



Паранеопластический синдром

Проблемы трансплантологии

ПНС

- клинико-лабораторные проявления, обусловленные не локальным ростом первичной или метастатической опухоли, а неспецифическими реакциями со стороны различных органов и систем или эктопической продукцией опухолью биологически активных веществ.
-

Общая характеристика ЛНС

- патогенетические механизмы;
 - развитие только при злокачественных опухолях;
 - неспецифичность клинико-лабораторных проявлений;
 - отсутствие параллелизма с местными симптомами опухоли;
 - возможность возникновения до развития локальной симптоматики опухоли;
 - резистентность к проводимой терапии;
 - исчезновение после радикального лечения опухоли и повторное появление после рецидива.
-

Классификация ПНС

- кожные
 - эндокринологические
 - гематологические
 - неврологические
 - нефрологические
 - суставно-кожно-мышечные
-

Причины ПНС

- продукция опухолью различных веществ
 - поглощения опухолью необходимых организму веществ
 - развития противоопухолевого иммунного ответа, который становится чрезмерным и переходит в синдром
-

Кожные проявления ПНС

- черный акантоз;
 - кольцевая центробежная эритема Дарье;
 - герпетиформный дерматит Дюринга;
 - почесуха;
 - кожный зуд;
 - узловая эритема;
 - панникулит.
-

Черный акантоз

- сосочково-пигментная дистрофия кожи, которая выявляется преимущественно при раке желудка, поджелудочной железы, прямой кишки, реже при раке молочной железы, яичников. Клинически черный акантоз характеризуется пигментацией кожи от серокофейного до черного цвета, бородавчатыми разрастаниями, гиперкератозом. Процесс локализуется преимущественно на задней поверхности шеи, локтевых сгибах, бедренно-паховых складках, вокруг пупка, ануса, на наружных половых органах.
-



Кольцевая центробежная эритема Дарье

- характеризуется наличием на туловище, реже на шее и конечностях бледно-розовых, отечных, нешелушащихся (чаще) красных высыпаний. Элементы сыпи имеют возвышающийся ободок и запавший центр с нормальной окраской кожи. Эритема Дарье склонна к периферическому радиарному росту (“центробежная” эритема). Чаще встречается при раке молочной железы и желудочно-кишечного тракта.
-



Герпетиформный дерматит Дюринга

- относится к группе так называемых пузырьных (везикулезно-буллезных) дерматозов. Клинически характеризуется полиморфными высыпаниями на эритематозном фоне в виде узелков, пятен, волдырей, пузырьков, которые группируются в очаги, образуя иногда причудливые фигуры. Высыпания сопровождаются сильным зудом и локализуются преимущественно на симметричных участках сгибательной поверхности конечностей, плечах и туловище. Характерно обострение высыпаний при смазывании кожи йодсодержащими препаратами. Дерматит Дюринга может наблюдаться при многих злокачественных опухолях различной локализации.
-



Почесуха

- может проявляться множественными небольших размеров плотными узелками, на поверхности которых образуется пузырек с серозным содержимым. Из-за сильного зуда узелки иногда покрываются серозно-кровянистыми корочками. Экскориации могут инфицироваться.
-



КОЖНЫЙ ЗУД

- без специфических высыпаний может появляться как ПНС задолго до других манифестаций злокачественной опухоли. Зуд, как правило, носит генерализованный характер, однако может быть и локализованным (нос, анальная область, вульва). В некоторых случаях при распространенном опухолевом процессе отмечается длительно продолжающийся зуд голеней, внутренней поверхности бедер, верхней половины туловища и разгибательных поверхностей верхних конечностей. При длительном и интенсивном зуде появляются расчесы кожи, ногти приобретают повышенный блеск (симптом “полированных” ногтей), обусловленный постоянным трением ногтевых пластин. Несмотря на то что кожный зуд встречается при разнообразных неопухолевых заболеваниях (холестаз, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность и др.), наличие беспричинного кожного зуда, особенно в пожилом и старческом возрасте, требует исключения опухолевого процесса.
-



Узловая эритема

- относится к глубоким васкулитам кожи и характеризуется появлением на коже голеней болезненных ярко-красных плотных узлов. Нередко отмечаются повышение температуры, боли в суставах. Через 2–3 нед узлы обычно бесследно исчезают. Возможно рецидивирующее течение. Наряду с опухолевыми заболеваниями узловая эритема может возникать при стрептококковых, реже при других инфекциях, туберкулезе, саркоидозе.
-



Панникулит (Вебера-Крисчена)

- представляет собой неспецифическое очаговое воспаление подкожной жировой клетчатки и характеризуется наличием подкожных узлов, локализующихся чаще на конечностях. Кожа над ними гиперемирована, иногда узлы некротизируются с образованием язв, которые в дальнейшем рубцуются. В течение нескольких месяцев узлы могут спонтанно исчезать, а затем вновь появляться. Считается, что у 5–10% больных панникулитом имеет место опухолевое заболевание.
-

Эндокринные проявления ПНС

- Синдром Кушинга;
 - Гинекомастия;
 - Эктопическая продукция паратгормона;
 - Карциноидный синдром;
 - Галакторея;
 - Гипогликемия.
-

Синдром Кушинга

- развивается часто остро вследствие эктопической продукции АКТГ опухолями легкого, поджелудочной, щитовидной и предстательной желез, яичников и другими злокачественными опухолями.
 - ПНС Кушинга отличается от классического и характеризуется нередко острым развитием, менее частыми гипергликемией, остеопорозом и более частыми гипокалиемией и мышечной слабостью.
 - Наряду с повышенной продукцией АКТГ некоторые опухоли секретируют меланоцитостимулирующий гормон, что проявляется гиперпигментацией кожи.
-

Гинекомастия

- обусловлена избыточной секрецией опухольями гонадотропного гормона. Паранеопластическая гинекомастия чаще двусторонняя, хотя достоверно судить об одно- или двустороннем процессе можно лишь при маммографии. Маммография является основным методом дифференциальной диагностики гинекомастии и рака молочной железы. При наличии гинекомастии в круг диагностического поиска следует включать целый ряд врожденных или приобретенных эндокринологических синдромов (синдром Клайнфелтера, врожденная гиперплазия коры надпочечников, гипотиреоз), лекарственные гинекомастии (спиронолактон, препараты наперстянки, антагонисты кальция, циклоспорин А и др.), патологию печени, диализную гинекомастию и некоторые другие заболевания.
-



Карциноидный синдром

- встречается у 2% больных бронхогенным раком.
 - В основе клинических проявлений карциноидного ПНС лежит продукция опухолевой тканью серотонина, гастрина, глюкагона, инсулиноподобного пептида, вазоактивных кишечинальных пептидов и других биологически активных продуктов.
 - Клиническая картина карциноидного синдрома включает тахикардию, гипотонию, тремор, диспепсические расстройства, приливы с гиперемией лица и шеи, чувство тревоги.
 - Лабораторная верификация карциноида осуществляется исследованием уровня серотонина в крови и его метаболитов в моче.
-

Галакторея

- обусловлена повышением уровня пролактина, основная функция которого связана с репродуктивными процессами (беременность, лактация) и водно-солевым обменом.
-

Гипогликемия

- У многих больных бронхогенным раком, а также при опухолях поджелудочной железы, желудка, печени, надпочечников может наблюдаться гипогликемия.
 - Одним из механизмов при паранеопластической гипогликемии являются, повышенное использование опухолевой тканью глюкозы, а также секреция инсулиноподобного пептида.
-

Эктопическая продукция паратгормона

- Различные варианты бронхогенного рака, рака почки, поджелудочной и предстательной желез, яичников обладают способностью секретировать паратгормон в отсутствие опухолевого поражения костей (например, при метастазах);
 - Уровень кальция в сыворотке крови более 2,6 ммоль/л;
 - Клинически: недомогание, утомляемость, слабость, анорексия, боли в костях, полиурия.
-

Гематологические проявления ПНС

- Анемии;
 - Тромбоцитопении;
 - Эритроцитоз;
 - Тромбоцитоз;
 - Эозинофилия;
 - Нарушение гемостаза со склонностью к гиперкоагуляции;
 - Плазмоцитоз.
-

Анемия

- Самый частый “лабораторный спутник” злокачественных опухолей, что дает основание практически во всех случаях при анемии заподозрить наличие опухолевого процесса и проводить онкологический поиск.
 - При опухолях желудка и кишечника развивается железодефицитная анемия.
 - При раке фундального отдела желудка анемия может быть связана с дефицитом витамина В12.
 - При метастазах в костный мозг анемия возникает вследствие костномозговой недостаточности.
 - При лимфопролиферативных заболеваниях (лимфогранулематоз) наиболее часто возникают аутоиммунные гемолитические анемии.
-

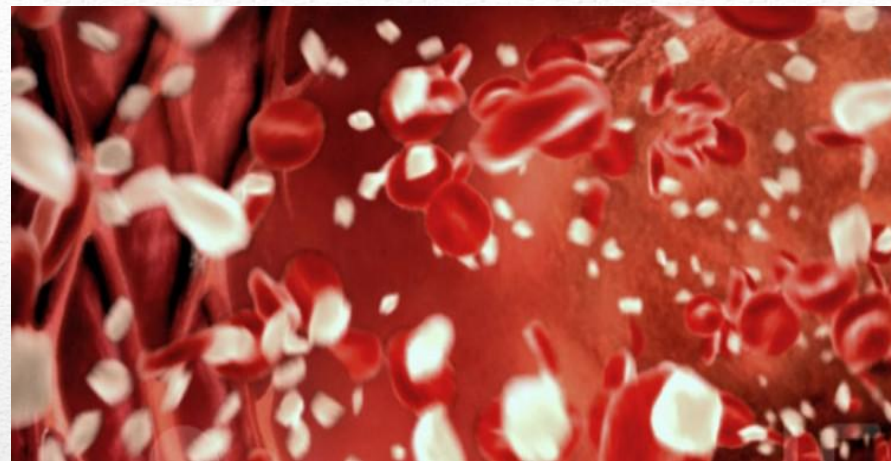
Эритроцитоз

- Наряду с анемиями при опухолях определенной локализации (почки, печень, яичники, мозжечок) выявляется *эритроцитоз* с повышением уровня гемоглобина до $200 \times 10^{12}/\text{л}$ и более. Основным механизмом данного синдрома является продукция опухолевыми клетками эритропоэтина.
-

Эритроцитоз

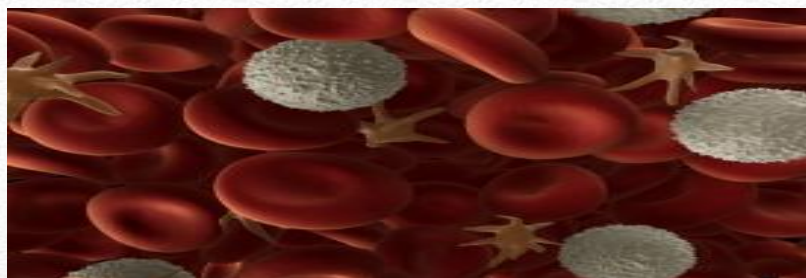
- Наряду с анемиями при опухолях определенной локализации (почки, печень, яичники, мозжечок) выявляется *эритроцитоз* с повышением уровня гемоглобина до $200 \times 10^{12}/\text{л}$ и более. Основным механизмом данного синдрома является продукция опухолевыми клетками эритропоэтина.
-

Тромбоцитопения



- Тромбоцитопении носят, как правило, иммунный характер или являются следствием потребления тромбоцитов при ДВС-синдроме на фоне опухолей различной локализации (поджелудочная и предстательная железа, рак желудка). Тромбоцитопении могут быть выраженными и сопровождаться геморрагическим синдромом.
-

Тромбоцитоз



- Тромбоцитоз обнаруживается у 48% больных мезотелиомой и у 24% больных бронхогенным раком. Количество тромбоцитов может повышаться также и при опухолях другой локализации (желудок, кишечник). Тромбоцитоз представляет собой фактор риска развития тромботических осложнений у больных злокачественными опухолями. В то же время возможны геморрагические осложнения, несмотря на значительное повышение количества тромбоцитов, поскольку они функционально неполноценны.
-

Эозинофилия

- наблюдается у трети больных бронхогенным раком, может также встречаться при опухолях другой локализации. Вероятно, под влиянием опухолевых антигенов, так же как и при воздействии гельминтных и лекарственных антигенов, возникает активация эозинопоэза, укорачивается время их созревания и увеличивается длительность рециркуляции эозинофилов в крови.
-

Плазмоцитоз

- На наличие плазмоцитоза костного мозга при злокачественных опухолях было обращено внимание давно, в частности на повышение количества плазматических клеток до 20% у больных гипернефромой, что впервые отметил И. А. Кассирский. Более поздние данные свидетельствуют об увеличении количества плазмоцитов в костном мозге почти у 20% больных злокачественными опухолями.
-

Нарушение гемостаза со склонностью к гиперкоагуляции

- Наиболее часто при опухолях возникают тромбозы глубоких вен и ТЭЛА.
 - По некоторым данным, приблизительно у трети больных раком тела и хвоста поджелудочной железы при аутопсии обнаруживались флеботромбозы. Среди 136 больных, госпитализированных по поводу идиопатического тромбоза глубоких вен, у 16 (12%) был диагностирован рак различной локализации.
 - Паранеопластические флеботромбозы отличаются мигрирующим характером, рецидивирующим течением, устойчивостью к антикоагулянтной терапии, нередко сопровождаются развитием легочных эмболий. В случаях своевременного радикального удаления опухоли возможно стойкое излечение от рецидивирующих тромбозов.
 - В основе тромботических процессов при опухолевых заболеваниях лежат тромбоцитоз, а также продукция опухолью фибринопептида А (маркер опухоли), количество которого может быть пропорционально размеру опухоли. Активация системы гемостаза у онкологических больных реализуется по внешнему механизму свертывания, т. е. путем воздействия тканевого тромбопластина на факторы VII и X. Многие опухолевые клетки продуцируют большое количество тканевого тромбопластина, а также особого “ракового прокоагулянта”, которые способны активировать VII и X факторы.
-

Неврологические ПНС

- Неврологические ПНС всегда опережают основные проявления опухоли.
 - Отмечают у 9% онкологических больных
 - Наиболее частая причина: рак легкого-47%, рак желудка-12%, рак молочной железы-12%, рак яичников-9%.
 - Нервная система может поражаться на любом уровне, но преобладают мозжечковые и нервно-психические нарушения
-

Неврологические ПНС

- Клиническая картина представлена:
 - резким возбуждением
 - спутанностью сознания
 - расстройствами памяти
 - атаксией
 - нистагмом
 - потерей периферической чувствительности
 - общей слабостью
 - нарушением зрения
-

Поражение нервной системы на уровне:

- Головного мозга и глаз
 - ПН-ретинопатия
 - лимбическая энцефалопатия
 - стволовой энцефалит
 - ПН дегенерация коры надпочечников
 - Спинного мозга
 - некротическая миелопатия
 - подострая моторная нейропатия
-

Поражение нервной системы на уровне:

- Нервных волокон
 - синдром Гийена-Барре
 - сенсорно-моторная нейропатия
 - Нервно-мышечных синапсов
 - синдром Итона-Ламберта
 - миастения
-

Энцефаломиелит

- Энцефаломиелит морфологически характеризуется воспалительной реакцией, периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией, накоплением лимфоцитов в мозге. Проявления могут быть самыми различными в зависимости от локализации поражения. Например, при вовлечении в процесс спинного мозга может быть поперечный миелит или моторная нейропатия, при поражении симпатической НС - ортостатическая гипертензия. Остаётся неизвестно, почему у разных людей поражаются различные отделы ЦНС. Лечение не разработано и нарушения приводят к тяжёлой слабости.
-

Мозжечковая дегенерация

- Клинически характеризуется мозжечковыми симптомами - атаксией, дизартрией, дисфагией и патогенетически - поражением клеток Пуркинье мозжечка. Это самый распространённый неврологический паранеопластический синдром. Он встречается у 1% раковых больных. Обычно возникает при мелкоклеточном раке лёгкого, раке яичника, лимфомах (особенно ходжкинских), раке груди.
 - В большинстве случаев неврологическая симптоматика предшествует обнаружению опухоли в течение месяцев и лет. Начало обычно резкое, с симметричной атаксией рук и ног, прогрессирующее от нескольких недель до нескольких месяцев. Обычно имеется дизартрия и иногда нистагм. Серопозитивные пациенты "прогрессируют" быстрее. Обычно характерна лёгкая или средняя деменция. МРТ и КТ не определяют каких-либо нарушений, лишь на последних стадиях - лёгкую атрофию мозжечка. СМЖ может быть нормальна, но обычно в ней обнаруживают плеоцитоз и повышенный белок. В СМЖ часто повышается Ig G и присутствуют олигоклональные вещества.
 - С мозжечковой дегенерацией связано несколько аутоантител. Титр их выше в СМЖ, чем в крови, что указывает на их продукцию в ЦНС. Наиболее часто находят аутоантитела анти-Yo (поликлональные антитела класса Ig G к клеткам Пуркинье). Обычно их находят у женщин с сопутствующим раком груди, яичника, женских половых органов.
-

Лимбический энцефалит

- Паранеопластический лимбический энцефаломиелит - редкое осложнение рака яичка, мелкоклеточного рака лёгкого и некоторых других новообразований. Также может встречаться при отсутствии рака. Патоморфологически синдром характеризуется гибелью нейронов в *amygdala*, гиппокампе и коре. Обычно имеется глиоз, инфильтрация кровеносных сосудов лимфоцитами, микроглиальные узелки. Клиника проявляется в подостром развитии расстройства личности и нарушении кратковременной памяти. Реже могут быть судороги, галлюцинации, дезориентация. У пациентов с лимбическим энцефалитом и тестикулярном раке находят аутоантитела анти-Ta. Эффективного лечения нет. Было опубликовано, что лечение опухоли приводит к улучшению.
-

Ретинопатия

- Дегенерация фоторецепторов в сетчатке - редкий паранеопластический синдром. В основном (90%) встречается при мелкоклеточном раке лёгкого. Но может быть при меланоме и других опухолях. Происходит дегенерация палочек, колбочек, ганглионарных клеток сетчатки. Также обычно обнаруживают лимфоцитарную инфильтрацию наружного слоя сетчатки. Клинически определяют фоточувствительность, скотомы, уменьшение диаметра артериол. Часто присутствует снижение цветного зрения, ночная слепота, снижение остроты зрения. СМЖ обычно в норме. В некоторых случаях неходят аутоантитела к клеткам сетчатки. Кортикостероиды иногда приводят к улучшению функций органа зрения..
-

Нефрологические ПНС

- Гломерулярные поражения
 - Микроваскулярные поражения
-

Гломерулярные поражения

А) мембранозная нефропатия

Опухоли: рак легкого, желудка, толстой кишки.

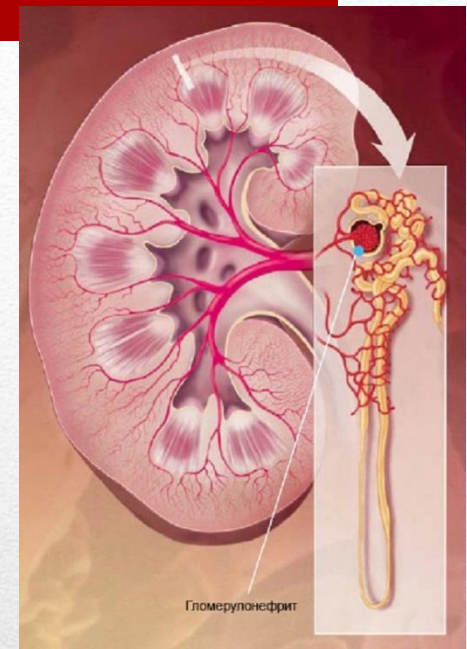
Б) гломерулонефрит:

Опухоли: рак прямой кишки, поджелудочной железы, почек, кожи.

В) болезнь минимальных изменений:

Опухоли: болезнь Ходжкина, рак поджелудочной железы, мезотелиома.

Клиника: протеинурия, отеки, гипертензия, гематурия.



Микроваскулярные поражения

А) гемолитико-уремический синдром

Опухоли: рак простаты, рак желудка, гигантские гемангиомы.

Б) вторичный почечный васкулит

Опухоли: криоглобулинемия, гепатоцеллюлярная карцинома.

Суставно-костно-мышечные ПНС

- Гипертрофическая остеоартропатия
 - Артриты
 - Ревматическая полимиалгия
 - Полимиозит
-

Гипертрофическая остеоартропатия

- Характеризуется утолщением концевых фаланг пальцев рук и ног по типу «барабанных палочек» и изменением ногтей по типу «часовых стекол»
 - Клинически проявляется:
 - острым развитием жгучих болей в конечностях
 - отеком и туго подвижностью суставов пальцев
 - мышечной слабостью
 - цилиндрическим расширением дистальной трети конечности
 - В патогенезе ГОА обсуждается роль остеобластстимулирующих агентов и других факторов, продуцируемых опухолью
 - Встречается при бронхогенном раке и мезотелиоме плевры
-

Артриты



- Острое начало
 - Асимметричное поражение суставов
 - В ряде случаев напоминает ревматоидный артрит, однако при этом отсутствуют эрозивный процесс в пораженных суставах, ревматоидные узелки и ревматоидный фактор в крови
 - Противовоспалительная терапия малоэффективна
-

Ревматическая полимиалгия

- Боли в проксимальных отделах плечевого и тазового пояса
 - Отсутствие поражения суставов
 - Лихорадка
 - Значительное увеличение СОЭ
 - Встречается исключительно у пожилых и стариков
-

Полиммиозит

- Возникает при опухолях легкого, матки, ЖКТ
 - Развивается после 50 лет
 - Отсутствуют кожные поражения
 - Преимущественно острое или подострое течение
 - Рефрактерность к лечению ГКС и цитостатиками
-

Диагностика

1 этап (скрининговое обследование)

- ОАК
 - БАК
 - Сывороточное железо
 - Анализ кала на скрытую кровь, на яйца гельминтов
 - Исследование per rectum
 - Гормоны: Т4, АКТГ, эстрогены
 - ВИЧ-серология
 - Р-графия ОГК
-

Диагностика

2 этап (углубленное обследование)

- Анализ мочи
 - УЗИ ОБП и МТ
 - ФЭГДС, колоноскопия
 - Ирригография с барием
 - Р-графия желудка с барием
 - Бронхоскопия, цитология мокроты
 - Диагностическая лапаротомия
-

Диагностика

- Биопсия
 - Стернальная пункция
 - Сканирование печени
 - Р-графия костей
 - КТ и МРТ
 - Маммография
 - Трансректальное УЗ исследование и секторальная биопсия предстательной железы, уровень ПСА в сыворотке крови
-

Лечение

- В большинстве случаев резистентны к лечению (ГКС, НПВС, антикоагулянты и др.) и склонны к рецидивированию.
 - Могут ослабляться или вовсе исчезать на фоне лечения опухоли (хирургическое удаление, химиотерапия) и появляться вновь при рецидиве опухоли или ее метастазов.
 - Возможно сочетание нескольких ПНС с различными клинико-лабораторными проявлениями, что усложняет диагностику и своевременное распознавание опухоли.
-



Проблемы трансплантологии

Основные термины

- **Трансплантология** (англ. *transplantation* - пересадка) - наука, изучающая теоретические предпосылки и практические возможности замещения отдельных органов и тканей органами или тканями, взятыми из другого организма.
- **Донор** - человек, у которого забирают (удаляют) орган, который в последующем будет пересажен в другой организм.
- **Реципиент** - человек, в организм которого имплантируют донор- ский орган.
- **Трансплантация** - операция по замещению органа или тканей пациента соответствующими структурами, удалёнными из другого организма.

•

Классификация по типу доноров

- **Аутотрансплантация** - пересадка органа в пределах одного организма (донор и реципиент - одно и то же лицо). Например, у пациента поражено устье почечной артерии, обычная реконструкция невозможна. Почку можно удалить, осуществить экстракорпоральную (иногда микрохирургическую) реконструкцию артерии и пересадить почку на подвздошные сосуды.
 - **Изотрансплантация** - пересадку осуществляют между двумя генетически идентичными организмами (однойцовыми близнецами). Подобные операции редки, так как количество однойцовых близнецов невелико, кроме того, они часто страдают схожими хроническими заболеваниями.
 - **Аллотрансплантация** (гомотрансплантация) - пересадка между организмами одного и того же вида (от человека человеку), имеющими разный генотип. Это наиболее часто используемый вид трансплантации. Возможен забор органов у родственников реципиента, а также у других людей.
 - **Ксенотрансплантация** (гетеротрансплантация) - орган или ткань пересаживают от представителя одного вида другому, например, от животного человеку. Метод получил крайне ограниченное применение (использование ксенокожи - кожи свиньи, клеточной культуры β -клеток поджелудочной железы свиньи).
-

Классификация по месту имплантации

- *Ортоотопическая трансплантация.* Донорский орган имплантируют на то же место, где находился соответствующий орган реципиента. Таким образом осуществляют пересадку сердца, лёгких, печени.
 - *Гетеротопическая трансплантация.* Донорский орган имплантируют не на место нахождения органа реципиента, а в другую область. Причём неработающий орган реципиента может быть удалён, а может и находиться на своём обычном месте. Гетеротопическую трансплантацию выполняют при пересадке почки, органной пересадке поджелудочной железы. Почку, например, пересаживают на подвздошные сосуды.
-

Проблема донорства

- **Проблема донорства** - одна из важнейших в современной трансплантологии. Для подбора наиболее иммунологически совместимого донора каждому реципиенту необходимо достаточное количество доноров, отвечающих соответствующим требованиям по качеству органов, используемых для пересадки.
 - Выделяют две основные группы доноров: живые доноры и нежизнеспособные доноры (в данном случае речь идёт только об аллотрансплантации, составляющей основную массу всех операций по пересадке органов).
-

Совместимость донора и реципиента

- В настоящее время подбор донора осуществляют по двум основным системам антигенов: АВ0 (антигены эритроцитов) и HLA (анти- гены лейкоцитов, получившие название антигенов гистосовместимости)
-

Совместимость по АВО

- При трансплантации органов оптимально совпадение группы крови донора и реципиента по системе АВО. Допустимо также несовпадение по системе АВО, но по следующим правилам :
 - если у реципиента группа крови 0(I), возможна пересадка только от донора с группой 0(I);
 - если у реципиента группа крови А(II), возможна пересадка только от донора с группой А(II);
 - если у реципиента группа крови В(III), возможна пересадка от донора с группой 0(I) и В(III);
 - если у реципиента группа крови АВ(IV), возможна пересадка от донора с группой А(II), В(III) и АВ(IV).
- Совместимость по резус-фактору между донором и реципиентом учитывают индивидуально для трансплантации сердца и комплекса «сердце-лёгкие» при проведении искусственного кровообращения и использовании гемотрансфузии.

Совместимость по HLA

- Совместимость по антигенам HLA считают определяющей при подборе донора. Комплекс генов, контролирующих синтез основных антигенов гистосовместимости, расположен в VI хромосоме. Полиморфизм антигенов HLA весьма широк. В трансплантологии основное значение имеют локусы A, B и DR.
- В настоящее время идентифицировано 24 аллеля локуса HLA-A, 52 аллеля локуса HLA-B и 20 аллелей локуса HLA-DR. Комбинации генов могут быть крайне разнообразными, и совпадение одновременно во всех трёх указанных локусах практически невозможно.
- После определения генотипа (типирования) производят соответствующую запись, например «HLA-A₅ (антиген кодируется 5 сублокусом локуса A VI хромосомы), A₁₀, B₁₂, B₃₅, DR_{w6}» и т.д.
- Отторжение в раннем послеоперационном периоде обычно связано с несовместимостью по HLA-DR, а в отдалённые сроки - по HLA-A и HLA-B. При полном совпадении HLA-A и HLA-B вероятность приживления донорской почки, например, в течение 2 лет составляет около 90%, при совпадении наполовину - 65-85%.

•

Отторжение органов

- Несмотря на предпринимаемые меры по подбору каждому реципиенту наиболее генетически близкого донора, добиться полной идентичности генотипа невозможно, у реципиентов после операций может возникнуть реакция отторжения.
- **Отторжение** - воспалительное поражение пересаженного органа (трансплантата), вызванное специфической реакцией иммунной системы реципиента на трансплантационные антигены донора.
- Отторжение происходит тем реже, чем более совместимы реципиент и донор.
- Выделяют сверхострое (на операционном столе), раннее острое (в течение 1 нед), острое (в течение 3 мес) и хроническое (отсроченное во времени) отторжение. Клинически отторжение проявляется ухудшением функций пересаженного органа и его морфологическими изменениями (по данным биопсии). Резкое ухудшение состояния реципиента, связанное с повышением активности иммунной системы по отношению к трансплантированному органу, получило название «криз отторжения».
- Для профилактики и лечения кризов отторжения больным после трансплантации назначают иммуносупрессивную терапию.

Отторжение

- складывается из двух составляющих, опосредованных CD8+ и CD4+ Т-клетками.
 - С одной стороны, это типичная цитотоксическая реакция, опосредованная естественными киллерами и цитотоксическими Т-лимфоцитами. Цитотоксические клетки обоих типов осуществляют цитолиз по перфориновому и Fas-зависимому механизмам. Дополнительный вклад в отторжение аллотрансплантатов вносит IFN γ , выделяемый цитотоксическими клетками обоих типов. Этот цитокин способствует развитию апоптоза клеток трансплантата и стимулирует реализацию реакций, опосредуемых CD4+ Т-клетками.
-

Иммуносупрессивные препараты

- *Циклоспорин* - циклический полипептидный антибиотик грибкового происхождения. Подавляет транскрипцию гена интерлейкина-2, необходимого для пролиферации Т-лимфоцитов, и блокирует Т-интерферон. В целом иммунодепрессивное действие избирательное. Применение циклоспорина обеспечивает хорошую приживляемость трансплантата при относительно низкой вероятности инфекционных осложнений.
 - Отрицательный эффект применения препарата - нефротоксичность, но его положительные свойства позволяют применять циклоспорин в качестве основного иммунодепрессанта и при трансплантации почки.
 - *Сиролимус* - макролидный антибиотик, структурно родственен так- ролимусу. Подавляет регуляторную киназу («мишень сиролимуса») и уменьшает клеточную пролиферацию в цикле деления клеток. Действует на гемопоэтические и негемопоэтические клетки. Применяют в базовой иммуносупрессии в качестве основного или дополнительного компонента. Нет необходимости постоянного контроля концентрации препарата в крови. Возможные осложнения применения препарата: гиперлипидемия, тромботическая микроангиопатия, анемия, лейкопения, тромбоцитопения.
 - *Азатиоприн*. В печени превращается в меркаптопурин, подавляющий синтез нуклеиновых кислот и деление клеток. Применяют в сочетании с другими препаратами для лечения кризов отторжения. Возможно развитие лейко- и тромбоцитопении.
 - .
-

Иммуносупрессивные препараты

- *Преднизолон.* Стероидный гормон, оказывающий мощное неспецифическое депрессивное действие на клеточный и гуморальный иммунитет. В чистом виде не используют, входит в состав схем иммунодепрессии. В высоких дозах применяют при кризах отторжения.
 - *Ортоклон.* Содержит антитела к CD³⁺-лимфоцитам. Применяют для лечения кризов отторжения в комплексе с другими препаратами.
 - Антилимфоцитарный глобулин и антилимфоцитарные сыворотки. Были введены в клиническую практику в 1967 г. для профилактики отторжения у больных с аллотрансплантацией почки. В настоящее время широко используют для профилактики и лечения отторжения, особенно у пациентов со стероид-резистентным отторжением. Оказывают иммунодепрессивное действие за счёт угнетения Т-лимфоцитов
 - Кроме перечисленных препаратов, используют и другие средства: ингибиторы кальциневрина, моноклональные и поликлональные антитела, гуманизированные анти-ТАС антитела и пр.
-

Спасибо за внимание))
