

Перко КОЛЕВСКИ¹, Нинослав ИВАНОВСКИ², Живко ПОПОВ³

ХЛА ВО ТРАНСПЛАНТАЦИЈА НА БУБРЕГ

Апстракт

Сознанијата за ХЛА-системот, за неговата структура и за улогата во имуната одбрана на организмот овозможува да се оствари широк процес на трансплантација на органи и ткива. Неговиот огромен полиморфизам покажа нагласување на индивидуалноста на секоја личност и бара остварување на најголема хистокompatibilност помеѓу примателот и донорот на органот. Раководење со процесите на препознавање туѓо од свое, подготвување на туѓите структури за презентирање на имуниот систем и активација на целокупниот одбранбен систем говорат за важната улога на ХЛА-системот во процесите на прифаќање-отфрлање на трансплантатот. Кај серија од 142 трансплантации следени се ХЛА-односите помеѓу паровите примател-дарител и при најголем број од трансплантираните болни (117 – 82, 39 %), меѓу нив и дарителите постоеле 2 инкомпатибилности, односно постоела хаплоидентичност. Поголем број од нив имаат функционални бубрези по првата, односно по третата година, а одреден број и по 10 години. Сле-

¹ Medical Faculty, University “SS Cyril and Methodius”, Skopje, Republic of North Macedonia (e-mail: p.kolevski@itm.org.mk)

² Clinical Hospital “Zan Mitrev” Skopje, Medical Faculty Skopje, Republic of North Macedonia (e-mail: nivanovski@yahoo.com)

³ Macedonian Academy of Sciences and Arts Skopje; Medical Faculty, University “SS Cyril and Methodius”, Skopje, Republic of North Macedonia (e-mail: zivkopopov2000@yahoo.com)

дена е ХЛА-алоимунизацијата настаната од претходни трансфузии или бремености и нејзиното влијание врз прифаќањето на трансплантатот. Најголем број од болните не примале трансфузии (64 – 45,77 %) или, пак, се во групата до 5 трансфузии. ХЛА-антителата почнуваат да се појавуваат кај болните во групата до 5 трансфузии, додека во групата болни до 10, односно над 10 трансфузии, значајно се присутни. Најголем број болни не примале трансфузии (64 – 45,77 %) или, пак, се во групата до 5 трансфузии. ХЛА-антителата почнуваат да се појавуваат кај болните во групата до 5 трансфузии, додека во групата болни до 10, односно над 10 трансфузии, значајно се присутни. Дискутиран е процесот на имуномодулација кај целните трансфузиолошки протоколи. Нагласена е важноста на вкрстената проба, навременото откривање на појавата на отфрлање и следењето на имunosупресијата преку определување на нивото на Cd3, CD4 и CD8, кои треба да се движат во нормални граници.

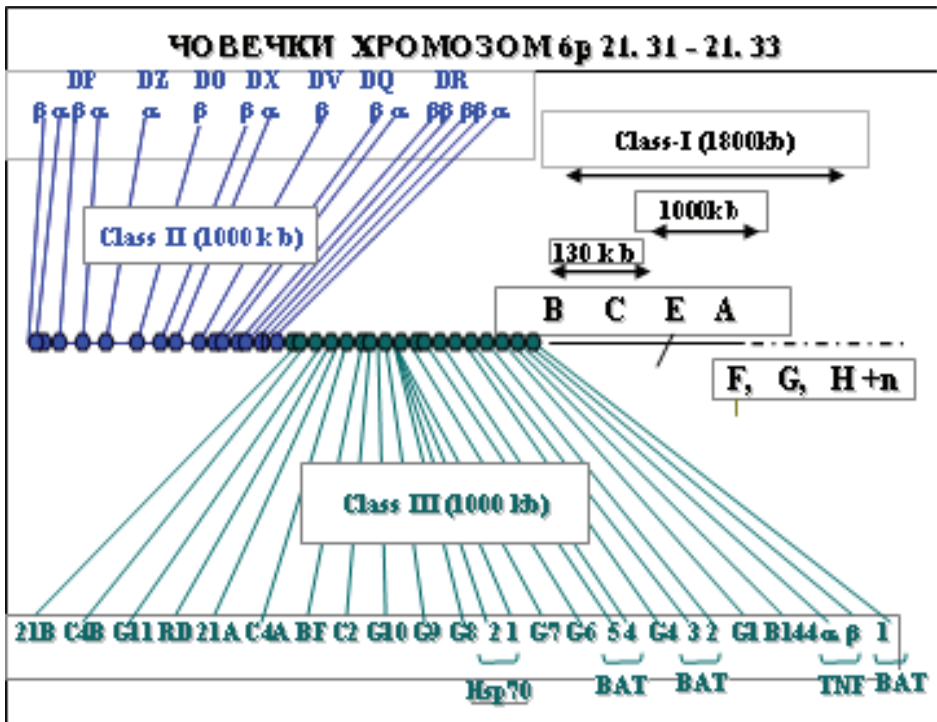
ХЛА-СИСТЕМ

ХЛА-системот (Human Leucocyte Antigen или изворно наречен Human Leucocyte Locus A), односно СМН (Complex Major Histocompatibility), претставува збир на гени кои детерминираат појава на антигени најшироко присутни во организмот со воспоставување и контрола на голем број имунолошки функции со особено значење за животен опстанок.

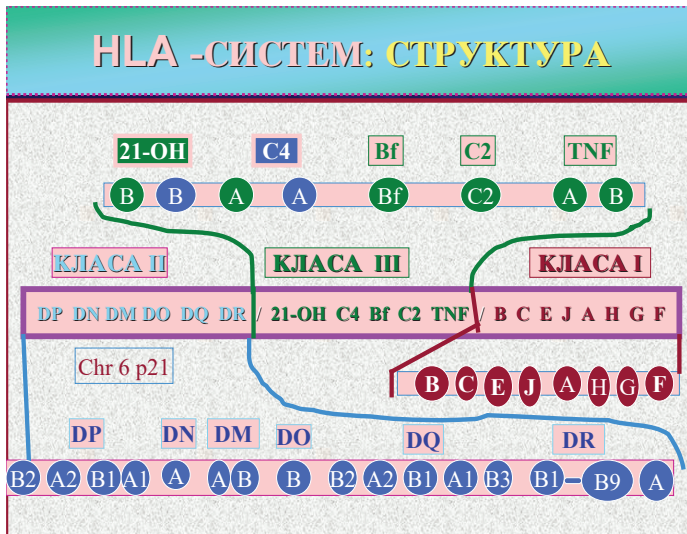
Во основа на имуната одбрана се наоѓа процесот на препознавање на туѓите структури од своите и невоспоставување имун-одговор против себе, кој се стекнува уште интраутерино и е генетски детерминиран. За да се разбере оваа карактеристика, неопходно е да се запознаат структурата и функциите на СМН-системот.

Структура на ХЛА-антигени

Молекулите на ХЛА-системот се определени од генетски комплекс присутен на кусиот крак на 6-тиот хромозом (бр 21.31 – 21.33).



Тој содржи гени подредени во три класи, и тоа:
 I класа, со локусите B, C, E, J, A, F, G, H;
 III класа, со локусите 21-OHb, C4B, G11...21OHA, C4A Bf, C2, TNF, BAT и II класа, со локусите DP, DN, DO, DX, DV, DQ, DR.



Бројот на гените не е краен, се претпоставува дека ги има повеќе од 1.000, кои детерминираат појава на огромен број алели, па така, овој систем има најголем полиморфизам.

ХЛА систем:		Нови локуси (над 100 гени), Нови алели (над 1.200 алели) Пошироки и појасни функции	
<ul style="list-style-type: none"> HLA-A...275 HLA-B...521 HLA-C...134 HLA-E...6 HLA-F...2 HLA-G...15 HLA-H HLA-J HLA-K HLA-L HLA-N HLA-S HLA-X HLA-Z 	<ul style="list-style-type: none"> HLA-DRA.....3 HLA-DRB1...333 HLA-DRB2.....1 HLA-DRB3...39 HLA-DRB4...12 HLA-DRB5...17 HLA-DRB6...3 HLA-DRB7.....2 HLA-DRB8.....1 HLA-DRB9.....1 HLA-DOA.....8 HLA-DOB.....8 HLA-DMA.....4 HLA-DMB.....6 	<ul style="list-style-type: none"> HLA-DQA1...24 HLA-DQA2..... HLA-DQB1...55 HLA-DQB2..... HLA-DQB3.... HLA-DPA1...20 HLA-DPB1...106 HLA-DPA2..... HLA-DPB2..... TAP1 TAP2 LMP2 LMP7 	<ul style="list-style-type: none"> MICA MICB MICC MICD MICE

ХЛА-молекулите од I класа се наоѓаат на површината на сите клетки со јадро, додека молекулите од гените од Г-локусот од I класа

се наоѓаат само во трофобластот, од целата II класа се наоѓаат, пред сè, на Б-лимфоцити, потоа на Т-активирани лимфоцити, на макрофагите, во ендотелот на капиларите и во епителот на гастроинтестиналниот, респираторниот и урогениталниот систем.

ДИСТРИБУЦИЈА НА ХЛА АНТИГЕНИОД I КЛАСА

■ HLA-A, B, C: ВО СИТЕ КЛЕТКИ СО ЈАДРО

■ ОСВЕН ЗА: HLA-E HLA-F HLA-G

	HLA-E	HLA-F	HLA-G
■ Т ЛИМФОЦИТИ	++	+/-	-
■ В ЛИМФОЦИТИ	++	++	-
■ ТИМУС	++	+	+
■ ХЕПАТОЦИТИ	++	+	+
■ КОЖА	++	+	-
■ ТРОФОБЛАСТ			
■ ЕКСТРАВИЗОЗЕН / ТРИМ.	+	-	++++
■ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕН	++	++	+++
■ МЕМБРАНСКИ	++	++	++++
■ ПЛАЦЕНТАРЕН	+	-	-

3.

ДИСТРИБУЦИЈА НА ХЛА АНТИГЕНИОД II КЛАСА

КЛЕТКИ	DR	DQ	DP
■ Т Ly АКТИВИРАНИ	+		+
■ В Ly	+	+	+
■ Мо	+	+/-	+
■ ПРЕКУРЗОРИНА My, MyMo, E _r	+	+/-	+/-
■ ДЕНДРИТИНИ КЛЕТКИ	+		+
■ МАКРОФАГИ/АЛВЕОЛ ПУЛМОН,	+		+
■ ЛАНГЕРХАНСОВИНА КОЖА	+		+
■ ВАСКУЛ. ЕНДОТЕЛ НА Г. ОЛКРВ. САД,	-		-
■ " " + IFN GAMA	+	+	+
■ КАПИЛАРИ		+	+
■ ЕПИТЕЛ НА Г.И, РЕС, УРОГЕН.	+	+	+

ФАКТОРИЗА ЕКСПРЕСИЈА НА HLA АНТИ ЕНИ

ЦИТОКИНИ	КЛАСА I	КЛАСА II
INF ALFA,BETA	+	-
INF GAMA	+	+
GM-CSF	+	+
IL-4	+	+
TNF ALFA	+	+
TNF BETA	+	+
TSH	-	+
PGE 2	?	-
KORTIKOSTEROIDI	?	-
VIRUSI	+/-	+

ОЗНАЧУВАЊЕ НА ХЛА АЛЕЛИ

HLA-DRB1.....	АЛЕЛ
HLA-DRB1*11.....	АЛЕЛ ОД ГРУПА АЛЕЛИ ОД DRB11
HLA-DRB1*1101.....	СПЕЦИФИЧЕН.....АЛЕЛ
HLA-DRB1*1101N.....	NUL.. АЛЕЛ
HLA-DRB1*11010.....	АЛЕЛ СО СИНОНИМ НА МУТАЦИЈА
HLA-DRB1*110101	ИСТ АЛЕЛ ПО НОВА НОМЕНКЛАТУРА
HLA-DRB1*11010408.....	АЛЕЛ СО МУТАЦИЈА ВО КОДИРАЧКИ РЕГИОН
HLA-DRB1*11010408N.....	NUL АЛЕЛ СО МУТАЦИЈА ВО КОДИРАЧКИ РЕГИОН

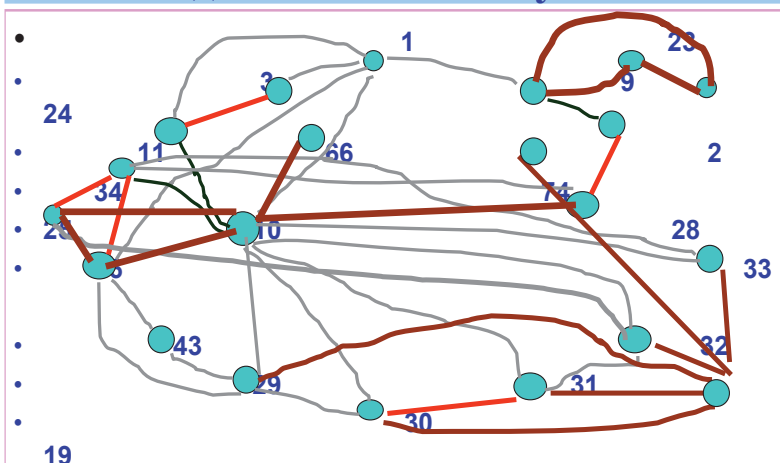
Тромбоцитите од II класа немаат антигени, а од I класа имаат. На нивната експресија може да влијаат цитокините, други имунолошки структури и некои вируси. ХЛА-молекулите се експресирани над кле-

точната мембрана. Тие се подвижни (мобилни), може да бидат ендоцитозирани, рециклирани и ослободени во околината. Сите локуси експресираат молекули над клеточната мембрана, освен HLA-E, HLA-F и HLA-H. Молекулите од прва класа се синтетизираат со T/2 од 8 до 10 часа, а втора класа T/2 за 36 часа. Антигените од првата класа се состојат од еден гликопептиден ланец со 44.000 далтони MT- тежок синцир кој во екстрацелуларниот дел има три домени (алфа 1 состав до 90 аминокиселини, алфа 2 од 90-182 а.а. и алфа 3 0183 до 273 а.а.) и еден лесен синцир кој е прилепен за него – бета 2 микроглобулин – 11500д и до 99а.а. Во трансмембранскиот дел има 26 а.а., во интрацитоплазматскиот дел граден е од 30 до 35 а.а. II класа има два гликопептидни синцири – тежок, со 32000 MT – 34000 д (во надворешниот дел има алфа 1 домен, со 85-88а.а., алфа 2 домен, со 95а.а.), и лесен, со 27-29000MT (бета 1 со 95а.а., бета 2 со 95а.а.). Исто така, содржи трансмембрански дел и интрацитоплазматски дел.

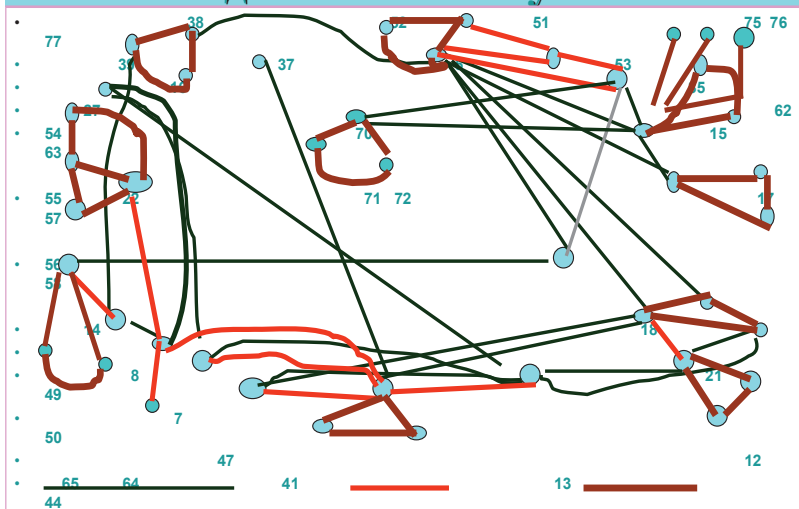
Посебни карактеристики на ХЛА-антигени во прифаќање-отфрлање на трансплантатот

ХЛА алелите имаат посебни карактеристики во составот, што го прави многу сложен системот. Така, постојат основни специфичности, на пример, алела A2 има раздвоени и асоцирани алели, A203, A210 или A9 има A23, A24, A34, A66. Ова е присутно кај многу алели. Исто така, можни се замени на некои аминокиселини со други, па алелата добива свој полиморфизам. Постојат т.н. по структура долги алели и куси алели, каде што кусите алели може да бидат составен дел на долгите и антителиата специфични за кусите алели да реагираат и со долгите алели. Тој феномен е наречен вкрстени реакции кои ги има во секоја класа посебно, поточно фамилии на вкрстена реактивност.

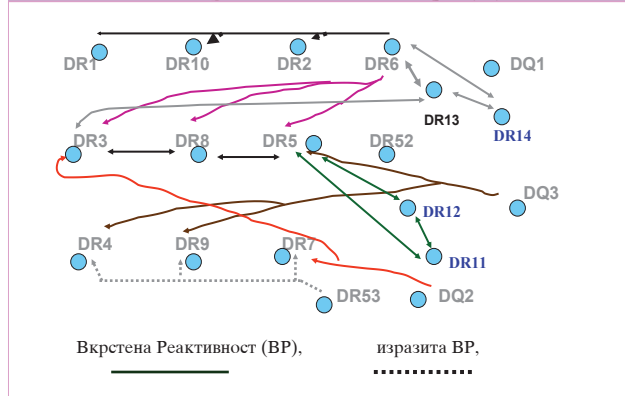
Вкрстени реакции на ХЛА антигени од I-ва класа локус А



Вкрстени реакции на ХЛА антигени од I класа локус В

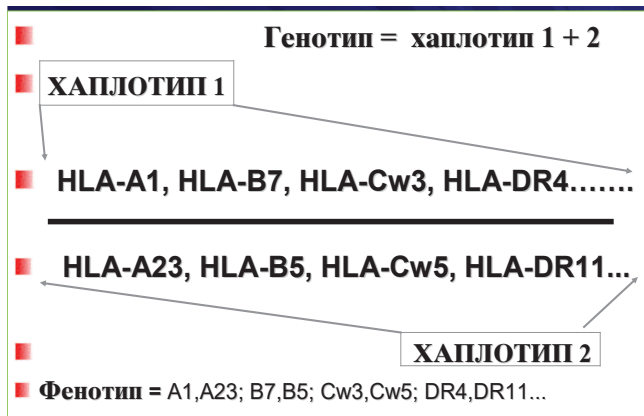


Вкрстени реакции на ХЛА антигени од II-ра класа локус ДР



Определувањето на алелите претставува ХЛА-типизација, односно определување на антигените од локусите А, В, С, DR и DQ, па нивното фенотипско определување претставува ХЛА-група.

ХЛА ГРУПА



Инаку, тие се наследуваат во блокови – хаплотипно, и тоа по еден хаплотип од секој родител.

ХЛА НАСЛЕДУВАЊЕ

МАЈКА		ТАТКО	
■ ХАПЛОТИП:	a) A2, B15, Cw1, DR2 b) A9, B14, Cw3, DR7	■ ХАПЛОТИП:	c) A1, B7, Cw4, DR10 d) A25, B18, Cw2, DR5
■ дете 1.	a) A2, B15, Cw1, DR2 c) A1, B7, Cw4, DR10	■ дете 2.	a) A2, B15, Cw1, DR2 d) A25, B18, Cw2, DR5
■ дете 3.	b) A9, B14, Cw3, DR7 d) A25, B18, Cw2, DR5	■ дете 4.	a) A2, B15, Cw1, DR2 d) A25, B18, Cw2, DR5
<ul style="list-style-type: none"> ■ >50% од децата се хаптоидентични (дете 1 и 2 и 3 и 4) ■ ~25% од децата се различни (дете 1 и 3) ■ ~25% од децата се идентични (дете 2 и 4) 			
			■ дете 5. (рекомбинант) a) A2, B15, Cw1, DR2 c/d) A1, B18, Cw2, DR5
■ Заради crossing over, во HLA системот се можни рекомбинанти (1%).			

Во почетокот, алелите од прва и трета класа се определуваа серолошки – микролимфоцитотоксичен тест, фиксација на комплемент на тромбоцити, а од втора класа, со клетка – клетка реакција МЛР (мешана лимфоцитна реакција). Потоа се развија повеќе методи: олигонуклеотидно типизирање: RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism), SSOP (Sequence Specific Oligonukleotide Probes), SSP (Sequence Specific Primers), PCR (Polymerase Chain Reaction). Сега се користи PCR (полимераза верижна реакција).

Означувањето на алелите е различно, на пр. HLA-DRB1.

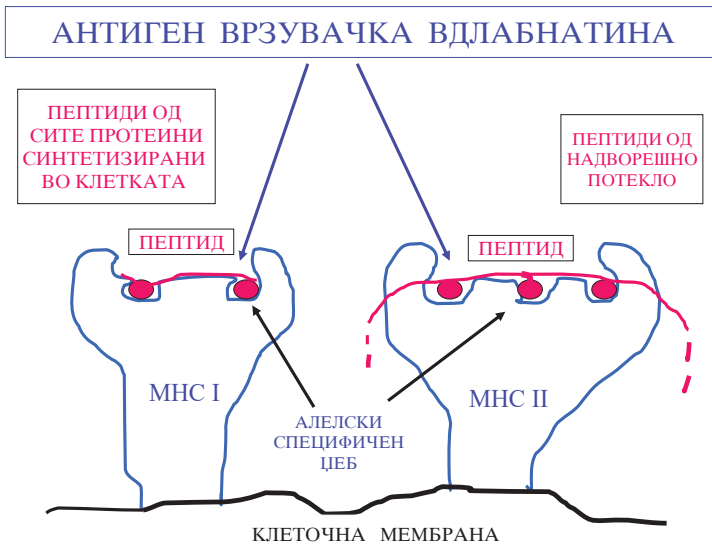
ОЗНАЧУВАЊЕ НА ХЛА АЛЕЛИ

■ HLA-DRB1.....	АЛЕЛ
■ HLA-DRB1*11.....	АЛЕЛ ОД ГРУПА АЛЕЛИ ОД DRB11
■ HLA-DRB1*1101.....	СПЕЦИФИЧЕН.....АЛЕЛ
■ HLA-DRB1*1101N.....	NUL.. АЛЕЛ
■ HLA-DRB1*11010.....	АЛЕЛ СО СИНОНИМ НА МУТАЦИЈА
■ HLA-DRB1*110101.....	ИСТ АЛЕЛ ПО НОВА НОМЕНКЛАТУРА
■ HLA-DRB1*11010408.....	АЛЕЛ СО МУТАЦИЈА ВО КОДИРАЧКИ РЕГИОН
■ HLA-DRB1*11010408N.....	NUL АЛЕЛ СО МУТАЦИЈА ВО КОДИРАЧКИ РЕГИОН

Улога на ХЛА системот

Потребата од напредокот во трансплантацијата на органи и ткива овозможи испитување и добивање нови сознанија за структурата и улогата на ХЛА-системот. Негова главна употреба е во трансплантацијата на органи и ткива, а подоцна се покажа и во трансфузијата на крв и крвни деривати. Посебна важност има во репродуктивната имунологија, каде што односот помеѓу генетските структури на мајката, таткото и плодот, се наоѓаат во меѓусебни корелации. Породувањето претставува отфрлање на хаплоидентичен трансплантат.

Најважната функција на ХЛА е во **имунолошката одбрана** на организмот преку директно учество, и активација и синхронизација на многу имунолошки процеси, што овозможува добра имунолошка одбрана. Нобеловецот и откривачот на ХЛА-системот кај човекот, познатиот Жан Досе (Jean Dausset) истакнал дека ХЛА-системот е главниот штаб на имунолошката одбрана кај човекот и за неговото преживување. Уште во едукацијата на клетките – лимфоцитите во тимусот, се создава репертоар на селектирани лимфоцити, од кои едни носат класа на диференцијација CD8 и распознаваат молекули ХЛА – класа I, односно носат класа на диференцијација CD4 и распознаваат ХЛА-молекули од класа II. Тие препознаваат туѓо од свое, можат да го процесуираат или да го подготват и да го презентираат како интрацелуларни пептиди од ендогено потекло на молекулите од класа I, поврзани со CD8, додека презентацијата на пептидите од егзогено потекло оди со молекулите ХЛА од II класа со CD4-лимфоцити.



Молекулите од првата класа, преку крајните домени, во карактеристичната вдлабнатина формираат специфичен алелски пептиден џеб, и преку пептидна врска, специфично го врзуваат пептидот и го изнесуваат над клеточната мембрана (HLA-I-класата носат пептиди од сите протеини синтезирани во клетките како ендоантигени, од вируси, малигноми, трансплантати), а од II класа носат пептиди од протеини кои биле разградени во ендозомите и лизозомите како егзоантигени (бактерии, вируси) и го презентираат на TCR од T(CD4), односно T(CD8). Пептидите за класа I имаат од 7 до 11 аминокиселини, а за класа II, од 18 до 25. Теоретски се генерираат 5×10 на 11 нонамери пептиди, една молекула од I класа фиксира милион до 10 милиони. На мембраните на CPA се формираат 1.000 до 10.000 вакви комплекси. За активација на T_H треба 10 до 1.000 комплекси.

Компатибилноста во ХЛА-системот оди по редослед на локусите HLA-DR, B, A. Овде се зема предвид и бенефицирачкиот ефект на можните вкрстени реакции помеѓу алелите од дарителот и примателот.

ХЛА-типизацијата е извршена серолошки, со микролимфоцитотоксичниот тест за антигените од локусите A, B, Dr, C; клеточно – MLR за антигени од D-локусот. Вкрстена проба CM (Cross Match) меѓу лимфоцитите од дарителот и серумот од примателот е извршена со

микролимоцитотоксичен тест (класична варијанта и со користење Coombs-серум).

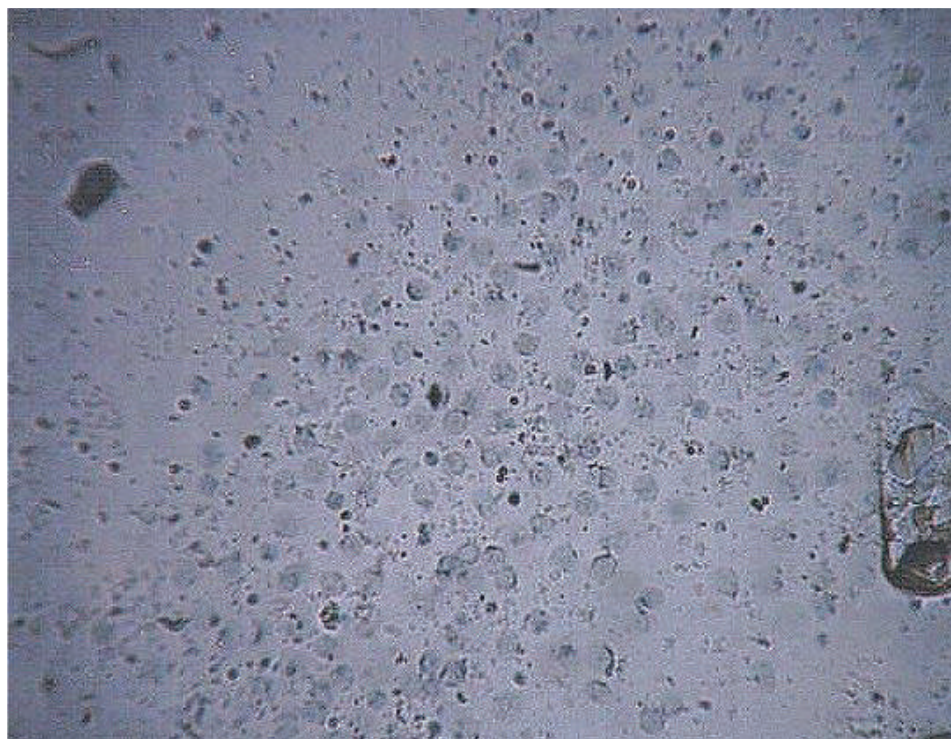
Во 1977 г. е извршена првата трансплантација на бубрег кај болен примател, а дарител е негов, односно нејзиниот брат, со потполна ХЛА-компатибилност.

HLA-grupa bolna A9, A28/B12, BW35

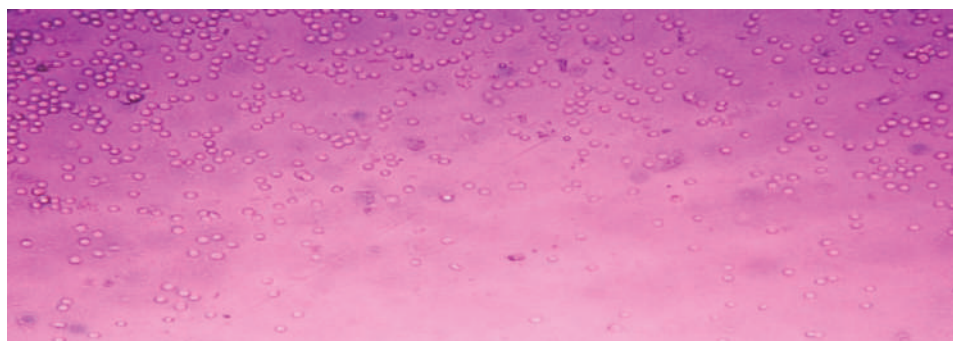
ХЛА-група дарител A9, A28/B12, BW35

Понатаму се извршени над 300 трансплантации, од кои 15 се кадаверични. При изборот на најпогоден пар за трансплантација е проценувана имуната состојба кај примателот. Определувани се крвно-групните карактеристики и можната присутна ХЛА-алоимунизација. Неопходно е совпаѓање на крвните групи АВО бидејќи бубрегот е носител на повеќе крвогрупни антигени.

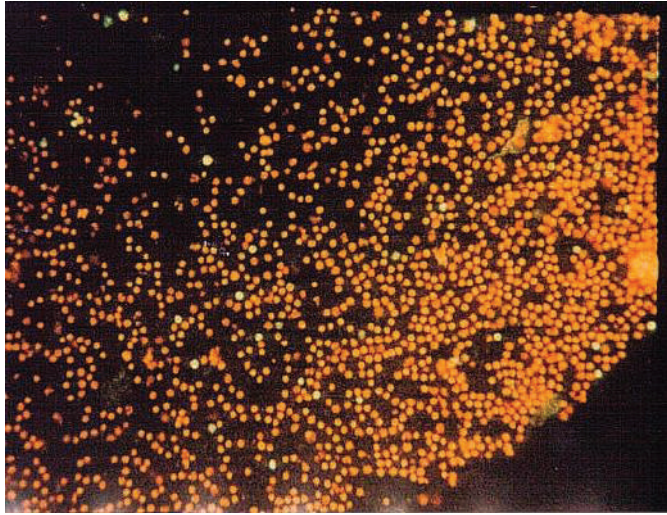




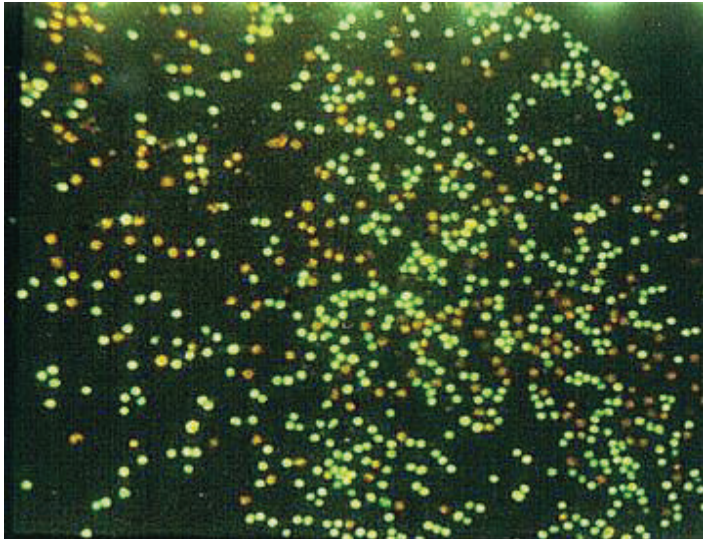
Позитивен микролимфцитотоксичен тест



Негативен микролимфцитотоксичен тест

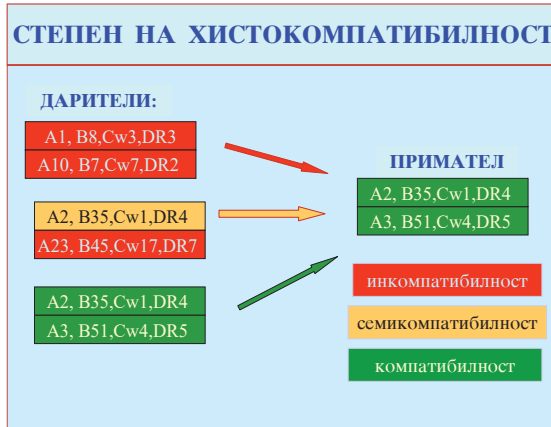


Позитивен CM-тест со индиректна имунофлуоресценција (IIF-Indirect ImunoFluorescens)



Негативен CM рест со IIF

Постојат 3 степени на хистокompatибилност.



ХЛА-соодносите, односно бројот на инкомпатибилности според ХЛА-локусите меѓу паровите примател/дарител и преживувањето на трансплантатите, изразено во месеци кај една серија од 142 болни, се прикажани на следната табела.

ХЛА-инкомпатибилности и функционирање на трансплантирани бубрези

Број на инкомпат.	број на болни	преживување на трансплантатите по месеци					
		12	24	36	72	120	>120
0	3 (2,11 %)	1 (0,70 %)	0 -	0 -	0 -	0 -	2 (1,40 %)
1	14 (9,85 %)	3 (2,11 %)	0 -	5 (3,52 %)	1 (0,70 %)	2 (1,40 %)	3 (2,11 %)
2	117 (82,39 %)	43 (30,28 %)	18 (12,67 %)	15 (10,56 %)	37 (26,05 %)	2 (1,40 %)	2 (1,40 %)
3	4 (2,81 %)	1 (0,70 %)	0 -	2 (1,40 %)	1 (0,70 %)	0 -	0 -
4	4 (2,81 %)	1 (0,7 %)	2 (1,40 %)	1 (0,70 %)	0 -	0 -	0 -
Вкупно	142 (100 %)	49 (34,50 %)	20 (14,08 %)	23 (16,19 %)	39 (27,46 %)	4 (2,81 %)	7 (4,92 %)

Кај најголем број од трансплантираните болни (117 – 82, 39 %) помеѓу нив и дарителите постоеле 2 инкомпатибилности, односно постоела хаплоидентичност. По голем број од нив имаат функционални бубрези по првата, односно третата година, а одреден број и над 10 години. Потоа следуваат болните со 1 инкомпатибилност, односно со 3 идентичности, кои имаат функционални бубрези подолго време, а 3 од нив имаат и над 10 години.

Општо земено, трансплантираните бубрези се наоѓаат во функција кај 92 (64,79 %) болни. Најголем процент од болните (50,70 %) со функционални пресадени органи се вбројуваат во групата со хаплоидентичност, од причини што тоа е најголема група со трансплантации.

Определувана е можна присутна ХЛА-алоимунизација – постоењето на преформирани цитотоксични антиХЛА-антитела создадени од поранешни трансфузии, бремености и трансплантации. Во овој систем нема природни антитела.

Покрај користењето на еритропоезната програма, има болни кои се трансфундирани и политрансфундирани и кои на таков начин се ХЛА-алоимунизирани. Иако тешко може да се уточни бројот на еритроцитни трансфузии, сепак тој битно влијае на појавата на алоимунизацијата и на нејзиниот моноспецифичен, биспецифичен и полиспецифичен карактер, како и на појавата на кризи на отфрлање.

Влијание на трансфузиите врз појавата на ХЛА-алоимунизацијата и кризите на отфрлање

	Број на трансфузии				вкупен број болни
	без	до 5	до 10	>10	
број на болни	64 (45,77 %)	41 (28,87 %)	26 (18,32 %)	11 (7,04 %)	142 (100 %)
Болни со антитела	0 -	4 (2,81 %)	16 (11,26 %)	11 (7,74 %)	31 (21,83 %)
Болни со кризи на отфрлање	9 (6,33 %)	7 (4,93 %)	2 (1,40 %)	0 -	18 (12,67 %)

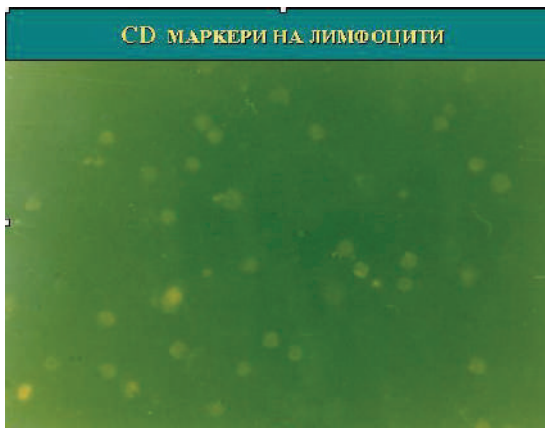
Трансфузии и ХЛА-алоимунизација

Најголем број од болните не примале трансфузии (64 – 45,77 %) или, пак, се во групата до 5 трансфузии. ХЛА-антителата почнуваат да се појавуваат кај болните во групата до 5 трансфузии, додека во групата болни до 10, односно над 10 трансфузии, значајно се присутни.

Меѓутоа, уште во 1973 г., Опелз покажа дека трансфузиите може да имаат бенефицирачки ефект врз прифаќањето на трансплантатот. Други автори покажаа постоење блокирачки имуноглобулини, како и макрофаги кои ги фагоцитираат алтерираниите еритроцити и го попречуваат имунолошкиот контакт. Така, при алогената стимулација со трансплантација, трансфузија и бременост, се јавува и имуносупресија, односно имуномодулирачки ефект кој се должи на активноста на повеќе структури од имунолошката одбрана.

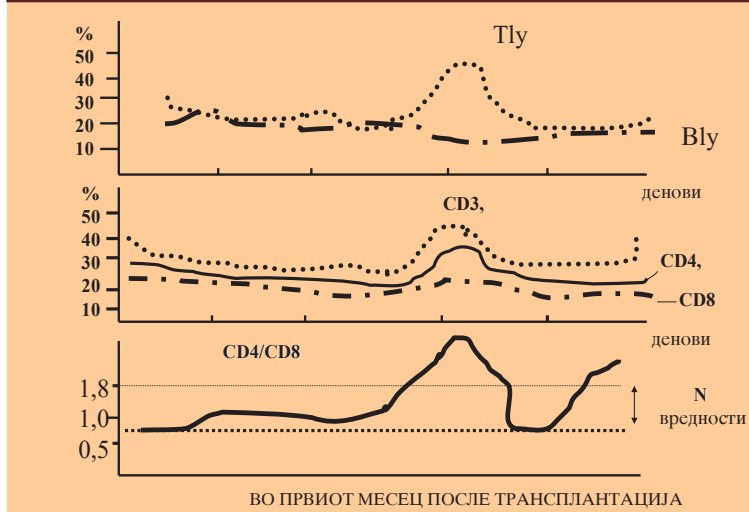
Докажано е дека алогените трансфузии може да бидат придружени со имуномодулирачки ефект и заради имуносупримирачкиот ефект да ја зголемат морбидноста кон карциноми, да се развијат метастази или, пак, да се појават инфекции, а при трансплантации да имаат погоден ефект во прифаќањето на трансплантатот.

Следењето на прифаќањето се вршеше со определување на нивото на Tly, Bly, Tly (CD3), Thly(CD4) и Tc ly(CD8) со IIF-метода.



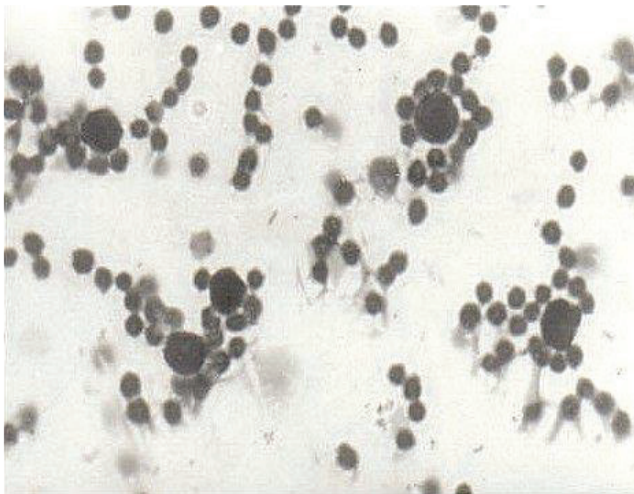
Кај оваа група болни нивото на имуните клетки покажува добра имуносупресија.

ДВИЖЕЊЕ НА ЛИМФОЦИТНИТЕ ПОПУЛАЦИИ: Т и В и НА СУППОПУЛАЦИЈЕ
НА Т ЛИМФОЦИТИ: CD3, CD4 и CD8 КАЈ ТРАНСПЛАНТИРАНИ БОЛНИ

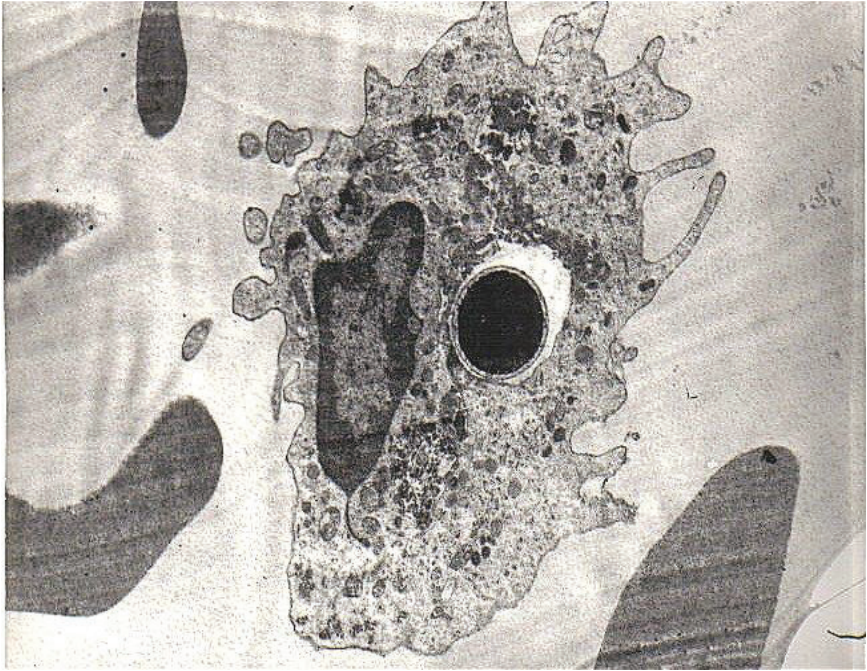


Имунолошкиот систем на човекот многу е моќен и го отфрла трансплантатот. Отфрлањето може да биде хиперакутно за неколку минути ако СМ е позитивен, забрзано за неколку дена поради постоење сензибилизирали Т Ly, акутно, со денови и недели – примарно активирани Т ly и хронично со месеци и години кога е контролирана активацијата на целиот имунолошки систем. ХЈА-структурите од CD8 Т-лимфоцитите од примателот директно ја препознаваат донорската клетка и го активираат целиот имунолошки систем, додека CD4-лимфоцитите од примателот, преку сопствените APC, кои ги презентираат пептидите од дарителот, вршат индиректно препознавање и го активираат имунолошкиот систем за отфрлање. Во имуноспресијата, во почетокот е користен антилимоцитен серум, потоа антиТ-лимоцитен серум, па кортикостероиди imuran, cell sept, ciklosporin, FK-506, моноклонални антитела антиCD3 и во сегашно време хуманизирани моноклонални антитела (daclizumab, basiliximab и др.). Во основа на оваа терапија е блокирањето на функцијата на IL-2.

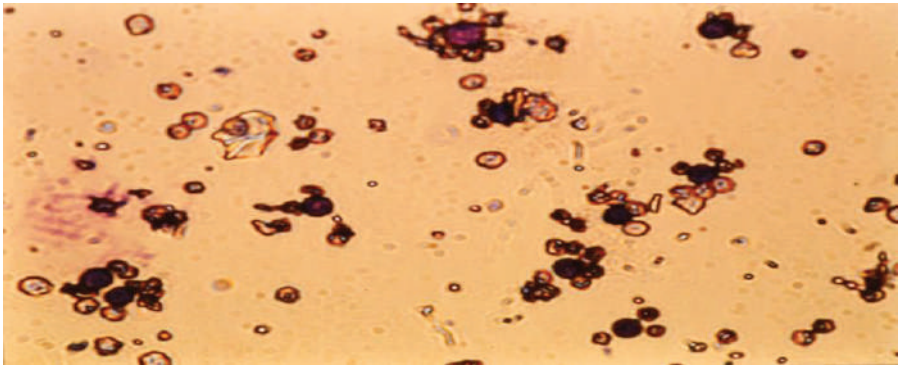
Направена е една трансплантација со различни крвни групи. Примател ќерка „Б“ група, донор мајка „АБ“, хаплоидентични со негативна вкрстена проба. По протокол правена плазмафереза, титарот алфа-аглутиници за 4 месеци сведен на 1:4. Извршена успешна трансплантација.



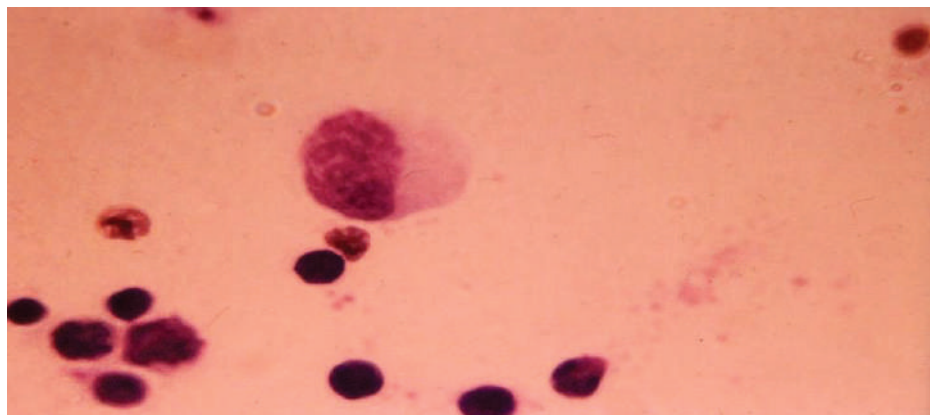
Возбудени активирани Т-лимфоцити



Активиран моноцит (електронски микроскоп).



Издвоени лимфоцити од седимент од урина – активирани во розети.
Доказ за акутно отфрлање.



Активирани клетки кај позитивна МЛР

Сознанијата за Human Leucocyte Antigen-Complex

Major Histocompatibility скромно се развиваат од 1930 до 1980 г. Посигурни податоци за неговата биолошка функција и полиморфизмот беа стекнати до 2000 г., а понатаму се утврди функцијата на презентацијата и улогата во интеракцијата **СМН-PEPTID-TCR**, во трансплантацијата и асоцијацијата на ХЛА и болестите. Во иднина, се очекуваат нови сознанија за процесот прифаќање/отфрлање на трансплантат и за одбраната од малигни болести.

ЛИТЕРАТУРА

1. Busson, M., Hors, J. *Le complexe HLA et les transplantation d'organes*. In: Dausset J., Pla M. eds. HLA complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme. Ed.Flammarion Médecine-Sciences.1989: 317–337.
2. Colombani, J. *Immunologie des transplantations. Greffes d'organes*. In: Colombani J. eds. HLA – Fonctions immunitaires et applications médicales. Ed. John Libbey Eurotext. 1993: 205–217.
3. Colombani, J. *Fonction immunitaire du CMH: contrôle génétique de la réponse immunitaire*. In: Dausset J., PLa M., eds. HLA complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme. Ed.Flammarion Médecine-Sciences.1989: 263–286.

4. Dausset, J. *L'acquis, le points d'ombre et l'avenir*. In: Dausset J., Pla M., . HLA complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme. Ed. Flammarion Médecine-Sciences. 1989: 390–407.
5. Duquesnoy, R. J., Marrari, M. *Antibody specificity analysis of sera from highly sensitized patients*. Identification of unacceptable HLA class I mismatches and its clinical relevance to transplant outcome. HLA-Genetic diversity of HLA, Functional and Medical Implication. Ed. by D. Charron, EDK. 1997, I: 453–459.
6. Elliot, T. *How do peptides associate with MHC class I molecules?* Immunol. Today. 1991, 12: 386–388.
7. Kaplan, C., Niaudet, P., Gagnadoux, M. F., Reznikoff, M. F., Muller, J. Y., Broyer, M. *Donor-Specific Blood Transfusion and Renal Graft Survival: A 3-Year Experience in Pediatrics. Histocompatibility Testing* 1984. Ed. by E. D. Albert, M. P. Baur, W. r. Mayr. 1984: 669–670.
8. Karuppan, S. S., Lindholm, A., Moller, E. *Fewer acute rejection episodes and improved outcome in kidney – transplanted patients with selection criteria based on crossmatching*. Transplantation 1992; 53: 666–673.
9. Opelz, G., Sengar, D. P. S., Mickey, M. R., Terasaki, P. I. *Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants*. Transpl. Proc. 1973, 5: 253.
10. Opelz, G., Wujciak, T., Mytilineos, J., Scherer, S. *Strategies and future of HLA matching in organ transplantation. HLA-Genetic diversity of HLA, Functional and Medical Implication*. Ed. by D. Charron, EDK. 1997, II: 80–84.
11. Terasaki, P. I., Cecka, J. M. *Clinical Transplants*. 1991. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory 1992.
12. *Histocompatibility Testing* 1984. Ed. by E. D. Albert, M. P. Baur, W.r. Mayr. 1984: 669–670.
13. Karuppan, S. S., Lindholm, A., Moller, E. *Fewer acute rejection episodes and improved outcome in kidney – transplanted patients with selection criteria based on crossmatching*. Transplantation 1992; 53: 666–673.
14. Opelz, G., Sengar, D. P. S., Mickey M. R., Terasaki, P. I. *Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants*. Transpl. Proc. 1973, 5: 253.
15. Opelz, G., Wujciak, T., Mytilineos, J., Scherer, S. *Strategies and future of HLA matching in organ transplantation. HLA-Genetic diversity of HLA, Functional and Medical Implication*. Ed. by D. Charron, EDK. 1997, II: 80–84.
16. Terasaki, P. I., Cecka, J. M. *Clinical Transplants*. 1991. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory 1992.

HLA IN KIDNEY TRANSPLANTATION

Summary

The current knowledge of the HLA system, its structure and role in the immune defense of the organism is able to achieve a broad process of transplantation of organs and tissues. Its huge polymorphism shows emphasis on the individuality of each person and requires histocompatibility between recipient and organ donor. Managing the processes of recognizing others, preparing other people's structures for presenting the immune system and activating the entire defense system indicate of the important role of the HLA system in the processes of graft acceptance.

In a series of 142 transplants HLA relations between the recipient-donor pairs and in the largest number of transplanted patients (117 - 82, 39%) were followed, Between them and the donors there were 2 incompatibilities, ie there was haploidentity. A large number of them have functional kidneys after the first or third year, and a certain number over 10 years. HLA alloimmunization resulting from previous transfusions or pregnancies and its effect on graft acceptance were monitored. The largest number of patients did not receive transfusions (64-45.77%) or were in the group of up to 5 transfusions. HLA antibodies begin to appear in patients in the group of up to 5 transfusions, while in the group of patients up to 10 or more than 10 transfusions. HLA antibodies were significantly present. The largest number of patients did not receive transfusions (64-45.77%) or were in the group of up to 5 transfusions. HLA antibodies begin to appear in patients in the group of up to 5 transfusions, while in the group of patients up to 10 or more than 10 transfusions are significantly present. The process of immunomodulation in the target transfusion protocols is discussed. The importance of the cross - test, the timely detection of the occurrence of rejection and the monitoring of the immunosuppression by determining the level of CD3, CD4 and CD8, which should be within normal limits, are emphasized.