



**ВВЕДЕНИЕ В  
КЛИНИЧЕСКУЮ  
ИММУНОЛОГИЮ.  
ТРАНСПЛАНТАЦИОН  
НАЯ ИММУНОЛОГИЯ**



# ПЛАН ЛЕКЦИИ

1. Клиническая иммунология: определение, предмет и задачи
2. Трансплантационная иммунология.
3. Механизмы трансплантационного иммунитета.
4. Иммунные реакции на несовместимые ткани.  
Механизмы отторжения трансплантата.
5. Пересадки органов и тканей в клинике. Подходы к преодолению трансплантационной реакции.

# **КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ**

**Раздел медицины,  
использующий знания об  
иммунной системе для  
обеспечения адекватной  
жизнедеятельности  
организма**

# **ОБОСНОВАНИЕ ВЫДЕЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ В ОТДЕЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ МЕДИЦИНЫ**

- 1. Нарработка большого количества иммунных тестов и методов иммунологического обследования, способствующих лучшей и ранней диагностике заболеваний, контролю эффективности их лечения.**
- 2. Расширение знаний о роли иммунных механизмов в развитии заболеваний и возможности влияния на систему иммунитета, что значительно изменяет течение этих заболеваний**

# **ОБОСНОВАНИЕ ВЫДЕЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ В ОТДЕЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ МЕДИЦИНЫ**

**3. Быстрое увеличение уровня выявления больных с иммунной недостаточностью разного генеза.**

**4. Выявление заболеваний, связанных с иммунными нарушениями на ранних этапах становления иммунной системы для своевременной иммунокоррекции и иммунореабилитации.**

**5. Активное развитие иммунореабилитации и появление новых методов, основанных на современных представлениях о функционировании иммунной системы.**

**6. Расширение возможностей терапевтического воздействия на иммунную систему часто и длительно болеющих детей с целью уменьшения их**

# **ПРЕДМЕТ ИЗУЧЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ**

**заболевания, связанные с  
дисфункциями иммунной  
системы**

**и**

**заболевания, в которых  
иммунным реакциям  
принадлежит главенствующая  
роль**

# **ЗАДАЧИ КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ**

- 1. Обследование, диагностика и лечение больных с заболеваниями или патологическими процессами, развивающимися в результате нарушений иммунных механизмов**
- 2. Обследование, диагностика и лечение больных, у которых главной частью терапии или профилактики являются иммунологические манипуляции**

# **РАЗДЕЛЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ**

- 1. ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ  
ИММУНОЛОГИЯ**
- 2. ЛЕЧЕБНАЯ ИММУНОЛОГИЯ**
- 3. ТРАНСПЛАНТАЦИОННАЯ  
ИММУНОЛОГИЯ**
- 4. ИММУНОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИИ**

# ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

1. СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКА (ВАКЦИНАЦИЯ) – ПРОФИЛАКТИКА ОТНОСИТЕЛЬНО НЕБОЛЬШОГО КОЛИЧЕСТВА ЭТИОЛОГИЧЕСКИ КОНКРЕТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
2. НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКА (ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ИММУНОКОРРЕКЦИЯ) – ПРОФИЛАКТИКА ЭТИОЛОГИЧЕСКИ НЕКОНКРЕТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОРВИ) ИЛИ В СИТУАЦИИ, КОГДА СУММАРНОЕ КОЛИЧЕСТВО АНТИГЕНОВ ТАК ВЕЛИКО, ЧТО БЕССМЫСЛЕННО ВАКЦИНИРОВАТЬ ПРОТИВ КАЖДОГО ИЗ НИХ (ЭКОЛОГИЧЕСКОЕ НЕБЛАГОПОЛУЧИЕ)

# ЛЕЧЕБНАЯ ИММУНОЛОГИЯ

1. ИММУННАЯ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
2. ИММУНОПАТОЛОГИЯ
3. СОЧЕТАННЫЙ ПРОЦЕСС

# ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

- а) экзоантигенная – связанная с повреждающей инициативой экзоантигенов (острые или хронические воспалительные процессы)
- б) эндоантигенная – при которой инициация развития патологии принадлежит эндоантигенам (опухолевые и склеротические процессы)
- в) смешанная – когда экзогенная антигенная инициатива может вызвать эндогенную антигенную агрессию (вирус Эпштейна-Барра и лимфома Беркитта)

# ИММУНОПАТОЛОГИЯ

*ИЗВРАЩЕНИЕ ФУНКЦИЙ КОМПОНЕНТОВ  
ИЛИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ЦЕЛОМ*

1. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
2. АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

# СОЧЕТАННЫЙ ПРОЦЕСС

- 1. ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ СИНДРОМ**
- 2. ИММУНОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**
- 3. ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЕ ПРОЦЕССЫ**



# **ТРАНСПЛАНТАЦИОН НАЯ ИММУНОЛОГИЯ**

**РАЗДЕЛ КЛИНИЧЕСКОЙ  
ИММУНОЛОГИИ, ИЗУЧАЮЩИЙ  
МЕХАНИЗМЫ  
ТРАНСПЛАНТАЦИИ ТКАНЕЙ И  
ОРГАНОВ**



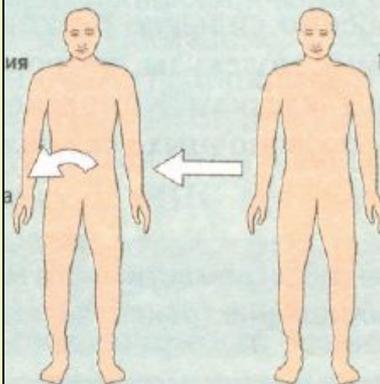
# ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ

**ЭТО ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ,  
РАЗВИВАЕМЫЕ ОРГАНИЗМОМ –  
РЕЦИПИЕНТОМ ПРОТИВ АНТИГЕНОВ  
ПЕРЕСАЖЕННОЙ ТКАНИ ИЛИ ОРГАНА**

***В КЛИНИКЕ РЕАЛИЗАЦИЯ  
ТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ИММУНИТЕТА  
ПРОЯВЛЯЕТСЯ РЕАКЦИЕЙ ОТТОРЖЕНИЯ  
ТРАНСПЛАНТАТА***

### Аутотрансплантация

Пересадка ткани из одной части тела в другую, например с туловища на руку

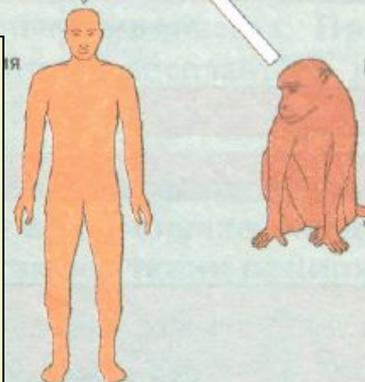


### Изотрансплантация

Генетически идентичный донор и реципиент, (однойцовые близнецы или животные одной инбредной линии)

### Аллотрансплантация

Донор и реципиент – разные особи одного вида



### Ксенотрансплантация

Донор и реципиент – особи разных видов, например обезьяна и человек

Судьба трансплантата - приживление или отторжение - определяется генетическими различиями между донором и реципиентом. Ауто- и изотрансплантаты обычно приживляются, тогда как алло- и ксенотрансплантаты отторгаются

# Пересадка органов и тканей в историческом аспекте

1. Иммунологическая природа отторжения чужеродных трансплантатов была доказана в 40-е годы XX века в серии экспериментов Р. Medawar, который продемонстрировал возможность развития сенсибилизации и вторичного ответа, а также роль сенсибилизированных лимфоцитов в качестве ключевых факторов отторжения.
2. Убедительные доказательства связи трансплантационного иммунитета с лимфоцитами были получены в опытах E.N. Mitchison по переносу состояния сенсибилизации к аллогенным тканям с лимфоцитами из лимфатических узлов.

# Пересадка органов и тканей в историческом аспекте

3. С использованием генетически чистых линий мышей были связаны основные успехи в анализе генетической детерминации и механизмах трансплантационного иммунитета.

4. Важный прорыв произошел после открытия и изучения системы ГКГС.

5. В связи с пересадками тканей мышей с использованием чистых линий и их гибридов G.D.Shell сформулировал генетические законы трансплантации.

# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

1. При пересадки тканей внутри линии ткани приживаются, а при пересадках между линиями – отторгаются
2. Ткани от гибридов F<sub>1</sub>, пересаженные животным обеих родительских линий, не приживаются, тогда как пересадка тканей в обратном «направлении» не вызывает реакции отторжения (т.е. факторы, обуславливающие несовместимость тканей, наследуются кодоминантно)

## Реакция «хозяин против трансплантат»

Донор	Реципиент	Результат
1 A	A	Приживление
2 B	A	Отторжение
3 B	A x B	Приживление
4 A x B	B	Отторжение

При реципрокной трансплантации кожи у генетически идентичных животных трансплантаты приживляются. Если животные генетически неидентичны, происходит % отторжение трансплантатов, скорость которого зависит от степени генетических различий.

Так, у сингенных донора и реципиента, совместимых по комплексу МНС, реципрокная трансплантация дает положительный результат (1). При различиях по МНС трансплантаты отторгаются (2). Способность трансплантата к приживлению определяется общностью антигенов гистосовместимости донора и реципиента. Примером может служить пересадка кожи мышей родительской линии В реципиентам (Ах В)F1, т. е. (В → F1) (3) и, наоборот, F1 → В (4). При различиях по другим локусам гистосовместимости (не-МНС) отторжение также происходит, но гораздо медленнее.

# **Механизмы трансплантационного иммунитета**

**существует много генетических локусов, обуславливающих гистосовместимость, но только с одним локусом МНС (II класса) связано развитие сильной трансплантационной реакции, приводящей к отторжению подсаженных тканей в течение 2 недель.**

**При этом отторжение невозможно предотвратить и подавить иммунодепрессивными воздействиями.**

**Это связано с развитием Th1-зависимого иммунного ответа**

# **Механизмы трансплантационного иммунитета**

**Иммунный ответ на трансплантат обусловлен распознаванием антигенов HLA донора лимфоцитами реципиента.**

**Это вызывает активацию Т-хелперов, которые, в свою очередь, стимулируют пролиферацию В-лимфоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов.**

# **ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА**

- 1. СВЕРХОСТРОЕ (в первые часы после пересадки)**
- 2. ОСТРОЕ (в течение первых 2 – 3 недель)**
- 3. ХРОНИЧЕСКОЕ (спустя месяцы, годы)**

# **ПАТОГЕНЕЗ СВЕРХОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА**

- 1. Развивается при наличии в организме донора ПРЕДСУЩЕСТВУЮЩИХ АНТИТЕЛ – иммуноглобулинов против некоторых «чужих» разновидностей молекул гистосовместимости. Наличие таких антител свидетельствует о том, что данный организм уже встречался с чужеродными клетками представителя того же биологического вида: после переливания препаратов крови или беременности.**
- 2. Циркулирующие предсуществующие антитела практически немедленно связываются с соответствующими молекулами гистосовместимости трансплантата, что приводит к активации комплемента по классическому пути и оказанием повреждающего действия МАК на эндотелий, а также способствует развитию острого воспаления.**

# ПАТОГЕНЕЗ СВЕРХОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

Комплексы, состоящие из антигенов трансплантата и антител реципиента, активируют свертывание крови и приводят к тромбозу сосудов трансплантата.

- сверхострое отторжение трансплантата является результатом реализации иммунологической памяти
- В первые часы после трансплантации еще отсутствует надежный медикаментозный иммуносупрессивный фон

# ПРЕДСУЩЕСТВУЮЩИЕ АНТИТЕЛА

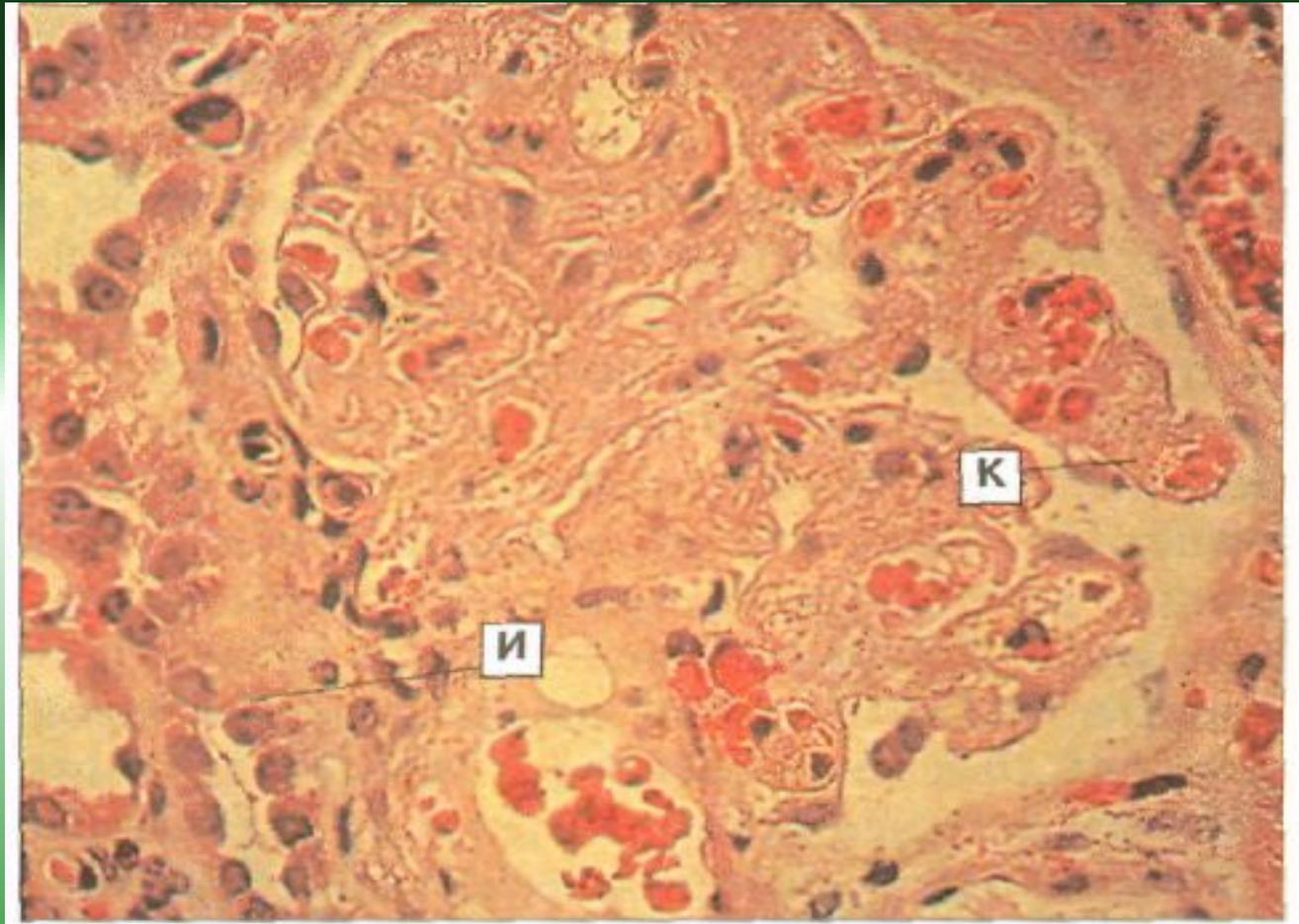
- ✓ при пересадке тканей обязательно исследуют наличие предсуществующих антител в организме реципиента к основными разновидностям молекул гистосовместимости донора.
- ✓ При обнаружении таких антител пересадка тканей данного донора противопоказана
- ✓ Наиболее опасными считаются тепловые антитела (лабораторно определяются при  $T=37^{\circ}\text{C}$ ) – направлены против HLA I класса Т-лф
- ✓ Холодовые антитела ( $T=8^{\circ}\text{C}$ ) направлены против HLA II класса В-лф и наделены блокирующими свойствами (это хороший прогностический признак при трансплантации)

# **ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА**

- 1. Первичным механизмом распознавания является антигенная презентация иммуногенных пептидов трансплантата дендритными клетками пересаженного органа, либо дендритными клетками организма-реципиента**
- 2. Второй механизм связан с деятельностью естественных киллеров, которые уничтожают клетки трансплантата, т.к. они не содержат молекул HLA I класса реципиента.**
- 3. После антигенной презентации происходит созревание и размножение Т-хелперов 1 типа, несущих специфические рецепторы к антигенам трансплантата.**
- 4. Накапливаются Т-цитотоксические лимфоциты, которые атакуют клетки трансплантата, уничтожая их путем апоптоза**

# **ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА**

- 6. Цитокины Th1 (ФНО $\alpha$  и ФНО $\beta$ ) оказывают прямое повреждающее действие на трансплантат.**
- 7. ИФН $\gamma$  повышает функциональную активность НК и макрофагов, что способствует армириванию этих клеток**
- 8. Все это обеспечивает разворачивание реакций антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности**



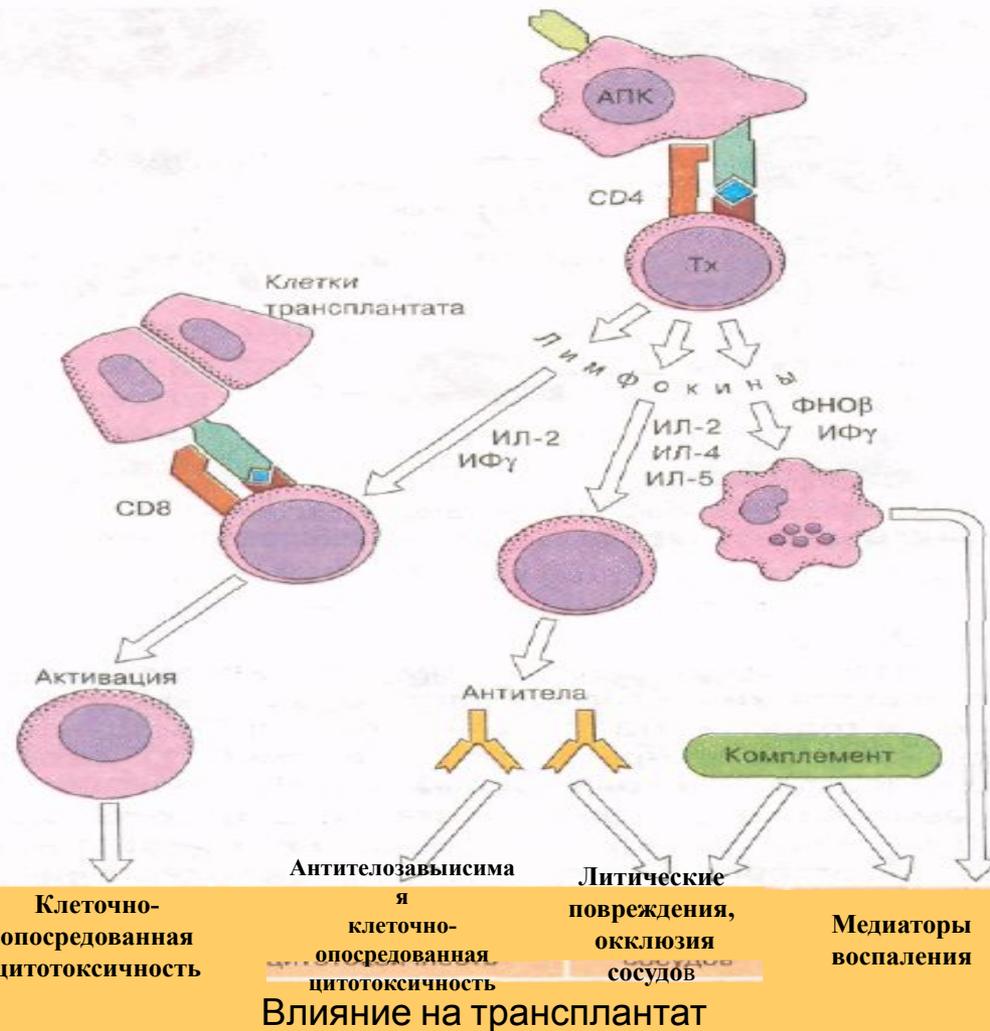
## Гистологическая картина острого отторжения трансплантированной почки - I.

Скопления малых лимфоцитов и других клеток в интерстициальной ткани трансплантата. Такая инфильтрация (И) характерна для острого отторжения и возникает до появления каких-либо клинических признаков. (К - клубочек.) Окраска гематоксилином и эозином, х 200.

# **ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОГО ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА**

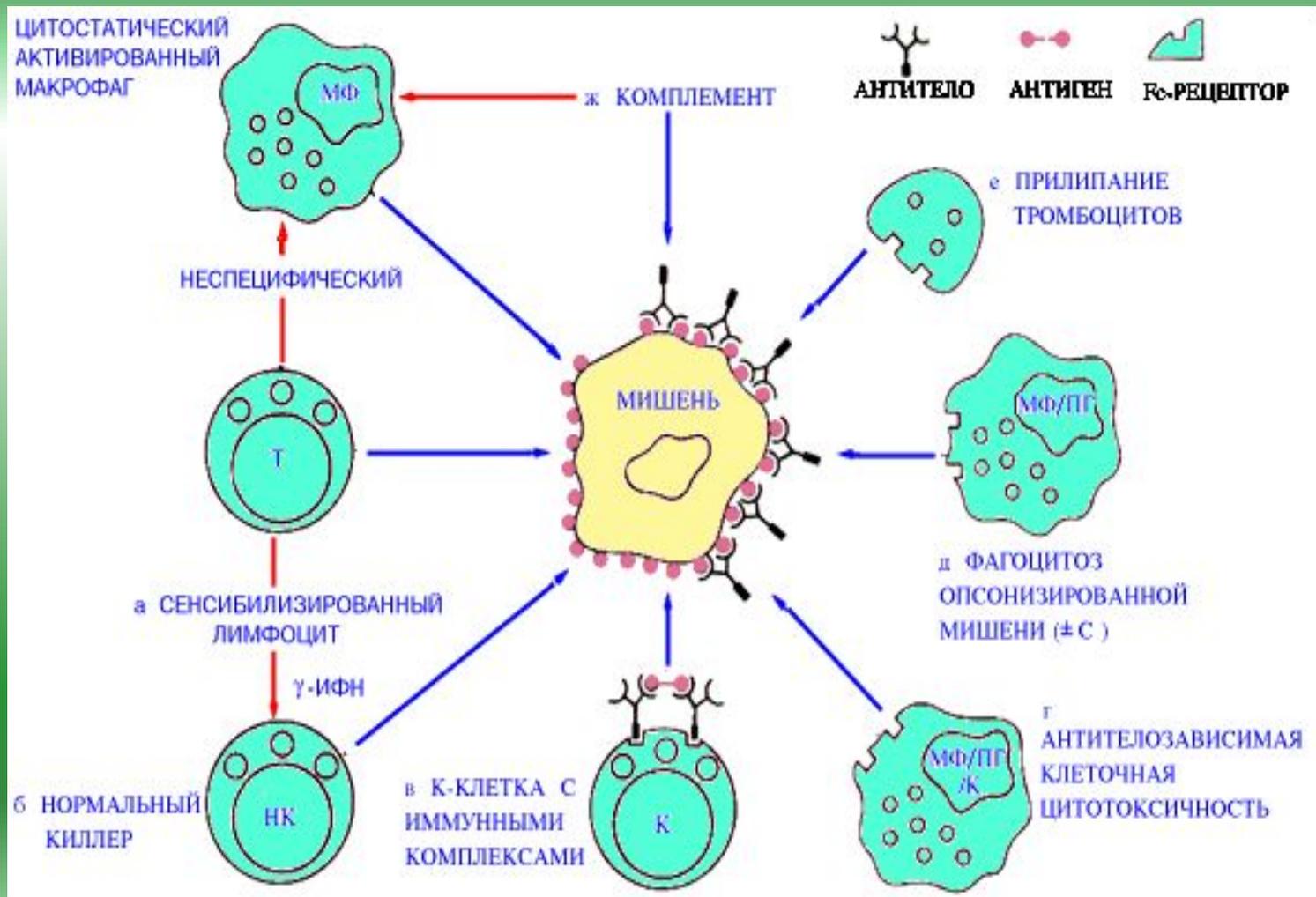
- 1. Развивается в случае, когда проводимая иммуносупрессивная терапия предотвращает реализацию клеточных механизмов острого воспаления**
- 2. Главную роль играют специфические антитела, которые распознают антигены эндотелия трансплантата и вызывают активацию факторов врожденного иммунитета (комплемента)**
- 3. Это приводит к прямому повреждающему эффекту (комплемент-опосредованная цитотоксичность)**
- 4. Хронический воспалительный процесс развивается и за счет высвобождения анафилотоксинов, хемоаттрактантов, кининов, свободных радикалов, медиаторов воспаления**
- 5. Происходит постепенное склерозирование**

# Иммунологические компоненты отторжения



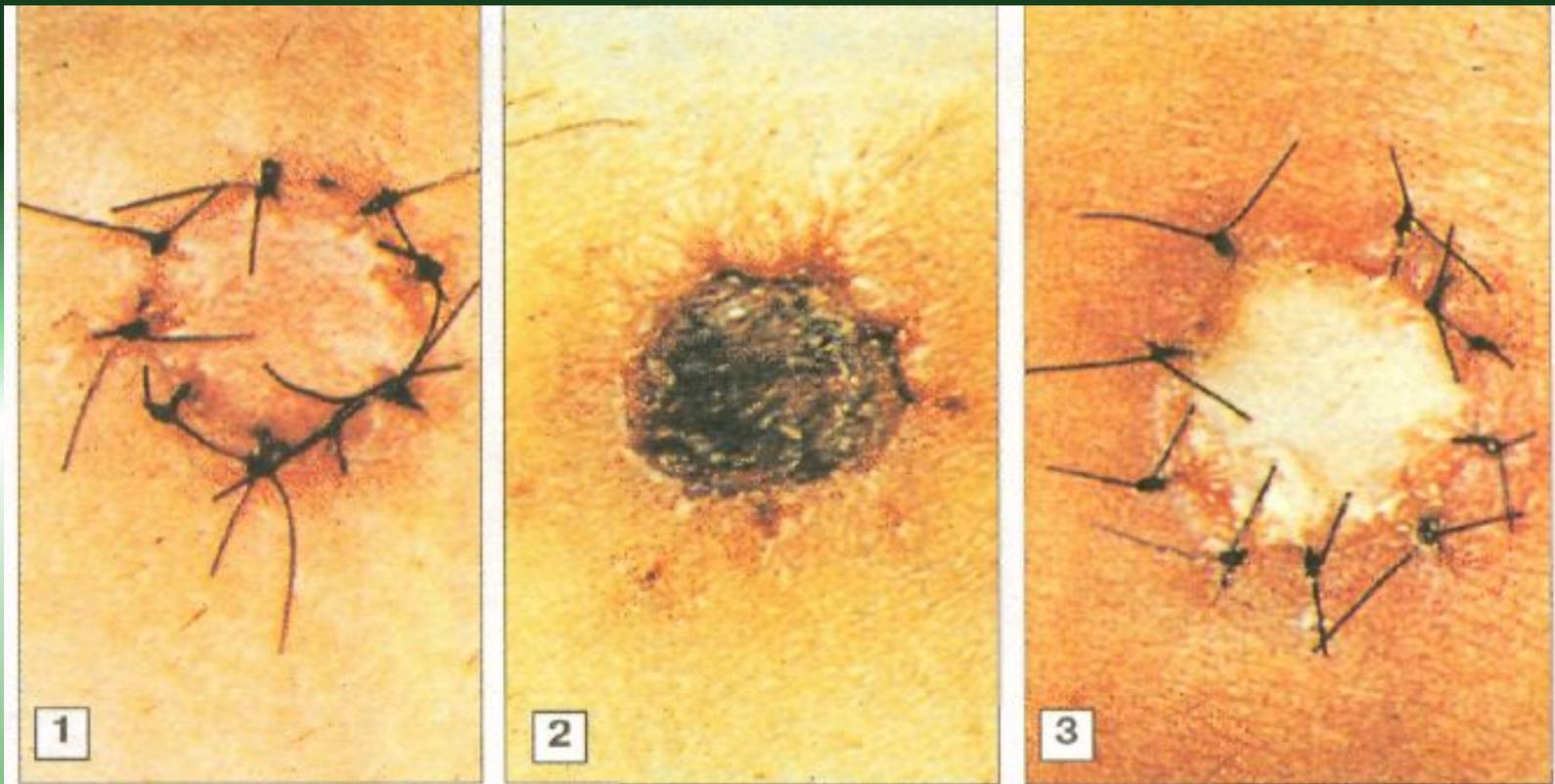
Активированные АПК Тх-клетки выделяют цитокины, из которых ИЛ-2 и ИФУ необходимы для активации Тс-клеток, ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-5 - В-клеток, а ФНО $\alpha$  (лимфотоксин) в сочетании с ИФУ действует как фактор активации макрофагов (ФАМ). Эти клетки вызывают специфические клеточно- и антителоопосредованные реакции или неспецифические воспалительные процессы, которые вызывают отторжение трансплантата.

# МЕХАНИЗМЫ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА



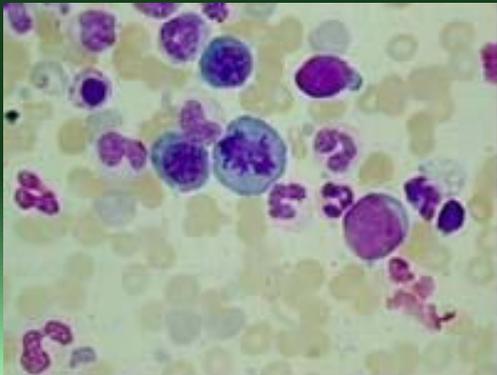
# ВТОРИЧНАЯ РЕАКЦИЯ ОТТОРЖЕНИЯ

- Реакцию на повторную подсадку ткани от того же донора называют second-set («второй заход»)
- Основное отличие заключается в отсутствие продолжительной индуктивной фазы с установлением кровоснабжения трансплантата
- При вторичной реакции отторжения, как правило, кровоснабжение не устанавливается, образуется «бледный трансплантат»
- Эти сосудистые реакции связывают с действием цитокинов, освобождаемых



## **Характер отторжения трансплантата зависит от развития иммунологической памяти.**

Аллотрансплантат кожи человека спустя 5 сут после пересадки (1) полностью васкуляризован и клетки делятся, однако через 12 сут (2) он целиком разрушается. Второй ("second-set") трансплантат того же донора (здесь на 7 сут после пересадки) не васкуляризуется и быстро разрушается (3). Это свидетельствует о формировании иммунологической памяти в результате сенсibilизации антигенами первого трансплантата.



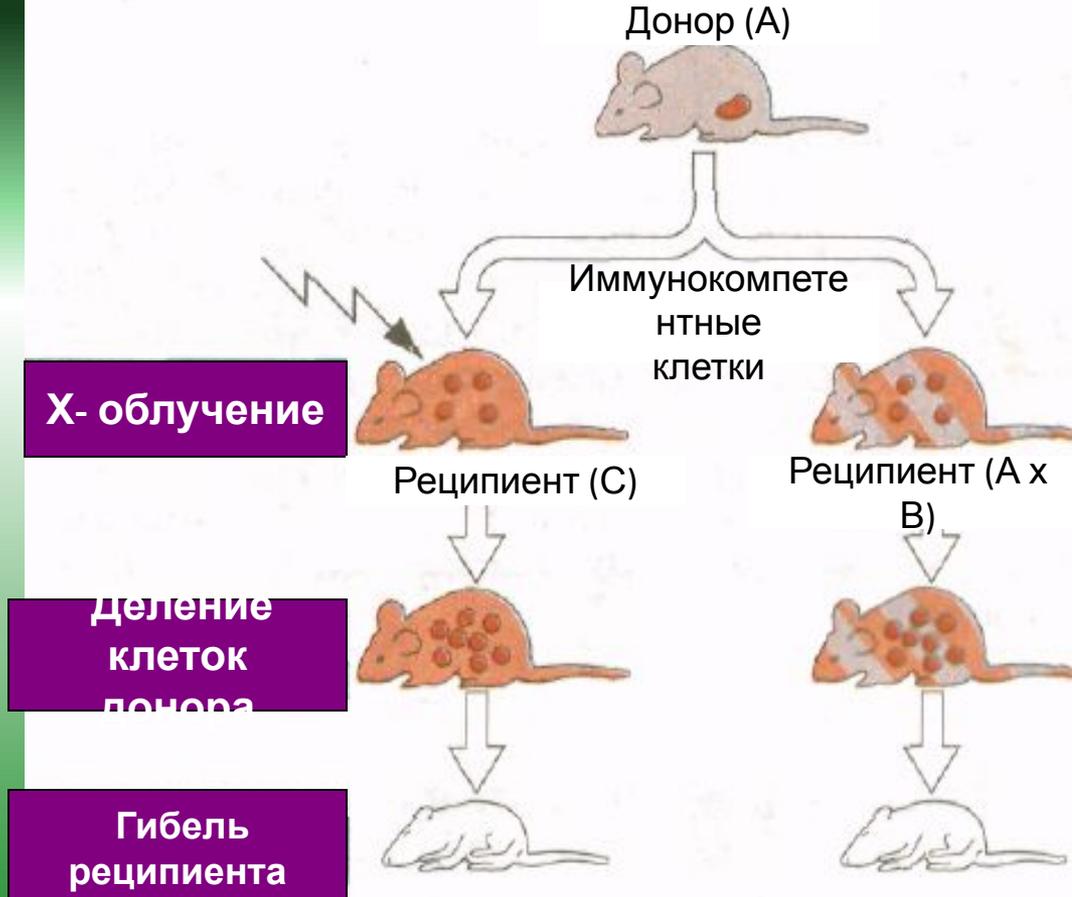
# ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

- Занимает обособленное место в практике трансплантации
- Осуществляется в форме инфузии суспензированной ткани, а не подсадки солидной ткани
- Мобилизируются иные иммунологические механизмы
- Существует опасность иммунологической агрессии со стороны подсаженной ткани – развитие реакции «трансплантат против

# **«ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»**

**Ткани трансплантатов содержат иммунокомпетентные и антигенпредставляющие клетки («клетки-пассажиры»), которые могут опосредовать иммунную агрессию против антигенов организма - реципиента**

## Реакция «трансплантат против хозяина»



Иммунокомпетентные клетки донора А введены реципиенту С, предварительно подвергнутому иммуносупрессивной обработке (Х-облучение), или нормальному реципиенту (А х В)F1. Организм облученного реципиента С не способен отторгнуть клетки А, а животные F1 полностью толерантны к клеткам родительской линии А. В обоих случаях клетки донора А распознают чужеродные антигены реципиентов В или С. Они делятся, реагируют на тканевые антигены реципиента и привлекают большое число клеток хозяина в область воспаления. Очень часто этот процесс ведет к гибели реципиента

# **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА РТПХ**

- Проявляется у мышей через 7 – 10 дней , у человека на второй декаде после подсадки клеток (вторичная болезнь)
- Происходит увеличение селезенки (при введении клеток внутривенно) или регионарных л/узлов (при введении клеток в стопу)
- Системная острая РТПХ может закончиться летально из-за анемии, поражения почек, кахексии и инфекции
- Хроническая РТПХ проявляется поражением кожи (дерматит, облысение, язвы) и кишечника (энтерит, колит), нарушением гемопоэза,

# ПОДХОДЫ К ПРЕОДОЛЕНИЮ ТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ РЕАКЦИИ

- ПОДБОР ДОНОРОВ ТРАНСПЛАНТАТОВ ПО ПРИНЦИПУ МАКСИМАЛЬНОГО СООТВЕТСТВИЯ ПО НАБОРУ МОЛЕКУЛ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ ОРГАНИЗМУ-РЕЦИПИЕНТУ (особенно по локусам А, В, С и DR)

- ИММУНОСУПРЕССИЯ

использование цитостатиков

(азатиоприна, сандимуна и др.) и

кортикостероидов

# Индекс гистосовместимости

- 25% - если донор и реципиент содержат одинаковые молекулы HLA одного локуса
- 50% - два одинаковых локуса HLA
- 75% - три одинаковых локуса HLA
- 100% - четыре одинаковых локуса HLA

# РЕЗЮМЕ

- Не существует каких-либо специфических механизмов трансплантационного иммунитета, так как пересадка органов и тканей в естественных условиях невозможна
- Основная проблема трансплантационного иммунитета состоит в низком представительстве механизмов врожденного иммунитета в связи с невозможностью их прямой активации, т.к. аллогенный трансплантат лишен патогенсвязанных молекулярных шаблонов и опсопинов (за исключением

# **ЭФФЕКТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ИММУНИТЕТА**

- 1. Прямое действие цитотоксических Т-лф**
- 2. Прямое действие Th1 типа**
- 3. Комплемент-опосредованная цитотоксичность**
- 4. Антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность**
- 5. Фагоцитоз клеток-мишеней, нагруженных антителами и опсоинами**
- 6. Прямое действие естественных киллеров**