

УДК 616.126.32

Патологические реакции организма при трансплантации искусственных клапанов сердца

Халипина Д.В., студент

*Россия, 105005, г. Москва, МГТУ им. Н.Э. Баумана,
кафедра «Биомедицинские Технические Системы»*

Научный руководитель: Еришов Ю.А., д.т.н, профессор

Россия, 105005, г. Москва, МГТУ им. Н.Э. Баумана

bauman@bmstu.ru

Сердце представляет собой жизненно-важный полый мышечно-фиброзный орган, расположенный слева в грудной клетке и обеспечивающий ток крови по сосудам. В минуту сердце перекачивает около пяти-шести литров крови, в покое этот объём несколько уменьшается, а когда человек выполняет физическую нагрузку, увеличивается. В результате проведенных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) исследований были получены данные, позволяющие выявить наиболее частую причину преждевременной смерти жителей нашей планеты - заболевания сердечно-сосудистой системы (более 56,7% умерших на 2009 год).

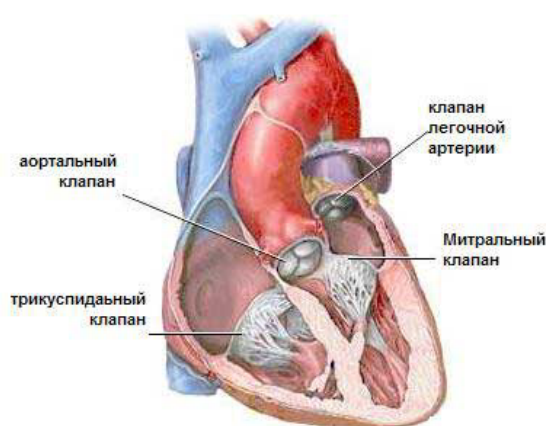


Рис. 1. Расположение клапанов в сердце

Кровь через сердце движется только в одном направлении. По большому кругу кровообращения из левой части сердца (левого предсердия и левого желудочка) в правую, а по малому из правой в левую. Правильное направление обеспечивает клапанный аппарат сердца: трехстворчатый; легочный; митральный; аортальный клапаны. Они открываются в нужный момент и закрываются, препятствуя кровотоку в обратном направлении. Клапан

— часть сердца, образованная складками его внутренней оболочки, обеспечивает однонаправленный ток крови путём перекрывания венозных и артериальных проходов.

Таблица 1

Функции клапанов

<i>Трехстворчатый клапан</i>	Он расположен между правым предсердием и правым желудочком. Он состоит из трех створок. Если клапан открыт, кровь переходит из правого предсердия в правый желудочек. Когда желудочек наполняется, мышца его сокращается и под действием давления крови клапан закрывается, препятствуя обратному току крови.
<i>Легочный клапан</i>	При закрытом трехстворчатом клапане выход крови в правом желудочке возможен только через легочный ствол. Он открывается под давлением крови при сокращении правого желудочка, кровь поступает в легочные артерии, затем под действием обратного тока крови при расслаблении правого желудочка он закрывается, препятствуя обратному поступлению крови из легочного ствола в правый желудочек.
<i>Двустворчатый</i> или <i>митральный клапан</i>	Находится между левым предсердием и левым желудочком. Состоит из двух створок. Если он открыт, кровь поступает из левого предсердия в левый желудочек, при сокращении левого желудочка он закрывается, препятствуя обратному току крови.
<i>Аортальный клапан</i>	Закрывает вход в аорту. Тоже состоит из трех створок, которые имеют вид полулуний. Открывается при сокращении левого желудочка. При этом кровь поступает в аорту. При расслаблении левого желудочка, закрывается. Таким образом, венозная кровь из верхней и нижней полой вен попадает в правое предсердие. При сокращении правого предсердия через трехстворчатый клапан она продвигается в правый желудочек. Сокращаясь, правый желудочек выбрасывает кровь через легочный клапан в легочные артерии (малый круг кровообращения).

	Обогащаясь кислородом в легких кровь превращается в артериальную и по легочным венам продвигается в левое предсердие, затем в левый желудочек. При сокращении левого желудочка артериальная кровь через аортальный клапан под большим давлением попадает в аорту и разносится по всему организму.
--	---

При нарушении работы какого-либо из 4 клапанов сердца — их сужении (стеноз) или чрезмерном расширении (недостаточности) — существует возможность их замены или реконструкции при помощи искусственных аналогов. Искусственный клапан сердца — это протез, который обеспечивает требуемое направление тока крови за счет прерывистого перекрывания устьев венозных и артериальных сосудов. Основным показанием к протезированию служат грубые изменения створок клапана, приводящие к выраженному нарушению кровообращения.

Например, при стенозе аортального клапана происходит сужение отверстия аортального клапана, препятствующее нормальному току крови из левого желудочка в аорту. Аортальный стеноз — очень распространённый порок сердца у взрослых (70-85 % случаев среди всех пороков).



Рис. 2. Стеноз аортального клапана

Другой частой патологией является недостаточность митрального клапана. Недостаточность двустворчатой заслонки («митральная недостаточность») возникает уже в острой и подострой стадии кардита, поскольку ткань створки быстро погибает при остром бактериальном эндокардите.

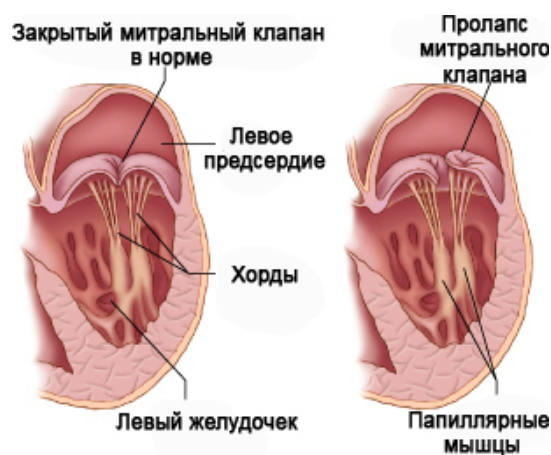


Рис. 3. Изображение аномалии митрального клапана

Другой распространенной патологией является открытый артериальный проток. При этом заболевании кровь из аорты, поскольку там давление выше, сбрасывается в легочную артерию. Объем крови в малом круге кровообращения резко увеличивается и может превышать объем крови в большом круге в три раза.

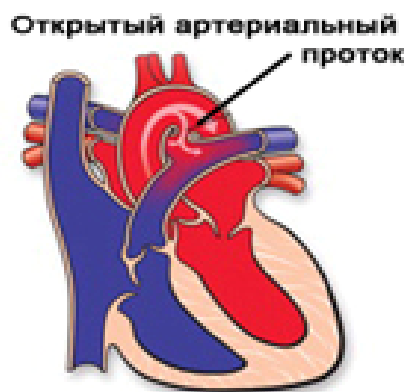


Рис. 4. Изображение открытого артериального протока

Существует много методов определения патологии клапанов сердца, одной из них является фонокардиография. Он основан на графической регистрации звуков, сопровождающих сердечные сокращения, с помощью микрофона, который преобразует звуковые колебания в электрические, усилителя, системы частотных фильтров и регистрирующего устройства. Регистрируют в основном тоны и шумы сердца. Получаемое при этом графическое изображение называют фонокардиограммой.

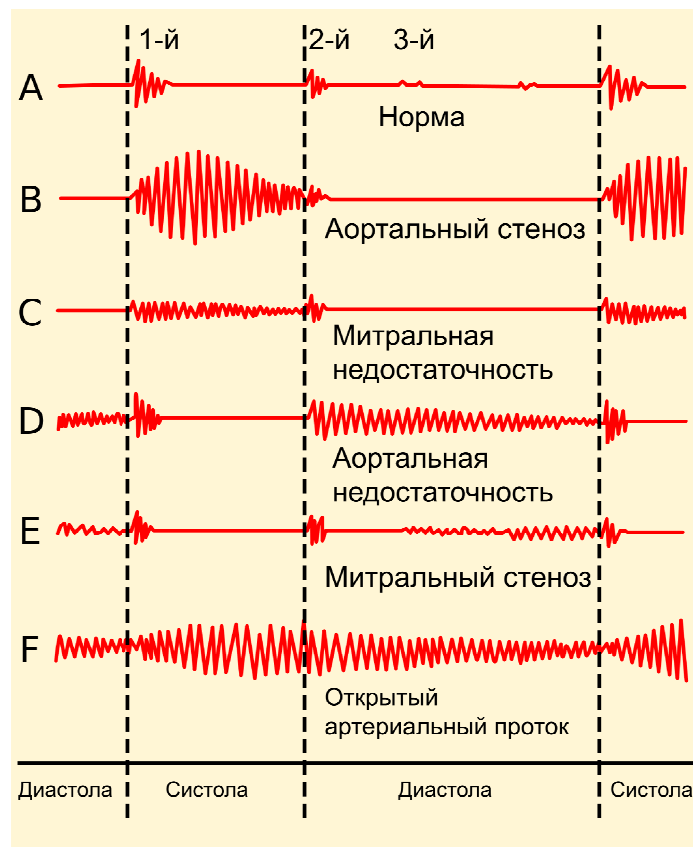


Рис. 5. Фонокардиограмма нормальных и патологических шумов сердца

При заболевании или дисфункции по причине патологии развития одного из четырёх клапанов сердца решением по восстановлению его работоспособности могут быть различные методы:

- Лекарственная терапия;
- Баллонная вальвулопластика - метод нехирургического лечения клапанного стеноза, который включает введение баллона в отверстие клапана в последующем его расправлением;
- Хирургическая пластика;
- Операции с использованием различных техник шовной пластики;
- Трансплантация.

Самым эффективным методом является замена естественного клапана на его протез. Как правило, это требует операции на открытом сердце. По статистике, лишь 10% пациентов получают изотрансплантат. По этой причине широко применяются два основных типа искусственных клапанов сердца: механические и биологические модели, каждая из которых имеют свои особенности, преимущества и недостатки.

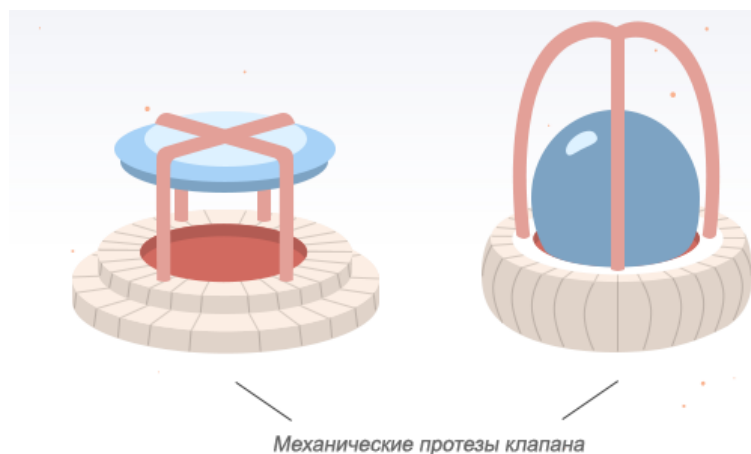


Рис. 6. Искусственные механические клапаны сердца

Механические протезы клапанов сердца:

- шариковые («Starr — Edwards», МКЧ, АКЧ);
- дисковые («Bjork — Shiley», «Medtronic — Hall», «Hall — Kaster». «Lillehei - Kaster», «ЭМИКС», «ЛИКС», «МИКС»);
- двустворчатые («St. Jude» «CarboMedics», «Orbis» «Duramedics», «Sorin», «МедИнж», «Карбоникс»).

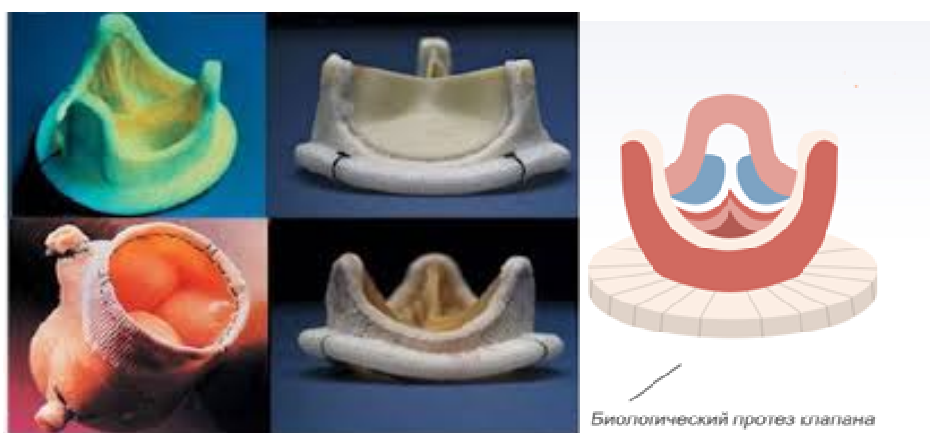


Рис. 7. Искусственные биологические клапаны сердца

Биологические протезы клапанов сердца:

- ✓ трансплантаты (необработанные);
- ✓ биопротезы (химически обработанные).

Механический клапан сердца надежен, служит долго и не нуждается в замене, но требует постоянного приема специальных медикаментов, снижающих свертываемость крови.

В настоящее время именно механические клапаны сердца являются наиболее востребованными, большинство из них служит минимум в течение двух-трёх десятков

лет, чего нельзя ожидать от биологических (тканевых). Последние, будучи изготовленными из материалов животного происхождения (алло-, изо- или ксенотрансплантат), со временем разрушаются, и при этом срок их службы существенно зависит от возраста пациента и имеющейся у него сопутствующей патологии. Биологические клапаны могут быть каркасными, снабжёнными пластиковой либо металлической рамкой (стентом), покрытой тканью, находящейся внутри протеза, и бескаркасными, более похожими на естественные клапаны сердца.

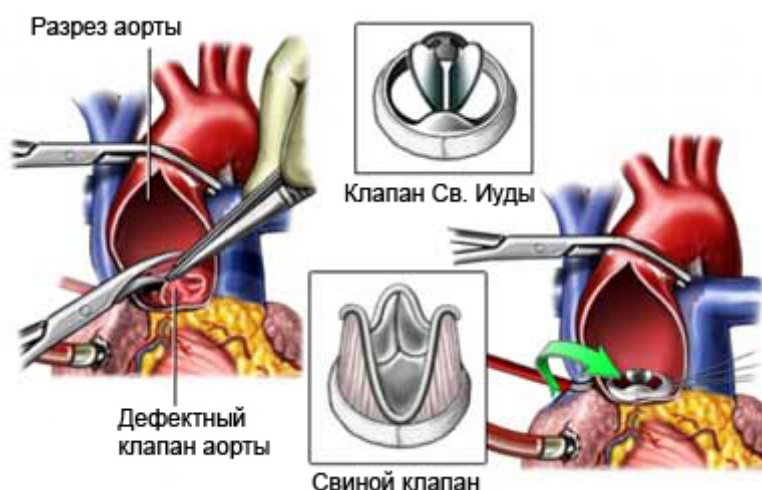


Рис. 7. Изображение пересадки искусственного клапана сердца

Свиньи близки к человеку в генетическом плане, поэтому свиной клапан будет проще приниматься организмом и для предотвращения отторжения понадобится меньше усилий и лекарств. Но так как он не настолько крепок, как пластик, имплантат изнашивается быстрее, поэтому лет через десять его надо менять. Пластик ставится надолго, но пациенту придется всю жизнь пить лекарства, которые не позволят организму отторгнуть пластиковый клапан.

Биологические клапаны постепенно могут разрушаться. Срок их службы в значительной степени зависит от возраста больного и сопутствующих заболеваний. С возрастом процесс разрушения биологических клапанов существенно замедляется.

Иммунологическая несовместимость является главной помехой для успешных трансплантаций. Для понимания любой специфической иммунной реакции, проявляющейся в виде трансплантационной реакции, важно знать природу вызывающих ее антигенов, факторов, которые ее опосредуют.

Механизмы трансплантационного иммунитета

С клинической точки зрения выделяют 3 типа отторжения трансплантата, которые различаются они по времени реализации реакции и отдельным механизмам:

- ✓ Острое
- ✓ Сверхострое
- ✓ Отсроченное

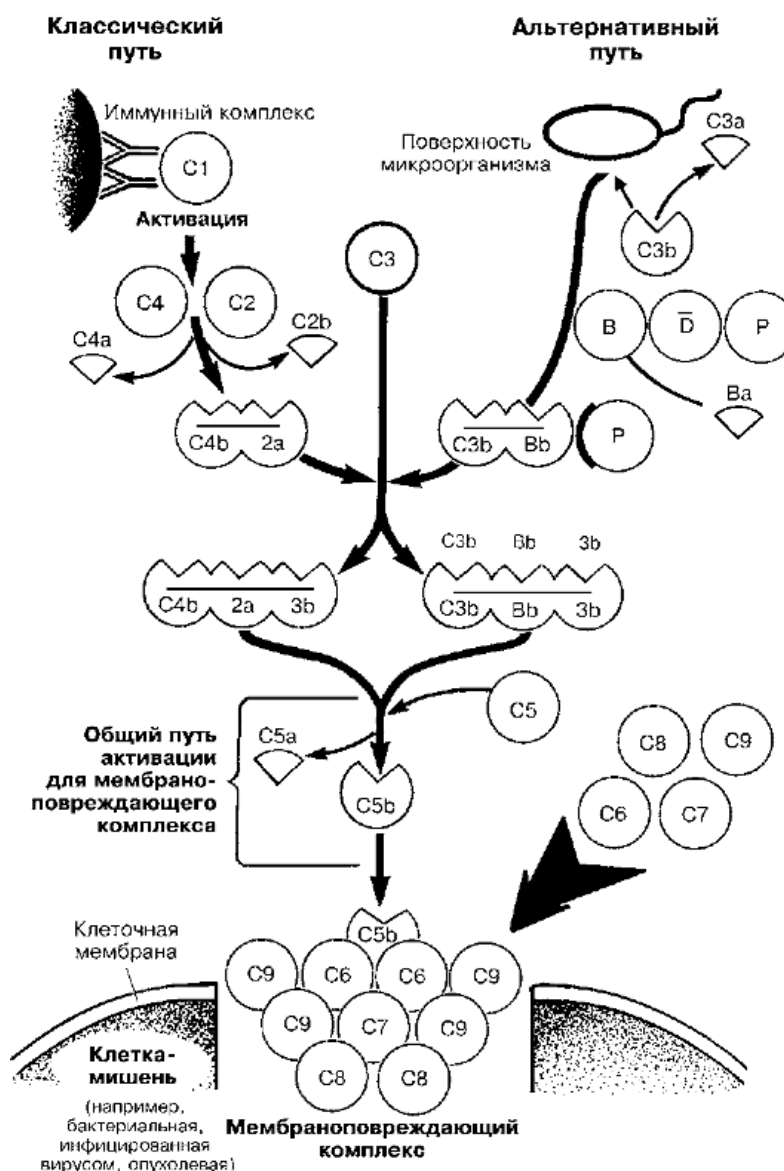


Рис. 8. Механизмы активации лимфоцитарной системы

Реакция “Трансплантат против хозяина” (РТПХ): Если ИКК (Т-клетки) пересадить реципиенту, который не способен их отторгнуть, они получают возможность реагировать на антигены хозяина. Вместо типичной РХПТ происходит обратная — РТПХ. РТПХ начинается через 10-30 дней после трансплантации костного мозга. У человека РТПХ проявляется лихорадкой, анемией, потерей веса, сыпью, диареей, спленомегалией, гепатитом, желтухой. Тяжесть реакции зависит от трансплантационной “силы”, по которым различаются донор и реципиент. У человека РТПХ возможна при трансплантации клеток костного мозга, массивных переливаниях крови в условиях

иммунодепрессии реципиента (пострадиационная аплазия костного мозга, противоопухолевая терапия цитостатиками).

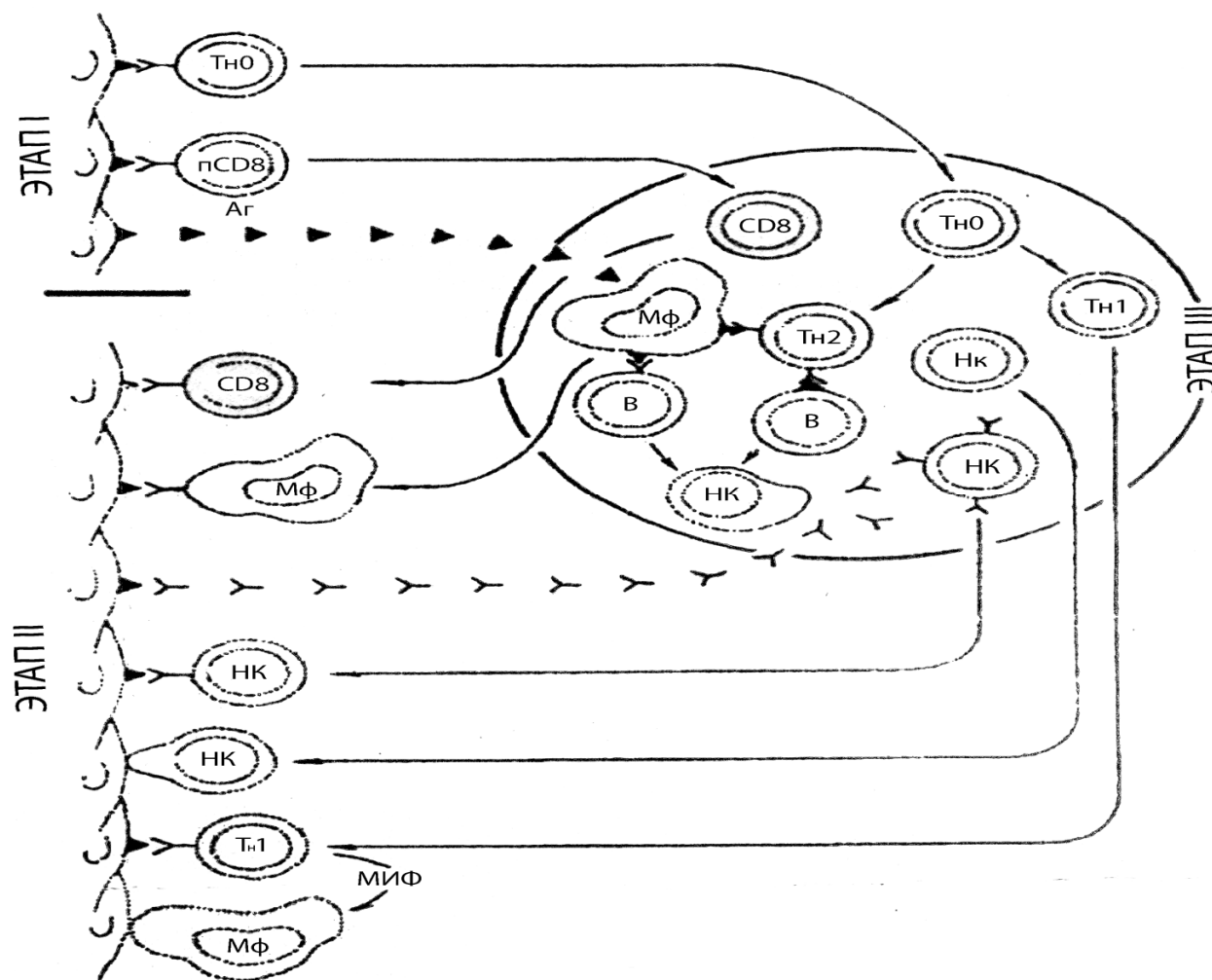


Рис. 9. Реакция отторжения имплантата

Реакция отторжения имплантата включает три этапа. На этапе I происходит распознавание антигенов трансплантата предшественниками цитотоксических Т-лимфоцитов (пCD8) и предшественниками хелперных и воспалительных Т-клеток (Тн0). После распознавания клетки мигрируют в ближайшую (региональную) лимфоидную ткань. В ней развиваются основные события, приводящие к формированию эффекторов реакции отторжения (этап II). Предшественники CD8 трансформируются в эффекторные зрелые цитотоксические Т-клетки (CD8). Свободные трансплантационные антигены, поступающие в лимфоидную ткань, захватываются антиген представляющими клетками (отмечены только макрофаги — МФ) и подключают к ответу как Тх1-, так и Тх2-клетки. При совместном участии антиген представляющих клеток, В-клеток и Тх2 формируется гуморальный иммунный ответ, являющийся дополнительным звеном отторжения. Здесь же происходит сорбция секретируемых антител на поверхности

натуральных киллеров (НК), а также активация макрофагов либо под воздействием цитокинов Т-клеток, либо в результате сорбции антител. Активируются также и НК-клетки под воздействием цитокинов Т-лимфоцитов. На этапе III развиваются основные события трансплантационной реакции — отторжение чужеродной ткани. Оно реализуется при участии зрелых CD8 Т-клеток, активированных иммуноглобулинами макрофагов, антителами при участии комплемента, НК-клетками, армированными иммуноглобулинами и активированными цитокинами. При участии Th1 в зону отторжения привлекаются макрофаги, обеспечивающие воспалительный компонент реакции отторжения.

При контакте с чужеродными трансплантационными антигенами организм реагирует факторами клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Основным фактором клеточного трансплантационного иммунитета являются Т-киллеры. Эти клетки после сенсibilизации антигенами донора мигрируют в ткани трансплантата и оказывают на них антителонезависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность.

Специфические антитела, которые образуются на чужеродные антигены (гемагглютинины, гемолизины, лейкотоксины, цитотоксины), имеют важное значение в формировании трансплантационного иммунитета. Они запускают антителоопосредованный цитолиз трансплантата (комплемент-опосредованный и антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность).

Возможен адоптивный перенос трансплантационного иммунитета с помощью активированных лимфоцитов или со специфической антисывороткой от сенсibilизированной особи интактному макроорганизму.

Механизм иммунного отторжения пересаженных клеток и тканей имеет две фазы. В первой фазе вокруг трансплантата и сосудов наблюдается скопление иммунокомпетентных клеток (лимфоидная инфильтрация), в том числе Т-киллеров. Во второй фазе происходит деструкция клеток трансплантата Т-киллерами, активируются макрофагальное звено, естественные киллеры, специфический антителогенез. Возникает иммунное воспаление, тромбоз кровеносных сосудов, нарушается питание трансплантата и происходит его гибель. Разрушенные ткани утилизируются фагоцитами.

В процессе реакции отторжения формируется клон Т- и В-клеток иммунной памяти. Повторная попытка пересадки тех же органов и тканей вызывает вторичный иммунный ответ, который протекает очень бурно и быстро заканчивается отторжением трансплантата.

Среднее время до отторжения трансплантата: при трансплантации от полностью совместимого по антигенам HLA родственника составляет 22,4 года; при трансплантации трупного органа – 4,6 лет.

Распознавание чужеродных антигенов трансплантата осуществляется на его поверхности или в регионарных лимфоузлах, куда поступает отрывающийся антиген трансплантата.

I. Реакция на первичный аллотрансплантат



II. Реакция на первичный аллотрансплантат

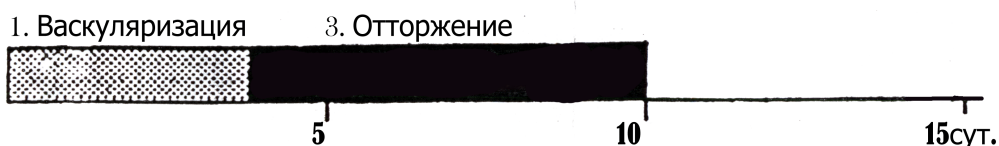


Рис. 10. Кинетика реакции на аллотрансплантацию кожи

Преодоление трансплантационного иммунитета в клинике достигается селекцией донора и угнетением иммунной реакции. Селекция донора— производится подбор донора, наиболее совместимого по антигенному набору с реципиентом.

Иммунологическая несовместимость проявляется в виде:

I. Местной воспалительной реакции

Течение раневого процесса отмечено при трансплантации органов с применением иммунодепрессантов, после тяжелой травмы, у больных с врожденной или приобретенной иммунологической недостаточностью - эти обстоятельства обусловили у пациентов большую частоту загноения ран. В зависимости от локализации загноения отмечаются различные варианты клинического течения. На грудной клетке гнойный процесс обычно протекает тяжелее, чем на брюшной стенке или конечностях. Особенно тяжелое клиническое течение наблюдается при загноении раны после операций с искусственным кровообращением. У этой группы больных значительно изменяются реактивность и иммунологические свойства организма. Воспалительная реакция замедляется, становится неполноценной, нарушаются все репаративные процессы. В связи с этим отмечалось нередко расхождение швов и быстрое инфицирование ран, явления геморрагического диатеза (в виде множественных мелких гематом по ходу раны). Рост грануляций и заживление значительно замедлялись. Отставание регенеративных процессов в ранах

после операций с искусственным кровообращением приводило к удлинению сроков их заживления. При гистологическом исследовании краев раны отмечалось резкое уменьшение количества лейкоцитов и гистиоцитов. Фибробласты и волокна фиброзной ткани патологически изменялись: появлялись гипертрофированные фибробласты, утолщенные волокна. Наблюдались также и повреждения сосудистой стенки, участки геморагии, гематом. Раневые поверхности покрывались серым налетом, издавали гнилостный запах.

II. Токсикация организма;

При трансплантации искусственных клапанов возможно физическое воздействие токсинов – воспаление тканей сердца; воздействие инфекционного характера – занесение в организм во время операции бактерий, грибов, вирусов, паразитов; воздействие химического характера - ксенобиотики и органические соединения. Большое значение имеет токсичность имплантируемого материала.

III. Инфекционные осложнения;

Две группы показателей осложнения при имплантации биосовместимых изделий

- 1) внешняя (больничная) инфекция, включая самих врачей;
- 2) инфекционные агенты на поверхности или в объеме имплантата.

- Борьба – правила асептики и антисептики.

- Проблема – устойчивость микробов к антибиотикам.

- Выход: современные технологии фототерапии – усиление активности антибиотиков (через хромофоры)+собственный физико-химический эффект

IV. Появление (усугубление) осложнений, обусловленных изделием;

Надо учесть, что не существует идеального материала, полностью совместимого с организмом, соответствующего всем анатомо-физиологическим и биомеханическим свойствам ткани. Некоторые аспекты биосовместимости могут меняться в зависимости от назначения изделия. Например, для трансплантации клапанов сердца нужны биоинертные изделия, гладкие, не взаимодействующие с кровью (биоматериал - углерод).

V. Невозможность сохранения заявленных свойств в течение срока эксплуатации;

VI. Отторжение (расшатывание) имплантата – присоединение вторичной инфекции;

VII. Сенсибилизация организма - повышение чувствительности к антигенам (чаще всего полимерам) или продуктам деградации имплантата (чаще ионы – гаптены, наночастицы)

VIII. Идиосинкразия (от *греч.* *ideos* — своеобразный, необычный; *synkrosis* — смешение) — повышенная чувствительность организма к определенным веществам и воздействиям (медикаментам, материалам и пр.).

IX. Аллергия – извращенный иммунный ответ на антигены и гаптены, приводящий к повреждению собственных органов и тканей.

Физико-химические методы в борьбе с инфекцией

Профилактическая обработка микробной взвеси (жидкости) – КОЕ стафилококков не растут вагаровой среде. Гибель стафилококков достигает 98 % в твердой культуре при воздействии видимым красным или зеленым светом или электромагнитным полем в присутствии (лечебный эффект): фотосенсибилизатора(ионы металлов, метиленовый синий, хлорофиллипт, фуллерены и т.д.)

При подборе пар донор-реципиент учитывается

1.Совместимость по антигенам АВ0, Rh

2.Совместимость по антигенам HLA.

3.Наличие у реципиента предшествующего МНС донора, антиэндотелиальных (МНС донора определяются в лимфоцитотоксическом тесте - между лимфоцитами донора и сывороткой реципиента; учитывается цитотоксический индекс >5%). Высокий % положительных проб (>25%) исключает возможность использования донора для данного реципиента.

Предотвращение отторжения трансплантата

1. Подбор совместимой пары донор-реципиент (типирование тканей по HLA): а) серологический тест; б) смешанная культура лимфоцитов (СКЛ); в) типирование цитотоксическими Т-клетками; г) ПЦР.

2. Подавление трансплантационных реакций

а) иммуносупрессоры; б) антилимфоцитарная сыворотка (АЛС); в) облучение

При пересадке частей сердца годовая выживаемость составляет – 80-90%, а 5-летняя выживаемость составляет 65-70%.

Иммуносупрессоры. Цитостатики:азатиоприн, циклоспорин А; Моноклональные антитела: Ортоклон ОКТ3, симулект; Глюкокортикостероиды:преднизолон, метилпреднизолон. Облучение тотальное – тотальное подавление иммунитета. АЛС - получают путем иммунизации животных (коз, лошадей, кроликов) человеческими лимфоцитами. АЛС тормозит развитие ГЗТ, замедляет первичное отторжение трансплантата, подавляет синтез антител.

Решением проблемы, связанной с отторжением может стать искусственный биотрансплантат с покрытием на основе резорбируемых наноматериалов – биodeградируемый стент. Полимерное покрытие с введенным в него противосвертывающим препаратом – гепарином, полностью растворяется в организме человека в течение периода от 6 до 9 месяцев. Таким образом, гепарин регулярно поступает в кровь на протяжении длительного периода, во время которого пациенту не нужно пить разжижающие кровь препараты и после растворения полимерного покрытия иммунитет пациента привыкает к новому клапану сердца.

Список литературы

1. Ленинджер А.В. Основы биохимии. М.: Мир, 1985. 1055 с.
2. Ершов Ю.А. Основы молекулярной диагностики. М.: Издательство МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2014. 400 с.
3. Ершов Ю.А. Общая биохимия. М.: Высшая школа, 2002. 560 с.
4. Строев Е.А. Биологическая химия. М.: Высшая школа, 1986. 348 с.
5. Орловский П.И. Искусственные клапаны сердца. М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. 448 с.
6. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Миллер О.А. Болезни клапанов сердца. М.: Практика, 2012. 200с.