

УДК 612.017.1:616.61—089.843

В. С. Шевченко

ПЕРМАНЕНТНІСТЬ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКЦІЇ ОРГАНІЗМУ НА ТРАНСПЛАНТАТ

Імунологічна реакція організму, яка викликається трансплантованою тканиною або органом, тепер досить чітко констатується за показниками рівня γ -глобуліну в крові [4, 7], вмісту та реактивності імунокомпетентних клітин крові [1] тощо. Проте характер динаміки імунологічної реакції, спрямованої на відторгнення трансплантата, зокрема, чи відбувається після алотрансплантації постійно зростаюче підвищення активності імунологічної системи, чи ця активність має тенденцію зберігатися в основному на одному підвищеному рівні зі спорадичними коливаннями, не з'ясовані. Від вирішення цього питання принципово залежить тактика розпізнання та боротьби з імунологічною реакцією відторгнення. Деякі автори [3, 5, 6, 12], вивчаючи динаміку активності імунологічної системи за вказаними показниками при алотрансплантації нирки, не змогли встановити кореляції між ними та кризами відторгнення трансплантата та дати пояснення цьому. Тому ми вивчали динаміку імунологічної реакції на трансплантат у 56 хворих після алотрансплантації нирки, аналізуючи результати їх обслідування.

Імунологічний стан хворих визначали за показниками вмісту γ -глобуліну в сироватці крові (методом електрофорезу на папері), вмісту лімфотичів у крові та активності їх у реакції бласттрансформації на антиген селезінки донора [1, 2]. Всі трансплантації виконані з додержанням гістосумісності за антигенами системи АВО та відсутності у реципієнтів передіснуючих антитіл до лімфоцитів донора. Після трансплантації реципієнтів постійно піддавали імунодепресії з допомогою імурану та преднізолону. Аналізуючи всі випадки трансплантації, ми виключили ті, де в її наслідках домінуючу роль відігравали неімунологічні причини.

В результаті систематичного вивчення стану імунологічної системи реципієнтів після алотрансплантації нирки встановлено, що вміст γ -глобуліну незабаром після трансплантації у переважній більшості реципієнтів підвищився щодо вихідного рівня, причому у 27 з 46 обслідуваних хворих, тобто приблизно у 60% випадків, він досяг 20—40%, що ми розцінювали як підвищення активності імунологічної системи під впливом антигенів трансплантата. Так, у хворого Т-ко вже через два дні після пересадки вміст γ -глобуліну досяг 36,4%. Згодом вміст γ -глобуліну у реципієнтів зберігався в основному на підвищеному рівні зі спорадичним відхиленням від нього. У частини реципієнтів спорадичні підвищення рівня γ -глобуліну (на загальнопідвищеному рівні) відповідали кризоподібно виникаючим патофізіологічним проявам реакції відторгнення трансплантата (набряк, біль, гіпертермія, порушення функцій). Так, у хворій Н-ої виражені епізоди відторгнення трансплантата, що настають один за іншим, супроводжувалися двома підвищеннями

рівня γ -глобуліну та відповідним збільшенням вмісту креатиніну в крові (1974 р.):

Дата спостереження	γ -глобулін в сироватці крові (в %)	Креатинін в сироватці крові (в мг %)
22.07—26.07	9,4	2,5
7.08—12.08	16,7	4,5
19.08—20.08	16,5	4,5
26.08—27.08	13,5	4,8
2.09—4.09	7,3	2,1
24.09—25.09	18,5	5,2
1.10—14.10	20,4	6,0
15.10—18.10	24,5	5,9

Проте така динаміка не була правилом і в деяких випадках кризи відторгнення виникали на фоні підвищеного (порівняно з дотрансплантаційним) рівня γ -глобуліну, але без спорадичних підвищень, що безпосередньо передують кризи відторгнення.

Очевидно, для патогенезу криз відторгнення трансплантата основне значення має постійний характер специфічно спрямованої активності імунологічної системи реципієнта, а не її спорадичні підвищення. При цьому ми враховували, що в деяких випадках підвищення рівня γ -глобуліну у наших реципієнтів були пов'язані з побічними причинами, зокрема приєднанням інфекції, та не брали їх до уваги.

Певне уявлення про характер імунологічної реакції на трансплантат поряд з динамікою γ -глобуліну дає вміст лімфоцитів в судинному руслі, оскільки відомо, що загальна кількість їх у крові представлена двома видами клітин — Т та В, кожен з яких бере активну участь в трансплантаційному імунітеті, зокрема, інфільтруючи трансплантат. Ми проаналізували ці дані у 38 реципієнтів. Збільшення відносного та абсолютного вмісту лімфоцитів у крові, виражені різною мірою, виявлене в деяких випадках у період прояву відторгнення трансплантата. Так, у восьми випадках амплітуда підвищення перебувала в межах від мінімальної 3,5% (212) — 10,5% (494) до максимальної — 7% (602) — 27% (3955). Проте у більшості реципієнтів динаміка цього показника була стертою та не мала закономірної, 100% залежності від кризи відторгнення трансплантата. При цьому ми враховували, що характер динаміки вмісту лімфоцитів в крові може бути обумовлений і вторинним імунodefіцитом, викликаним септичними ускладненнями, та не брали їх до уваги. Привертає увагу те, що у хворих з задовільною функцією трансплантата поза кризи відторгнення вміст лімфоцитів у крові був досить стабільним.

Питання про можливість судити про характер імунологічної реакції, що веде до відторгнення трансплантата, за наявності та динамікою специфічної сенсibilізації лімфоцитів реципієнта до донорських антигенів, зокрема з селезінки, залишається відкритим. При цьому припускається, що така сенсibilізація повинна наростати, призводячи до відторгнення трансплантата. Результати вивчення сенсibilізації реципієнта до донорських антигенів селезінки тестом бласттрансформації (РБТЛ) не дозволяють прийняти беззастережно це припущення. Так, при обстеженні 10 хворих з вираженим або стертим проявом відторгнення трансплантованої нирки, позитивний результат в цій реакції одержаний спорадично у трьох хворих та у трьох — негативний. У чотирьох реципієнтів при випробуванні лімфоцитів виявились різко знижена резистентність та виживання їх у культурі, що посередньо свідчить і про пригнічену специфічну активність.

При обстеженні чотирьох хворих без прояву відторгнення трансплантата сенсibilізація до донорських антигенів не виявлена цим методом.

Хоча ще передчасно говорити про закономірності коливань результатів РБТЛ після алотрансплантації нирки, вже зрозуміло, що їх динаміка не має постійно зростаючого характеру, в 100% випадків пов'язаного з відторгненням трансплантата.

Отже, виходячи з наведених показників, активність імунологічної системи реципієнта після алотрансплантації в цілому підвищується, а надалі стає лабільною та залежить від імунодепресії, інфекції та інших, ще не з'ясованих причин. В деяких випадках спорадичні підвищення (на загальнопідвищеному рівні) того чи іншого компонента трансплантаційного імунітету співпадають з кризоподібними патофізіологічними проявами імунологічного пошкодження трансплантата. Проте це відбувається не завжди. Чим же можна пояснити те, що патофізіологічні прояви відторгнення трансплантата можуть виникати кризоподібно без попередніх спорадичних підвищень активності імунологічної системи на фоні відносно постійної сенсibilізації організму?

Можна було б гадати, що стертість підвищень активності імунологічної системи перед погіршенням стану трансплантата обумовлена маскуючим впливом імунодепресивної терапії. Проте, якщо б імунологічна реакція на трансплантат мала патогенетично значимі для відторгнення приступоподібні підвищення активності, то вони б проявлялись і в умовах рівномірної, стабільної імунодепресії. Але цього не відбувається, а пояснення слід шукати в самому характері трансплантаційного імунітету.

Згадуючи про імунологічну реакцію, спрямовану на відторгнення, необхідно насамперед підкреслити, що нею не вичерпується імунологічна реакція організму на трансплантат взагалі. Ця реакція становить лише третю (еферентну) фазу імунологічної реакції на трансплантат, перед якою йдуть фази антигенного розпізнання та продуктивна. Причому вона спрямована лише щодо живих (життєздатних) елементів трансплантата, викликаючи їх запалення. Звідси зрозуміла неможливість повної відповідності між патофізіологічними проявами імунологічного пошкодження (відторгнення) трансплантата та імунологічними показниками, що сумарно характеризують відповідь на всі компоненти трансплантата.

Очевидно, приступоподібні погіршення стану трансплантата (кризи відторгнення) викликаються, головним чином, накопиченням у ньому постійних пошкоджень, що відбуваються під впливом імунних сил реципієнта в умовах відносно стабільної специфічної сенсibilізації його, хоча рівень та ступінь напруженості цих імунологічних процесів у кожному окремому випадку алотрансплантації різні та визначаються ступенем тканинної несумісності донора та реципієнта. Звідси виходить, що профілактика та лікування гострих криз відторгнення потребує поряд з впливом на імунологічну систему пошуку та застосування засобів, які можуть перешкодити та купірувати запалювальні пошкодження у трансплантаті, стабілізувати, зокрема, його мембрани, усунути оборотні пошкодження.

Друга причина розбіжностей між проявами відторгнення трансплантата та імунологічними показниками полягає в тому, що імунологічна реакція на трансплантат не є односпрямованою на відторгнення, а тією чи іншою мірою бере участь також і в адаптації трансплантата до чужорідних умов реципієнта [8—11]. Наприклад, такий показник як рівень γ -глобуліну в сироватці крові може характеризувати одночасно як

синтез антитіл, що беруть участь у відторгненні трансплантата, так і антитіл, що беруть участь у його захисті (*enhancement*). Можливо, цим і пояснюються випадки високого рівня γ -глобуліну у деяких наших реципієнтів з задовільним станом трансплантата при відсутності прикмет його відторгнення.

Отже, наш дослід вивчення трансплантаційного імунітету при алотрансплантації нирки свідчить про те, що патологічним проявам відторгнення трансплантата не обов'язково передують підвищення активності імунологічної системи: відторгнення трансплантата може відбутися внаслідок відносно постійної сенсibiliзації реципієнта. Імунологічна реакція, що викликає пошкодження трансплантата, в цілому не носить постійно наростаючого характеру, а скоріше має постійний рівень сенсibiliзації або навіть знижується при ослабленні загальної реактивності організму, хоча ця тенденція і припускає спорадичні підвищенні активності. Навпаки, патофізіологічні прояви відторгнення трансплантата мають наростаючий характер, оскільки в трансплантаті постійно накопичуються та збільшуються приховані пошкодження, які на певній стадії стають явними, декомпенсованими та можуть набувати характеру кризи. Отже, патогенез реакції відторгнення трансплантата має своєрідно подвійний, перманентно-кумулятивний характер: при відносно постійному, перманентному рівні імунологічних процесів відбувається наростання, кумуляція специфічно-запальних пошкоджень трансплантата (перманентно-імунний кумулятивно-запальний патогенез). Ці властивості необхідно брати до уваги при імунодіагностиці та імунодепресивній терапії відторгнення алотрансплантата. Дальше вивчення трансплантаційного імунітету та вдосконалення імунологічних методик дозволить зробити остаточні висновки про механізми імунопатогенезу відторгнення трансплантата.

Література

1. Зарецкая Ю. М., Алексеев Л. П., Львицина Г. М., Шкурко В. И. Иммунологические аспекты аллотрансплантации. М., «Медицина», 1974. 229 с.
2. Методы изучения *in vitro* клеточного иммунитета. М., «Медицина», 1974. 289 с.
3. Хунданов Л. Л. Оценка криза отторжения аллотрансплантата по иммунологическим и биохимическим показателям. Докл. АН СССР, 1972, 205, № 5, с. 1230—1233.
4. Шевченко В. С., Сопоставление электрофоретической характеристики белков сыворотки крови с иммунологическим состоянием организма при экспериментальных гепатомах.— Вопросы онкологии, 1968, 14, № 2, с. 59—63.
5. Carpenter C. B., Austen K. F. Ранняя диагностика отторжения почечного трансплантата.— В кн.: Пересадка органов и тканей у человека. М., «Медицина», 1973, с. 133—156.
6. Dunningham T. H., Castro J. E., Assessment of the leukocyte migration test for prediction renal allograft rejection.— Transplantation. 1976, 21, N 3, p. 270—274.
7. Hamburger J., Crosnier J., Dormont J. Experience with 45 renal homotransplantation in man.— Lancet, 1965, 1, N 2010, p. 985—992.
8. Feduska N. Basic transplantation immunology.— Dialysis and Transplantation. 1976, 5, N 4, p. 26—27.
9. Miller J., Lifton J., De Wolf W. C., Hattler B. G. Adaptation the human and animal organ allografts: reconsideration of a hypothesis.— Transpl. Proc., 1976, 8, N 2, p. 217—224.
10. Sengar D. P. S., Opelz G., Terasaki P. I., Outcome of kidney transplants and suppression of mixed leukocyte culture by plasma.— Transpl. Proc. 1973, 5, N 5, p. 641—677.
11. Thomas F., Lee H. M., Wolf J. S., Mendez-Picon G., Thomas J. Monitoring and modulation of immune reactivity in human transplant recipients.— Surgery, 1976, 79, N 4, p. 408—413.
12. Tursz T., Fournier C., Kreis H., Crosnier J., Bach J. F. T-lymphocyte in kidney allografts recipients.— Brit. Med. J. 1976, N 6013, p. 799—801.