

Міністерство охорони здоров'я України
Полтавський державний медичний університет

Затверджено»
на засіданні кафедри
Внутрішньої медицини №3 фтизіатрією
“ ” 20__
р.
Протокол № від
Завідувач кафедри
Доцент _____ к.мед.н. Борзих
О.А.

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ТА ПІДГОТОВКИ ДО
ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ

Навчальна дисципліна	Клінічна імунологія та алергологія
Модуль 4	Клінічна імунологія та алергологія
Змістовний модуль	Клінічна імунологія та алергологія
Тема заняття №7	Основи трансплантаційного та регенераційного імунітету
Курс	П'ятий
Години	2

Методичні рекомендації до практичного заняття для самостійної роботи студентів під час підготовки до практичного заняття та на занятті підготувала: асистент кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією Білько В.В.

Методичні рекомендації перезатверджені на засіданні кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією_____

1. Актуальність теми.

На рубежі ХХІ століття медична наука досягла значних успіхів: лікувальні технології стають більш ефективними; проблеми, які ще вчора видавалися не вирішуваними, на сьогодні успішно долаються; перспективи застосування тих чи інших методик розширюються. Без сумніву, символом нового століття постає така галузь медицини, як трансплантологія.

Ідея пересадки органів була продиктована перспективою заміни хворого органу здоровим. Вперше у світі трансплантація органа (нирки) була проведена професором Ю.Вороним у 1935 р. у Харкові (вірніше, їм була здійснена підсаження донорської нирки на стегнові судини жінки, що отруїлася сулемою). У 2004 році Європейська Асоціація Урологів випустила нове Керівництво з трансплантації нирки. В ньому розміщено детальні рекомендації щодо основних хірургічних та імунологічних аспектів трансплантації нирки, визначено хірургічну тактику, її особливості за різних обставин і при виникненні ряду ускладнень, велика увага приділена питанням імунологічної сумісності, забору донорських органів, імуносупресивної терапії тощо. Основою успішної імуносупресивної терапії є принцип “балансу виживання”, тобто лікар повинен призначати дозування препаратів, необхідне для пригнічення відторгнення, і водночас не збільшити загальний ризик для життя і здоров’я реципієнта.

Загальна мета: Вивчити методику клініко-імунологічної селекції пари донор — реципієнт. Виявити тип кризи відторгнення алотрансплантату для правильного ведення реципієнта після трансплантації.

Конкретні цілі:

1. Визначать імунний статус реципієнта та донора.
2. Оцінити ступінь гістосумісності (HLA – фенотип) реципієнта та донора.
3. Назначати адекватну імуносупресивну терапію після трансплантації.
4. Виявити інфекційні ускладнення у реципієнта після неадекватної імуносупресивної терапії.

Теоретичні питання до практичного заняття:

1. Основні види трансплантацій.
2. Визначення ступеню гистосумісності в донора і реципієнта.
3. Визначення різнотемпературних передіснюючих антитіл в реципієнта до антигенів системи HLA донора (анти-Т і анти-В антитіла).
4. Визначення антиендотеліальних антитіл в реципієнта до антигенів донора.
5. Види та імунопатогенез кризів відторгнення.
6. Імунологічний моніторинг реципієнта після трансплантації.
7. Імуносупресивна терапія після трансплантації.
8. Інфекційні ускладнення у реципієнтів алотрансплантата.

Орієнтовна основа дії

Існують наступні види трансплантації:

- 1) *ауто трансплантація* — пересадка власних тканин;
- 2) *алотрансплантація* — пересадка органів і тканин у межах одного й того ж самого біологічного виду;
- 3) *ксенотрансплантація* — пересадка органів і тканин у межах різних біологічних видів;
- 4) *ізотрансплантація* - пересадка між ідентичними близнюками або між генетичне ідентичними тваринними. Суб'єкт, якому пересаджують трансплантат, є реципієнтом, а той, від якого забирають орган або тканину — донором.

Уперше на Україні регулярні пересадки алогенної нирки почалися в 1973 р. в Інституті урології і нефрології АМН України під керівництвом проф. В.Г. Карпенко. Надалі цю роботу очолив проф. Є.Я. Баран.

СЕЛЕКЦІЯ ПАРИ ДОНОР — РЕЦИПІЄНТ

У зв'язку з тим, що клітини донора несуть на своїй поверхні антигени, що відрізняються від антигенів реципієнта, імунна система останнього розвиває імунну відповідь на трансплантат. У результаті формується *реакція відторгнення трансплантата*.

Способом, що у більшій або меншій мірі зменшує реакцію відторгнення, є селекція (добір) пари донор — реципієнт по антигенах гістосумісності, що у людини об'єднані в систему HLA (Human leukocyte antigens). Вони також одержали назву трансплантаційних антигенів

В практику трансплантаційної імунології в Україні типування, тобто визначення фенотипу HLA донора і реципієнта, проводиться частіше усього по антигенах локусів A, B, C, DR. Селекція і припускає добір найбільш сумісних донора і реципієнта.

Для оцінки ступеня гістосумісності був запропонований індекс гістосумісності. При одному ідентичному в реципієнта і донора антигені системи HLA індекс гістосумісності складає 25%, при двох - 50%, при трьох — 75%, при чотирьох — 100%. При цьому оцінюють ступінь гістосумісності по антигенах так званих класичних локусів HLA.

Деякі антигени системи HLA подібні по будівлі (послідовність амінокислотних залишків має певний ступінь гомології). Наявність таких подібних антигенів у донора може підвищити ступінь гістосумісності.

Існує декілька груп, подібних по будівлі HLA-антигенів, що одержали назву перехресне реагуючих:

По локусу A — A1, 3, 11; A2, 28; A23, 24; A25, 26; A30, 31;

По локусу B—B5,35;B7,22,27;B8,14;B13,40;B15,17;B38,39;B12,21.

Базуючись на цих особливостях HLA, можна поліпшити результати добору донорського трансплантата по HLA. Установлено, що наявність у донора антигенів системи HLA із сильними перехресними реакціями підвищує індекс гістосумісності на 20%, із менш сильними — на 10%.

Власне селекція переслідує добір такої пари донор — реципієнт, у якій донор найменшим способом відрізняється від реципієнта по антигенах системи HLA.

З метою виявлення HLA-фенотипу проводиться типування лімфоцитів периферичної крові донора і реципієнта.

Для типування лімфоцитів по антигенах I класу (HLA-A, B, C) використовують *лімфоцитотоксичний тест у мікромодифікації Пауля Тerasаки*. Інгредієнтами є анти-HLA активні сироватки, що складають типуючу панель, лімфоцити периферичної крові суб'єкта, нормальна кроляча сироватка (у якості джерела комплементу).

Для виявлення антигенів класу II (HLA — DR, DP, DQ) використовують *продовжуваний лімфоцитотоксичний тест із суспензією клітин, збагачених В-лімфоцитами*, на поверхні яких подані ці антигени. Як відомо, у периферичній крові людини міститься усього 5—20% В-клітин, чого для виконання тесту недостатньо. Існує метод одержання суспензії лімфоцитів, збагаченої В-клітинами, який заснований на властивості В-лімфоцитів прикріплюватися до волокон синтетичної вати.

Передіснуючі антитіла. Відповідно до загальновідомого правила, пересадка алогенного органу категорично заборонена при наявності у реципієнта передіснуючих антитіл до антигенів системи HLA донора. Передіснуючі антитіла продукуються внаслідок сенсibilізації реципієнта антигенами лімфоцитів периферичної крові. Взагалі передіснуючі антитіла можна виявити приблизно в третини людської популяції як результат переливання крові або вагітності. За своєю дією вони в основному є лімфоцитотоксичними антитілами.

Передіснуючі антитіла, специфічні до лімфоцитів конкретного донора, виявляють у звичайному лімфоцитотоксичному тесті (лімфоцити донора і сироватка реципієнта). Реакція в такому виконанні одержала назву *перехресної проби*, або *cross-match* (крос - матч). Передіснуючі антитіла є фактором ризику надгострого (і якоюсь мірою, гострого) відторгнення трансплантата і враховуються як негативний прогностичний показник.

Активність передіснуючих антитіл у перехресній пробі позначається цитотоксичним індексом, %. Традиційно враховується цитотоксичний індекс > 5%, що означає 5 загиблих лімфоцитів на 100 лімфоцитів у полі зору.

Виявлення неспецифічної цитотоксичності (тобто цитотоксичності не до лімфоцитів донора, а до набору лімфоцитів від різних осіб) не є прямим протипоказанням до пересадження, однак враховується як негативна прогностична ознака і вимагає ретельного спостереження за реципієнтом після трансплантації. Високий відсоток позитивних проб (більш 25%) свідчить про масивну сенсibilізацію потенційного реципієнта. У даному випадку впливають загальновідоми правила: реципієнту із широким спектром передіснуючих антитіл необхідно підшукати такого донора, до лімфоцитів якого в даного реципієнта не виявлялися б специфічні передіснуючі антитіла. При цьому ступінь гістосумісності по HLA між донором і реципієнтом можна не враховувати. Це варто розуміти так, що несумісність пари донор — реципієнт у даному випадку менш небезпечний, ніж ризик надгострого кризу відторгнення, обумовленого високим рівнем передіснуючі антитіл.

Таким чином, селекція пари донор-реципієнт, крім добору по HLA-антигенах, передбачає визначення ступеня специфічної і неспецифічної пресенсибілізації реципієнта до антигенів системи HLA донора.

Однак, можливі (і нерідко) випадки відторгнення трансплантата при негативній крос - матч, і, навпаки, при позитивній крос - матч не завжди розвивається гостре відторгнення трансплантата.

Перше виключення можна пояснити наступною обставиною: 1) лімфоцитотоксичний тест, за допомогою якого робиться перехресна проба, недостатньо чутливий і дає ложнонегативні результати; 2) сенсибілізація реципієнта супроводжується синтезом антитіл, активуючих не систему комплементу, і тому вони не можуть бути виявлені в комплементзалежній реакції (у лімфоцитотоксичному тесті), однак в організмі реципієнта здатні чинити руйнівну дію на трансплантат; 3) сенсибілізація здійснюється за допомогою інших антигенів (органичних, а не HLA).

Друге виключення, тобто позитивні результати пересадки алогенного органа при позитивній крос - матч, можна пояснити існуванням двох видів передіснуючих антитіл: проти молекул I класу (антигенів HLA-A, B, C) і II класу (антигенів HLA-DR, DP, DQ). Як відомо, молекули I класу системи HLA експресовані на всіх клітинах організму, отже й в алотрансплантаті, у тому числі на так званих лейкоцитах-пасажирах донорського походження. Високі титри передіснуючих антитіл до HLA-A, B, C детермінантам завжди здійснюють цитотоксичний ефект по механізмі комплементзалежного лізису, тобто такі передіснуючі антитіла агресивні і руйнують трансплантат. Звичайно вони визначаються при температурі 37°C в лімфоцитотоксичному тесті з T-лімфоцитами, на яких подані молекули I класу, і називаються **тепловими анти-T-антитілами**.

Антитіла, спрямовані проти молекул II класу головного комплексу гістосумісності, не є цитотоксичними. Їх розглядають як блокуючі антитіла, що екранують (покривають) DR-антигени на клітинах трансплантата, запобігаючи імунологічному розпізнаванню. Ці передіснуючі антитіла визначаються при температурі 8—10°C в лімфоцитотоксичному тесті з B-лімфоцитами, на яких подані молекули II класу системи HLA і називаються **холодовими анти-B-антитілами**.

Таким чином, перехресну пробу необхідно проводити паралельно із суспензіями лімфоцитів, збагачених T- і B-клітинами при різних температурах відповідно до двох видів передіснуючих антитіл: холодкових і теплових.

Залишається ще раз підкреслити, що саме холодіві анти-В-антитіла, що спрямовані до DR-антигенів, забезпечують **феномен посилення виживання трансплантата**, який характеризується більшою тривалістю виживання пересаженого органа. Теплові ж анти-Т-антитіла спрямовані до HLA-A, B, C антигенів і чинять на клітини трансплантата цитотоксичний ефект, призводячи до надгострого відторгнення.

Для більш ретельної селекції пари донор — реципієнт необхідно виявити пресенсибілізацію реципієнта до антигенів донора, що не відносяться до HLA-системи, особливо до антигенів клітин ендотелію судин. Наявність у реципієнта антиендотеліальних антитіл часто є причиною надгострого або прискореного кризу відторгнення. Саме тому доцільно виявлення таких антитіл до пересадки. Для цієї мети використовується спеціальна панель типуючих сироваток. Небезпека, пов'язана з наявністю антитіл проти ендотелію судин алогенної нирки, обумовлена тим, що антигени судинного ендотелію, які не відносяться до HLA-системи, специфічні, високоімуногенні і здатні індукувати реакцію відторгнення.

У рамках селекції пари донор — реципієнт також досліджують вихідний імунний статус реципієнта, що, як правило, впливає на плин посттрансплантаційного періоду. Для повної характеристики вихідного імунного статусу в обов'язковому порядку проводиться імунограма.

З показників системного імунітету істотне значення має абсолютна кількість Т-хелперів і Т-супресорів/кілерів, а також їхнє кількісне співвідношення — *показник IPI (імунорегуляторний індекс)*.

Отже, для селекції пари донор-реципієнт необхідно визначити:

1. Ступінь гістосумісності, тобто HLA-фенотип донора і реципієнта;
2. Різноміжнатурні передіснующі антитіла в реципієнта до антигенів системи HLA донора (анти-Т і анти-В антитіла);
3. Антиендотеліальні антитіла в реципієнта до антигенів донора;
4. Вихідний імунний статус реципієнта.

МЕХАНІЗМИ ВІДТОРГНЕННЯ АЛОТРАНСПЛАНТАТУ

Як указувалося вище, алотрансплантат, наділений чужорідними антигенними структурами, ініціює в реципієнта імунну відповідь. У результаті цього розвивається реакція відторгнення, що у клініці іменується **кризом відторгнення**.

Відповідно до клінічної картини кризи відторгнення була запропонована його класифікація, якій відповідають певні імунологічні особливості.

Розрізняють відторгнення:

- 1) *надгостре*, що розвивається негайно після підключення трансплантата до кровотоку реципієнта;
- 2) *гостре*, що розвивається протягом перших трьох тижнів після трансплантації;
- 3) *хронічне*, що спостерігається через кілька місяців або років.

Механізм надгострого відторгнення обумовлений пресенсибілізацією реципієнта до антигенів системи HLA донора, тобто пов'язаний із наявністю в реципієнта передіснуючих антитіл. Як уже відзначалося, матеріальним субстратом пресенсибілізації є антигени системи HLA, що індукують у реципієнта гуморальну імунну відповідь ще до трансплантації внаслідок гемотрансфузій, вагітності або лікування програмним гемодіалізом. Функція алогенної нирки (виділення сечі) при негайному кризі відторгнення припиняється в перші хвилини або години після пересадки. Доказом того, що передіснуючі антитіла є причиною надгострого кризу відторгнення, є факт їхнього зникнення з периферичного кровообігу реципієнта відразу ж після підключення трансплантата до кровотоку. Ці антитіла фіксуються в пересадженій нирці, про що свідчать результати імунофлюоресценції й електронної мікроскопії.

При надгострому кризі відторгнення передіснуючі антитіла пошкоджують трансплантат **або** внаслідок їхнього безпосереднього впливу, насамперед на ендотелій капілярів ниркового клубочку по механізмі комплементзалежного лізіса, **або** в зв'язку з розвитком імунного запалення при участі системи комплементу, що супроводжується гемокоагуляційними порушеннями. При цьому комплекс антиген—антитіло, що утвориться при фіксації антитіл на антигенних детермінантах клітин алогенної нирки, активує комплемент, результатом чого є агресивна дія стосовно клітин капілярів ниркових клубочків. Розвивається імунне запалення, яке включає механізми гемокоагуляції, що приводить до відкладення фібрину й утворенню тромбів у судинах трансплантата. Порушення кровотоку в трансплантаті приводить до відторгнення — кінцевого результату імунного конфлікту.

Механізм гострого відторгнення. У патогенезі гострого кризу відторгнення, що виникає внаслідок недостатньої імуносупресивної терапії, основна роль

належить клітинній ланці імунітету, хоча категорично заперечити участь гуморальних реакцій не можна. Патогенез гострого кризу відторгнення заснований на принципі імунологічного розпізнавання "чужого". Початковий етап цього механізму — стадія розпізнавання чужорідного антигену, а кінцевий — взаємодія клітини-ефектора, у даному випадку, CD8⁺ Т-клітини (сенсibiliзованої цитотоксичної лімфоцити), із клітиною-мішенню і здійснення клітинного ефекту.

Імунологічне розпізнавання антигену системи HLA донора відбувається двома шляхами: прямим і непрямим.

Пряме розпізнавання засноване на тому, що антигени донора у виді пептидів представляються для розпізнавання Т-лімфоцитам реципієнта антигенпредставляючими клітинами самого донора. Як правило, ними є так звані "лейкоцити-пасажири", що мають фенотип дендритичних клітин. Це лейкоцити, що залишилися в донорській нирці після її вилучення з організму донора. Останні, як відомо, несуть молекули HLA і I і II класу. Таким чином, створюються умови для стимуляції як Т-хелперів (CD4⁺ клітин), так і Т-кілерів (CD8⁺ клітин) лімфоцитів реципієнта. Розпізнавання пептидів, поданих молекулами HLA II класу антигенпредставляючих клітин донора здійснюється антигенрозпізнаючим рецептором Т-хелперу реципієнта. Розпізнавання донорських антигенів, поданих молекулами HLA I класу, експресованих на лімфоцитах-пасажирах, здійснюється антигенрозпізнаючим рецептором Т-кілерів (CD8⁺ клітин) реципієнта. Стимуляція цих лімфоцитів реципієнта ініціює дозрівання специфічних Т-клітин, тобто клітинна імунна відповідь із реалізацією гострого кризу відторгнення на 1-му тижні після пересадки. Стимуляція Т-лімфоцитів-хелперів реципієнта сприяє розвитку як клітинної, так і гуморальної імунної відповіді. Таким чином, пряме розпізнавання донорських антигенів засноване на тому, що антигенрозпізнаючим Т-лімфоцитам реципієнта "пропонуються" уже готові антигенні детермінанти донора донорськими антигенпредставляючими клітинами.

Непряме розпізнавання антигенів донора засновано на загальнобіологічному принципі: процесинг донорських антигенів і презентація пептидів здійснюються антигенпредставляючими клітинами реципієнта. У даному випадку також ініціюється як клітинна, так і гуморальна відповідь на антигени донора, однак імунна реакція розвивається більш повільно і гострий криз відторгнення спостерігається на 2-му, або на 3-му тижні після пересадки.

Надзвичайно важливим є той факт, що в залежності від типу стимульованих Т-хелперів ініціюється або клітинна, або гуморальна імунна відповідь. Як уже згадувалося, існує два типи хелперів. Перші (Т-хелпери 1-го типу) допомагають попередникам Т-лімфоцитів-кілерів диференціюватися в сенсibilізовані Т-лімфоцити, а другі (Т-хелпери 2-го типу) допомагають В-клітинам диференціюватися в плазмоцити. Дані морфологічних досліджень свідчать, про те, що гострий криз відторгнення є результатом стимуляції, в основному, Т-хелперів 1-го типу, оскільки відторгнення супроводжується клітинною імунною реакцією.

Так, у відірваних у результаті гострого кризу відторгнення нирках є клітинні інфільтрати, що спочатку носять осередковий характер і подані мононуклеарами (лімфоцити, клітини плазмоцитарного ряду). Потім настає тотальна інфільтрація в основному зрілими лімфоцитами. Подальша інфільтрація макрофагами, сегментоядерними клітинами свідчить про завершення процесу відторгнення, про фінал імунного конфлікту.

Механізм хронічного відторгнення. Розвиток хронічного відторгнення трансплантата можливий через кілька місяців або навіть років після пересадки алогенного органа, частіше всього внаслідок недостатньої імунодепресивної терапії. У патогенезі хронічного відторгнення трансплантата в основному беруть участь гуморальні антитіла до антигенів системи HLA донора. Спостерігається кореляція між рівнем гуморальних антитіл і розвитком змін судин із їхньою облітерацією. На відміну від гострого кризу відторгнення, для якого характерна інтенсивна клітинна інфільтрація трансплантата, при хронічному відторгненні вона виражена слабо, а в інфільтраті превалюють плазмоцити і спостерігається фіброз інтерстиціальної тканини. Від надгострого хронічне відторгнення трансплантата відрізняється відсутністю фібринових тромбів у судинах, незважаючи на наявність антитіл. Пояснюється це тим, що концентрація антитіл недостатня для розвитку гострої імунної запальної реакції з утворенням масивних фібринових тромбів, як при надгострому відторгненні. Однак збільшення екскреції із сечею продуктів розпаду фібрину/фібриногену свідчить про те, що фібрин все ж таки утворюється, але відразу лізується. Тому для хронічного відторгнення трансплантата характерне поступове ушкодження й облітерація просвіту судин — артерій та артеріол, а також клубочкових і канальцевих капиллярів. Млявий плин хронічного відторгнення трансплантата і поступова поразка судин супроводжується погіршенням функції трансплантата і заміщенням фіброзною тканиною паренхіми нирки.

ІМУНОЛОГІЧНИЙ МОНІТОРИНГ РЕЦИПІЄНТА ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ

Імунологічний моніторинг після пересадки алогенного органа полягає в спостереженні за імунною реактивністю реципієнта з метою прогнозування кризи відторгнення. Одним із найбільш ефективних методів рішення цього завдання є *тонкоголкова аспіраційна біопсія*. Цей метод, у порівнянні зі звичайною пункційною біопсією, малотравматичний та високоінформативний. Метод тонкоголкової аспіраційної біопсії з подальшим дослідженням клітинного аспірату за допомогою гістохімічних або імунофлюоресцентного методів дозволяє простежити в динаміці за зміною клітинного інфільтрату відповідно до механізму розвитку кризи відторгнення. При цьому представництво клітин може змінюватися від СД4, СД8 (Т-лімфоцити) і СД 19, СД 21 (В-лімфоцити) до інфільтрації алотрансплантата макрофагами (СД 80) і сегментоядерними лейкоцитами, що свідчить про розвиток необоротного гострого кризи відторгнення.

Що стосується показників системного імунітету, то на практиці в процесі моніторингу насамперед враховується кількісне співвідношення СД4+ і СД8+ клітин, так званий імунорегуляторний індекс. Відомо, що в здоровій людини Т-хелперів у 2—3 рази більше, ніж Т-супресорів. Нормальна функція пересаженого органу спостерігається при приблизно рівному числі цих клітин, тобто коли імунорегуляторний індекс дорівнює 1,0—1,3. Підвищення імунорегуляторного індексу є фактором ризику кризи відторгнення, а критичне зниження — фактором ризику інфекційного ускладнення. В обох випадках зміну імунорегуляторного індексу вважають негативною прогностичною ознакою.

При діагностиці і прогнозуванні кризи відторгнення важливо дослідження рівня ІЛ-2 у сироватці крові. В процесі імунологічного розпізнавання й активації Т-лімфоцитів, що приводить до індукції цитотоксичних (специфічних) Т-кілерів, ведуча роль приділяється саме цьому цитокіну. Процес активації Т-кілерів починається з впливу ІЛ-2 на специфічні ІЛ-2-чутливі рецептори на поверхні спочиваючих Т-клітин. Важливе значення має також ІЛ-1 — цитокін, що продукується активованими макрофагами. Методи дослідження продукції ІЛ-1 і ІЛ-2, а також експресії рецепторів до них перед пересадженням і в ранньому посттрансплантаційному періоді, є високоінформативними і дозволяють прогнозувати в динаміці активність імунної відповіді реципієнта на HLA-антигени донора. Поганою

прогностичною ознакою є високий рівень ІЛ-2 у сироватці крові реципієнта до пересадки органу.

При кризі відторгнення аlogenної нирки рівень ІЛ-2 підвищується як у плазмі, так і в сечі реципієнта. Існує думка, що підвищення рівня ІЛ-2 у сечі корелює з активністю ефекторних цитотоксичних лімфоцитів (Т-кілерів) у паренхімі трансплантата.

Експресію рецепторів до ІЛ-2 визначають за допомогою методу імунофлуоресцентного аналізу, використовуючи моноклональні антитіла.

ІМУНОСУПРЕСИВНА ТЕРАПІЯ ПРИ АЛОТРАНСПЛАНТАЦІЇ

У сучасну схему попередження і лікування кризу відторгнення частіше усього входять: 1) азатіоприн (імуран) — антиметаболіт білкового синтезу; 2) кортикостероїди — преднізолон, дексаметазон, гідрокортизон і ін.; 3) циклоспорин А (сандімун).

Азатіоприн (імуран) в основному гнітить клітинну відповідь, подавляючи індукцію імунних Т-лімфоцитів-кілерів. Призначається в дозі 2—3 мг/кг маси тіла на день.

Кортикостероїди впливають на імунну систему реципієнта, пригнічуючи макрофаги, Т-лімфоцити, синтез комплементу і цитокінів. Це дозволяє купіровати гострий криз відторгнення на початку його розвитку. Найбільш широко використовується *преднізолон*. Для профілактики гострого кризу відторгнення відразу ж після пересадки призначають 3—4 мг/кг маси тіла на день до стабілізації клінічного стану реципієнта; підтримуюча доза — 0,5 мг/кг. З метою лікування гострого кризу відторгнення стероїди призначають у дуже високих дозах: метілпреднізолон — до 1000 мг у добу протягом 1—4 днів. Одним із механізмів імуносупресивної дії глюкокортикоїдів може бути гальмування продукції ІЛ-1 і ІЛ-2, а також зниження експресії продуктів головного комплексу гістосумісності на мембрані лімфоцитів (більш докладно про механізми дії глікокортикоїдів див. відповідну главу).

Циклоспорин А відкрив нову еру в трансплантації, що так і назвали — "ера циклоспорину". Почалася вона з 1982 р. За даними Інституту трансплантології і штучних органів МОЗ Росії, дворічне виживання аlogenної нирки зі застосуванням циклоспорину спостерігалось в 71% випадків у порівнянні з 49%— без нього. Такий результат пояснюється тим, що циклоспорин впливає безпосередньо на Т-хелпери, інгібуючи продукцію ними ІЛ-2 і, таким чином, перешкоджає дозріванню специфічних Т-кілерів (CD8+ клітин). Даний

механізм дії препарату обумовлює успіхи трансплантології в період "ери циклоспорину".

Середня добова доза циклоспорину — 5 мг/кг маси тіла. З огляду на високу нефро- і гепатотоксичність препарату, необхідно стежити за його вмістом у периферичній крові реципієнта, що забезпечує радіоімунний метод із використанням наборів Cyclosporin RIA-kit. Доза циклоспорину в судинному руслі повинна бути в межах 200—400 нг/мл, з огляду на індивідуальний стан хворого в динаміці. Застосування циклоспорину повинно сполучитися з застосуванням інших імуносупресивних препаратів (кортикостероїди, цитостатіки й ін.).

Для імуносупресивної терапії широко використовувалася **антилімфоцитарна сироватка** (АЛС), особливо її глобуліни — АЛГ, у зв'язку з вираженим імунодепресивним впливом. В даний час у центрах пересадки на Заході використовують АТГ — **антітимоцитарний глобулін**. Позитивні результати при лікуванні гострого кризу відторгнення обумовлені тим, що антитимоцитарні антитіла чинять комплементзалежну цитолитичну дію на Т-лімфоцити реципієнта. У більшості відомих центрів трансплантації застосування АЛС і АТС було обмежено в зв'язку з тим, що внаслідок утримування білкового матеріалу препарати викликали важкі алергічні реакції. Крім того, в експерименті було встановлено, що антилімфоцитарні сироватки діють на тимус — центральний орган імунітету, викликаючи його деструкцію. Це зобов'язує виявляти велику обережність при використанні АЛС і АТС у трансплантології.

Останнім часом отриманий препарат **ОКТ-3**, що представляє собою моноклональні антитіла проти CD3-компонента антигенрозпізнаючого рецептора Т-лімфоцитів. Завдяки блокуванню рецептора, Т-лімфоцити реципієнта не розпізнають антигени донора й імунної відповіді не розвивається. Можливий і інший механізм імуносупресивного впливу ОКТ-3, що реалізується завдяки комплементзалежному цитопатогенному впливу специфічних антитіл на Т-лімфоцити.

Усі препарати, що використовуються для імуносупресивної терапії, мають свої вади. Про токсичність циклоспорину вже було сказано вище. Необхідно пам'ятати, що імуносупресивна терапія гнітить захисні імунні реакції, поглиблюючи стан вторинного імунодефіциту, який частіше усього має місце в хворого ще до пересадки, що в результаті приводить до інфекційних ускладнень.

Оцінити достатність (адекватність) імуносупресивної терапії можна за допомогою використання в динаміці деяких імунологічних методик. Найбільш інформативними методами є:

- 1) визначення кількості Т-хелперів і Т-кілерів/супресорів;
- 2) кількісне співвідношення цих клітин (імуnoreгуляторний індекс), що повинно бути в межах 1,0—1,3.

НЕАДЕКВАТНА ІМУНОСУПРЕСІЯ Й ІНФЕКЦІЙНІ УСКЛАДНЕННЯ У РЕЦИПІЄНТІВ АЛОТРАНСПЛАНТАТА

Що стосується потенційних реципієнтів алогенної нирки, то уремія, що поступово розвивається на тлі ХПН, чинить на організм істотну імуносупресивну дію. Це супроводжується зниженням кількісних і функціональних показників імунітету. Виниклі зміни зникають приблизно через 6 місяців після вдалої трансплантації алогенної нирки, якщо немає ніяких ускладнень у ранньому і пізньому післяопераційному періоді. Однак стан уремії до операції внаслідок імунодепресивної дії пагубно впливає на протиінфекційний імунітет, що призводить до розвитку в реципієнта різних інфекційних ускладнень. Крім того, сама імуносупресивна терапія знижує захисні реакції організму реципієнта. Неадекватно інтенсивна імуносупресивна терапія, як правило, призводить до маніфестації інфекції. Оскільки симптоматика кризу відторгнення й інфекційних ускладнень має подібність, виникає надзвичайно важливе завдання диференціальної діагностики цих станів. В усіх випадках при діагностиці кризу відторгнення і диференціальній діагностиці з інфекційними ускладненнями необхідно проводити комплексне клініко-імунологічне обстеження.

Тестові контрольні завдання.

1. Хворому М., 49 років проведена алотрансплантація нирки. Індекс гістосумісності 75%. Після пересадки нирки хворому була призначена імуносупресивна терапія. На 16-ий день після операції відкрилася нориця з зеленуватим виділенням і раптово з'явилися ознаки гострої ниркової недостатності. В імунограмі: значне зменшення загальної кількості CD3- та CD4- клітин при підвищенні числа CD8- та CD19 – лімфоцитів, IPI-0,8. Що загрожує хворому?

- а) інфекційне ускладнення
- б) гострий криз відторгнення
- в) сверхгострий криз відторгнення
- г) хронічний криз відторгнення
- д) медикаментозний гломерулонефрит

Вірна відповідь: а)

2. Хворому Н., 47 років проведена алотрансплантація печінки. Індекс гістосумісності 65%. На 4-ий день післяопераційного періоду з'явився біль у правому підребер'ї, нудота, підвищення t до $38,1^{\circ}\text{C}$. Імунограма: збільшення кількості CD3- та CD4- клітин на тлі зменшення CD8-лімфоцитів, IPI – 2,2. В пункційному аспіраті: переважають Т-хелпери, високий рівень ІЛ-2. Що загрожує хворому?

- а) гострий криз відторгнення
- б) сверхгострий криз відторгнення
- в) хронічний криз відторгнення
- г) інфекційне ускладнення
- д) ЦМВ-гепатит

Вірна відповідь: а)

3.Хворому К, 47 років, проведена алотронасплантація печінки з приводу тотального ехінококозного ураження паренхіми HLA фенотип реципієнта: A3, 7; B6, 15; C8, 12; DR 8, 10

HLA фенотип донора: A1, 28, B15, 21; C6, 8; DR 5, 7

Антигени A1 та A3 – перехресно реагуючі

На 4-ий день післяопераційного періоду хворий відчув появу болю у правому підребр'ї, нудоту, гіркоту у ротовій порожнині, а також озноби, котрі чергувалися з відчуттям жару, підвищення температури тіла до 38,1⁰ С, головний біль, загальну слабкість.

Біохімія крові: АСТ 1,06 ммоль/л, АлТ 1, 18 ммоль/л, тимолова проба 14 од, рівень лужної фосфатази втричі перевищує норму.

Імунограма: Л – 4,2x10⁹ /л, Е – 1%, П – 3%, С – 63%, М – 7%, Л – 26%, CD3+ 60,4 (N 62,8-85,0), CD4+ 61,3 (N 31,4-56,7), IPI – 2,2, CD19+ 19,2 (N 7,1-13,3), IgG – 17,3 г/л, IgA 1,21 г/л, IgM – 0,88 г/л, ФІ – 53%, ФЧ – 6,5, ЦІК – 0,23.

В аспіраційному біоптаті переважають лімфоїдні клітини.

Яку корекцію слід застосовувати ?

1. антибактеріальні препарати
2. імуносупресивну терапію
3. ферментні препарати
4. антипіретики

Вірна відповідь: б)