

В. ГРИЩЕНКО

ЕТИЧНІ ПИТАННЯ КЛІТИННОЇ І ТКАНИННОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ

У ході становлення і розвитку медицини формувалися і зміцнювалися моральні принципи лікарської професії. Попри те, що на різних етапах суспільного розвитку ці принципи піддавалися серйозним випробуванням, історія прогресивної медицини — це історія гуманізму і жертовності лікаря заради врятування здоров'я і життя людини.

Нові відкриття в медичній науці, використання сучасної техніки, складні лікувально-діагностичні дослідження не тільки розширюють діапазон фахових можливостей лікаря, а й ставлять перед ним нові морально-етичні проблеми, розв'язання яких лежить у площині медичної деонтології, що набуває дедалі більшого значення.

Бурхливий розвиток трансплантології у ХХ столітті висунув багато нових етичних проблем. Понад 10 років тому з ініціативи генерального директора ЮНЕСКО Федеріка Майора був створений спеціальний підрозділ ЮНЕСКО, в рамках якого працює Міжнародний комітет з біоетики. В основу його діяльності покладено принципи клятви Гіппократа, передусім обов'язок лікаря — не нашкодити і рятувати життя будь-якої людини. Широко відома позиція ВООЗ, яка стосується різних лікувальних засобів: «Усе, що робиться для збереження здоров'я і життя людини, — етично виправдане».

Етичні норми діяльності лікаря не є догмою. Досить пригадати, що перші випробування методу запобігання віспі були проведені на в'язнях, і це було схвалено Королівським науковим товариством Великобританії, хоча в наші дні неприпустимість подібного очевидна.

В останні роки переглянуто поняття констатації смерті: смерть організму тепер визначається не за зупинкою серця, як це було колись, а за припиненням діяльності мозку, що й дало можливість розвиватися «великій» трансплантології — пересадці нирок, серця, печінки.

На початку 60-х років алопластика розглядалася світовою практикою і громадськістю як цілком реальний шлях до вдосконалення методів лікування, переважно безнадійно хворих. Для пацієнта та його рідних хірург-трансплантолог уособлював науковий прогрес і був символом багатообіцяючого майбутнього.

У 90-і роки суспільство почало виявляти ознаки занепокоєння і об'єктивніше оцінювати досягнення в цій галузі, що й стало поштовхом до формування нових поглядів, концепцій і понять. Цей процес стимулювали невдачі, ускладнення під час трансплантації, які, хоча й рідко, але давали про себе знати, збільшуючи потік судових розглядів. Особливого поширення набули заходи, спрямовані на запобігання зараженню реципієнта різноманітними інфекціями, а також на адекватний добір донора.

Алогенні клітини і тканини у лікуванні багатьох захворювань використовуються досить давно. Традиційними для медицини стали переливання крові, пересадка рогівки, кісткової

тканини та ін. Розвиток нових технологій, поява високоактивних цитостатичних препаратів сприяли виникненню нових видів лікування, зокрема трансплантації кісткового мозку алогенного й аутологічного походження.

Сьогодні в Україні спостерігається різке збільшення кількості тяжких захворювань імунного, нейроендокринного генезу, хвороб систем кровотворення й обміну речовин, а також зниження демографічних показників, що пов'язано з погіршенням соціально-економічної та екологічної ситуації в країні.

Низька ефективність застосовуваних традиційних методів лікування, переобтяженість терапевтичних програм медикаментозними засобами, розвиток резистентних форм захворювань і алергізація населення спонукають клініцистів вишукувати альтернативні методи лікування.

При деяких невиліковних захворюваннях трансплантація органів є єдиним засобом порятунку хворого. Гострий дефіцит донорського матеріалу, складність і висока вартість процесу трансплантації органів, значний відсоток післяопераційних ускладнень — все це зумовлює необхідність розвитку нових біотехнологій, зокрема таких полівалентних методів лікування, як клітинна і тканинна трансплантація.

Неможливість розв'язання проблем заміної, органної і клітинної терапії лише методами класичної трансплантації призвела до того, що останнім часом увага зміщується в бік мінітрансплантації та використання соматичних клітин людини як альтернативи пересадки цілого органа.

Особливе місце в клітинній трансплантації належить клітинам фето-плацентарного комплексу, і це відбито в Законі України про трансплантацію.

До спроб використовувати фетальні клітини і тканини з лікувальною метою вдавалися і раніше. Пересаджувалися фетальні наднирники хворим з Аддісоною хворобою, використовувалися фетальні тканини для лікування передчасного старіння, для підвищення потенції, при інших показаннях, проте без стабільного клінічного ефекту. Значним внеском у розвиток тканинної терапії стали роботи академіка В. П. Філатова з трансплантації трупної рогівки і широкого використання плацентарної тканини як біогенного стимулятора.

Підготовка препаратів передбачала девіталізацію тканин, що принципово змінювало механізм їхнього впливу на організм і виключало функціонування цих тканин як трансплантатів. Клітинна ж біологія пропонує використовувати з цією метою життєздатні клітини, і ця ідея стає дедалі привабливішою в міру становлення трансплантології як розділу медицини і розуміння тих обмежень, з якими доводиться стикатися при пересадці органів і тканин.

В Інституті проблем кріобіології і кріомедицини НАН України протягом останніх 10 років проводиться науково-дослідна робота з вивчення різних аспектів дії охолодження на біологічні об'єкти ембріо-фетального походження. На підставі поглиблених наукових розробок із застосуванням сучасних методів дослідження вдалося виявити особливості метаболізму тканин на ранній стадії розвитку, встановити ступінь диференціювання й анатомо-топографічні властивості, а також визначити реакцію цих клітин і тканин на гіпотермічне зберігання, вплив заморожування і кристалоутворення льоду як під захистом кріопротекторів різноманітного класу, так і без них.

Останнім часом було виявлено особливі властивості клітин і тканин ембріо- та фетоплацентарного комплексу. Ці клітини мають слабо експресовані комплекси головних антигенів гістосумісності. Фетальні органи містять переважно бластні та стовбурові клітини, що мають високий проліферативний і трансплантаційний потенціал. Фетальні та ембріональні тканини, які містять бластні популяції мезенхімальної та сполучної тканин, привносять комплекс біологічних сполук, що стимулюють репарацію і регенерацію. Імплантація ембріо-фетальних тканин відбувається значно активніше і дає велику кількість ростових центрів. Мінітрансплантація, тобто пересадка 3—5 % клітин від обсягу органа, здатна компенсувати порушені функції.

Донедавна нездоланною перешкодою для застосування трансплантації у медицині був короткий термін між одержанням донорського матеріалу та моментом його використання, оскільки подовжити час гіпотермічного зберігання не вдавалося через розвиток аутолізу. Така ситуація стала на заваді проведенню якісного тестування донорських клітин і тканин, необхідного для того, щоб виключити можливість бактеріальної і вірусної контамінації. До того ж в Україні різко зросла кількість випадків захворювань на гепатит, сифіліс, цитомегаловірус, які часто не вдавалося діагностувати в доклінічних установах.

Для розв'язання цієї проблеми необхідна наявність відповідних низькотемпературних тканинних банків, здатних забезпечити дотримання всіх необхідних умов на етапах заготівлі, кріоконсервування і збереження матеріалу, призначеного для подальшої трансплантації.

В Інституті проблем кріобіології і кріомедицини, який є провідним закладом у галузі досліджень впливу холоду на біологічні об'єкти, були розроблені методи кріоконсервації тканин і клітин ембріонального, плацентарного і фетального походження. Дія низьких температур на біологічний об'єкт призводить до ушкодження його структурно-метаболічного стану, зниження життєздатності і втрати основних біологічних властивостей. Це дало змогу виявити механізми кріопшкодження і сприяло створенню колективом інституту нових біотехнологій на основі використання глибокого холоду і кріопротекторів, які забезпечують захист внутрішньоклітинних структур.

На базі отриманих теоретичних даних було започатковано цикл праць із розробки методів кріоконсервування ембріональних і фетальних тканин та здійснено експериментальне обґрунтування їхнього клінічного застосування і широкомасштабного впровадження в практику лікувальних установ України.

При розробці засобів тривалого зберігання кожний біологічний об'єкт (анатомічний матеріал) потребував індивідуального підходу, залежно від його структурних, метаболічних, анатомічних особливостей. Таким чином, нами були розроблені технологічні процеси, що об'єднують заготівлю, кріоконсервування і тривале зберігання ряду клітин і тканин ембріо-фето-плацентарного походження. Це ембріональні гемопоетичні і нервові клітини, тканина раннього хоріону, плаценти та її похідних, фрагменти плодових тимусу, селезінки, щитовидної залози, нирок, трубчастих і плоских кісток, суспензії фетальної печінки, хрящової і церебральної тканин, а також тестиси плоду.

Велика серія експериментів дала можливість визначити біологічні ефекти впливу перелічених кріотрансплантатів на органи і системи лабораторних тварин різних вікових груп, а також простежити їх дію при моделюванні деяких видів патології.

Перевагою використання тканинних і клітинних трансплантатів є те, що пацієнт одержує збалансовані сполуки природного походження, які впливають на метаболізм цілісного організму, а також клітини, здатні виконувати замінні функції.

Терапевтичний ефект ґрунтується на тому, що при введенні в організм реципієнта фетальних клітин і тканин відбувається активація спеціалізованих і прогеніторних клітин, відновлення клітинного і тканинного гомеостазу. Так, наприклад, відомо, що у плаценті синтезуються практично всі гормони організму людини, понад 40 імуномодуляторів; плацента є природною коморою вітамінів, ферментів, гемо- та еритропоетинів, а також інших біологічно активних сполук, які стимулюють процеси репарації в організмі і підвищують стійкість тканин до гіпоксії. Після імплантації деконсервованого фрагмента тканини плаценти в організм реципієнта вводиться комплекс клітин, які певний час продукують природні гормони, ферменти, цито- й інтерлейкіни, інтерферон, фактор росту тощо.

Отримані експериментальні і доклінічні результати дали змогу включити клітинну і тканинну трансплантацію в етіопатогенетичні схеми лікування цілого ряду тяжких недуг і станів.

Про етику трансплантації сьогодні говорять і пишуть чимало, проте далеко не завжди — в доброзичливій формі. Вирішальне слово тут, як і має бути, за лікарями-професіоналами. Фахова етика зрозуміла і проста. Згідно з її першим правилом, допомогти хворому-реципієнту необхідно обов'язково, але не за рахунок здоров'я донора клітин або тканин. Друге правило пояснює механізм ухвалення рішення лікарем: трансплантація органів або клітин припустима, якщо терапевтичний ефект перевищує небажані побічні ефекти.

Водночас слід зазначити, що суспільство загалом не підготовлене до акцепції ідей трансплантації і донорства. Це, передусім, зумовлене впровадженням засобами масової інформації у свідомість обивателя сенсаційних, найчастіше не перевірених і непрофесійно висвітлених, відомостей негативного характеру, що значною мірою дискредитує перспективний науковий напрям, у розвитку якого Україна ще не втратила передових позицій.

Активно обговорюються питання про те, наскільки етично використовувати абортивний матеріал для виготовлення біологічних препаратів з метою надання допомоги хворим. Але ж у медичному законодавстві немає заборони на здійснення абортів, абортивний матеріал не зберігається, і немає причин, що унеможлилювали б його використання. Як правило, з питання про необхідність трансплантації акцент зміщується на проблему етичності абортів. Однак, хочемо ми цього чи ні — аборти проводяться, і ще більш неетичним є ненадання допомоги хворим під гаслом заборони абортів. Фактично відбувається змішування таких понять, як заборона абортів, з одного боку, і використання абортивного матеріалу з лікувальною метою — з другого.

В Україні останнім часом ведеться значна робота, спрямована на раціональне планування сім'ї і зменшення кількості абортів. Результати цієї діяльності очевидні: за статистичними даними, кількість абортів різко скоротилася. Але попри все це, і сьогодні до медичних установ іноді потрапляють пацієнтки після кримінальних абортів, і далеко не завжди їхнє лікування закінчується одужанням. Крім того, існують медичні і соціальні причини для переривання вагітності. Отож, на сьогодні в Україні питання про заборону абортів не порушується.

В оцінці нових напрямів медицини, що бурхливо розвиваються, немає згоди, часто висловлюються прямо протилежні думки. Такі аналоги є в історії: варто лише згадати щеплення проти віспи, туберкулінові проби тощо. Загалом, неприпустимо, щоб питання суто медичного характеру вирішували непрофесіонали і щоб саме їхня позиція впливала на адміністративні рішення. Оптимальним засобом захисту від зловживань у цій сфері залишається дотримання визнаних в усьому світі високих стандартів якості, що гарантує безпеку реципієнта від контамінації. На підставі законодавства України і відповідно до вимог Європейської асоціації тканинних банків ми ввели низку параметрів для перевірки донорського матеріалу.

Прагнення врятувати життя тяжкохворого інколи змушує лікаря вдаватися до рішучих дій та нових засобів, що і є рушієм прогресу в клітинній трансплантології.

Багатофакторний вплив трансплантованих клітин на організм реципієнта визначає широкий перелік нозологічних форм захворювань, за яких проводиться трансплантація. Зокрема, вона застосовується для відновлення кровотворення, при імунodefіцитах, хронічній панцитопенії, аплазії тимуса, серпоподібноклітинній анемії, мієлогенній і лімфобластичній анеміях, пригніченні кровотворення в результаті радіаційно зумовленої патології органів кровотворення, цитостатичній хворобі. Доцільність трансплантації в усіх цих випадках підтверджується практикою лікування хворих у наших провідних клінічних установах.

Робота зі стовбуровими клітинами дала змогу сягнути нового рівня досліджень. На сьогодні ми маємо експериментальні дані щодо можливості виділення і подальшого культивування плюрипотентних клітин з кісткового мозку дорослої людини. Під дією специфічних інгібіторів ці клітини здатні трансформуватися в інші види — гепатоцити, міобласти, остеобласти, нейробласти. Отже, в перспективі можливе створення Банку кріоконсервованих клітин «для себе», тобто з аутологічного матеріалу. З цією ж метою реально використовувати виділені з пуповинної крові стовбурові клітини, які зберігаються після народження дитини необмежений час і є її «резервом» при виникненні кризових ситуацій. Існують дані про те, що плацента також може бути джерелом стовбурових клітин.

Етичні проблеми клітинної і тканинної трансплантації загалом можна розглядати в кількох аспектах. **Перша** проблема стосується етичності трансплантації клітин і тканин як методу лікування хворого організму, відновлення порушених функцій і корекції метаболічних порушень. При цьому постає питання про те, наскільки виправдана трансплантація клітин і тканин з медичної точки зору, тобто чи етична сама трансплантація.

Велика трудомісткість виготовлення біопрепаратів з вихідної тканини і висока вартість організаційних робіт, пов'язаних з добором потенційного донора фетальних тканин, одержанням, доставкою і тестуванням матеріалу, пояснюють обмежену кількість центрів, що працюють у цій галузі.

Проте навіть у тих країнах, де питання використання ембріо-фетальних тканин жваво обговорюються з етичних та релігійних позицій, практична потреба надання допомоги пацієнтам зумовлює спрямованість і стратегію роботи банків фетальних тканин.

У 1979 р. при Національному інституті стандартів і технологій США засновано Національний банк зразків для біомоніторингу, а в Каліфорнії створено Банк нейротканини і спинномозкової рідини. Особливе місце посідає у США Міжнародний

інститут нових медичних технологій, який є дилером і розповсюджувачем фетальних тканин, що надходять з інших країн. Цей інститут постачає фетальні тканини у 86 інститутів США, а також приватним компаніям і лабораторіям. Досить інтенсивно працюють з фетальними тканинами в Канаді — як у медичній практиці для трансплантування хворим, так і в галузі фундаментальних досліджень. Медична дослідницька рада Канади фінансує понад 25 лабораторій, що працюють з фетальними тканинами; федеральні програми досліджень і використання охоплюють не менше 1000 фетусів на рік.

У Великобританії дослідження фетальних тканин людини здійснюються офіційно з 1957 року: під керівництвом Медичного дослідного банку тканин у роботі беруть участь близько 24 лабораторій. Навесні цього року було вирішено проводити роботи з клонування.

В усіх великих містах Швеції створені банки фетальних тканин і стовбурових клітин для централізованого збирання, зберігання та використання матеріалу. 200 банків спеціалізуються на зберіганні ембріональних та регіональних стовбурових клітин, близько 400 — на збиранні та зберіганні органів і тканин.

Аналогічні банки існують у Німеччині. Навіть при Католицькому університеті в Римі створено банк фетальних тканин, який, за згодою Папи, використовує матеріал від спонтанних абортів.

Показовим є факт затвердження президентом США Дж. Бушем програми робіт з фетальними клітинами. Протягом кількох місяців ця проблема обговорювалася у середовищі медиків і біологів, а також широкою громадськістю, і вже в серпні уряд США надав 250 млн. доларів на розробку методів виділення, клонування й використання стовбурових клітин людини.

Отже, можна вважати, що етичність використання фетальних тканин визнана громадськістю, зокрема медичною, а сам цей метод належить до медичної біотехнології і є дуже перспективним.

Друга проблема етики трансплантації — це взаємини лікар—донор і донор—реципієнт. Найсерйозніший її аспект пов'язаний з одержанням органів і тканин для трансплантації, що потребує дотримання всіх принципів медичної етики і правового регулювання. На сьогодні у світі сформувалися дві основні правові концепції, які дають змогу законодавчо регулювати процедуру вилучення трансплантатів. Перша потребує одержання згоди самого донора та його родини у разі смерті потенційного донора; друга ґрунтується на презумпції згоди, що припускає можливість заготівлі органів і тканин без одержання згоди, якщо на момент їх вилучення медичній установі невідомо про негативну позицію померлого або його родини. Обидві моделі приблизно однаковою мірою використовуються в розвинених країнах Європи та Америки.

Наскільки прийнятний для нашого суспільства перший варіант, широко обговорювалося на з'їзді транспантологів, оскільки узаконення такого формулювання призвело до різкого скорочення кількості трансплантацій в Україні. Також не зовсім зрозуміла негативна позиція щодо використання фетальних тканин, які отримуються внаслідок переривання вагітності за бажанням жінки. Фактично йдеться про використання матеріалу, який звичайно знищується акушерсько-гінекологічною службою без згоди пацієнтки. На нашу думку, не варто вимагати такої згоди в даному випадку, бо це психологічно травмуватиме жінку. Отже, така умова може бути виключена з вимог під час оформлення документації.

Етика взаємовідносин лікар—реципієнт полягає в тому, що лікар бере на себе зобов'язання не тільки надати хворому допомогу, а й захистити його від можливої мікробної та вірусної інфекції. Йдеться про заходи, покликані усунути небезпеку контамінації донорського матеріалу. Однак і тут є чимало питань, які потребують доопрацювання і законодавчого закріплення. Це стосується методики виявлення у донора СНІДу, гепатитів, вірусів герпеса та ін. Необхідно розробити підзаконні акти, які визначатимуть порядок відповідного дослідження трансплантаційного матеріалу.

Розрахунки свідчать: сучасна медицина потребує донорської тканини у великих кількостях. І очевидно, що старими засобами ліквідувати диспропорцію між потребою у трансплантаційному матеріалі та його наявністю неможливо.

Клітинна і тканинна трансплантація стає в деяких випадках альтернативою пересадки органа. Проте за відсутності державної підтримки, належного фінансування цих робіт неможливе вдосконалення якості клітинних і тканинних препаратів, збільшення їхнього переліку. Прикладом може бути така галузь трансплантології, як кардіохірургія. В усьому світі давно і з успіхом застосовуються кріоконсервовані клапани серця. Наш інститут має серйозні напрацювання в цьому плані, проте через відсутність коштів не вдається організувати весь цикл — від одержання матеріалу до його використання.

З усього цього випливає, що трансплантологія потребує допомоги держави не тільки щодо фінансування. Вся державна політика має бути спрямована на підтримку цього напрямку медицини.

ГРИЩЕНКО Валентин Іванович. Академік НАН України. Директор Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (Харків).