

## ИЗМЕНЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ

**И.Д. Курпатовский, З.С. Каимова, Э.Д. Смирнова**

*Кафедра оперативной хирургии и клинической анатомии  
Российский университет дружбы народов  
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198*

В работе представлены данные по разработке и внедрению в клинику иммуносупрессивной терапии при трансплантации органов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. После органной аллогенной трансплантации больные получали следующую схему иммуносупрессии: преднизолон, хориогонин, гепарин и локальное рентгеновское облучение. Отменяли иммунодепрессанты ступенчато. Обнаружено, что более стойкое приживление трансплантатов наблюдается на фоне применения базисной иммуносупрессии.

**Ключевые слова:** иммуносупрессия, органная трансплантация, гипоталамо-гипофизарная система, агрегация тромбоцитов, криз отторжения, трансплантационный иммунитет.

Уровень развития в фармакологии различных иммуносупрессивных препаратов и активное их внедрение в клиническую трансплантологию, позволяют нам, в какой степени, воздействовать на организм реципиента и пролонгировать жизнь пересаженному органу.

Представленная работа посвящена ретроспективному анализу результатов клинической трансплантации гормонсекретирующих органов. На протяжении многих лет, с 1961 года по настоящее время, основным научным направлением работы сотрудников кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Российского университета дружбы народов являлась разработка техники пересадки органов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы [1]. Именно в нашем коллективе накоплен самый большой клинический опыт в России по трансплантации органов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы (более 300 операций). В силу ряда причин изменилась и ухудшилась экология, ухудшились условия жизни людей [2]. Все это ведет к повышению частоты и тяжести нарушений функций органов нейроэндокринной системы. Как известно, любое заболевание начинается с изменением внутри- и межклеточных взаимоотношений, с последующими структурными деформациями в тканях и в целом организме, что проявляется в виде конкретной болезни, вынуждающей обратиться к врачебной помощи [4]. До клинической формы болезни, следуют многие годы функциональных, гуморальных и нервных расстройств биосистемы человеческого тела, что заставляет трансплантологов не только разрабатывать технику пересадки органов, но и изучать ответную ре-

акцию организма реципиента на хирургическую манипуляцию и на пересаженный орган. Приоритет в выборе метода лечения различных форм эндокринопатий остается за тем методом, после применения, которого восстановление качества жизни пациента происходит более благоприятно. В данном сообщении отражены результаты клинического внедрения двух новых направлений в практическую трансплантологию: нейроэндокринная трансплантация и трансплантационная андрология. Разработаны принципиально новые методы и комбинации пересадок гормонально и функционально взаимосвязанных органов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. С учетом клинической картины и этиопатогенеза заболевания пересадку органов проводили в следующих комбинациях: мужская половая железа; изолированный гипофиз; гипоталамо-гипофизарный комплекс; гипоталамо-гипофизарно-гонадный комплекс. Предоперационная подготовка и послеоперационное ведение пациентов базировались на существующие в настоящее время «золотые стандарты» трансплантологии. Однако анализ литературы свидетельствует, что эффективность рекомендованных «золотых» стандартов с годами снижается и требует корректировки метода применительно к конкретному биологическому объекту — пациенту и с учетом его особенностей. Наши пациенты как до, так и после операции подвергались всестороннему обследованию с применением современных клинических, клинико-лабораторных и инструментальных методов оценки состояния организма и функции трансплантата. Проводилась клиническая и экспериментальная оценка разработанной нами схемы



иммуносупрессивной терапии с изучением влияние неспецифических факторов трансплантации на пересаженные эндокринные органы.

Для профилактики острого криза отторжения и пролонгации жизни трансплантата, всем пациентам была применена в послеоперационном периоде так называемая «мягкая» трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия. Основным компонентом иммуносупрессии у всех пациентов был преднизолон в дозах 60—80 мг в сутки. Вторым и третьим компонентами входили хориогонический гонадотропин — 1500 ед. в сутки, и гепарин в дозе 25 000 ед. в сутки. Человеческий хориогонический гонадотропин вводили внутримышечно, тогда как гепарин — внутривенно. Иммунологически активным пациентам с высоким риском развития острого криза отторжения трансплантата дополнительно назначали локальное рентгеновское облучение в дозе 0,45—0,5 Грей в конце 1-й, 2-й и 3-й недели послеоперационного периода. В случаях развития острого криза отторжения трансплантата увеличивали дозы иммуносупрессии и проводили одновременно локальное рентгеновское облучение в указанных диапазонах (И.Д. Кирпатовский, Э.Д. Смирнова, 2000).

Анализ результатов клинической аллотрансплантации показал, что пересаженные эндокринные органы в различных вариантах при применении данной модели иммуносупрессии могут функционировать на протяжении многих лет. Максимальный пролонгирующий эффект данной схемы при пересадке аллогенной мужской половой железы составил 21 год у 5 пациентов из 8 обследованных. Схожие данные получены при пересадке гипофиза и гипоталамо-гипофизарного комплекса на протяжении 11—12 лет наблюдения. Настораживающие и наводящие на размышление результаты выявлены при сочетанной трансплантации гипоталамо-гипофизарно-гонадного комплекса, так как лечебный эффект пересадки продлился только до 6 лет у 2 пациентов из 7 обследованных.

При всех вариациях трансплантации иммунодепрессанты в последующем ступенчато отменялись под контролем достигнутой клинической толерантности и показателей функциональной «сохранности» пересаженных аллотрансплантатов. Следует заметить, что основное внимание акцентировалось на степени восстановления гормонального гомеостаза реципиента и морфологическому состоянию

трансплантата, а также характеру иммунологической реактивности реципиента. Комплексное использование различных клиничко-лабораторных технологий позволили выработать схему (протокол) ведения больных в послеоперационном периоде. Учитывая тесную взаимосвязь гемостаза и иммунитета, по мере оценки функции трансплантата в иммунологически активной группе (основная исследуемая, 1-я группа) пациентов к базовой трехкомпонентной схеме иммунодепрессии добавлялись лекарственные средства, влияющие на микроциркуляцию и реологические свойства крови (Е-аминокапроновая кислота, аспирин, реополиглюкин). В контрольной группе (иммунологически неактивная, 2-я группа) больные получали только трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию без антиагрегатов.

Помимо исследования состояния трансплантационного иммунитета (динамики гуморального и клеточного иммунитета, фагоцитоза и системы комплемента) определяли тромбиновое и тромбопластическое время, активированное время рекальцификации, фибринолитическую активность, фибриноген и время свертываемости крови. Реологические свойства крови были изучены на примере исследование функциональной активности тромбоцитов на 2-канальном лазерном анализаторе с оценкой спонтанной и индуцированной с применением в качестве индуктора АДФ в концентрации 0,5 мкМ агрегации тромбоцитов [3].

Результаты показали, что до оперативного вмешательства функциональная активность тромбоцитов была невысокой во всех группах. Спонтанная агрегация тромбоцитов (САТ) зарегистрирована в 1-ю и 2-ю недели после трансплантации. Более высокие цифры САТ отмечены в основной группе, чем в контрольной. Максимальный радиус агрегатов у пациентов был отмечен до  $2,1 \pm 0,2$ , а в контроле — в пределах  $1,7 \pm 0,2$  ( $p < 0,05$ ). К 4-й неделе наблюдения в послеоперационном периоде этот показатель в основной группе приближался к значениям дооперационного периода и к показателям контрольной группы (иммунологически неактивная, 2-я группа). Исследования с АДФ свидетельствовали о сохранении тенденции к увеличению радиуса агрегатов в 1-ю и 2-ю неделю после операции ( $6,1 \pm 0,5$  и  $5,6 \pm 0,69$ ). Светопроникающая способность плазмы в раннем послеоперационном периоде была высокой и достигала до  $57,2 \pm 2,1$ ,





тогда как до операции эти цифры были на уровне  $30,4 \pm 1,3$ . Полученные данные подтверждают образование большого количества тромбоцитарных агрегатов. Более того к третьей и четвертой неделе происходило уменьшение количества и радиуса агрегатов на  $16,3—0,2\%$  на фоне применения дезагрегантов.

Применение высоких концентраций АДФ (5 мкМ) также указывает на активацию тромбоцитов в первую неделю после операции, показатели которых были почти в два раза выше дооперационных. В более поздние сроки отмечалась тенденция к уменьшению агрегации тромбоцитов.

Таким образом, даже на фоне применения дезагрегантов и антикоагулянта в период развития трансплантационного иммунитета в 1—2-ю неделю после пересадки наблюдалась высокая функциональная активность тромбоцитов, как спонтанная, так и стимулированная. Полученные данные подтверждают целесообразность применения наряду с естественными иммуносупрессивными препаратами и профилактическим рентгеновским облучением трансплантата также модулирующих лекарственных препаратов (Е-аминокапроновая кислота, аспирин, реополиглюкин).

#### Выводы

1. Применение естественной иммуносупрессии и профилактическое использование антиагрегатных модулирующих лекарственных препаратов обеспечивает стойкое приживание аллогенных трансплантатов органов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы.

2. При аллотрансплантации органов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы в 1—2-ю не-

дели после операции отмечается высокая функциональная активность тромбоцитов по сравнению с контрольной группой пациентов и показателями дооперационного периода.

3. Ретроспективный анализ показал, что в поздние сроки после аллотрансплантации практически не наблюдается кризов отторжения, несмотря на полную отмену иммунодепрессивной терапии.

4. Разработанный протокол иммуносупрессивной терапии может быть рекомендован при аллотрансплантации органов эндокринной системы как наиболее «мягкий» фактор воздействия на организм реципиента.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кирпатовский И.Д., Каитова З.С., Смирнова Э.Д. Сочетанная клеточная трансплантация органов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы // Материалы I Всероссийского съезда по трансплантологии и искусственным органам. Журнал «Трансплантология и искусственные органы». Москва, 1998. С. 62—64.

2. Иванова О.А., Чижов А.Я. Термоэлектродиагностика функционального состояния больных сахарным диабетом. Актуальные проблемы экологии и природопользования. М., 2006. С. 121—77.

3. Кирпатовский И.Д., Чижова Л.В., Бродягин В.Н. Повторная гетеротопическая аллотрансплантация переднего гипоталамуса на сосудистых связях при несахарном диабете // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2000. № 22. С. 20—22.

4. Попков В.М., Спиринов П.В., Блюмберг Б.И., Мещерякова Е.А. Вероятность развития и своевременная диагностика возрастного андрогенного дефицита у мужчин молодого и среднего возраста. // Медицинский вестник Башкортостана. 2011. № 2. С. 133—136.

## CHANGES OF IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN ALLOTRANSPLANTATION

**I.D. Kirpatovsky, Z.S. Kaitova, E.D. Smirnova**

*The Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy  
Peoples' Friendship University of Russia  
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198*

The paper presents data on the development and implementation of the clinic immunosuppressive therapy in organ transplantation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. After allogeneic organ transplantation patients received the following scheme of immunosuppression: prednisolone, horigonin, heparin and local x-ray irradiation. Immunosuppressants were cancelled gradually. It was found that more sustained engraftment is observed against the use of basal immunosuppression.

**Key words:** immunosuppression, organ transplantation, the hypothalamic-pituitary system, platelet aggregation, crisis of rejection, transplant immunity.



**REFERENCES**

1. Kirpatovskii I.D., Kaitova Z.S., Smirnova E.D. Sochetannaya kletochnaya transplantatsiya organov gipotalamo-gipofizarno-gonadnoi sistemy, *Materialy I Vserossiiskogo s'ezda po transplantologii i iskusstvennym organam. Zhurnal «Transplantologiya i iskusstvennye organy»*, Moscow, 1998, pp. 62—64.
2. Ivanova O.A., Chizhov A.Ya. Termoelektropunkturnaya diagnostika funktsional'nogo sostoyaniya bol'nykh sakharnym diabetom. *Aktual'nye problemy ekologii i prirodopol'zovaniya*, Moscow, 2006, pp. 121—77.
3. Kirpatovskii I.D., Chizhova L.V., Brodyagin V.N. Povtornaya geterotopicheskaya allotransplantatsiya perednego gipotalamusa na sosudistykh svyazyakh pri nesakharnom diabete, *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*, 2000. no. 22, pp. 20—22.
4. Popkov V.M., Spirin P.V., Blyumberg B.I., Meshcheryakova E.A. Veroyatnost' razvitiya i svoevremennaya diagnostika vozrastnogo androgennogo defitsita u muzhchin molodogo i srednego vozrasta, *Meditinskii vestnik Bashkortostana*, 2011, no. 2, pp. 133—136.