (особенно дженериков), индивидуальный подбор дозы и схемы приема иммуносупрессивных препаратов, позволит значительно улучшить качество жизни реципиентов и продлить сроки функционирования пересаженных органов.

#### ГЛАВА 14. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ, НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ТЕХНОЛОГИИ

Как преодолеть наблюдающееся отставание отечественной трансплантологии от мирового уровня? Один из важных и действенных способов - повышение уровня знаний врачей в этой области. В российских медицинских университетах трансплантологию стали преподавать совсем недавно - с начала 2000-х годов. Все предыдущие поколения врачей и средних медработников, не говоря уже об обычных гражданах, не совсем точно себе представляют, откуда берутся органы для трансплантации. Поэтому студенты, оканчивающие медицинский университет, должны знать не только то, что больному человеку в принципе можно пересадить здоровый орган, они должны быть ориентированы во всех основных профессиональных вопросах. Для этого трансплантология должна стать «сквозным» предметом, который изучают на протяжении всего университетского курса, начиная с общей биологии.

По-видимому, перспективы развития отечественной трансплантологии в большой мере будут связаны с разработкой и внедрением единых стандартов оказания трансплантологической помощи населению РФ, подготовкой высококвалифицированных специалистов, активным использованием лучших зарубежных практик.

В заключение необходимо еще раз подчеркнуть, что уникальность трансплантологии состоит в том, что она не только является новой высокотехнологичной и самостоятельной клинической дисциплиной, но и в том, что она привнесла в общество такие сложные проблемы морально-этического плана, каких еще не было в медицине за всю ее многовековую историю. Важно понимать, что трансплантология не может

развиваться без внимания общества и его поддержки. Вполне возможно, что в XXI в. главными в решении проблемы трансплантации органов и тканей станут не техника и технология, не стоимость операций, последующего лечения и реабилитации пациентов, а морально-этические аспекты. Их решение позволит специалистам продолжать совершенствовать свое мастерство и решать новые научные и практические задачи.

#### Контрольные вопросы

1. В чем заключается основная опасность ксенотрансплантации?
2. Каковы основные пути снижения уровня ишемически-реперфузионного повреждения пересаживаемого органа?
3. Почему метод формирования иммунологической толерантности используется преимущественно при родственной трансплантации?

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расширение географии трансплантационных программ в России, их быстрое развитие и продвижение в системе здравоохранения РФ диктуют необходимость более детального ознакомления студентов медицинских вузов с самыми важными проблемами оказания этого вида медицинской помощи. Будущие врачи должны быть полностью информированы о возможности такой эффективной помощи больным людям, которая зачастую является безальтернативной. Современные врачи-трансплантологи обязаны быть высококвалифицированными специалистами на всех этапах ее оказания: при постановке больных в ЛО, психологической подготовке пациентов к трансплантации, выявлении потенциальных доноров, выполнении хирургического этапа пересадки органов, назначении иммуносупрессивной терапии и других видов лечения после трансплантации.

Авторский коллектив аккумулировал в учебнике современные сведения о решении научных, научно-организационных и практических задач сегодняшней трансплантологии. Мы надеемся, что предложенный вашему вниманию исторический экскурс в развитие трансплантологии, ее нравственные, этические и философские вопросы, пути решения проблем органного донорства, сегодняшние успехи и перспективные пути дальнейшего развития помогут вам - будущим врачам и молодым специалистам - открыть дверь в такой важный и востребованный обществом мир трансплантологии, стать ее убежденными приверженцами.

#### РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. О трансплантации органов и (или) тканей человека: Закон Российской Федерации от 22 декабря 1992 г. № 4180-1 (в ред. Федерального закона от 20 июня 2000 г. № 91-ФЗ).
2. Об утверждении инструкции о констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга: Приказ Минздрава РФ от 20 декабря 2001 № 460.
3. Основы реаниматологии / под ред. В.А. Неговского. - 2-е изд. - М.: Медицина, 1975.
4. Готье С.В., Константинов Б.А., Цирульников О.М. Трансплантация печени. - М.: МИА, 2007.
5. Данович Г.М. Трансплантация почки: пер. с англ. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
6. Демихов В.П. Пересадка жизненно важных органов в эксперименте. - М.: Медгиз, 1960.
7. Кирпатовский И.Д. Основы оперативной техники пересадки органов. - М.: Медицина, 1972.
8. Мирский М.Б. История отечественной трансплантологии. - М.: Медицина, 1985.
9. Мур Ф. История пересадок органов. - М.: Мир, 1973.

10. Клиническая трансплантология / Под ред. Б.А. Константинова. - М.: АирАрт, 2004.
11. Трансплантация органов и тканей в многопрофильном научном центре / под ред. М.Ш. Хубутя. - М.: АирАрт, 2011.
12. Трансплантология. Руководство / Под ред. В.И. Шумакова. - 2-е изд. - М.: МИА, 2006.