

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КАК МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КОНЕЧНЫМИ СТАДИЯМИ ДИФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

А.Ю. Анисимов, М.В. Кузнецов

*Кафедра медицины катастроф и скорой медицинской помощи (зав. – проф. Ш.С. Каратай)*

*Казанской государственной медицинской академии последипломного образования,*

*Межрегиональный клиничко-диагностический центр (ген. дир. – к.м.н. Р.Н. Хайруллин) МЗ РТ, г. Казань*

В настоящее время трансплантация органов широко внедрена в клиническую практику во многих странах мира [3, 12, 28]. Причин этому несколько. Во-первых, актуальность трансплантации обусловлена большой численностью больных молодого и среднего возраста с терминальными стадиями заболеваний различных органов [7, 12, 19]. Во-вторых, трансплантация является единственным радикальным методом лечения целого ряда конечных заболеваний жизненно важных органов [22, 27]. В-третьих, она позволяет не только вылечить смертельный недуг, но и вернуть к полноценной жизни большинство пациентов [8]. В-четвертых, развитие трансплантологии как мультидисциплинарной науки способствует прогрессу фундаментальной медицины и практического здравоохранения [3, 11]. Наконец, уровень трансплантологии отражает уровень медицины в стране и служит показателем ее экономического благополучия [11]. Именно поэтому развитие трансплантологии – важная государственная задача.

Трансплантация весьма перспективна в лечении больных с конечными стадиями диффузных заболеваний печени [8, 12, 23]. Потребность в трансплантации печени возникает у 10 – 20 человек на 1 млн населения. Начиная с 1963 г. в мире выполнено более 60 тысяч трансплантаций печени (ТП). Только в США лист ожидания ТП ежегодно включает более 16 тысяч пациентов, из них 78,9% нуждаются в постоянной медицинской помощи ввиду тяжести состояния. Сегодня в США функционирует более 200 центров ТП. В 2002 г. в них было выполнено 4536 трансплантаций от умерших и 326 – от живых доноров [10, 29]. В России, к сожалению, существует всего 42 центра трансплантации органов, и только в 3 из них производится не более 10 пересадок печени в год. Однако эти цифры не являются показателем отсутствия в нашей стране потребности в этой операции. Наоборот, заболеваемость болезнями печени, значимую долю среди которых занимают циррозы, в Российской Федерации только за 2001 г. выросла с 238,4 до 248,5 на 100 тысяч взрослого населения [7]. В Республике Татарстан число зарегистрированных с

1997 по 2002 г. заболеваний печени выросло на 77,6% [19, 25, 29]. Таким образом, актуальность проблемы как на федеральном, так и на региональном уровнях не вызывает каких-либо сомнений.

Во всех странах взятие органов с целью их трансплантации регламентировано соответствующими законами и строго контролируется государственными структурами [11, 20]. Операция по взятию органов высокотехнологична: она требует специального оборудования и медикаментов, высокой квалификации большого числа подготовленных специалистов [18]. Подбор реципиента осуществляют с учетом многих факторов: группа крови, тканевая совместимость, антропометрические показатели, степень неотложности и сроки пребывания в "листе ожидания". Возможность незаконного изъятия органов, их продажи и выполнения "подпольных" трансплантаций как в России, так и в других странах полностью исключена. Периодические публикации в "желтой" прессе, а также телевизионные передачи о криминальных трансплантациях и торговле органами являются вымыслом. Они наносят большой моральный и материальный ущерб, формируют отрицательное общественное мнение у населения по отношению к донорству и трансплантации, лишают возможности этих операций значительное число тяжелобольных людей [2].

Для понимания связи правовых и клинических аспектов органного донорства используют такие ключевые понятия, как потенциальный донор, смерть мозга, биологическая смерть, презумпция согласия [13, 25]. Всех доноров можно разделить на [1] доноров-трупов с констатированной смертью мозга и констатированной биологической смертью и живых (родственные) доноров. Потенциальный донор – пациент реанимационного отделения с диагнозом атонической комы (3 балла по шкале Глазго) в результате изолированного первичного или вторичного повреждения головного мозга. При этом у пациента должны быть исключены интоксикации, включая лекарственные, первичная гипотермия, гиповолемический шок, метаболические и эндокринные комы, приме-

нение наркотизирующих средств и миорелаксантов [14]. Смерть мозга наступает при полном и необратимом прекращении всех функций головного мозга, регистрируемом при работающем сердце и искусственной вентиляции легких [16, 26], и она эквивалентна смерти человека. Однако к моменту изъятия кровообращение в органах сохраняется, что улучшает их качество и результаты операции пересадки. Изъятие при бьющемся сердце донора дает возможность пересаживать реципиентам органы, обладающие низкой толерантностью к ишемии (сердце, легкие, печень, поджелудочная железа). Более 90% всех донорских органов в мире получают от доноров с констатированной смертью мозга [23].

При первичном повреждении смерть мозга развивается вследствие резкого повышения внутричерепного давления и обусловленного им прекращения мозгового кровообращения (тяжелая закрытая черепно-мозговая травма, внутричерепные кровоизлияния, инфаркт мозга, опухоли мозга и др.), а также вследствие открытой черепно-мозговой травмы, внутричерепных оперативных вмешательств на мозге и др. [23]. 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. Клинические критерии, обязательные для диагностики смерти мозга, – это полное и устойчивое отсутствие сознания (кома), атония всех мышц, отсутствие реакции на сильные болевые раздражения в области тригеминальных точек и любых других рефлексов, замыкающихся выше шейного отдела спинного мозга, отсутствие реакции зрачков на прямой свет, неподвижность глазных яблок, отсутствие корнеальных, окулоцефалических, окуловестибулярных, фарингеальных и трахеальных рефлексов, отсутствие самостоятельного дыхания во время разъединительного теста (тест апноэтической оксигенации) [5, 9].

Дополнительные критерии для диагностики смерти мозга – отсутствие электрической активности мозга при электроэнцефалографии, пропульсивного кровотока внутри черепа при интракранеальной доплерографии, заполнения внутримозговых артерий ("стоп-контраст") при церебральной панангиографии. Диагноз "смерть мозга" устанавливается на основании регистрации перечисленных выше клинических симптомов и выполнения подтверждающих тестов комиссией врачей лечебно-профилактического учреждения, в котором находится больной, в составе следующих специалистов со стажем работы не менее 5 лет: реанима-

толога-анестезиолога, невролога и специалистов (при необходимости) по дополнительным методам исследований. Состав комиссии назначает заведующий реанимационным отделением, в котором находится больной, а во время его отсутствия – ответственный дежурный врач учреждения. Они же утверждают протокол установления смерти мозга [13, 20].

Для установления клинической картины смерти мозга длительность наблюдения должна быть при первичном повреждении мозга не менее 6 часов, при вторичном – не менее 24 часов. После установления смерти мозга и оформления соответствующего протокола реанимационные мероприятия могут быть прекращены. К работе с потенциальным донором допускают бригаду трансплантологов по изъятию органов [15, 17].

В США, Великобритании, Швеции, Дании, Болгарии действует презумпция несогласия на изъятие органов и (или) тканей. Она подразумевает необходимость получения согласия родственников на взятие органов у трупа после констатации смерти на основании смерти мозга или биологической смерти.

Во Франции, Италии, Испании, Португалии, России действует презумпция согласия на изъятие органов и (или) тканей. Она не требует обязательного согласия потенциального донора или его родственников на изъятие органов и тканей у трупа. При этом подразумевается, что каждый человек может стать донором после своей смерти, если прижизненно в устной или письменной форме он не отказывался от взятия у себя органов.

В России деятельность медицинских учреждений по изъятию и трансплантации органов осуществляется в соответствии с Законом Российской Федерации "О трансплантации органов и (или) тканей человека" [13]. Его основные положения сводятся к следующему: органы могут быть изъяты из тела умершего человека только в целях трансплантации; изъятие может производиться, когда нет предварительных сведений об отказе или возражениях изъятия органов от умершего или его родственников. Врачи, удостоверяющие факт смерти мозга потенциального донора, не должны непосредственно участвовать в изъятии органов у донора или иметь отношение к лечению потенциальных реципиентов. Медицинским работникам запрещается любое участие в операциях по пересадке органов, если у них есть основания полагать, что используемые органы являются объектом коммерческой сделки, – тело и части тела человека не могут служить предметом купли-продажи [16, 21].

Наиболее частое показание к транспланта-

ции у взрослых – цирроз печени как конечная стадия многих хронических диффузных ее заболеваний [17, 23]: холестатические (первичный билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, вторичный билиарный цирроз, болезнь Кароли, билиарная атрезия, некоторые лекарственные поражения); печеночно-клеточная недостаточность (вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени, аутоиммунные, метаболические и другие поражения печени с исходом в цирроз); сосудистые, приводящие к нарушению функции печени с развитием портальной гипертензии (болезнь и синдром Бадда – Киари и вено-окклюзионная болезнь) [23].

Наличие у пациентов с циррозом печени в анамнезе кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка рассматривается как настоящее показание несмотря на удовлетворительную функцию печени [8, 23]. У пациентов молодого возраста показание к ТП – врожденные нарушения метаболизма (первичная гипоксалурия I типа, дефицит протеина С, семейная гиперхолестеринемия, гемофилия А и В и др.), у пациентов младшей возрастной группы – внутри- и внепеченочная атрезия желчных путей. Показание к неотложной ТП, которая должна быть выполнена в течение нескольких суток, – фульминантная печеночная недостаточность. В целом у пациентов с хроническими диффузными болезнями печени показания к трансплантации могут быть следующие: необратимые заболевания печени с прогнозом жизни менее 12 месяцев, хроническое заболевание печени, значительно снижающее качество жизни и трудоспособность пациента при отсутствии других эффективных методов лечения; прогрессирующее заболевание печени с меньшей ожидаемой продолжительностью жизни, чем после трансплантации печени (85% пациентов живут после трансплантации печени в течение первого года, 70% – 5 лет и более) [23].

Общие абсолютные противопоказания – это тяжелые поражения сердечно-сосудистой системы и легких; сопутствующие заболевания других органов и систем, неподдающиеся медикаментозной или оперативной коррекции; тяжелый гепатопульмонарный синдром (развитие гипоксии вследствие артериовенозного шунтирования крови в легких); внепеченочный сепсис [8, 23].

К специфическим абсолютным противопоказаниям относятся активный алкоголизм (продолжение употребления пациентом алкоголя во время очереди в "листе ожидания"), внепеченочное распространение злокачественных опухолей печени; ВИЧ-инфекция; холан-

гиоцеллюлярный рак печени; активная репликация вируса гепатита В; психологическая неготовность больного. Общие относительные противопоказания включают тромбоз воротной вены; возраст потенциального реципиента более 60 лет; перенесенные в анамнезе оперативные вмешательства на органах верхнего этажа брюшной полости; "дремлющая" билиарная инфекция; сопутствующие болезни, поддающиеся медикаментозной или оперативной коррекции. Специфические относительные противопоказания – отсутствие психологической поддержки больного со стороны его близких родственников.

Операция ортотопической трансплантации печени состоит из 2 этапов [4, 6, 8–10].

1. Операция на доноре (3–4 ч). Во время изъятия органов при бьющемся сердце на фоне искусственной вентиляции легких обычно выполняют мультиорганное изъятие сердца, печени, почек. При этом синхронно работают три бригады – кардиологическая, гепатологическая и нефрологическая. Когда все они готовы к перфузии органов консервирующим раствором, аппарат ИВЛ отключают с одновременным отмыванием *in situ* сердца и органов брюшной полости. С этого момента начинается период холодовой ишемии донорских органов, который должен продолжаться не более 20 часов. Обычно этот период длится 9–10 часов. Далее выполняют эксплантацию сердца, печени и в последнюю очередь почек. Донорские органы в консервирующем растворе при температуре 4°C помещают в стерильные полиэтиленовые пакеты и транспортируют в центры трансплантации.

2. Операция на реципиенте (13–15 ч). Предварительно выполняют вено-венозный обход (байпас) крови от органов брюшной полости и нижних отделов туловища через аппарат искусственного кровообращения Вюрмр в систему верхней полой вены. Это связано с тем, что по стандартной методике печень удаляют вместе с внутрипеченочным сегментом нижней полой вены. В это же время вторая бригада хирургов окончательно готовит донорскую печень для пересадки. Орган при этом помещают в консервирующий раствор при температуре 4°C. Окончательно препарируют и герметизируют все сосудистые структуры и общий желчный проток. При необходимости выполняют сосудистые реконструкции. После гепатэктомии донорскую печень извлекают из консерванта и помещают в брюшную полость реципиента. В этот момент завершается холодовая и начинается тепловая ишемия донорского органа. Время тепловой ишемии не должно превышать 1 час.

Сосудистые анастомозы накладывают в следующем порядке: анастомоз надпеченочного отдела нижней полой вены — подпеченочного отдела нижней полой вены — воротной вены. После окончания наложения указанных анастомозов донорскую печень включают в кровоток реципиента — реперфузия. На этом этапе завершается период тепловой ишемии органа. После реперфузии прекращают вено-венозный обход и накладывают анастомоз с печеночной артерией. После холецистэктомии делают желчеотводящие анастомозы: холедохо-холедохо-анастомоз на Т-образном дренаже или гепатикоеюнаанастомоз на изолированной по Ру петле тощей кишки. Операцию завершают дренированием брюшной полости и послойным зашиванием раны.

В послеоперационном периоде в обязательном порядке проводят медикаментозное угнетение различных звеньев иммунитета с целью подавления реакции отторжения. В раннем послеоперационном периоде обычно применяют трехкомпонентную схему: циклоспорин А, метилпреднизолон и азатиоприн. К концу 3-го месяца после операции переходят на пожизненную монокомпонентную схему иммуносупрессии: циклоспорин А или такролимус (FK-506) [9, 23].

Трансплантация печени дает шансы на излечение при многих заболеваниях, ранее считавшихся бесперспективными в плане их исхода [1, 5, 6, 28]. Более 80% пациентов после трансплантации печени живут пять и более лет и продолжают вести активный образ жизни. У пациентов с циррозом печени вирусной этиологии пятилетняя выживаемость наблюдается в 50–60% случаев. Очевидно, это связано с развитием вирусной инфекции в пересаженной печени на фоне иммуносупрессии. Однако прогресс фармакологии позволяет ожидать появления нового поколения противовирусных препаратов, эффективных у пациентов после трансплантации печени.

В настоящее время трансплантация органов в мире заняла прочные позиции в лечении большого ряда терминальных заболеваний сердца, легких, печени, почек [12, 15]. Учебные программы всех зарубежных медицинских школ включают изучение трансплантологии. В России, к сожалению, более 40 лет возможность ТП игнорировалась. Сегодня, несмотря на объективные социальные и экономические факторы, тормозящие развитие трансплантации, в нашей стране существует три центра с постоянно функционирующими программами ТП — Российский научный центр хирургии РАМН, Санкт-Петербургский Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологи-

ческий институт МЗ РФ, Московский НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. К сожалению, в Татарстане, как и в России в целом, развитие трансплантации сопровождается рядом сложностей. Прежде всего, это связано с отсутствием системы организации органного донорства. Катастрофический дефицит донорских органов обусловлен следующими причинами: это недостаточно эффективное распределение финансирования медицины и медицинской науки, незнание проблем трансплантации и органного донорства работниками здравоохранения, негативное отношение медицинского персонала к участию в реализации программ органного донорства, отсутствие системы подготовки специалистов в области трансплантации и органного донорства, неприятие населением органного донорства, отрицательное освещение этических и правовых аспектов трансплантации в средствах массовой информации.

Для исправления сложившейся ситуации, на наш взгляд, требуются государственная программа развития трансплантологии и целенаправленная государственная политика, направленная на поддержку и пропаганду органного донорства [4, 24]. На региональном уровне она должна включать следующие разделы: 1) организация деятельности службы органного донорства в Республике Татарстан; 2) республиканское целевое финансирование работы по органному донорству; 3) возобновление системы контроля со стороны Министерства здравоохранения и правоохранительных органов Республики Татарстан за соблюдением выполнения закона РФ "О трансплантации органов и (или) тканей" и юридической защищенностью процедур, связанных с органным донорством, в соответствии с законом и существующими инструкциями; 4) запрет дискредитации трансплантологии в Республике Татарстан; 5) создание отдела в Министерстве здравоохранения, обобщающего, координирующего и контролирующего вопросы донорства и трансплантации органов в Республике Татарстан; 6) компенсация затрат, связанных с ведением потенциальных доноров стационарам, участвующим в программе органного донорства, выделением дополнительных средств на оборудование, медикаменты, а также установлением надбавки за интенсивность; 7) организация территориального центра трансплантации печени на базе ГУ МКДЦ МЗ РТ с использованием высоких медицинских технологий; 8) включение в критерии аттестации реаниматологов вопросов о смерти мозга и ведении потенциального донора; 9) разработка и внедрение протоколов ведения пациентов в атонической коме и разъяс-

нительных инструкций для отделений реанимации; 10) введение должности координатора органного донорства в многопрофильных стационарах, оказывающих специализированную нейрохирургическую помощь (РКБ № 1 МЗ РТ, ГУ МКДЦ МЗ РТ, БСМП г. Казани и г. Набережные Челны); 11) создание в республике компьютерной базы данных по отказам от органного донорства; 12) пропаганда медицинской грамотности среди сотрудников правоохранительных органов, осуществляющих контроль и юридическую защищенность процедур, связанных с органным донорством; 13) формирование совместно с представителями духовенства, средств массовой информации, общественных организаций позитивного отношения у населения к органному донорству.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Андрейцева О.И., Гуляев В.А., Журавель С.В. и др.* // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. – 2002. – № 4. – С. 12–19.
2. *Бокерия Л.А., Каабак М.М., Мовсесян Р.А. и др.* // Анн. хир. – 1997. – № 5. – С. 27–29.
3. Введение в клиническую трансплантологию. / Под ред. Б.А. Константинова, С.Л. Дземешкевича. – М., 1993.
4. *Вишневский В.А., Кубышкин В.А., Чжао А.В., Икрамов Р.З.* Операции на печени. Руководство для хирургов. – М., 2003.
5. *Галеев Р.Х., Галеев Ш.Р., Мойсюк Я.Г.* // Вестн. трансплантол. и искусств. органов. – 2005. – № 1. – С. 3–6.
6. *Галеев Ш.Р.* Пересадка почки при вариантных формах почечных сосудов: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. – Казань, 2005.
7. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2001 г. // Здравоохран. Российск. Федерации. – 2003. – № 1–4.
8. *Готье С.В.* Трансплантация печени: клинические и хирургические аспекты. / 50 лекций по хирургии. – М., 2003. – С. 235–243.
9. *Готье С.В., Цирюльникова О.М.* // Ан.хир. гепатол. – 1996. – № 1. – С. 38–51.
10. *Демихов В.П.* Пересадка жизненно важных органов в эксперименте. Опыты пересадки сердца, легких, головы, почек и других органов. – М., 1960.
11. *Ермолов А.С., Чжао А.В., Гуляев В.А. и др.* // Хирургия. – 2002. – № 2. – С. 51–58.
12. *Ермолов А.С., Чжао А.В.* // Актуальные вопросы донорства и трансплантации органов. /Мат. город. научно-практ. конф. – М., 2003. – Т. 163. – С. 5–12.
13. Закон Российской Федерации "О трансплантации органов и (или) тканей человека" от 22 декабря 1992 года № 4180–1. Ведомости Съезда народных депутатов Российской Федерации и Верховного Совета Российской Федерации. – 1993. – № 2.
14. *Константинов Б.А., Дземешкевич С.Л.* Введение в клиническую трансплантологию. – М., 1993.
15. *Мойсюк Я.Г., Беляев А.Ю.* // Врач. – 2002. – № 6. – С. 5–7.
16. *Мойсюк Я.Г., Багненко С.Ф., Резник О.Н.* Трансплантационные аспекты смерти мозга. Организационные принципы деятельности службы забора органов. – СПб, 2003.
17. *Мойсюк Я.Г.* Мультиорганное донорство в клинической трансплантации: Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. – М., 1992.
18. *Неговский В.А.* Актуальные проблемы в реаниматологии. – М., 1971.
19. Отчетные статистические сведения Республиканского медицинского информационно-аналитического центра Министерства здравоохранения Республики Татарстан по классу болезней органов пищеварения. – Казань, № 297 от 30.10.2003 г.
20. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российской академии медицинских наук от 20 декабря 2001 г. № 460 "Об утверждении Инструкции по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга".
21. *Розенталь Р.Л.* // Вестн. трансплантол. и искусств. органов. – 2000. – № 1. – С. 42–47.
22. Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей / Под ред. А.Е. Борисова. – СПб, 2003. Т. 1.
23. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей: Практ. рук./Пер. с англ. под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М., 2002.
24. *Bodenham A., Park G.P.* // Intensivt Care Med. – 1985. – Vol 15. – P. 340–348,392.
25. *Gross T., Marguccio Ida, Martinoli S.* // Transpl. Int. – 2000. – Vol 13. – P. 351–356.
26. *Norton D.J., Nathan H.M., Hamilton B.T. et al.* // Transplant. Proc. – 1990. – Vol 22. – P. 308–310.
27. *Rosenthal J.T., Shaw B.W., Hardesty R.L. et al.* // Ann. Surg. – 1983. – Vol 198. – P. 618–621.
28. *Sirchia E., Scalomogna M., Mascaretti L. et al.* // Tissue Antigens. – 1989. – Vol 34. – P. 78–83.
29. *Starzl T.E., Miller C.M., Rapoport F.M.* // Surg. Gynecol. Obstet. – 1984. – Vol 158. – P. 223–230.

Поступила 21.03.06.