ПРОГРАММА-МИНИМУМ

кандидатского экзамена по специальности

14.00.41 «Трансплантология и искусственные органы»

по медицинским и биологическим наукам

Введение

В основу настоящей программы положены следующие разделы современной трансплантологии: трансплантационная иммунология, консервация органов и тканей, клиническая трансплантология, экспериментальная трансплантология, создание и применение искусственных органов.

Программа разработана экспертным советом Высшей аттестационной комиссии по медицине (хирургическим специальностям).

Общая часть

1.1. Основные разделы современной трансплантологии – трансплантационная иммунология, консервация органов и тканей, клиническая трансплантология, экспериментальная трансплантология, создание и применение искусственных органов.

1.2. История и основные этапы развития трансплантологии. Вклад отечественной науки и современные достижения трансплантологии в мире и в России. Нерешенные проблемы и перспективы развития трансплантации различных органов.

1.3. Морально-этические и юридические аспекты трансплантации органов. Критерии биологической смерти и смерти мозга. Законодательные акты, регулирующие трансплантацию органов и тканей от живого и трупного доноров в России.

2. Трансплантационная иммунология и иммунодепрессия

2.1. Клеточные и гуморальные механизмы отторжения. Строение и роль системы HLA. Роль лимфоидных популяций в иммунном ответе. Т- и В- лимфоциты. Место Т-хелперов, Т-супрессоров, Т-киллеров, цитокинов (интерлейкин II, TNF и др.) в клеточном ответе на аллоантиген.

2.2.Антитела к трансплантационным антигенам и причины их образования. Роль в развитии острого и хронического отторжения.

2.3. Принципы селекции пар донор-реципиент при трансплантации различных органов. Роль HLA-совместимости и ее влияние на выживаемость трансплантатов. Понятие о реакции "кросс-матч" и ее клиническая значимость.

2.4. Понятие об иммунологическом посттрансплантационном мониторинге. Современные методики исследования.

2.5. Отторжение при аллотрансплантации органов. Клиническая классификация и влияние на выживаемость пересаженного органа.

2.6. Принципы проведения иммунодепрессии. Понятие о многокомпонентной, индукционной и поддерживающей иммунодепрессии.

2.6.1. Глюкокортикоиды - механизмы действия, побочные эффекты. Схемы применения.

2.6.2. Азатиоприн - историческая роль, механизмы действия, побочные эффекты.

2.6.3. Циклоспорин А. Механизм иммунодепрессивного действия. Фармакокинетика и фармакодинамика. Методы мониторинга концентрации препарата в крови и его клиническая значимость. Побочные действия циклоспорина А: нефротоксичность, артериальная гипертензия, нарушение липидного обмена, нейротоксичность и др. - профилактика, диагностика, лечение. Лекарственные взаимодействия. Выбор дозировки в различных протоколах при трансплантации почки, печени, сердца. Отсроченное назначение и отмена препарата. Эффективность при трансплантации жизненно важных органов. Особенности применения у детей.

2.6.4. Антилимфоцитарные антитела. Понятие о поликлональных и моноклональных антителах. Способы их получения. Характеристика АТГ, АЛГ, ОКТ-3. Способы и дозировки их применения для профилактики и лечения отторжения. Побочные эффекты и осложнения. Клиническая безопасность и эффективность. Гибридные и гуманизированные антитела к рецепторам интерлейкина II - симулект, зенапакс.

2.6.5. Другие иммунодепрессанты: FK-506, микофенолат мофетил (селлсепт), рапамицин. Механизмы действия, эффективность, побочные эффекты, способы применения.

3. Изъятие и консервация органов

3.1. Селекция и подготовка донора. Понятие о мультиорганном доноре. Критерии пригодности донора для изъятия различных органов. Патофизиологические нарушения при смерти мозга: их коррекция и влияние на жизнеспособность пересаженного органа. Методы противоишемической защиты органов в организме донора.

3.2. Варианты техники операций изъятия органов при смерти мозга и после остановки кровообращения. Значимость периодов первичной тепловой ишемии, холодовой ишемии и вторичной тепловой ишемии для различных органов.

3.3. Клеточные механизмы ишемического и реперфузионного повреждения органов. Методы их профилактики и коррекции. Перфузионные и бесперфузионные методы консервации. Современные растворы для консервации органов - характеристика, области применения, допустимые сроки консервации. Критерии жизнеспособности и прогнозирования функции консервированного органа после трансплантации.

4. Трансплантация почки

4.1. Краткая история вопроса. Современные достижения – количество операций, выживаемость реципиентов и трансплантатов. Состояние проблемы в России.

4.2. Показания к трансплантации почки и селекция реципиентов. Причины развития терминальной хронической почечной недостаточности. Абсолютные и относительные противопоказания.

4.3. Предоперационное обследование и подготовка реципиентов. Заместительная терапия в период ожидания трансплантации. Показания к удалению собственных почек и другим хирургическим вмешательствам в предтрансплантационном периоде. Преимущества трансплантации почки от живого родственного донора.

4.4. Техника операции. Особенности анестезии. Хирургический доступ. Варианты наложения сосудистых анастомозов. Восстановление проходимости мочевыводящих путей.

4.5. Принципы ведения ближайшего послеоперационного периода. Типы начальной функции трансплантата. Острая почечная недостаточность трансплантата. Лабораторные, инструментальные, морфологические методы диагностики причин дисфункции трансплантата.

4.6. Иммунодепрессия при трансплантации, почки. Индукционная и поддерживающая терапия. Схемы использования различных иммунодепрессантов. Выбор режима иммунодепрессии в зависимости от начальной функции трансплантата и степени иммунологического риска. Индивидуализация и минимизация иммунодепрессии.

4.7. Послеоперационные осложнения. Острое отторжение: классификация, клиника, диагностика, лечение. Нефротоксичность циклоспорина А. Хирургические осложнения.

4.8. Инфекционные осложнения: факторы риска, этиология, диагностика, лечение.

4.9. Прочие осложнения: сердечно-сосудистые, язвенные поражения, опухолевые заболевания, сахарный диабет, иммунопролиферативные заболевания.

4.10. Отдаленные результаты трансплантации почки. Хроническая трансплантационная нефропатия - факторы риска и пути ее профилактики.

5. Трансплантация печени

5.1. Краткая история вопроса. Показания к трансплантации печени: хронические заболевания, опухоли, метаболические и паразитарные заболевания. Показания к трансплантации печени у детей. Абсолютные и относительные противопоказания.

5.2. Предоперационное обследование и подготовка больного к операции. Искусственная печень.

5.3. Хирургическая техника. Ортотопическая трансплантация печени. Пересадка доли печени. Хирургические осложнения.

5.4. Особенности иммуносупрессии при трансплантации печени. Осложнения. Выживаемость трансплантатов и реципиентов. Ретрансплантация печени. Проблема возвратных вирусных гепатитов.

5.5. Трансплантация печени от живого донора. Селекция донора и хирургическая техника.

6. Трансплантация других органов

6.1. Трансплантация поджелудочной железы (показания, варианты хирургической техники, особенности иммуносупрессии, результаты).

6.2. Трансплантация тонкой кишки.

6.3. Трансплантация эндокринных органов.

7. Ксенотрансплантация

7.1. Природные антитела против антигенов ксенотрансплантата.

7.2. Роль эндотелия в отторжении ксенотрансплантатов.

7.3. Роль комплемента в остром отторжении.

7.4. Перспективы ксенотрансплантации. Проблемы иммунологической толерантности.

8. Трансплантация сердца

8.1. История экспериментальной трансплантации сердца в мире и в России. История клинической трансплантации сердца в мире и в России.

8.2. Отбор реципиента на трансплантацию сердца. Современные представления о хронической сердечной недостаточности. Классификация сердечной недостаточности по Стражеско- Василенко, NYHA. Показания к трансплантации сердца. Особенности отбора больных с долатационной кардиомиопатией, ишемической кардиомиопатией, врожденными и приобретенными пороками сердца. Определение экстренности трансплантации в соответствии со статусом 1А, В и 2 по UNOS. Противопоказания к операции.

8.3. Предтрансплантационное медикаментозное лечение. Стандартная терапия, медикаментозный бридж. Вспомогательное кровообращение и искусственное сердце до трансплантации сердца (ВАБК, ОЛЖ, ОПЖ, БВО, ИС), показания, противопоказания.

8.4. Донор: констатация смерти мозга, оптимальный донор, субоптимальный донор, консервация сердца.

8.5. ПЕРЕСАДКА СЕРДЦА. Защита миокарда. Анестезия и искусственное кровообращение. Хирургическая техника изъятия и трансплантации, сердца и сердечно-легочного комплекса (атриальная методика, бикавальная методика, методика В.И. Шумакова и гетеротопическая трансплантация, трансплантация сердца и легких, сердца, одного легкого).

8.6. ОСЛОЖНЕНИЯ. Острое клеточное и гуморальное отторжения пересаженного сердца. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца. Дисфункция синусового узла и клапанного аппарата пересаженного сердца. Бактериальные и грибковые инфекционные осложнения. Вирусные грибковые осложнения. Гепатотропные вирусные инфекции. Злокачественные новообразования. Экстракардиальные осложнения.

8.7. Альтернативные варианты хирургического лечения застойной сердечной недостаточности. Кардиомипластика. Протезирование митрального клапана. Операция Батисты. Реваскуляризация миокарда при ишемической кардиомиопатии.

9. Консервация органов и тканей

9.1. Патогенетические механизмы ишемического повреждения органов (трансплантатов) в организме трупного донора на этапе их изоляции. Роль низкотемпературного фактора в защите и повреждении клеточных структур трансплантата.

9.2. Кондиционирование потенциальных доноров и их органов. Современные способы консервации изолированных органов, тканей и клеток. Достоинства и ограничения перфузионных и бесперфузионных методов консервации.

9.3. Перфузионные способы сохранения изолированных органов. Бесперфузионный способ сохранения изолированных органов (фармакохолодовая консервация органов). Принципы сохранения консервирующих растворов и выбор оптимальных температурных режимов их использования. Составы кардиоплегических растворов.

9.4. Медикаментозная коррекция и профилактика развития реперфузионного повреждения трансплантата. Значение антиоксидантной и антигипоксантной терапии. Эффективность терапии эмульсией перфторуглеродов (Перфторан) на этапе реперфузии.

9.5. «Вспомогательная печень» как источник доставки регуляторных пептидов печени. Показания для применения, принципы приготовления и использования взвеси изолированных гепатоцитов в экстракорпоральном контуре перфузионных систем.

9.6. «Вспомогательная селезенка» как источник доставки в организм иммунорегуляторных пептидов. Показания для применения; принцип приготовления и использования взвеси фрагментов селезенки в экстракорпоральном контуре перфузионных систем.

9.7. Клеточная трансплантация. Достоинства и ограничения метода. Источник получения клеточного материала: плодные и неонатальные ткани, стволовые клетки из костного мозга и других тканей взрослого организма.

10. Клеточная трансплантация

10.1. Основные преимущества клеточной трансплантации по сравнению с пересадкой органов. Оценка хирургического риска при введении клеток. Возможности предтрансплантационной обработки донорского материала

10.2. Основные модели клеточной трансплантации по отношению донор-реципиент и по органному (тканевому) происхождению.

10.3. Основные направления трансплантации островковой ткани поджелудочной железы. Пересадка островков поджелудочной железы взрослых доноров. Пересадка островков поджелудочной железы плодов и новорожденных. Преимущества последнего направления.

10.4. Основные исторические этапы разработки трансплантации островковых клеток поджелудочной железы. Создание методов изоляции островков поджелудочной железы (Moskalewski, 1965; Konstianovsky, 1967). Разработка методических основ получения культур островковых клеток плодной поджелудочной железы человека и животных (Блюмкин и соавт., 1976-1978). Трансплантация культур островковых клеток плодов человека больному сахарным диабетом с целью лечения вторичных диабетических осложнений (Шумаков и соавт., 1979). Разработка автоматического метода массовой изоляции островков из донорской поджелудочной железы (Ricordi et al., 1988). Достижение инсулиннезависимости у больных с терминальной стадией диабетической нефропатии после аллотрансплантации почки и островков поджелудочной железы (Scharp et al., 1992). Достижение длительной инсулиннезависимости у больных саханым диабетом I типа после аллотрансплантации островков поджелудочной железы без иммуносупресси глюкокортикоидами (Shapiro et al., 2000).

10.5. Основные способы трансплантации островковых клеток поджелудочной железы: внутримышечный, внутрипеченочный, внутриселезеночный.

10.6. Показания к трансплантации островковых клеток поджелудочной железы.

11. Искусственное сердце. Вспомогательное кровообращение

11.1. Контрпульсация. Физиологическое обоснование контрпульсации. Контрпульсация периферическая, центральная, внутриаортальная. Контрпульсация легочной артерии. Наружная контрпульсация. Исполнительные устройства для проведения контрпульсации. Показания, осложнения и пути их предупреждения.

11.2. Обход левого желудочка сердца. Физиологическое обоснование, насосы и приводы для обхода левого желудочка, искусственный левый желудочек, показания, осложнения. Обход правого желудочка сердца, показания к прменению. Бивентрикулярный обход. Методы подключения насосных устройств. Показания и осложнения.

11.3. Вено-артериальная перфузия с искусственной оксигенацией крови, схемы подключения аппаратов, показания, осложнения.

11.4. Искусственное сердце с внешним приводом. Роль С. Брюхоненко и В. Демихова в развитии проблемы искусственного сердца. Системы управления, приводы, показания к применению искусственного сердца. Хирургическая техника имплантации, осложнения и их предупреждение. Имплантируемые системы искусственного сердца и вспомогательного кровообращения. Показания к применению. Хирургические методы подключения. Системы энергообеспечения и управления имплантируемых систем.

11.5. Перфузия коронарного синуса как метод вспомогательного кровообращения.

11.6. Методы неинвазивного вспомогательного кровообращения: Периодическая пневмокомпрессия нижних конечностей, абдоминальная компрессия, ручная и механическая, миостимуляция нижних конечностей и брюшной стенки.

12. Гемодиализ

12.1. Причины развития почечной недостаточности. Заместительная терапия функции почек и ее разновидности.

12.2. Принципы очищения крови в системах «искусственной почки». Диализирующая жидкость и ее состав. Мембраны для диализа и фильтрации, их отличия. Основные закономерности реакции организма на контакт с инородной поверхностью. Понятие биосовместимости применительно к диализу.

12.3. Диффузионные и конвективные (фильтрационные) методики и их сочетания.

12.4. Сосудистый доступ, его постоянные и временные разновидности, их преимущества и недостатки.

12.5. Острый диализ. Особенности заместительной терапии при острой почечной недостаточности. Постоянные и интермиттирующие методики при заместительной терапии при ОПН.

12.6. Программный гемодиализ. Стандарты диализной программы.

12.7. Перитонеальный диализ. Его применение при острой и хронической почечной недостаточности.

12.8. Осложнения ХПН. Особенности лечения больных с почечной недостаточностью в общей практике.

Литература

Руководство по трансплантологии. Под ред. В.И. Шумакова. М.: Медицина, 1995 г.

Введение в клиническую трансплантологию. Под ред. Б.А. Константинова и С.Л. Дземешкевича. М., 1993 г.

Очерки по физиологическим проблемам трансплантологии и применения искусственных органов. Под ред. В.И. Шумакова. Тула: Репроникс, 1998 г.

Денисов В.К. Трансплантология. Киев: Наукова думка, 1998 г.

Искусственные органы, руководство под ред. В.И. Шумакова, М.: Медицина, 1990 г.

Шумаков В.И., Толпекин В.Е., Попов Т.А. Атлас вспомогательного кровообращения. Алма-Ата, Гылым, 1992 г.

Руководство по иммунофармакологии. Под ред. М.М. Дейла и Дж.К. Формена. М.: Медицина, 1998 г.

Лечение печеночной недостаточности методами трансплантации и экстаркорпорального подключения печени и других тканей, руководство. М., 1994 г.

Петров Р.В. Имунология. М.: Медицина, 1982 г.

Шумаков В.И., Блюмкин В.Н., Скалецкий Н.Н., Игнатенко С.Н., Шальнев Б.И. Трансплантация островковых клеток поджелудочной железы. М.: Канкан, 1995 г.