

# Основи трансплантаційного імунітету. Імунологія репродукції.



Городецький В.Є.

# Актуальність теми



За останнє десятиліття у розвинених країнах світу був досягнутий значний прогрес в області трансплантації клітин, тканин і органів. Трансплантологія сьогодні - це найбільш розвинений і високотехнологічний напрям охорони здоров'я. Немає такої області медицини, де *вона* не застосовується: кардіологія, гепатологія, онкологія, травматологія, офтальмологія, дерматологія тощо.

# Актуальність теми



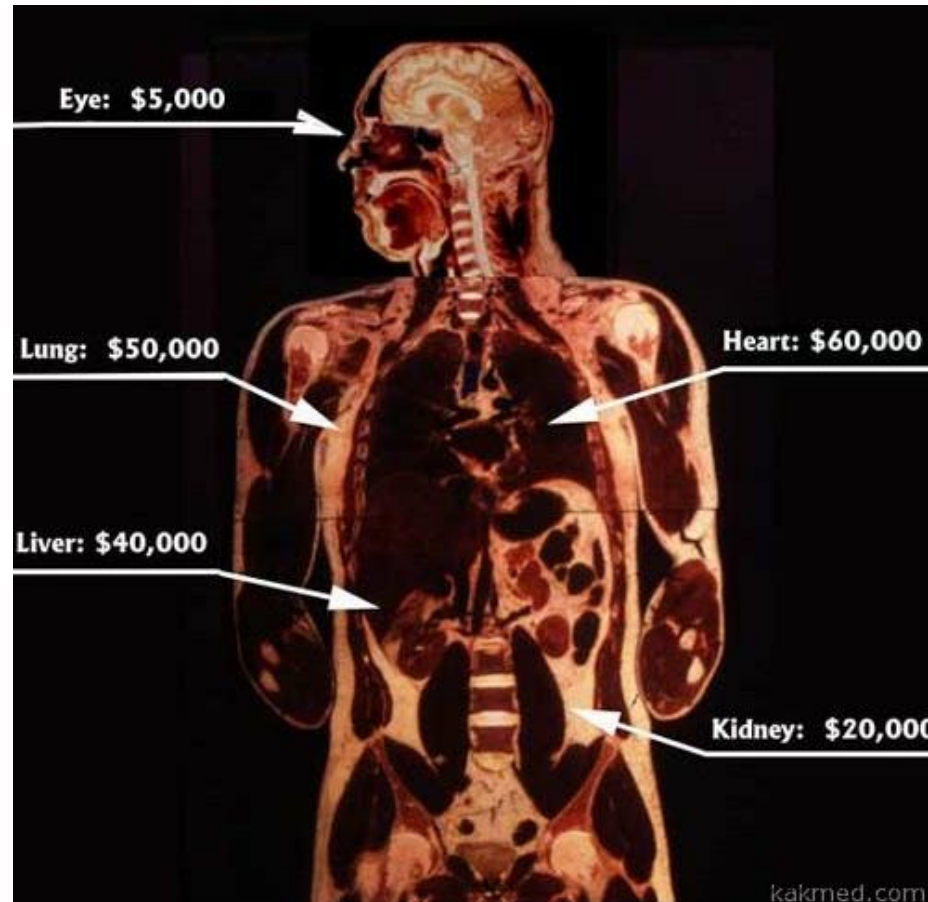
**Проблема трансплантації вимагає ретельного вивчення медичних, юридичних, соціальних і етичних аспектів.**

Відповідно до ст. 8 Закону України «Про трансплантацію органів і інших анатомічних матеріалів людини», діяльність, пов'язану з трансплантацією, можуть здійснювати акредитовані у встановленому законодавством України порядку державні і комунальні установи охорони здоров'я і державні наукові установи згідно переліку, затвердженому Кабінетом Міністрів України (Постанова Кабінету Міністрів України від 24.04.2000 р. №695 «Деякі питання реалізації Закону України «Про трансплантацію органів і інших анатомічних матеріалів людини»).

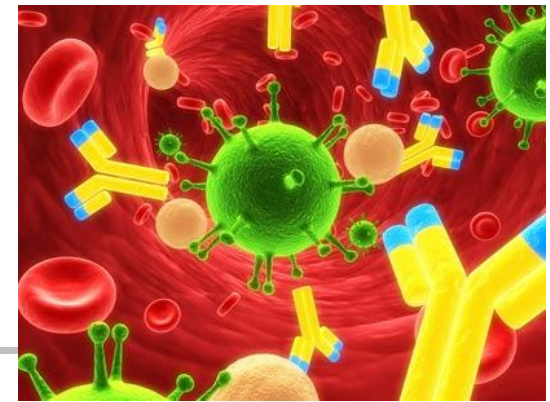
# “Чорна” трансплантологія



# “Чорна” трансплантологія



# Антигени HLA і типування тканин



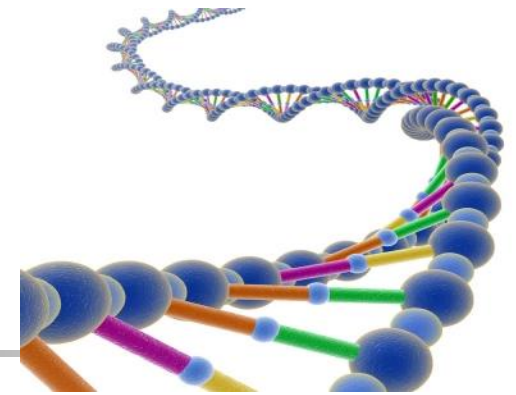
- Тканини, які є антигенно-ідентичними, називаються гістосумісними, вони не індукують імунні реакції відторгнення. Тканини, які володіють істотними антигенними відмінностями, називаються гістонесумісними. Вони генерують реакції відторгнення.
- Антигени, що визначають гістосумісність, заковані в більш ніж 40 різних локусах. Локуси, що індукують найбільш сильні імунні реакції, виділено в головному комплексі гістосумісності (ГКГ). Ця система у людини отримала назву HLA-системи.

# Антигени HLA і типування тканин



- Останнім часом разом з трансплантацією кісткового мозку, нирки, печінки і серця почали застосовувати трансплантацію тонкої кишки, частки і сегментів печінки, легені, кісток, підшлункової залози і клітин панкреатичних острівців, а також інших органів і тканин.
- **Найбільш вивчені антигени людини, з якими пов'язана імунна відповідь на трансплантат, це антигени HLA (Human Leukocyte Antygen - HLA).**

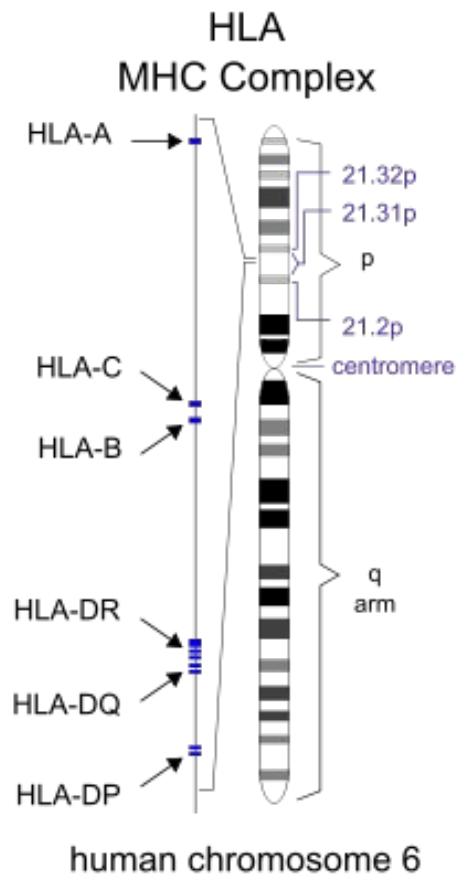
# Головний комплекс гістосумісності (*major histocompatibility complex - MHC*)



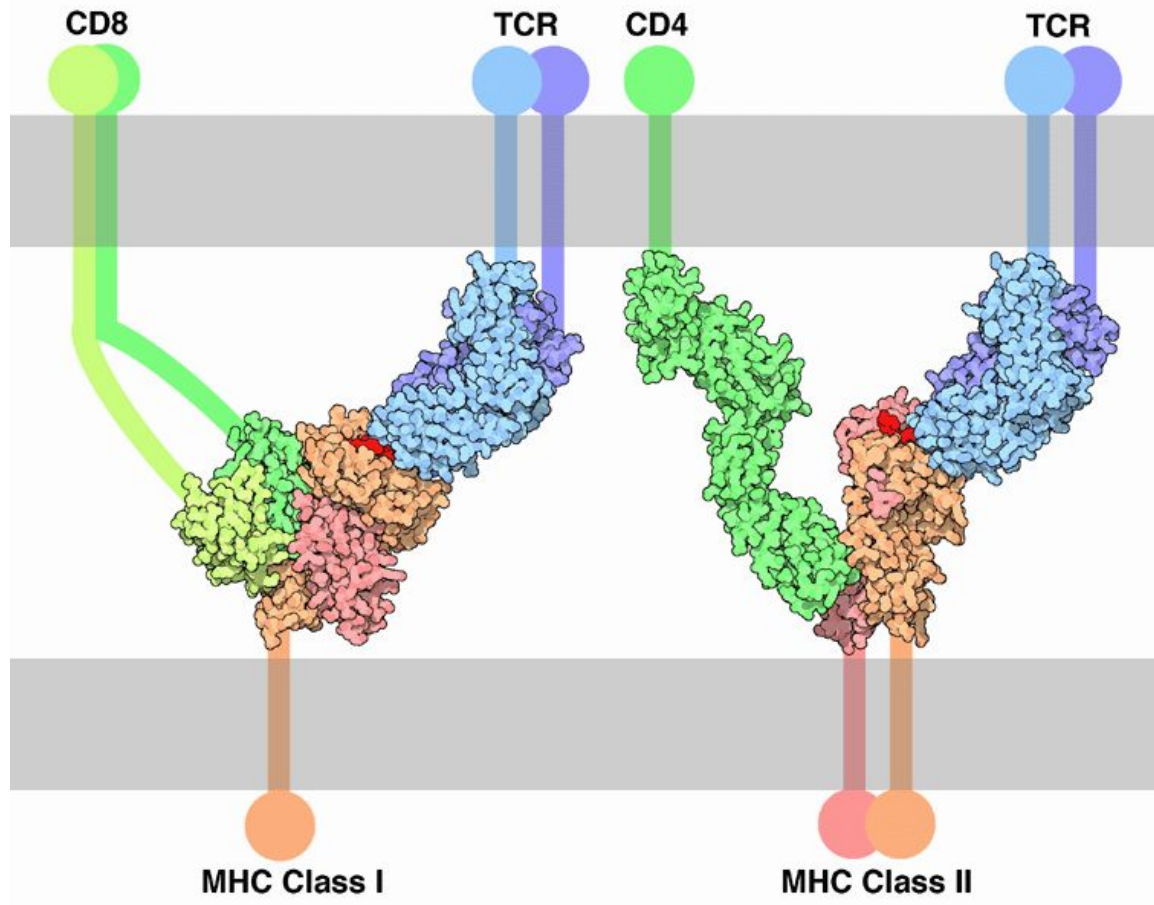
- Антигенами HLA (MHC) є глікопротеїди, що знаходяться на поверхні клітин і кодовані групою тісно зчеплених генів 6-ої хромосоми.
- Виділяють два класи антигенів HLA (MHC). До класу I відносяться антигени A, B і C, а до класу II - антигени DR, DP і DQ.
- ***Антигени HLA (MHC) грають найважливішу роль у регуляції імунної відповіді на чужорідні антигени і самі є сильними антигенами.***



# Головний комплекс гістосумісності (*major histocompatibility complex - MHC*)



# Головний комплекс гістосумісності (*major histocompatibility complex - MHC*)

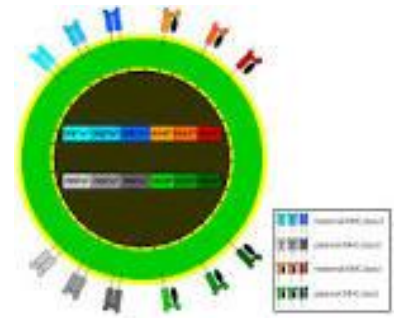


# Механізми трансплантаційного імунітету



- Імунна відповідь на трансплантат обумовлена, у першу чергу, розпізнаванням антигенів HLA (MHC) донора, розташованих на поверхні мембран пересадженого органу, лімфоцитами реципієнта.
- Це викликає активацію Т-хелперів (Th 1, 2), які, у свою чергу, стимулюють проліферацію цитотоксичних Т-лімфоцитів і В-лімфоцитів.
- Антитіла до чужорідних антигенів HLA можуть бути присутніми у сироватці реципієнта і до трансплантації. їх виявлення свідчить про попередню імунізацію антигенами HLA. Вона можлива при переливанні цілісної крові і під час вагітності.

# Механізми трансплантаційного імунітету



- ***Виявлення у сироватці реципієнта антитіл до антигенів HLA донора свідчить про високий ризик надгострого відторгнення трансплантату.***
- Воно обумовлене утворенням комплексів, що складаються з антигенів трансплантату і антитіл реципієнта, які активують згортання крові і призводять до тромбозу судин трансплантату.

# Механізми трансплантаційного імунітету



- Оскільки ***відторгнення трансплантату викликають чужорідні антигени HLA, кращий спосіб його профілактики - підбір донора, сумісного з реципієнтом по антигенах HLA.***
- Якщо реципієнт вже імунізований антигенами HLA, донор повинен бути повністю сумісний з реципієнтом.

## *Підбір донора.*

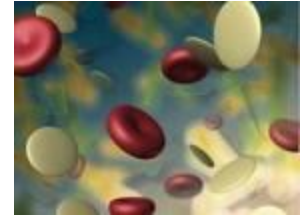


- Підібрати донора, повністю сумісного з реципієнтом по антигенах HLA, дуже складно, оскільки число комбінацій, складених більш ніж з 100 антигенів цього сімейства, надзвичайно велике.
- Вірогідність знайти повністю сумісного донора складає від 1:1000 до 1:1 000 000.
- Вірогідність підбору повністю сумісного донора серед рідних братів і сестер складає 1:4, оскільки гени HLA успадковуються за законами Менделя.

## Підбір донора.



- Знайти донора, повністю сумісного з реципієнтом за антигенами HLA, серед людей, що не є його родичами, майже неможливо, тому донорів частіше підбирають серед братів і сестер реципієнта.
- ***Середній час до відторгнення трансплантату при трансплантації від повністю сумісного за антигенами HLA родича складає 22,4 року, а при трансплантації трупного органу — 4,6 року***



# Оцінка сумісності донора і реципієнта за антигенами HLA

- Для оцінки сумісності реципієнта з передбачуваним донором:
  - 📌 визначають антигени HLA реципієнта,
  - 📌 виключають сенсibilізацію реципієнта антигенами HLA,
  - 📌 проводять пробу на індивідуальну сумісність.

Крім цього, підбирають донора, співпадаючого з реципієнтом за антигенами системи АВ0. Це особливо важливо при трансплантації нирки.






# Визначення антигенів HLA реципієнта





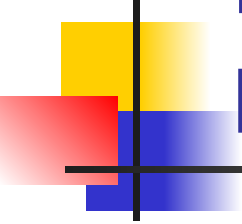
**1. Серологічні методи.** Основний серологічний метод типування антигенів HLA - *лімфоцитотоксичний тест.*

**2. Молекулярно-генетичні методи.**

-  *Аналіз поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів.*
-  *Визначення специфічних олігонуклеотидних послідовностей*
-  ПЛР

**3. Клітинні методи.**

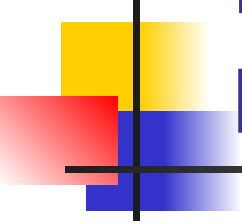
-  *Змішана культура лімфоцитів*
-  *Реакція клітинної цитотоксичності*



# **Виявлення сенсibilізації реципієнта антигенами HLA**

---

- **Антитіла до антигенів HLA з'являються після контакту клітин імунної системи реципієнта з цими антигенами, наприклад під час вагітності.**
- **Присутність у сироватці реципієнта (дитини) антитіл до антигенів HLA донора (матері) служить протипоказанням до трансплантації органу, отриманого від даного донора.**



# Виявлення сенсibilізації реципієнта антигенами HLA

---

- За допомогою серологічних методів у сироватці реципієнта можна виявити наступні антитіла:
  - 📌 **Антитіла до антигенів HLA класу I: HLA-A, HLA-B і HLA-C.**
  - 📌 **Антитіла до антигенів HLA класу II: HLA-DR, HLA-DQ і HLA-DP.**



# Проба на індивідуальну сумісність

---

- Завершальний етап підбору донора – проведення проби на індивідуальну сумісність.
- У основі проби на індивідуальну сумісність лежить лімфоцито-токсичний тест. Для цього до лімфоцитів донора додають сироватку реципієнта.
- Мета дослідження – виявити будь-які антитіла, які можуть реагувати з антигенами HLA донора і викликати надгостре відторгнення трансплантату.

# Імунологія відторгнення



Існують докази того, що відторгнення трансплантату пов'язане з дією Т-лімфоцитів, направленою безпосередньо і специфічно проти антигенів донора. Це можуть бути цитотоксичні клітини (Т-хелпери CD4 або Т-супресори CD8).

Проте на ранніх стадіях процесу відторгнення в інфільтраті присутнє значне число В-лімфоцитів, нуль-лімфоцитів, природних клітин-кілерів (NK) і макрофагів; присутні також і клітини, здатні опосередкувати антитілозалежну клітинно-опосередковану цитотоксичність (АЗКЦ).



# Імунологія відторгнення

---

Спектри клітинної і гуморальної відповіді і пошкодження трансплантату варіабельні і залежать від специфічних генетичних відмінностей між донором і реципієнтом і від ступеня передсенсibilізації.

Чим більший ступінь передсенсibilізації, тим більше ймовірно, що будуть виявлені опосередковані через антитіла ураження судин.



# Імунологія відторгнення

---

*Надгостре відторгнення трансплантату (хвилини, години).*

Обумовлене взаємодією антитіл реципієнта з антигенами HLA донора, що знаходяться на ендотелії трансплантату. Імунні комплекси, що утворилися, активують комплемент, який ушкоджує ендотелій і тромбоцити, приводячи до тромбозу судин трансплантату.



# Імунологія відторгнення

---

## *Відстрочене гуморальне відторгнення трансплантату*

▪

Розвивається через декілька днів після пересадки, необхідних для розвитку В-клітинної відповіді у реципієнтів, що мають низьку концентрацію передіснуючих антитіл.

Реакцію відторгнення можна призупинити процедурою плазмаферезу і введенням анти-CD20-антитіл (рітуксимаб).





# Імунологія відторгнення

---

## *Гостре (клітинне) відторгнення трансплантату.*

«Класична» клітинно-опосередкована реакція морфологічно характеризується лімфоїдно-клітинною інфільтрацією тканини алотрансплантату. Вимагає імуносупресії.



# Імунологія відторгнення

---

## *Хронічне відторгнення трансплантату.*

Характеризується повільним розвитком, реалізується за рахунок механізмів, пов'язаних з активацією Т-хелперів 1-го типу, обумовлене появою в організмі реципієнта цитотоксичних Т-лімфоцитів, спрямованих проти антигенів донорського органу.

# Імунологічні дослідження після трансплантації



## Посттрансплантаційний моніторинг:

1. Діагностика реакції відторгнення.
2. Контроль адекватності та ефективності імуносупресії.
3. Діагностика інфекційних ускладнень.



# Імунологічні дослідження після трансплантації

---

*Діагностика відторгнення трансплантату* проводиться регулярно у всіх хворих, що перенесли трансплантацію.

Єдиним надійним методом діагностики відторгнення трансплантата є його біопсія, яку проводять не рідше, ніж 1 раз на рік.



## Імунологічні дослідження після трансплантації

---

**Визначення абсолютного числа Т-лімфоцитів у крові** - кращий спосіб оцінки ефективності муромонаба-CD3, анти-тимоцитарного і антилімфоцитарного імуноглобулінів.

# Імуносупресивна терапія



*Імуносупресивну терапію* проводять усім хворим до і після трансплантації. Виняток становлять ті випадки, коли донор і реципієнт - однояйцеві близнюки.

Імуносупресивна терапія загалом **пригнічує всі імунні реакції**, включаючи реакції на бактерії, грибки і навіть на злоякісні пухлини.

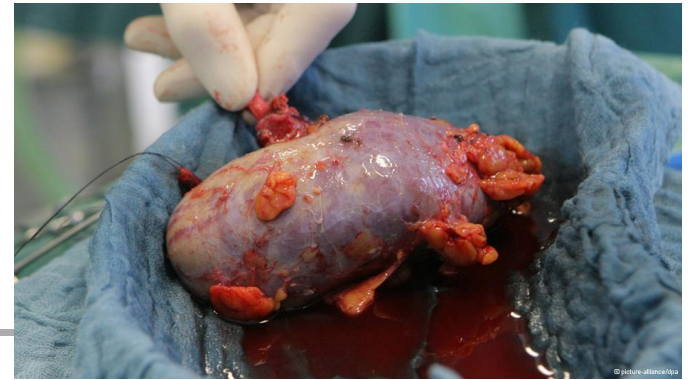
# Імуносупресивна терапія



Сучасні підходи до імуносупресивної терапії передбачають одночасне використання декількох імунодепресантів та їх призначення до і після трансплантації для профілактики і лікування відторгнення трансплантата.

У даний час як імунодепресанти застосовуються **кортикостероїди, азатіоприн, циклоспорин, моно- і поліклональні антитіла**. Ці препарати перешкоджають активації імунної відповіді або блокують ефекторні механізми імунітету.

# Пересадка нирки



- Пересадка нирки, порівняно з трансплантацією інших органів, відносно давно набула чималого поширення.
- Першу експериментальну трансплантацію нирки виконав у 1902 р. А. Каррель. Jeboulay в 1906 р. пересадив нирку свині на руку хворого, який страждав уремією.
- У 1933 р. Ю.Ю. Вороний, що працював у Харкові, вперше в світі здійснив пересадку трупної нирки хворому, який страждав гострою нирковою недостатністю, що розвинулася внаслідок отруєння сулемою. На жаль, хворий помер через дві доби після операції.



# Пересадка серця



- Перша успішна пересадка серця людини виконана у 1967 р. К. Барнардом (ПАР). Хворий після пересадки серця прожив 17 днів, але потім помер від пневмонії і розвитку реакції відторгнення. Через місяць К. Барнард оперував іншого пацієнта, який прожив після операції два роки.
- Перша успішна операція пересадки серця у Росії проведена В.І. Шумаковим у 1987 р. у Московському науково-дослідному інституті трансплантації органів і тканин.
- Тільки за останні 7-8 років виконано більше 13000 трансплантацій серця.

# Пересадка легені



- Вперше в експерименті трансплантацію легені виконали В.П. Деміхов у Москві у 1949 р. і Metras у Франції в 1950 р.
- У клініці Hardy в СІЛА у 1963 р. хворий помер на 18-у добу після операції.
- Першу успішну трансплантацію легені з тривалим виживанням провів J. Cooper у 1983 р. у Торонто.

# Трансплантація печінки



- До 2006 р. у світі був накопичений досвід понад 50 000 трансплантацій печінки.
- Вперше ортотопічна трансплантація печінки була виконана у 1963 р. Т.Е. Старзлом (CULA), а гетеротопічна - у 1964 р. К. Абсолоном (СІЛА). На жаль, хворі загинули.
- Тільки у 1968 р. Т. Старзл повідомив про першого хворого, що вижив.

# Показання для трансплантації кісткового мозку

Хвороби	Алотранс плантація	Автотранс плантація
<b>Злоякісні пухлини</b>		
Гострі лейкози	+	+
Хронічний мієлолейкоз	+	+
Мієлодиспластичні синдроми	+	-
Лімфоми	+	+
Лімфогранулематоз	+	+
Мієломна хвороба	+	+
Хронічний лімфолейкоз	+	+
Сублейкемічний мієлоз	+	-
Рак молочної залози	-	+
Злоякісні пухлини яєчка	-	+
Рак яєчників	-	+
Нейробластома	+	+
Периферичні примітивні нейроектодермальні пухлини	-	+
Нефробластома (пухлина Вільмса)	-	+
Саркома Юінга	-	+

# Показання для трансплантації кісткового мозку (непухлинні захворювання)

Апластична анемія	+	—
Аплазія еритроїдного паростку	+	—
Пароксизмальна нічна гемоглобінурія	+	—
Анемія Фаншоні	+	—
Серпоподібноклітинна анемія	+	—
Таласемії	+	—
Комбінований імунодефіцит, тяжкий перебіг	+	—
Синдроми недостатньої адгезії лейкоцитів	+	—
Тромбастенія Гланцмана	+	—
Хвороба Гоше	+	—
Хронічна гранулематозна хвороба	+	—
Синдром Чедіака-Хігасі	+	—
Синдром Гурлер (мукополісахаридоз типу ІН)	+	—
Синдром Гунтера (мукополісахаридоз типу ІІ)	+	—
Метахроматична лейкоцисторфія	+	—
Адренолейкоцисторфія	+	—
Синдром Леша-Найхана;	+	—
Глікогеноз типу ІІ	+	—
Променева хвороба	+	—



# Тканинні трансплантаційні технології (імплантація культур клітин)

---

- Метод відновлення функцій ураженого органу трансплантацією культур клітин і тканин - метод так званої клітинної трансплантаційної терапії («cell transplantation therapy»).
- Прототипом всіх досліджень у цьому напрямі є переливання донорської крові та її компонентів.

# Тканинні трансплантаційні технології (імплантація культур клітин)



- Імплантація культивованого аутологічного епітелію використовується в лікуванні термічних уражень шкіри, дозволяючи добитися недосяжних раніше клінічних результатів.
- Накопичений досвід штучного запліднення з використанням культуральної техніки.
- З успіхом використовується трансплантація трупної роговиці при лікуванні травм ока та її дегенеративних розладах.
- В експериментах при лікуванні цукрового діабету застосовують алотрансплантацію культур островкових клітин підшлункової залози.
- Розробляються методи відновлення пошкодженого міокарду за допомогою підсадки клітин-сателітів скелетного м'яза в міокард.

# ІМУНОЛОГІЯ РЕПРОДУКЦІЇ

---

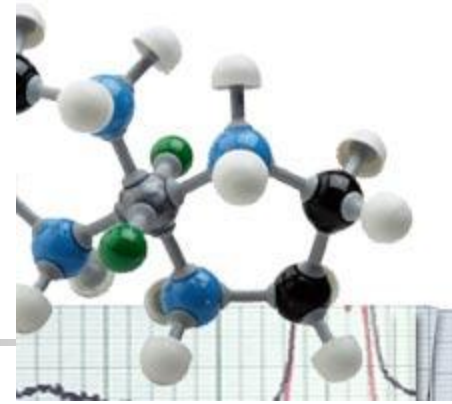






# Актуальність теми

---



- Дослідження функціонування систем репродукції організму, фахівців імунодіагностики привертають нові технологічні можливості виявлення імунологічних причин невиношування вагітності, чоловічого і жіночого безпліддя.



# Імунологія репродукції

---



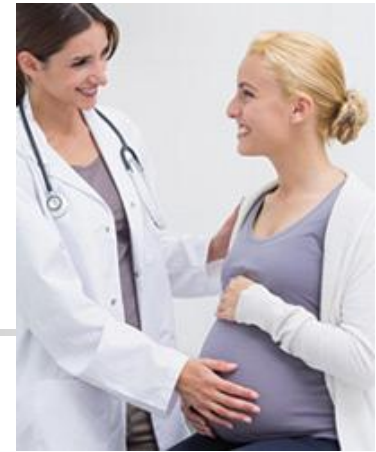
Імунна система здійснює особливий захист чоловічої та жіночої статевих систем, які забезпечують продовження роду (передачу генетичної інформації наступним поколінням).

Важливо, що чоловіча статева система функціонує подібно до кісткового мозку, постійно відновлюючи велику кількість клітин, забезпечуючи активність сперматогенезу.

Жіноча статева система також здійснює диференціювання яйцеклітин, але у процесі овуляції не спостерігається феномену «надлишку» жіночих статевих клітин.

**Для запліднення яйцеклітини організм жінки імунологічно не повинен знищувати антигенно чужорідні чоловічі гамети, а створити їм сприятливі умови.**

# Особливості імуносупресії при нормальній вагітності



- Білок ранньої фази вагітності.
- Антиген TLX.
- Відсутність на трофобласті класичних антигенів гістосумісності класу I.
- Наявність на трофобласті антигенів HLA локуса G, що спричинює відсутність трофобласт-специфічних Т-кілерів; покращує дозрівання Т-супресорів, сприяє пригніченню функції ЕК-клітин, супресії функції макрофагів.
- Бар'єрна функція плаценти.

# Особливості імуносупресії при нормальній вагітності



- Плацента виступає сорбентом анти- HLA -антитіл.
- Імунорегуляторна роль плаценти полягає у продукуванні хоріонічного гонадотропіну, плацентарного лактогену, трофобластичного бета-1-глікопротеїну, прогестерон-індукованого супресивного чинника, пригніченні функції ЕК-клітин, продукції ФНО-альфа, посиленні функції Т-хелперів 2-го типу, виробці глюкокортикоїдів, трансформуючого чинника росту бета1, простагландину Е2, альфа2- фетопротеїну.
- Посилення функції Т-хелперів 2-го типу приводить до підвищення продукції інтерлейкінів 4, 10, нецитотоксичного Іg G1.
- Зниження функції Т-хелперів 1-го типу приводить до зниження продукції інтерлейкіну 2, гамма-інтерферону, ФНО-альфа, продукції цитотоксичних Іg G2а.



## *Резус-конфлікт*

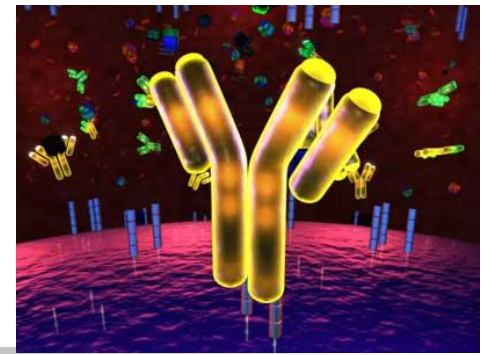
---

***Резус-конфлікт***, що лежить в основі гемолітичної хвороби новонароджених, є іншим прикладом імунопатології вагітності.

Основою цього конфлікту служить наявність у плода Rh (D) антигена і відсутність його у матері. Неповні IgG-антитіла, що утворюються при цьому в організмі матері, можуть проникати крізь плаценту і викликати руйнування еритроцитів плоду.

Методом виявлення антирезусних IgG-антитіл є непряма проба Кумбса.

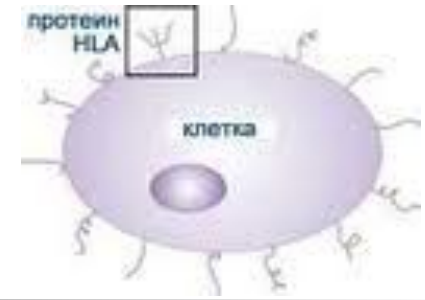
# Імунологія мимовільного аборту (викидня)



Найчастіше в основі спонтанних абортів лежать наступні імунні механізми:

- слабке розпізнавання HLA-антигенів і недостатня продукція блокувальних антитіл;
- продукція цитокінів чи розчинних імунних факторів, яким властивий пошкоджуючий вплив на плід чи плаценту;
- продукція автоантитіл до фосфоліпідів, які виконують функції молекул адгезії і необхідні для злиття клітин у синцитій при формуванні синцитіотрофобласта;
- продукція антиідіотипових антитіл, які зв'язують блокувальні антитіла.
- активація Т-хелперів 1-го типу в організмі матері, що зумовлює неадекватну імунну відповідь на ембріон.

# Імунологія безпліддя



Безплідним вважається шлюб, що залишається бездітним після 2 років статевого життя без застосування контрацептивів.

За даними ВООЗ, у світі налічується 8-9% інфертильних сімей, у перерахунку на абсолютні цифри - це десятки мільйонів випадків. У країнах Східної Європи на сьогодні 10-15% шлюбів вважаються безплідними.

Фертильність шлюбу практично однаковою мірою залежить від репродуктивної здатності чоловіка і дружини, хоч дещо частіше безпліддя виявляється у жінок (60-65% безплідних шлюбів).

Чільне місце серед причин безпліддя займають запальні процеси в геніталіях (понад 75 %) – з чітким імунологічним компонентом.

## Особливості імунних механізмів при імунозалежних формах безпліддя у жінок:

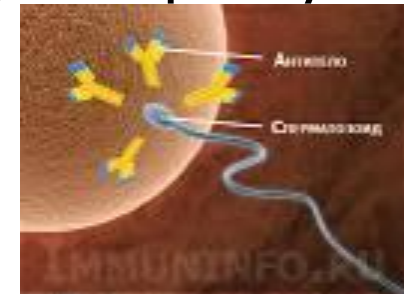


- Підвищення продукції інтерферону-гамма, що призводить до посилення функції ЕК-клітин, ЛАК-клітин, пригніченню секреції гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого чинника (ГМ-КСЧ) клітинами епітелію матки, прямому ушкодженню клітин трофобласта.
- Підвищення продукції ФНО-альфа сприяє пригніченню проліферації і диференціювання клітин трофобласта, індукції загибелі клітин трофобласта внаслідок апоптозу.
- Одночасне підвищення продукції ІНФ-альфа, ФНО-альфа і ІЛ-2 призводить до переривання вагітності.
- Зниження продукції ІЛ-4, 10.
- Підвищена сумісність подружжя по HLA -антигенам.
- Вторинний імунодефіцит.
- Антигаметний авто (імунний) конфлікт.



## Основні стани, що сприяють формуванню в організмі чоловіка антиспермальних антитіл:

- Травми яєчка, мошонки, варикоцеле (розширення вен, що оточують сім'яний канатик).
- Крипторхізм.
- Інфекції (хламідії, мікоплазми, віруси герпесу і папілома-віруси).
- Онкопатологія.
- Закупорка сім'явивідних шляхів.
- Операції на черевній порожнині.
- Важкі гнійні інфекції черевної порожнини, при яких може відбутися травма сім'яних канатиків.
- Вібрація.



**Дякую за увагу!**

