

Изобретение относится к медицине, в частности к трансплантологии, и предназначено для повышения структурно-функциональной полноценности органных трансплантатов, а также результативности клинических пересадок паренхиматозных органов за счет эффективного восстановления их иннервации.

Традиционная технология пересадки паренхиматозного органа - почки, печени, поджелудочной железы, сердца и др. - предполагает изъятие его из донорского организма с сосудистой или сосудисто-протоковой ножкой, которую после периода хранения трансплантата в режиме консервации, хирургическим путем соединяют с сосудами и протоками организма реципиента в типичной или атипичной для органа позиции.

В настоящее время клиническая трансплантация ни одного из указанных органов не предусматривает восстановления кроме сосудистых и протоковых, никаких других важнейших анатомо-физиологических связей трансплантата с организмом реципиента, например, нервных, лимфатических, являющихся, как известно, незаменимыми и некомпенсируемыми при их отсутствии.

Вместе с тем, сегодня уже известны способы пересадки паренхиматозных органов в экспериментальной трансплантологии, включающие создание дополнительных анатомических связей между нервами донорского органа и нервами реципиента вслед за формированием традиционных сосудистых анастомозов и включения трансплантата в реципиентный кровоток. К таковым относятся методика сшивания фасциально-клетчаточных лоскутов, содержащих отрезки вегетативных нервных сплетений после пересадки любого органа в любую позицию [Кирпатовский И.Д., Смирнова Э.Н. Основы микрохирургической техники. М.: Медицина, 1978, 96 с], а также метод бесшовного соединения отрезка собственного нерва пересаживаемого органа с центральным отрезком одного из нервов реципиентной зоны [Авт.св. СССР №1124943, кл. А 61 В 17/00. 1984]- прототип.

При реализации методики прототипа преднамеренно изымают донорский орган на сосудисто-протоковой ножке с отрезком собственного нерва, формируют в организме реципиента традиционные межсосудистые и межпротоковые донорско-реципиентные связи трансплантата, после чего соединяют отрезок нерва пересаженного органа с центральным отрезком одного из предварительно пересеченных нервов реципиентной зоны (с помощью рассасывающейся гильзы).

Недостаток прототипа состоит в том, что экстраорганное соединение отрезков донорского и реципиентного нервов не обеспечивает ни частичного сохранения собственной иннервации трансплантата, ни сколь-либо достаточного ее последующего восстановления за счет реципиентных нервных источников. В силу заведомо низкой эффективности способ-прототип за 12 лет своего существования так и не вышел за рамки экспериментальной модели,

В основу предлагаемого нами изобретения поставлена задача усовершенствования традиционной технологии клинической трансплантации паренхиматозных органов на сосудисто-протоковой "ножке", в котором преднамеренным включением в изымаемый из организма донора органокомплекс- будущий трансплантат основных его собственных околоорганных вегетативных узлов на постанглионарных связях и, питающих их сосудах, хирургической реэферентацией нейроганглиев трансплантата периваскулярными реципиентными вегетативными сплетениями и имплантационной реиннервацией самого пересаженного органа нервными терминалями вегетативных нервов реципиента после формирования анастомозов в зоне пересадки обеспечивается частичное сохранение собственного нервного аппарата трансплантата и эффективное восстановление его иннервации, утраченной в результате забора из донорского организма, и за счет этого значительно повышается структурно-функциональная полноценность пересаженного органа, предупреждая острая реакция его отторжения в условиях использования низких дозировок иммуносупрессивных препаратов, удлиняются сроки полноценного безкризового функционирования трансплантата, что снижает количество посттрансплантационных осложнений и улучшает качество жизни реципиентов.

Поставленная задача решается тем, что в заявляемом способе органный трансплантат, включающем забор донорского органо-сосудисто-протокового комплекса с собственными нервами, перфузию и хранение изолированного органа в консерванте, предоперационную хирургическую обработку трансплантата и формирование межсосудистых, межпротоковых и нервных донорско-реципиентных анатомических связей, согласно изобретению в ходе процедуры забора трансплантата преднамеренно включают в изымаемый донорский органокомплекс 1-2 основных околоорганных собственных вегетативных нейроганглиев на сохраненных постанглионарных связях с органом и питающих их сосудах в составе окружающей клетчатки, выделяют ганглии из периневральной ткани непосредственно перед процедурой трансплантации и, в дополнение к формированию традиционных сосудистых и протоковых донорско-реципиентных анастомозов, предварительно отслаивают от стенки реципиентной артерии лентовидный адвентициально-фасциально-клетчаточный лоскут в виде разрезанного чулка со свободным периферическим концом; затем между началом лоскута с содержащимся в нем сплетением и стенкой сосуда внедряют, окутывают со всех сторон и фиксируют вегетативные узлы, дополнительно мобилизуют в реципиентной зоне вблизи трансплантата 1-2 вегетативных нерва или пучка с сохранением их терминалей, которые после включения трансплантата в кровоток, имплантируют вместе с дистальным концом ранее выкроенного адвентициально-фасциального лоскута в донорский орган через его сосудистые ворота по ходу артерии трансплантата.

Способ подтверждается конкретными примерами экспериментальных и клинических трансплантаций почки и поджелудочной железы, подтверждающими его воспроизводимость и эффективность.

Пример 1. В эксперименте на беспородной собаке проводили премедикацию атропином, реланиумом и промедолом за 20 минут до оперативного вмешательства. Ингаляционный наркоз осуществляли аппаратом "Полиаркон" с помощью азеотропной смеси и кратных введений фентанила с дропериолом по схеме нейролептанальгезии. Через микрокатетер, проведенный по игле в пространство позвоночного канала над твердой мозговой оболочкой, дробно вводили лидокаин и промедол для пролонгированной перидуральной анестезии. На IIIБ стадии наркоза выполняли полную срединную лапаротомию и правостороннюю нефрэктомия, взяв удаленную почку для контрольных исследований интраорганной иннервации и внутритканевой нейромедации. В правой подвздошной области над общими подвздошными сосудами вскрывали париетальную брюшину между артерией и веной до уровня ниже места их деления на наружные и

внутренние. Выпрепаровывали и мобилизовали дистальные и концевые пучки вентральных ветвей нижнего подчревного сплетения. С поверхности общей подвздошной артерии отделяли адвентициально-фасциально-клетчаточный лоскут в виде "чулка" со свободным периферическим концом, содержащий элементы паравазального вегетативного сплетения и микрососуды. Выкроенный лоскут перед процедурой пересадки смещали в сторону на его проксимальной "ножке". Затем между клеммами Блелока производили в сосудах артерио- и венотомические отверстия выше уровня отсечения периферического конца выкроенного паравазального лоскута для предстоящего анастомозирования с почечными сосудами трансплантата. Оставшуюся левую почку - будущий трансплантат - выделяли из задней париетальной брюшины и забрюшинной клетчатки по направлению от выпуклой части и полюсов к почечной ножке. После полной мобилизации органа аккуратно выпрепаровывали почечные сосуды и верхнюю половину мочеточника, стараясь не повреждать элементы околопочечного вегетативного сплетения. Пучок нервов, идущий по верхней стенке артерии, выделяли до места отхождения последней от аорты, где в верхнем углу осторожно выпрепаровывали его булавовидное утолщение - верхний аортальнопочечный нейроганглий. Аналогичным образом по нижней стенке артерии в проксимальном направлении выделяли пучок нервов, связанный с нижним аортально-почечным ганглием. Подготовив таким образом почечно-нервный комплекс для изъятия, поочередно накладывали зажимы на начало почечной артерии, конец почечной вены и на средний отдел мочеточника, которые пересекали в той же последовательности. Преганглионарные связи подготовленных к изъятию вегетативных узлов отсекали острым лезвием и после отмывания почки от крови через артерию консервирующим раствором Евроколлинз, переносили изолированный почечно-ганглионарный комплекс в подготовленную подвздошную область таза. В реципиентной зоне почечные сосуды нефротрансплантата анастомозировали ручным атрауматичным швом с ранее выполненными ангиостомическими отверстиями в подвздошных сосудах по типу "конец вбок". Культю мочеточника соединяли с мочевым пузырем по экстравезикальной методике Мебеля-Брауна-Шумакова. Аортально-почечные ганглии поочередно помещали в промежутки между стенкой подвздошной артерии и проксимальной частью выкроенного с ее поверхности лоскута в образованном ими углу, окутывали началом лоскута каждый ганглий и фиксировали их к стенке реципиентной артерии с помощью одиночных микрошвов за окружающие сосуд ткани. В завершение процедуры реиннервации почечно-ганглионарного комплекса с помощью специального устройства внедряли в почечную пазуху свободный периферический конец паравазального реципиентного лоскута и отмобилизованные концы вентральных ветвей нижних подчревных нервов, не повреждая при этом элементов почечной ножки трансплантата. Пересаженную почку фиксировали кетгутовыми швами за полюса в реципиентном ложе во избежание натяжений и смещений источников реиннервации. Операционную рану после санации брюшной полости ушивали послойно наглухо. В интересующие сроки производили пункционные биопсии трансплантата через брюшинную стенку, а после эвтаназии весь пересаженный почечно-ганглионарный комплекс с реципиентными источниками реиннервации изымали и подвергали детальному нейрогистологическому и нейромедиаторному исследованию в сравнении с нормальной почкой и нефротрансплантатами, реиннервированными по способу-прототипу.

Пример 2. У беспородной собаки-донора произвели забор поджелудочной железы на сосудистой ножке с дуоденальным сосочком в стенке двенадцатиперстной кишки и пучком нервных волокон, идущих к чревному сплетению, включая его крупный полунный ганглий. После перфузии охлажденным раствором Гамбро с добавлением контрикала, вирсунгианов проток блокировали нагнетанием в него пломбировочного полимера, после чего трансплантат поджелудочной железы консервировали в гипотермических условиях в течение 3 часов. В это время готовили подвздошную область реципиента-собаки, отделяя с поверхности артерии адвентициально-фасциальный лоскут и мобилизуя вентральные ветви нижнего подчревного сплетения. После анастомозирования донорского чревного ствола с общей подвздошной артерией, формирования вено-венозного соустья и вшивания конца вирсунгианова протока в стенку мочевого пузыря, чревный ганглий трансплантата помещали под адвентицию реципиентной артерии, окутывая его со всех сторон, фиксируя к сосуду и затем имплантировали в сосудистые ворота по ходу артерии в толщу трансплантата периферический конец реципиентного лоскута и концы подчревных нервов. Трансплантат фиксировали на месте и вводили внутривенно реципиенту аминокaproновую кислоту для предупреждения аутокаталитического протеолиза в трансплантате. Иммуносупрессию осуществляли половинными дозировками сандиммуна и метипреда по схеме двухкомпонентной терапии. Трансплантат изъяти в срок интереса и подвергли его комплексному нейроморфологическому и нейробиохимическому исследованию.

Пример 3. Забор почечно-ганглионарного комплекса с двумя аортально-почечными вегетативными узлами осуществляли у собаки-донора с моделированной мозговой смертью. Тотчас после выключения комплекса из кровотока почечные сосуды трансплантата катетеризировали силиконовыми трубками, соединенными противоположными свободными концами с бедренными сосудами животного. Затем децентрализовали от нервной системы донорского организма оба нейроганглия и повторно включили уже изолированный почечно-нервный комплекс в "бедренный" кровоток донора, поместив в раствор Евроколлинз. К ганглиям аутоперфузируемого изолированного почечного комплекса подсоединили микроантенну датчика от дистанционного стимулятора, расположенного за пределами контейнера и генерирующего каскады импульсов длительностью каждого 0,1 мсек, амплитудой 30 мВ и частотой 40-60 Гц. В течение 6 часов изоляции перфузируемого почечно-ганглионарного комплекса в ходе симультанной подготовки реципиента осуществляли периодическую стимуляцию его нейроганглиев в режиме модулируемой фоновой биоэлектрической активности преганглионарных почечных нервов. В консервирующий раствор добавили ингибитор моноаминоксидазы ниламид. На завершающем этапе консервации у собаки-реципиента производили двустороннюю нефрэктомии и подготовку реципиентной зоны: выкраивали паравазальные лоскуты и мобилизовали концевые части подчревных нервов. Затем осуществляли типичную гетеротопическую трансплантацию донорской почки в таз реципиенту, временно отсоединив антенну датчика от ганглиев. В дополнение к традиционным сосудистым соустьям и мочеточниково-мочепузырному анастомозу согласно разработанной методике помещали один из узлов почечно-нервного комплекса в

промежуток между стенкой подвздошной артерии и проксимальной частью выкроенного с ее поверхности лоскута выше уровня артериального анастомоза, укладывали аналогично второй нейроганглий трансплантата в угол между началом паравенозного лоскута и стенкой подвздошной вены, окутывая и фиксируя оба узла на поверхностях реципиентных сосудов проксимальными частями лоскутов и внедряли в почечную пазуху с помощью нефроимплантатора свободные дистальные концы отобилизованных подчревных нервов и обоих парава-зальных лоскутов. Почку фиксировали на месте чрескапсулярными микрошвами за полюса. Затем в реципиентную зону к пересаженным с почкой ганглиям повторно имплантировали антенну датчика и продолжали импульсное воздействие на ганглии дистанционным стимулятором в течение 9 суток посттрансплантационного периода. Полное отключение генератора импульсов производили после исчезновения денервационного феномена Кэннона-Розенблюта. В посттрансплантационном периоде о организм реципиента вводили ингибитор моноамино-оксидазы ниламид и проводили двухкомпонентную иммуносупрессивную терапию половинными дозировками фармпрепаратов. Проявлений нефропатии отторжения не наблюдали. В интересующие сроки осуществляли пункционные биопсии и окончательное изъятие трансплантата для нейростологических и нейромедиаторных исследований.

Пример 4. Имитационный эксперимент симультанной пересадки почки и поджелудочной железы в комплексе с вегетативными ганглиями на подвздошные сосуды осуществляли в морге судебно-медицинского бюро на трупах лиц, умерших скоропостижной смертью, соблюдая все технические приемы заявляемого способа. Почку изымали в виде двупочечного органо-комплекса с отрезком аорты и полую вены по эвисцеральной методике Тарабарко-Мойсюка в комплексе с поджелудочной железой с сосудисто-нервно-ганглиозной ножкой как в пр.2. Перед трансплантацией почку выделяли из окружающей клетчатки, выпрепаровывали верхний и нижний аортально-почечные нейроганглии. В обеих подвздошных областях отслаивали заднюю париетальную брюшину, выкраивали с общих подвздошных артерий адвентициально-фасциальные лоскуты и мобилизовали вентральные ветви нижних подчревных сплетений вплоть до их терминален. Справа осуществляли типичную гетеротопическую трансплантацию почки "донора" на подвздошные сосуды "реципиента", производя дополнительную ганглиовазопексию под адвентициально-фасциальный лоскут и имплантацию конца лоскута вместе с терминалями подчревного нерва в почечную пазуху трансплантата. Слева чревной ствол трансплантата поджелудочной железы анастомозировали с подвздошной артерией, а вену трансплантата - с подвздошной веной; головку поджелудочной железы с устьем вирсунгианова протока вшивали в стенку мочевого пузыря погружным способом. Чревной ганглий трансплантата имплантировали под началом адвентициального лоскута, а конец последнего вместе с отобилизованными подчревными нервами имплантировали в толщу трансплантата по ходу сосудистой ножки.

После осуществления всех технических приемов способа на нативном трупном материале существенных технических препятствий для реализации разработанного способа в клинических условиях не отметили.

Пример 5. В отделении нейрореанимации у донора с некупируемым отеком мозга через крестообразную лапаротомию изъяти двупочечной органокомплекс с отрезками аорты, нижней полую вены, мочеточников и забрюшинной клетчаткой. Через задний аортотомический доступ обе почки отмыли консервантом в устье артерий до чистого промывочного раствора и поместили в контейнер с консервирующим раствором при 5° С. Перед трансплантацией обе почки отпрепарировали от окружающей клетчатки, сохранив связь органа с верхним и нижним аортально-почечными нейроганглиями. Один из почечно-ганглионарных комплексов трансплантировали на подвздошные сосуды донору К., 44 лет с диагнозом: хронический гломерулонефрит, терминальная почечная недостаточность, пролонгированная гемодиализом; у которого перед формированием традиционных анастомозов предварительно отобилизовали вентральные ветви нижнего подчревного сплетения и подготовили подвздошный параартериальный адвентициально-фасциальный лоскут. После включения почки в кровоток ганглии трансплантата зафиксировали под адвентицией реципиентной артерии в месте начала лоскута, а конец последнего вместе с терминалями подчревных нервов внедряли в пазуху нефротрансплантата, не повреждая почечные сосуды. Критерием кровоснабжаемости ганглиев служила их умеренная кровоточивость после включения трансплантата в кровоток, а о сохранности нервного аппарата трансплантата свидетельствовало появление перистальтических волн стенки мочеточника и интраоперационное включение мочевого выделения из его культи. Послеоперационное течение было гладким с быстрой компенсацией азотемии и нормализацией экскреторной функции трансплантата, в частности, гломерулярной фильтрации и реабсорбции натрия. Проявлений нефропатии отторжения не отмечали в течение 1 года в условиях использования существенно сниженных дозировок иммуносупрессивных препаратов трехкомпонентной терапии (сандиммун, дексон, циклофосфан).

Представленные примеры в совокупности с результатами проведенных нами нейроморфологических и биохимических исследований свидетельствуют о принципиальной новизне, воспроизводимости и эффективности заявляемого способа. Заявляемая методика разработана и реализована в процессе выполнения экспериментальных трансплантаций почки, поджелудочной железы и легкого на 96 собаках. Возможность технической реализации на человеческом организме проверена на 29 нефиксированных трупах людей обоих полов, умерших скоропостижной смертью. Клиническая апробация способа осуществлена на II реципиентах с терминальной почечной недостаточностью. Последняя показала, что использование изобретения позволяет повысить структурно-функциональную полноценность нефротрансплантатов, надежно предупредить отторжение при использовании половинных дозировок иммуносупрессивных препаратов трехкомпонентной терапии, исключив тем самым посттрансплантационные осложнения и улучшив качество жизни всех реципиентов по сравнению с контрольной группой таковых, которым пересадку почки произвели традиционным способом.

Способ универсален, поскольку применим для любого органа, подвергаемого трансплантации на настоящее время. Помимо изложенного способ имеет совокупность ноу-хау, реально воспроизводим и эффективен при пересадке любого паренхиматозного органа.

Изобретение целесообразно использовать в трансплантационных центрах для восстановления нервных

влияний в пересаженных органах и повышения эффективности органных трансплантаций.