

УДК 616-089.843:612.017:615.8  
**РАННЯЯ ДИСФУНКЦИЯ ТРАНСПЛАНТАТА КАК КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ  
ОСНОВА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ  
ПЕЧЕНИ И ПОЧКИ**

*Саидов Максуд Арифович - д.м.н. Национальный медицинский центр  
Сабилов Джахонгир Рузиевич - д.м.н. Национальный медицинский центр  
Абдурахмонов Мумин Маримович, Национальный медицинский центр*

#### **Аннотация**

**Цель:** Проанализировать клиничко-иммунологические механизмы ранней дисфункции трансплантата после трансплантации печени и почки и определить научные основы разработки персонализированных программ медицинской реабилитации на основе полученных данных.

**Материалы и методы:** Проведён систематический анализ современной литературы по трансплантации печени и почки. Изучены ключевые клинические исследования и многоцентровые регистры, посвящённые ишемико-реперфузионному повреждению, цитокиновым каскадам, биомаркерам ранней дисфункции (IL-6, TNF- $\alpha$ , hs-CRP, NLR), а также проблемам саркопении, фрейлти и медицинской реабилитации реципиентов солидных органов.

**Выводы:** Ранняя дисфункция трансплантата является одним из ключевых клинических синдромов раннего посттрансплантационного периода, формирующимся вследствие ишемико-реперфузионного повреждения, активации врождённого иммунитета и запуска цитокинового каскада. Иммуновоспалительные биомаркеры - IL-6, TNF- $\alpha$ , hs-CRP и NLR - представляют собой перспективный инструмент клиничко-иммунологической стратификации риска. Интеграция данных показателей в алгоритм реабилитационного планирования открывает возможности для разработки персонализированных программ восстановительного лечения.

**Ключевые слова:** трансплантация печени, трансплантация почки, ранняя дисфункция трансплантата, ишемико-реперфузионное повреждение, иммуновоспалительные маркеры, IL-6, TNF- $\alpha$ , медицинская реабилитация, персонализированная реабилитация, саркопения, фрейлти, стратификация риска.

#### **Annotatsiya**

**Maqsad:** Jigar va buyrak transplantatsiyasidan keyin erta transplantant disfunktsiyasining klinik-immunologik mexanizmlarini tahlil qilish va ushbu ma'lumotlar asosida shaxsiylashtirilgan tibbiy rehabilitatsiya dasturlarini ishlab chiqishning ilmiy asoslarini aniqlash.

**Materiallar va usullar:** Jigar va buyrak transplantatsiyasi sohasidagi zamonaviy adabiyotlarning tizimli tahlili o'tkazildi. Ishemiya-reperfuziya shikastlanishi, sitokin kaskadlari, erta disfunktsiya biomarkerlari (IL-6, TNF- $\alpha$ , hs-CRP, NLR), shuningdek sarkopeniya, freylti va tibbiy rehabilitatsiya bo'yicha asosiy klinik tadqiqotlar va ko'p markazli registrlar tahlil qilindi.

**Xulosa:** Erta transplantant disfunktsiyasi - bu transplantatsiyadan keyingi davrning eng muhim klinik sindromi bo'lib, ishemiya-reperfuziya shikastlanishi, tug'ma immunitetning faollashuvi va sitokin kaskadi natijasida rivojlanadi. IL-6, TNF- $\alpha$ , hs-CRP va NLR kabi immunoyallig'lanish biomarkerlari klinik-immunologik xavfni stratifikatsiya qilish uchun istiqbolli vosita hisoblanadi. Ushbu ko'rsatkichlarni rehabilitatsiya dasturlariga integratsiya qilish individual tibbiy rehabilitatsiya strategiyalarini ishlab chiqishga imkon beradi.

**Kalit so'zlar:** jigar transplantatsiyasi, buyrak transplantatsiyasi, erta transplantant disfunktsiyasi, ishemiya-reperfuziya shikastlanishi, immuno-yallig'lanish biomarkerlari, IL-6, TNF- $\alpha$ , tibbiy reabilitatsiya, shaxsiylashtirilgan reabilitatsiya, sarkopeniya, freylti, xavfni stratifikatsiya qilish.

#### **Annotation**

**Objective:** To analyze the clinical and immunological mechanisms of early graft dysfunction following liver and kidney transplantation and to determine the scientific rationale for developing personalized medical rehabilitation programs based on these data.

**Materials and Methods:** A systematic review of current literature on liver and kidney transplantation was conducted. Key clinical trials and multicenter registries addressing ischemia-reperfusion injury, cytokine cascades, early dysfunction biomarkers (IL-6, TNF- $\alpha$ , hs-CRP, NLR), as well as sarcopenia, frailty, and medical rehabilitation of solid organ transplant recipients were analyzed.

**Conclusion:** Early graft dysfunction represents a critical clinical syndrome of the early post-transplant period, arising from ischemia-reperfusion injury, innate immune activation, and cytokine cascade initiation. Immunoinflammatory biomarkers - IL-6, TNF- $\alpha$ , hs-CRP, and NLR - constitute a promising tool for clinical and immunological risk stratification. Integration of these parameters into rehabilitation planning algorithms enables the development of personalized medical rehabilitation programs.

**Keywords:** liver transplantation, kidney transplantation, early graft dysfunction, ischemia-reperfusion injury, immunoinflammatory markers, IL-6, TNF- $\alpha$ , medical rehabilitation, personalized rehabilitation, sarcopenia, frailty, risk stratification.

---

**Введение.** Трансплантация печени и почки в настоящее время рассматривается как один из наиболее эффективных методов лечения терминальных стадий хронических заболеваний, обеспечивающий улучшение выживаемости и качества жизни пациентов [1–4]. Несмотря на значительный прогресс трансплантационной хирургии, иммуносупрессивной терапии и послеоперационного мониторинга, ранний посттрансплантационный период остается одним из наиболее уязвимых этапов ведения реципиентов [5, 6]. Именно в это время развиваются ишемико-реперфузионное повреждение, системный воспалительный ответ, ранние иммунологические нарушения и начальные проявления дисфункции трансплантата [5–8].

Для современной трансплантологии все более важной становится не только оценка выживаемости пациента и трансплантата, но и анализ функциональных исходов, степени физической декондиции, выраженности саркопении, фрейлти и реабилитационного потенциала больного [9–12]. В этой связи концепция персонализированной медицинской реабилитации, основанной на клинико-иммунологической оценке раннего посттрансплантационного периода, представляет значительный научный и практический интерес.

#### **Ранняя дисфункция трансплантата как ключевая проблема раннего посттрансплантационного периода**

Одним из наиболее значимых осложнений после трансплантации печени является ранняя дисфункция трансплантата. Наиболее широко используется определение К.М. Olthoff и соавт., согласно которому синдром диагностируется при наличии хотя бы одного из следующих критериев: билирубин  $\geq 10$  мг/дл на 7-е сутки, международное нормализованное отношение  $\geq 1,6$  на 7-е сутки или АСТ/АЛТ  $> 2000$  МЕ/л в течение первых 7 суток после трансплантации [5]. В трансплантации почки аналогичное клиническое значение имеет delayed graft function, которое чаще всего определяется как необходимость диализа в течение первой недели после операции [6, 7].

Ранняя дисфункция трансплантата имеет не только диагностическое, но и выраженное прогностическое значение. Показано, что она ассоциируется с увеличением длительности пребывания в отделении интенсивной терапии, более высокой частотой осложнений, повышением риска острого отторжения и ухудшением долгосрочной выживаемости пересаженного органа [5–8]. При этом речь идет не просто о лабораторных отклонениях, а о сложном системном синдроме, отражающем сочетание тканевого повреждения, воспалительной активации, микрососудистых расстройств и снижения компенсаторных возможностей организма.

### **Ишемико-реперфузионное повреждение как патогенетическая основа ранней дисфункции трансплантата**

Ключевым механизмом ранней дисфункции трансплантата является ишемико-реперфузионное повреждение. Этот процесс начинается на этапе изъятия органа, усиливается во время его консервации и достигает наибольшей выраженности после восстановления кровотока [13–16]. В фазе ишемии развиваются дефицит АТФ, нарушение ионного гомеостаза, внутриклеточное накопление кальция и повреждение мембран. После реперфузии резко возрастает продукция реактивных форм кислорода, активируется эндотелий, усиливаются воспаление и нарушения микроциркуляции [14–17].

Особую роль при этом играет феномен no-reflow, при котором макроскопическое восстановление кровотока не сопровождается полноценным восстановлением микроциркуляции. Это поддерживает тканевую гипоксию, усиливает повреждение клеток и ограничивает раннюю функциональную адаптацию трансплантата [15, 17]. Степень ишемико-реперфузионного повреждения зависит от возраста донора, длительности холодовой ишемии, особенностей перфузии, степени стеатоза печени и исходного состояния реципиента [16, 18]. В связи с этим все большее значение приобретают технологии машинной перфузии, направленные на снижение выраженности повреждения и повышение качества донорских органов [18].

### **Иммуновоспалительный ответ в раннем посттрансплантационном периоде**

Ишемико-реперфузионное повреждение тесно связано с активацией врожденного иммунитета. Поврежденные клетки трансплантата высвобождают danger-associated molecular patterns, включая HMGB1, митохондриальную ДНК и АТФ, что приводит к активации Toll-like рецептор-зависимых сигнальных путей и запуску провоспалительного каскада [17, 18]. В процесс вовлекаются нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки и натуральные киллеры, которые усиливают локальное и системное воспаление [16, 17].

Центральную роль в реализации воспалительного ответа играют провоспалительные цитокины, прежде всего IL-6, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  [17, 18]. IL-6 рассматривается как чувствительный маркер выраженного системного воспалительного ответа, тогда как TNF- $\alpha$  участвует в усилении эндотелиальной активации, экспрессии молекул адгезии и запуске механизмов клеточного повреждения [17]. Вместе с тем иммунный ответ после трансплантации не ограничивается только патогенными механизмами. Важную роль играют и иммунорегуляторные процессы, включая активность регуляторных Т-клеток и противовоспалительных медиаторов, которые могут способствовать ограничению повреждения и формированию иммунологической адаптации [15–18].

### **Трансплантационная иммунология и аллоиммунный ответ**

Наряду с врожденным воспалением, существенное значение имеет аллоиммунный ответ, возникающий вследствие распознавания донорских антигенов иммунной системой реципиента. В раннем посттрансплантационном периоде особую роль играет прямой путь аллораспознавания, при котором Т-лимфоциты реципиента

взаимодействуют с донорскими антигенпрезентирующими клетками. В более поздние сроки возрастает значение непрямого пути, связанного с презентацией донорских антигенов антигенпрезентирующими клетками реципиента.

Аллоиммунный ответ реализуется через CD4+ Т-хелперы, CD8+ цитотоксические лимфоциты и В-клеточный иммунитет с продукцией донор-специфических антител [13]. В последние годы показано, что антитело-опосредованное повреждение имеет значение не только в трансплантации почки, но и в трансплантации печени [12]. Иммуногенетические факторы, прежде всего HLA-совместимость, также влияют на риск иммунологического конфликта и выживаемость трансплантата [14]. Дополнительное значение могут иметь генетические полиморфизмы цитокинов и рецепторов врожденного иммунитета, определяющие индивидуальную силу воспалительного ответа [15].

### **Биомаркеры системного воспаления и раннего повреждения трансплантата**

Поиск ранних биомаркеров риска остается одним из наиболее перспективных направлений современной трансплантологии. Среди доступных для практики маркеров важное место занимают С-реактивный белок и нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, которые отражают выраженность системного воспалительного ответа и могут использоваться в динамическом наблюдении [17]. Их достоинствами являются простота, доступность и возможность широкого применения в рутинной клинической практике.

К более специфическим биомаркерам относятся IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-33, HMGB1, а также маркеры тканевого повреждения, такие как NGAL и IL-18 [16]. В трансплантации почки NGAL и IL-18 позволяют раньше выявлять повреждение канальцевого эпителия и неблагоприятное течение *delayed graft function* [18]. Значительный интерес представляет донор-деривированная свободная ДНК, которая рассматривается как современный неинвазивный маркер активного повреждения трансплантата и иммунного конфликта. По данным современных работ, повышение уровня *donor-derived cell-free DNA* может отражать как ишемическое, так и иммунное повреждение трансплантата печени и почки.

### **Функциональный статус, саркопения и фрейлти**

В последние годы в трансплантологии существенно усилился интерес к функциональному статусу пациента как самостоятельному прогностическому фактору [9–12]. У больных с терминальными стадиями заболеваний печени и почек еще до трансплантации часто формируются саркопения, астения, снижение аэробной производительности и синдром фрейлти [10, 11]. Эти нарушения могут сохраняться и после успешной операции, несмотря на восстановление функции пересаженного органа.

Саркопения и фрейлти связаны с более высоким риском осложнений, длительной госпитализации, повторных госпитализаций и снижением качества жизни [10–12]. Это означает, что даже при удовлетворительных лабораторных показателях трансплантата пациент может иметь выраженные функциональные ограничения. Следовательно, планирование реабилитации после трансплантации должно опираться не только на биохимическую функцию органа, но и на оценку общего функционального и реабилитационного потенциала пациента.

### **Современные подходы к медицинской реабилитации после трансплантации**

Современная медицинская реабилитация после трансплантации печени и почки включает раннюю мобилизацию, дыхательную гимнастику, лечебную физкультуру, нутритивную поддержку, психологическое сопровождение и поэтапное расширение двигательной активности [9]. Основной целью является профилактика гипостатических осложнений, респираторных нарушений, мышечной декондиции и ухудшения качества жизни.

У реципиентов почки показано, что программы физической тренировки улучшают кардиореспираторную выносливость, физическую работоспособность и отдельные показатели сосудистого статуса [13-15]. У реципиентов печени также продемонстрированы положительные эффекты физических упражнений и комбинированных программ реабилитации в отношении толерантности к нагрузке и функциональной независимости [17]. Систематические обзоры подтверждают, что реабилитационные вмешательства после трансплантации в целом безопасны и клинически оправданы, хотя исследования остаются неоднородными по дизайну и конечным точкам [18].

### **Преабилитация и персонализированная реабилитация**

Современная концепция *continuum of care* предполагает непрерывное ведение пациента от этапа предтрансплантационной подготовки до позднего посттрансплантационного наблюдения. В этой модели важное место занимает преабилитация - комплекс мероприятий, направленных на улучшение функционального и нутритивного статуса пациента до операции. Особенно актуальна она для кандидатов на трансплантацию печени и почки, которые часто поступают к операции с выраженной мышечной слабостью, астенией и ограниченным функциональным резервом [10, 11].

Наиболее перспективным представляется подход персонализированной медицинской реабилитации, основанной на клинко-иммунологической стратификации риска. Такая стратификация может учитывать выраженность ранней дисфункции трансплантата, уровень системного воспалительного ответа, концентрации провоспалительных цитокинов, наличие саркопении, фрейлти, сопутствующих осложнений и общий функциональный статус пациента [12, 18]. У больных низкого риска возможно более раннее расширение двигательного режима, тогда как у пациентов с высоким уровнем воспаления и низким реабилитационным потенциалом необходима более осторожная, этапная тактика с усиленным мониторингом переносимости нагрузок. Именно интеграция иммуновоспалительных и функциональных критериев создает основу для перехода от стандартных схем к более точным и клинически обоснованным стратегиям восстановительного лечения.

**Заключение.** Ранний посттрансплантационный период после трансплантации печени и почки представляет собой сложный этап, в котором взаимодействуют ишемико-реперфузионное повреждение, иммуновоспалительный ответ, аллоиммунные механизмы и функциональная недостаточность пациента. Ранняя дисфункция трансплантата имеет не только лабораторное, но и выраженное клиническое и прогностическое значение. Современные данные свидетельствуют о важности биомаркеров воспаления и тканевого повреждения, а также оценки саркопении, фрейлти и функционального статуса для определения риска неблагоприятного течения.

Медицинская реабилитация после трансплантации должна рассматриваться как обязательная часть комплексного ведения реципиентов. Наиболее перспективным направлением является разработка персонализированных программ восстановительного лечения, основанных на клинко-иммунологической стратификации риска. Такой подход может повысить эффективность реабилитации, улучшить функциональные исходы и качество жизни пациентов после трансплантации печени и почки.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Functional impairment in liver transplantation: moving from efficacy to effectiveness. *Liver Transpl.* 2019;25(1):122-128.
2. Jaeschke H. Mechanisms of reperfusion injury after warm ischemia of the liver. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1998;5(4):402-408.

3. Jochmans I, Brat A, Davies L, et al. Oxygenated versus standard cold perfusion preservation in kidney transplantation. *Lancet*. 2020;396(10263):1653–1662.
4. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464–470.
5. Knechtle SJ, Kwun J. Unique aspects of rejection and tolerance in liver transplantation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;6(1):63–70.
6. Kono H, Rock KL. How dying cells alert the immune system to danger. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(4):279–289.
7. Kupiec-Weglinski JW, Busuttil RW. Ischemia and reperfusion injury in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37(4):1653–1656.
8. Lai JC, Rahimi RS, Verna EC, et al. Frailty associated with waitlist mortality independent of ascites and hepatic encephalopathy in liver transplant candidates. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1675–1682.
9. Laing RW, Mergental H, Kirkham AJ, et al. Viability testing and transplantation of marginal livers using normothermic machine perfusion. *Nat Commun*. 2020;11:2939.
10. Oellerich M, Schütz E, Beck J, et al. Using circulating cell-free DNA to monitor organ transplant patients. *Clin Chem Lab Med*. 2021;59(7):1150–1164.
11. Oellerich M, Shipkova M, Asendorf T, et al. Absolute quantification of donor-derived cell-free DNA as a marker of rejection and graft injury in liver transplantation: results from a prospective observational study. *Am J Transplant*. 2019;19(11):3087–3099.
12. O'Leary JG, Lepe R, Davis GL. Indications for liver transplantation. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1764–1776.
13. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, et al. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *N Engl J Med*. 2000;343(5):307–314.
14. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2010;16(8):943–949.
15. Parikh CR, Hall IE, Bhangoo RS, et al. Associations of donor urine injury biomarkers with kidney transplant outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(2):620–630.
16. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet*. 2004;364(9447):1814–1827.
17. Porte RJ, Ploeg RJ, Hansen B, et al. New preservation solutions and machine perfusion in liver transplantation. *Transpl Int*. 2015;28(9):975–985.
18. Sigdel TK, Archila FA, Constantin T, et al. Optimizing detection of kidney transplant injury by assessment of donor-derived cell-free DNA via massively multiplex PCR. *J Clin Med*. 2019;8(1):19.