

Трансплантационный иммунитет
Иммунологические аспекты
переливания крови

План лекции

- Особенности HLA, генов и антигенов 1 и 2 классов
- Понятие трансплантационного иммунитета, функции, основные механизмы
- РХПТ и РТПХ – условия развития, механизмы
- Виды отторжения трансплантата, причины, клиника, предотвращение отторжения
- Системы эритроцитарных антигенов, характеристика антигенов эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, плазмы крови
- Система АВО и система резус
- Резус-конфликт: патогенез, клиника, профилактика

Система HLA

(Human Leukocyte Antigens)

обеспечивает регуляцию иммунного ответа путем ряда функций:

- **презентации антигена Т-лимфоцитам;**
- **селекции и обучении Т- и В-лимфоцитов в отношении «своего» и «не своего»;**
- **взаимодействия клеток иммунной системы;**
- **распознавания «своего» и «не своего», в т.ч. измененных собственных клеток;**
- **участия в реакциях «РХПТ» и «РТПХ»;**
- **запуске, реализации и контроле иммунного ответа;**
- **формировании иммунологической толерантности, в т.ч. в период беременности к полуаллогенному плоду;**
- **обеспечении выживаемости человека как вида в условиях экзогенной и эндогенной агрессии**

Особенности HLA-системы

- Полигенность (включает 224 локуса)
- Гены HLA характеризуются высоким полиморфизмом
(наибольшим полиморфизмом обладают гены HLA 1 класса (HLA-A более 450 аллельных вариантов, HLA-B более 780 и HLA-C более 238) и 2 класса (HLA-DR – 440 аллельных вариантов, HLA-DP- 124)
- Благодаря полиморфизму HLA обеспечивается выживаемость человека в инфекционном окружении, т.к. микроорганизмы обладают высокой изменчивостью
- Гены HLA наследуются кодоминантно, т.е. у потомков экспрессируются одновременно гены, полученные от обоих родителей.

HLA - система включает:

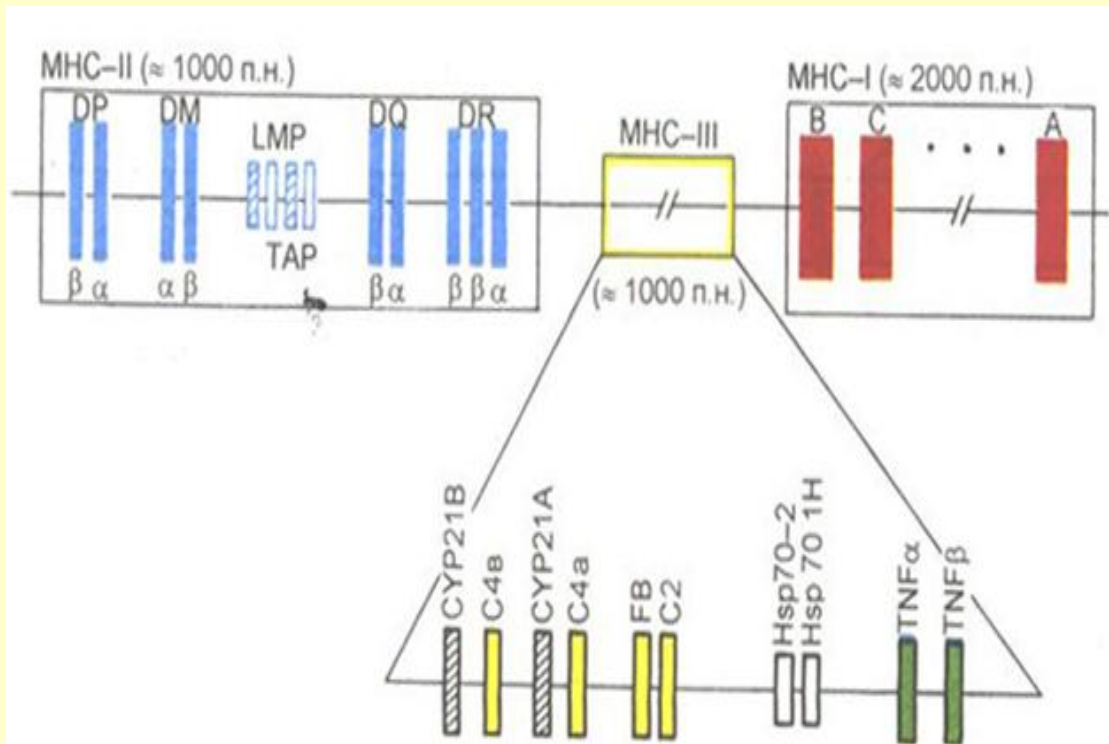
Гены гистосовместимости (*расположены в коротком плече 6 хромосомы у человека*).

Антигены гистосовместимости — *поверхностные структуры цитомембран клеток (кодируются генами гистосовместимости), индуцируют реакцию отторжения.*

HLA включает 3 класса ГЕНОВ

- **Гены 1 класса** – (локусы *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*) отличаются высоким полиморфизмом и кодируют синтез молекул *HLA 1* класса
- **Гены 2 класса** – (*HLA-DR*, *HLA-DQ*, *HLA-DP*) контролируют синтез молекул *HLA 2* класса
- **Гены 3 класса** – кодируют молекулы врожденного иммунитета (компоненты комплемента *C2*, *C4*, *ФНО*, лимфотоксин, фактор *B*, белки теплового шока и др.)

СТРОЕНИЕ НЛА системы



- HLA-A (23 Аг)
- HLA-B (49 Аг)
- HLA-C (8 Аг)
- HLA-DR (16 Аг)
- HLA-D (19 Аг)
- HLA-DQ (3 Аг)
- HLA-DP (6 Аг)

Характеристика генов и Аг HLA-системы

Гены 1 класса (локусы HLA A, B, C) – контролируют экспрессию трансплантационных (SD) Ag

- *SD- Ag экспрессируются на всех клетках*
- *Обладают консерватизмом, мало меняются в процессе филогенеза*
- *Отличаются постоянством набора генов для данного вида*

Аг HLA 1 класса

- *Присутствуют практически на всех клетках организма, за исключением ранних эмбриональных*
- *В наибольшем количестве представлены на лимфоцитах, клетках эпителия и эндотелия.*
- *Аг локусов 1 класса занимают около 1% клеточной поверхности*
- *Выступают в качестве рецепторов для чужеродных Ag*
- *Обеспечивают взаимодействие между ИКК и другими клетками организма*
- *Принадлежит ведущая роль во взаимодействии между клеткой-эффектором и клеткой-мишенью в процессе иммунного ответа.*

Характеристика генов и Аг HLA- системы

Гены 2 класса

- *принадлежат к D/ DR локусам*
- *Связаны с генами иммунного ответа Ir (Immune response)*

Аг HLA 2 класса

- *Опосредуют взаимодействие T- , B-лимфоцитов и макрофагов в иммунном ответе*
- *HLA-DR наибольшее количество представлены на B-лимфоцитах, макрофагах, клетках эпителия и эндотелия*
- *Ir – Аг синтезируются и секретируются макрофагами экспрессируются на B-лимфоцитах (до 90%), на T-лимфоцитах (до 50%)*
- *Главная функция Ir – Аг - обеспечение взаимодействия ПК и ИКК в иммунном ответе.*

Гены МНС 3 класса – область генома внутри комплекса МНС 1 и 2 классов (локус ВF), в которой картированы гены, кодирующие синтез следующих белков:

- Компонентов комплемента (С2, С4а, С4b)
- Цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1)
- Гены 21-гидроксилазы – фермента, участвующего в биосинтезе стероидных гормонов

АГ МНС 3 класса – активация комплемента классическим и альтернативным путем.

ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ

- это реактивность ИКК, направленная против чужеродных антигенов, находящихся на поверхностных мембранах клеток трансплантата, опухолевых клеток, а также против нормальных собственных клеток, адсорбированных вирусных и бактериальных антигенов.

Функция : *элиминация из организма чужеродных в генетическом отношении клеточных элементов, а также собственных клеток, синтезирующих чужеродные вещества или адсорбированных чужеродных антигенов.*

Виды трансплантаций

- Аутотрансплантация (*в пределах одного организма*)
- Изотрансплантация (*между генетически идентичными индивидуумами – однояйцовые близнецы*)
- Аллотрансплантация (*в пределах одного вида*)
- Ксенотрансплантация (*в пределах разных видов*)

*В медицинской практике наиболее часто применяется **аутотрансплантация**. Для этого используется:*

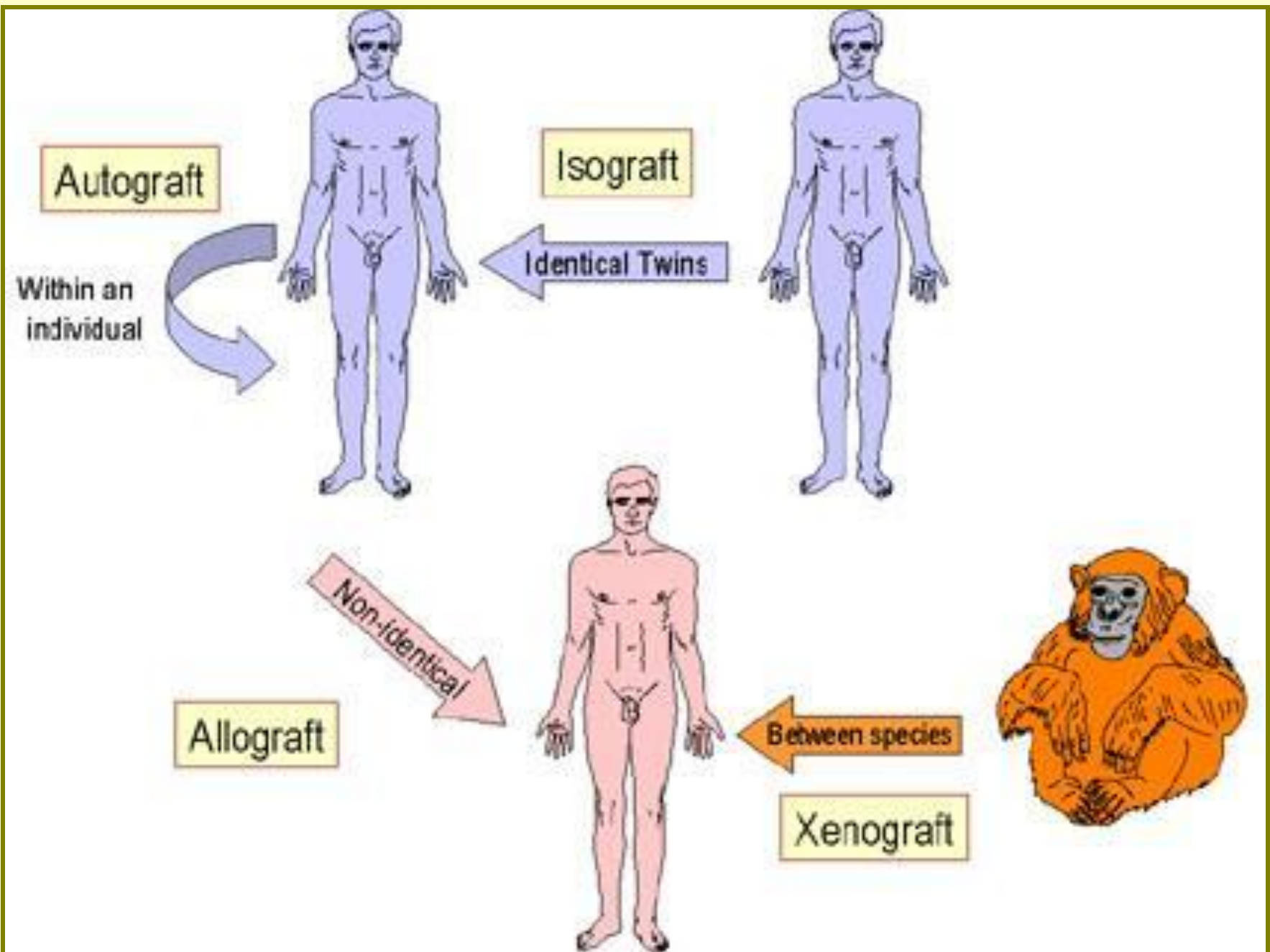
- *Эмбриональный материал (кости, хрящи, клетки, ткани)*
- *Донорские органы (печень, почки, сердце и др)*
- *Трупный материал (в первые 4 часа после гибели)*

ВИДЫ ТРАНСПЛАНТАТА

АУТОТРАНСПЛАНТАТ - собственная ткань донора, пересаженная ему же;

АЛЛОТРАНСПЛАНТАТ - (гомотрансплантат) - орган или ткань, пересаженные между представителями одного и того же вида, имеющие разный генотип (трансплантация органа от одного человека - другому);

КСЕНОТРАНСПЛАНТАТ- (гетеротрансплантат) - орган или ткань, пересаженные в пределах двух разных видов (пересадка печени от свиньи - человеку).



Трансплантационные антигены - расположены на поверхности любых ядродержащих клеток, строго контролируются генами гистосовместимости. У человека наибольшее их количество содержится в лимфоидной ткани, селезенке, лимфоузлах, коже.

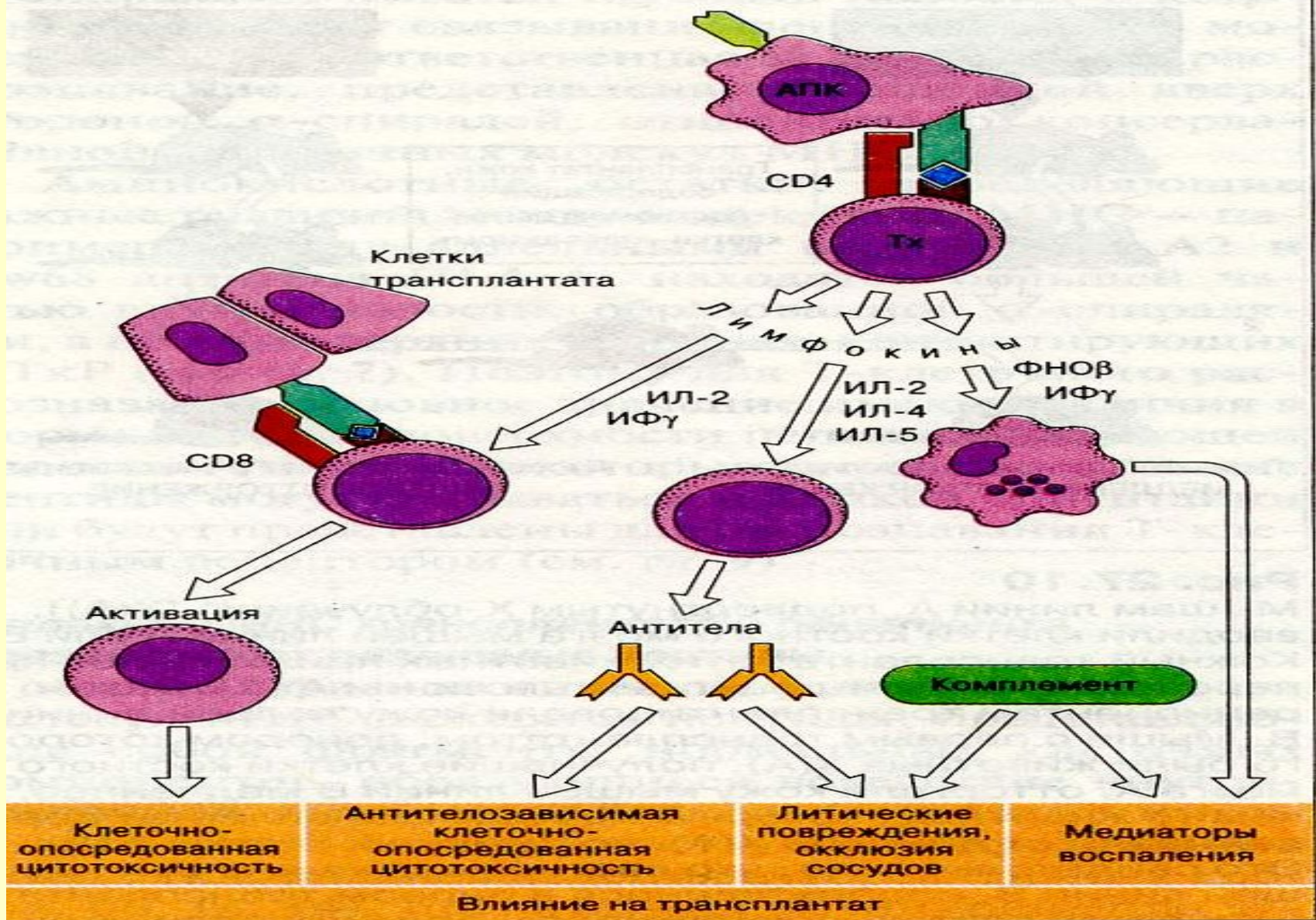
По трансплантационным антигенам различают ткани **гистосовместимые** (идентичные по антигенам HLA), **гистонесовместимые** (существенно отличающиеся по антигенам HLA).

Система трансплантационных антигенов (HLA) обеспечивает биологическую индивидуальность организма, осуществление иммунологического надзора, приводящего к повреждению, гибели и удалению из организма антигенно чужеродных клеток и тканей.

Стадии трансплантационного иммунитета:

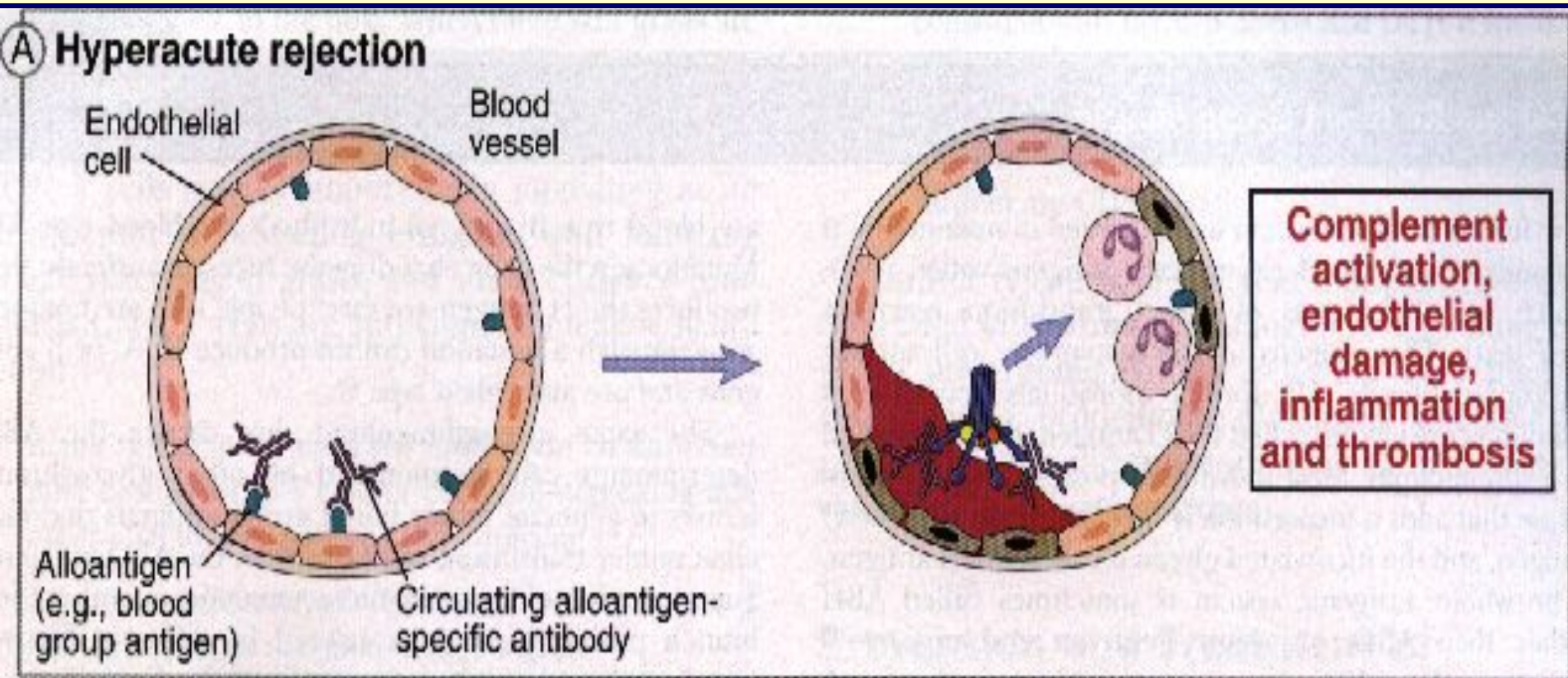
- *Распознавания чужеродного трансплантата (осуществляется в регионарных лимфоузлах, при контакте Т-лимфоцитов с антигенами трансплантата)*
- *Иммунизации - размножение клона ЦТЛ, попадающих в кровоток и концентрирующихся в сосудах и тканях трансплантата*
- *Разрушения - продукция медиаторов*

Иммунологические компоненты отторжения



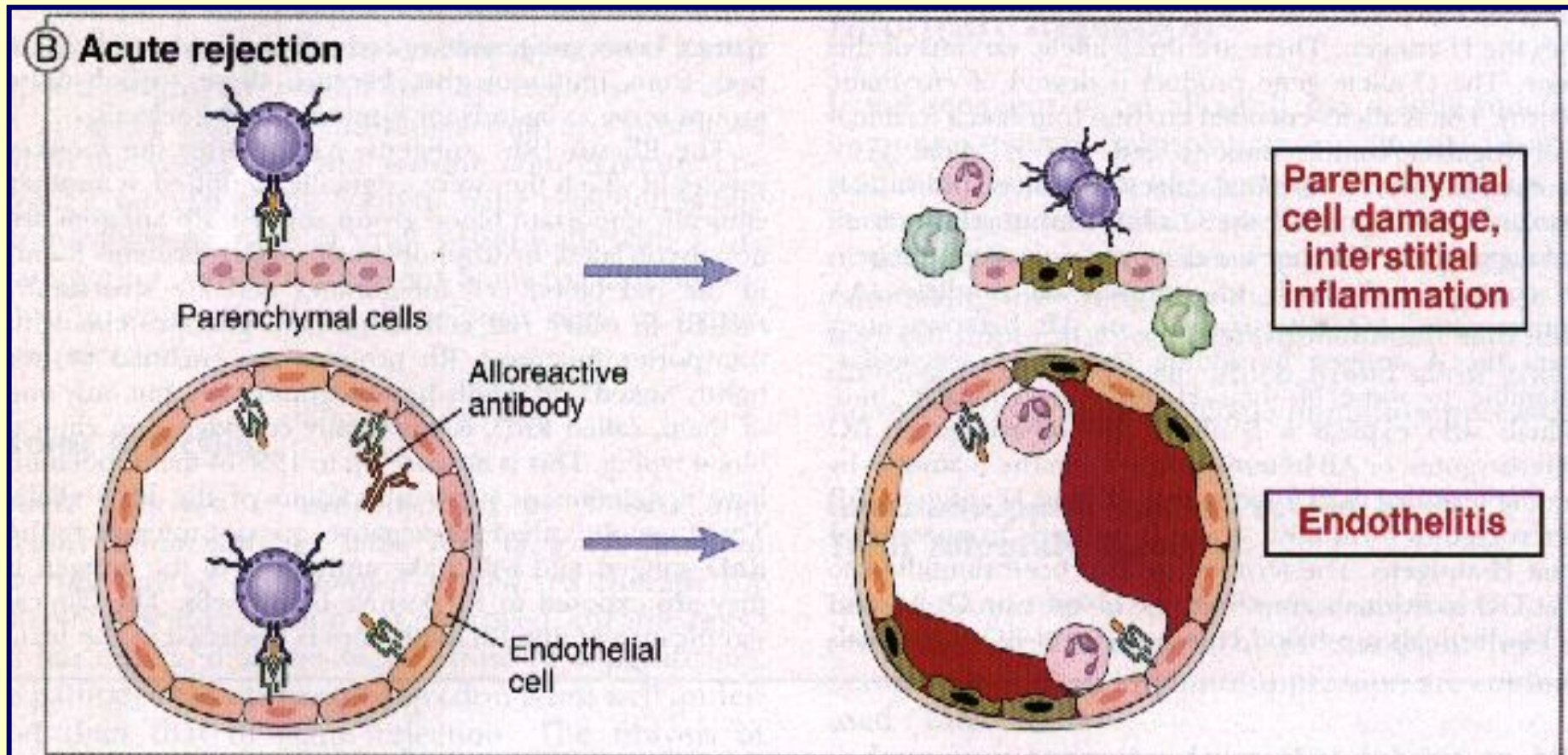
ВИДЫ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

Сверхострое отторжение - через несколько часов после пересадки (у реципиентов предварительно сенсibilизированных к антигенам трансплантата: больные с повторной пересадкой, многочисленными гемотрансфузиями или гемодиализом, много рожавшие женщины)



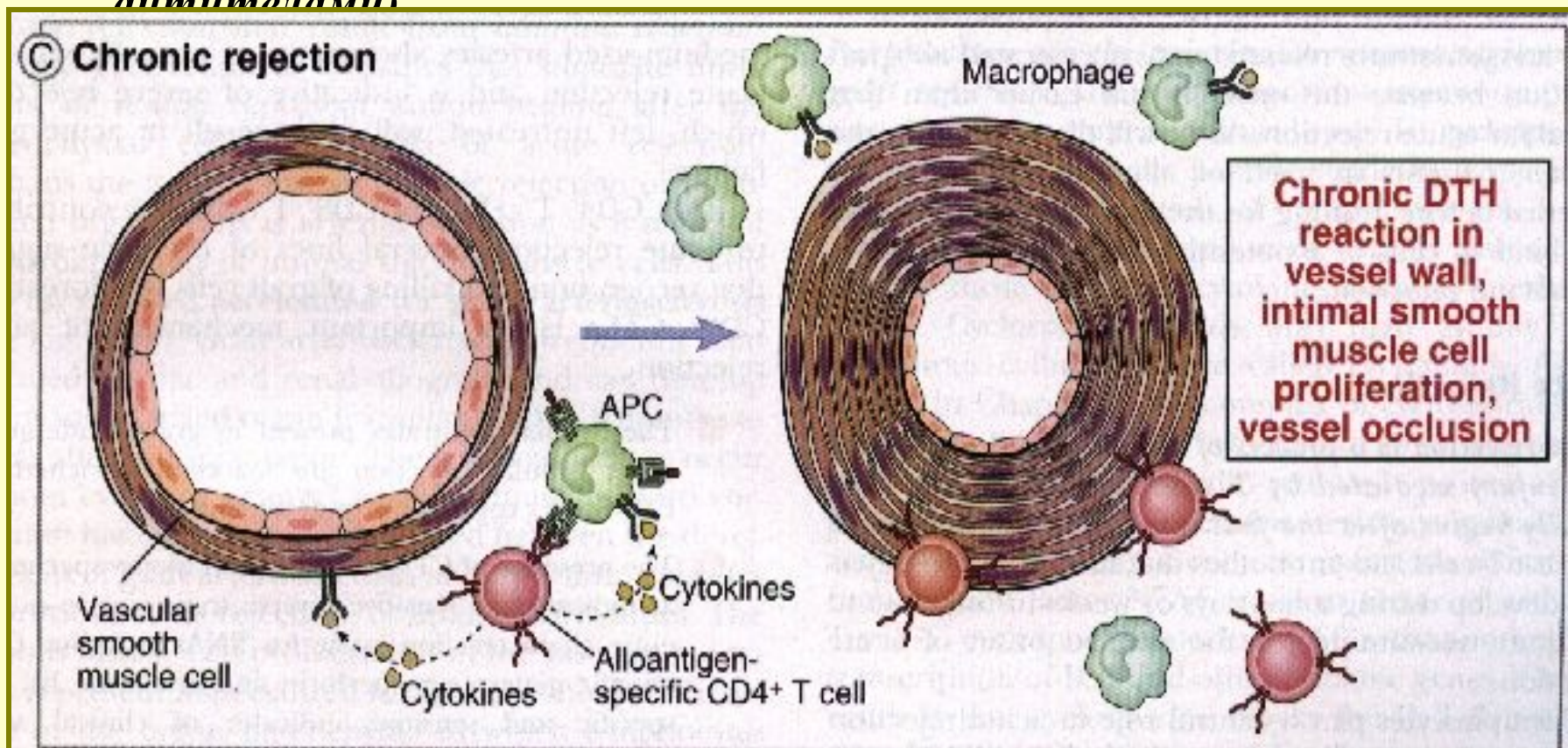
ВИДЫ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

- ✓ **Острое раннее отторжение** - в первые 10 дней после трансплантации (опосредуется ГЗТ)
- ✓ **Острое отсроченное отторжение** - после 11 суток после трансплантации (АЗКЦ)



ВИДЫ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

Хроническое отторжение - месяцы, годы; развивается если донор и реципиент различаются по слабым локусам HLA (в условиях применения иммунодепрессантов, осуществляется в основном антителами)



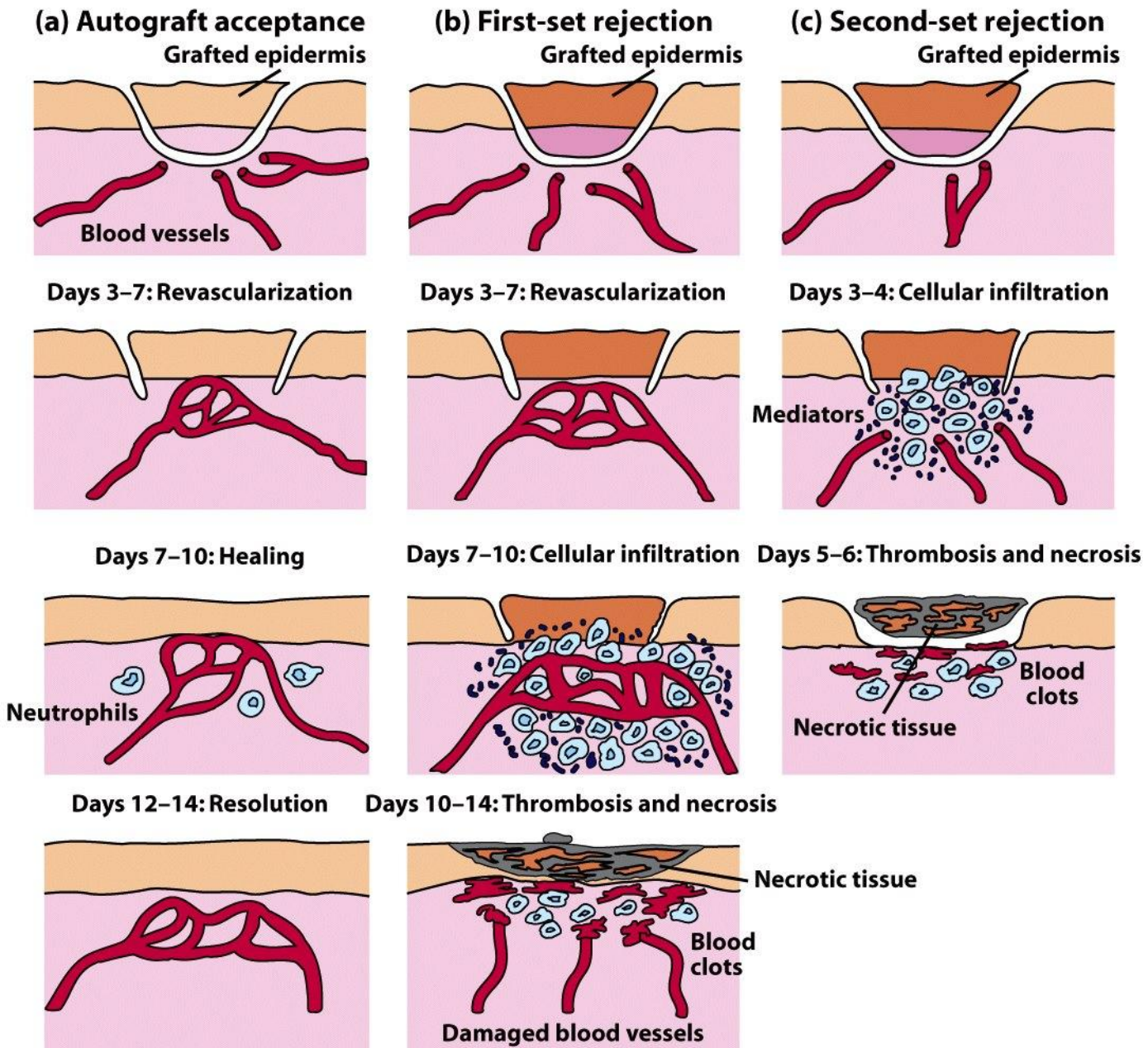


Figure 17-1
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
 © 2007 W. H. Freeman and Company

Реакция трансплантат против хозяина (РТПХ)

Наиболее часто развивается при массивных гемотрансфузиях, трансплантации костного мозга у пациентов в состоянии иммунодепрессии (пострадиационная аплазия костного мозга, противоопухолевая терапия цитостатиками)

Клинически проявляется:

- *лихорадкой*
- *анемией*
- *геморрагической сыпью*
- *желтухой*
- *гепатоспленомегалией*
- *потерей веса*

Тяжесть РТПХ зависит от «силы» трансплантационных антигенов, по которым различаются донор и реципиент

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

I. Подбор тканей в системе донор-реципиент

- *Подбор трансплантата реципиенту* по антигенам крови системы ABO и HLA
- *Исследование индивидуальной совместимости трансплантата и реципиента* (смешанная культура лимфоцитов, клеточно-опосредованный лимфоцитоллиз)
- *Выявление предшествующей сенсibilизации* реципиента к АГ трансплантата (комплементзависимый лимфоцитотоксический тест, реакция АЗКЦ)

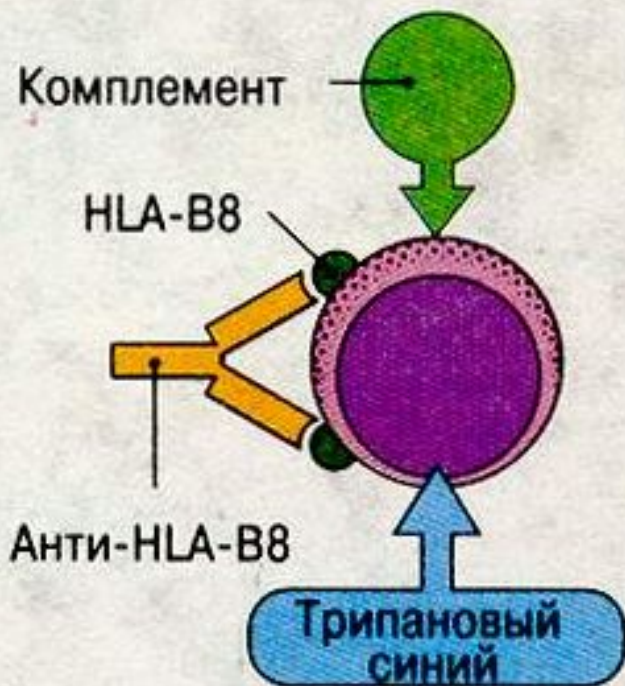
II. Подавление трансплантационных реакций

а) иммуносупрессоры

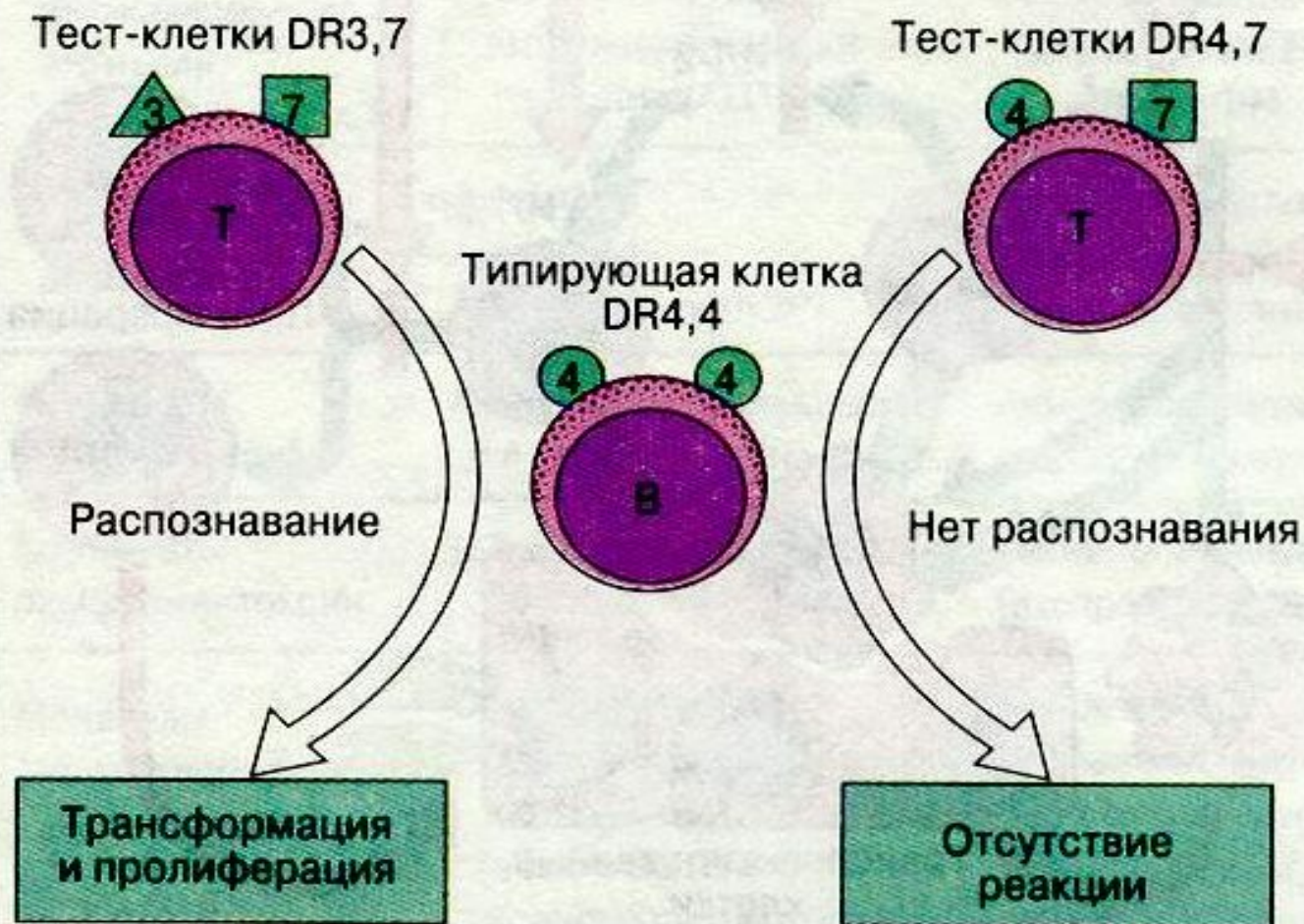
б) антилимфоцитарная сыворотка (АЛС)

в) облучение

Серологическое типирование тканей



Типирование тканей при помощи реакции смешанной культуры лимфоцитов





Иммунологические аспекты переливания крови

Иммуногематология

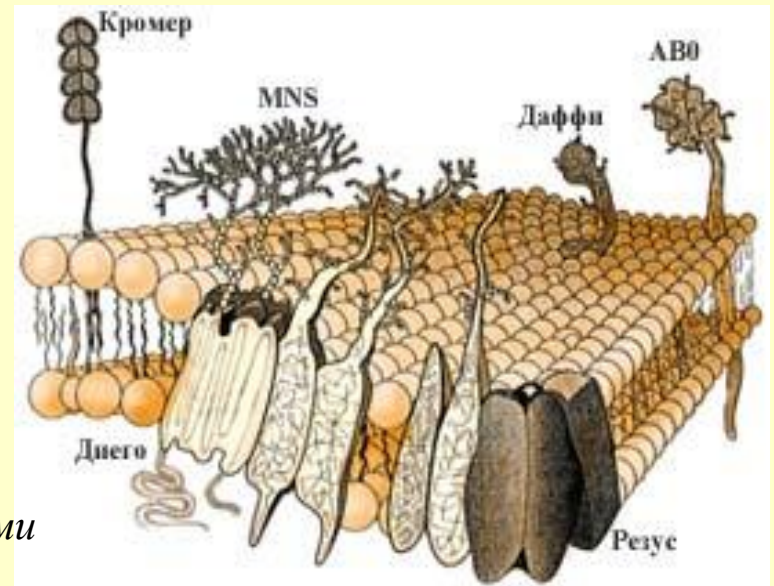


- *раздел иммунологии, изучающий антигены форменных элементов и жидкой части крови, антител к ним, а также заболевания, обусловленные иммунными реакциями, в основе которых лежит соединение антител с антигенами.*

Разновидности антигенов эритроцитов человека

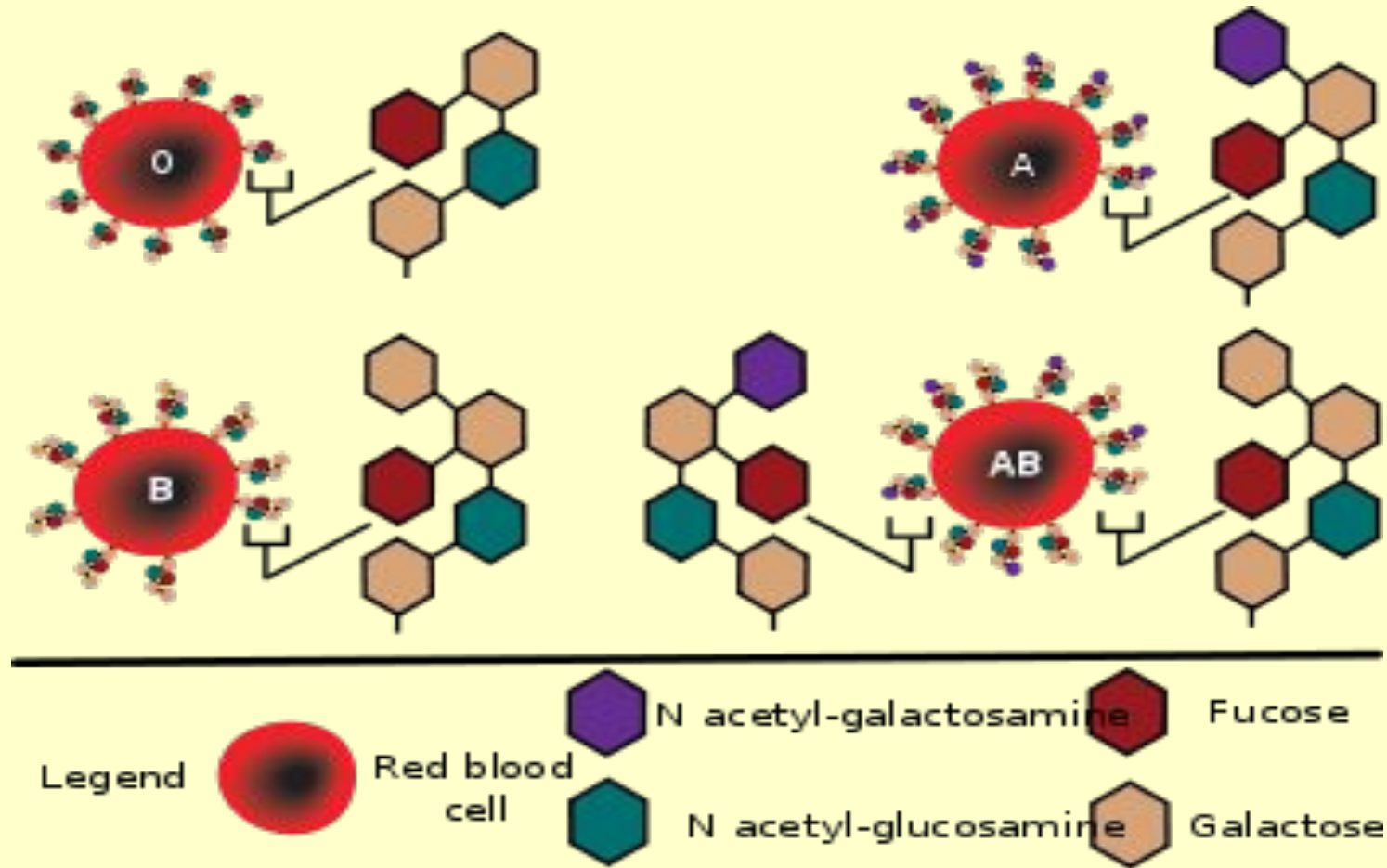
- **гетерофильные антигены** - встречаются у многих видов животных и бактерий;
- **неспецифические (видовые антигены)** — экспрессированы на эритроцитах всех людей;
- **специфические (групповые антигены)**- изоантигены, содержащиеся на эритроцитах одних индивидуумов и отсутствующие у других.

В практике наибольшее значение имеют системы ABO и Rh.

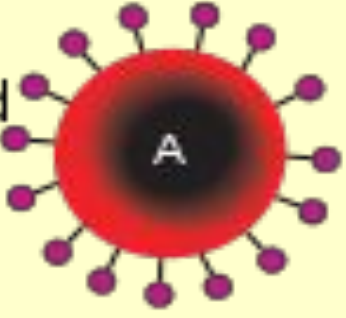
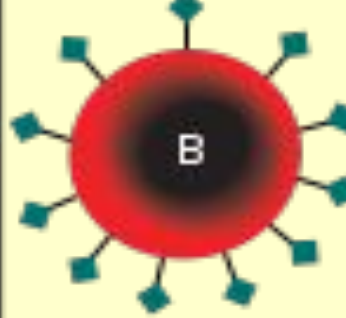
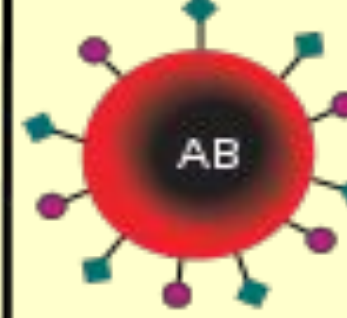
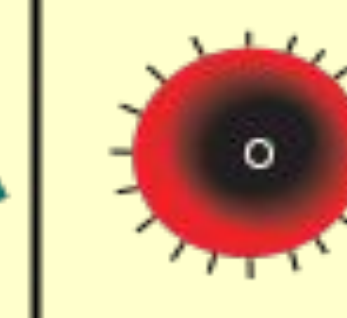
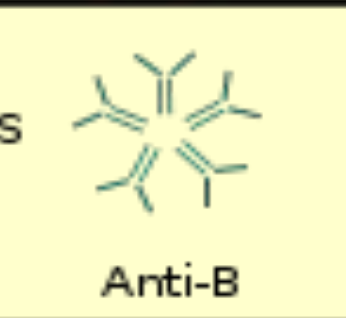
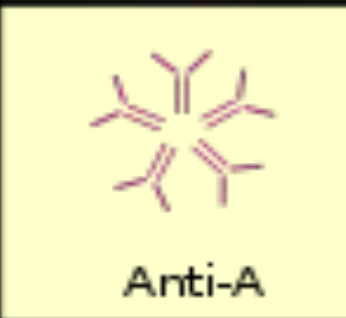






Модель мембраны эритроцита со встроенными молекулами групп крови разных систем.

Система АВО



Система АВО

	Group A	Group B	Group AB	Group O
Red blood cell type	 <p>A</p>	 <p>B</p>	 <p>AB</p>	 <p>O</p>
Antibodies present	 <p>Anti-B</p>	 <p>Anti-A</p>	None	 <p>Anti-A and Anti-B</p>
Antigens present	 <p>A antigen</p>	 <p>B antigen</p>	 <p>A and B antigens</p>	None

Система АВО

Группы крови (разновидности)	Антигены	Антитела
О (I)	-	α, β
А (II) A₁O, A₂O, A₁A₂, A₁A₁, A₂A₂ и т.д.	A₁, A₂	β
В (III) BO, BB	B	α
AB (IV) A₁B, A₂B	A, B	-

Система резус (Rh)

Winer (Rh_0 , rh' , rh'' , hr_0 , hr' , hr'')

Fischer, Race (D, C, E, d, c, e).

Антиген Rh_0 (D) - основной в системе резус, присутствует на эритроцитах 85% людей, у 15% - отсутствует.

Антигены лейкоцитов

система лейкоцитарных антигенов - HLA (Human leucocyte antigens).

Антигены тромбоцитов

- антигены системы ABO, Rh-антигены,*
- антигены HLA (в 10 раз меньше, чем на лейкоцитах),*
- тканевоспецифические антигены тромбоцитов.*

Антигены белков плазмы

представлены в основном изоэлектрическим вариантом иммуноглобулинов.

Переливание крови и ее компонентов складывается из 4 основных разделов:

- ✓ *определение показаний к ее назначению;*
- ✓ *получение необходимых фракций крови;*
- ✓ *обеспечение максимально длительного срока морфологической и функциональной полноценности трансплантированных клеток в организме реципиента;*
- ✓ *предупреждение аллосенсибилизации и посттрансфузионных осложнений.*

Основные показания к применению компонентов крови

- анемические состояния (острая и хроническая кровопотеря)*
- гемолитические анемии*
- апластическая и гипопластическая анемии*
- аплазия костного мозга, вследствие применения цитостатиков, облучения*
- лейкозы*
- иммунодефицитные состояния*
- ожоговая болезнь*

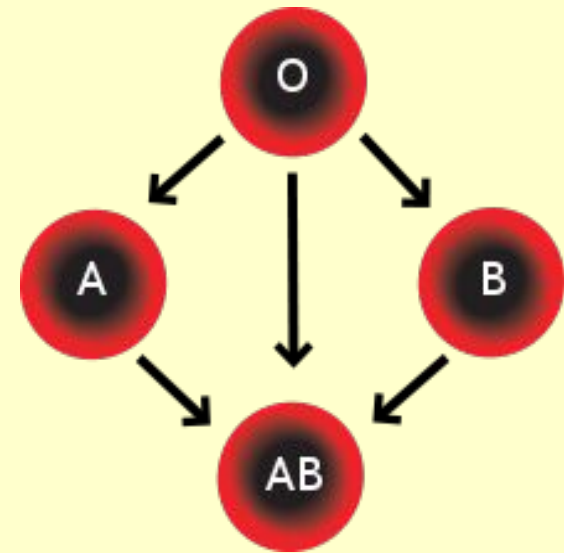
Виды гемотрансфузий

- *Аутогемотрансфузия*
- *Гомологическая гемотрансфузия*



Возможные варианты переливания крови

реципиент	донор
А	А или О
В	В или О
АВ	А, В, АВ или О
О	О

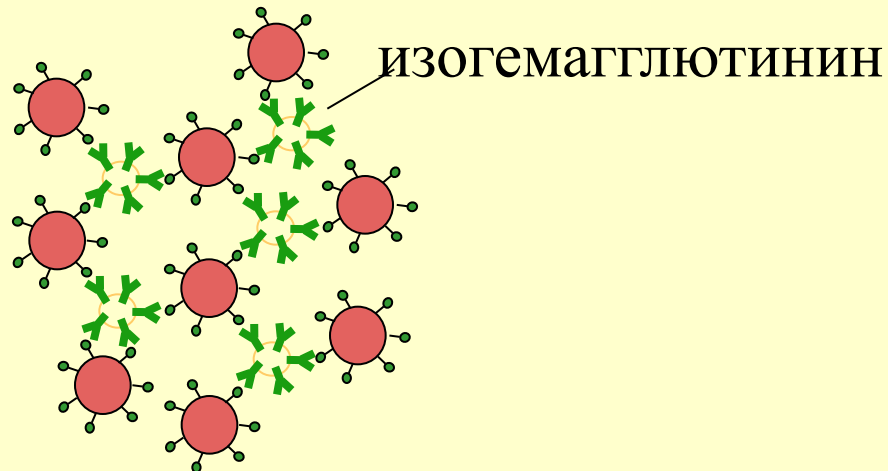
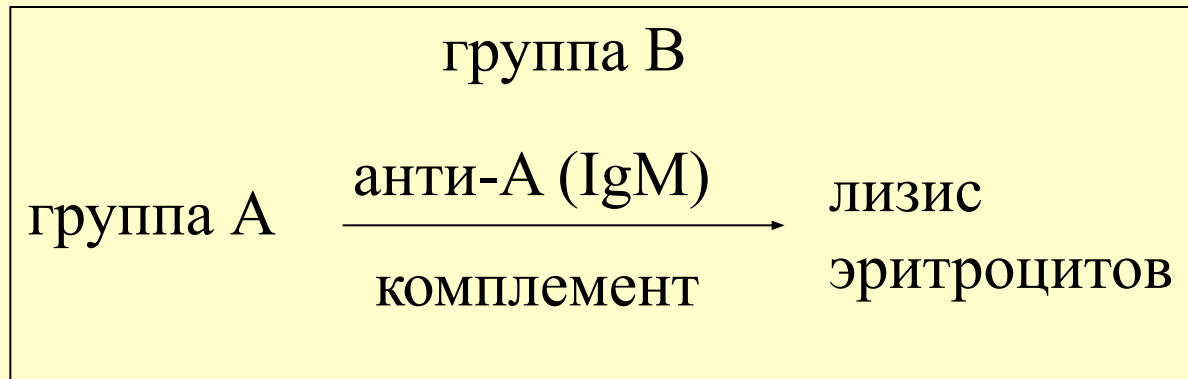


Посттрансфузионные реакции

- **неспецифические** (*связаны с бактериальным загрязнением инфузионной среды, изменением физико-химических показателей инфузионной среды или с нарушением техники инфузии*)
- **специфические** - *обусловлены иммунными особенностями крови*



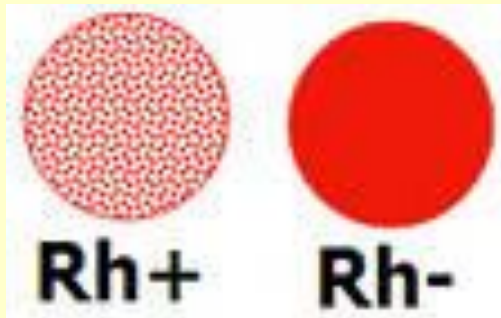
Иммунная пострансфузионная реакция



ГЕМАГГЛЮТИНАЦИЯ

Профилактика посттрансфузионных реакций (иммунологический мониторинг при переливании крови)

1. Исследование антигенного состава форменных элементов крови донора и реципиента.



Профилактика посттрансфузионных реакций (иммунологический мониторинг при переливании крови)

- 2. определение индекса сенсибилизации к
форменным элементам крови*
- 3. определение специфической направленности
антител (антиэритроцитарных,
антилейкоцитарных, антитромбоцитарных)*
- 4. выбор совместимой пары донор-реципиент по
эритроцитарным и лейкоцитарным антигенам*

Профилактика посттрансфузионных реакций (иммунологический мониторинг при переливании крови)

- 5. проведение пробы на совместимость между сывороткой реципиента и эритроцитами донора (метод Кумбса), лимфоцитами донора (лимфоцитотоксический тест), тромбоцитами донора (РСК)*
- 6. контроль гематологических и иммунологических показателей после гемотрансфузии (гемограмма, иммунограмма)*

Иммунные осложнения при переливании различных компонентов крови.

1. По механизму развития (связаны с трансфузией эритроцитов и антиэритроцитарных антител (в основе - реакция антиген-антитело).

Виды гемолитических реакций:

- **прямая** (лизис донорских клеток антителами реципиента)
- **обратная** (лизис клеток реципиента перелитыми антителами донора)

Иммунные осложнения при переливании различных компонентов крови.

2. По клиническим проявлениям:

Немедленная гемолитическая посттрансфузионная реакция - протекает интраваскулярно, тяжело, иногда фатально (переливание несовместимой крови);

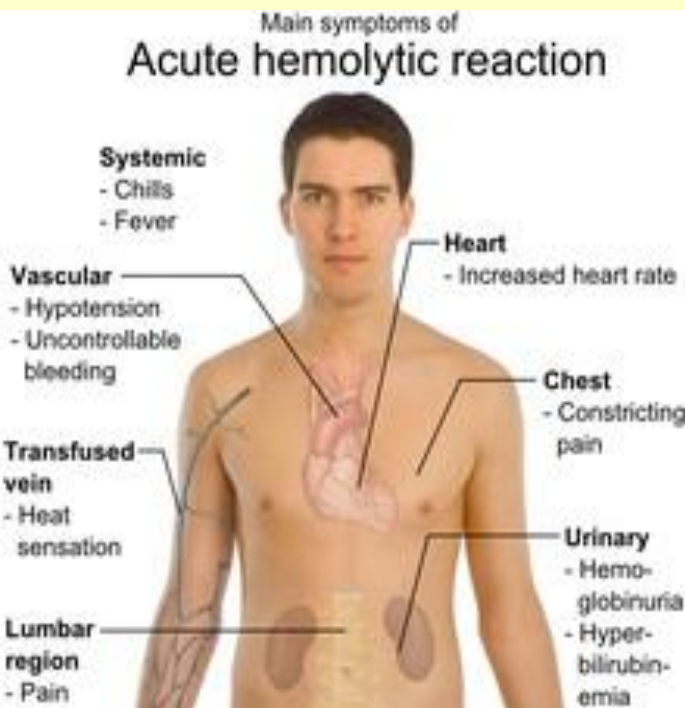
Отсроченная - через несколько дней после трансфузии (при слабой сенсibilизации реципиента - низкая концентрация антител, которые не могут вызвать гемолиз).

Клиническая картина при несовместимости по АВО антигенам:

Возникает в момент первой инфузии, или вскоре после ее завершения

Клиника:

(беспокойство, возбуждение, одышка, снижение АД, цианоз, боли в мышцах, пояснице, головная боль, рвота, сердечно-сосудистая недостаточность).



***Клиническая картина при
несовместимости по антигенам
лейкоцитов:***

***Озноб, цианоз, одышка, снижение АД,
сильная головная боль, боль за грудиной, в
костях, животе.***



*Клиническая картина при
несовместимости по антигенам
тромбоцитов*

*Посттрансфузионная пурпура
(геморрагический синдром)*

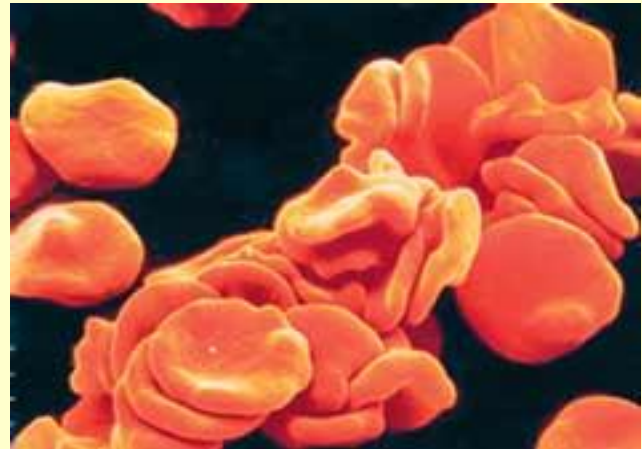


*Клиническая картина при несовместимости по антигенам
сыворотки крови*

Реакции анафилактического типа, сывороточная болезнь.

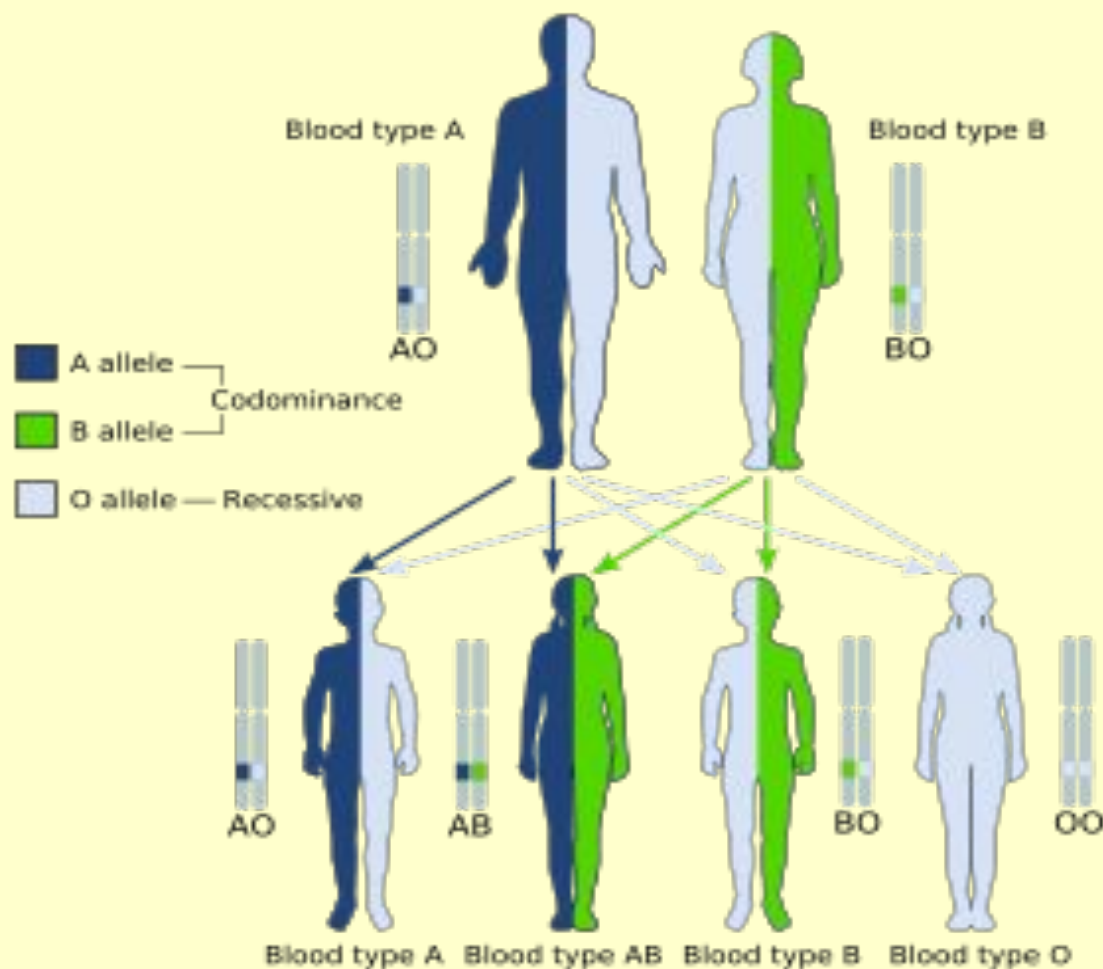
Клиническая картина при несовместимости по Rh антигенам

Симптомы проявляются через 1-2 часа после повторного переливания, затем после периода мнимого благополучия развивается гемолиз, желтуха, анурия.

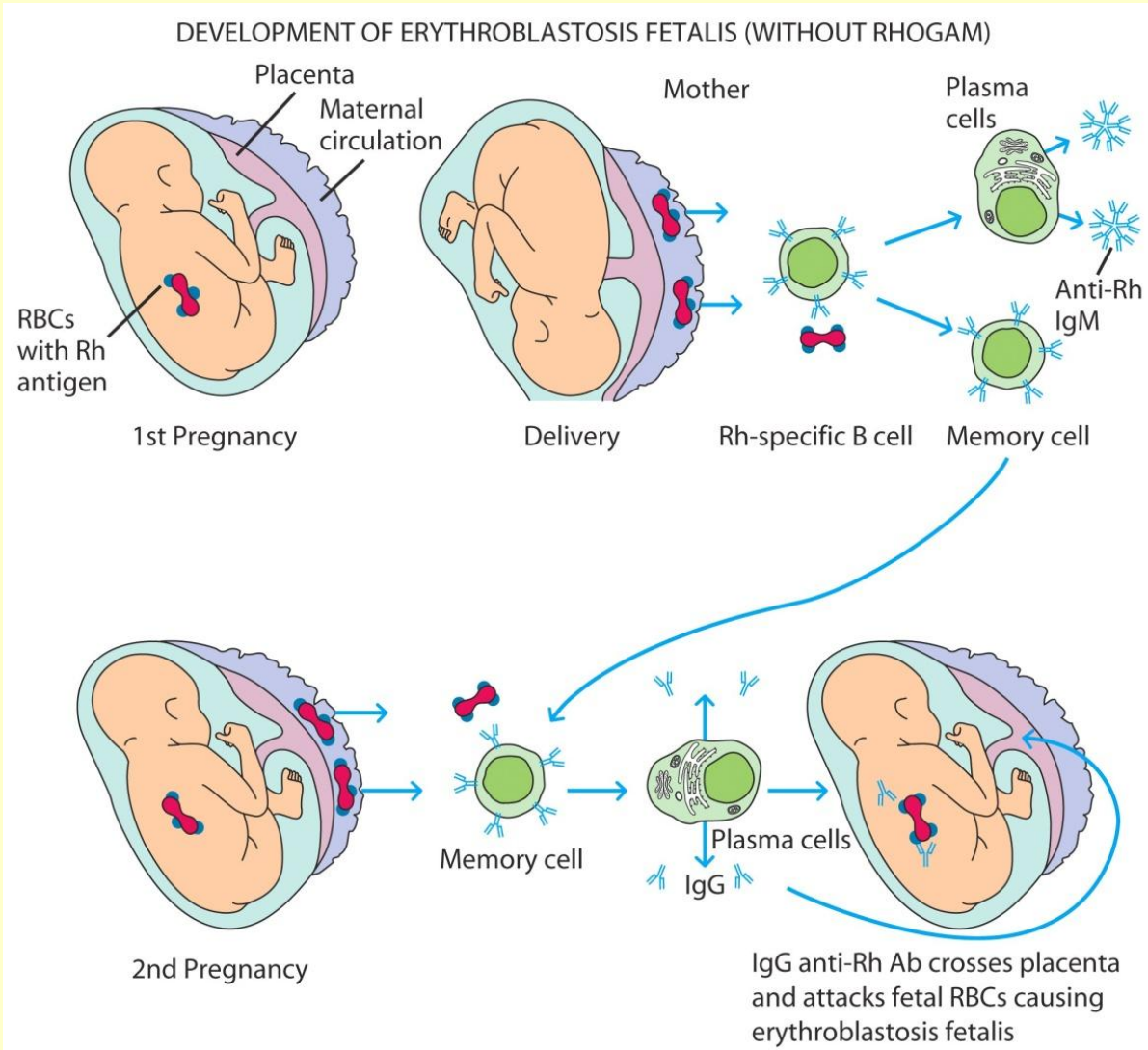


Гемолитическая болезнь новорожденных

обусловлена несовместимостью плода и матери по резус-антигену или АВО-антигенам



РЕЗУС-конфликт при беременности



Лечение резус - конфликта



- *Введение препарата антирезус-иммуноглобулина (анти-RhoD иммуноглобулин, коммерческое название — RhoGAM).*



Литература:

1. Хаитов Р.М. Иммунология: учеб. для студентов мед Вузов.- М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011.- 311 с.
2. Хаитов Р.М. Иммунология. Норма и патология: учеб. для студентов мед Вузов и ун-тов.- М.: Медицина, 2010.- 750 с.
3. Иммунология: учебник / А.А. Ярилин.- М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010.- 752 с.
4. Ковальчук Л.В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011.- 640 с.