

17. Шарапова О.В. Гормональный статус женщин с гиперпластическими процессами эндометрия / О.В. Шарапова, А.А. Осипова, А.В. Самойлова // Пробл. репрод. - 2006. - Т. 12, №3. - С.31-36.

18. Perez R.G. The relationship of the corpus luteum and the endometrium in infertile patients / R.G. Perez, A.V. Plurad, V.S. Palladino // Fertil. and Steril. - 1981. - Vol.35, №4. - P. 423 - 427.

19. Допплерография в гинекологии / Р.Я. Абдулаев, В.В. Грабарь, Т.П. Лысенко, И.Н. Сафонова // Харьков: Нове слово, 2009. - С.104.

20. Беломестнова Е.Н. Ответ яичников на стимуляцию у женщин со сниженными параметрами овариального резерва в циклах контролируемой индукции овуляции / Е.Н. Беломестнова, Г.Б. Мальгина // Уральский медицинский журнал. - 2009. - № 10 (64). - С. 101-103.

Надійшла 05.05.2014 року.

УДК: 614.253 + 616-089.843 + 614.253.1

## МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ В ДІЯЛЬНОСТІ ЛІКАРЯ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ

Я.О. Попович

ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет"

## МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

Я.А. Попович

ГБУЗ "Івано-Франковский национальный медицинский университет"

## MEDICAL AND SOCIAL ASPECTS OF TRANSPLANTOLOGY IN GENERAL PRACTITIONER'S ACTIVITIES

Ya.O. Popovych

SHEE "Ivano-Frankivsk National Medical University"

**Резюме.** Трансплантација органів в лікуванні хворих з безнадійною патологією в найближчі роки становитиме 50% усіх операцій світової хірургії. Уже сьогодні в світі якісно проживає 1 млн. людей з трансплантованими органами, в Україні всього 750 осіб. Це, за оцінкою ВООЗ, свідчить про дуже низький рівень медичної допомоги населенню країни та необізнаність широкого загалу лікарів із сучасним досягненням світової трансплантології в протоколах лікування критичних стадій захворювань життєво важливих органів та систем. В роботі наведено дані сучасного стану проблеми, досягнення у вирішенні технічних, біоімунологічних аспектів, показань та протипоказань до трансплантациї органів, та приведені власні дані успішного використання фетальних клітин препаратів криоконсервованої крові в лікуванні цукрового діабету та його ускладнень.

**Ключові слова:** трансплантација органів, підбір реципієнтів, гістосумісність, імуносупресія, реабілітација, пожиттєва диспансеризација.

**Резюме.** Трансплантација органів в лікуванні хворих з безнадійною патологією в найближчі роки становитиме 50% усіх операцій світової хірургії. Уже сьогодні в світі якісно проживає 1 млн. людей з трансплантованими органами, в Україні всього 750 осіб. Це, за оцінкою ВООЗ, свідчить про дуже низький рівень медичної допомоги населенню країни та необізнаність широкого загалу лікарів із сучасним досягненням світової трансплантології в протоколах лікування критичних стадій захворювань життєво важливих органів та систем. В роботі наведено дані сучасного стану проблеми, досягнення у вирішенні технічних, біоімунологічних аспектів, показань та протипоказань до трансплантациї органів, та приведені власні дані успішного використання фетальних клітин препаратів криоконсервованої крові в лікуванні цукрового діабету та його ускладнень.

**Ключевые слова:** трансплантација органів, подбор реципиентов, гистосовместимость, иммуносупрессия, реабилитация, пожизненное диспансерное наблюдение.

**Abstract:** In the nearest future, organ transplantation in treatment of patients suffering from hopeless pathologies will constitute 50% of surgeries all over the world. Today, in the world there are up to 1 million people with transplanted organs who lead a qualitative life; in Ukraine – just about 750 people. According to the WHO, it points to an extremely low level of medical aid provided to the citizens of our country as well as to unawareness of an average doctor about up-to-date achievements of the world transplantology in protocols of treatment of critical stages of crucial organ and system diseases and disorders. The author of the article gives up-to-date data concerning the mentioned above problem, modern achievements in the solution of technical and bio-immunological aspects, indications and contraindications for organ transplantation; the researcher also informs about personal records of successful application of fetal cells of cryopreserved blood samples in the treatment of diabetes mellitus and its complications.

**Keywords:** organ transplantation, recipient recruitment, histocompatibility, immunosuppression, rehabilitation, lifelong panel doctoring.

Сучасна медицина належить до тієї галузі практичних занять, яка найбільш динамічно розвивається. Прикладом може слугувати трансплантологія, яка протягом життя одного покоління лікарів перетворилась в окрему галузь науки. За останні десятиріччя в ній чітко визначились певні самостійні напрямки з різними об'єктами досліджень і сферами

клінічного застосування: органа, тканинна, клітинна трансплантологія, а також ксенотрансплантологія, біоімплантологія та ін. [1,2,3,4]. Перспективи використання трансплантациї, як методу лікування багатьох захворювань, настільки великі, що уже зараз кожна третя операція в світі є трансплантациєю [1,3,5]. Особливих розмахів набуває клітинна транс-

плантологія: можливість використання стовбурових клітин з метою замшуючої регенеративно-пластичної терапії, вирощування окремих органів, відновлення функції уражених органів, або систем організму [9], перепрограмування імунної системи та розуміння механізмів старіння організму на основі теорії виснаження стовбурових просторів його, а звідси можливість, шляхом трансплантації стовбурових клітин затримувати інтенсивність і швидкість старіння [5,6,7,8]. Нашими роботами [10,11] вивчено вплив кріолеу препарату кордової крові на основні процеси бодіоімуностатусу, гомеостазу, при різних ускладненнях цукрового діабету: синдромі діабетичної стопи (СДС), невропатії, ретинопатії їх зміни та динаміку суб'єктивних і об'єктивних змін в бік вираженого клінічного ефекту: зменшенням добової дози інсуліну на 25 – 30%, а при нагнійних формах СДС, загоєння рани наступало на два тижня швидше ніж в контрольній групі. Таким чином вивчення медико-соціальних проблем та практичного втілення методів трансплантації органів, тканин та клітин від живого, або мертвого донора з метою зцілення безнадійного реципієнта в філософсько-науковому розумінні є актуальним.

Трансплантологія – вчення про використання органів, тканин і клітин людей, тварин та пересадження їх хворим з метою зцілення, особливо з безнадійними захворюваннями. Щорічно в світі виконують десятки тисяч трансплантацій різних органів, тканин і клітин з максимальною протяжністю життя до 25 років. Так трансплантаційна активність у світі за 2008 рік за даними ВООЗ складала: 100640 – органних трансплантацій або 10% від необхідних, при цьому кількість трансплантацій нирок була 69300, печінки – 20300, серця – 5300, легень – 3300, підшлункової залози – 2380. На сьогодні в Україні функціонує 7 центрів (Київ, Запоріжжя, Харків, Донецьк, Львів, Одеса, Дніпропетровськ) трансплантації. Однак за рік виконується всього 100-117 трансплантацій органів, в основному, нирок та поодинокі трансплантації серця, печінки та долі печінки від рідних. Потреба в трансплантації органів для України: 1500-2000 – серця, стільки ж печінки, 2500 – нирок, 2000 – поєднаних трансплантацій підшлункової залози і нирки [1]. В Україні не втілена система трансплантат-координації. Застосування цієї системи дозволило збільшити кількість потенційних донорів. Так у країнах Європи - 38 донорів на 1 млн. населення (Іспанія), в Україні ж всього 0,2. (2009). На даний час у нас проживає всього 750 осіб з пересадженими органами, а у світі їх більше 1 млн.

До успіхів світової трансплантології слід зарахувати: збільшення кількості та покращення якості життя з розширенням переліку пересаджених органів; стандартизація всіх етапів органного донорства; базове викладання трансплантології, проведення тренінгів і загальноосвітніх компаній; удосконалення трансплантаційної координації; удосконалення нормативно-правової бази; використання «проблемних органів»; парний обмін органами; фінансування живого і посмертного донорства; машинна холодова перфузія нирок; використання селективних імуносупресантів; індивідуалізація і мінімізація імуносупресантів; стероїдnezалежна імуносупресія; застосування неінвазивних методик (геноміки, протеоміки і метаболоміки) для посттрансплантаційного моніторингу.

Невирішеними проблемами трансплантології в світі є: дефіцит донорських органів; трансплантаційний туризм; відсутність стандартів індукції та ідентифікації трансплантаційної толерантності [1,3].

Перспективними напрямками є: удосконалення штучних органів; репаративна медицина; органонеогенез; ксено-трансплантація.

На основі принципів ВООЗ від 1991 року в Україні постановою Кабінету Міністрів №257 від 27.04.1994р. та наказом МОЗ України було створено координаційний центр трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України як провідної

організаційно-методичної установи. Під керівництвом центру був розроблений і прийнятий Верховною Радою 16 липня 1999 р. № 1007-ХІV Закон України «Про трансплантацію органів і інших анатомічних матеріалів людини». Однак було введено статтю 16 «презупція незгоди», що практично знищило розвиток трансплантології в Україні. На сьогоднішній день групою вчених (О.Никоненко) запропоновано замінити статтю 16 на «презупцію згоди», що, на їх думку, значно збільшить кількість донорів.

Тоді ж було втілено концепцію державно-цільової програми розвитку трансплантації в Україні до 2010 року, яку продовжено до 2023р. Вона передбачає: забезпечити повноцінне державне фінансування центрів трансплантології; розробити державну програму розвитку органного донорства і організувати національний центр координації органного донорства з фінансуванням донорського етапу, розробити положення про бази забору органів: а) ввести посаду трансплантат-координатора бази забору; б) ввести додаткове фінансування бази забору органів і оплати лікарів відділень інтенсивної терапії у зв'язку з розширенням їх функціональних обов'язків; забезпечити бази забору органів апаратурою діагностики смерті мозку; ввести діагностику смерті мозку як обов'язкову медичну процедуру в стандарти медичної допомоги; ввести навчання студентів і лікарів основам трансплантології і діагностики смерті мозку; сприяти розвитку донорства органів від родичів; сертифікувати сироватки для стандартизації «донор-реципієнт»; формувати позитивний образ трансплантації в ЗМІ.

#### **Основи трансплантаційної імунології.**

Технічні аспекти її були розроблені Alexis Carrel та В.Деміховим в ХХ столітті, однак пересаджені органи швидко втрачали свою функцію і пояснення цьому явищу дали І.Мечніков та Piter Medavar, які заклали основи трансплантаційної імунології.

*Антигени гістосумісності, гістосумісність:* визначаються комплексом генетичних локусів, які отримали назву HLA-A,-B,-C,-D у зв'язку з тим, що вони кодуєть антигени лейкоцитів людини. Разом з антигенами основних груп крові (ABO) лейкоцитарні антигени (HLA) відносяться до головних трансплантаційних антигенів, які визначаються у людини. Оцінка гістосумісності і типування тканин перед трансплантацією є обов'язковою процедурою. Ця серологічна реакція здійснюється з лімфоцитами периферичної крові або лімфатичними вузлами для ідентифікації HLA і для селекції донорів і реципієнтів з мінімальними антигенними відмінностями (т.зв. селекція пари донор-реципієнт).

*Передіснуючі антитіла (специфічна пресенсибілізація).* Передіснуючі антитіла, специфічні до лімфоцитів конкретного донора, виявляють у звичайному лімфоцитотоксичному тесті (лімфоцити донора і сироватка реципієнта). Ця реакція отримала назву перехресної проби, або cross-match. Відповідно до загального правила, трансплантація алогенного органа категорично заборонена при наявності у реципієнта антитіл до антигенів системи HLA донора. Високий відсоток активності передіснуючих антитіл (> 25%) є фактором ризику розвитку надзвичайно швидкого відторгнення трансплантата.

*Імунологічна селекція пари донор-реципієнт* - це визначення сумісності за системою ABO (група крові донора і реципієнта), визначення ступеня гістосумісності (HLA-фенотип донора та реципієнта), визначення передіснуючих антитіл за допомогою реакції cross-match (рівень специфічної пресенсибілізації реципієнта).

*Механізми відторгнення аллотрансплантата.* Після реваскуляризації донорського органу розвивається імунна реакція «господар проти трансплантата», спрямована проти його трансплантаційних антигенів. Імунопатологічна реакція відторгнення ґрунтується на відповідних механізмах антитілзалежного або клітинного пошкодження тканин, або їх

комбінації. На даний час прийнято розрізняти: залежно від механізму імунної реакції: 1- гуморальне відторгнення - реалізується за допомогою гуморальних антитіл; 2 - клітинне відторгнення - реалізується за допомогою лімфоцитів. Залежно від швидкості клінічних проявів: а) надзвичайно швидке відторгнення (гуморальне відторгнення), при якому трансплантат може бути пошкоджений і цілком зруйнований (тромбоз судин, некроз) протягом декількох годин або навіть хвилин після ревазуляризації, цей процес не можна зупинити ні одним з відомих методів імуносупресії.; б) гостре відторгнення - пошкодження трансплантата протягом перших трьох тижнів після трансплантації. Після лікування відторгнення орган може довго зберігати свою функцію; в) хронічне відторгнення - розвивається протягом декількох місяців або років; залежно від кількості клінічних та патоморфологічних змін відторгнення буває легкого, середнього та важкого ступеня.

#### Методи трансплантації:

- аутотрансплантація – пересадка власного органу (орто- і гетеротопічна), як правило при відриві кінцівки, частина органу;
- ізотрансплантація – пересадка між генетично однорідними організмами;
- алотрансплантація – пересадка органу від донора того ж біологічного виду;
- гомотрансплантація – пересадка людського органу;
- ксенотрансплантація – пересадка від донора другого біологічного виду (як правило гетеротопічна);
- імплантація - вживлення в організм реципієнта штучного органу;
- експлантація (протезування) – пересадка неживого, небіологічного субстрату;
- ортотопічна трансплантація – пересадка органу в типову анатомічну позицію;
- гетеротопічна трансплантація – пересадка органу в атипичну анатомічну позицію.

#### Донори трансплантатів

- Кондиціонування донора – сукупність медичних заходів, спрямованих на підтримання життєздатності і збереження органів, що плануються до забору, трансплантації у донорів-трупів (ШВЛ, зовнішнє зігрівання, активна медикаментозна терапія і т.д.);
- Донор-труп – пацієнт з константованою і документально оформленою смертю мозку, при цьому зберігаються функції інших життєвоважливих органів і спінальний автоматизм;
- Перивітальний орган – орган трансплантат вилучений у донора.

**Вибір реципієнта:** при виборі реципієнта обов’язково мають бути враховані наступні моменти.

1. Сумісність пари за системою АВО (група крові), міра сумісності по лейкоцитарних антигенах (головний комплекс гістосумісності), мінімальний рівень (або повна відсутність) передіснуючих цитотоксичних антитіл (менше 5%).
2. Міра сумісності по антропометричних параметрах донора і реципієнта (обов’язково для серця і печінки), а також врахування різниці віку.
3. Екстренність ситуації (враховується пріоритет реципієнта, який знаходиться в загрозливому для життя стані).
4. Тривалість перебування на листі очікування.
5. Абсолютні і відносні протипокази до трансплантації (наявність соматичних супутніх захворювань, психологічна нестабільність реципієнта).

Високоєфективною формою розподілу органів є міжнародна форма організації донорської служби і об’єднання «Листів очікування» трансплантаційних центрів різних держав.

#### Профілактика, імуносупресивна терапія.

На сьогоднішній день в Україні для базової профілактики відторгнення використовується поєднання циклоспорину,

стероїдів і ММФ (*Мікофенолат-мофетил*). З 2001 р. для профілактики гострого відторгнення у стартовій імуносупресивній терапії застосовуються генетично-модифіковані моноклональні антитіла (базиліксимаб, даклізумаб). Поліклональні (АТГ, АЛП) і моноклональні (ОКТ 3) антитіла застосовуються в основному для профілактики відторгнення в сенсibiliзованих хворих і для купірування гострого стероїд-резистентного відторгнення.

**Кортикостероїди:** для базової і антикризової імуносупресивної терапії можуть бути використані преднізолон, метилпреднізолон, солюмедрол та інші стероїди. Як правило, перед реперфузією трансплантата внутрішньовенно вводять 1 г метилпреднізолону.

**Азатіоприн:** щоденна доза азатіоприну складає 2-3 мг/кг/доба, якщо препарат є основним компонентом імуносупресивної терапії, або 1-2 мг/кг/доб, якщо він застосовується у вигляді підтримуючої терапії.

**Циклоспорин:** Оптимальною, є концентрація 250-300 нг/мл. Для досягнення клінічного ефекту доцільно використовувати багатокомпонентну схему імуносупресії в малих дозах. Побічним ефектом є нефротоксичність (як гостра, так і хронічна), яка є однією з причин розвитку артеріальної гіпертензії у пацієнтів після пересадки органів. Для орального застосування використовується мікроемульсійна форма циклоспорину (Сандіммун-Неорал). Застосування цієї форми циклоспорину виключило ризик розвитку ускладнень і побічних ефектів імуносупресивної терапії.

**Моноклональні і поліклональні антитіла:** З лікувальною метою поліклональні антитіла застосовують у післяопераційному періоді в інтервалі з 5 по 21 день в щоденній дозі 10-30 мг/кг. Зниження кількості лейкоцитів <3000/мл або зниження тромбоцитів до 50-70 10<sup>9</sup>/мл є показанням до зниження дози препарату вдвічі.

**Такролімус (FK 506)- програф-** є макролідним антибіотиком (капсули по 1 та 5 мг), інгібує ІЛ-2, (α-інтерферон, продукцію ІЛ-3, трансферину, блокує змішану лімфоцитарну реакцію, генерацію цитотоксичних Т-клітин і тим самим реалізує свій імуносупресивний ефект.

**Мікофенолат-мофетил (Cellmy-Sept).** Для профілактики гострого відторгнення застосовують дозу 2,0-2,5г/добу. Препарат застосовується в поєднанні з циклоспорином і преднізолоном, або ж такролімусом.

Доза всіх препаратів залежить від маси тіла, концентрації його в крові, побічних впливів.

**Лікування гострого відторгнення.** Зазвичай лікування першого, клінічно і морфологічно підтвердженого гострого відторгнення, починають з внутрішньовенного болючого введення 1000 мг преднізолону, потім протягом 3 діб внутрішньовенно вводять 500 мг преднізолону через кожні 6 годин зі зниженням щоденної дози до 120 мг (5 добу) і до 40 мг (7 добу), після чого продовжують базову імуносупресію. Загальна доза стероїдів при лікуванні гострого відторгнення становить 2,0-2,5 грам.

У низки пацієнтів може розвинути так зване стероїд-резистентне відторгнення, яке не піддається терапії метилпреднізолоном. У цих ситуаціях використовують поліклональні антитіла (АТГ, АЛП), моноклональні антитіла (ОКТ 3), або навіть їх комбінацію. Терапію повторного відторгнення проводять тільки за допомогою полі-(моно)-клональних антилімфоцитарних антитіл.

**Диспансерне спостереження за пацієнтами після трансплантації органів** проводиться за місцем проживання сімейним лікарем та спеціалістом (нефрологом, гастроентерологом чи кардіологом). У перші три місяці пацієнта оглядають один раз у два тижні, та щомісячно спеціалістами центра трансплантації. Потім до року пацієнта оглядають (сімейний лікар та спеціаліст) щомісячно, та раз у три місяці він обстежується стаціонарно в умовах центру. Така тактика проводиться при нормальній функції трансплантату. При

огляді пацієнта з пересадженою ниркою звертаємо увагу на наявність дизуричних та інших скарг; артеріальний тиск, масу тіла, щільність трансплантату, судинний шум над ним, добовий діурез. Крім цього проводять наступні лабораторні та інструментальні дослідження: клінічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, добова втрата білка з сечею, посів сечі з підрахунком колоній. Біохімічний аналіз крові: креатинин, сечовина, білірубін, АЛТ, АСТ, глюкоза, загальний білок, електроліти, проба Реберга, ліпіди і сечова кислота не рідше 2-х разів на рік; флюорографія, УЗД внутрішніх органів, ЕКГ, ФГДС рентгенограма кісток один раз на рік, та визначають рівень циклоспорину та такролімусу.

Пацієнти з трансплантованою печінкою та серцем спостерігаються у ті ж терміни, що й з пересадженою ниркою, але з виконанням спеціальних інструментальних та лабораторних досліджень, спрямованих на профілактику, виявлення, та лікування ранніх та пізніх ускладнень трансплантації.

При кожному відвідуванні клініки пацієнтам з пересадженим серцем виконують ЕКГ, ЕХОЕКГ, фізикальний огляд, тест з 6-и хвилинною ходьбою, Rtg-графію органів грудної порожнини (оглядову і бокові) та загальнолабораторні і біохімічні дослідження з визначенням МНО, бактеріологічне дослідження посівів з носоглотки, сечі.

1. Трансплантологія – видатне явище ХХ– ХХІ століття. Вона займає особливе місце у ряді науково-медичних напрямів, тому що інтегрує досягнення широкого кола фундаментальних і прикладних наук, спеціальностей, професій, філософських, етичних, правових і релігійних концепцій. Жоден з видів людської діяльності не використовує такий великий арсенал інтелектуального продукту як трансплантологія.

2. Застосування у вітчизняній медичній практиці в протоколах лікування хворих з критичними стадіями життєво важливих органів і систем, стандартів сучасної трансплантації органів, тканин і клітин дало б можливість продовжити життя пацієнтів та покращити його якість.

## Література

1. Никоненко А.С. Состояние и перспективы развития трансплантации в Украине / А.С. Никоненко // Сучасні медичні технології. - 2011. - №3-4. - С.12-15.
2. Трансплантация органов: (методическое пособие для интернов и врачей-курсантов) / под ред. А.С. Никоненко. - Запорожье, 2006. - 44 с.
3. Трансплантация печени.- Руководство / под ред. А.С. Никоненко, А.А. Ковалева, С.М. Грищенко, Т.Н. Никоненко. - Запорожье, 2000.
4. Клиническая трансплантология // под ред. Б.А. Константинова. - М.: Анд-Арт, 2004. - 304 с.
5. Гольцев А.Н. Применение клеток фетальной печени как один из возможных путей модификации иммунореактивности аллоиммуно трансплантата / Гольцев А.И., Мацевитая И.Ю., [и др.] // Трансплантология, - 2003 - Т. 4, № 1. - С. 25 - 28.
6. В.И. Грищенко Достижения и перспективы развития криобиологии и криомедицины в Украине / В.И. Грищенко // Проблемы криобиологии-2005. Т. 5, №3 - С.231-240.
7. А.Л. Кухарчук. Эмбриональные плюрипотентные прогениторные клетки, иммунологическая толерантность, аутоиммунные заболевания и старение организма / Кухарчук Л.А., Радченко В.В., Сирман В.М. // Трансплантология. 2007. - Т 9, № 1. - С. 25 - 28.
8. А.Г. Попандопало. Методика виготовлення термального еквівалента дерми для закриття ран. / Попандопало А.Г., Сліпченко І.О., Зубов Д.О. [та інш.] // Трансплантологія. - 2003. - Т 4, № 1. - С. 264 - 267.
9. Greenstein S, Siegal B. Compliance and noncompliance in patients with a functioning transplant: a multicultural study // Transplantation. 1998. - 66. - 1718.
10. Попович Я.О. Препарат кріоконсервованої сироватки крові «Кріокорд С» в лікуванні синдрому діабетичної стопи / Я.О. Попович // Проблеми криобиологии.- 2005.- том 15, - №1. - С 63- 60.
11. Попович Я.О. Комплексне хірургічне лікування гнійно-некротичного ураження при цукровому діабеті з застосуванням Кріокорду С / Я.О. Попович // Клінічна хірургія. 2006. - № 11-12. - С. 87-88.

Надійшла 01.09.2014 року.