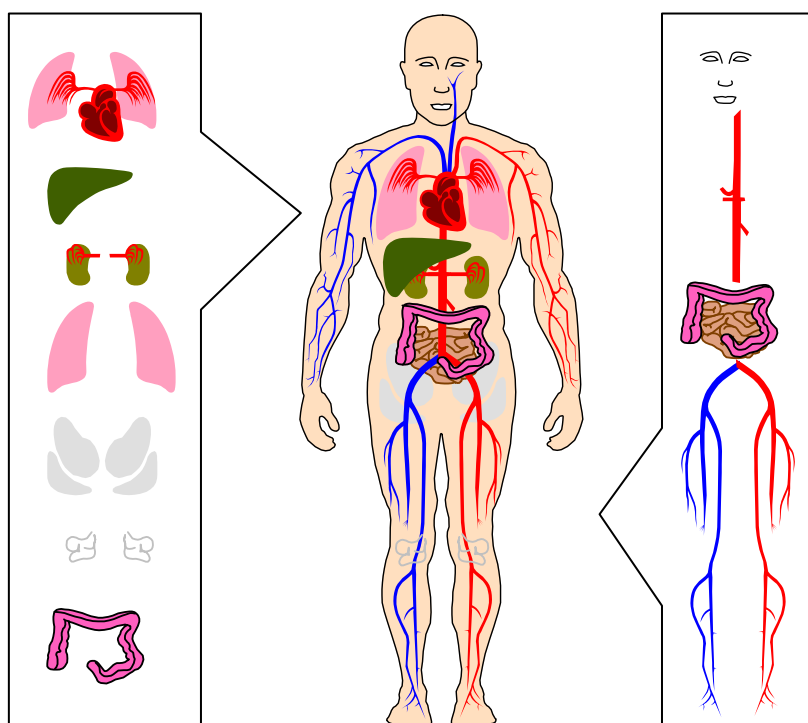


Ю.И.Будчанов

ТРАНСПЛАНТАЦИОННАЯ ИММУНОЛОГИЯ



Тверь, 2012

Ю.И.Будчанов

ТРАНСПЛАНТАЦИОННАЯ ИММУНОЛОГИЯ

*Учебно-методическое пособие
для студентов*

2012

УДК 6
Т ...

Составитель: доцент курса иммунологии кафедры микробиологии и вирусологии ГБОУ ВПО ТГМА Ю.И.Будчанов.

Т ... **Трансплантационная иммунология.** Учебно-методическое пособие для студентов. / Сост. Ю.И.Будчанов. - Тверь: 2012. - 36 с.

В учебно-методическом пособии обобщены современные сведения об иммунологических аспектах трансплантации органов и тканей. Освещен материал по главному комплексу гистосовместимости, минорным антигенам гистосовместимости, реакции отторжения трансплантата и подавлению трансплантационного иммунитета. Систематизированы сведения о болезни трансплантат против хозяина и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Данное пособие предназначено для самостоятельной подготовки студентов к занятиям по иммунологии.

© Ю.И.Будчанов, 2012

Список сокращений

CD34+ - CD маркер гемопоэтических стволовых клеток (ГСК);
CD4 клетки – Т-лимфоциты хелперы;
CD8 клетки – Т-лимфоциты эффекторы;
GVH - graft-versus-host disease - болезнь трансплантат против хозяина;
HLA - от англ. human leukocyte antigens – человеческий лейкоцитарный антиген;
MLC - mixed lymphocyte culture - реакция смешанной культуры лимфоцитов (аналог англ. mixed lymphocyte reaction - MLR);
TCR - Т-клеточный рецептор;
АЛГ - антилимфоцитарный глобулин;
алло-ТКМ - аллогенная трансплантация костного мозга;
алло-ТПСКК - аллогенная трансплантация периферических стволовых клеток крови;
АПК – антигенпрезентирующая клетка;
АТГ - антитимоцитарный глобулин;
ауто-ТКМ - аутологичная трансплантация костного мозга;
ауто-ТПСКК - аутологичная трансплантация периферических стволовых клеток крови;
ГКГС - главным комплексом гистосовместимости (англ. Major histocompatibility complex – MHC);
Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор;
ГМ-КСФ – гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор;
ГСК - гемопоэтическая стволовая клетка;
ОЛЛ - острый лимфобластный лейкоз;
ОМЛ - острый миелобластный лейкоз;
ПСКК - периферические стволовые клетки крови;
ПЦР - полимеразная цепная реакция;
РТПХ - реакция трансплантат против хозяина;
ТГСК - трансплантация гемопоэтических стволовых клеток;
ТКИН - тяжелый комбинированный иммунодефицит (англ. SCID – severe combined immunodeficiency);
ТКМ - трансплантация костного мозга;
ТОТ - тотальное облучение тела;
ТПСКК – трансплантация периферических стволовых клеток крови;
ЦМВ – цитомегаловирус;

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантационная иммунология – это раздел иммунологии, в котором в единое целое соединились усилия иммуногенетиков, иммунофармакологов, онкоиммунологов. Важные новые достижения фундаментальной и клинической иммунологии в таких областях как толерантность, иммуносупрессия, гибридная и рекомбинантная технологии, иммунотерапия, иммунодиагностика и других находят здесь свое клиническое применение. Без сомнения, значительный прогресс эффективного клинического использования трансплантаций обусловлен развитием иммунологии. Клиницисту любой специальности необходимо иметь представление о принципиальных вопросах трансплантационной иммунологии и ее важном прикладном значении.

По-видимому, у многих возникает вопрос: «Зачем изучать трансплантационную иммунологию, если в большинстве даже областных городов России отсутствуют трансплантационные центры или отделения?» И это действительно так. Но если оценить использование пересадок органов и тканей в мире, то без сомнения этот метод является в ряде случаев единственным, который может реально спасти человека. Количество пересадок паренхиматозных органов в мировой практике исчисляется многими сотнями тысяч. Так еще в 1987 году в 109 больницах США было выполнено 1436 операций по пересадке сердца. (Причем показатель 10-летней выживаемости составил 73 процента. При этом хотелось бы подчеркнуть, что сердце не самый часто пересаживаемый орган.) Более 3,5 тысяч человек в США живут с пересаженным сердцем. А в России за 1996 год проведено лишь 6 (шесть!) трансплантаций. Потребность в трансплантации печени в России составляет тысяча ежегодно, а делается 200. В 2011 году в стране выполнено всего тысяча пересадок почки, хотя потребность - не менее 8 тысяч.

Крайне малое количество трансплантаций сердца и других органов и тканей в первую очередь связано с низким финансированием, отсутствием государственных программ донорства, а также уровнем подготовки медиков. Это положение конечно будет меняться в лучшую сторону и пересадка органов займет достойное место в лечении заболеваний, то которое она занимает в цивилизованных странах. Особое внимание хотелось бы обратить на *трансплантацию костного мозга*, ставшую плановым видом терапии более 80 врожденных и приобретенных заболеваний во всех развитых странах европейского и американского континентов.

Первый опыт пересадки почки у человека описан в книге «История пересадок органов» американского профессора Френсиса Мура .

«Хирургом, отважившимся в 1947 году на пересадку, был Чарльз Хафнейгель. Его пациенткой оказалась молодая женщина, у которой во время беременности возникла инфекция в матке и развился шок. Затем у больной развилась анурия, что свидетельствовало о остром канальцевом некрозе. Примерно через десять дней, в течение которых у пациентки отсутствовало мочеотделение, она впала в глубокое коматозное состояние. Смерть казалась неминуемой. И тогда Хафнейгель, сделавший до этого значительное количество пересадок почки у животных, решился на пересадку почки больной.»

Хафнейгель описывает это так: *«В данном случае все были совершенно уверены, что мочеотделение у пациентки не появится, она была уже почти мертва. После ряда консилиумов было решено пересадить пациентке почку от трупа, чтобы посмотреть, не поможет ли это в течение достаточно долгого времени, за которое она успеет поправиться.»*

Нам повезло: мы получили почку в тот же день. Она была изъята из трупа в асептических условиях и немедленно пересажена пациентке.

Поскольку состояние больной представлялось критическим, правила не позволяли переместить её в операционную. Как только (немедленно после смерти донора) была получена почка, наша маленькая группа в крошечной тьме, было около полуночи, направилась в одну из палат и при свете двух настольных ламп мы стали готовиться к операции. Прежде всего, мы изолировали брахиальную артерию и большую вену в передней локтевой ямке. Анастомоз был выполнен очень быстро, несмотря на необычные условия, в которых приходилось работать. Почку с небольшой оставшейся частью мочеточника обернули стерильными губками, так что снаружи остался только кончик мочеточника. Была сделана попытка поместить почку под кожу, но из-за неудобного расположения сосудов значительная её часть осталась непокрытой. Вся эта область согревалась теми же настольными лампами. Почка тотчас начала выделять мочу.

*Надо ли говорить, что в последующие часы мы не отходили от постели больной. Тем временем почка продолжала выделять мочу, и на следующий день у пациентки появились признаки заметного улучшения. Она чувствовала себя бодрее и позднее полностью пришла в сознание. Через день после пересадки на мочеточнике мы обнаружили отечность, часть его пришлось удалить для улучшения дренажа мочи. Еще через сутки мочеотделение заметно уменьшилось, однако к тому времени состояние здоровья больной настолько улучшилось, что почку решено было удалить. **Последующее выздоровление шло без особых происшествий**».**

Приведенные и полученные в последующем результаты показали, что ткани донорской почки гистологически уже через 3 – 5 суток после пересадки оказываются инфильтрированы лимфоцитами хозяина. Если не применять иммунодепрессивных препаратов или облучения (с целью подавления иммунного ответа), трансплантат в организме реципиентов не выживает более двух недель.

Следует подчеркнуть, что проведенная пересадка была **кратковременной**, но уже на ранних её стадиях начались проявления отторжения органа. **Но эта кратковременная пересадка спасла жизнь!**

Лишь некоторое время спустя после этого события была создана эффективная искусственная почка. И поэтому кратковременные трансплантации почки, с целью борьбы с острой почечной

недостаточностью, перестали применяться. Перед учеными, медиками стояла задача **длительной трансплантации**, которая благодаря иммунологии решена. Известно, что причиной отторжения являются иммунологические реакции, поэтому для успешного приживления чужих органов необходимо подавить эти реакции. Значит, решение проблем пересадок органов и тканей зависит главным образом не от хирургов, а от иммунологов.

В этом направлении иммунологическое мышление и иммунологические методы стали основой возникшей науки – трансплантологии. Важную роль сыграло открытие иммунологической толерантности и разработка способов искусственного её создания (индуцированной, в т.ч. фармакологически). Вторым важным шагом было открытие и изучение главной системы гистосовместимости, HLA антигенов. Результаты вмешательства иммунологов в трансплантологию не замедлили сказаться.

В настоящее время в мире сделано около 500 000 пересадок почек, успешно применяются пересадки сердца, печени, костного мозга, эндокринных желез, тем более кожи. Уже сейчас десятки людей – мужчин и женщин – стали отцами и матерями после пересадки им почек. Трансплантация костного мозга сейчас является наиболее эффективным методом лечения ряда лейкозов и опухолей, первичных иммунодефицитов и в зарубежных клиниках превратилась в обыденную процедуру.

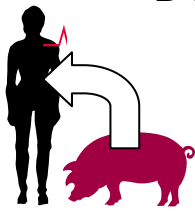
Поэтому современному врачу необходимо знать вопросы трансплантационной иммунологии, тем более, что в осуществлении успешной трансплантации любого органа участвуют медики разных специальностей: хирурги, иммунологи, химиотерапевты, бактериологи и вирусологи, гастроэнтерологи, дерматологи, пульмонологи, кардиологи и даже диетологи и многие другие.

* Строго говоря, первую пересадку почки человеку в мире сделал киевский хирург Ю.Ю.Вороной в 1934 г. Девушке 26 лет с ртутным отравлением, вызвавшим острую почечную недостаточность. На бедро была подсажена почка трупа. После соединения кровеносных сосудов больной с группой крови 0 и пересаженной почки от донора группы крови В, трансплантат начал выделять мочу. Больная умерла через 48 часов после операции от того, что ей было сделано переливание крови группы А. Медицина того времени еще не знала причин отторжения чужеродных тканей и законов соблюдения совместимости крови и тканей при пересадках. Указанная операция, являвшаяся для своего времени редкой по смелости и техническому мастерству, увы еще не открыла эры пересадки органов.

Почему именно почка стала первым органом, который воодушевил трансплантологов на клинические испытания. Во-первых, это парный орган, который можно взять из организма донора, не нанося ему непоправимого ущерба. Во-вторых, потому, что именно почка стала первой экспериментальной моделью, на которой у животных отработывался сосудистый шов и проверялась функция органа, перенесенного из одного участка тела в другой и из одного тела в иной организм. Так, еще в 1905 году Алексис Каррел опубликовал в журнале «Science» результаты успешной пересадки у собаки её собственной почки на шею, где та продолжала выделять мочу (Каррел разработал метод наложения сосудистого шва). В последующем Каррел удалил у животного собственные почки и пересадил ему почку от другой собаки. Наконец, клинический выход пересадки почки был подготовлен и тем, что был сконструирован диализатор – искусственная почка, позволяющая на время очистить кровь от азотистых шлаков, а за это время подобрать донора.

Виды трансплантаций.

АУТОТРАНСПЛАНТАЦИЯ - пересадка ткани с одного места на другое в пределах одного индивидуума, например перемещение кожи с бедра на место ожога, аутоотрансплантация кожи широко применяется в пластической хирургии. Другая аутоотрансплантация широко рекламируется по телевидению (после её проведения «не забудьте сменить в паспорте фотографию») и связана с косметологией - аутоотрансплантация волос. Помните, какие еще ткани аутоотрансплантируются у человека.



В случаях, когда донором служит организм другого вида, пересаживаемую ткань называют **КСЕНОГЕННЫМ ТРАНСПЛАНТАТОМ** (англ. *xenograft*), а трансплантацию — **КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ** (старое гетеротрансплантация). Применяется ли ксенотрансплантация в клинической практике у человека?

Применение находит нерезидентная (временная) трансплантация печени свиньи при отравлении гепатотропными ядами, чтобы предотвратить развитие печеночной недостаточности.

Если в качестве донора используется организм того же вида, что и реципиент, возможны два варианта.

Первый, когда донор и реципиент генетически чужеродны друг другу, т.е. отличаются хотя бы по одному антигену, пересаживаемая ткань называется **АЛЛОГЕННЫМ ТРАНСПЛАНТАТОМ** (англ. *autograft*) или гомотрансплантатом.

Второй, когда донор и реципиент генетически тождественны. Такая ситуация бывает, когда донор и реципиент однойцевые близнецы или в экспериментальных условиях они принадлежат к одной генетически чистой линии животных (инбредных). В этих двух случаях пересаживаемая ткань называется **СИНГЕННЫМ** трансплантатом (англ. *isograft*) или изотрансплантатом.

Достижения клинической трансплантологии были бы невозможны без использования чистопородных животных, на которых и были открыты генетические законы совместимости тканей.

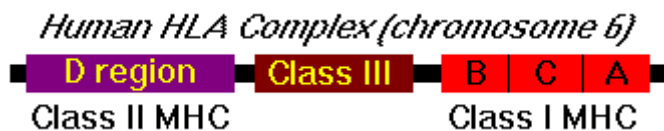
Главная причина отторжения пересаживаемых органов и тканей – **иммунная реакция** на чужеродные антигены. Трансплантационный иммунитет обеспечивает элиминацию попавших в организм чужеродных в генетическом отношении клеточных элементов, также как и собственных клеток, синтезирующих чужеродные вещества.

Главный комплекс гистосовместимости.

Ключевыми антигенами, которые стимулируют отторжение аллогенного трансплантата, являются молекулы закодированные **главным комплексом гистосовместимости** (ГКГС, англ. *Major histocompatibility complex* – **МНС**). У человека эти антигены называются

HLA (от англ. human leukocyte antigens), в связи с тем, что они выявляются на лимфоцитах и других лейкоцитах периферической крови. Антигены гистосовместимости (синоним: трансплантационные антигены) имеются (экспрессируются) на всех ядродержащих клетках и тромбоцитах. У человека наибольшее их количество содержится в лимфоидной ткани (на лимфоцитах и макрофагах), меньшее их количество на клетках паренхиматозных органов.

Расположение системы генов HLA, их строение, HLA-типирование



подробно изложено в нашей методической рекомендации по теме «Главный комплекс гистосовместимости». Напомним,

что в ГКГС входит два класса генов, продукты которых экспрессированы на поверхности клеток. I класс генов состоит из трех локусов HLA-A, HLA-B, HLA-C, которые кодируют соответственно HLA-A, HLA-B, HLA-C антигены клеток. Класс II генов состоит из HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP субрегионов, кодируя HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP антигены. Большинство генов HLA очень полиморфны, в популяции людей имеется множество аллелей – вариантов одноименного гена у разных особей. HLA гены экспрессируются кодоминантно, то есть у гетерозигот оба антигена, закодированных аллелями, будут экспрессированы на клетках тканей.

Класс I антигенов HLA обнаруживается, как указывалось выше, на всех ядродержащих клетках и тромбоцитах. Антигены класса II HLA обнаруживаются в основном на поверхности иммунокомпетентных клеток, включая макрофаги, моноциты, дендритные клетки.

Антигены I и II классов имеют сходное структурное строение, обладают способностью связывать (удерживать) в углублении своих цепей пептиды.

Функция. Оба класса молекул HLA играют важную роль в иммунном ответе. Молекулы **HLA I** класса представляют (презентируют) для распознавания CD8⁺ Т-лимфоцитам **внутриклеточно** синтезированные пептидные антигены. И таким образом участвуют в активации клеточно-опосредованного цитолиза Т-лимфоцитами киллерами. Молекулы **HLA II** класса представляют для распознавания CD4⁺ Т-лимфоцитам хелперам (Th) **внеклеточные** процессированные белки. Так, антигенпредставляющие клетки (дендритные клетки, макрофаги, моноциты, В-лимфоциты) с помощью эндоцитоза поглощают внеклеточные белки, и с помощью молекул II класса HLA презентуют их фрагменты Т-хелперам. Только в таком виде белок-антиген (*расщепленном до пептидов и обязательно связанный с HLA молекулой*) распознается Т-лимфоцитами. В процессе взаимодействия и активации лимфоцитов большую роль играют костимулирующие межклеточные взаимодействия.

Оба класса генов ГКГС важны в развитии реакции отторжения при аллогенной пересадке. Они кодируют **главные** (основные) антигены гистосовместимости.

Минорные антигены гистосовместимости

При изучении на мышах трансплантации кожи, а в последствии и у человека, было установлено, что доминирующее значение при отторжении трансплантата играют антигены главного комплекса гистосовместимости. Но есть и другие гены, разбросанные в геноме, которые могут вызвать отторжение пересаживаемой ткани, правда, не столь быстрое, чем несовместимость по ГКГС (HLA). Минорные антигены являются пептидами производными от полиморфных белков, по которым отличаются донор и реципиент. Они и были названы минорными, поскольку отторжение из-за них было медленным или требуются повторные иммунизации или должны быть многочисленные различия по минорным (незначительным) антигенам гистосовместимости для развития отторжения. Минорные антигены гистосовместимости являются основной проблемой при пересадке костного мозга, но значительно менее важны при трансплантации паренхиматозных органов. На мышах выявлено местоположение около 50 минорных локусов гистосовместимости, у человека, вероятно, их больше.

Классической системой для демонстрации отторжения трансплантата обусловленного минорными трансплантационными антигенами является ответ мышей самок на трансплантацию тканей самцов той же линии.

Антигены групп крови по системе АВО – сильные антигены, которые определяются на поверхности эритроцитов и на многих тканях организма. В сыворотке крови у человека имеются естественные изогемагглютинины против эритроцитарных групповых антигенов. Поэтому у донора и реципиента должны быть установлены группы крови перед процедурой трансплантации и, конечно, перед переливанием крови, а в ряде случаев и компонентов крови.

Тестирование гистосовместимости

Наилучшими клетками для обнаружения HLA-антигенов являются **лимфоциты**, полученные из периферической крови. Эти клетки используются из-за их доступности и из-за того, что у них на поверхности клетки имеется сама высокая концентрация антигенов HLA. Это те же антигены главного комплекса гистосовместимости, которые имеют все клетки данного индивидуума.

Выявляются HLA-антигены с помощью сывороток к определенным HLA антигенам (чаще всего это сыворотки многорожавших женщин, которые во время беременности сенсбилизируются антигенами плода, а именно отцовскими антигенами). Называется этот тест

лимфоцитотоксический (англ. *lymphocytotoxicity test*). Он подробно описан в упомянутой выше методической рекомендации. Его иногда называют **микролимфоцитотоксическим** из-за использования при постановке реакции микрообъемов ингредиентов.

Для выявления антигенов HLA класса II используется **реакция смешанной культуры лимфоцитов** (англ. *mixed lymphocyte reaction - MLR* или *mixed lymphocyte culture – MLC*).

Самый современный молекулярно-генетический метод определения генов HLA – **ДНК-типирование**. Он основан на различных вариантах **полимеразной цепной реакции (ПЦР)** и молекулярной гибридизации. Использование HLA-DNA генотипирования из-за своей высокой эффективности считается основным методом селекции по HLA класса II (Сечкин А.В., 2000).

Определение наличия в крови реципиента преформированных (предсуществующих) антител, имеющих HLA-специфичность, получило название **кросс-матч-реакции**. Сыворотка реципиента может содержать высокий титр антител против донорских антигенов HLA в результате предшествовавших **многочисленных переливаний крови** или **многочисленных беременностей**. Поэтому одним из обязательных обследований будущего реципиента, является определение наличия в крови анти-HLA-антител (лимфоцитотоксинов).

(Кросс-реактивность, заключается еще и в том, что антитела, направленные к определенной антигенной детерминанте, могут частично поражать клетки, несущие другую HLA-детерминанту. Т.е. между отдельными некоторыми HLA-детерминантами существует структурное сходство.)

РЕАКЦИЯ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

При аллогенной, а тем более при ксеногенной трансплантации между реципиентом и пересаженной тканью развивается конфликт. Иммунная реакция со стороны организма реципиента направлена на отторжение трансплантата. **Интенсивность** её определяется главным образом степенью различий по антигенам гистосовместимости и реактивностью реципиента, а также количественным содержанием антигенов гистосовместимости в трансплантированной ткани. Причем ряд антигенов тканевой совместимости могут вызывать быструю и сильную реакцию реципиента – они называются сильными антигенами. Другие могут вызывать более медленную ответную реакцию – они называются слабыми антигенами гистосовместимости.

Типы реакций. Все реакции отторжения трансплантата могут быть разделены на три типа: **сверхострое отторжение, острое отторжение и хроническое отторжение трансплантата.**

Сверхострое отторжение трансплантата. Эта ситуация возникает сразу если реципиент имеет циркулирующие антитела к антигенам гистосовместимости донора. Т.е. реципиент предварительно sensibilized к антигенам трансплантата. Как только возникает циркуляция крови реципиента в донорском органе, антитела фиксируются на клетках пересаженного органа и комплементопосредованно вызывают их гибель или опсонированные донорские клетки подвергаются атаке фагоцитами. Большую роль в сверхостром отторжении играют спазм артериальных сосудов и их тромбоз. Отторжение наступает через несколько часов или суток после пересадки.

Острое отторжение трансплантата. Острое отторжение является следствием разрушительного действия Т-лимфоцитов. Данный тип реакции развивается в течение 10 – 15 дней после трансплантации. Для развития реакции необходимо время, что бы произошла sensibilization лимфоцитов к донорским антигенам, последующая их пролиферация и активация. Большое количество антигенспецифичных лимфоцитов атакуют пересаживаемый орган. **Это типичное проявление клеточно-опосредованного иммунного ответа.** Трансплантат инфильтрируют лимфоциты и мононуклеарные клетки, с некоторым количеством гранулоцитов, вызывая гибель пересаженной ткани.

Если антигенно идентичный трансплантат повторно пересажен реципиенту, то отторжение развивается очень быстро (second-set phenomenon). Это пример вторичного иммунного ответа.

Хроническое отторжение. Оно обусловлено как клеточным, так и гуморальным иммунным ответом на антигены трансплантированной ткани. При этом типе происходит медленное снижение функциональной активности донорской ткани (органа) и длится месяцы и годы. Антигены, которые вызывают хроническое отторжение, могут быть слабыми антигенами системы HLA или минорными антигенами гистосовместимости, как например, расположенные на Y хромосоме.

Механизм отторжения трансплантата.

Действующими факторами клеточных иммунных реакций при отторжении трансплантата являются **Т-лимфоциты-киллеры**. Лимфоциты реципиентов, sensibilized к аллогенным и ксеногенным тканям доноров, оказывают цитотоксическое влияние на клетки этих трансплантированных тканей.

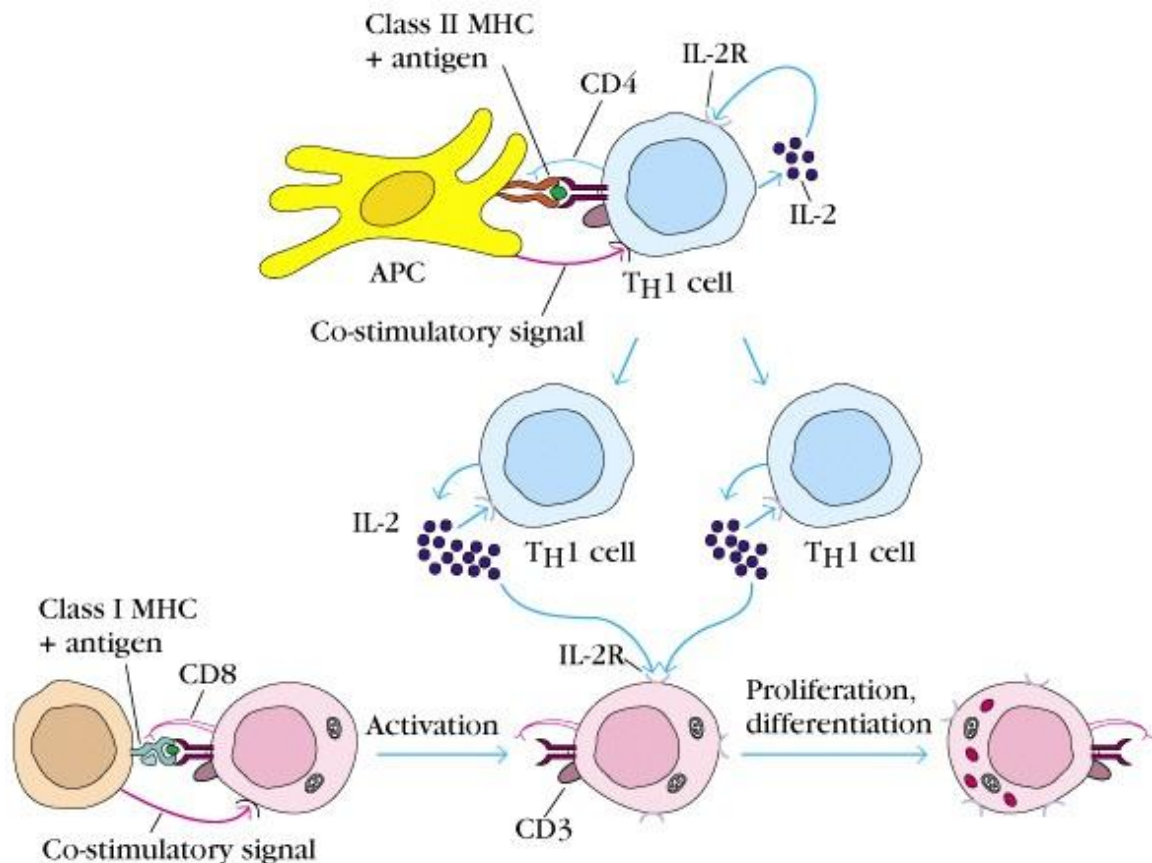
Для активации Т-клеток необходимо поступление следующих сигналов. Один сигнал обеспечивается через антигенспецифический Т-клеточный рецептор (TCR). Но также обязательно поступление костимулирующих сигналов. В качестве костимуляторов выступают молекулы межклеточного взаимодействия, экспрессированные на поверхности Т-клеток и антигенпрезентирующих (АПК). Ключевые

молекулы клеточной поверхности, вовлекаемые в костимуляцию, - **CD28** и **CTLA-4** на Т-лимфоцитах и их контррецепторы на АПК – **B7-1** и **B7-2**.

Т-клеточный ответ на антигены трансплантата осуществляется одним из двух способов:

- 1) Т-клетки реципиента распознают антигены трансплантата непосредственно на поверхности донорских клеток, проявляющих костимуляторную активность (прямое представление - Direct presentation);
- 2) Т-клетки реципиента распознают антигены трансплантата опосредованно, т.е. после их процессирования и представления антигенпрезентирующими клетками хозяина (косвенное представление - Indirect presentation , или ре-презентация - re-presentation).

Прямой путь представления антигена вовлекает **CD4** и **CD8** Т-клетки, специфичные для молекул ГКГС классов II и I соответственно. Такие Т-клетки непосредственно распознают молекулы ГКГС на АПК донора.



При реализации **непрямого пути** АПК хозяина процессируют и представляют антигены трансплантата в первую очередь в ассоциации с молекулами ГКГС класса II реципиента. Данный способ представления антигена приводит к преимущественной активации CD4 Т-клеток хелперов. Т-клетки, активированные по непрямому пути, рестриктированы по молекулам класса II хозяина и неспособны к непосредственному взаимодействию с донорскими клетками. Эта

модель зависимого от донорских АПК (прямого) и зависимого от АПК реципиента (непрямого) путей представления антигенов трансплантата существенна для выяснения характера Т-зависимого иммунного ответа на алло- и ксеногенные ткани.

Молекулы класса I представляют антигены, синтезируемые в данной клетке. Поскольку почти все клетки организма экспрессируют молекулы класса I, такой характер презентации антигена позволяет Т-лимфоцитам распознавать изначально скрытый от них антиген (например, ранние продукты вирусного генома до выхода патогена из инфицированных клеток).

Молекулы класса II связывают антиген, попадающий в клетку из вне, и поле процессинга выносят антигенные пептиды на клеточную поверхность. Экспрессия ГКГС класса II ограничивается профессиональными АПК (дендритными клетками, моноцитами, макрофагами, В-лимфоцитами). В силу этого антиген становится доступным для CD4 Т-лимфоцитов.

Аллогенный ответ осуществляется преимущественно через прямое распознавание, которое определяет клинику острого отторжения трансплантата.

Иммунный ответ на ксеногенные ткани осуществляется по непрямому пути, а не за счет прямой стимуляции Т-лимфоцитов ксеногенными АПК.

Таким образом, основной путь отторжения аллотрансплантатов реализуется через распознавание антигена CD8 Т-клетками, а иммунитет к ксенотрансплантатам – через представление ксеноантигенов АПК хозяина.

В процессе отторжения трансплантата CD4 Т-лимфоциты выступают в роли:

- Т-хелперов 1-го типа для CD8 Т-лимфоцитов, которые опосредуют деструкцию трансплантата;
- Т-хелперов 2-го типа для антителопродуцирующих В-клеток, что приводит к образованию антител против трансплантируемых клеток и их продуктов;

Роль антител в реакции отторжения трансплантата *двояка*: они усиливают деструкцию сенсibilизированными лимфоцитами клетки-мишени, участвуют в сверхостром отторжении. Вместе с тем, доказано, что антитела могут оказывать прямо противоположный эффект - способствовать приживлению трансплантата. Этот эффект называется эффектом блокирования и связан с экранирующим действием антител – связыванием с трансплантационными антигенами, их маскировкой от Т-лимфоцитов.

Подавление трансплантационного иммунитета.

Самым оптимальным способом предотвращения отторжения трансплантата является индукция трансплантат-специфической толерантности реципиента. К сожалению, до настоящего времени такая специфическая толерантность изучается и применяется только в экспериментальных исследованиях.

Одним из примеров специфической экспериментально индуцированной толерантности по центральному механизму является введение алло- или ксеногенных клеток в ткань тимуса. Возможно возникновение толерантности за счет перегрузки АПК хозяина широким спектром антигенов, каждый из которых в отдельности экспрессирован на поверхности АПК в субпороговом количестве. Описана индукция специфической толерантности у экспериментальных животных аппликациями антигена в полость рта или внутрижелудочным его введением (Сухих Г.Т. и соавт., 1998).

Преодоление тканевой несовместимости при пересадке органов и тканей в клинике достигается путем **селекции донора и угнетении иммунных реакций реципиента.**

При подборе пар донор-реципиент учитываются следующие показатели: 1) Совместимость по антигенам системы HLA; 2) Желательна совместимость по антигенам ABO, Rh ; 3) Наличие у реципиента предсуществующих антител к антигенам донора, что возможно при частых предшествовавших переливаниях крови. Поскольку в клинике допускаются пересадки при несовместимости по одному – двум антигенам системы HLA, то подбор донора во многих случаях полностью не исключает развития реакции отторжения.

Для подавления реакции отторжения при пересадке органов и тканей применяют различные физические, химические и биологические способы иммунодепрессивного воздействия на иммунную систему реципиента.

Кортикостероиды – обладают противовоспалительным и иммунодепрессивным эффектом, снижают число циркулирующих лимфоцитов.

Антиметаболиты и алкилирующие агенты. Обладают наряду с цитостатическим эффектом, иммунодепрессивными свойствами.

Азатиоприн – часто используемый антиметаболит.

Циклофосфамид – один из используемых с целью иммунодепрессии алкилирующих агентов.

Циклоспорин (cyclosporin A), известен под названием **Сандиммун Неорал** – представляет собой циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот; очень эффективен в торможении Т-клеточного ответа и в частности при отторжении.

Сандиммун был выделен учеными компании Сандоз (сейчас концерн Новартис) из грибка *Tolyposclactium inflatum* Gams.

Иммуносупрессивное действие циклоспорина обусловлено подавлением секреции интерлейкинов и других лимфокинов во время активации Т-лимфоцитов антигеном. Предполагается, что комплекс, образующийся между циклоспорином и внутриклеточным рецепторным белком циклофилином, подавляет трансдукцию митогенного сигнала от рецептора антигена на клеточной поверхности в ядро клетки. Это в свою очередь приводит к подавлению транскрипции информационной РНК для интерлейкина-2 и других лимфокинов, что проявляется ингибированием их синтеза.

Немаловажным эффектом циклоспорина является блокада секреции γ -интерферона. Ведь γ -интерферон увеличивает экспрессию антигенов ГКГС на тканях трансплантата, активирует макрофаги, участвующие в процессе отторжения.

Циклоспорин не влияет на основные функции макрофагов и гранулоцитов, включая фагоцитоз и выброс большинства монокинов. Это позволяет предположить, что он является более избирательным по своему действию по сравнению с другими используемыми в настоящее время иммуносупрессивными препаратами. Поэтому менее вероятно подавление костного мозга и развитие инфекции.

С 1978 года, по данным фирмы производителя Сандиммун Неорала, более 150 000 больных в разных странах мира испытали на себе преимущества его использования как важнейшего средства для профилактики отторжения пересаженных органов и тканей. Причем некоторые больные получали непрерывное лечение Сандиммуном Неоралом в течение сроков длительностью до 10 лет. Необходимо упомянуть, что этот препарат в настоящее время находит свое применение при лечении псориаза, СКВ и других аутоиммунных заболеваний.

Недавно открыт антибиотик макролид **FK-506 (такролимус)**, который является сильным иммунодепрессантом. Его эффект синергичен с циклоспорином и он блокирует Т-клеточный иммунный ответ. FK-506 блокирует транскрипцию генов интерлейкинов 2, 3, 4, γ -интерферона и фактора некроза опухоли (ФНО).

Антилимфоцитарный глобулин и антитимоцитарный глобулин (АЛГ, АТГ). Оба препарата содержат антитела к Т-лимфоцитам и обладают способностью уничтожать активированные человеческие Т-лимфоциты путем комплемент зависимого лизиса или путем активации фагоцитоза. Эти препараты используются как для профилактики отторжения после операции, так и для подавления эпизодов острого отторжения.

Проблемы послеоперационного мониторинга. В связи с использованием высоких доз иммуносупрессивных лекарств, часто возникают инфекционные осложнения. Большая часть смертельных исходов в раннем посттрансплантационном периоде связана с развитием септических осложнений. По данным ряда

трансплантационных центров у около 6% пациентов перенесших трансплантацию возникают злокачественные опухоли. В основном это лимфомы и ретикулоэндотелиальные саркомы. Не отрицается их связь с реактивацией вирусной инфекции.

Указанные осложнения связаны не с самой трансплантацией, а с угнетением иммунологического надзора.

Другим видом посттрансплантационных осложнений—реакций особенно при пересадке костного мозга является реакция трансплантат против хозяина. Эта реакция может возникать и при трансплантации кожи, печени, кишечника – органов, содержащих в достаточном количестве иммунокомпетентные клетки.

Болезнь трансплантат против хозяина (Graft-versus-host disease - GVH)

Когда иммунологически компетентный трансплантат (содержащий иммунокомпетентные клетки - лимфоциты) пересаживается в организм иммунологически компроментированного хозяина, то клетки трансплантата (лимфоциты донора) могут осуществлять иммунную атаку на клетки реципиента. Так при трансплантации костного мозга, содержащего большое количество стволовых клеток и лимфоцитов, они способны индуцировать иммунные реакции против клеток реципиента, развивается **РЕАКЦИЯ ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА (РТПХ)**. РТПХ формируется при наличии определенных **условий**:

1) Трансплантат должен содержать достаточное количество иммунокомпетентных клеток, способных распознавать трансплантационные антигены хозяина и реагировать против них.

2) Между хозяином и трансплантатом должна быть несовместимость по сильным антигенам главного комплекса гистосовместимости. При сингенной трансплантации РТПХ не возникает.

3) Иммунологическая инертность реципиента, т.е. неспособность его отторгать трансплантированные клетки. (Если реципиент обладает выраженной иммунной реактивностью, он отторгает, разрушает трансплантированные клетки, в том числе и иммунокомпетентные донорские, которые есть в любом трансплантате).

Причины обуславливающие иммунологическую инертность реципиента и приводящие к **различным формам РТПХ**:

А) Вследствие незрелости иммунной системы у эмбрионов и новорожденных, пересадка (введение) им донорских тканей или клеток приводит к **болезни рант**.

Б) Гибриды инбредных линий (F1), имеющие естественную генетически обусловленную толерантность к антигенам родительских линий, не отторгают трансплантированные ткани родителей. Поэтому лимфоидные клетки родителей осуществляют иммунную реакцию на

антигены реципиента. Развивается **гомологическая или аллогенная болезнь**.

В) Иммунологическая инертность реципиента может быть вызвана его летальным облучением. Летальные дозы ионизирующей радиации полностью разрушают кроветворную и лимфоидную системы реципиента. Поэтому при трансплантации ему аллогенного костного мозга он приживается, замещает пораженную кроветворную ткань и спасает реципиента от смертельной лучевой болезни. Однако в последующем развивается РТПХ (реакция трансплантат против хозяина) и действия врачей должны быть направлены на подавление РТПХ. В этом случае в организме имеются донорские клетки крови, а все остальные клетки – клетки реципиента. Такое состояние называется *радиохимеры*. Реакция РТПХ в данной форме называется *вторичная болезнь или гомологичная болезнь*. Именно такая форма РТПХ встречается в клинической практике.

Г) Иммунологическая инертность (толерантность) взрослого реципиента может быть воспроизведена в эксперименте. Если у животного в эмбриональном периоде или сразу после рождения искусственно индуцировать специфическую толерантность к антигенам будущего донора, то при введении ему во взрослом состоянии иммунокомпетентных клеток донорской линии последние развивают РТПХ.

А), Б), Г) формы РТПХ воспроизводимы в эксперименте на линейных, сингенных животных.

РТПХ у человека может длиться от нескольких суток до нескольких месяцев. Смерть может наступить в острой и хронической фазе, но может произойти и выздоровление. Реакция может снизиться при индукции толерантности, а у реципиента развивается химеризм.

У человека яркое развитие РТПХ возникает обычно при трансплантации аллогенного костного мозга. Она характеризуется дерматитом, гепатитом, диареей. Развивается гипоплазия тимуса, гепатомегалия. Появляются воспалительные и некротические очаги в коже и в тонком кишечнике, возникает изнурительная диарея. Подробнее смотри ниже.

Таким образом, РТПХ осуществляют аллогенные иммунокомпетентные клетки при условии, что реципиент не реагирует против клеток донора, и что в организме реципиента имеются антигены, которых нет в организме донора.

Пересадка почки в наши дни прочно вошла в хирургическую практику как метод спасения больных с необратимыми поражениями почек. О первых из них сообщено выше. Пересадку почки сегодня осуществляют почти 600 центров, которыми на конец прошлого века выполнено около 500 тысяч трансплантаций (Алексеев Л.Р., Чимишкян К.Л., 2000).

Пересадка сердца впервые была проведена в 1967 году в г. Кейптауне доктором К.Барнардом, который пересади́л умирающему от инфаркта миокарда 56-летнему Луи Вашканскому сердце погибшей в автомобильной катастрофе 25-летней Дениз Дарваль. Только за 1970 – 1973 годы в мире было сделано 50 пересадок сердца. Основной проблемой было длительное сохранение органа. В настоящее время пересаживают еще теплое сердце, изъятое из груди только что умершего человека.

Отдельным видом трансплантаций является пересадка алло- и ксеногенных клеток: островковых клеток поджелудочной железы, гепатоцитов, эмбриональных нервных клеток в головной мозг при паркинсонизме.

Технически более сложными являются пересадки сердца с легкими, печени, сердца. Наиболее технически простой является пересадка костного мозга – используется система для переливания крови и сама процедура не вызывает больших затруднений, чем переливание крови.

Однако с иммунологических позиций - **трансплантация костного мозга (ТКМ) является наиболее сложным типом пересадки (!)**, так как иммунологический конфликт развивается не только в направлении хозяин против трансплантата, но и трансплантат против хозяина. Кроме того, именно на лимфоидных клетках содержится большое количество антигенов HLA. Трансплантация костного мозга считается вершиной совместной, коллегиальной работы большой группы разных опытных узких специалистов в любом центре пересадок. И в последние годы ТКМ становится плановым видом терапии во всех развитых странах. По данным национальной программы доноров костного мозга (USA-National Marrow Donor Program - NMDP) список заболеваний, при которых применяется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, близок к 100 нозологическим формам.

Трансплантация костного мозга производится с целью восстановления в организме реципиента нормального кроветворения, что обеспечивается пересадкой гемопоэтических стволовых клеток. Именно они обеспечивают нормальное кроветворение. Однако, гемопоэтические стволовые клетки содержатся не только в костном мозге, но и в периферической крови, в пуповинной крови, что послужило основанием их широкого клинического использования из указанных источников.

ТКМ, ТГСК

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

(костного мозга, периферических стволовых клеток крови, пуповинной крови) является одним из эффективных методов терапии различных форм гемобластозов у взрослых и детей, а так же не гематологических опухолей.

Идея трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при лечении онкологических больных заключается в том, что после проведения **химиотерапии высокими** дозами достигается значительный противоопухолевый эффект, который сочетается с полной аплазией костного мозга. Поэтому сразу за этим производится восстановление костномозгового кроветворения за счет пересадки донорского (аллогенного) или своего, ранее полученного и сохраненного (аутологичного) костного мозга.

Впервые успешная аллогенная трансплантация костного мозга (алло-ТКМ) была выполнена в 1968 г. в США группой Р.Гуда у ребенка, страдавшего **тяжелой формой врожденного иммунодефицита**. основополагающий вклад в развитие теоретических основ и клинических принципов трансплантации костного мозга внесли исследования, проведенные в клинике, руководимой лауреатом Нобелевской премии Д.Томасом (Сиэтл, США).

Принципиально важные моменты, от которых во многом зависит успех выполнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток:

- возможность применения высокоразрешающего **типирования клеток донора и реципиента** по HLA-системе;
- использование оптимальных концентраций **миелоаблативных доз цитостатических препаратов и облучения**, обладающих минимальной органотоксичностью;
- получение трансплантата высокого качества, что определяется количеством ядросодержащих клеток, клеток-предшественников различных линий гемопоэза (колониеобразующие единицы грануломоноцитопоза – КОЭ-ГМ, бурсообразующие единицы эритропоэза – БОЭ, колониеобразующие единицы эритрогрануломоноцитомacroфагопоэза – КОЭ-ГЭММ), **CD34+** клеток, рассчитанных на килограмм веса реципиента;
- возможность **длительного хранения ГСК** (трансплантата) при сверхнизких температурах;
- современный уровень **терапии компонентами крови** (эритроцитарная масса, тромбоцитарная масса, полученная путем автоматического афереза, свежезамороженная плазма, альбумин);
- применение высокоэффективных **антибактериальных, микостатических и противовирусных препаратов** для профилактики и терапии инфекционных осложнений;

- медикаментозный контроль за возникновением иммунологического конфликта между клетками донора и организмом реципиента (реакция «трансплантат против хозяина») путем назначения **иммуносупрессивной терапии** длительное время после ТГСК;
- адекватное **парентеральное питание**;
- использование **центрального катетера для лекарственной терапии** в пред- и посттрансплантационном периоде;
- создание **специальных палат**, максимально приближенных к **стерильным** при помощи ламинарного потока воздуха, работающих при повышенном давлении воздуха.

Виды трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

Трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток называется использование взвеси **гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) (аутологичных, аллогенных)** после назначения реципиенту максимально переносимых (**миелоаблативных**) доз цитостатических препаратов и (или) лучевой терапии (тотального облучения тела - ТОТ).

В зависимости от источника получения трансплантируемых клеток ТГСК подразделяется на следующие виды:

АЛЛОГЕННЫЕ

1. **аллогенная трансплантация костного мозга (алло-ТКМ)**, при которой источником ГСК является костный мозг здорового человека (родственного или неродственного донора), полностью или частично совместимого с реципиентом по HLA-системе;

2. **аллогенная трансплантация периферических стволовых клеток крови (алло-ТПСКК)**, когда в качестве источника ГСК используют периферические стволовые клетки крови (ПСКК) здорового человека (родственного или неродственного донора), полностью или частично совместимого с реципиентом по HLA-системе, полученные путем машинного афереза после мобилизации ГСК в крови рекомбинантными факторами роста – гранулоцитарным/гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором – G-CSF, GM-CSF (Г-КСФ, ГМ-КСФ);

3. **аллогенная трансплантация ГСК пуповинной крови.** Альтернативным методом получения стволовых клеток крови является использование пуповинной крови, в которой содержатся стволовые гемопоэтические клетки. Эту кровь можно сохранять, но недостатком является маленький ее объем. Наибольший опыт по трансплантации ГСК пуповинной крови накоплен у детей, поскольку применение данного вида трансплантации у взрослых ограничено в связи с малым объемом трансплантата и соответственно не всегда достаточным для взрослого человека количеством ГСК.

АУТОЛОГИЧНЫЕ

1. **аутологичная трансплантация костного мозга (ауто-ТКМ)**, когда источником ГСК является костный мозг самого больного, находящегося в состоянии полной клинико-гематологической ремиссии или не имеющего признаков поражения метастатическим процессом;

2. **аутологичная трансплантация периферических стволовых клеток крови (ауто-ТПСКК)**, при которой ГСК получают из периферической крови больного путем машинного афереза после мобилизации ГСК в кровь рекомбинантными факторами роста – Г-КСФ, ГМ-КСФ;

СИНГЕННАЯ

ТКМ или ТПСКК, при которой донором ГСК является гомозиготный близнец, генетически абсолютно идентичный с реципиентом. Такой тип трансплантации встречается довольно редко.

Подбор донора костного мозга

Одним из основных факторов, обуславливающих успешность выполнения алло-ТГСК, является подбор донора костного мозга, совместимого с реципиентом по HLA-системе.

Антигены HLA-системы 1 класса кодируются по крайней мере 17 генами, которые подразделяются на локусы А, В и С. В состав антигенов HLA-системы II класса входит D-регион, специфичность которого определяют 15 генов, в свою очередь разделенные на субрегионы DR, DQ, DP, (недавно открытые DN DO). **Наиболее важным из них при алло-ТКМ является субрегион DR.**

Идентичность донора костного мозга с реципиентом по HLA-системе 1 и 2 классов свидетельствует о наличии полностью совместимого донора. Несовпадение по 1, 2, 3 антигенам HLA-системы указывает на частичную совместимость донора костного мозга.

Донором костного мозга может быть полностью совместимый по HLA-системе здоровый человек без ограничения по возрасту. Использование донора частично совместимого по 1,2 или 3 антигенам HLA-системы дискутируется. В настоящее время предпринимаются попытки выполнения аллогенной ТКМ от гаплоидентичного донора (в первую очередь у детей с тяжелым врожденным иммунодефицитным состоянием). При выборе донора костного мозга не имеют значения различия по группе крови и половой хромосоме, хотя их совпадения желательны.

Наследование генов MHC от родителей детям – по кодоминантному типу. Потомок получает от родителей по одному гаплотипу. Вероятность наличия полностью совместимого брата или сестры равна 25%. При алло-ТКМ предпочтительно использовать в

качестве доноров гистосовместимых детей от одних родителей. (Вспомните, для ТКМ Раисе Максимовне Горбачевой в Германии готовили ее родную сестру.) Использованию в качестве основного вида трансплантатов костного мозга неродственных доноров способствовало создание национальных и международных регистров доноров костного мозга.

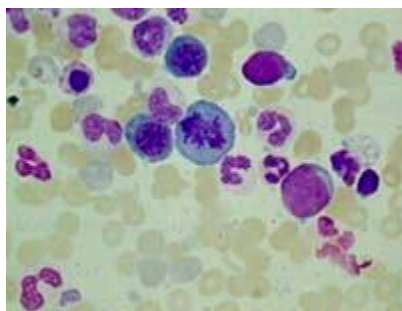


В настоящее время в мире насчитывается около 68 регистров доноров костного мозга, расположенных в 49 странах, с общим числом потенциальных доноров костного мозга в мировом реестре (Bone Marrow Donors Worldwide - BMDW) **19 688 500** человек (19156574 добровольных доноров и 531 926 единиц пуповинной крови) (на 25 июня 2012г. см. <http://www.bmdw.org/> <http://www.bmdw.org/BMDW/Номераge>). В настоящее время 804 пользователя из 500 организаций, имеют право доступа к он-лайн услугам BMDW.

Как у донора, так и у реципиента обязательно проводится мониторинг иммунного статуса. Обязательным для донора является контроль на носительство ВИЧ, а также выявление антител к цитомегаловирусу (ЦМВ), определение группы крови.

Получение костного мозга.

Взятие костного мозга выполняют под общей анестезией, хотя возможно использование и перидуральной анестезии. Костный мозг аспирируют иглами большого диаметра путем множественных пункций гребня крыла подвздошной кости с обеих сторон в шприцы, содержащие антикоагулянт (гепарин). При необходимости забор костного мозга повторяют.



Клеточность костного мозга (трансплантата) должна составлять более $1,0 \times 10^8$ ядросодержащих клеток на 1 кг массы тела реципиента. Важным показателем является количественное содержание стволовых гемопоэтических клеток в костном мозге, имеющих CD34+ маркер.

Процедура эксфузии костного мозга не вызывает серьезных осложнений. С целью профилактики развития острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) возможно удаление Т-лимфоцитов из аллогенного костного мозга (очистка) перед его введением реципиенту.

Истощение (очистка) костного мозга. Эта процедура используется как для аллогенного, так и для аутологичного костного мозга в том случае если надо удалить Т-лимфоциты (Т-деплеция), ответственные за развитие РТПХ или для удаления из костного мозга опухолевых (лейкозных) клеток. С этой целью КМ обрабатывают

моноклональными антителами к удаляемым клеткам с последующим добавлением комплемента. Возможно применение моноклональных антител конъюгированных с магнитными частицами, что позволяет применять иммуномагнитную сортировку (очистку).

Аутологичный костный мозг может быть «очищен» от примеси злокачественных клеток *in vitro* с использованием цитостатических препаратов (мафосфамид, 4-гидропероксициклофосфан и др.), моноклональных антител к антигенам злокачественных клеток, олигонуклеотидов, прерывающих синтез специфических белков, или путем длительного культивирования в жидких средах.

После эксфузии аутологичный костный мозг, как правило, подвергается **криоконсервированию** с использованием криопротекторов: клеточного – диметилсульфоксида (ДМСО) и внеклеточного – гидроксиэтилкрахмала и последующим программным замораживанием. Механизм криозащитного действия криопротектора связан с его способностью соединять молекулы воды, что приводит к замедлению вовлечения их в растущие кристаллы. При программном замораживании скорость охлаждения 1-3 °С/мин до окончания этапа кристаллизации считается оптимальной. Хранение замороженных клеток может осуществляться при температуре –196°С (в течение нескольких месяцев/лет в жидком азоте или его парах).

Самым адекватным способом определения качества трансплантата является количественный способ идентификации CD34+ клеток.

Инфузию костного мозга реципиенту при алло-ТГСК или сингенной ТГСК производят внутривенно **через 24-48 ч** после окончания химиолучевой терапии.

Аутологичный костный мозг/ПСКК вводят аналогичным способом в те же сроки, максимально **быстро после размораживания** при температуре 42-45°С.

Получение периферических стволовых клеток крови

Получение аллогенного или аутологичного костного мозга имеет ряд недостатков: необходимость общей анестезии, болевой синдром в месте эксфузии, высокая вероятность контаминации опухолевыми клетками. А у больных после лучевой или интенсивной химиотерапии зачастую невозможно провести забор аутологичного костного мозга из-за его гипоклеточности.

В связи с этим были предложены методы выделения ПСКК. Основой применения этих методов явилось открытие феномена выхода гемопоэтических стволовых клеток в кровь из костного мозга после его облучения.

Преимущества трансплантации периферических стволовых клеток:

1. При получении ПСКК нет необходимости в общей анестезии. Их выделение возможно в амбулаторных условиях.
2. Восстановление гранулоцитарного, тромбоцитарного и эритроидного ростков гемопоэза после режима кондиционирования происходит быстрее в случае ТПСКК.
3. Использование ауто-ПСКК уменьшает вероятность примеси злокачественных клеток в трансплантате (при достижении ремиссии) по сравнению с аутологичным костным мозгом.
4. После афереза ПСКК нет необходимости в проведении компонентной терапии.

Выделение ПСКК осуществляется методом автоматического лейкофереза с помощью клеточных сепараторов CS-3000, CS-3000 PLUS (фирмы «Baxter») и мобилизации ПСКК.

Мобилизация ПСКК может выполняться с помощью цитостатиков (циклофосфан в дозе 4-7 г/м², ифосфамид – 5-7,5 г/м²). Основными препаратами усиливающими мобилизацию ПСКК являются рекомбинантные ростовые факторы: Г-КСФ и ГМ-КСФ (*нейпоген, граноцит, лейкомакс*) в дозе 10 мкг/кг в сутки в течение 5-6 дней. Аферез ПСКК проводят обычно на 4-й, 5-й и 6-й дни. В это время наблюдается значительное повышение количества лейкоцитов периферической крови (в 4 – 10 раз), сопровождающееся увеличением уровня клеток-предшественников различных линий гемопоэза и ГСК - CD34+ клеток.

Критерием адекватности дозы ПСКК для аутологичной трансплантации ПСКК является количество мононуклеаров, превышающее 4-8 x 10⁸/кг или CD 34+ клеток более 5 x 10⁸/кг. Идентификация CD34+ клеток возможно в 1-4% клеток нормального костного мозга, пуповинной крови или ГСК периферической крови после их мобилизации с помощью рекомбинантных ростовых факторов.

Режимы кондиционирования

Режимом кондиционирования называется назначение **миелоаблативных доз цитостатических препаратов или лучевой терапии с целью достижения высокого уровня иммуносупрессии** (при алло-ТГСК) и полной эрадикации кроветворения (нормального и злокачественного клонов) реципиента перед введением ему гемопоэтических стволовых клеток костного мозга или периферической крови. От степени иммуносупрессии реципиента зависят эффективность приживления костного мозга и вероятность реакции отторжения трансплантата после алло-ТКМ.

Наиболее распространенными режимами кондиционирования для гемобластозов при проведении алло-ТГСК ил ауто ТКМ являются:

ТОТ – 10-12 ГР + циклофосфан 120 мг/кг,

Бисульфан - 16 мг/кг + **циклофосфан** 120 мг/кг и др. Режим кондиционирования при гемобластозах зависит от их нозологических форм, стадии заболевания, возраста и общего состояния больного.

Для достижения максимального иммуносупрессивного воздействия возможно дополнительное включение в режим кондиционирования **антилимфоцитарного(антитимоцитарного) глобулина** (АТГ – 30 мг/кг).

Введение АЛГ/АТГ в режим кондиционирования или его назначение в ранний посттрансплантационный период служит мерой профилактики отторжения трансплантата и развития острой РТПХ при проведении родственной или неродственной алло-ТГСК.

Терапия кондиционирования часто приводит к развитию **осложнений** со стороны внутренних органов (кардиомиопатия, гепатит, пневмонит, почечная недостаточность и др.) как в ближайшие сроки после высокодозной химио-лучевой терапии, так и в отдаленном периоде.

Несмотря на применение цитостатиков в высоких дозах и лучевую терапию, рецидивы заболевания остаются одной из основных причин смерти больных после ТГСК. Поэтому режимы кондиционирования зачастую интенсифицируют. Применяют липосомальную форму даунорубицина – дауноксом.

Однако высокая частота рецидивов гемобластозов после ТГСК в то же время свидетельствует об отсутствии возможности полной эрадикации злокачественного клона только методами, увеличивающими интенсивность цитостатической нагрузки. Поэтому оправдано применение иммунотерапии.

Применение немиелоаблативного режима кондиционирования препаратами с мощным иммуносупрессивным действием (**флюдарабин**) приводит к развитию у реципиента состояния иммунологической толерантности, что позволяет рассчитывать на приживление косного мозга донора и развитие реакции «трансплантат против лейкоза».

Тестирование химеризма при алло-ТКМ. Химеризм выявляется кариологически, при трансплантациях между разнополыми донором и реципиентом. Чаще используется фенотипическое определение химеризма, основанное на определении маркеров редких групп красной крови или HLA-антигенов на лимфоцитах.

Показания к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток в последнее время проводят **значительно чаще, чем раньше**. Так в настоящее время ежегодно выполняются около 17 000 алло-ТГСК и 30 000 ауто-

ТГСК. При этом существенно увеличивается удельный вес ТПСКК (аутологичных, аллогенных), а также ТГСК от неродственных доноров.

По данным Международного регистра по трансплантации костного мозга (International Bone Marrow Transplant Registry – IBMTR, США), из общего количества ТГСК около 10 000 выполнено при остром миелобластном лейкозе (**ОМЛ**) и 7 000 при остром лимфобластном лейкозе (**ОЛЛ**). Таким образом, **гемобластозы** у взрослых и детей являются **наиболее частой причиной применения** в качестве метода терапии одного из видов ТГСК.

Показания к аллогенной ТГСК при гемобластозах.

- Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) (кроме МЗ по ФАБ-классификации);
- Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ);
- Миелодиспластический синдром (МДС);
- Хронический миелолейкоз (ХМЛ);
- Злокачественная лимфома (ЗЛ);
- Множественная миелома (ММ) и др.

Показания к аутологичной ТГСК.

- Злокачественная лимфома;
- Множественная миелома;
- Острый миелобластный лейкоз и др.

Применение ауто-ТГСК при ХМЛ и ХЛЛ также возможно, но при этом необходимо использовать методы «очистки» трансплантата как *in vivo* (интенсивная терапия), так и *ex vivo* (моноклональные антитела, длительное культивирование) в связи со сложностью достижения состояния полной клинико-гематологической ремиссии у больных данной категории.

Необходимо отметить, что часть из показаний до сих пор является предметом дискуссии при выполнении как алло-, так и ауто-ТГСК в связи с отсутствием достаточных клинических представлений об отдаленных результатах терапии этим методом. В настоящее время в центрах, специализирующихся в области ТГСК, проводят лечение как по собственным протоколам с применением новейших цитостатических (в первую очередь молекулярно-биологических) факторов, так и в рамках многоцентровых исследований.

Следует отметить, что не существует экстренных показаний к выполнению того или иного вида ТГСК. Всегда необходима подготовка, особенно психологическая, реципиента и его родственников.

① При выборе методов лечения больных злокачественными заболеваниями постоянно возникает дилемма: использовать ли методы,

приводящие к полному излечению больного, но в то же время более опасные, особенно на ранних этапах или менее интенсивную и безопасную терапию, но неэффективную в плане долгосрочного прогноза.

Осложнения, связанные с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Особенностью ТГСК является необходимость профилактики и лечения осложнений, которые можно разделить на следующие группы:

- I. Осложнения раннего посттрансплантационного периода (возникают в течение 100 дней после трансплантации ГСК).

1. Осложнения связанные с токсичностью режима кондиционирования:

а) **панцитопения** (количество гранулоцитов в крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения, анемия). Период аплазии костного мозга после назначения режима кондиционирования часто осложняется развитием геморрагического синдрома, основной вклад в манифестацию которого вносит тяжелая тромбоцитопения. Показанием к переливанию тромбоцитарной массы является содержание тромбоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$.

При уровне гемоглобина ниже 80 г/л показано переливание эритроцитарной массы. При этом реципиент после аллогенной трансплантации ГСК должен получать эритроцитарную массу с максимально обедненным количеством лейкоцитов. Для профилактики развития посттрансфузионной РТПХ все компоненты крови перед трансфузией необходимо облучить в дозе не менее 25 Гр.

В случае ЦМВ-серонегативности реципиента, все препараты крови должны быть ЦМВ-негативны.

2. Инфекционные осложнения. Развитие тяжелых иммунодефицитных состояний и гранулоцитопении после ТГСК приводят к появлению различных инфекций (бактериальных, вирусных, грибковых), возникающих практически у всех больных (сепсис, пневмония, инфекции уrogenитальной системы, желудочно-кишечного тракта, глаз и др.). Для профилактики и лечения бактериальных инфекций используют сочетания антибиотиков широкого спектра действия.

Для усиления действия антибиотиков и эффективной нейтрализации эндотоксинов большое значение имеет своевременное применение препаратов, содержащих антитела классов IgG и IgM.

При лечении глубоких микозов (кандидоз, аспергиллез и т.д.) применяют антимикотические препараты.

Тяжелым осложнением после трансплантации является развитие цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции, в том числе ЦМВ-пневмонии. С лечебной целью при таком осложнении применяются *ганцикловир*, *фоскарнет*, а так же *цитотект* – препарат, содержащий

специфические иммуноглобулины против ЦМВ. С целью профилактики и лечения вирусных инфекций применяется ацикловир.

Для уменьшения количества инфекционных осложнений большинство центров проводят деконтаминацию кишечника и больных содержат в стерильных ламинарных палатах. Санитарно-эпидемиологический режим в таких палатах находится на очень высоком уровне.

3. Острая реакция трансплантат против хозяина (РТПХ). При аллогенной трансплантации костного мозга РТПХ является наиболее тяжелым осложнением и одной из основных причин смерти. РТПХ возникает в 30% случаев. В зависимости от интенсивности клинических проявлений различают четыре степени. Одним из компонентов РТПХ является **реакция трансплантат против лейкоза**. Поэтому развитие острой РТПХ 1 и 2 степени после алло-ТКМ даже желательно, поскольку не требует специального лечения или находится под медикаментозным контролем, но улучшает прогноз антилейкозного лечения.

Острая РТПХ клинически проявляется через 10 и более дней:

- поражением кожи в виде сыпи, постепенно покрывающей все большую поверхность тела и часто сопровождающуюся зудом, болезненностью и шелушением. (В более тяжелых случаях разрушается эпидермис, образуются буллы);
- нарушением функции желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея с примесью крови, боли в животе);
- поражением печени (гепатоспленомегалия, нарушение функции печени), сопровождающимся желтухой и повышением прямого билирубина.

В трудных случаях для диагностики острой РТПХ важное значение играет проведение гистологического исследования биоптата кожи или другой ткани.

Для профилактики РТПХ – используются иммунодепрессанты (циклоsporин А, глюкокортикоиды, FK-506 , АЛГ и др.). В последнее время при РТПХ резистентной к циклоспорину А применяются анти-ИЛ-2R-антитела (моноклональные антитела к рецептору ИЛ-2)

4. Реакция отторжения гемопоэтических стволовых клеток донора. Неприживление ГСК донора сопровождается развитием признаков аплазии костного мозга и периферической панцитопении. Способами профилактики являются: проведение режима кондиционирования в полных дозах, длительное назначение иммунодепрессантов после аллогенной ТГСК.

5. Веноокклюзионная болезнь печени. Одним из тяжелых осложнений является веноокклюзионная болезнь печени, которая возникает у 10 и более % больных после трансплантации ГСК. Синдром обусловлен поражением эндотелиальных клеток печени, синусоидов и гепатоцитов высокими дозами цитостатических препаратов. Клинически веноокклюзионная болезнь печени характеризуется

желтухой, быстрым увеличением размеров печени, массы тела, асцитом, болями в эпигастральной области. Реже, при тяжелом течении болезни развивается печеночная недостаточность.

II. Осложнения позднего посттрансплантационного периода (возникают позднее 100 дней после трансплантации ГСК).

1. **Хроническая реакция трансплантат против хозяина.** Развитие хронической РТПХ различной степени выраженности наблюдается в 33 - 45% случаев после аллогенной трансплантации костного мозга от совместимого по HLA-системе донора. Хроническая РТПХ проявляется в разных формах. Кожная форма характеризуется склеротическими изменениями кожи (напоминает склеродермию), эритродермией, депигментацией (или гиперпигментацией), аллопечией, участками язвенной атрофии. Суставная форма проявляется фиброзом и ограничением движения в суставах. Другие проявления связаны с поражением желудочно-кишечного тракта (Уеропатия), легких (идиопатический интерстициальный пневмонит), печени (билиарный цирроз), мышц, глаз (кератоконъюнктивит), атрофией лимфоидных органов. Различают ограниченную и распространенную формы хронической РТПХ в зависимости от степени вовлечения в процесс кожи и печени. РТПХ значительно чаще встречается у пациентов мужского пола, получивших HLA-совместимый костный мозг от женских доноров. Это, по-видимому, связано с клеточным иммунным ответом донорских Т-лимфоцитов на антигены, ассоциированные с У хромосомой. Свой вклад в развитие РТПХ вносят и минорные антигены гистосовместимости.
2. **Рецидивы основного заболевания.** Рецидивы злокачественного заболевания являются одной из причин смерти больных после ТГСК.
3. **Задержка роста.** Отмечается у детей и наиболее часто возникает при включении в режим кондиционирования тотального облучения тела (ТОТ). Причиной является подавление ТОТ синтеза гормона роста гипофизом.
4. **Нарушение функции репродуктивных органов.** Это осложнение обусловлено высокодозной химиотерапией и лучевой терапией, которые влияют на гонады и пролиферацию половых клеток.
5. **Возникновение вторичной опухоли.** Риск возникновения вторичной опухоли повышен, что связано как с иммунодепрессией, так и применением цитостатических препаратов и ТОТ. Это относится к следующим опухолям: злокачественные лимфомы, лимфогранулематоз, острый лейкоз, хронический миелолейкоз, гепатоцеллюлярный рак и другие.

Выше изложены объективные данные осложнений, знать о возникновении которых необходимо. Но не хотелось бы после изложения осложнений оставить отрицательного впечатления о

трансплантации ГСК. В настоящее время трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является современным эффективным методом терапии больных с рядом гемобластозов и солидных опухолей. Благодаря переходу селекции пар донор-реципиент на ДНК-типирование и созданию огромного банка HLA-генотипированных доноров, годовую выживаемость пересаженного костного мозга удалось повысить до 80%. Это привело к тому, что число трансплантаций ГСК от неродственных доноров в США, возросло более чем в 8 раз за период с 1993 по 1997 г. ТГСК в целом ряде передовых гематологических центров мира стала рутинной операцией.

Аллогенная ТКМ является единственным адекватным и эффективным методом **лечения тяжелых первичных иммунодефицитных заболеваний**. Уже первые трансплантации костного мозга больным тяжелым комбинированным иммунодефицитом (ТКИН, англ. *SCID – severe combined immunodeficiency*) и синдромом Вискотта-Олдрича (*WAS, Wiscott-Aldrich syndrome*) дали положительные результаты. Реципиенты, страдающие SCID, не нуждаются в предтрансплантационной химиотерапии, они не способны отторгать донорский костный мозг. Это относится и к больным с синдромом Di George. Все прочие пациенты, страдающие первичными иммунодефицитами, подвергаются кондиционированию химиотерапевтическими препаратами, для избежания отторжения трансплантата. ТОТ не применяется, так как нет необходимости эрадикации злокачественных клеток, что важно при лейкозах.

Выживаемость детей с ТКИН, трансплантированных в крупнейших европейских центрах ТКМ для больных с первичными иммунодефицитами (Больница Necker в Париже и Университетская клиника г.Ульма в Германии) составляет 80% для реципиентов нефракционированного HLA-идентичного костного мозга (Пашанов Е.Д., 1997).

Необходимо указать на наличие в организме человека **«привилегированных»** тканей. К ним относятся кость, хрящ, сухожилия, так как **отторжения их не происходит, из-за низкого содержания HLA антигенов**. К «привилегированным» относятся неваскуляризированные ткани, например, роговица. Поэтому после пересадки роговицы важно, чтобы не возникало воспаление, которое приведет к васкуляризации и отторжению.

Интересен необычный вид трансплантации. В последнее время при лечении паркинсонизма применяют **аллотрансплантаты эмбриональной нервной ткани**, которые **стереотаксически** вводятся в головной мозг. Это приводит, в ряде случаев, к улучшению продукции дофамина и, возможно, образуются контакты с нейронами ткани реципиента. Отторжение трансплантата не бывает острым, поскольку

мозг является **забарьерным** органом, и контакт между клетками донора и общей иммунной системой крайне ограничен. Кроме того, эмбриональная ткань характеризуется относительно слабой экспрессией антигенов гистосовместимости. Тем не менее, отторжение эмбрионального трансплантата в мозге возможно, и в этом случае оно может быть обусловлено микроглиальной реакцией. Поэтому проведение иммуносупрессивной терапии в течение первых месяцев после пересадки является обоснованным. К концу 1999 года 250 пациентов в мире получили эмбриональные мезэнцефальные трансплантаты, но окончательно о их эффективности говорить рано.

Примером **ауто трансплантации**, которая приносит не избавление от недуга, а улучшает эстетический облик человека, является **трансплантация волос**. Суть ее в следующем.

Метод трансплантации волос состоит в перераспределении оставшихся у пациента "живых" волосяных луковиц таким образом, чтобы закрыть все имеющиеся у него участки, лишенные волос. Фолликулы, не подверженные воздействию мужских половых гормонов - андрогенов, находящиеся в затылочной области головы, перемещаются в ее теменную зону. **Для проведения трансплантации необходимо наличие у пациента хорошего донорского участка** (в затылочной области головы).

Метод пересадки собственных волос основан на трех биологических явлениях: так называемом доминирующем донорском эффекте, согласно которому каждый волосяной фолликул или луковица сохраняет свою генетическую информацию после пересадки; полное сохранение жизнеспособности волосяных луковиц при непродолжительном кислородном голодании в связи с временным нарушением кровоснабжения, возникающим в ходе операции; нечувствительности луковиц волос на затылке к андрогенам, в отличие от волос теменной области головы.

Благодаря этим биологическим особенностям фолликулы, взятые из донорского участка и пересаженные на другие участки головы, сохраняют способность к росту в течение всей дальнейшей жизни пациента.

Многолетние исследования в этой области показали, что для получения максимального эстетического эффекта необходимо препарировать большие трансплантаты на более мелкие. Современные технологии препарирования позволяют получать трансплантат диаметром до 0,8 мм. Такие трансплантаты, содержащие от одной до пяти волосяных луковиц, называются **графтами** (иногда трансплантат, содержащий одну-две луковицы, называют микрографтом, а 3-5 луковиц - миниграфтом).

Абсолютными противопоказаниями являются наличие сахарного диабета, нарушений свертываемости крови и заболеваний кожи в фазе обострения. В некоторых случаях возможно проведение комплексной методики борьбы с облысением, включающей в себе как трансплантацию, так и имплантацию биосовместимых волос.

Трансплантация проводится амбулаторно под местной анестезией в комфортных для пациента условиях (в удобном кресле, с возможностью смотреть телевизор, слушать музыку). В ходе операции специальным скальпелем вырезается полоска кожи, содержащая фолликулы. С донорского участка берут длинную узкую, шириной не более 10-12 мм, полосу кожи и накладывают шов. Подобная техника способствует быстрому заживлению раны донорского участка. На донорском участке

остается лишь тонкий рубец, который впоследствии полностью закрывается растущими непосредственно над ним волосами. Далее проводится препарация полосы кожи, в ходе которой выделяются участки, содержащие четыре-пять фолликул, иногда - три или два. Эта стадия операции требует очень кропотливой и квалифицированной работы и длится несколько часов.

Пересадка начинается с передней линии роста волос. Здесь обычно используются графты, содержащие два или один фолликул. Графты с большим числом фолликул используются как "заполнитель" на участках, расположенных выше передней линии волос. Время операции зависит от объема предполагаемой работы и составляет в среднем от 5 до 8 часов. Графты приживаются через 4-6 часов и уже на следующий день можно мыть голову.

Через 7-8 дней пациента осматривают в клинике и снимают швы с донорского участка. Общее количество этапов зависит от площади облысения и может варьироваться от одного до четырех. Восстановительный период после операции составляет в среднем 7 дней. Все явления этого периода носят временный характер и проходят абсолютно бесследно (первые сутки возможен дискомфорт, который проходит при приеме обыкновенных обезболивающих средств). Приблизительно через 6 недель после операции пересаженные волосы начнут выпадать, а через 3-4 месяца на их месте начинают расти новые постоянные волосы донорского качества.

Через 1,5-2 месяца можно провести операцию на соседних участках. Повторная операция на том же участке проводится через 6-8 месяцев. Через 1-1,5 года "лысина" может исчезнуть совсем, и знакомые будут удивлены при встрече вашим новым портретом. (Аристархов В., 2005. <http://www.krasota.ru/krasota/articles/print.html?id=822>).

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Коико Р., Саншайн Д., Бенджамини Э. Иммунология: учебное пособие / пер. с англ. А.В.Камаева, А.Ю.Кузнецовой под ред. Н.Б.Серебряной. – М.: Издательский центр «Академия», 2008. – 368 с. (стр 289 – 303.).
2. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. М.: Мир, 2000. – 592 с.
3. Учебно-методическое пособие для самоподготовки.
4. Мур Ф. История пересадок органов. М., Мир, 1973.
5. *Web-сайт* - Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW) <http://www.bmdw.org/>



УЧЕБНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ЗАНЯТИЯ

Студент должен знать:

1. Генетические законы трансплантации.
Типирование гистосовместимости и принципы подбора донора.
2. Виды трансплантационных реакций: реакция хозяин

против трансплантата, реакция трансплантат против хозяина.
Методы их подавления.

3. Особенности трансплантации костного мозга. Виды трансплантаций, иммунные реакции и методы их фармакологической коррекции, кондиционирование, мобилизация периферических стволовых клеток крови, посттрансплантационные осложнения.
4. Иммунные реакции при переливании крови.
5. Клинические показания для трансплантации костного мозга.

Студент должен уметь:

Применить полученные знания по трансплантационной иммунологии в клинической практике.

Вопросы для самоподготовки по теме “Трансплантационная иммунология”

1. Основные понятия, терминология.
2. Генетические законы трансплантации. Иммунная природа отторжения первичного и повторного трансплантатов, доказательства.
3. Иммуноцитоморфологические аспекты отторжения трансплантата.
4. Трансплантационные реакции: реакция хозяин против трансплантата, болезнь трансплантат против хозяина (БТПХ). Условия проявления и признаки различных форм БТПХ (рант болезнь, вторичная болезнь и др.), методы оценки, усиление и отмена реакции. Практическое значение БТПХ.
5. Соотношение клеточных и гуморальных реакций трансплантационного иммунитета. Роль предсуществующих антител к тканям и антигенам ГКГС донора. Феномены трансплантационного иммунитета.
6. Значение ГКГС при трансплантации органов. Типирование гистосовместимости и принципы подбора донора и реципиента по HLA системе. Клеточное типирование. Современные иммунологические проблемы в трансплантологии.
7. Особенности развития иммунных реакций при пересадке солидных органов (почки, сердце, печень и др.).
8. Особенности трансплантации органов и тканей иммунной системы (костный мозг, тимус и др.). При каких патологических состояниях проводится трансплантация костного мозга.
9. Иммунологические аспекты гетеротрансплантации. Иммунные реакции и переливание крови, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов.
10. Особенности подавления трансплантационного иммунитета (иммуносупрессоры, радиация, антилимфоцитарные сыворотки и др.). Циклоспорин А, механизмы иммуносупрессирующего действия.

Вопросы для самоконтроля

(Сможете ли Вы ответить)

1. Перечислите виды трансплантаций.
2. Что такое ауто трансплантация? Пример ее использования в клинике.
3. Что такое ксенотрансплантация? Пример ее использования в клинике.
4. Что такое аллогенная трансплантация? Пример ее использования в клинике.
5. Что такое сингенная трансплантация? Пример ее использования в клинике.
6. Какие антигены обуславливают иммунную реакцию на трансплантат и как они называются?
7. Какие локусы и сублокусы содержит ГКГС класса I и II?
8. Какова роль HLA-антигенов в распознавании Т-лимфоцитами чужеродных антигенов? В чем особенность распознавания антигена Т-киллерами и Т-хелперами?
9. На каких клетках больше всего экспрессировано антигенов HLA?
10. Перечислите какие клетки относятся к АПК (антигенпрезентирующим клеткам)?
11. Что такое минорные антигены гистосовместимости?
12. Какими методами выявляются HLA-антигены и гены HLA?
13. Что такое кросс-матч-реакция?
14. Типы реакций отторжения трансплантата.
15. Когда развивается сверхострое отторжение трансплантата?
16. Укажите сроки развития острого и хронического отторжения трансплантата?
17. Какие клеточные реакции обеспечивают отторжение трансплантата?
18. Какие Вы знаете пути презентации трансплантационных антигенов лимфоцитам реципиента?
19. Что применяется для подавления реакции отторжения трансплантата? Какие фармакологические препараты?
20. Каков механизм действия циклоспорина?
21. При каких видах трансплантаций не наблюдается отторжение трансплантата?
22. Что такое РТПХ?
23. Какие необходимы условия для развития РТПХ?
24. Какие формы РТПХ Вы знаете?
25. Трансплантация какой ткани чаще всего приводит к развитию РТПХ?

ТКМ, ТГСК

26. Что включает в себя понятие трансплантация гемопоэтических стволовых клеток? Какие виды трансплантации гемопоэтических стволовых клеток Вы знаете?

27. При каких заболеваниях с лечебной целью используется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток?
28. Совпадение по каким антигенам HLA является важным при алло-ТКМ?
29. Как получают аутологичные периферические стволовые клетки крови (ПСКК)?
30. Что такое мобилизация ПСКК?
31. Почему при алло-ТКМ в первую очередь донора ищут среди родных братьев и сестер?
32. От каких клеток очищают костный мозг при алло-ТКМ и ауто-ТКМ? Методы очистки.
33. Что такое режим кондиционирования?
34. Какое значение имеет тестирование химеризма при алло-ТКМ?
35. Какие осложнения Вы знаете, связанные с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток?
36. Какая вирусная инфекция чаще всего приводит к тяжелым осложнениям и даже может быть летальной при ТКМ?
37. Какие еще оппортунистические инфекции характерны для посттрансплантационного периода?

1. Аутотрансплантировать можно

1. сердце
2. кожу
3. селезенку
4. волосы
5. почку.

2. Пересадка человеку органа от другого человека называется

1. Ксенотрансплантация
2. Аллотрансплантация
3. Аутотрансплпнтация

3. Если донор и реципиент генетически тождественны, трансплантация называется

1. Сингенной
2. Ксеногенной
3. Аутологичной

4. У человека главный комплекс гистосовместимости представлен

1. 1 классом генов
2. 2 класса генов
3. 3 класса генов

4. 6 классов генов
5. 12 классов генов.

5. Молекулы **HLA I** класса участвуют в презентации антигена для распознавания

1. CD8⁺ Т-лимфоцитами
2. CD4⁺ Т-лимфоцитами
3. NK - клетками
4. В-лимфоцитами
5. Плазматическими клетками.

6. Молекулы **HLA I** класса участвуют в презентации антигена для распознавания

1. CD8⁺ Т-лимфоцитами
2. CD4⁺ Т-лимфоцитами
3. NK - клетками
4. В-лимфоцитами
5. Плазматическими клетками.