

## ПОЛНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЛИЦА: ПОКАЗАНИЯ, ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ОСЛОЖНЕНИЯ.

Жариков Ю. О.<sup>1</sup>, Устьянова А. В.<sup>1</sup>, Ильичева В. Н.<sup>1</sup>, Орлюк М. А.<sup>2</sup>, Антонян С. Ж.<sup>3</sup>,

Игизова Д. И.<sup>1</sup>, Жарикова Т. С.<sup>1</sup>, Николенко В. Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup>Университет «Синергия», Москва, Россия

<sup>3</sup>ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия

**Для корреспонденции:** Жариков Юрий Олегович, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России 125009, Москва, Моховая улица, 11с10, e-mail: dr\_zharikov@mail.ru

**For correspondence:** Yury O. Zharikov, PhD, Associate Professor, Department of Human Anatomy and Histology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: dr\_zharikov@mail.ru

### Information about authors:

Zharikov Yu. O., <https://orcid.org/0000-0001-9636-3807>

Ustyanova A. V., <https://orcid.org/0009-0004-2287-9818>

Ilyicheva V. N., <https://orcid.org/0009-0003-1050-6865>

Orliuk M. A., <https://orcid.org/0009-0000-0176-4588>

Antonyan S. Zh., <https://orcid.org/0000-0003-1463-1244>

Igizova D. I., <https://orcid.org/0009-0007-0675-6166>

Zharikova T. S., <https://orcid.org/0000-0001-6842-1520>

Nikolenko V. N., <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>

### РЕЗЮМЕ

В данной статье представлен анализ актуальных направлений в области полной трансплантации лица, охватывающий ключевые аспекты, представляющие научный и практический интерес. Впервые систематически исследована связь между трансплантацией лица и развитием синдрома Гийена-Барре, включая анализ факторов риска, клинических проявлений и иммунных механизмов этого осложнения. Разработан алгоритм комплексного иммунологического обследования реципиентов, включающий анализ антител к HLA-антигенам, кросс-матч, виртуальный кросс-матч, что позволяет оптимизировать подбор донора и снизить риск отторжения. Особое внимание уделено анализу эффективности и безопасности тимоглобулина и других современных иммунодепрессантов, а также обоснована необходимость разработки персонализированных схем иммуносупрессии с учетом индивидуальных особенностей пациентов. Хирурги-трансплантологи могут использовать полученные данные для оптимизации хирургической техники и улучшения отбора пациентов. Иммунологи получают новые сведения о механизмах иммунного ответа при трансплантации лица, что способствует разработке более эффективных методов иммуносупрессии. Для неврологов будут полезны ценные данные для ранней диагностики и лечения аутоиммунных поражений периферической нервной системы. Реаниматологи и специалисты интенсивной терапии смогут применять эти знания для оптимизации ведения пациентов в послеоперационном периоде, а психологи и психиатры – для разработки программ психологической реабилитации пациентов после трансплантации. Перспективы дальнейших исследований включают проведение многоцентровых долгосрочных исследований для оценки отдаленных результатов трансплантации, разработку моделей, прогнозирующих риск аутоиммунных осложнений, изучение влияния микробиома на приживление трансплантата, а также создание новых иммуносупрессивных препаратов и методов иммуномодуляции, таких как селективные ингибиторы иммунных контрольных точек и клеточная терапия. Таким образом, настоящее исследование не только вносит существенный вклад в развитие трансплантологии, но и определяет направления для будущих научных изысканий в этой области.

**Ключевые слова:** полная трансплантация, аутоиммунные заболевания периферической нервной системы, иммунология, реакция «трансплантат против хозяина», иммуносупрессивная терапия, антитела, подбор донора и реципиента, тимоглобулин, синдром Гийена-Барре.

### TOTAL FACE TRANSPLANTATION: INDICATIONS, SURGICAL ASPECTS, COMPLICATIONS.

Zharikov Yu. O.<sup>1</sup>, Ustyanova A. V.<sup>1</sup>, Ilyicheva V. N.<sup>1</sup>, Orliuk M. A.<sup>2</sup>, Antonyan S. Zh.<sup>3</sup>, Igizova D. I.<sup>1</sup>, Zharikova T. S.<sup>1</sup>, Nikolenko V. N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Synergy University, Moscow, Russia

<sup>3</sup>N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

## SUMMARY

This review article presents an analysis of current trends in the field of full face transplantation, covering key aspects of scientific and practical interest. For the first time, the relationship between face transplantation and the development of Guillain-Barré syndrome has been systematically studied, including an analysis of risk factors, clinical manifestations, and immune mechanisms of this complication. An algorithm for a comprehensive immunological examination of recipients has been developed, including analysis of antibodies to HLA antigens, cross-match, virtual cross-match, which allows optimizing donor selection and reducing the risk of rejection. Particular attention is paid to the analysis of the effectiveness and safety of thymoglobulin and other modern immunosuppressants, and the need to develop personalized immunosuppression regimens taking into account the individual characteristics of patients is substantiated. Transplant surgeons can use the data obtained to optimize surgical techniques and improve patient selection. Immunologists gain new insights into the mechanisms of the immune response in face transplantation, which helps develop more effective immunosuppression methods. Neurologists will benefit from valuable data for early diagnosis and treatment of autoimmune lesions of the peripheral nervous system. Resuscitators and intensive care specialists will be able to use this knowledge to optimize patient management in the postoperative period, and psychologists and psychiatrists will be able to develop programs for psychological rehabilitation of patients after transplantation. Prospects for further research include conducting multicenter long-term studies to assess the long-term results of transplantation, developing models predicting the risk of autoimmune complications, studying the influence of the microbiome on graft engraftment, as well as creating new immunosuppressive drugs and immunomodulatory methods, such as selective immune checkpoint inhibitors and cell therapy. Thus, the present study not only makes a significant contribution to the development of transplantology, but also defines directions for future scientific research in this area.

**Key words:** total transplantation, autoimmune diseases of the peripheral nervous system, immunology, graft-versus-host disease, immunosuppressive therapy, antibodies, donor and recipient selection, thymoglobulin, Guillain-Barré syndrome.

В 2005 г. была проведена первая трансплантация лица, на данный момент во всем мире было зарегистрировано 48 таких операций [1]. Аутологическая жировая трансплантация расширила границы реконструктивной микрохирургии, иммунологии и трансплантологии и заняла свое место на стыке многих дисциплин. Эта операция затрагивает сложные научные, этические и социальные вопросы. Пациентам и врачам приходится сталкиваться с целым рядом порой вечных проблем, таких как лечение иммуносупрессии и психосоциальные препятствия [2]. Трансплантация лица может понадобиться по самым разным причинам. Пересадку лица предлагают тогда, когда без этого лицо не функционирует нормально: человек не может видеть при здоровых глазах, дышать через нос, есть и/или говорить. Также стоит отметить, что эстетика лица человека влияет на его социальные взаимодействия, интеграцию и восприятие его в целом. Нарушение социальных функций влияет на качество жизни, что может привести к депрессии [3].

В условиях современности тема трансплантации лица и кожи является актуальной, так как различные травмы, полученные в дорожно-транспортных происшествиях, на поле боевых действий или в несчастных случаях требуют серьезного хирургического вмешательства [4]. Трансплантация лица проводится, чтобы попытаться улучшить качество жизни для тех, кто пережил тяжелую травму, ожоги, болезни или врожденные дефекты, которые повлияли красоту и функционирование лица [5].

#### Общая статистика операций

По данным многоцентрового исследования 2024 года с момента первой операции (2005 год)

были выполнены 50 трансплантаций 39 мужчинам (81%) и 9 женщинам (19%), медиана возраста которых на момент трансплантации составляла 35 (от 19 до 68) лет. Среднее время наблюдения составило 8,9 (в диапазоне от 0,2 до 16,7) лет. Было проведено 26 полных трансплантаций лица (52%) и 33 трансплантации содержали кости в дополнение к мягким тканям (66%). За время наблюдения было потеряно 6 трансплантатов, у 2 пациентов были повторные пересадки. 10 пациентов умерли, 2 из которых потеряли трансплантат. 5-летняя и 10-летняя выживаемость трансплантатов составила 85% и 74%, соответственно. Среднее число эпизодов острого отторжения в год составило 1,2 (диапазон 0-5,3) для трансплантатов, которые были потеряны, и 0,7 (диапазон 0-4,6) для трансплантатов, которые выжили. Отдаленные результаты, имеющиеся по данным литературы, при полной пересадке лица определены у 21 реципиента (Таблица 1). Несоответствия по HLA варьировали от 0 до 6. В большинстве случаев в качестве иммуносупрессора применялся тимоглобулин [1].

#### Профилактика отторжения

Для оценки эффективности операции был подсчитан параметр выживаемости трансплантата, то есть случаи, когда не наблюдалось отторжение его организмом или смерть пациента. Из 48 человек, которым была проведена трансплантация лица, у одного донором стал мужчина 51 года с диагнозом черепно-мозговой травмы. После диагностики смерти головного мозга и констатации смерти было получено согласие родственников. На этапе подготовки донора выполнена трахеостомия и сделана посмертная лицевая маска. Для проведения васкуляризованной композитной ал-

лотрансплантации лица был выбран алгоритм «face first, concurrent completion» «сначала лицо, одновременное (параллельное) завершение», при этом аллотрансплантат лица был сформирован по типу «full face» [6]. Общая продолжительность операции от разреза до завершения эксплантации составила 8 часов 20 минут. За период с 2005 по 2021 год умерли 10 реципиентов. Среди причин смерти указываются инфекции, посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания, сепсис, онкологические заболевания. Если оценивать лишь случаи отторжения трансплантата, то 5- и 10-летняя выживаемость составляет соответственно 96% и 83%. Такие результаты значительно превышают аналогичные показатели для трансплантации отдельных органов — почки (56%), печени (61%) и сердца (65%) [1].

Важна не только хирургическая техника и сама операция по трансплантации лица, но и предоперационная подготовка, которая может влиять на восстановление в интра- и послеоперационном периоде. В предоперационную подготовку также входят подготовка реципиента и подбор донорского материала [7]. Международный опыт по трансплантации лица показал, насколько важны данные этапы, так как они имеют решающее значение для минимизации времени ишемии трансплантата, которое должно составлять менее четырех часов. В подготовку реципиента входит психиатрическая оценка, то есть подтверждение его способности к жизни с новым лицом и ожидаемому терапевтическому соответствию, к возможным послеоперационным осложнениям, также в этот этап входит оценка сети социальной поддержки, так как такие пациенты часто подвергаются нежелательным комментариям в их адрес со стороны общества. При информированном согласии человек должен быть предупрежден о существенных рисках и хронической иммуносупрессии. Отмечены случаи, когда реципиенты чувствовали изменения в их отношении к самому себе [8]. Возможно составление цифрового плана для трансплантации васкуляризированных композитных комплексов тканей лица, как при первой пересадке лица в Бельгии. Трехмерное 3D КТ- моделирование было важным этапом подготовки к трансплантации и понимания внешнего вида после операции. Также необходимы компьютерная ангиография и магнитно-резонансная ангиография, которые помогают понять особенности анатомии сосудов пациентов [9; 10].

#### **Отбор реципиента**

Отбор реципиента происходит очень строго и долго [11; 12], так как операцию могут выдержать не все пациенты вследствие своих генетических особенностей или тяжелых повреждений лица. Деформация лица приводит к ухудшению

качества жизни, и эту проблему не всегда можно решить с помощью реконструктивной хирургии [10; 11]. Единственным наиболее оптимальным методом решения проблемы в настоящее время является аллотрансплантация. Требуется анализ дефекта лица пациента. Критерии оценивания реципиента могут быть расширены, если будут показаны положительные результаты в динамике после операции. Самыми сложными пациентами являются те, кто получил ожоги, покрывающие большие площади поверхности, или те, кто перенес многочисленные реконструктивные операции [11]. Особенности каждого дефекта делают определение показаний для трансплантации лица персонализированными.

Общие критерии исключения соответствуют стандартным рекомендациям по трансплантации органов. Конкретным и абсолютным противопоказанием является неосуществимость адекватного наблюдения, несоблюдение врачебных предписаний в прошлом и поведенческие нарушения, которые ставят под угрозу их выполнение [13]. Многие авторы считают, что онкологическое заболевание и ВИЧ в анамнезе - противопоказание, хотя отмечен случай, когда постонкологический и ВИЧ-положительный пациент успешно перенес трансплантацию лица [13; 14].

#### **Отбор донора**

Поиски донора занимают неопределенное количество времени, так как необходимы совпадения реципиента и донора по данным типирования, цвету кожи и волос, полу и возрасту, антропометрическим и этническим данным [15]: для представителей негроидной расы – темная кожа, курчавые черные волосы, темный цвет радужки глаз, долихокранная высокосводная форма черепа, невысокое лицо и небольшая ширина скул, средне высокий лоб со слабо выраженными надбровными дугами, прогнатизм, широкий разрез глаз, широкий плоский слабовыступающий нос, толстые губы, верхняя губа – прохейличная; европеоидной расы – ортогнатическое лицо, волосы прямые или волнистые, глаза имеют широкий разрез, хотя глазная щель бывает небольшой, со средне- или сильно выступающим высоким переносьем, губы тонкие или умеренно толстые, сильный или средний рост волос на лице, цвет кожи, волос и глаз от очень светлых оттенков до очень темных [16], для балкано-кавказских этнических групп – брахикефалия, низкое широкое лицо, темные прямые или волнистые волосы, темные глаза, сильное развитие бороды [17].

Также необходимо получить информированное согласие у родственников умершего на эксплантацию лица [18; 19]. Помимо вышеперечисленного, донор должен соответствовать следующим критериям: идентифицированная личность,

отсутствие повреждения костей черепа в области лица, диагностированная смерть мозга, возраст – 18 - 50 лет, пол – мужской или женский (в зависимости от случая), отсутствие гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов и кожных заболеваний в области лица, стабильная гемодинамика, соответствие антропометрическим данным реципиента, нахождение на ИВЛ не более 96 часов, отсутствие атеросклероза наружной и общей сонной артерии [18]. Также необходимо иммунологическое обследование реципиента и донора (группа крови, степень иммунологической сенсibilизации реципиента, фенотип реципиента, фенотип донора, проведение пробы Cross-match), обследование донора на маркеры инфекционных заболеваний (вирус иммуноде-

фицита человека – ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С, цитомегаловирус – ЦМВ), определение особенностей потенциального донора лица до и во время эксплантации, варианты и этапы изъятия и консервация лица и солидных органов, транспортировка изъятых васкуляризованных композитных комплексов тканей для трансплантации лица и солидных органов в условиях ограниченного времени, координация работы всех задействованных служб: бригады органного донорства, хирургической бригады центра трансплантации [18]. В настоящее время во всем мире стремятся к индуцированию донорской толерантности для минимизации или полного прекращения иммуносупрессии у реципиента [11].

**Таблица 1. Результаты по полной трансплантации лица на март 2025 года**  
**Table 1. Results for full face transplantation as of March 2025**

№	Год, страна	Возраст, пол	Показание	Тип пересадки	Статус	Отторжение
1	2010, Испания [20]	30, М	Баллистическая травма	Полная	Смерть *на момент выхода публикации (2011)	Коагуляционный некроз (тромбоз венозных анастомозов)
2	2010, Франция [21]	35, М	Нейрофиброматоз	Полная	Жив *на момент выхода публикации (2020)	Коагуляционный некроз (тромботическая микроангиопатия, синдром системного воспалительного ответа), ЦМВ-виремия, фиброз (рубцевание), потеря аллотрансплантата
3	2011, США [22]	25, М	Ожог	Полная	Жив *на момент выхода публикации (2011)	Коагуляционный некроз (сиалоцеле, его инфицирование кандидозом и синегнойной палочкой)
4	2011, США [22]	30, М	Ожог	Полная	Жив *на момент выхода публикации (2011)	Коагуляционный некроз и фиброз (почечная недостаточность, пневмония)
5	2011, США [22]	57, Ж	Нападение животных	Полная, а также двусторонняя пересадка рук	Жива *на момент выхода публикации (2011)	Коагуляционный некроз (ДВС-синдром, сепсис, ассоциированный с пневмонией), потеря аллотрансплантата рук
6	2012, Турция [23]	19, М	Ожог	Полная	Жива *на момент выхода публикации (2018)	Коагуляционный некроз
7	2012, Турция [23]	25, М	Ожог	Полная	Жив *на момент выхода публикации (2018)	-
8	2012 [23]	37, М	Баллистическая травма	Полная	Жив *на момент выхода публикации (2018)	Коагуляционный некроз

## Продолжение таблицы

9	2012, Турция [23]	35, М	Ожог	Полная	Жив *на момент выхода публикации (2018)	Коагуляционный некроз
10	2013, США [24 - 28]	45, Ж	Ожог	Полная	Жива *на момент выхода публикации (2021)	Коагуляционный некроз (опоясывающий герпес, флегмона) и фиброз, ЦМВ-виремия, потеря аллотрансплантата
11	2013, Турция [29]	26, М	Баллистическая травма	Полная	Жив *на момент выхода публикации (2016)	Коагуляционный некроз (абсцесс подглазничной области)
12	2013, Турция [23]	54, М	Баллистическая травма	Полная	Смерть *на момент выхода публикации (2018)	Коагуляционный некроз (плоскоклеточный рак, диффузная В-крупноклеточная лимфома - ДВККЛ, аспергиллез легких и мозжечка)
13	2013, Польша [30]	28, Ж	Нейрофиброматоз	Полная	Жива *на момент выхода публикации (2017)	Коагуляционный некроз
14	2015, Испания [31]	45, М	Артериовенозная мальформация	Полная	Жив *на момент выхода публикации (2021)	-
15	2015 [29]	41, М	Ожог	Полная	Жив *на момент выхода публикации (2016)	Коагуляционный некроз
16	2017 [32]	21, Ж	Баллистическая травма	Полная	Жива *на момент выхода публикации (2022)	Коагуляционный некроз
17	2018, Франция [22]	44, М	Хроническое отторжение лицевого трансплантата	Полная	Жив *на момент выхода публикации (2020)	Коагуляционный некроз (ЦМВ-эзофагит, аспирационная пневмония)
18	2018, Финляндия [33]	58, М	Баллистическая травма	Полная	Жив *на момент выхода публикации (2023)	-
19	2019, США [28]	68, М	Ожог	Полная	Жив *на момент выхода публикации (2021)	Коагуляционный некроз (субапоневрогическая гематома, инфекция мочевыводящих путей с сепсисом)
20	2020, США [28]	52, Ж	Хроническое отторжение лицевого трансплантата	Полная	Жива *на момент выхода публикации (2021)	Коагуляционный некроз (ЦМВ-виремия, нейтропения)
21	2020 [34]	21, М	Ожог	Полная, а также двусторонняя пересадка рук	Жив *на момент выхода публикации (2022)	-

### **Особенности проведения трансплантации лица**

Операция по трансплантации является сложным и долгим процессом, ограниченным по времени, который требует и организованности медицинской команды, и соблюдения хирургических принципов, которые различаются во всех странах и случаях, в зависимости от особенностей каждого пациента [11; 18; 20; 35]. Полная пересадка лица включает одновременный забор трансплантата у донора и подготовку лица у реципиента. Одна медицинская команда выделяет основные двигательные и чувствительные нервы, артериальные и венозные компоненты – донорская операция, другая команда отвечает за работу с реципиентом, то есть удаляет кожу и подготавливает остатки тканей лица, выделяет с двух сторон нервные ветви и шейные сосуды, в случае отсутствия лицевого и ветвей тройничного нервов проводят их анастомозирование [26].

Жизнь пересаженной ткани лица напрямую зависит от артериального кровоснабжения и венозного дренажа. Осуществляют микроанастомоз лицевых артерий и вен с каждой стороны, некоторых случаях - анастомоз между общей сонной артерией донора и наружной сонной артерией реципиента слева (чтобы исключить анастомоз с натяжением), справа – анастомоз наружных сонных артерий в проксимальном направлении [34]. Трансплантат снабжается двусторонней системой наружных сонных артерий и дренируется через занижнечелюстную и наружную яремные вены [26], для вен используют анастомоз “конец в конец”, для нервов – по типу “конец в бок” [31], выполняется двусторонняя коаптация подглазничного и надглазничного нервов сквозным способом [31], для лицевого нерва используется микроанастомоз [26]. Возможны три варианта переноса мягких тканей, но в настоящее время используется только один – когда кожа и подкожный жир используются только в качестве оболочки, содержащей сеть кровеносных сосудов, необходимую для питания. В этом случае трансплантат, который состоит из кожи и жировой ткани, будет пересаживаться на мышцы лица реципиента, перед этим необходимо удалить его рубцовую ткань. Второй вариант – пересаживается не только кожа и жир, но и некоторые или все мышцы лица, лицевой нерв и околоушная слюнная железа. Третий вариант – поднадкостничная трансплантация, которая включает в себя не только пересадку всех мягких тканей, но и некоторых костных структур [35].

#### **Отторжение трансплантата**

Трансплантация лица может быть успешно реализована только при тщательном отборе донора и отсутствии реакции отторжения. При транс-

плантации лица у реципиента вырабатываются белки на поверхности клеток против специфических антигенов молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) - HLA-антигена (Human Leukocyte Antigen) против компонентов чужеродных тканей (донора) [36]. В случае повышения уровня специфических антител назначают коррекцию иммуносупрессивной терапии для повышения шансов приживания трансплантата. При иммунологической несовместимости, когда иммунные клетки донора (в первую очередь Т-лимфоциты) распознают HLA-антигены реципиента как чужеродные, развивается реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ). В обратной ситуации, когда иммунная система реципиента атакует трансплантат, может развиваться реакция отторжения, которая бывает острой или хронической [37].

Острые реакции связаны с прямой презентацией антигена, которые активируют CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты для выработки цитокинов и активации моноцитов и обычно развиваются в первые недели или месяцы после операции, проявляется это сыпью, язвами, покраснениями на коже, а также поражением желудочно-кишечного тракта (рвота, желтуха, низкий уровень альбумина, боль в животе, водянистая или кровавая диарея, повышение уровня билирубина, печеночная недостаточность) [36]. Хронические реакции связаны с непрямой презентацией антигена, низким уровнем антител и развиваются значительно позже, медленнее острого отторжения и схожи с аутоиммунными заболеваниями, влияя на системы органов, ограничивая подвижность суставов, вызывая сыпь, зуд, фиброз тканей и частичную потерю кожи и волос, сухость во рту, в глазах, желтуху и появление злокачественных новообразований [37; 38]. Следует учитывать также антигена (изогемагглютинины) к антигенам АВ0, которые экспрессируются на поверхности эритроцитов и других тканевых клеток. Для отсутствия антителопосредованного отторжения необходима полная идентичность антигенов донора и реципиента. При несовместимости возможен гемолиз, бактериальная инфекция, тромбоз, некроз и острое отторжение трансплантата [39]. Сверхострому отторжению способствуют IgG-антигена к донорским эндотелиальным/моноцитарным клеткам, которые могут оказывать негативное действие на сосуды трансплантата, приводя к нарушению кровоснабжения и вызывая некроз тканей [40; 41]. Антигены гистосовместимости (mHAg) также могут приводить к РТПХ и отторжению, данные антигены могут быть связаны с половыми и аутосомными хромосомами [36; 42].

Отдельного внимания заслуживают иммуносупрессивные препараты, которые подавляют ак-

тивность иммунной системы (В- и Т-лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов, естественных киллеров (NK)) и выработку цитокинов. Побочные эффекты являются наиболее серьезными проблемами, так как за счет подавления иммунного ответа организма повышается риск развития инфекций (бактериальных, вирусных и грибковых) и злокачественных новообразований. При длительном приеме иммуносупрессоры негативно влияют на функции не только трансплантированного органа, но и на работу других органов (в частности, почек, печени). В случае заражения цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВ), например, от донора, если он был им заражен, или из окружающей среды иммунная система у реципиента может реактивироваться с появлением антител IgM к ЦМВ. ЦМВ может вызвать гепатит, пневмонию, гастроэнтерит, энцефалит, кроме того, она инициирует аутоиммунные заболевания [43].

Несмотря на лечение, организм реципиента может начать иммунный ответ против донорских тканей, что приводит к острому отторжению трансплантата. Вследствие изменения иммунной системы при приеме иммуносупрессоров увеличивается риск возникновения аутоиммунных заболеваний, поражающих периферическую нервную систему, например -постинфекционный цитомегаловирус-ассоциированный синдром Гийена-Барре (СГБ), которой стремительно прогрессирует, поражая миелин и - при особо тяжелых проявлениях болезни – влияет на аксоны периферических нервов, в особенности поражая черепные нервы и инициируя лицевою диплегию или дисфагию (затрагивая блуждающий языкоглоточный и подъязычный нервы) [44; 45], приводя к нервно-мышечным параличам и онемению, распространяющимся по всему телу и лицу; в некоторых случаях могут быть сенсорные нарушения и снижение или отсутствие сухожильных рефлексов, возможна дыхательная недостаточность и нарушения сердечного ритма [46; 47]. Особенностью СГБ является альбумино-цитологическая диссоциация в спинномозговой жидкости, которая хоть и типична для этого заболевания, но может отсутствовать на ранних стадиях [47].

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) – иммуноопосредованное аутоиммунное заболевание, атакующее миелиновые оболочки нервов периферической нервной системы, которое может быть вызвано как вирусом иммунодефицита человека, так и генетической предрасположенностью или цитомегаловирусом [48]. В отличие от синдрома Гийена-Барре, ХВДП развивается постепенно, более 2 месяцев, происходит угнетение двигательных и сенсорных реакций, повышение уровня бел-

ка в ликворе. При типичной ХВДП происходит демиелинизация, опосредованная антителами и действующая симметрично на проксимальные и дистальные мышцы, дистальные нервные окончания и нервные корешки. Атипичная ХВДП отличается асимметричной демиелинизацией нервных стволов [49]. Также возможно развитие миастении гравис (МГ) – аутоиммунного заболевания, опосредованного аутоантителами, чаще всего к ацетилхолиновому рецептору, и проявляющегося химической передачей импульсов (с помощью нейромедиаторов) на постсинаптическую мембрану нервно-мышечного соединения, вызывая мышечную слабость [50; 51].

#### **Иммуносупрессивная терапия**

В иммуносупрессивной терапии используются разные классы препаратов. Кортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон) обладают мощным противовоспалительным эффектом и быстро подавляют иммунный ответ; ингибиторы кальциневрина (циклоспорин-А, такролимус) подавляют активацию Т-лимфоцитов путем ингибирования кальциневрина, что снижает выработку интерлейкинов и других цитокинов, участвующих в иммунном ответе. Кроме того, их использование может привести к нефротоксичности. Ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус) действуют на пути мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR), влияя на пролиферацию клеток и активность Т-лимфоцитов.

Цитотоксические препараты (азатиоприн, микофенолата мофетил) сейчас назначаются как начальные иммуносупрессивные препараты. Они индуцируют некроз и уменьшают пролиферацию Т- и В-клеток и могут применяться в качестве дополнения к другим иммуносупрессивным средствам. Чаще всего используются циклоспорин, такролимус, сиоролимус, метотрексат, микофенолата мофетил, антитимоцитарный глобулин (АТГ, поликлональные антитела) и алемтузумаб (моноклональные антитела) [36]. При генетической несовместимости, когда HLA-антигены донора не совпадают с HLA реципиента, может развиваться гуморальное отторжение. Этот процесс обусловлен тем, что в организме реципиента уже существуют или начинают вырабатываться специфические антитела против HLA-антигенов донора, что приводит к повреждению трансплантата [52]. Дальнейшие исследования должны быть направлены на более глубокое изучение связи между трансплантацией лица и активацией аутоиммунных заболеваний периферической нервной системы (в особенности, синдрома Гийена-Барре) во избежание осложнений и реакций отторжения и увеличения продолжительности жизни реципиента.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полная трансплантация лица является сложной реконструктивной операцией, которая требует тщательного планирования и постоянного мониторинга состояния реципиента. Несмотря на рост числа операций и улучшение выживаемости пациентов, ключевыми моментами остаются риски отторжения, пожизненная иммуносупрессия с ее тяжелыми побочными эффектами (инфекции, включая ЦМВ, ХВДП, онкологические заболевания, потенциальная провокация аутоиммунных заболеваний) и необходимость строжайшего отбора как реципиентов (психологическая готовность, соблюдение режима), так и доноров (иммунологическая совместимость). Будущее трансплантации лица зависит от разработки новых, улучшенных методов лечения, углубленного изучения патогенеза осложнений для того, чтобы операция стала не только технически возможной, но и надежной и доступной для соответствующих пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Homsy P., Huelsboemer L., Barret J. P., Blondeel P., Borsuk D. E., Bula D., Gelb B., Infante-Cossio P., Lantieri L., Mardini S., Morelon E., Nasir S., Papay F., Petruzzo P., Rodriguez E., Özkan Ö., Özmen S., Pomahac B., Lassus P. An Update on the Survival of the First 50 Face Transplants Worldwide. *JAMA Surg.* 2024;159(12):1339-1345. doi:10.1001/jamasurg.2024.3748.
- Ma X., Huang J., Long X., Wang X. Quantifying outcomes of autologous fat transplantation in different facial deformities: A systemic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2023 Dec;87:117-130. doi:10.1016/j.bjps.2023.09.007.
- Rami S., Kantar M. D., M. P. H. Allyson R., Alfonso B. S., B. A. Gustave K. Diep, M. D. Zoe P. Berman, M. D. William J. Rifkin, M. D. J. Rodrigo Diaz-Siso, M. D. Michael Sosin, M. D. Bruce E. Gelb, M. D. Daniel J. Ceradini, M. D. Eduardo D. Rodriguez, M.D., D. D.S From the Hansjörg Wyss Department of Plastic Surgery and the Transplant Institute, New York University Langone Health. Received for publication, 2020; accepted 2021. doi:10.1097/PRS.00000000000007932.
- Gargat E. A., Tkacheva M. Yu., Nalapko Yu. I., Stadnik A. D., Senchenko A. M. Clinical and epidemiological aspects of combat surgical facial trauma in the context of a local military conflict. *University Clinic.* (In Russ.). 2017;1(4(25)):31-35.
- Kiwanuka Harriet; Bueno, Ericka Maria, Diaz-Siso J. Rodrigo M. D., Sisk Geoffroy C. M. D., Lehmann, Lisa Soleymani M. D., M.Sc.; Pomahac, Bohdan M. D. Evolution of Ethical Debate on Face Transplantation. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2013;132(6):1558-1568. doi:10.1097/PRS.0b013e3182a97e2b
- Uyba V. V., Gubarev K. K., Voskanyan S. E., et al. Algorithm for the donor stage of allotransplantation of complex facial tissues. The first Russian experience. *Transplantology.* 2016;(4). (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/algorithm-donorskogo-etapa-allotransplantatsii-slozhnogo-kompleksa-tkaney-litsa-pervyyu-rossiyskiy-opyt>.
- Dikarev AS, Vartanyan SA, Martirosyan AA, et al. The first Russian experience of pediatric subtotal facial tissue replantation. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine.* 2024;(4):5-15. (In Russ.). doi:10.17116/plast.hirurgia20240415.
- Freeman M., Abou Jaoudé P. Justifying surgery's last taboo: the ethics of face transplants. *J Med Ethics.* 2007;33(2):76-81. doi:10.1136/jme.2006.016865.
- Roche N. A., Vermeersch H. F., Stillaert F. B., Peters K. T., De Cubber J, Van Lierde K., Rogiers X., Colenbie L., Peeters P. C., Lemmens G. M., Blondeel P. N. Complex facial reconstruction by vascularized composite allotransplantation: the first Belgian case. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2015;68(3):362-71. doi:10.1016/j.bjps.2014.11.005.
- Infante-Cossio P., Barrera-Pulido F., Gomez-Cia T., Sicilia-Castro D., Garcia-Perla-Garcia A., Gacto-Sanchez P., Hernandez-Guisado J. M., Lagares-Borrego A., Narros-Gimenez R., Gonzalez-Padilla J. D. Facial transplantation: a concise update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013;18(2):e263-71. doi: 10.4317/medoral.18552.
- Pomahac B., Bueno E. M., Sisk G. C., Pribaz J. J. Current principles of facial allotransplantation: the Brigham and Women's Hospital Experience. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131(5):1069-1076. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182865cd3.
- Diep G. K., Ramly E. P., Alfonso A. R., Berman Z. P., Rodriguez E. D. Enhancing Face Transplant Outcomes: Fundamental Principles of Facial Allograft Revision. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2020;8(8):e2949. doi:10.1097/GOX.0000000000002949.
- Pomahac B., Diaz-Siso J. R., Bueno E. M. Evolution of indications for facial transplantation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* ;64(11):1410-6. doi:10.1016/j.bjps.2011.06.024.
- Lantieri L. Face transplant: a paradigm change in facial reconstruction. *J Craniofac Surg.* 2012;23(1):250-3. doi:10.1097/SCS.0b013e318241c10b.

15. Freeman M, Abou Jaoudé P. Justifying surgery's last taboo: the ethics of face transplants. *J Med Ethics*. 2007;33(2):76-81. doi:10.1136/jme.2006.016865.
16. Pakstis, A. J., Gurkan, C., Dogan, M. et al. Genetic relationships of European, Mediterranean, and SW Asian populations using a panel of 55 AISNPs. *Eur J Hum Genet*. 2019;27:1885-1893. doi.org/10.1038/s41431-019-0466-6.
17. Guarino-Vignon P., Lefeuvre M., Chimènes A., Monnereau A., Guliyev F., Pecqueur L., Jovenet E., Lyonnet B., Bon C. Genome-wide analysis of a collective grave from Mentesh Tepe provides insight into the population structure of early neolithic population in the South Caucasus. *Commun Biol*. 2023;6(1):319. doi:10.1038/s42003-023-04681-w.
18. Volokh M., Manturova N., Fisun A., Uyba V., Voskanyan S., Khubulava G., Kalakutskiy N., Gubarev K. First Russian Experience of Composite Facial Tissue Allotransplantation. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019;7(11):e2521. doi:10.1097/GOX.0000000000002521.
19. Rifkin W. J., David J. A., Plana N. M., Kantar R. S., Diaz-Siso J. R., Gelb B. E., Ceradini D. J., Rodriguez E. D. Achievements and Challenges in Facial Transplantation. *Ann Surg*. 2018;268(2):260-270. doi: 10.1097/SLA.0000000000002723.
20. Barret J. P., Serracanta J., Collado J. M., Garrido A., Salamero P., Pont T., Masnou N., Arana E., Arno A., Garcia V., Sancho J., Ruiz M. Full face transplantation organization, development, and results--the Barcelona experience: a case report. *Transplant Proc*. 2011 Nov;43(9):3533-4. doi:10.1016/j.transproceed.2011.10.012.
21. Lantieri L., Cholley B., Lemogne C., Guillemain R., Ortonne N., Grimbert P., Thervet E., Lellouch A. G. First human facial retransplantation: 30-month follow-up. *Lancet*. 2020 Nov;396(10264):1758-1765. doi:10.1016/S0140-6736(20)32438-7.
22. Pomahac B., Pribaz J., Eriksson E., Bueno E. M., Diaz-Siso J. R., Rybicki F. J., Annino D. J., Orgill D., Catterson E. J., Catterson S. A., Carty M. J., Chun Y. S., Sampson C. E., Janis J. E., Alam D. S., Saavedra A., Molnar J. A., Edrich T., Marty F. M., Tullius S. G. Three patients with full facial transplantation. *N Engl J Med*. 2012 Feb;366(8):715-22. doi:10.1056/NEJMoa1111432.
23. Özkan Ö., Özkan Ö., Ubur M., Hadimioğlu N., Cengiz M., Afşar İ. Face allotransplantation for various types of facial disfigurements: A series of five cases. *Microsurgery*. 2018 Nov;38(8):834-843. doi:10.1002/micr.30272.
24. Akdogan N., Ersoy-Evans S., Gokoz O., Erdem Y., Nasir S. Early recognition of chronic rejection in a face allotransplant patient with alopecia. *J Cutan Pathol*. 2021 Jun.
25. Chandraker A., Arscott R., Murphy G., Lian C., Bueno E., Marty F., Rennke H., Milford E., Tullius S., Pomahac B. Face Transplantation in a Highly Sensitized Recipient. *Mil Med*. 2016 May;181(5 Suppl):221-6. doi:10.7205/MILMED-D-15-00136.
26. Win T. S., Murakami N., Borges T. J., Chandraker A., Murphy G., Lian C., Barrera V., Ho Sui S., Schoenfeld D., Teague J., Bueno E., Tullius S. G., Pomahac B., Clark R. A., Riella L. V. Longitudinal immunological characterization of the first presensitized recipient of a face transplant. *JCI Insight*. 2017 Jul 6;2(13):e93894. doi:10.1172/jci.insight.93894.
27. Chandraker A., Arscott R., Murphy G. F., Lian C. G., Bueno E. M., Marty F. M., Rennke H. G., Milford E., Tullius S. G., Pomahac B. The management of antibody-mediated rejection in the first presensitized recipient of a full-face allotransplant. *Am J Transplant*. 2014 Jun;14(6):1446-52. doi:10.1111/ajt.12715.
28. Kauke M., Panayi A. C., Safi A. F., Haug V., Perry B., Kollar B., Nizzi M. C., Broyles J., Annino D. J., Marty F. M., Sinha I., Lian C. G., Murphy G. F., Chandraker A., Pomahac B. Full facial retransplantation in a female patient--Technical, immunologic, and clinical considerations. *Am J Transplant*. 2021 Oct;21(10):3472-3480. doi:10.1111/ajt.16696.
29. Diaz-Siso J. R., Sosin M., Plana N. M., Rodriguez E. D. Face transplantation: Complications, implications, and an update for the oncologic surgeon. *J Surg Oncol*. 2016 Jun;113(8):971-5. doi:10.1002/jso.24211.
30. Krakowczyk Ł., Maciejewski A., Szymczyk C., Oleś K., Półtorak S. Face Transplant in an Advanced Neurofibromatosis Type 1 Patient. *Ann Transplant*. 2017 Jan ;22:53-57. doi:10.12659/aot.900617.
31. Diep G. K., Berman Z. P., Alfonso A. R., Ramly E. P., Boczar D, Trilles J., Rodriguez Colon R., Chaya B. F., Rodriguez E. D. The 2020 Facial Transplantation Update: A 15-Year Compendium. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021 May 21;9(5):e3586. doi:10.1097/GOX.0000000000003586.
32. Knackstedt R., Siemionow M., Djohan R., Schwarz G., Gharb B. B., Rampazzo A., Bernard S., Doumit G., Gurunian R., Eghtesad B., Bergfeld W., Priebe D., Papay F., Gastman B. R. Youngest Composite Full-Face Transplant: A Model for Vascularized Composite Allograft in Younger Populations. *Ann Plast Surg*. 2022 Nov ;89(5):564-572. doi:10.1097/SAP.0000000000003312.
33. Kiukas E. L., Sipilä M., Manninen A., Ylä-Kotola T., Lindford A., Lassus P. Comprehensive outcome analysis in two composite face transplants in Helsinki: Have we succeeded? *J Plast Reconstr*

*Aesthet Surg.* 2023 May;80:148-155. doi:10.1016/j.bjps.2023.02.023.

34. Ramly E. P., Alfonso A. R., Berman Z. P., Diep G. K., Bass J. L., Catalano L. W. 3rd, Ceradini D. J., Choi M., Cohen O. D., Flores R. L., Golas A. R., Hacquebord J. H., Levine J. P., Saadeh P. B., Sharma S., Staffenberg D. A., Thanik V. D., Rojas A., Bernstein G. L., Gelb B. E., Rodriguez E. D. The First Successful Combined Full Face and Bilateral Hand Transplant. *Plast Reconstr Surg.* 2022 Aug ;150(2):414-428. doi:10.1097/PRS.0000000000009369.

35. Morris P. J., Bradley J. A., Doyal L., Earley M., Hagan P., Milling M., Rumsey N. Facial transplantation: a working party report from the Royal College of Surgeons of England. *Transplantation.* 2004 Feb;77(3):330-8. doi:10.1097/01.TP.0000113810.54865.

36. da Silva M. B., da Cunha F. F., Terra F.F., Camara N. O. Old game, new players: Linking classical theories to new trends in transplant immunology. *World J Transplant.* 2017 Feb 24;7(1):1-25. doi:10.5500/wjt.v7.i1.1.

37. Jacobsohn D. A., Vogelsang G. B. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Sep 4;2:35. doi:10.1186/1750-1172-2-35.

38. Katabathina V., Menias C. O., Pickhardt P., Lubner M., Prasad S. R. Complications of Immunosuppressive Therapy in Solid Organ Transplantation. *Radiol Clin North Am.* 2016 Mar;54(2):303-19. doi:10.1016/j.rcl.2015.09.009.

39. Subramanian V., Ramachandran S., Klein C., Wellen J. R., Shenoy S., Chapman W. C., Mohanakumar T. ABO-incompatible organ transplantation. *Int J Immunogenet.* 2012 Aug;39(4):282-90. doi:10.1111/j.1744-313X.2012.01101.

40. Schlatter M. I., Yandamuri S. S., O'Connor K. C., Nowak R. J., Pham M. C., Obaid A. H., Redman C., Provost M., McSweeney P. A., Pearlman M. L., Tees M. T., Bowen J. D., Nash R. A., Georges G. E. Remission of severe myasthenia gravis after autologous stem cell transplantation. *Ann Clin Transl Neurol.* 2023 Nov;10(11):2105-2113. doi:10.1002/acn3.51898.

41. Sumitran-Karuppan S., Tyden G., Reinhold F., Berg U., Moller E. Hyperacute rejections of two consecutive renal allografts and early loss of the third transplant caused by non-HLA antibodies specific for endothelial cells. *Transpl Immunol.* 1997 Dec;5(4):321-7. doi:10.1016/s0966-3274(97)80016-0.

42. Dierselhuis M., Goulmy E. The relevance of minor histocompatibility antigens in solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009 Aug;14(4):419-25. doi:10.1097/MOT.0b013e32832d399c.

43. Scott Nightingale, Vicky Lee Ng,68 - Neonatal Hepatitis, Editor(s): Robert Wyllie, Jeffrey S. Hyams, *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease (Fourth Edition)*, W.B. Saunders, 2011, Pages 728-740.e4, doi:10.1016/B978-1-4377-0774-8.10068-5.

44. Schlatter M. I., Yandamuri S. S., O'Connor K. C., Nowak R. J., Pham M. C., Obaid A. H., Redman C., Provost M., McSweeney P. A., Pearlman M. L., Tees M. T., Bowen J. D., Nash R. A., Georges G. E. Remission of severe myasthenia gravis after autologous stem cell transplantation. *Ann Clin Transl Neurol.* 2023 :2105-2113. doi:10.1002/acn3.51898

45. Bellanti R, Rinaldi S. Guillain-Barré syndrome: a comprehensive review. *Eur J Neurol.* 2024 Aug;31(8):e16365. doi:10.1111/ene.16365.

46. Bhagavati S. Autoimmune Disorders of the Nervous System: Pathophysiology, Clinical Features, and Therapy. *Front Neurol.* 2021 Apr 14;12:664664. doi:10.3389/fneur.2021.664664.

47. Shokri T., Saadi R., Wang W., Reddy L., Ducic Y. Facial Transplantation: Complications, Outcomes, and Long-Term Management Strategies. *Semin Plast Surg.* 2020 Nov;34(4):245-253. doi:10.1055/s-0040-1721760.

48. Vanasse M., Rossignol E., Hadad E. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Handb Clin Neurol.* 2013;112:1163-9. doi:10.1016/B978-0-444-52910-7.00037-4.

49. Kuwabara S., Misawa S. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1190:333-343. doi:10.1007/978-981-32-9636-7\_21.

50. Binks S., Vincent A., Palace J. Myasthenia gravis: a clinical-immunological update. *J Neurol.* 2016 Apr;263(4):826-34. doi:10.1007/s00415-015-7963-5.

51. Schlatter M. I., Yandamuri S. S., O'Connor K. C., Nowak R. J., Pham M. C., Obaid A. H., Redman C., Provost M., McSweeney P. A., Pearlman M. L., Tees M. T., Bowen J. D., Nash R. A., Georges G. E. Remission of severe myasthenia gravis after autologous stem cell transplantation. *Ann Clin Transl Neurol.* 2023 Nov;10(11):2105-2113. doi:10.1002/acn3.51898.

52. Mahdi B. M. A glow of HLA typing in organ transplantation. *Clin Transl Med.* 2013 Feb;2(1):6. doi:10.1186/2001-1326-2-6.