

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

УЧЕБНИК



Под редакцией
чл.-кор. РАН М.Ш. Хубутия

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ФГАУ «Федеральный институт развития образования» в качестве учебника для использования в учебном процессе образовательных организаций, реализующих программы высшего образования по специальности 31.05.01 «Лечебное дело»

Регистрационный номер рецензии 86 от 25.04.2016 года



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2016

Глава 1

ТЕРМИНОЛОГИЯ

В современной трансплантологии важную роль играет положение о тождестве смерти мозга (СМ) и смерти человека. Это положение содержит значительный этико-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 реани-

мации стало ясно, что не у всех пациентов с поражениями головного мозга, находящихся в коме, возможно восстановление утраченных корковых функций. 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 гено-

типа 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.