

**ПРОБЛЕМЫ ОТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТОВ:
МЕХАНИЗМЫ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИХ
ПРЕДОТВРАЩЕНИЮ.****Турдибоева Сафина Тохировна**Студентка международного факультета
Ташкентской Медицинской Академии
по направлению Лечебное дело**Юлдашева Зимфира Закировна**Научный руководитель, ассистент кафедры гистологии
и медицинская биология
Ташкентская Медицинская Академия
Ташкент, Узбекистан

Аннотация. В статье описаны история развития трансплантологии и основные механизмы отторжения. Трансплантология - проблема, связанная с решением сразу двух людей: донора и реципиента. Общество в целом не готово в полной мере к восприятию идей трансплантологии и донорства. На сегодняшний день современными исследователями выделяется целый ряд проблем, связанных с вопросами биоэтических норм, которые становятся актуальными в связи с активным развитием трансплантологии. Сложность ситуации заключается в том, что трансплантологи должны сделать всё для спасения жизни пациента, но одновременно с этим, чем раньше они начнут забор органов и тканей из тела, тем больше шансов, что пересадка пройдет успешно. Это область размышлений о праве распоряжаться своим телом, даже после смерти, об уважении к телу человека, которое является частью его человеческой сущности.

Ключевые слова: трансплантология, донорство, отторжение, ткани, реципиент, гистосовместимость, пресенсибилизация, de novo T-клеточный ответ, аллотрансплантант, моноклеарная клеточная инфильтрация, антителопосредованное отторжение, реперфузионное повреждение, пролиферация, атеросклероз, фрагментарная ишемия, фиброз тканей, иммунодепрессанты, иммуносупрессия.

Annotation: *Transplantation- a problem associated with the decision of two people: the donor and recipient. Society as a whole is not ready to fully accept the ideas of transplantation and organ donation. Today, modern researchers highlighted a number of problems related to issues of bioethical norms that are relevant in connection with the active development of transplantation. The complexity of the situation lies in the fact that the doctors must do everything to save the patient's life, but at the same time, the sooner they will begin sampling organs and tissues of the body, the greater the chance that the transplantation will be successful. This is an area of reflection on the right to dispose of his body, even after death, the respect to the human body, which is part of his human nature.*

Key words: *transplantation, donation, tissue, recipient, histocompatibility, presensitization, desensitization, de novo T-cell response, allograft, mononuclear cell infiltration, antibody-mediated rejection, reperfusion injury, proliferation, atherosclerosis, fragmented ischemia, tissue fibrosis, immunosuppressants, immunosuppression.*

Началом развития трансплантологии как направления практической медицины считается 1954 г., когда американскими хирургами была произведена первая успешная пересадка почки. В 1967 г. южноафриканский врач-кардиохирург Кристиан Бернارد в Кейптауне осуществил первую в мире успешную операцию трансплантации сердца человеку от погибшей в автомобильной катастрофе молодой женщины.

Именно пересадка сердца от человека человеку произвела в общественном сознании своеобразный переворот. Это связано с особым значением, которое придается сердцу как органу человеческого организма. «Сердце болит» не только как орган человеческого организма, но оно болит о ком-то, за кого-то. Оно отзывается ощущением боли на беды, несчастья и «сердце радуется» при успехе, в моменты радостных, приятных событий.

Поэтому пересадка сердца одного человека другому вызвала вопросы о влиянии этой операции на личность человека, его духовную и психическую жизнь. В 21 веке трансплантация перешла из сферы эксперимента в реальную клиническую практику. Успехи колоссальны, однако не все так благополучно.

Сейчас основной проблемой трансплантологии является тканевая совместимость и реакции отторжения. Французский онколог Жорж Мате в 1959 году выполнил первую в Европе пересадку костного мозга от неродственного донора пяти югославским атомщикам, которые были подвержены облучению в результате аварии в Институте ядерных наук «Винча» под Белградом. В результате проведённого лечения четверо пациентов выздоровели, один скончался. Самое частое и опасное осложнение трансплантации костного мозга — реакция «трансплантат против хозяина» — возникает у большинства пациентов после неродственной трансплантации, так как подобрать абсолютно совместимого донора для неродственной трансплантации невозможно, пересаженные клетки производят лимфоциты, которые не совсем подходят к тканям пациента. Лимфоциты реагируют на ткани нового хозяина как на враждебные, с которыми нужно бороться. Чаще всего поражаются кожа, слизистые оболочки, печень и кишечник. Симптомы могут включать повышение температуры, сыпь, желтуху, рвоту, диарею, боль в области живота, потерю веса и повышенный риск инфекций. Для лечения применяются препараты, угнетающие иммунитет (иммуносупрессоры), но летальность остаётся высокой: до 50 %. Реакция отторжения трансплантата — иммунный ответ реципиента на пересадку чужеродного органа или ткани (аллотрансплантацию) относится к реакциям трансплантационного иммунитета. Различают молниеносное (развивается через минуты после подключения органа к кровотоку), острое (0–3 недели после операции) и хроническое отторжение (через несколько месяцев или позже). Для снижения

риска подобных реакций отторжения применяется подбор донора по антигенам главного комплекса гистосовместимости, также часто по системе АВО (группы крови) и различные иммунодепрессанты для угнетения иммунной системы, некоторые из которых могут назначаться пожизненно. Но что же такое гистосовместимость?

Главный комплекс гистосовместимости (англ. МНС, major histocompatibility complex или ГКГС) — большая область генома или большое семейство генов, обнаруженное у позвоночных и играющее важную роль в иммунной системе и развитии иммунитета.. Первое описание было сделано в середине XX века. В частности, Георгом Снеллом была обнаружена на 17-й хромосоме мышей большая группа генов, кодирующих белки, определяющие совместимость тканей и органов при их пересадке, что позволило объяснить отторжение пересаженной кожи, если донор и реципиент имеют разные варианты (аллели) ГКГС. Вскоре такие же гены были найдены Жаном Доссе у людей, он же вскоре описал первый лейкоцитарный антиген человека — молекулу белка, которую мы сейчас называем HLA-AУ. Самая изученная ГКГС-область — человеческая HLA, находится на коротком плече хромосомы 6 между генетическими маркерами *MOG* и *COL11A2* и составляет около 4 млн пар нуклеотидов (6p21.1-21.3). HLA содержит более 200 генов, многие из которых чрезвычайно полиморфны.

Несмотря на такие открытия и исследования в области трансплантологии, решить главную ее проблему - проблему отторжения организмом реципиента чужеродных донорских тканей - медикам пока не удается. Вернее, с реакцией отторжения они все же справляются, но дорогой ценой. Едва ли такое решение проблемы можно назвать удовлетворительным: после операции пациентам приходится всю оставшуюся жизнь принимать иммунодепрессанты. Между тем, такой искусственный иммунодефицит неизбежно влечет за собой повышенную уязвимость организма, его

беззащитность перед любыми инфекциями. Это, во-первых. А во-вторых, все без исключения иммунодепрессанты, имеющиеся сегодня в распоряжении медиков, весьма токсичны. Конечно, для пациента, получившего, скажем, донорскую почку, эта операция означает значительное повышение качества жизни: ведь ему больше не нужны регулярные сеансы диализа, он не привязан к диализным центрам и может свободно разъезжать по всему миру. Но медикаменты будут сопровождать его всю оставшуюся жизнь. "Причем эти самые медикаменты разрушительно действуют на почки. Получается, что препараты, благодаря которым только и возможно приживление донорского органа, этот самый орган разрушают. Всего через год после трансплантации донорская почка уже работает заметно хуже, чем ей, собственно, полагалось бы. Бывает даже, что пациент и вовсе лишается пересаженной почки - и не из-за реакции отторжения, а из-за побочных эффектов иммунодепрессантов. Идеальное соответствие HLA является редким случаем, а некоторые пациенты слишком слабы, чтобы ждать полностью совместимого донора. В подобных ситуациях врачи иногда используют донорскую ткань, которая является не точным, но близким соответствием. Близкое соответствие HLA донора и реципиента снижает вероятность и степень тяжести отторжения. Отторжение возникает вследствие того, что иммунная система реципиента атакует пересаженный орган, который она считает инородным материалом и включает:

Сверхострое отторжение имеет следующие характеристики:

- Это вызывается предрасполагающими комплементсвязывающими антителами к антигенам трансплантата (пресенсибилизация)
- Характеризуется тромбозом малых сосудов и инфарктом трансплантата

Острое отторжение – это разрушение трансплантата после пересадки; имеет следующие характеристики:

- Происходит позже, примерно через 5 дней после трансплантации и, в отличие от сверхострого и ускоренного отторжения, острое отторжение опосредуется de novo Т-клеточным ответом, направленным против трансплантации, а не существовавшими ранее антителами
- Вызвано Т-опосредованной отсроченной реакцией гиперчувствительности к антигенам гистосовместимости аллотрансплантата
- Характеризуется моноклеарной клеточной инфильтрацией с разной степенью кровоизлияния, отека и некроза, но обычно с сохраненной сосудистой целостностью (хотя эндотелий сосудов, судя по данным, является основной мишенью)

Хроническое отторжение – это дисфункция трансплантата, которая часто протекает без лихорадки. Это состояние имеет следующие характеристики:

- Обычно начинается через месяцы или годы после трансплантации, но иногда и в течение нескольких недель.
- Имеет множественные причины, включающие раннее или позднее антителопосредованное отторжение, ишемию вокруг области трансплантации и реперфузионное повреждение, лекарственную токсичность, инфекции и сосудистые факторы (например, гипертензию, гиперлипидемию)
- Патологический процесс характеризуется пролиферацией новой внутренней оболочки, состоящей из клеток гладкой мускулатуры и межклеточного материала (трансплантационный атеросклероз), который постепенно в итоге закупорит просвет сосуда, что приведет к фрагментарной ишемии и фиброзу трансплантата (уменьшение количества желчных протоков может быть ведущим патологическим признаком у пациентов после трансплантации печени)

Отторжение обычно контролируется с помощью иммунодепрессантами, они подавляют иммунную систему и способность организма распознавать и разрушать инородные вещества. При применении иммунодепрессантов пересаженный орган имеет больше шансов выжить.

Для профилактики отторжения трансплантата используются препараты, имеющие побочные эффекты:

- кортикостероиды (препараты, снижающие активность иммунной системы), дексаметазон, преднизолон и подобные препараты вызывают повышенный рост волос на лице, отечность лица, повышенное артериальное давление, приводят к остеопорозу,
- поликлональные иммуноглобулины - антитела, направленные на определенные клетки иммунной системы, антилимфоцитарный глобулин, антиtimoцитарный глобулин вызывают тяжелые аллергические реакции (анафилактические реакции) с повышением температуры и ознобом, обычно возникающие после первой или второй дозы, сыпь и боль в суставах (сывороточная болезнь)

Благодаря применению иммуносупрессивной терапии отторжение происходит в сравнительно редких случаях, но если все же происходит, то представляет серьезную опасность. Иногда при развитии отторжения производят дополнительное введение донорских клеток или повторную трансплантацию от другого донора. Риск отторжения повышается при неполной совместимости донора и реципиента. Таким образом возможна ли жизнь с иммуносупрессией после трансплантации органа? Защитные силы организма всегда в поиске патогенных микроорганизмов и других чужеродных организмов. К сожалению, это значит, что Ваше тело не очень гостеприимный хозяин. Оно пытается излечить пересаженный орган, который спас Вам жизнь. Оно атакует. Отторжение органа – это ошибочная попытка Вашего организма защитить Вас. Именно поэтому применяется

иммуносупрессия. Но вся проблема в том, что, блокируя эту защиту, Вы станете более уязвимыми для инфекций. Эту жертву приходится приносить, для того чтобы провести трансплантацию. «Жизнь с трансплантатом — это всегда балансирование между отторжением и инфекцией». Вы должны принимать достаточно медикаментов для предотвращения отторжения органа. Но Вы не можете принять такое большое количество лекарств, которое может слишком повысить риск инфицирования». И, после первых недель или месяцев после трансплантации с ограничениями Вашей жизни будет жить не так уж и сложно. В общем, если Вы будете вести разумный и достаточно здоровый образ жизни, Вы будете в порядке. Главными проблемами, ограничивающими продолжительность и качество жизни реципиентов, являются, с одной стороны, преодоление иммунологической несовместимости донора и реципиента, проявляющейся острым или хроническим отторжением трансплантата, с другой — минимизация нежелательных последствий иммуносупрессии (инфекции, опухоли и др.). Исследование тонких механизмов взаимоотношений донора и реципиента, разработка неинвазивных методов ранней доклинической диагностики осложнений, выявление факторов, влияющих на клинические результаты, и разработка путей минимизации их негативного воздействия, — вот круг вопросов, являющихся предметом интенсивных исследований и еще требующих своего решения.

Литература:

1. Григорьев Ю.И., Григорьев И.Ю., Истомина Л.Б. «Нравовые аспекты проведения некоторых видов биомедицинских и клинических экспериментов». // Вестник новых медицинских технологий. — 2001 . — Т. 8. — № 3 — с. 79-82. Демихов В. П. Пересадка жизненно важных органов в эксперименте. М.: Медгиз, 190. — 260 с.

2. «Пересадка органов и тканей у человека» / Дж. М. Конверс, Ф. Р. Кассон, Г. Ш. Лоуренс и др.; Под ред. Ф. Рапапорта, Ж. Доссе; Пер. с англ. О. И. Вязовой и Н. В. Махлина; Под ред. акад. Ю. М. Лопухина. — М.: Медицина, 2003. — 527 с
3. Трансплантация : [арх. 3 января 2023] // Телевизионная башня — Улан-Батор [Электронный ресурс]. — 2016. — С. 344—345. — (Большая российская энциклопедия : [в 35 т.] / гл. ред. Ю. С. Осипов ; 2017 т. 32). — ISBN 978-5-85270-369-9.
4. Хлусов И. А. «Вопросы клеточных технологий и биоинженерии тканей» (обзор). // Журнал Сибирского федерального университета. Серия «Биология». 218. Т. 1. № 3. С. 269—294.