

Государственный Медицинский Университет г. Семей
Кафедра иммунологии и дерматовенерологии
дисциплина: иммунология

СРС:

«Подбор донора и реципиента»

Выполнил: Есентаев Н.А.
217 ОМ

Проверила: Абдрахманова Г.Ж.

План:

1. Введение;
2. Степень гистосовместимости;
3. Анти-Т и анти-В антитела;
4. Антиэндотелиальные антитела у реципиента к антигенам донора;
5. Исходный иммунный статус реципиента;
6. Заключение;
7. Список литературы.

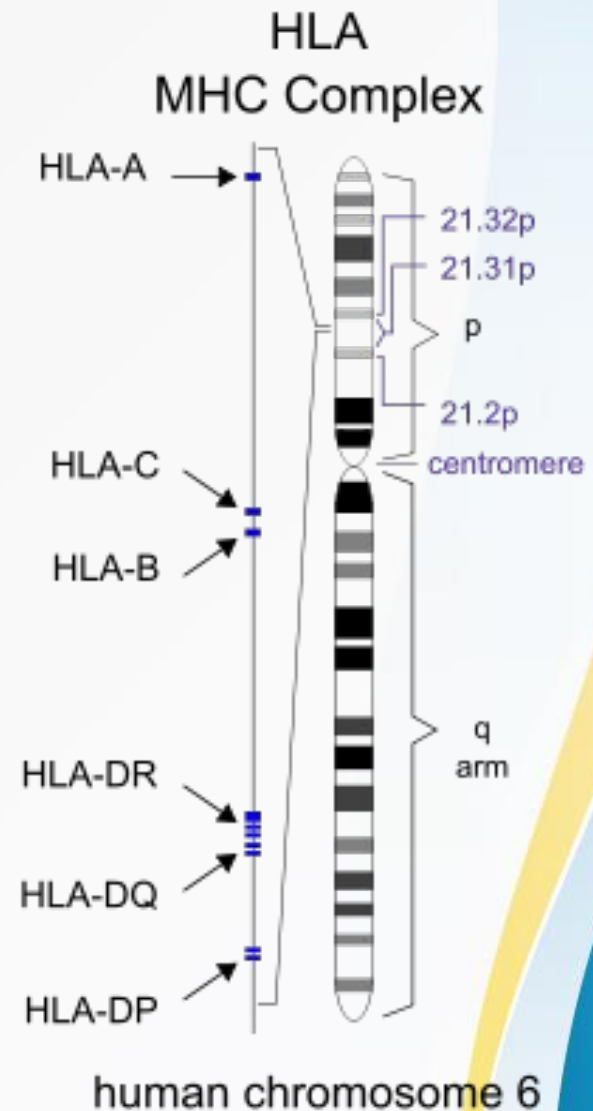
Введение:

- В связи с тем, что клетки донора несут на своей поверхности антигены, которые отличаются от антигенов реципиента, иммунная система последнего развивает иммунный ответ на трансплантат. В результате формируется *реакция отторжения трансплантата*.

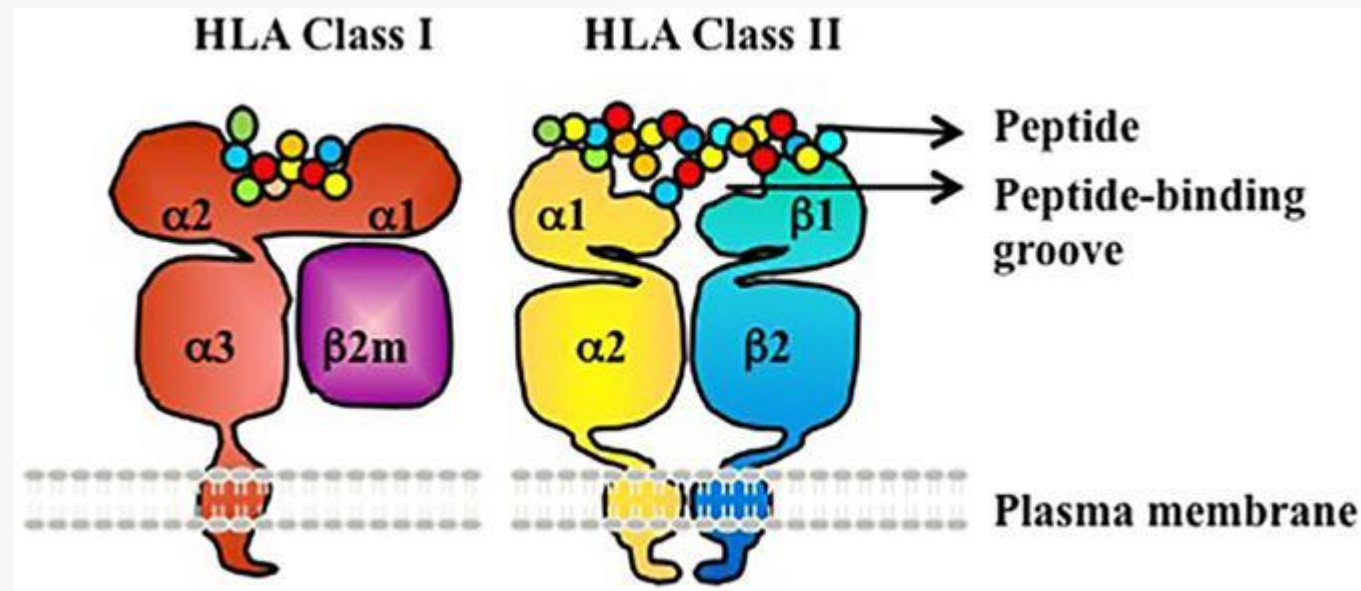
Степень гистосовместимости:

- Способом, который в большей или меньшей мере уменьшает реакцию отторжения, является ***селекция (подбор) пары донор–реципиент по антигенам гистосовместимости***, которые у человека объединены в систему **HLA (Human leucocyte antigens)**. Они также получили название трансплантационных антигенов. В практике трансплантационной иммунологии типирование, т.е. определение фенотипа HLA донора и реципиента, проводится чаще всего по антигенам локусов A, B, C, DR. На практике необходимо узнать, насколько донор отличается от реципиента по системе HLA. ***Селекция и предполагает подбор наиболее совместимых донора и реципиента.***

- Для оценки степени гистосовместимости был предложен *индекс гистосовместимости*. При одном идентичном у реципиента и донора антигене системы HLA индекс гистосовместимости составляет 25%, при двух – 50%, при трех – 75%, при четырех – 100%. При этом оценивают степень гистосовместимости по антигенам так называемых классических локусов HLA.

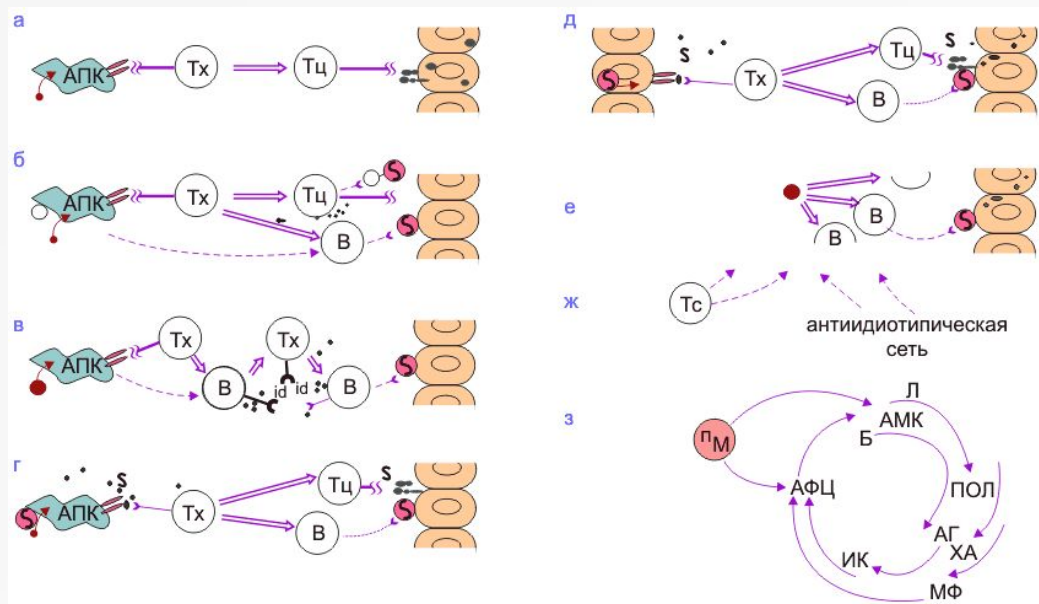


- Некоторые антигены системы HLA подобны по строению (последовательность аминокислотных остатков имеет определенную степень гомологии). Наличие таких подобных антигенов у донора может повысить степень гистосовместимости.



- Существует несколько групп, подобных по строению HLA-антигенов, которые получили название перекрестно реагирующих:

- ✓ 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.

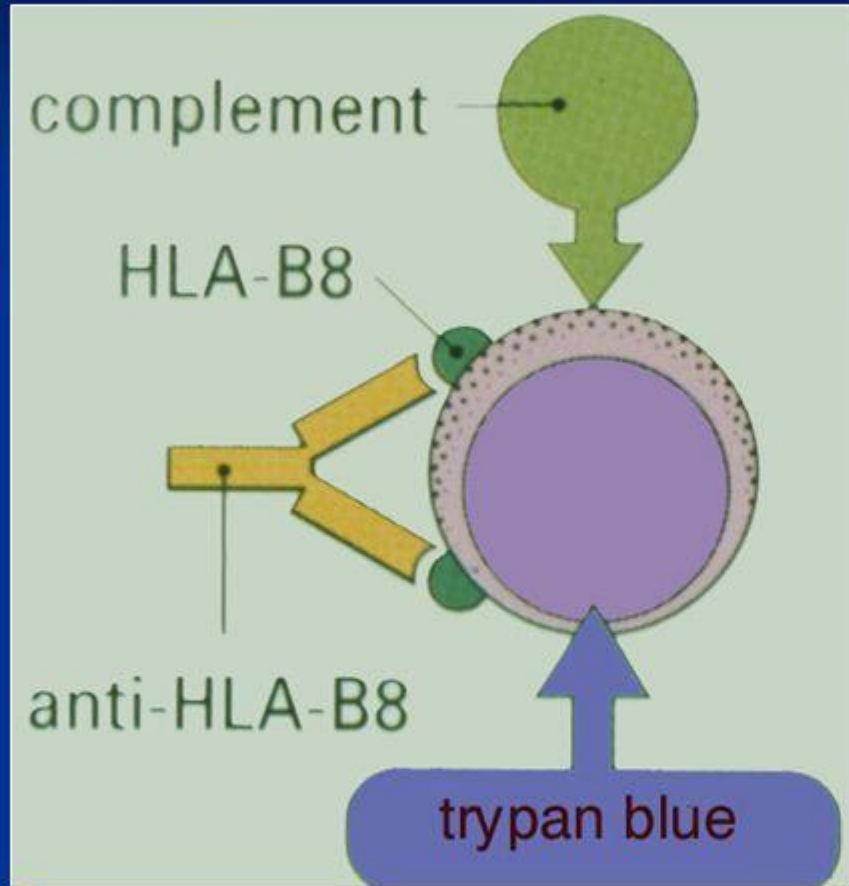


- Основываясь на этих особенностях HLA, можно улучшить результаты подбора донорского трансплантата по HLA. Установлено, что наличие у донора антигенов системы HLA с сильными перекрестными реакциями повышает индекс гистосовместимости на 20%, с менее сильными – на 10%.

- Собственно селекция преследует подбор такой пары донор – реципиент, в которой *донор наименьшим образом отличается от реципиента по антигенам системы HLA.*
- С целью выявления HLA-фенотипа проводится типирование лимфоцитов периферической крови донора и реципиента.

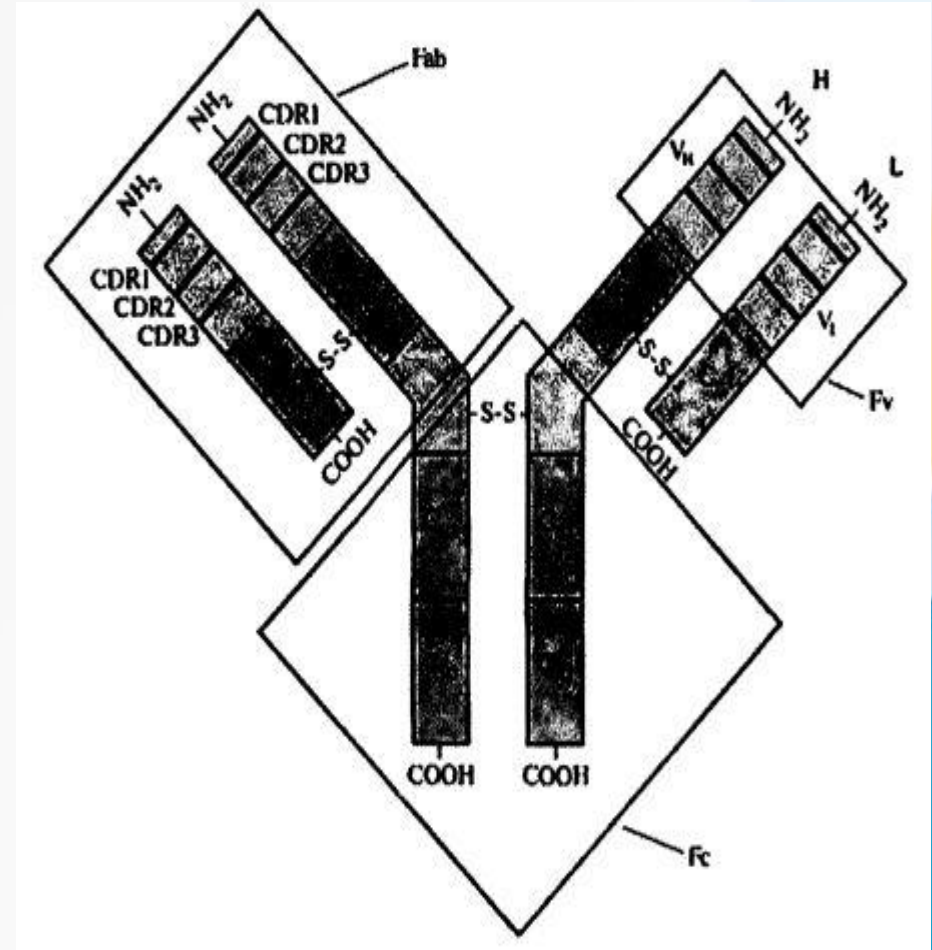
- Для типирования лимфоцитов по антигенам I класса (HLA-A, B, C) используют *лимфоцитотоксический тест в микромодификации Пауля Тerasаки*. Ингредиентами являются:
 - ✓ анти-HLA активные сыворотки, которые составляют типизирующую панель;
 - ✓ лимфоциты периферической крови субъекта;
 - ✓ нормальная кроличья сыворотка (в качестве источника комплемента).
- Для выявления антигенов класса II (HLA – DR, DP, DQ) используют пролонгированный лимфоцитотоксический тест с суспензией клеток, обогащенных В-лимфоцитами, на поверхности которых представлены эти антигены. Как известно, в периферической крови человека содержится всего 5-20% В-клеток, чего для выполнения теста недостаточно. Существует метод получения суспензии лимфоцитов, обогащенной В-клетками, который основан на свойстве В-лимфоцитов прикрепляться к волокнам синтетической ваты.

Лимфоцитотоксический тест



Предсуществующие антитела

- Согласно общеизвестному правилу, пересадка аллогенного органа категорически запрещена при наличии у реципиента предсуществующих антител к антигенам системы HLA донора. Предсуществующие антитела продуцируются вследствие сенсбилизации реципиента антигенами лимфоцитов периферической крови. Вообще предсуществующие антитела можно выявить приблизительно у трети человеческой популяции как результат переливания крови либо беременности. По своему действию они в основном являются лимфоцитотоксическими



- Предсуществующие антитела, специфические к лимфоцитам конкретного донора, выявляют в обычном лимфоцитотоксическом тесте (лимфоциты донора и сыворотка реципиента). Реакция в таком исполнении получила название перекрестной пробы, или cross-match. Предсуществующие антитела являются фактором риска сверх острого (и в какой-то мере, острого) отторжения трансплантата и учитываются как негативный прогностический показатель.
- Активность предсуществующих антител в перекрестной пробе обозначается цитотоксическим индексом, %.
Традиционно учитывается цитотоксический индекс $> 5\%$, что означает 5 погибших лимфоцитов на 100 лимфоцитов в поле зрения.

- ***Выявление неспецифической цитотоксичности*** (т. е. цитотоксичности не к лимфоцитам донора, а к набору лимфоцитов от разных лиц) не является прямым противопоказанием к пересадке, однако учитывается как негативный прогностический признак и требует тщательного наблюдения за реципиентом после трансплантации. Высокий процент положительных проб (более 25%) свидетельствует о массивной сенсбилизации потенциального реципиента. В данном случае следуют общеизвестному правилу: реципиенту с широким спектром предрасполагающих антител необходимо подыскать такого донора, к лимфоцитам которого у данного реципиента не выявлялись бы специфические предрасполагающие антитела. При этом степень гистосовместимости по HLA между донором и реципиентом можно не учитывать. Это следует понимать так, что несовместимость пары донор – реципиент в данном случае менее опасна, чем риск сверхострого криза отторжения, обусловленного высоким уровнем предрасполагающих антител.

- Таким образом, селекция пары донор-реципиент, кроме подбора по HLA-антигенам, предусматривает *определение степени специфической и неспецифической пресенсибилизации реципиента к антигенам системы HLA донора.*
- Однако, возможны (и нередко) случаи отторжения трансплантата при отрицательной кросс матч, и, наоборот, при положительной кросс матч не всегда развивается острое отторжение трансплантата.

- ***Первое исключение можно объяснить следующим обстоятельством:***
- лимфоцитотоксический тест, с помощью которого производится перекрестная проба, недостаточно чувствительный и дает ложноотрицательные результаты;
- сенсibilизация реципиента сопровождается синтезом не активирующих систему комплемента антител, и поэтому они не могут быть выявлены в комплементзависимой реакции (в лимфоцитотоксическом тесте), однако в организме реципиента способны оказать разрушительное действие на трансплантат;
- сенсibilизация осуществляется с помощью иных антигенов (органных, а не HLA).

- Второе исключение, т. е. положительные результаты пересадки аллогенного органа при положительной кросс матч, можно объяснить существованием двух видов предрасполагающих антител; против молекул I класса (антигенов HLA-A, B, C) и II класса (антигенов HLA-DR, DP, DQ). Как известно, молекулы I класса системы HLA экспрессированы на всех клетках организма, следовательно и в аллотрансплантате, в том числе на так называемых лейкоцитах-пассажирах донорского происхождения. Высокие титры предрасполагающих антител к HLA-A, B, C детерминантам всегда осуществляют цитотоксический эффект по механизму комплементзависимого лизиса, т. е. такие предрасполагающие антитела агрессивны и разрушают трансплантат. Обычно они определяются при температуре 37°C в лимфотоксическом тесте с T-лимфоцитами, на которых представлены молекулы I класса, и называются тепловыми анти-T-антителами.

Анти-Т и анти-В антитела:

- Антитела, направленные против молекул II класса главного комплекса гистосовместимости, не являются цитотоксическими. Их рассматривают как блокирующие антитела, которые экранируют (покрывают) DR-антигены на клетках трансплантата, предотвращая иммунологическое распознавание. Эти предсуществующие антитела определяются при температуре 8-10 °С в лимфотоксическом тесте с В-лимфоцитами, на которых представлены молекулы II класса системы HLA и называются *Холодовыми анти-В-антителами*.

- Таким образом, перекрестную пробу необходимо проводить параллельно со взвесями лимфоцитов, обогащенных Т- и В-клетками при разных температурах согласно двум видам предсуществующих антител: *холодовых и тепловых*. Следует еще раз подчеркнуть, что именно холодовые анти-В-антитела, которые направлены к DR-антигенам, обеспечивают феномен усиления выживания трансплантата, характеризующийся большей продолжительностью выживания пересаженного органа. Тепловые же анти-Т-антитела направлены к HLA-A, B, C антигенам и оказывают на клетки трансплантата цитотоксический эффект, приводя к сверхострому отторжению.

- Для более тщательной селекции пары донор – реципиент необходимо выявить **пресенсибилизацию реципиента к антигенам донора**, которые не относятся к HLA-системе, в особенности к антигенам клеток эндотелия сосудов. Наличие у реципиента антиэндотелиальных антител часто является причиной сверхострого либо ускоренного криза отторжения. Именно поэтому целесообразно выявление таких антител до пересадки. Для этой цели используется специальная панель типизирующих сывороток. Опасность, связанная с наличием антител против эндотелия сосудов аллогенной почки, обусловлена тем, что антигены сосудистого эндотелия, которые не относятся к HLA-системе, специфичны, высокоиммуногенны и способны индуцировать реакцию отторжения.

Исходный иммунный статус реципиента:

- В рамках селекции пары донор – реципиент также исследуют *исходный иммунный статус реципиента*, который, как правило, влияет на течение посттрансплантационного периода. Для полной характеристики исходного иммунного статуса в обязательном порядке проводится *иммунограмма*. Из показателей системного иммунитета существенное значение имеет абсолютное количество Т-хелперов и Т-супрессоров/киллеров, а также их количественное соотношение – показатель ИРИ (иммуно-регуляторный индекс).

Иммунограмма

Название теста	Результат		Референсные значения	
	Абсолютный	Относительный, %	Абсолютные числа	Относительные числа, %
Т-лимфоциты CD3	1,996 10 ⁹ /л	72	1,0-2,4	68-80
Т-хелперы CD4	1,201 10 ⁹ /л	43	0,6-1,7	33-50
Т-супрессоры CD8	0,977 10 ⁹ /л	35	0,3-1,0	16-39
В-лимфоциты CD19	0,558 10 ⁹ /л	20	0,04-0,4	5-22
Total NK CD16/CD56	0,251 10 ⁹ /л	9	0,045-0,7	5-25
Ratio CD4/CD8	1,23		1,5 - 2	-

Иммунограмма

Название теста	Результат	Референсные значения
Фагоцитоз	54 %	40 - 80
Фагоцитарное число	4	4 - 9
Иммуноглобулин А	324 мг/дл	70 - 400
Иммуноглобулин М	66 мг/дл	40 - 230
Иммуноглобулин G	13,15 г/л	7 - 16
С3 компонент комплемента	1,23 г/л	0,9 - 1,8
С4 компонент комплемента	0,33 г/л	0,1 - 0,4
ЦИК (циркулирующие иммунные комплексы)	<2 ммоль/л	0,0 - 20,0

Биохимический анализ крови

Название теста	Результат	Референсные значения
СРБ (ультрачувствительный)	2,91 мг/л	0 - 5

Заключение:

- ***Итак, для селекции пары донор-реципиент необходимо определить:***

- 1) Степень гистосовместимости, т.е. HLA-фенотип донора и реципиента;
- 2) Разнотемпературные предсуществующие антитела у реципиента к антигенам системы HLA донора (анти-Т и анти-В антитела);
- 3) Антиэндотелиальные антитела у реципиента к антигенам донора;
- 4) Исходный иммунный статус реципиента.

Список использованной литературы:

1. Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б., Безопасное переливание крови: Руководство для врачей.- СПб.: Питер, 2000.- 320 с.;
2. Калеко С. П., Серебряная Н. Б., Игнатович Г. П. и др. Аллосенсибилизация при гемокомпонентной терапии и оптимизация подбора гистосовместимых пар "донор-реципиент" в военных лечебных учреждениях/ Методич. рекомендации.- С.-Петербург, 1994.- 16 с.;
3. А. Ройт, Дж. Брюсстофф, Д. Мейл. Иммунология- М.: Мир, 2000;
4. Иммунология в 3 томах / Под. ред. У. Пола.- М.:Мир, 1988;
5. В. Г. Галактионов. Иммунология- М.: Изд. МГУ, 1998;
6. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature 1975.