HSR (LONDON),
HOUGHTON STREET REVIEW JOURNAL
ISSN: 2058-5519|Impact factor-15.9
http://houghtonstreetreview.com/index.php/hsr

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЕГО ПРОФИЛАКТИКЕ

Зокирова Дилдора Фарходхон кизи

Место учебы: Наманганский филиал Международного университета Кимё, медицинский факультет, 2-й курс, группа MED-N-25

zokirovadildoraxonn@gmail.com +998934435400 Научный руководитель

Камалова Гульнара Гулямовна

доктор философии по медицинским наукам (PhD), и. о. доцента, заведующая кафедрой медико-фундаментальных дисциплин.

Doi: https://doi.org/10.5281/zenodo.23665969

I. Введение

Трансплантация органов и тканей стала одним из величайших достижений современной медицины, позволяющим спасать жизни пациентов с терминальными стадиями органной недостаточности. Однако главным барьером на пути к долгосрочному функционированию пересаженного органа (аллографта) остается его иммунологическое отторжение.

Отторжение трансплантата — это сложный, многокомпонентный процесс распознавания и уничтожения чужеродных клеток иммунной системой реципиента. Несмотря на идеальную хирургическую технику, без подавления иммунного ответа организм неизбежно уничтожит пересаженный орган. Понимание этих тонких механизмов на молекулярном и клеточном уровнях является ключом к разработке таргетной иммуносупрессивной терапии. В данной статье мы подробно разберем, как именно иммунная система атакует донорский орган, и какие методы профилактики применяются сегодня.

II. Основные иммунологические механизмы отторжения трансплантата

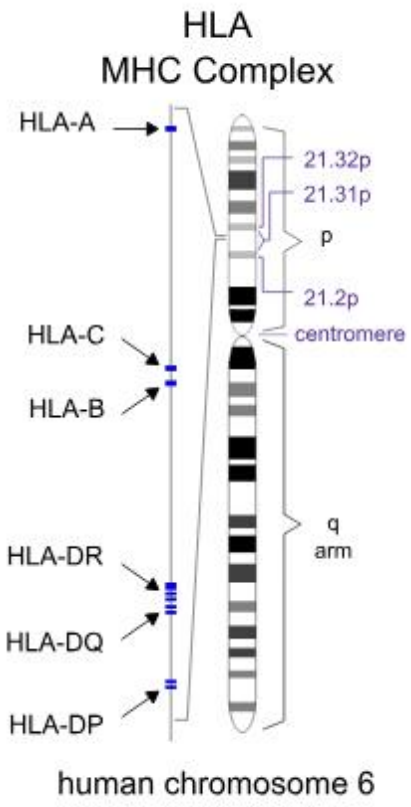
Иммунный ответ на чужеродную ткань запускается сразу после восстановления кровотока в пересаженном органе. Этот процесс можно разделить на несколько ключевых этапов, в которых задействованы как клеточные, так и гуморальные факторы.

1. Распознавание антигенов (Роль комплекса MHC/HLA)

Главную роль в распознавании «свой-чужой» играет Главный комплекс гистосовместимости (MHC), который у человека называется системой **HLA (Human Leukocyte Antigen)**. Именно

HSR (LONDON),
HOUGHTON STREET REVIEW JOURNAL
ISSN: 2058-5519|Impact factor-15.9
http://houghtonstreetreview.com/index.php/hsr

эти антигены-маркеры на поверхности клеток донорского органа становятся основной мишенью для иммунитета реципиента.



Структура антигенов системы HLA на клеточной мембране. Источник: Википедия.

Распознавание чужеродных антигенов происходит двумя основными путями:

- **Прямой путь распознавания:** Т-лимфоциты реципиента напрямую связываются с молекулами HLA на поверхности дендритных (антигенпрезентирующих) клеток донора, которые попали в организм вместе с трансплантатом. Этот путь запускает наиболее сильный и быстрый иммунный ответ в первые недели после операции.
- **Непрямой путь распознавания:** Антигенпрезентирующие клетки (АПК) реципиента захватывают белки разрушенных клеток донора, перерабатывают их внутри себя и выставляют на своей поверхности в комплексе с *собственными* молекулами HLA. Этот путь преобладает на поздних этапах и отвечает за хроническое отторжение.

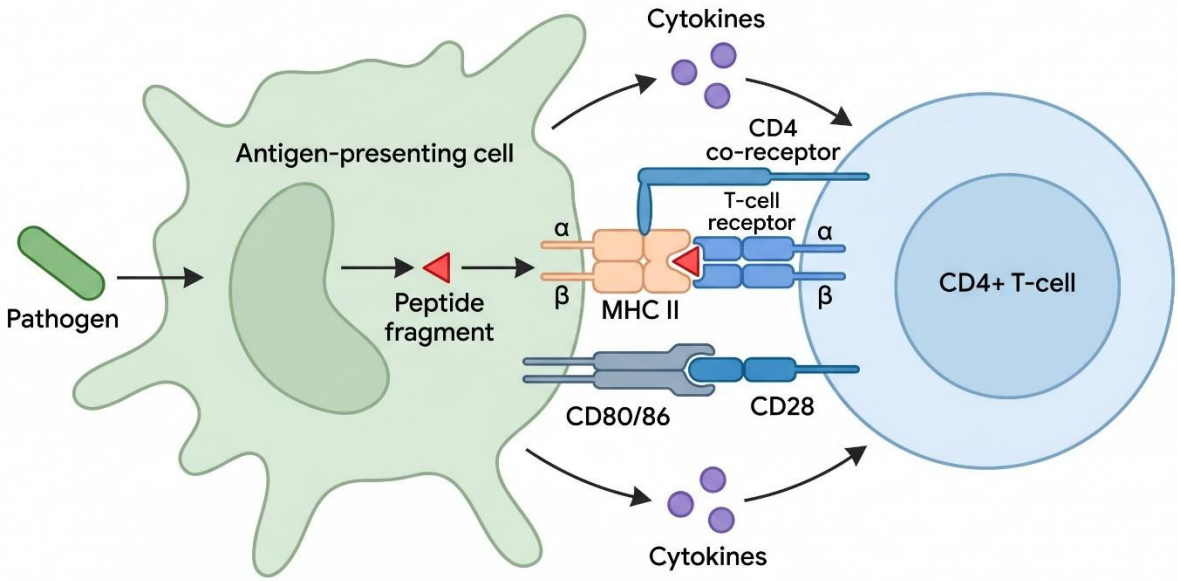
2. Клеточный иммунитет (Активация Т-лимфоцитов)

HSR (LONDON),
HOUGHTON STREET REVIEW JOURNAL
ISSN: 2058-5519|Impact factor-15.9
http://houghtonstreetreview.com/index.php/hsr

После того как антиген распознан, начинается каскад клеточных реакций. Центральную роль здесь играют CD4+ (Т-хелперы) и CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты).

Для полной активации Т-лимфоцита необходимы два независимых сигнала:

1. **Специфический сигнал:** связывание Т-клеточного рецептора (TCR) с комплексом антиген-HLA.
2. **Костимулирующий сигнал:** взаимодействие дополнительных молекул (например, рецепторов CD28 на Т-клетке с молекулами CD80/86 на АПК). Без этого второго сигнала Т-клетка не активируется, а впадает в состояние анергии (толерантности).



Механизм активации Т-лимфоцитов и межклеточное взаимодействие. Источник: Made with Google AI.

Активированные CD4+ Т-хелперы начинают выделять сигнальные белки — цитокины (особенно интерлейкин-2 и гамма-интерферон). Они стимулируют активное размножение CD8+ клеток. Созревшие цитотоксические CD8+ лимфоциты проникают в ткань пересаженного органа и напрямую убивают клетки донора, выделяя токсичные ферменты — перфорины и гранзимы, которые разрушают клеточные мембраны.

3. Гуморальный иммунитет и воспалительный каскад

Параллельно с клеточной атакой, Т-хелперы стимулируют В-лимфоциты. Они превращаются в плазматические клетки и начинают вырабатывать **донор-специфические антитела (DSA)**.

HSR (LONDON),
HOUGHTON STREET REVIEW JOURNAL
ISSN: 2058-5519|Impact factor-15.9
http://houghtonstreetreview.com/index.php/hsr

Эти антитела циркулируют в крови и связываются с антигенами на эндотелии (внутренней выстилке кровеносных сосудов) трансплантата. Это приводит к тяжелым последствиям:

- Активируется система комплемента (комплекс белков плазмы крови, который "пробивает" дыры в мембранах чужеродных клеток).
- Привлекаются макрофаги и естественные киллеры (NK-клетки).
- Возникает тяжелое воспаление сосудов (васкулит), отек ткани и микротромбозы, из-за чего трансплантат перестает получать кислород и погибает.

III. Виды реакций отторжения и их патогенез

В зависимости от времени возникновения после операции и преобладающих механизмов (клеточных или гуморальных), в клинической практике выделяют три основных типа отторжения трансплантата.

1. Сверхострое отторжение (от нескольких минут до 24 часов)

Это наиболее драматичный сценарий, который развивается прямо на операционном столе сразу после снятия сосудистых зажимов и восстановления кровотока.

- **Патогенез:** Обусловлено наличием в крови реципиента **предсуществующих (уже готовых) антител** к антигенам донора (например, при несовместимости по группе крови АВ0 или после предыдущих переливаний крови, беременностей, повторных трансплантаций).
- **Механизм:** Антитела мгновенно связываются с эндотелием сосудов трансплантата. Активируется система комплемента, запускается мощный каскад свертывания крови. Внутри сосудов органа образуются микротромбы, сосуды блокируются, и наступает необратимый некроз (ишемия) тканей. Орган становится синюшным и погибает на глазах у хирурга.
- **Прогноз:** Необратимо. Требуется немедленное удаление трансплантата (трансплантатэктомия). Благодаря современным методам диагностики (Cross-match) сегодня встречается крайне редко.

2. Острое отторжение (от нескольких дней до нескольких месяцев)

Наиболее частый вид иммунного конфликта в первый год после операции. При своевременном выявлении успешно лечится. Разделяется на два подвида:

- **Острое клеточное (Т-клеточное) отторжение:** Т-лимфоциты реципиента проникают в ткань органа (образуя инфильтраты) и напрямую атакуют клетки. Например, в почке это вызывает тубулит (воспаление канальцев) и эндотелиит.
- **Острое гуморальное (антителоопосредованное) отторжение:** В-лимфоциты начинают синтезировать *de novo* (новые) донор-специфические антитела (DSA). Характерным

HSR (LONDON),
HOUGHTON STREET REVIEW JOURNAL
ISSN: 2058-5519|Impact factor-15.9
http://houghtonstreetreview.com/index.php/hsr

маркером этого процесса является отложение белка **C4d** (компонента комплемента) в капиллярах трансплантата, что выявляется при биопсии.

3. Хроническое отторжение (от нескольких месяцев до многих лет)

Главная причина поздней потери донорских органов. Это медленный, неуклонно прогрессирующий процесс.

- **Патогенез:** Постоянное вялотекущее иммунное воспаление и токсическое воздействие самих иммуносупрессивных препаратов приводят к постепенному замещению здоровой ткани органа на рубцовую (фиброз).
- **Клиническая картина:** Развивается **хроническая аллографт-васкулопатия** (сужение просвета сосудов трансплантата за счет разрастания их внутренней стенки). Орган постепенно уменьшается в размерах (атрофия) и теряет свою функцию. Лечению поддается крайне тяжело.

Тип отторжения	**Время развития**	**Основной механизм**	**Главная мишень**	**Обратимость**
Сверхострое	Минуты - часы	Готовые антитела (гуморальный)	Эндотелий сосудов (тромбоз)	Необратимо
Острое	Дни - месяцы	Т-клетки и новые антитела	Паренхима и сосуды	Часто обратимо (пульс-терапия)
Хроническое	Месяцы - годы	Непрямое распознавание (Т-клетки + макрофаги)	Развитие фиброза и сужение сосудов	Практически необратимо

IV. Профилактика отторжения: современные методы и препараты

HSR (LONDON),
HOUGHTON STREET REVIEW JOURNAL
ISSN: 2058-5519|Impact factor-15.9
http://houghtonstreetreview.com/index.php/hsr

Успех трансплантации зависит от баланса: необходимо подавить иммунитет ровно настолько, чтобы он не отторг орган, но при этом сохранить способность организма бороться с инфекциями и онкологией.

1. Предтрансплантационная иммунологическая диагностика (Подбор пар)

Лучшее лечение отторжения — его предотвращение на этапе подбора донора и реципиента.

- **HLA-типирование:** Определение степени генетического сходства. Чем больше совпадений по антигенам HLA, тем выше выживаемость органа.
- **Cross-match (Перекрестная проба):** Смешивание сыворотки реципиента с лимфоцитами донора. Если клетки разрушаются (реакция положительная), пересадка абсолютно противопоказана из-за риска сверхострого отторжения.

2. Современные протоколы иммуносупрессии

Фармакологическая защита делится на две фазы.

А. Индукционная терапия (мощный удар в момент пересадки) Применяется в первые дни после операции для истощения пула Т-клеток или их блокировки, пока пациент не сможет принимать таблетки.

- *Антитимоцитарный глобулин (ATG)* — поликлональные антитела, которые физически уничтожают циркулирующие Т-лимфоциты.
- *Базиликсимаб* — моноклональное антитело, блокирующее рецепторы к интерлейкину-2 (IL-2) на поверхности Т-клеток, не давая им размножаться.

Б. Поддерживающая (базисная) терапия (на всю жизнь) Обычно состоит из комбинации 2-3 препаратов с разными механизмами действия (чтобы снизить дозу и токсичность каждого из них). Золотой стандарт включает:

1. **Ингибиторы кальциневрина (Такролимус, Циклоспорин):** Краеугольный камень современной трансплантологии. Блокируют фермент кальциневрин внутри Т-клетки, прерывая передачу сигнала в ядро и останавливая выработку цитокинов.
2. **Антиметаболиты (Микофенолата мофетил):** Подавляют синтез ДНК в быстро делящихся клетках, предотвращая размножение Т- и В-лимфоцитов.
3. **Ингибиторы mTOR (Эверолимус, Сиролимус):** Блокируют пути передачи сигналов клеточного роста. Обладают дополнительным плюсом — сдерживают развитие рака и фиброза сосудов.
4. **Глюкокортикостероиды (Преднизолон):** Мощные противовоспалительные препараты широкого спектра. Сейчас в медицине существует тренд на минимизацию или полную отмену стероидов из-за их побочных эффектов (диабет, остеопороз).

HSR (LONDON),
HOUGHTON STREET REVIEW JOURNAL
ISSN: 2058-5519|Impact factor-15.9
http://houghtonstreetreview.com/index.php/hsr

Диаграмма точек приложения иммуносупрессоров:

Plaintext
[Антигенпрезентирующая клетка] ---> (Сигнал 1 и Сигнал 2) ---> [Т-лимфоцит]
|
v
(Блокада: Ингибиторы кальциневрина) <--- [Кальциневрин] <--- Внутриклеточная активация
|
v
(Блокада: Базиликсимаб) <---------- [Рецептор IL-2] <--- Выработка Интерлейкина-2
|
v
(Блокада: Ингибиторы mTOR) <---------- [Белок mTOR] <--- Сигнал к делению
|
v
(Блокада: Микофенолаты) <---------- [Синтез ДНК] <--- Размножение (Пролиферация)

3. Инновационные и перспективные подходы

Наука не стоит на месте, и современные исследования 2026 года направлены на достижение **иммунологической толерантности** — состояния, когда организм принимает донорский орган как "свой" без необходимости пожизненного приема токсичных лекарств.

- **Терапия регуляторными Т-клетками (Treg):** Лабораторное выращивание и введение пациенту собственных клеток-супрессоров, которые "успокаивают" иммунитет точечно вокруг трансплантата.
- **Смешанный химеризм:** Одновременная пересадка солидного органа (например, почки) и костного мозга от одного и того же донора для "перезагрузки" иммунной системы реципиента.

V. Заключение

Проблема иммунологического отторжения трансплантата остается сложной, но уже не является непреодолимой преградой. Эволюция от высоких доз стероидов до таргетных биологических препаратов и ингибиторов кальциневрина позволила достичь выживаемости трансплантатов более 90% в первый год после операции.

Главным вызовом современной клинической иммунологии и трансплантологии остается преодоление хронического отторжения и снижение токсичности препаратов. Переход к персонализированной медицине, использование биомаркеров для мониторинга иммунного статуса и внедрение клеточных технологий открывают новую эру, в которой донорский орган сможет служить пациенту всю его жизнь.

HSR (LONDON),
HOUGHTON STREET REVIEW JOURNAL
ISSN: 2058-5519|Impact factor-15.9
http://houghtonstreetreview.com/index.php/hsr

Список литературы:

1. **Готье С. В., Хомяков С. М.** *Трансплантология и искусственные органы: учебник*. — М.: Медицинское информационное агентство, 2018. — 336 с.
2. **Хаитов Р. М., Игнатьева Г. А., Сидорович И. Г.** *Иммунология: учебник*. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 752 с.
3. **Аббас А. К., Лихтман А. Х., Пиллай Ш.** *Клеточная и молекулярная иммунология* / Пер. с англ. — М.: Логосфера, 2015. — 528 с.
4. **Ярилин А. А.** *Иммунология: учебник*. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 752 с.
5. **Хубутия М. Ш. (ред.).** *Трансплантация органов и тканей в многопрофильном научном центре*. — М.: АирАрт, 2011. — 422 с.
6. **Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д.** *Иммунология* / Пер. с англ. — М.: Мир, 2000. — 592 с.
7. **Мойсюк Я. Г., Столяревич Д. В. и др.** Современная иммуносупрессивная терапия и механизмы отторжения при трансплантации солидных органов // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2021. — Т. 23. — № 3. — С. 112-125.
8. **KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes).** Клинические практические рекомендации по ведению пациентов после трансплантации почки. — Адаптированный русскоязычный выпуск (под ред. Е.В. Захаровой), 2022.
9. **Столяревич Д. В., Томилина Н. А.** Морфологическая диагностика дисфункции почечного аллотрансплантата // *Нефрология и диализ*. — 2018. — Т. 20. — № 4. — С. 382-405.
10. **Шевченко О. П., Курабекова Р. М.** Иммунологический мониторинг после трансплантации органов: от теории к практике // *Российский иммунологический журнал*. — 2019. — Т. 13 (22). — № 2. — С. 215-224.
11. **Прокопенко Е. И.** Поддерживающая иммуносупрессивная терапия при трансплантации почки: современные стандарты и новые подходы // *Практическая медицина*. — 2014. — № 6 (82). — С. 22-29.
12. **Каабак М. М., Бабенко Н. Н., Зокоев А. К.** Гуморальное отторжение почечного трансплантата: механизмы, диагностика, лечение // *Клиническая нефрология*. — 2020. — № 1. — С. 55-63.
13. **Пинчук А. В., Дмитриев И. В.** Хроническое отторжение аллотрансплантата: патогенез и пути преодоления // *Трансплантология*. — 2019. — Т. 11. — № 2. — С. 140-151.
14. **Сушков А. И., Ильинский И. М.** Роль индукционной терапии в профилактике раннего отторжения трансплантата // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. — 2017. — № 8. — С. 78-84.
15. **Баранова М. Н., Захаревич В. М.** Регуляторные Т-клетки и их роль в формировании иммунологической толерантности при трансплантации органов // *Иммунология*. — 2021. — Т. 42. — № 5. — С. 412-423.
16. **Строков А. Г., Попцов В. Н.** Применение ингибиторов mTOR в схемах иммуносупрессии: преимущества и риски // *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. — 2020. — № 3. — С. 67-75.