

21. Land Pranz. Der gemischt-venöse Sauerstoffdruck (P_{VO_2}) als Parameter der peripheren O_2 - Versorgung, sein Verhalten unter Belastung bei Patienten mit unterschiedlicher Kardiopulmonaler Funktion.— München: Med. Techn. Univ., 1983.—114 S.
22. Scherrer M., Haslimeier P. Alveolärer O_2 -Druck und O_2 -Diffusionskapazität der Lunge. Beitrag zur Analyse der alveolararteriellen O_2 -Druck-Differenz der Gesunden-Schweiz // Med. Wochenschr.— 1968.—98, N 34.— S. 1282.
23. Starcevic V., Mujovic V., Rakic L. J. Prostaglandin F_{2a} release from ischemic brain tissue and effects on the electrical brain activity-Prostagland and Eicosanoids Cardiovasc. Syst // Exp. Data. Clin. Exp. Proc. 2nd Int. Symp. Prostagland, Nurnberg-Furth, May 9—11, 1984.— Basel etc., 1985.— P. 217—222.
24. Vandergriff K. D., Olson J. S. Morphological and physiological factors affecting oxygen uptake and release by red blood cells // J. Biol. Chem.— 1984.— 259, N 20.— P. 12619—12627.
25. Wissig S. L. Functions of endothelial junctions // Cardio. Physiol. Microcirc. and Capillary Exchange. Proc. 28th Int. Congr. Physiol. Sci. Budapest. 13—19 July. 1980.— Budapest; Oxford, 1981.— P. 133—144.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Поступила 28.10.86

УДК 616.61—089.844—078.73

Ретроспективный анализ выживаемости пересаженной почки в зависимости от содержания анти-Т- и анти-В-лимфоцитотоксических антител в сыворотке крови реципиентов и элюатах, полученных из почечных аллотрансплантатов

Г. Н. Дранник, Т. С. Монтаг, В. Е. Дриянская, Л. Н. Ластовец

Исход пересадки почки во многом зависит от особенностей пресенсибилизации реципиента. Анализ литературы по этой проблеме [1, 3, 15] свидетельствует о том, что данная область трансплантационной иммунологии изучена недостаточно. Особенной сложностью отличается вопрос о лимфоцитотоксинах, направленных к разным субпопуляциям лимфоцитов. Это связано с тем, что наличие у реципиента предсуществующих антител против Т- либо В-лимфоцитов по-разному влияет на результаты пересадки аллогенной почки [1, 2, 6, 15]. Если мнения большинства исследователей о том, что антитела против Т-клеток реализуют сверхострую и ускоренную реакции отторжения [1, 4, 15], совпадают, то в отношении роли анти-В-антител их мнения расходятся.

По многочисленным сведениям, предсуществующие анти-В-антитела, регистрируемые при 37 °С (тепловые), направлены к HLA-DR-структурам и являются пагубными для трансплантата [9]. Что касается анти-В-антител, которые определяются при 4—15 °С (холодовые), установлено, что они не связаны с HLA-антигенами, относятся к иммуноглобулинам класса М и синтезируются против поверхностных иммуноглобулинов М мембраны В-клеток [12]. Однако до сих пор нет четкого мнения относительно того, могут ли эти антитела претендовать на роль «полезных». Одни исследователи считают, что холодовые лимфоцитотоксины не способствуют выживаемости аллогенной почки, другие, напротив, полагают, что эти антитела оказывают на трансплантат протекторное влияние [3].

Цель настоящего исследования заключалась в ретроспективном анализе влияния предсуществующих донорспецифических анти-Т- и анти-В-лимфоцитотоксинов на исход пересадки аллогенной почки.

Методика

Обследовано 36 больных, подвергнутых пересадке трупной почки, выполненной в отделении трансплантации почки с группой гемодиализа Киевского НИИ урологии и нефрологии МЗ УССР под руководством д-ра мед. наук Е. Я. Барана. Показаниям к пере-

садке трупной почкой недостаточности по антигенности и данным реципиента оп помощи стандартных типирований Всесоюзной школы урологии и перитонеальных токсикозов к Т-клеткам (NIH-метод) тест [14] довые — при 4 «розеток», стандартизированы и клинически ставляли тест рина (фибриноген) β_2 -микроглобулина плазмы к рованию мочи, урбазон или м на морфологию Больные (первая (15 человек) ускоренной, ка человек) — рец

Результаты

Анализ пресенсибилизации что приблизительные анти-В-антитела также в целом характерна составляет инт сколько кри жить, что в

Таблица 1. Г у больных с нео

Реципиент	
1-й	
2-й	
3-й	
4-й	
5-й	
6-й	
7-й	
8-й	
9-й	
10-й	
11-й	
12-й	
13-й	
14-й	
15-й	

meter der periphe-
mit unterschiedlic-
—114 S.
aparität der Lun-
der Gesunden-

m ischemic brain
icosanoids Cardi-
land, Nurnberg-

rs affecting oxy-
4.—259, N 20.—

l. Microcirc. and
—19 July. 1980.—

оступила 28.10.86

ния

й пресенсиби-
ме [1, 3, 15]
ионной имму-
лируется воп-
уляция лим-
едсуществую-
ту влияет на
Если мнения
Т-клеток реа-
я [1, 4, 15],
я расходятся.
нти-В-антите-
LA-DR-струк-
Что касается
довые), уста-
ся к иммуно-
тных иммуно-
р нет четкого
овать на роль
е лимфоцито-
и, другие, на-
сплантат про-

роспективном
их анти-Т- и
й почки.

олненной в отде-
рологии и нефро-
казаниям к пере-

садке трупной почки явился хронический гломерулонефрит в стадии хронической почечной недостаточности III степени. Учитывали тканевую совместимость донора и реципиента по антигенам системы ABO, результаты перекрестной пробы на лимфоцитотоксичность и данные определения HLA-антигенов по локусам A и B. HLA-фенотип донора и реципиента определяли посредством типирования лимфоцитов периферической крови с помощью стандартного микролимфоцитотоксического теста (NIH-метод) [4]. В качестве типизирующих реагентов использовали панель анти-HLA-сывороток, предоставленную Всесоюзным банком гистотипирующих стандартов при Ленинградском НИИ гематологии и переливания крови. Непосредственно перед пересадкой почки определяли анти-Т-тепловые и анти-В-тепловые и холодовые антитела. Для регистрации лимфоцитотоксинов к Т-клеткам использовали стандартный микролимфоцитотоксический тест (NIH-метод) [4], а к В-клеткам — двухэтапный удлинённый микролимфоцитотоксический тест [14]. Перекрестную пробу и тепловые антитела исследовали при 37 °С, холодовые — при 4 °С. Взвеси, обогащенные Т- и В-клетками, получали методом осаждения «розеток», стабилизированных папаином [5]. Кризы отторжения пересаженной почки диагностировали динамическим контролем за иммунной реактивностью, функцией органа и клиническим состоянием больного. Наибольшую диагностическую ценность представляли тест ингибирования миграции лейкоцитов в крови и определение распада фибрина (фибриногена) в моче, реоренография и радиоизотопная ренография, определение β_2 -микроглобулина в сыворотке крови и моче, активности ренина и содержания креатинина плазмы крови, клубочковой фильтрации, способности к осмотическому концентрированию мочи, натрийдиуреза и диуреза. Для лечения кризов отторжения применяли урбазон или метипред. Во всех случаях необратимая реакция отторжения подтверждена морфологическим исследованием.

Больные были распределены по группам согласно характеру реакции отторжения: первая (15 человек) — больные с необратимой реакцией отторжения, сверхострой или ускоренной, каждому из которых была произведена трансплантатэктомия; вторая (21 человек) — реципиенты с обратимой реакцией отторжения.

Результаты и их обсуждение

Анализ пресенсибилизации больных первой группы показал (табл. 1), что приблизительно у равного числа больных встречались анти-Т- и анти-В-антитела (в 26—33% случаев); уровень цитотоксичности был также в целом одинаков, исключая В-тепловые антитела, для которых характерна тенденция к усилению цитотоксической активности. Представляет интерес больной, у которого трансплантат, несмотря на несколько кризовых атак, функционировал до 3 мес. Можно предположить, что в данном случае донорспецифические В-холодовые антитела,

Таблица 1. Предсуществующие анти-Т- и анти-В-донорспецифические антитела у больных с необратимой реакцией отторжения

Реципиент	Перекрестная проба, %	Анти-Т-антитела, %	Анти-В-антитела, %		Продолжительность функционирования трансплантата
			тепловые	холодовые	
1-й	20	—	—	—	2 мес
2-й	10	25	—	30	5 ч
3-й	—	—	—	—	7 сут
4-й	—	—	50	—	14 сут
5-й	20	20	80	30	14 сут
6-й	20	—	20	—	14 сут
7-й	—	10	—	—	10 сут
8-й	—	—	—	25	10 сут
9-й	—	—	—	—	7 сут
10-й	—	—	20	25	3 мес
11-й	—	—	—	—	8 сут
12-й	—	—	—	—	4 сут
13-й	—	30	40	30	14 сут
14-й	—	—	—	—	10 сут
15-й	—	—	—	—	1 мес

выявленные до пересадки, оказывали защитное действие, которое они, по данным литературы, способны оказывать [7]. Заметим, что у шести больных до пересадки антитела не выявлялись вообще. Это в какой-то мере можно объяснить их транзиторным характером появления [1—3]. Однако сенсibilизация к донору могла возникнуть и de novo. Об этом

Таблица 2. Предсуществующие анти-Т- и анти-В-донорспецифические антитела у больных с обратимой реакцией отторжения

Реципиент	Перекрестная проба, %	Анти-Т-антитела, %	Анти-В-антитела, %		Срок функционирования трансплантата	Функция трансплантата в момент смерти
			тепловые	холодовые		
1-й	25	20	50	—	2 мес	Удовлетворительная
2-й	20	20	20	—	3 мес	То же
3-й	—	30	50	—	1 год	
4-й	—	—	—	—	8 мес	
5-й	—	60	—	20	4 дня	
6-й	15	20	—	50	3 мес	
7-й	20	—	—	—	1 мес	
8-й	10	10	—	—	2 мес	
9-й	—	—	—	—	3,5 мес	
10-й	—	—	—	—	1,5 мес	
11-й	10	—	—	—	4 мес	
12-й	—	—	40	30	4 мес	
13-й	—	10	10	20	4 часа	
14-й	10	50	—	—	2 мес	
15-й	—	20	—	—	5 нед	
16-й	—	—	—	15	4 мес	
17-й	—	—	—	—	6,5 мес	Отсутствовала
18-й	15	20	80	—	2 года	То же
19-й	—	—	—	—	2 мес	Жив. Функция удовлетворительная
20-й	—	—	—	10	1,5 года	То же
21-й	—	—	—	—	14 мес	

Таблица 3. Анти-Т- и анти-В-антитела в элюатах аллотрансплантатов больных с необратимой реакцией отторжения

Реципиент	Антитела к пулу лимфоцитов, %	Анти-Т-антитела, %	Анти-В-антитела, %		Продолжительность функционирования трансплантата
			тепловые	холодовые	
1-й	До 50 (40*)	До 50 (10*)	—	—	9 сут
2-й	До 80 (10)	До 60 (20)	До 50 (10*)	—	2 мес
3-й	До 80 (40)	До 80 (20)	—	До 30 (10*)	5 ч
4-й	До 60 (10)	До 30 (10)	До 80 (10)	—	7 сут
5-й	До 90 (60)	До 100 (30)	До 100 (55)	До 80 (30)	7 сут
6-й	До 70 (30)	До 40 (20)	До 50 (10)	—	2 сут
7-й	До 100 (65)	До 100 (75)	До 100 (70)	До 90 (50)	10 сут
8-й	До 70 (15)	До 90 (35)	До 60 (15)	—	8 сут
9-й	До 30 (40)	До 40 (35)	До 100 (40)	До 40 (25)	10 сут
10-й	До 50 (35)	До 35 (10)	До 100 (35)	До 50 (10)	3 мес

* Число положительных реакций с образцами клеток, %.

свидетельствуют обнаруженные в трансплантатах трех из этих больных «вредные» анти-Т- и анти-В-тепловые антитела, что будет рассмотрено ниже (см. табл. 3).

Анализ второй группы больных (табл. 2) показал, что у 16 человек, погибших от различных причин, не обусловленных иммунным конфликтом, функция трансплантата в момент смерти была удовлетворительной, у двух — отсутствовала вследствие хронической реакции отторже-

ния, развивив одного больного. Функция трансплантата у большинства больных (в 40—45 %), но выше, та анти-В-тепловых первой звалили подные донорспедежным прохолодовые —

Таблица 4. А с обратимой ре

Реципиент	Анти-Т-антитела
1-й	До
2-й	До
3-й	До
4-й	До
5-й	До
6-й	До
7-й	До

* Число положи

Однако, ральные холоадки почки правленности адки фикси поставили за гнутых и взя получали по и соавт. [11].

При ана. реакцией отт фоцитов и Т токсический выше. Анти- также был в наружены ли ность выше 5

В табл. 4 из трансплан ния, функция удовлетворит тотоксины, к больных, по тепловые ант шению функ четырех реци сины — во вс

При инди ного, у котор чем свидетел и Т- розетко

ния, развившейся спустя ранний посттрансплантационный период (у одного больного — к концу второго года), трое больных живы и функция трансплантата у них удовлетворительная. Тепловые анти-Т-антитела у больных этой группы выявлялись даже с большей частотой (в 40—45 % случаев), чем у реципиентов первой группы. Как отмечено выше, там они определялись в 26 % случаев. Частота выявления анти-В-тепловых и холодовых антител была такой же, как и у больных первой группы. Таким образом, представленные результаты не позволили подтвердить мнение о том, что предсуществующие гуморальные донорспецифические тепловые анти-В-антитела могут служить надежным прогностическим критерием при пересадке почки, а холодовые — прогностическим.

Таблица 4. Анти-Т- и анти-В-антитела в элюатах аллотрансплантатов больных с обратимой реакцией отторжения

Реципиент	Антитела к пулу лимфоцитов, %	Анти-Т-антитела, %	Анти-В-антитела, %		Продолжительность функционирования трансплантата
			тепловые	холодовые	
1-й	До 60 (30*)	—	—	До 30 (10*)	3 мес
2-й	До 30 (10)	—	—	До 50 (10)	3 нед
3-й	До 50 (40)	До 40 (30*)	До 40 (10*)	До 70 (30)	2 мес
4-й	До 25 (5)	До 80 (20)	До 50 (25)	До 25 (15)	5 нед
5-й	До 30 (15)	До 20 (5)	До 20 (10)	До 80 (30)	3,5 мес
6-й	До 25 (20)	До 30 (15)	До 50 (20)	До 30 (15)	1 год
7-й	До 20 (5)	—	—	До 30 (10)	4 ч

* Число положительных реакций с образцами клеток, %.

Однако данные других авторов свидетельствуют о том, что гуморальные холодовые антитела, направленные против В-клеток, до пересадки почки определяются значительно реже, чем антитела другой направленности [8]. Известно также, что лимфоцитотоксины после пересадки фиксируются в аллотрансплантате [8, 9]. Исходя из этого, мы поставили задачу — изучить свойства антител, элюированных из отторгнутых и взятых при аутопсии трансплантатов трупной почки. Элюаты получали по методике, предложенной Lerner и соавт. [10] и Miettinen и соавт. [11].

При анализе элюатов почек, отторгнутых больными с необратимой реакцией отторжения (табл. 3), оказалось, что антитела к пулу лимфоцитов и Т-клеткам определялись у всех 10 больных, причем цитотоксический индекс (ЦИ) в большинстве случаев составлял 50 % и выше. Анти-В-тепловые антитела выявлялись у 8 из 10 больных и ЦИ также был высоким. Анти-В-холодовые антитела, напротив, были обнаружены лишь у половины реципиентов, и, кроме того, цитотоксичность выше 50 % наблюдалась только у двух из них.

В табл. 4 отражены результаты исследования элюатов, полученных из трансплантатов семи реципиентов с обратимой реакцией отторжения, функция пересаженной почки у которых в момент смерти была удовлетворительной. Из табл. 4 видно, что все исследуемые лимфоцитотоксины, кроме В-холодовых, выявлялись в элюатах этой группы больных, по сравнению с первой, значительно реже. Анти-Т- и анти-В-тепловые антитела, которые, по данным литературы, способствуют ухудшению функции трансплантата [1, 4, 15], были обнаружены лишь у четырех реципиентов, в то время как холодовые анти-В-лимфоцитотоксины — во всех трансплантатах.

При индивидуальном анализе следует обратить внимание на больного, у которого, несмотря на интенсификацию иммунных реакций, о чем свидетельствовали результаты мониторинга (повышение числа А- и Т-розеткообразующих клеток, повышение уровня IgG и снижение

функциональной активности Кон А индуцированных супрессоров в пробе с ФГА), клинически криз отторжения не зарегистрирован и больной умер с удовлетворительно функционирующим трансплантатом. Можно предположить, что выявленные с трансплантате В-холодовые лимфоцитотоксины произвели эффект «усиления», что способствовало сохранению его функции. Отметим, что последняя гемотрансфузия этому больному была произведена за 7 сут до операции; в настоящее время установлено, что такая схема проведения гемотрансфузий при подготовке больного к пересадке почки наиболее оптимальна и способна индуцировать эффект усиления выживаемости пересаженного органа за счет продукции антител, оказывающих трансплантатпротекторное действие [12, 13]. Добавим, что еще четырем реципиентам этой группы было проведено от 15 до 25 предоперационных гемотрансфузий. Напротив, больным, у которых развилась необратимая реакция отторжения, было произведено значительно меньшее число переливаний крови.

При попытке сопоставить результаты определения антител в периферической крови и в элюатах оказалось, что у 43 % больных до пересадки они не определялись вообще, у 40 % не совпадали ни спектр антител, ни уровень цитотоксичности и только лишь у 20 % реципиентов результаты были сопоставимы.

Сравнительный анализ частоты выявления анти-Т- и анти-В-антител, элюированных из трансплантатов реципиентов, показал, что тепловые анти-Т-антитела у больных с необратимой кризовой реакцией выявляются почти вдвое чаще; анти-В-тепловые антитела также чаще, хотя статистически и недостоверно, встречаются у больных с необратимым кризом отторжения; анти-В-холодовые антитела достоверно чаще ($P < 0,05$) определяются у больных с обратимой реакцией отторжения.

Таким образом, на основании проведенного ретроспективного исследования можно сделать следующие выводы.

1. Наличие в сыворотке крови больных до пересадки аллогенной почки анти-Т- и анти-В-тепловых и холодовых антител не коррелирует с кризом отторжения почечного аллотрансплантата.

2. Необратимая реакция отторжения ассоциируется с наличием в почечном аллотрансплантате анти-Т- и анти-В-тепловых антител.

3. Напротив, в элюатах, полученных из удовлетворительно функционирующих трансплантатов, как правило, выявляются анти-В-холодовые антитела.

A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE TRANSPLANTED KIDNEY SURVIVAL RATE AS AGAINST THE CONTENT OF ANTI-T- AND ANTI-B-LYMPHOCYTOTOXIC ANTIBODIES IN THE BLOOD SERUM OF RECIPIENTS AND IN ELUATES PRODUCED FROM THE KIDNEY ALLOTRANSPLANTS

G. N. Drannik, T. S. Montag, V. E. Driyanskaya, L. N. Lastovets

A retrospective comparative analysis is conducted for the survival rate of the transplanted cadaveric kidney depending on the anti-T- and anti-B-thermal and cold lymphocytotoxins available in the blood serum and eluates produced from the rejected transplants and those taken during autopsy. It is established that the presence of anti-T- and anti-B-thermal and cold antibodies in the serum of patients before the transplantation of the allogenic kidney does not correlate with the rejection crisis. The irreversible rejection reaction is associated with the presence of anti-T- and anti-B-thermal antibodies in the kidney allotransplant. On the contrary, anti-B-cold antibodies are revealed, as a rule, in eluates produced from the fair-functioning transplants.

Research Institute of Urology and Nephrology,
Ministry of Public Health, Ukrainian SSR, Kiev

1. Войлокова Р. Я., Зарецкая Ю. М. Функциональная роль антител, направленных к генетическим структурам большого комплекса гистосовместимости человека // Иммунология. — 1984. — № 4. — С. 25—30.

2. Войлокова Р. Я., Зарецкая Ю. М. Функциональная роль антител, направленных к генетическим структурам большого комплекса гистосовместимости человека // Там же.
3. Донсков С. И. Иммунология и трансплантология // Там же.
4. Зарецкая Ю. М. Иммунология и трансплантология // Там же.
5. HLA-DR-антигены и трансплантация // Там же.
6. Серова Л. Д. Иммунология и трансплантология // Там же.
7. d'Apice A. J. Cement // Transplantation.
8. Charpentier A. Allograft: cement // Transplantation.
9. Nunes G. J. Transplantation // Transplantation.
10. Lerner R. A. Ne antibody // Transplantation.
11. Miettinen A. Thelium anti // Transplantation.
12. Ozturk G. E. Transplantation // Transplantation.
13. Reed E., Fazio J. Transplantation // Transplantation.
14. Rood J. van, Tigens in m. N 3. — P. 373.
15. Seignalet J., Cerveaux en g.

Киев. науч.-иссл. и нефрологии М.

УДК 612.6.64.59

Влияние на обмен

Э. С. Махмудов,

Гормональная регуляция обмена веществ, при котором увеличивается лактация, а также обменных веществ на жирные кислоты, триглицериды, фракция липидов (метки ^{14}C), вается прежде всего из-за При этом смотря на у ТГ в кровь повышается к норме, а После родов тел [10]. Та