

Иммуногенетический подбор крови донора и реципиента при трансплантации костного мозга и пересадке почки

В.М.Нерсисян, А.И.Исаакян, А.С.Баблоян, Н.О.Мусаелян,
С.О.Даниелян, Э.В.Назарян

*Гематологический центр им. проф. Р.О.Еоляна,
отд. иммуногематологии, Медицинский центр "Арабкир"*

375014, Ереван, ул. Г. Нерсисяна, 7

Ключевые слова: костный мозг, антиген, фенотип, почка, трансплантация

Для внедрения в клиническую практику трансплантации иммунологически совместимых органов и тканей необходимо изучить иммуногенетический профиль данной популяции.

Нами в армянской популяции Республики Армения (РА) с 1965 г. изучались частоты распределения иммуногенетических маркеров эритроцитарных (ABO, Rh-Hr, MNSs, Pp, Duffy, Kidd, Kell-Chellano, Lewis, Lutheran и Diego) систем, а с 1976 г. изучались антигены лейкоцитарной (HLA-локусов A, B, Cw и DR) и сывороточных (Gm, Inv (1) систем. Было обследовано от 556 до 49892 здоровых лиц обоего пола (в зависимости от исследуемых систем). С 1990 г. у здоровых лиц обоего пола армянской национальности, проживающих в Нагорном Карабахе (НК), изучались иммуногенетические системы – ABO, Rh-Hr, MNSs, Pp, Duffy, Kidd, Kell-Chellano, Lewis, HLA (локусы A, B, Cw и DR). Обследовано от 250 до 7369 лиц (в зависимости от исследуемых систем).

В обеих группах армян наблюдается выраженное сходство по частоте встречаемости антигенов вышеупомянутых систем. Характерны высокая частота генов k (0,9540–0,9557), Lu^b (0,9399), e (0,8280–0,8282), D (0,6205–0,6522), s (0,6060–0,6225), P_A (0,3220–0,3550), низкая – K (0,0443–0,0460), Lu^a (0,0601), q_B (0,1150–0,1180), E (0,1718–0,1720) и отсутствует антиген Di^A.

Частота распределения фенотипов систем ABO, резус (D) и MN у армян РА и НК максимально соответствует аналогичным данным армян, проживающих в Грузии, Франции, Сирии, Ливане, Турции (0–28–32%, A–46–53%, B–11–14%, AB–6–8%, D (+) – 85–87%, D (-) 13–15%, MN–52–58%, MM–28–30%, NN–13–16%), полученным разными исследователями на весьма неоднородном количественном материале и в разные годы [1–6]. Полученные результаты свидетельствуют о генетической общности исследуемой попу-

ляции.

По системе HLA с наибольшей частотой встречаются A2, A3, A9, B5, B7, B12, Cw4, DR4, DR2, DR3, а с наименьшей – B15, B16, B40. Сывороточные системы Gm, Inv изучены только у армян РА. Фенотипы встречаются со следующей частотой – Gm^a (52,09%), Gm^b (87,08%), Gm^x (18,29%), Inv (16,72%). Проведено сравнение распределения изученных маркеров с аналогичными данными у народов Европы, Кавказа и Азии. Определены генетические дистанции между армянской и различными популяциями. В целом для армянской популяции РА и НК характерен европеоидный комплекс генов с определенными индивидуальными особенностями. Практическим результатом популяционно-генетических исследований у армян было создание контингента потенциальных доноров с установленными фенотипами, что способствовало развитию службы крови и тканевого типирования в РА и НК.

Трансплантация костного мозга (ТКМ) используется при злокачественных и незлокачественных гематологических заболеваниях, особенно при гемобластозах и апластической анемии.

Источником получения совместимых стволовых клеток являются: 1) костный мозг (КМ) однойцевых близнецов; 2) аллогенный КМ от HLA-совместимого донора-родственника; 3) аутологический КМ от больного в стадии ремиссии, «очищенный» от бластных клеток; 4) совместимые неродственные индивидуумы. В настоящее время появился еще один источник для трансплантации стволовых клеток – пуповинная кровь.

Идея о ТКМ появилась еще в XIX веке, но глубокие клинические изучения начались лишь во второй половине XX века, однако подбор осуществлялся лишь по антигенам систем ABO и Rh-Hr. В это же время, благодаря развитию иммунобиологических

законов, особенно в области трансплантационной иммунологии, было обеспечено длительное приживание аллогенного КМ. Однако приживание КМ достигается далеко не у всех, и этот вопрос до настоящего времени остается неразрешенным [7-10].

При ТКМ необходимо обратить внимание на несовместимость реципиента с донором по антигенам систем ABO и Rh-Hr, особенно при сочетании O(I) группы у реципиента и A, B или AB групп у донора, при котором возможно взаимодействие естественных α и β антител реципиента с A или B антигенами костномозговой взвеси донора. По данным Anderson [10], лучшее приживание трансплантата отмечено у больных, которые не получали трансфузий крови или ее компонентов до ТКМ. В течение 2-3 недель после ТКМ при необходимости нужно проводить трансфузионные поддержки от HLA-идентичных доноров-сублингвов [15].

Целью ТКМ является ослабление иммунной активности организма реципиента, чтобы дать возможность генетически чужеродному КМ выполнять жизненно важные функции организма больного, с которыми его собственный КМ не справляется.

В течение многих лет (с 1960 г.) внимание нашей лаборатории было сосредоточено на практическом применении результатов изучения маркеров иммуногенетических систем при гемотрансфузионном вмешательстве (особенно при массивных трансфузиях, иммуноконфликтных беременностях, заменном переливании новорожденным с резус- или (и) ABO-гемолитической болезнью, а также для предупреждения развития иммунизации, посттрансфузионных реакций гемолитического или негемолитического типа, вызванных различными антигенами иммуногенетических систем) [3]. С 1985 г. было начато типирование крови донора и реципиента для ТКМ, а с 1991 г. - типирование больных-армян, нуждающихся в трансплантации почки.

Донором почки могут быть: 1) однояйцевый или двуйцевый близнец, 2) родители, братья, сестры, племянники, племянницы. В настоящее время широко применяется трупная почка. Забор органа выполняется при констатировании мозговой смерти, чаще всего при комбинированных черепно-мозговых травмах. Возраст доноров не должен превышать 60-65 лет.

Факт присутствия антигенов A и B в эндотелии сосудов почки позволяет думать, что при ABO-несовместимости может развиваться тромбоз сосудов. Следовательно, при пересадке почки надо учитывать и ABO-совместимость донора и реципиента [2, 5]. При пересадке почек, помимо отсутствия в сыворотке крови реципиента анти-HLA антител к антигенам локусов A, B, C донора, очень важна совместимость донора и реципиента по антигенам локуса HLA-DR, которые в значительной мере удлиняют проживаемость

и функционирование трансплантированной почки [1, 6].

Материал и методы

Проводили типизацию 5 гематологических больных, их 14 доноров-родственников и 39 больных с заболеваниями почек, нуждающихся в пересадке почки, и их 14 доноров-родственников по антигенам 10 иммуногенетических (ABO, Rh-Hr, MNSs, Pp, Kell-Chellano, Dufty, Kidd, Lewis, Lutheran, HLA-локусов A, B, C, DR) систем. Антигены эритроцитарных систем определяли методом геммагглютинации и непрямой реакцией Кумбса. Антигены HLA-A, HLA-B, HLA-Cw локусов определяли микролимфоцитотоксическим тестом в общей популяции лимфоцитов, антигены HLA-DR - пролонгированным тестом В популяции лимфоцитов [1]. Панель соответствующих антисывороток эритроцитарных, лейкоцитарной (HLA) и сывороточных систем состояла из реагентов, выпускаемых фирмой "Biotest-Serum", нашей и другими лабораториями СНГ, направленных к 59 антигенам. Степень HLA-несовместимости пар реципиент - донор (кровный родственник) варьировалась в пределах от 1 до 4 антигенов. После типирования крови донора и реципиента проведена перекрестная иммунологическая совместимость. *Cross matching* реакцию ставили не только между сывороткой больного и эритроцитами, лимфоцитами каждого донора, но и между сыворотками каждого донора и эритроцитами, лимфоцитами больного. До пересадки почки от трупа совместимость ставили со спленоцитами, полученными из селезенки того же трупа.

Результаты и обсуждение

Из 5 гематологических больных, нуждающихся в ТКМ, 4 страдали лейкозом, 1 - апластической анемией. Троем больным (С.Торосян, А. Арутюнян, К.Матевосян) ТКМ производили от кровных родственников с учетом HLA-совместимости В и С степени по шкале Терасаки. Двум больным ТКМ производили в США от брата и племянника, типированных 19.04.1990 г. и 17.02.1992 г. в нашем отделе. Больному С.Торосяну ТКМ производили в Москве, в НИИ гематологии и переливания крови, от братьев, типированных 18.03.1985 г. в нашем отделе. После ТКМ наблюдалось улучшение состояния больных. Двое больных (А. Карапетян, 9 л., и А. Саакян, 14 л.) с острым лейкозом скончались до ТКМ.

Первая трансплантация трупной почки, взятой из русской популяции в Армении, произведена в 1991 г. русскому мальчику (Цеперов Владимир). В настоя-

шее время он чувствует себя хорошо. Из 32 больных с заболеваниями почек, типированных нами, 17 больным произведена пересадка почки от трупов неармянской популяции. Хорошие отдаленные результаты после пересадки трупной почки наблюдались у 6 пациентов.

Пересадка трупной почки сегодня является не только клинической процедурой для спасения жизни больных, но и исследовательской моделью для решения многих фундаментальных вопросов, связанных с аллоантигенами гистосовместимости организма человека. Восемью больным трансплантировали почку (*Cross matching*) совместимого донора – кровного родственника (пятерым – от сестры, двум – от матери, одному – от отца). Прооперированные 7 больных в настоящее время находятся в удовлетворительном состоянии.

Полученные данные лишней раз доказывают целесообразность подбора доноров той же популяции среди кровных родственников больных.

Из США и Бельгии в 1986–1987 гг. мы получили 3 письма с просьбой подбора доноров КМ с определен-

ным генокодом по системе HLA для детей, больных острым лейкозом (Кейтлин Анна Реймонд, 2,5 г.; Корентин дю Буа д'Ешпен, 5 л., и Джейкоб Сотвейдт, 3,5 г.), которым в стране проживания невозможно было подобрать совместимого донора. С сожалением констатируем, что среди 1000 доноров армянской популяции с установленным фенотипом по 9 эритроцитарным и лейкоцитарной (HLA) системам нам не удалось подобрать совместимого по шкале Тerasaki донора КМ.

Особое внимание следует уделять формированию группы доноров из числа родственников больных, особенно сиблингов, поскольку в данном случае имеется больше возможности найти HLA-совместимого донора и обеспечить длительный заместительный эффект. Ввиду широкого полиморфизма антигенов системы HLA становится необходимым создание специальных программ по трансплантации, в которых будут зарегистрированы генокоды по системе HLA у предполагаемых реципиентов. Тем самым создается гарантия, что каждому реципиенту можно подобрать наиболее подходящего по HLA системе донора.

Поступила 14.01.04

Ոսկրածուծի եւ երկկամների պատվաստման ժամանակ հիվանդի եւ դոնորի արյան իմունոբանական ընտրությունը

Վ.Մ. Ներսիսյան, Ա.Ի.Իսահակյան, Ա.Ս. Բաբլոյան, Ն.Ն.Մուսաելյան, Ս.Տ.Դանիելյան, Է.Վ.Նազարյան

Հայաստանի եւ Լեռնային Ղարաբաղի հայ ազգայնակյության մոտ ուսումնասիրվել է արյան իմունագենետիկ ֆակտորների տարածվածությունը ըստ HLA, ABO, Rh-Hr, MNSs, Pp, Duffy, Kidd, Kell-Chellano, Lewis, Lutheran, Diego, Gm եւ Inv համակարգերի: Պարզվել է, որ հայերի համար բնորոշ է k,

Lu^b, e, D, s, P_A գենների բարձր և K, Lu^a, q_B, E գենների ցածր հաճախականությունը: Գենների ուսումնասիրությունը հնարավորություն է տվել Հայաստանում զարգացնել արյան, ոսկրածուծի, օրգանների պատվաստման ծառայությունները:

Immunological compatibility of blood of donor and recipient for bone marrow and kidney transplantation

V.M.Nersisyan, A.I. Isahakyan, A.S.Babloyan, N.H.Mousaelyan, S.H.Danielyan, E.V.Nazaryan

The frequencies of distribution of blood immunogenetical markers of HLA, ABO, Rh-Hr, MNSs, Pp, Duffy, Kidd, Kell-Chellano, Lewis, Lutheran, Diego, Gm and Inv systems were studied in Armenian population. The distribution peculiarities of antigens and genes of the above

mentioned systems were discovered. High frequency of k, Lu^b, e, D, s, P_A and low frequency of K, Lu^a, q_B, E genes are typical for Armenians. The study of blood markers has promoted the development of blood, marrow, tissue and organs implantation services in Armenia.

Литература

1. *Зарецкая Ю.М., Абрамов В.Ю.* Новые антигены тканевой совместимости человека. М., 1986.
2. Консервирование и трансплантация тканей и органов. Под ред. проф. Г.Кристинова. София, 1975.
3. *Нерсисян В.М.* Иммуногенетические маркеры крови в норме и патологии, изосенсибилизации при переливании крови и беременности в популяции армян. Докт. дис., М., 1985.
4. *Ниль Дж. и Шэлл У.* Наследственность человека. М., 1958.
5. Пересадка органов и тканей у человека. Под ред. Ф.Рапопорта и Ж.Доссе. М., 1973.
6. *Прокоп О., Гелер В.* Группа крови человека. М., 1991.
7. *Румянцева А.Г., Аграненко В.А.* Гемотрансфузионная тактика при трансплантации костного мозга. В кн.: Клиническая трансфузиология. М., 1997, с. 240.
8. *Семеновская Е.А.* Советская этнография. 1936, 4-5, с. 213.
9. *Шавалин В.Н., Серова Л.Д.* Клиническая иммунология. Л., 1988.
10. *Anderson K.C.* Transfusion, 1992, 32, 3, p. 272.
11. *Bernard J., Ruffie F.* Limites de l'hematologie geographique: L'hematologie ethnologique: Gr. Acad. Sci., 1974, 278, 9, p. 1301.
12. *Boyg W.C.* Anthropologie und Blut-gruppen Klin. Wochenschr., 1956, 34, 37-38, p. 993.
13. *Kherumian R.* Introduction a l'antropologie du Caucase. Les Armeniens Genthner. Paris, 1943.
14. *Nicoli R.M., Rangue J., Mortel J.* Etude sero-anthropologique. XXIV. Reserches sur les armeniens en Province, Anthropologie, 1968, 78, 1-2, p. 89.
15. *Slichter S.J.* Principles of transfusion support before and after bone marrow transplantation. Bone marrow transplantation. Forman S.J. et al. (eds), Ch.22, Blackwell Sci. Publ., Boston, 1994.