

3. MECHANIZM ODRZUCANIA PRZESZCZEPÓW

3.1. Wstęp

W dośrodkowej części łuku reakcji immunologicznej na przeszczep ma miejsce rozpoznanie immunogenów i wytworzenie odpowiedniej liczby komórek immunologicznie kompetentnych, które za pomocą znajdujących się na ich powierzchni molekuł, lub też wyprodukowanych specyficznych przeciwciał będą mogły reagować z odpowiednim antygenem.

W odśrodkowej części łuku odpowiedzi immunologicznej dochodzi do rozpoznania przez uczulone komórki lub przeciwciała obcych antygenów i do wiązania się z nimi. Celem działania tego mechanizmu jest eliminacja obcego antygeny. Same komórki rozpoznające lub przeciwciała nie są w stanie zniszczyć przeszczepu. Aby to uczynić, uruchamiają one szereg innych niespecyficznych mechanizmów niszczących przeszczep. Działają tu układy enzymatyczne dopełniacza, hemostazy, kininowe, poza tym mediatory chemiczne pochodzące z limfocytów, granulocytów obojętnochłonnych, makrofagów, płytek krwi. W ten sposób rozpoznanie immunogenu ma charakter czysto specyficzny, natomiast niszczenie go odbywa się niespecyficznie.

3.2. Dośrodkowy łuk odpowiedzi immunologicznej

W chwili obecnej należy przyjąć, iż uczulenie biorcy na przeszczep może odbywać się dwojako: drogą wydzielania immunogenu bezpośrednio do krwi lub chłonki gospodarza oraz drogą kontaktu przepływających przez przeszczep limfocytów z immunogenem przeszczepu.

Wystarczy podłączyć narząd allogeniczny do krążenia biorcy, by rozpocząć proces uczulania biorcy na antygeny transplantacyjne dawcy. Dzieje się tak, ponieważ znaczna liczba limfocytów przepływających przez przeszczep styka się z antygenami na powierzchni śródbłonek. Już po 1 godzinie od chwili przeszczepienia nerki przepływające limfocyty są w stanie uczulić innego osobnika na przeszczep od dawcy nerki (54). Również rozpuszczalne antygeny dawcy znajdujące się w resztkach osocza przeszczepu mogą przedostawać się do krążenia biorcy natychmiast po rewaskularyzacji, prowadząc do rozpoczęcia procesu uczulania. Dowodem na to, iż w ustroju ma miejsce stałe wydzielanie substancji antygenowych do płynów ustrojowych, jest fakt, iż u zdrowego człowieka wykrywa się stale antygeny błony podstawnej kłębków nerkowych w surowicy i moczu. Podanie zdrowemu psu krwi wypływającej z przeszczepu nerki uczula biorcę krwi na przeszczep skóry od dawcy nerki, przy czym wystarczy 10-minutowa perfuzja przeszczepu, aby uzyskać odpowiednią ilość immunogenu do uczulenia psa (40). To wydzielanie immunogenu z przeszczepu trwa 4 do 5 dni. Natomiast leukocyty wypływające z prze-

szczepu nie mają zdolności uczulania biorcy. Wykazano, iż istnieją dwa szczyty wydzielania antygeny z przeszczepu allogenicznego nerki: pierwszy między 4 godziną a 2 dniem po przeszczepieniu, a drugi między 4 a 7 dniem. W pierwszym okresie ma miejsce niedokrwiennie uszkodzenie nerki, w drugim antygen jest wydzielany w dużych ilościach wskutek immunologicznego uszkodzenia komórek (14).

Według klasycznych poglądów również znajdujące się w przeszczepianym narządzie leukocyty „pasażerowie” mogą być przyczyną uczulenia biorcy (4, 23). Według obecnego stanu wiedzy leukocyty „pasażerowie” przyczyniają się do zwiększenia immunogenności przeszczepów oraz ich uszkodzenia. Nie wydaje się jednak, aby były one niezbędne do rozpoczęcia procesu immunologicznego u gospodarza przeciw antygenom transplantacyjnym dawcy. Przeszczepy bowiem czystych komórek nabłonka lub skrawków rogówki nie mające w sobie leukocytów „pasażerów” wywołują odczyn immunologiczny i ulegają odrzuceniu, jeśli zostaną przeszczepione na powierzchnię rozległych i głębokich ran skóry u królika (6).

Druga droga uczulenia biorcy to przedostawanie się rozpuszczalnego i cząsteczkowego antygeny drogą naczyń chłonnych do okolicznego węzła chłonnego. Dowodem na to, jak ważna jest ta droga, są obserwacje wskazujące, iż brak odpływu chłonnego z przeszczepów skóry umieszczonych w uszypułowanych płatach skórnych prowadzi do znacznego przedłużenia przeżycia przeszczepu (3).

Uczulenie na przeszczep rozwija się w obwodowej tkance chłonnej biorcy. W przypadku węzła chłonnego immunogen przedostaje się z przeszczepu do warstwy korowej i rdzeniowej węzła. Wykazano, iż najwięcej immunogenu można znaleźć w komórkach siateczki rdzenia węzłów (42), a więc makrofagach. Obserwacja ta jest podstawą teorii, iż makrofagi wychwytyują immunogen, następnie odpowiednio go przerabiają, by mógł być użyty jako materiał dla uczulania innych komórek. Co dzieje się dalej z immunogenem znajdującym się w makrofagach rdzeniowych, dokładnie nie wiadomo. Część immunogenu pozostaje w grudkach korowej części węzłów. Pozostaje on pozakomórkowo, przy lub na wypustkach dendrytycznych komórek siateczki. Zauważono, iż wypustki komórek siateczki zawierającej antygen łączą się z wypustkami limfocytów, co można interpretować jako przekazywanie tym ostatnim odpowiednio przygotowanego materiału immunogennego. Znajdujące się w tej okolicy limfocyty ulegają transformacji blastycznej.

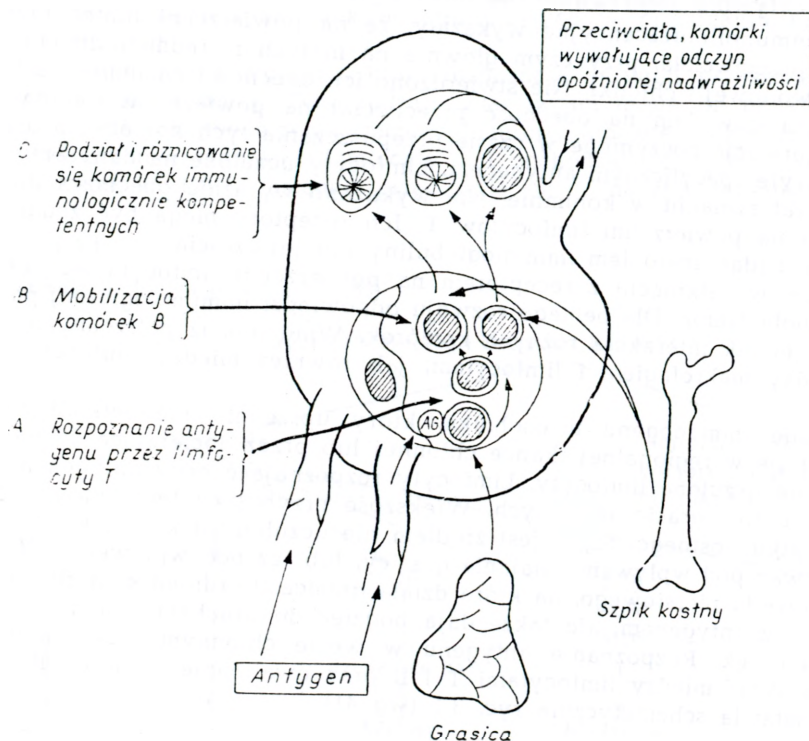
Jaka jest dokładnie rola węzła chłonnego w rozpoczynaniu procesu uczulania, nie wiadomo. Może on być miejscem, gdzie zostaje zatrzymany antygen, aby rozpocząć proces uczulenia, może też być miejscem, gdzie dochodzi jedynie do przekazania immunogenu przez komórki siateczki limfocytom. Być może, makrofagi odpowiednio przygotowują tu antygen dla limfocytów.

Zarówno komórki siateczki węzłów chłonnych, jak i krążące makrofagi odgrywają zasadniczą rolę w dośrodkowym łuku immunizacyjnym. Według Najarian i wsp. może to polegać na przekazywaniu wychwyconego antygeny limfocytom, lub też uwolnieniu RNA ze sfagocytowanego przez makrofagi immunogenu i przekazaniu go limfocytom, lub też na przekazaniu RNA razem z częścią immunogenu (41).

Rola makrofagów w procesie wychwytywania i przygotowywania antygenów transplantacyjnych nie jest wyjaśniona. Wiadomo, iż ksenogeniczna surowica antymakrofagowa przedłuża nieco przeżycie przeszczepów skóry allogenicznej, jednak może ona działać zarówno na makrofagi w dośrodkowym

tku immunizacyjnym, jak i na makrofagi niszczące przeszczep w okresie aktywnego odrzucenia. Zniszczenie makrofagów *in vivo* powoduje przedłużenie przeżycia przeszczepów (48).

W chwili obecnej nie ulega wątpliwości, iż mały limfocyt jest specyficznym miejscem rozpoznawania obcych antygenów. W następstwie zetknięcia się z immunogenem limfocyt lub pochodzące z jego podziału komórki wytwarzają przeciwciała lub też receptory komórkowe, które potrafią rozpoznać, a następnie reagować z grupami antygenowymi tego immunogenu.



Ryc. 3.1. Proces rozpoznania antygeny i rozpoczęcia odpowiedzi immunologicznej w węzle chłonny (wg Najariana). Antygen pochodzący z przeszczepu allogenicznego wnika wraz z chłónką do węzła chłonnego i jest zatrzymany na powierzchni komórki siateczki w grudce chłonnej. Komórka T rozpoznaje obcy antygen. Powoduje ona w sposób dotychczas nie wyjaśniony mobilizację komórek B ze szpiku kostnego. Komórki B dzielą się i różnicują w dojrzałe komórki immunologicznie kompetentne. Węzeł chłonny opuszczają przeciwciała oraz komórki wywołujące odczyn opóźnionej nadwrażliwości.

Dalszym dowodem roli limfocytów w dozorze immunologicznym ustroju są klasyczne badania wywoływania przez te komórki reakcji GvH. Limfocyty z przewodu piersiowego rodzicielskiego przeszczepu szczurów są w stanie wywołać tę reakcję, jeśli podać je hybrydom F₁ (22). Również uczulone limfocyty podane szczurowi z przeszczepem skóry w stanie tolerancji niszczą przeszczep (5).

Mały limfocyt rozpoznaje immunogen i inicjuje odpowiedź immunologiczną ze strony ustroju. Mechanizm rozpoznawania obcego antygeny oraz przetworzenia informacji w odpowiedź immunologiczną nie jest jeszcze dokładnie poznany. Limfocyt ma na swej powierzchni receptory dla antygeny. Jest możliwe, iż receptorami tymi są przeciwciała umieszczone na błonie plazmatycznej limfocyta. Dowodem na to, iż miejscami receptorowymi są immunoglobuliny, byłyby doświadczenia nad transformacją limfocytów. Jeśli bowiem dodać do hodowli limfocytów heterologicznej surowicy antyglobulinowej, wówczas ulegają one pobudzeniu i podziałowi (16). Wykazano także, iż antygen może być selektywnie absorbowany na powierzchni limfocytów (9).

Badania immunofluorescencyjne wykazały, że na powierzchni limfocytów znajdują się przeciwciała, przy czym głównie na małych i średnich limfocytach krwi obwodowej i chłonki. Nie stwierdzono ich obecności na limfocytach grasicy. Innym dowodem na obecność przeciwciał na powierzchni limfocytów B są obserwacje poczynione w czasie przepuszczania tych komórek przez kolumny pokryte specyficznym antygenem. Limfocyty uczulone na dany antygen ulegały zatrzymaniu w kolumnie. Nie wykazano wyraźnej obecności immunoglobulin na powierzchni limfocytów T. Ich receptory mogą być zbudowane inaczej, będąc analogiem immunoglobuliny lub jej częścią.

Immunogen w zetknięciu z receptorem na powierzchni limfocyta inicjuje proces jego pobudzenia. Dla pełnego rozwoju odpowiedzi immunologicznej potrzebna jest jednak interakcja różnych komórek. Wiadomo, iż potrzebny jest kontakt między makrofagiem i limfocytym, jak również między limfocytami B i T.

Rozpoznanie immunogenu u osobnika, który uprzednio nie zetknął się z nim, następuje w regionalnej tkance chłonnej lub przez docierające do niego krążące nie uczulone limfocyty. Limfocyty rozpoznające obcy antygen należą do limfocytów grasiczozależnych. Większość przybyłych limfocytów pochodzi ze szpiku kostnego. Szpik jest źródłem nie uczulonych komórek, które mogą dojrzewać pod wpływem działania grasicy, lub też pod wpływem limfocytów z przewodu piersiowego, na które działa grasicca. Uczulone komórki nie tylko reagują z antygenem, ale także dają bodziec do uruchamiania nowych zastępów komórek. Rozpoznanie antygeny w węzle chłonnym przez limfocyty T, interakcję między limfocytami T i B oraz uwalnianie komórek B ze szpiku przedstawia schematycznie ryc. 3.1 (wg 41).

3.3. Odśrodkowy łuk odpowiedzi immunologicznej

W odrzucaniu przeszczepionego narządu bierze udział system komórkowy i humoralny. Po przeszczepieniu po raz pierwszy narządu jego antygeny transplantacyjne wywołują przede wszystkim odczyn komórkowy. Jeśli stosować leczenie immunosupresyjne, odczyn ten ulega zahamowaniu, do głosu zaś dochodzi odczyn humoralny. Szczególnie jest to widoczne u biorców z długo przeżywającymi przeszczepami. Jeżeli osobnik jest uczulony na antygeny transplantacyjne biorcy, w jego surowicy znajdują się przeciwciała skierowane przeciw tym antygenom. Powoduje to, iż po przeszczepieniu narządu od tego samego dawcy, który spowodował uczulenie, dochodzi do nadostrego odrzucenia. Odgrywa tu rolę przede wszystkim czynnik humoralny.

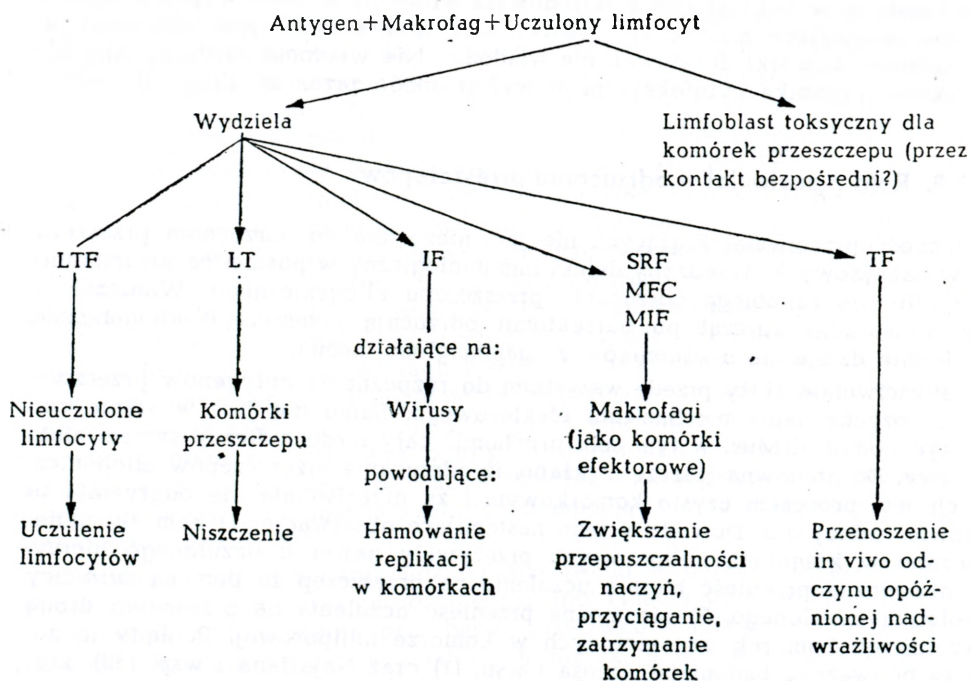
3.3.1. Rola uczulonych komórek w odrzucaniu przeszczepu allogenicznego

Pogląd, iż w odrzucaniu przeszczepu allogenicznego osobnika nie uczulonego uprzednio na antygeny transplantacyjne dawcy biorą udział przede wszystkim komórki, oparty jest na obserwacjach nacieków limfocytarnych i makrofagów wokół naczyń i w tkance odrzucanych przeszczepów narządów allogenicznym. Wstrzyknięcie w doświadczeniu pod torebkę nerki allogenicznych limfocytów powodowało uszkodzenie naczyń oraz mięszu narządu, podobnie jak to widać w procesie odrzucania allogenicznej nerki (17, 18). Jest to dalszym dowodem roli komórek odpornościowych w odrzucaniu przeszczepów allogenicznych.

Uważa się, iż komórkami, które rozpoznają antygen przeszczepu, są grasiczozależne limfocyty. Tego rodzaju właściwości mogą im nadawać znajdujące się na ich powierzchni immunoglobuliny, mogące wchodzić w związek ze swoistymi antygenami. Limfocyty T i pochodzące z nich uczulone limfocyty krążą we krwi, następnie przedostają się do naczyń chłonnych — głów-

Tabela 3.1.

Działanie limfocyta in vitro (wg 55)



LTF (Lymphocyte Transforming Factor) — czynnik transformacji limfocytów.

LT (Lymphotoxin) — limfotoksyna.

IF — interferon.

SRF (Skin Reacting Factor) — czynnik uszkodzenia skóry.

MFC (Mononuclear Cell Chemotactic Factor) — czynnik chemotaktyczny dla komórek jednojądrzastych.

MIF (Migration Inhibitory Factor) — czynnik zahamowania migracji.

TF (Transfer Factor) — czynnik przenoszenia.

nie w węzłach chłonnych przez żyły pozakapilarne. W ten sposób wielokrotnie powracając w ciągu dnia do krążenia obwodowego, mają możliwość zetknięcia się z przeszczepionym narządem. Także krążące w płynach ustrojowych immunoglobuliny różnych klas są narzędziem rozpoznania obcych antygenów.

Uczulony limfocyt sam nie jest w stanie zniszczyć przeszczepu. Wykazano, iż w nacieku komórkowym odrzucanego przeszczepu znajduje się zaledwie około 1% uczulonych komórek (11, 37), uczulonych specyficznie przeciw antygenom dawcy. Inne komórki nacieku, jak neutrofile, eozynofile czy komórki plazmatyczne lub nie uczulone limfocyty, działają tu niespecyficznie.

W chwili obecnej jest prawie pewne, iż limfocyt jest komórką odpowiedzialną za rozpoznanie obcych antygenów zgodności tkankowej i za komórkową i humoralną odpowiedź immunologiczną na ten antygen. Limfocyt może także działać niszcząco na obcą komórkę przez bezpośredni kontakt lub za pomocą wytwarzanych przeciwciał. Ten sam limfocyt może także powodować mobilizację i mnożenie się uczulonych limfocytów przez przekazanie RNA, transfer factor, czynnik mitogenny, czy też przeciwciała cytofilne. Może także powodować gromadzenie się makrofagów w przeszczepie poprzez wydzielanie czynnika chemotaktycznego, czynnika hamującego migrację limfocytów, poprzez przeciwciała cytofilne, jak również poprzez bezpośrednią przemianę w makrofaga (31). Większość tych właściwości limfocyta poznano w warunkach *in vitro*. Czy istnieją one w warunkach *in vivo*, dokładnie nie wiadomo. Zbadane *in vitro* właściwości limfocyta przedstawiono w tab. 3.1 (wg 55).

Bezpośredni kontakt uczulonego limfocyta z komórką docelową obserwuje się często, a w mikroskopie elektronowym widoczne są jego wypustki komórkowe, dotykające niszczonej komórki. Czy taki kontakt jest niezbędny do zniszczenia komórki docelowej, nie wiadomo. Nie wiadomo również, jaka jest struktura czynnika cytofoksyznego wydzielanego przez uczulony limfocyt.

3.3.2. Rola przeciwciał w odrzucaniu przeszczepów

Obecność przeciwciał krążących nie jest niezbędna do odrzucenia przeszczepów narządowych. Wrodzony defekt immunologiczny w postaci braku immunoglobulin nie zapobiega odrzucaniu przeszczepu allogenicznego. Wiadomo, iż np. noworodki kurczą po bursektomii odrzucają przeszczepy allogeniczne. Podobnie dzieje się u osobników z agammaglobulinemią.

Przeciwciała służy przede wszystkim do rozpoznania antygenów przeszczepu i rozpoczynania mechanizmu efektorowego. Samo nie jest w stanie zniszczyć komórki. Musi w tym celu uruchomić cały niespecyficzny system efektorowy. Do niedawna jeszcze uważano, iż odrzucanie przeszczepów allogenicznych jest procesem czysto komórkowym i że przeciwciała nie odgrywają tu prawie żadnej roli. Dowodziły tego następujące obserwacje: 1) komórki umieszczone w komorach miliporowych przeżywały nawet u uczulonego biorcy, 2) nie można przenieść biernie uczulenia na przeszczep za pomocą surowicy osobnika uczulonego, 3) nie można przenieść uczulenia na przeszczep drogą uczulonych komórek umieszczonych w komorze miliporowej. Poglądy te zostały podważone badaniami Amosa i wsp. (1) oraz Najariana i wsp. (38), którzy wykazali, iż uczulone limfocyty w komorach miliporowych mogą wpłynąć na odrzucenie przeszczepu oraz że czynniki humoralne mogą zniszczyć komórki w komorach miliporowych. Wykazano także, iż tolerancja może być zlikwidowana za pomocą przeciwciał humoralnych.

Badanie doświadczalne roli przeciwciał w odrzucaniu narządów jest trudne, ponieważ narząd jest zwykle duży, stąd ilość przeciwciał potrzebnych do użycia w modelu doświadczalnym musi też być duża. Rolę przeciwciał humoralnych w odrzucaniu przeszczepów narządowych wyjaśniają w pewnym stopniu klasyczne doświadczenia Clarka i wsp. (10). Przeszczepiali oni allogeniczną nerkę psu, następnie usuwali ją czwartego dnia i napromieniali biorcę śmiertelną dawką promieni X. Z kolei przeszczepiali napromienionemu psu drugą nerkę od tego samego dawcy, by po 4 godz. wrócić ją dawcy. Natychmiast po przeszczepieniu dawcy dochodziło do wytworzenia w nerce nacieków komórkowych i zatrzymywało się wydzielanie moczu autogenicznej nerki, która przebywała przez 4 godz. u innego osobnika uczulonego na antygeny dawcy.

Innym dowodem udziału przeciwciał w odrzucaniu przeszczepów narządowych są obserwacje wskazujące, iż obniżenie w surowicy stężenia hemolitycznego dopełniacza hamuje proces odrzucania przeszczepu u osobnika uczulonego na antygeny transplantacyjne dawcy. Można to osiągnąć przez podanie jadu kobry lub agregatów gamma-globuliny, przez utlenianie osocza za pomocą podchlorynu sodu lub przez podawanie dotętniczo cytrynianu sodu (20, 30, 35, 53, 62). Nie dochodzi także do gromadzenia się w mikrokrążeniu przeszczepu leukocytów obojętnochłonnych. Jeśli miano dopełniacza jest normalne, narząd ulega odrzuceniu. Jest to więc pośredni dowód na udział wiążących dopełniacz przeciwciał w odrzucaniu przeszczepu.

Aby określić udział przeciwciał w odrzucaniu, wykonywano doświadczenia, w których doprowadzano do odrzucenia izogenego przeszczepu, podając biorcy surowicę odpornościową skierowaną przeciw antygenom dawcy (15). Podobnie uzyskiwano odrzucenie przeszczepów skóry szczura przeszczepionej myszy po tymektomii leczonej surowicą antylimfocytarną, jeśli podano jej surowicę skierowaną przeciw antygenom przeszczepu (62).

Również obserwacje kliniczne wskazują na rolę krążących przeciwciał w procesie odrzucania przeszczepów narządowych. Spośród biorców nerek 30% mężczyzn i 46% kobiet posiada krążące przeciwciała cytotoksyczne przeciwko limfocytom. Opisano liczne przypadki nadostrego odrzucenia przeszczepów nerek u ludzi z krążącymi przeciwciałami cytotoksycznymi przeciw limfocytom dawcy (6, 7, 47, 49). U chorych tych dochodzi do zatrzymania przepływu krwi przez przeszczep w ciągu kilkunastu do kilkudziesięciu minut, zużycia w nim znacznych ilości dopełniacza, zatrzymania leukocytów obojętnochłonnych i płytek krwi. Badania immunofluorescencyjne wykazują odkładanie się immunoglobulin i dopełniacza biorcy na śródbłonku i błonie podstawnej włóściczek kłębków nerkowych oraz włóściczek okołocewkowych. Podobną sytuację można stworzyć doświadczalnie, immunizując biorcę antygenami transplantacyjnymi dawcy (27).

Podstawową metodą badania udziału przeciwciał w odrzucaniu przeszczepów narządowych jest immunofluorescencja oraz elucja przeciwciał. Używając znakowanych fluoresceiną przeciwciał przeciwko immunoglobulinom wykazano, iż odkładają się one w ścianie włóściczek okołocewkowych, później we włóściczkach kłębków. Podobnie odkłada się frakcja C'3 dopełniacza. Ciekawą jest, iż ilość złogów zmniejsza się po kilku tygodniach. Eluowane z odrzuconych przeszczepów wiążące dopełniacz przeciwciała należały do frakcji 7S i 19S. Znakowane fluoresceiną odkładały się na śródbłonkach naczyń, komórkach nabłonka kanalików oraz błonie podstawnej. Eluowane z przeszczepów ludzkich przeciwciała wykazywały aktywność w stosunku do hodowli niektórych komórek ludzkich (59). Cytotoksyczne i aglutynujące przeciwciała

klasy IgG i IgM znaleziono w surowicy zwierząt i ludzi odrzucających przeszczepy allogeniczne nerek. Zwykle jednak przeciwciała przeciw antygenom transplantacyjnym są wychwytywane przez przeszczep, trudno więc określić ich miano w surowicy. Stają się one łatwo wykrywalne dopiero po odrzuceniu lub usunięciu przeszczepu.

W odrzuconych przeszczepach allogenicznych nerek odkłada się w naczyniach i kłębkach C'1q i C'3. Stwierdzono również obecność C'8 i C'9. Świadczy to o aktywacji całego układu dopełniacza i o cytolizie. U chorych z ostro odrzucanymi przeszczepami nerek miana pełnego dopełniacza są prawidłowe, lub nawet podwyższone. Jeśli proces odrzucania przebiega w sposób przedłużony, miana dopełniacza obniżają się, by powrócić do normy w okresie bez wyraźnego odrzucenia. Chorzy z przewlekłym odrzucaniem wykazują wahania poziomu C'4 i C'3 w surowicy w porównaniu z chorymi bez odrzucania. Zdecydowanie obniżone miana dopełniacza obserwuje się w okresie nadostrego odrzucania.

3.3.3. Czynniki niespecyficzne w odrzucaniu przeszczepów

Połączenie przeciwciała z antygenem tworzy aktywny kompleks inicjujący szereg niespecyficznych procesów niszczących przeszczep. Przeciwciała na ogół uruchamiają, w porównaniu ze specyficznie uczulonymi komórkami, bardzo szeroki mechanizm efektorowy. Mechanizm efektorowy polega na przyciąganiu i zatrzymywaniu czynnych komórek, zwiększaniu przepuszczalności naczyniowej, wydzielaniu enzymów uszkadzających błony komórkowe, wydzielaniu substancji kurczących mięśnie gładkie i inicjowaniu procesu krzepnięcia. Z odgrywających zasadniczą rolę kaskadowych układów molekularnych wyzwalanych przez reakcję antygen-przeciwciała trzeba wyliczyć działanie układu dopełniacza, krzepnięcia i kinin. Według Najariana i wsp. (41) zależność funkcjonalna między tymi układami wygląda następująco: kompleks antygen-przeciwciała aktywuje dopełniacz i czynnik Hagemana, ten ostatni inicjuje proces krzepnięcia, aktywuje plazminę i być może, również działa bezpośrednio na dopełniacz. Plazmina może z kolei aktywować C'3 aż do wytworzenia czynnika chemotaktycznego i anafilatoksyny. Czynniki Hagemana pobudza także układ kinin i zwiększa przepuszczalność naczyń. Aktywowany układ dopełniacza prowadzi do agregacji płytek i rozwoju procesu krzepnięcia. Trombina aktywuje plazminogen. W następstwie aktywacji dopełniacza wydzielają się prostaglandyny, które zwiększają przepuszczalność naczyń.

W niespecyficznej części reakcji odrzucania przeszczepu biorą także udział komórki. Są to komórki jednojądrzaste, granulocyty i płytki krwi. Specyficznie uczulonych komórek jest w odrzucanym przeszczepie zaledwie kilka procent. Natomiast około 15% komórek naciekających w pierwszych dniach to makrofagi, a około 40% to duże limfocyty lub histiocyty. Specyficznie uczulone komórki mobilizują i zatrzymują w przeszczepie inne komórki za pomocą wydzielonego przez nie czynnika zahamowania migracji makrofagów (MIF), czynnika chemotaktycznego i przez przeciwciała cytofilne. Najciekawsza jest rola i mechanizm działania makrofagów naciekających przeszczep. Dostają się one do przeszczepu albo bezpośrednio ze szpiku kostnego, albo powstają w następstwie przemiany z limfocytów. Specyficzność osiągają prawdopodobnie absorbując przeciwciała cytofilne wydzielane przez uczulone limfocyty. Do przeszczepu przeciwciała te przedostają się na skutek działania czynnika

chemotaktycznego i pozostają tam pod działaniem czynnika zahamowania migracji. Fagocytują one antygen i po odpowiedniej przeróbce oddają limfocytom, działają niszcząco na komórki narządu, a także wchłaniają i usuwają resztki komórkowe.

Granulocyty również odgrywają podstawową rolę w niszczeniu przeszczepu, przy czym biorą tu udział substancje zawarte w ziarnistościach cytoplazmatycznych, jak fosfataza kwaśna i zasadowa, kolagenaza, lipaza, rybonukleaza i dezoksyrybonukleaza, beta-glukuronidaza i katepsyny.

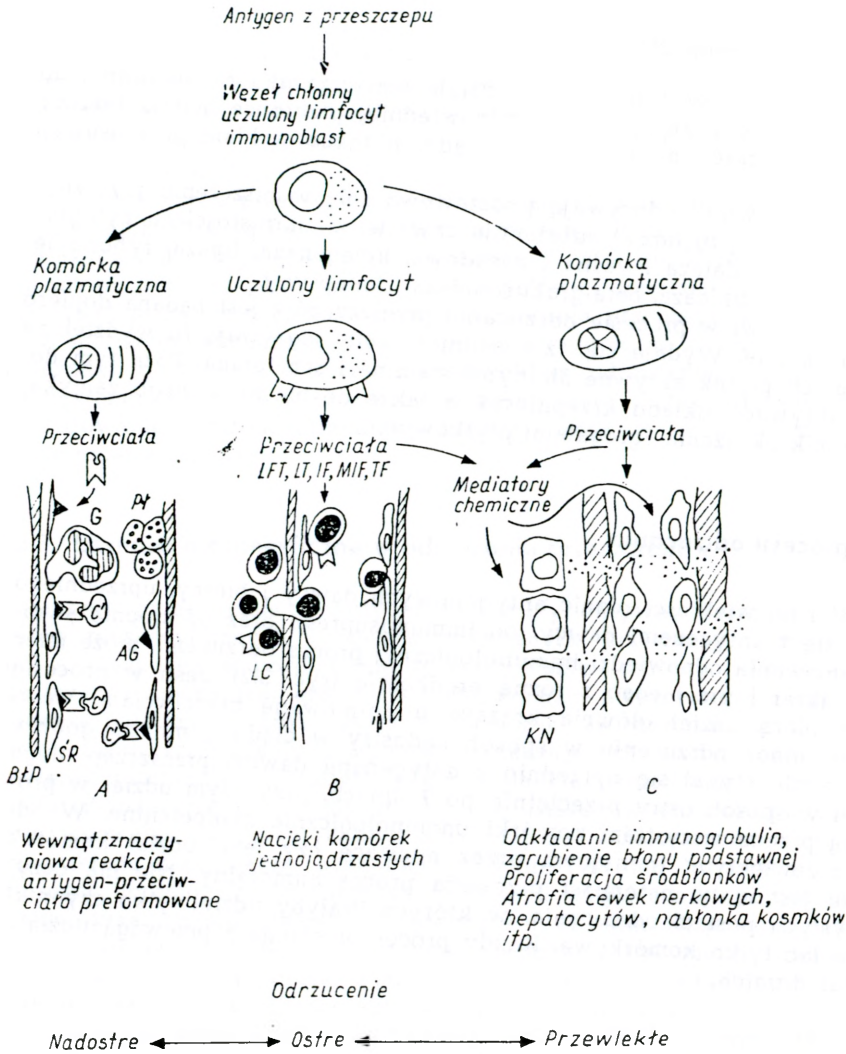
Rola płytek krwi w procesie odrzucania przeszczepów jest badana dopiero w ostatnim okresie. Wydaje się, iż zasadniczą rolę odgrywają tu wydzielone z uszkodzonych płytek aktywne aminy: histamina i serotonina. Poza tym dochodzi do aktywacji układu krzepnięcia, a także do mechanicznego zamykania światła mikrokrążenia agregatami płytkowymi.

3.4. Typy procesu odrzucania

W zależności od wielkości różnic antygenowych dawcy i biorcy, uprzedniego zetknięcia się z antygenami dawcy, od immunosupresji oraz od stopnia swojego zahamowania odpowiedzi immunologicznej proces odrzucania może mieć różny charakter i przebiegać z różną prędkością (ryc. 3.2). Jeśli w procesie odrzucania biorą udział głównie krążące preformowane przeciwciała, wówczas narząd ulega odrzuceniu w sposób nadostry w ciągu minut do godzin. Jeśli biorca nie stykał się uprzednio z antygenami dawcy, przeszczep ulega odrzuceniu w sposób ostry przeciętnie po 7 dniach, przy czym udział w procesie biorą przede wszystkim komórki immunologicznie kompetentne. W odrzucaniu przewlekłym, trwającym przez miesiące czy lata, udział komórek gospodarza jest mały, natomiast przeważa proces humoralny. Nie ma oczywiście czystych postaci odrzucania, w których brałyby udział tylko czynniki humoralne lub tylko komórkowe. Każdy proces przebiega z przewagą udziału jednych lub drugich.

3.4.1. Odrzucanie nadostre

W odrzucaniu nadoстрыm przeszczepiony narząd ulega zniszczeniu w ciągu kilku minut do kilku godzin. Zasadniczym objawem jest gwałtowne zmniejszenie się, a następnie ustanie przepływu krwi przez przeszczep. Narząd zmienia swoje zabarwienie na sinomarmurkowe, jest miękki i chłodny. Za gwałtowność procesu odrzucania są odpowiedzialne krążące w surowicy krwi preformowane przeciwciała, skierowane przeciw antygenom transplantacyjnym dawcy. Wytwarzają się one u gospodarza w następstwie częstych przetoczeń krwi, licznych ciąż, przeszczepów oraz zakażeń bakteryjnych. Po przepuszczeniu przez przeszczep już pierwszych mililitrów krwi biorcy, znajdujące się w niej przeciwciała łączą się z antygenami na powierzchni śródbłonek naczyń. Do kompleksu antygen-przeciwciało dołącza się dopełniacz. To z kolei powoduje mobilizację leukocytów obojętnochłonnych, które przylegają do powierzchni komórek śródbłonek, niszczą je, zwiększając przepuszczalność naczyń, i uszkadzają wydzielanymi enzymami komórki narządu. W miejscu uszkodzonych śródbłonek gromadzą się płytki krwi, które ulegając agregacji zamykają świa-



Ryc. 3.2. Patomechanizm nadostrego, ostrego i przewlekłego odrzucania allogenicznych przeszczepów narządowych. Po rozpoznaniu obcego antygeny w węzle chłonnym dochodzi do wytwarzania uczulonych limfocytów oraz komórek plazmatycznych. Jeśli ustrój stykał się już dawniej z danym antygenem, w jego płynach ustrojowych znajdują się skierowane przeciw niemu przeciwciała i po przeszczepieniu narządu dochodzi do wewnątrznaczyniowej reakcji immunologicznej, w której zasadniczą rolę odgrywają przeciwciała. Do uszkodzonej wyściółki włosniczek przyklejają się granulocyty i płytki krwi (A). Jest to odrzucenie nadostre. Jeśli w ustroju nie ma preformowanych przeciwciał przeciw antygenom dawcy, wówczas przeszczep allogeniczny jest odrzucany wolniej. Jest to tzw. odrzucenie ostre, w którym zasadniczą rolę odgrywają uczulone limfocyty (B). Jeśli biorca otrzymuje leczenie immunosupresyjne, proces odrzucania jest powolny, dochodzi do odkładania się immunoglobulin na błonie podstawnej i do proliferacji śródbłonek (C). G — granulocyt, Pl — płytki krwi, AG — antygen, C — dopełniacz, ŚR — śródbłonek, BtP — błona podstawna, LC — limfocyt, KN — komórki narządu, LFT — czynnik transformacji limfocytów, LT — limfotoksyna, IF — interferon, MIF — czynnik zahamowania migracji, TF — czynnik przenoszenia.

tło małych naczyń. Proces nadostrego odrzucania jest przede wszystkim zjawiskiem wewnątrznaczyniowym, elementy komórkowe narządu ulegają zmianom dopiero wtórnie.

3.4.2. Odrzucanie ostre

Po przeszczepieniu narządu osobnikowi tego samego gatunku, który nie stykał się uprzednio z antygenami transplantacyjnymi dawcy i który nie otrzymuje środków immunosupresyjnych, w procesie odrzucania biorą udział przede wszystkim elementy komórkowe, tj. uczulone limfocyty i komórki plazmatyczne. Uczulone limfocyty oraz zmobilizowane nie uczulone limfocyty gromadzą się w naczyniach oraz wokół naczyń przeszczepu i działają bezpośrednio na ścianę naczynia oraz komórki własne, między innymi za pomocą znajdujących się na ich powierzchni przeciwciał. Uczulone limfocyty są więc w pierwszym rzędzie odpowiedzialne za uszkodzenie elementów komórkowych narządu, natomiast czynniki humoralne odgrywają tu drugorzędną rolę. W 5—7 dni po przeszczepieniu narządu destrukcja ściany naczyń jest tak duża, iż ulegają one zmianom zakrzepowym. Zmniejsza się przepływ krwi, a następnie ustaje. Destrukcji ulegają też komórki własne narządu.

3.4.3. Odrzucanie przewlekłe

U osobników otrzymujących leki immunosupresyjne proces odrzucania rozciąga się w czasie nawet do kilku lat. Zasadniczą rolę w niszczeniu przeszczepu odgrywają tu czynniki humoralne. Przede wszystkim dochodzi do uszkodzenia śródbłonek i błony podstawnej. Śródbłonki oraz włókna mięśni gładkich arterioli i większych naczyń ulegają proliferacji. Grubiej błona podstawna, stając się równocześnie bardziej przepuszczalna dla białek osocza. Na błonie tej odkładają się immunoglobuliny, co widoczne jest w obrazach immunofluorescencyjnych. Światło naczyń ulega stałemu zężeniu. Ulegają także zanikowi komórki narządu — w przypadku nerki nabłonki kanalików, w wątrobie hepatocyty, w jelicie nabłonek kosmków, w sercu włókna mięśniowe itp.

3.5. Morfologia odrzucanych przeszczepów narządowych

3.5.1. Zmiany w naczyniach i tkance narządów

Interpretowanie preparatów histologicznych przeszczepianych narządów staje się coraz trudniejsze. Leczenie immunosupresyjne, dobór antygenowy dawcy i biorcy, ulepszone sposoby przechowywania narządów sprawiają, iż zmiany morfologiczne po przeszczepieniu są mniej nasilone, poza tym znaczne przedłużenie czasu przeżycia przeszczepu sprawia, iż obserwuje się coraz to nowe postacie zmian. Także podstawowa choroba biorcy oraz zakażenia bakteryjne i wirusowe pojawiające się często po przeszczepieniu zmieniają obraz morfologiczny przeszczepu. W powstawaniu zmian morfologicznych przeszczepu bierze udział gospodarz i dawca. Jeśli dochodzi do nadostrego odrzucenia, widoczne są w przeszczepie tylko elementy komórkowe i molekularne, specyficzne i niespecyficzne gospodarza. Jeśli przeszczep przeżywa w organizmie gospodarza dni czy lata, oceniać należy komponenty morfologiczne dawcy

i gospodarza. W procesie odrzucania ulega uszkodzeniu wiele elementów przeszczepionego narządu, a więc ściana naczyń, tj. komórki śródbłonka, błona podstawna naczyń, błona środkowa, dalej w nerce elementy komórkowe kłębka, nabłonki kanalików, w wątrobie komórki Kupfera i hepatocyty, w mięśniu sercowym włókna mięśniowe i układ przewodzący, w płucu wyściółka pęcherzyków i komórki w przestrzeni śródmiąższowej. Każdy z tych elementów komórkowych wykazuje charakterystyczne dla siebie cechy uszkodzenia.

3.5.1.1. Zmiany w mikrokrążeniu

W przypadku uszkodzenia przez bodziec immunologiczny obserwuje się przerosł i rozrost komórek śródbłonka. Czy jest to wynikiem procesu immunologicznego na powierzchni komórek śródbłonka, na której znajdują się antygeny zgodności tkankowej, nie wiadomo. Być może, przeciwciała uszkadzają pierwotnie błonę podstawną, jak to widać w badaniach immunofluorescencyjnych nerki, a wtórnie komórki śródbłonka. Może tu chodzić o bezpośrednie działanie przeciwciała na błonę podstawną, lub też o gromadzenie się kompleksów antygen-przeciwciała na błonie podstawnej. Szczególnie w tych ostatnich sytuacjach śródbłonek ulegałby wtórnemu i niespecyficznemu uszkodzeniu poprzez działanie chemiczne.

W procesie immunologicznym, w którym dochodzi do uszkodzenia śródbłonka, biorą również udział elementy komórkowe biorcy, płytki krwi, granulocyty, być może limfocyty. W przypadku biorców uczulonych na antygeny przeszczepu lub w przypadku przeszczepów ksenogenicznych dochodzi do natychmiastowego gromadzenia się i agregacji płytek krwi w naczyniach, uszkodzenia komórek śródbłonka, rozpadu błony podstawnej (32, 45). Odgrywa tu rolę czynnik specyficzny i niespecyficzny. Tworzące się na powierzchni śródbłonek lub na błonie podstawnej kompleksy antygen-przeciwciała przyciągają dopełniacz, co powoduje z kolei przyczepianie się płytek i ich agregację, a następnie wydzielanie substancji naczynioaktywnych. Uszkodzenie komórek śródbłonka powoduje dalszą agregację płytek. Histamina, serotonina i inne substancje wydzielone z płytek uszkadzają błonę podstawną. Odślonienie kolagenu podśródbłonkowego jest następnym bodźcem do agregacji.

Aktywacja dopełniacza przez kompleks antygen-przeciwciała powoduje przyciąganie granulocytów. Te ostatnie wydzielają enzymy (katepsynę, elastazę, fosfatazę), zwiększając w ten sposób przepuszczalność naczyń, trawią błonę podstawną, przyciągają w sposób niespecyficzny inne komórki efektorowe. Leukocyty unoszą i odwarstwiają komórki śródbłonka (12, 13).

Stwierdzenie w obrazach odrzucanych narządów obecności limfocytów przylegających do śródbłonek nasuwa pytanie co do immunogenności komórek śródbłonka oraz mechanizmu, który powoduje, iż limfocyty wydostają się poza naczynie. Wiadomo, iż limfocyty mogą przechodzić przez cytoplazmę komórek śródbłonka, jak to na przykład dzieje się w żyłach pozakapilarnych węzłów chłonnych. W procesie ostrego odrzucania widoczne są w mikroskopie elektronowym zmiany w błonie wewnętrznej oraz środkowej małych tętnic oraz w śródbłonekach włosniczek. Błony komórkowe śródbłonkowe ulegają pofałdowaniu, cytoplazma zawiera wodniczki, śródbłonki oddzielają się od błony podstawnej i sąsiednich komórek. Leukocyty, płytki oraz włókna fibryny widoczne są obok lub w bezpośrednim kontakcie ze śródbłonkiem, światło włosniczek jest wypełnione zakrzepami składającymi się z nitek włókniaka oraz

plytek. W błonie środkowej tętnic dochodzi do martwicy włókien mięśni gładkich, pojawiają się również granulocyty (8).

Jeśli narząd przeżyje okres ostrego odrzucania, rozpoczyna się proces odnowy ściany naczyń. Rozpuszczają się agregaty płytkowe oraz złogi włóknika, pojawiają się makrofagi. Błona wewnętrzna grubieje, błona sprężysta rozpada się. Komórki śródbłonka ulegają zwyrodnieniu, widoczne są w nich wakuole. Rozrastają się komórki mięśni gładkich (26). Światło arterioli ulega zwężeniu. Zmiany te są pewnym niespecyficznym odczynem tkankowym, który spotyka się np. w nadciśnieniu doświadczalnym.

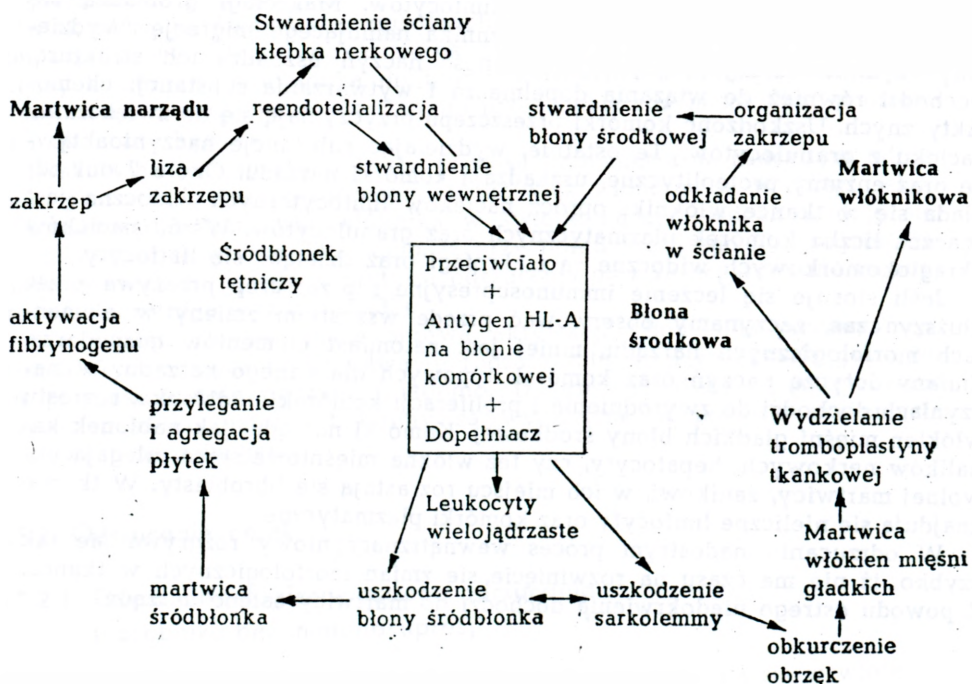
3.5.1.2. Zmiany w dużych naczyniach

W obrazach histologicznych tętnic ostro odrzucanych przeszczepów widoczna jest proliferacja śródbłonek, nagromadzenie piankowatych lipofagów w błonie wewnętrznej, odcinkowe braki w wyściółce śródbłonkowej, martwica włóknikowa ściany naczyń, przesiąkanie włóknika do ściany naczyń, obrzęk błony środkowej, zwyrodnienie włókien mięśni gładkich, nacieki granulocytów.

Nasilenie tych zmian, od agregatów płytkowo-włóknikowych do zakrzepów zamykających światło naczyń, jest zależne od szybkości procesu odrzucania. Im szybsze jest odrzucanie, tym więcej widocznych w ścianie i świetle granulocytów. W obrazach immunofluorescencyjnych stwierdza się złogi IgG,

Tabela 3.2.

Patomechanizm rozwoju zmian w naczyniach w odrzucaniu przeszczepu allogenicznego nerki (wg 8)



IgM, dopełniacza i fibrynogenu głównie w błonie środkowej tętnic, rzadziej w błonie wewnętrznej.

W odrzucaniu nadostrym przeszczepów allogenicznych i ksenogenicznych widoczne jest już w pierwszych minutach odkładanie się złożeń IgG, IgM i dopełniacza na powierzchni śródbłonek, a po kilkunastu dalszych minutach na błonie podstawnej i dalej w przestrzeni śródmiąższowej. W dużych tętnicach dochodzi do przesiąkania immunoglobulin i dopełniacza do ściany naczyń. Odkładanie się złożeń fibrynogenu w świetle włóściczek oraz na śródbłonkach dużych naczyń jest w tym typie odrzucania zjawiskiem niespecyficznym (45).

W przypadku odrzucania przewlekłego dochodzi do utraty śródbłonek w tętnicach i nacieków zapalnych wokół tętnic, podczas gdy śródbłoneki żył nie ulegają większym zmianom. Kiedy odczyn immunologiczny ze strony gospodarza jest bardzo nieznaczny, zmiany w śródbłonku ograniczają się jedynie do tętnic. W procesie uszkodzenia i odnowy śródbłonek oraz długotrwałego odczynu zapalnego w naczyniach przeszczepu dochodzi miejscami do repopulacji śródbłonkiem biorcy. Całkowita repopulacja śródbłonkiem gospodarza jest jednak bardzo rzadka lub w ogóle nie zachodzi (59). Schemat rozwoju zmian w naczyniach przedstawiono w tab. 3.2.

3.5.1.3. Zmiany w tkance przeszczepu

Pierwszą obserwowaną zmianą jest wyraźne nagromadzenie się komórek jednojądrzastych wokół naczyń już po 24 godzinach. W ciągu następnych 24 godzin liczba tych komórek zwiększa się. Widoczne są między nimi małe limfocyty, duże zasadochłonne limfocyty, histiocyty oraz makrofagi. Niewiele jest natomiast komórek plazmatycznych. Naciekające limfocyty wytwarzają immunoglobuliny, poza tym wydzielają szereg substancji chemicznych. Substancje cytotoksyczne uszkadzają błonę komórkową okolicznych komórek. Czynniki mitogeny pobudzają podział limfocytów. Makrofagi gromadzą się w tej okolicy wskutek wydzielania czynnika hamującego migrację. Wydzielany czynnik wzmagający przepuszczalność naczyń uszkadza ich strukturę. Dochodzi również do wiązania dopełniacza i wytwarzania substancji chemoaktywnych. Uszkodzone komórki przeszczepu przyczyniają się do zwiększenia nacieku z granulocytów. Te ostatnie, wydzielając substancje naczynioaktywne oraz enzymy proteolityczne, uszkadzają komórki narządu. Około 7 dni odkłada się w tkance włóknik: oprócz nacieków limfocytarnych widoczna jest znaczna liczba komórek plazmatycznych oraz granulocytów. Wśród nacieków okrągłokomórkowych widoczne są makrofagi oraz dzielące się limfocyty.

Jeśli stosuje się leczenie immunosupresyjne i przeszczep przeżywa przez dłuższy czas, zazwyczaj obserwować przede wszystkim zmiany w elementach morfologicznych narządu, mniej jest natomiast elementów gospodarza. Zmiany dotyczą naczyń oraz komórek typowych dla danego narządu. W naczyniach dochodzi do zwyrodnienia i proliferacji komórek śródbłonek, rozrostu włókien mięśni gładkich błony środkowej. Komórki narządu, jak nabłonek kanałków nerkowych, hepatocyty, czy też włókna mięśniowe serca, ulegają powolnej martwicy, zanikowi, w ich miejscu rozrastają się fibroblasty. W tkance znajdują się nieliczne limfocyty oraz komórki plazmatyczne.

W odrzucaniu nadostrym proces wewnątrznaczyniowy rozgrywa się tak szybko, iż nie ma czasu na rozwinięcie się zmian morfologicznych w tkance. Z powodu ostrego niedokrwienia dochodzi do martwicy całego narządu.

3.5.1.4. Obraz morfologiczny odrzucania przeszczepu ksenogenicznego

Proces nadostrego odrzucania przeszczepu ksenogenicznego przebiega w ciągu minut do godzin. Szybkość jego zależy od wielkości różnic genetycznych między dawcą i biorcą. Gwałtowność procesu warunkuje obecność w surowicy biorcy heteroprzeciwciał przeciw różnorodnym antygenom dawcy. Która z klas przeciwciał odgrywa tu zasadniczą rolę, nie wiadomo. Krążące przeciwciała tworzą kompleks z antygenami znajdującymi się na śródbłonku, czy też błonie podstawnej i wiążą dopełniacz. Pod wpływem aktywacji dopełniacza dochodzi do wytwarzania czynników chemotaktycznych, anafilatoksyn i innych substancji przyciągających płytki krwi i granulocyty. Badania immunofluorescencyjne wykazują odkładanie się na powierzchni śródbłonek, błonie podstawnej, a po kilkudziesięciu minutach również wnikanie do przestrzeni śródmiąższowej IgG, IgM i dopełniacza gospodarza. Gromadzenie się fibrynogenu na powierzchni naczyń i przestrzeni tkankowej jest nieznaczne i niespecyficzne. Płytki krwi gromadzą się w świetle włosniczek, agregują, przylegają do powierzchni komórek śródbłonka, wysuwają w kierunku ubytków w błonie komórkowej śródbłonka pseudopodia, niekiedy widać je między śródbłonkiem. Agregacja płytek jest odpowiedzialna przede wszystkim za zaburzenia przepływu, blokując mechanicznie światło naczyń. W warunkach doświadczalnych *in vitro* w perfuzji narządu ksenogenicznego osoczem bez płytek również dochodzi do uszkodzenia ściany naczynia, jednak dzieje się to znacznie później.

Granulocyty gromadzą się w znacznej liczbie w świetle kapilarów, aczkolwiek widać je również w przypadkach ostrego odrzucania. Leukocyty przyczepiają się wypustkami do komórek śródbłonka. Przechodzą one również między komórkami śródbłonka do błony podstawnej i do przestrzeni okołonaczyniowej, uszkadzając wydzielanymi przez siebie enzymami błonę podstawną i okoliczne komórki.

Dyskusyjna jest sprawa udziału procesu krzepnięcia w nadostrym odrzucaniu przeszczepu ksenogenicznego. Aczkolwiek widoczne są w obrazie elektronomikroskopowym nitki włóknika w świetle naczyń, jednak wydaje się, iż jest to sprawa wtórna. Wiadomo, iż przy braku krążącego fibrynogenu dochodzi również do agregacji płytek i odrzucenia oraz że heparyna nie hamuje procesu nadostrego odrzucania (33).

Nie wyjaśniona jest także sprawa aktywacji kinin oraz prostaglandyn w nadostrym odrzucaniu. Obydwa te rodzaje substancji zwiększają gwałtownie przepuszczalność naczyń. Wiadomo, iż prostaglandyny są aktywowane przez dopełniacz, natomiast kininy są wydzielane w procesie krzepnięcia i aktywacji plazminogenu.

3.5.2. Odrzucanie nerek

3.5.2.1. Obraz morfologiczny ostrego odrzucania u osobnika bez immunosupresji

Już po około 6 godzinach od chwili przeszczepienia pojawiają się w włosniczkach okołocewkowych i żyłach kory nerki komórki jednojądrzaste. Są to limfocyty i makrofagi, przy czym te pierwsze pojawiają się nieco wcześniej, po nich gromadzą się w ciągu 24 godzin makrofagi i duże niezróżnicowane limfo-

cyty. W drugim dniu po przeszczepieniu pojawiają się niedojrzałe komórki plazmatyczne i limfoblasty. Trzeciego dnia widoczne jest nie tylko nagromadzenie komórek we włósciczkach okołocewkowych kory, ale i wokół nich. W największej liczbie znajdują się komórki blastyczne pironinofilne, dalej makrofagi, następnie małe limfocyty i komórki plazmatyczne. Wśród komórek blastycznych widoczne są limfoblasty, bez rybosomów w cytoplazmie, oraz plazmoblasty z dobrze rozwiniętą siatką endoplazmatyczną. Komórki jednojądrzaste przylegają miejscami do śródbłonków, widoczny jest obrzęk śródbłonków oraz oderwanie ich od błony podstawnej. Trzeciego dnia pojawiają się granulocyty. Pojawia się także obrzęk tkanki śródmiąższowej.

Między piątym a siódmym dniem obraz histologiczny odrzucania jest w pełni rozwinięty, z rozegzymi naciekami komórkowymi, obrzękiem śródmiąższowym, licznymi makrofagami i leukocytami. Nie tylko we włósciczkach okołocewkowych, ale także w tętniczkach widoczna jest proliferacja i obrzęk śródbłonków, ogniskowa martwica włócnikowa i zamknięcie światła naczyń przez zioży włócnika, płytek krwi i limfocytów.

W kłębkach nerkowych dochodzi do obrzęku i proliferacji komórek mesangium i śródbłonka, dalej do zamknięcia światła włósciczek włócnikiem i neutrofilami.

Zmiany w cewkach obejmują najpierw odcinki bliższe w zewnętrznej korze. Nabłonki cewek obrzmiewają i złuszcza się do światła cewek.

3.5.2.2. Obraz morfologiczny odrzucania u osobników z immunosupresją

Obrazy histologiczne mogą być tu bardzo różne, co uzależnione jest od takich czynników, jak: różnice antygenowe dawcy i biorcy, uprzednie uczulenie na przeszczep, sposób leczenia immunosupresyjnego, reaktywność biorcy, niedokrwienie przeszczepu w czasie zabiegu przeszczepiania, powikłanie martwicą kanalików. U osobników leczonych mamy do czynienia z mieszanym komórkowo-humoralnym typem odrzucania, a nie przede wszystkim komórkowym, jak to dzieje się u biorców nie leczonych.

Zmiany naczyniowe dotyczą przede wszystkim arterioli i małych tętnic. Dochodzi tu do obrzęku i proliferacji śródbłonków, agregacji płytek i odkładania fibryny. Te ostatnie powodują zgrubienie błony wewnętrznej, później ogniskową martwicę włócnikową, zwyrodnienie błony środkowej. Zmiany w przestrzeni śródmiąższowej polegają na gromadzeniu się małych limfocytów, limfoblastów, komórek plazmatycznych i makrofażów.

Kłębki ulegają stosunkowo najmniejszym zmianom w procesie ostrego odrzucania. Grubiej błona podstawna, rozrastają się komórki mesangium, we włósciczkach gromadzą się płytki i włócnik. Nie jest jasne, czy dzieje się to wskutek odkładania się krążących kompleksów antygen-przeciwciała, czy też wskutek uszkodzenia śródbłonka. Zmiany w kanalikach nerkowych polegają na ogniskowej lub uogólnionej martwicy nabłonków, zwykle w miejscach uszkodzenia naczyń. Niekiedy w świetle cewek widoczne są limfocyty.

Podsumowując za Forterem (51), w ostrym odrzuceniu przeszczepów nerek stwierdza się: a) nacieki drobnokomórkowe, b) uszkodzenie włósciczek okołocewkowych, c) zmiany w tętniczkach i tętnicach międzypłatowych, polegające na martwicy włócnikowej, odkładaniu płytek i włócnika na powierzchni błony wewnętrznej, zgrubieniu błony wewnętrznej, obrzęku śródbłonków, pękaniu błony sprężystej wewnętrznej, d) obrzęk śródmiąższowy, e) włócnienie tkanki śródmiąższowej, f) uszkodzenie cewek, g) niewielkie zmiany w kłębkach.

3.5.2.3. Obraz morfologiczny przewlekłego odrzucania

Zmiany w długo przeżywających przeszczepach allogenicznych nerek zależą głównie od działania czynników humoralnych i są różnie nasilone w zależności od stopnia różnic antygenowych biorcy i dawcy.

Zmiany w naczyniach dotyczą przede wszystkim tętnic międzypłatowych i łukowatych i polegają na zgrubieniu błony wewnętrznej z proliferacją śródbłonek, na martwicy błony wewnętrznej, pękaniu błony sprężystej wewnętrznej. We włósczkach okołocewkowych grubieje błona podstawna.

W tkance śródmiąższowej dochodzi do włóknienia, równoległe ze zmianami zarostowymi w naczyniach i zanikiem nabłonka cewek. Przewlekłe nacieki komórek, obrzęk, odkładanie się włókniaka są przyczyną rozrostu tkanki włóknistej. Spotyka się także pojedyncze komórki plazmatyczne, makrofagi i małe limfocyty.

Zmiany w kłębkach nerkowych są, poza zmianami w naczyniach, podstawowym zjawiskiem w długo przeżywających przeszczepach nerek. Na charakter zmian wpływa jednak wiele czynników, z których najważniejsze są przeciwciała przeciw antygenom transplantacyjnym, przeciw błonie podstawnej, krążące kompleksy immunologiczne, przewlekłe niedokrwienie. Same zmiany polegają na różnego stopnia zaniku kłębków, rozroście komórek, zgrubieniu błony podstawnej, proliferacji śródbłonek, odkładaniu pod śródbłonkiem immunoglobulin, dopełniacza i włókniaka. W mesangium odkładają się te same składniki. *Lamina densa* przedstawia się prawidłowo.

Zwiększa się synteza białek błony podstawnej przez komórki epitelialne kłębków. Przy błonie tej gromadzi się włókniak.

W cewkach stwierdza się zanik połączony z obrazami odnowy i tworzenia wałeczków. Jest to wynikiem głównie niedokrwienia, wynikającego z uszkodzenia w procesie odrzucania naczyń. Aczkolwiek stwierdzano na błonie podstawnej cewek obecność złogów immunoglobulin, to jednak nie korelowało to ze zmianami czynności nerki.

3.5.3. Odrzucanie wątroby

3.5.3.1. Obraz morfologiczny ostrego odrzucania u osobnika bez immunosupresji

Zmiany obserwowane w ciągu pierwszych 2—3 dni są niecharakterystyczne i zależą od uszkodzenia struktury wątroby w czasie przeszczepiania. Są one jednakowe w tym okresie czasu w przeszczepach autogenicznych i allogenicznych. Wokół żył centralnych widoczna jest martwica hepatocytów, dalej powiększenie komórek Kupfera, nacieki neutrofilów i limfocytów w przestrzeniach wrotnych i wokół żyły środkowej.

Dopiero od trzeciego dnia zmiany przybierają charakter zmian specyficznych. Pojawiają się liczne nacieki okrąglomórkowe w przestrzeniach wrotnych, a około 40% dużych komórek jednojądrzastych barwi się pironiną. Liczba komórek naciekających stale zwiększa się, równocześnie dochodzi do martwicy hepatocytów wokół żyły środkowej, postępującej w kierunku przestrzeni bramnych. W środkowej części zrazików rozpada się siatka włókien kratkowych. Widoczny jest zastój żółci w kanalikach, powiększone komórki Kupfera zawierają barwniki żółciowe i hemosyderynę (50, 52).

W obrazach immunofluorescencyjnych widoczne są od 4 dnia w nacieka-

jących limfocytach złogi IgG, niekiedy również IgM. Nie stwierdzano obecności IgA. Od 8 dnia pojawiają się w ścianie małych tętnic IgG i dopełniacz.

W obrazie elektronomikroskopowym dominuje gromadzenie się od 4 dnia dużych komórek jednojądrzastych z obfitą cytoplazmą z licznymi rybosomami. Nie widać w nich natomiast szorstkiej siatki endoplazmatycznej. Te duże komórki można znaleźć w żyłach wrotnych, przechodzące do przestrzeni Dissego, przylegające do śródbłonek oraz w przestrzeni podśródbłonkowej. Hepatocyty znajdujące się przy uszkodzonych sinusoidach obrzmiewają, dochodzi w nich do zlewania się mitochondriów i utraty szorstkiej siatki endoplazmatycznej. Komórki plazmatyczne spotyka się głównie w późnym okresie odrzucania. Makrofagi zawierające liczne lizosomy gromadzą się w przestrzeniach wrotnych. W kanalikach żółciowych nie widać mikrokosmków, a jedynie złogi żółciowe. Martwica włóknikowa tętnic rozwija się w końcowym okresie odrzucania.

3.5.3.2. Obraz morfologiczny odrzucania u osobnika z immunosupresją

W pierwszym tygodniu po przeszczepieniu obraz jest podobny do obserwowanego w przeszczepie autogenicznym. Dopiero w drugim tygodniu pojawiają się nacieki drobnokomórkowe w przestrzeniach wrotnych oraz rozwija się martwica hepatocytów w części centralnej zrazika. Pojawiają się także komórki plazmatyczne. Zmiany w naczyniach i sinusoidach są podobne jak w przeszczepach nie leczonych. W kanalikach żółciowych nie widać mikrokosmków, a jedynie złogi żółciowe. W badaniach immunofluorescencyjnych można zauważyć, iż około 15% naciekających komórek zawiera IgG. W tym też okresie widoczne są złogi IgG i dopełniacza w ścianie rozgałęzień tętniczych, żył i niekiedy zatok.

Po 2 tygodniach leczenia immunosupresyjnego dochodzi zwykle do zmniejszenia zmian. Liczba limfocytów w przestrzeniach wrotnych jest mniejsza, natomiast widoczne są liczne makrofagi i komórki plazmatyczne. Utrzymują się obrazy wewnątrzkanalikowego zastoj u żółci. Ulegają rozpadowi włókna kratkowe w centralnej części zrazików, rozwija się tam tkanka łączna. Natomiast mniej jest tkanki łącznej w przestrzeniach wrotnych. Guzki regeneracyjne pojawiają się w niektórych przeszczepach po kilkudziesięciu dniach. U zwierząt, które przeżyły wiele miesięcy, utrzymują się nacieki okrągłokomórkowe, zmiany w naczyniach oraz rozwija się włóknienie w środkowych częściach zrazików. Po leczeniu surowicą antylimfocytarną obrazy histologiczne przeszczepów allogenicznych nie różnią się od leczonych imuranem.

U zwierząt, które przeżyły wiele miesięcy, zatrzymuje się proces martwicy hepatocytów, jednak włókna kratkowe w części centralnej zapadają się. Towarzyszą temu obrazy zastoj u żółci w kanalikach części centralnej zrazika. Z biegiem czasu włókna retykulinowe łączą części środkowe zrazików. W dużych naczyniach dochodzi do zgrubienia błony wewnętrznej i zwężenia ich światła. W błonie wewnętrznej widoczne są liczne komórki z piankową cytoplazmą. Błona sprężysta wewnętrzna ulega fragmentacji. Piankowate komórki to śródbłonki i makrofagi wypełnione lipidami i innymi materiałami. Pod tymi komórkami znajdują się złogi ziarnistego materiału, który niekiedy uważają za odkładające się kompleksy antygen-przeciwciało.

3.5.3.3. Obraz morfologiczny odrzucania u świni

Przeszczep allogeniczny wątroby świni ulega znacznie wolniejszemu odrzucaniu, niż dzieje się to u psa. Przyczyny tego nie są jasne. Wielkość nacieków drobnokomórkowych jest znacznie mniejsza. Znajduje się je w przestrzeniach wrotnych i przegrodach międzyzrakowych. Widoczna jest ogniskowa martwica hepatocytów. Nie widać jednak na ogół martwicy centralnej. Z biegiem czasu zwiększa się ilość tkanki łącznej w przestrzeniach bramnych, przegrodach i wokół żyły centralnej (43, 50).

Wraz z wątrobą przeszczepia się węzły chłonne znajdujące się w więźadle wątrobowo-dwunastniczym. W węzłach tych stwierdza się w grudkach ogniska rozmnażania, a w rdzeniu obecność licznych komórek plazmatycznych. Te ostatnie mogą być źródłem IgG dawcy, której obecność stwierdzono u biorcy przeszczepu wątroby (28).

3.5.4. Odrzucanie płuca

3.5.4.1. Obraz morfologiczny ostrego odrzucania u osobnika bez immunosupresji

Obserwowane zmiany dotyczą naczyń, pęcherzyków płucnych, przegród międzypęcherzykowych oraz oskrzeli. W mikroskopie świetlnym widoczne jest już od drugiego dnia po przeszczepieniu gromadzenie się w pęcherzykach płynu białkowego z włóknikiem, poza tym złuszczonej pneumocytów, makrofagów pęcherzykowych oraz komórek jednojądrzastych. Widoczne są również liczne neutrofile. Przegrody międzypęcherzykowe nacieczone zostają komórkami jednojądrzastymi oraz komórkami plazmatycznymi. Ściany pęcherzyków ulegają zgrubieniu. Tkanka łączna międzypęcherzykowa ulega obrzękowi oraz nacieczeniu komórkami jednojądrzastymi. Wokół rozgałęzień tętnicy płucnej, arteriol i żył obserwuje się nacieki komórek jednojądrzastych, plazmatocytów i histiocytów. Proliferacja śródbłonek widoczna jest w późniejszych okresach odrzucania. Nacieki komórkowe widoczne są także wokół oskrzeli i oskrzelików. Rozwija się obrzęk ściany oskrzeli, przerost i złuszczenie się nabłonka oskrzelowego (58).

W mikroskopie elektronowym obserwuje się w pierwszych 2 dniach po przeszczepieniu obrzmienie komórek pęcherzykowych I i ich wakuolizację. We włosniczkach pęcherzykowych widoczne są ziarniste złogi, podobne gromadzą się w świetle pęcherzyków obok neutrofilii, krwinek czerwonych i makrofagów. W makrofagach widać fragmenty erytrocytów i neutrofilii. Około 6—7 dnia w okresie nasilonych nacieków drobnokomórkowych śródbłonia kapilarne ulegają obrzękowi, wakuolizacji i złuszczeniu się do światła naczyń. Błona podstawna pęcherzyków ulega fragmentacji (21).

3.5.4.2. Obraz morfologiczny odrzucania u osobnika z immunosupresją

Przy leczeniu immunosupresyjnym zmiany histologiczne rozwijają się wolniej, przy czym można zauważyć dwa typy zmian. W pierwszym występują równocześnie zmiany w pęcherzykach, tkance śródmiąższowej, naczyniach i oskrzelach i są podobne do obserwowanych w grupie nie leczonej.

W drugim typie zmian nacieczenie okołonacyniowe jest znacznie mniejsze

w porównaniu ze zmianami w pęcherzykach płucnych (alveolar-vascular dissociation). W pęcherzykach widoczne jest mimo immunosupresji gromadzenie się płynu białkowego i złuszczenie się pneumocytów. Wysięk pęcherzykowy ulega organizacji. Dochodzi do zgrubienia przegród i odkładania się tam włókien kolagenowych. Włośniczki znajdujące się w przegrodach nie zawierają krwi, lecz agregaty płytek i zakrzepy fibrynowe. Dochodzi do metaplastyki komórek wyścielających pęcherzyki (56).

Zmiany w pęcherzykach bez typowych nacieków okołonaczyniowych i okołoskrzelowych są obserwowane w przeszczepach płuc poddanych długiej immunosupresji. Są one następstwem procesu immunologicznego. Nie wiadomo jednak, dlaczego leczenie immunosupresyjne osłabia zmiany komórkowe w naczyniach i rozwój nacieków drobnokomórkowych, a nie ma wpływu na zmiany pęcherzykowe (57).

3.5.5. Odrzucanie jelita

3.5.5.1. Obraz morfologiczny ostrego odrzucania u osobnika bez immunosupresji

W ocenie histologicznej ściany jelita bierze się pod uwagę szereg parametrów morfologicznych, jak: wysokość kosmków, głębokość krypt, wysokość, wygląd i ułożenie jąder nabłonka jelitowego, liczbę komórek kubkowych w kosmku i kryptcie, nasilenie i rodzaj nacieku komórkowego. Określa się także stosunek liczby komórek nabłonka kosmków do liczby komórek krypty (stosunek K:K) oraz wskaźnik mitotyczny komórek nabłonka, tj. mitoz w kosmku i kryptach (24).

W 1 godzinę po przeszczepieniu widoczna jest degradacja szczytu kosmków, złuszczenie się nabłonka, wysięk między kosmkami, niekiedy pokrywający całą powierzchnię błony śluzowej. Opisane zmiany są niespecyficzne, obserwuje się je również w autoprzeszczepach; ustępują one po 24 godzinach. 3—4 dnia pojawia się obrzęk kosmków, bez zmiany ich długości, oraz płyn wysiękowy na powierzchni błony śluzowej. W *lamina propria* pojawiają się nacieki z limfocytów i plazmatocytów. Następnie kosmki ulegają skróceniu, wydłużają się natomiast krypty. Zmiany w nabłonku dotyczą najpierw komórek krypt, które ulegają ogniskowej martwicy. Następnie ulega spłaszczeniu nabłonek kosmków. Pojawiają się również pojedyncze leukocyty obojętnochłonne, zwłaszcza w kryptach, w których z biegiem czasu tworzą się ropnie. Zmniejsza się liczba komórek kubkowych. W końcowym okresie odrzucania nabłonek ulega całkowitemu złuszczeniu, kosmki zupełnemu spłaszczeniu. Nacieki okrągłokomórkowe bardzo nasilone składają się z limfocytów, komórek plazmatycznych, makrofagów i leukocytów obojętnochłonnych. Warstwa mięśniowa, pierwotnie nie zmieniona, ulega stopniowo zwłóknieniu.

W *lamina propria* widoczne są między naciekającymi komórkami nagie jądra uszkodzonych limfocytów (46). Nacieki neutrofilów są prawdopodobnie jedynie ubocznym objawem procesu odrzucania, wywołanym zakażeniem bakteryjnym, nie spotyka się ich bowiem po przeszczepieniu płodowego niezakażonego jelita.

Wskaźnik mitotyczny komórek nabłonka oraz stosunek K:K wynosi w normie odpowiednio 1,0 i 2,1. Natychmiast po przeszczepieniu wartości te ulega-

ją zmianie na 1,9 i 1,6 i powracają do wartości wyjściowych w ciągu 2 dni. 24 godzin przed całkowitym odrzuceniem wskaźnik mitotyczny podnosi się do 2,2, natomiast stosunek K:K obniża się do 1,1 (24).

3.5.5.2. Obraz morfologiczny odrzucania u osobników z immunosupresją

Obraz histologiczny odrzucanego przeszczepu allogenicznego jelita psów leczonych środkami immunosupresyjnymi nie różni się jakościowo od tego, co obserwujemy u psów nie leczonych. Różnice dotyczą tylko czasu wystąpienia zmian i liczby naciekających komórek. Przy stosowaniu imuranu i prednisonu wskaźnik mitotyczny wzrasta przed odrzuceniem 2- do 3-krotnie, natomiast stosunek K:K obniża się do 1. Po stosowaniu surowicy antylimfocytarnej uderza bardzo mała liczba komórek naciekających oraz wysoki wskaźnik mitotyczny nabłonka jelitowego, stąd pozorne wydłużanie się kosmka (63).

Należy pamiętać o pewnej różnorodności obrazów histologicznych odrzucanego przeszczepu allogenicznego jelita, w zależności od miejsca pobrania wycinka. Dlatego też należy analizować w kolejnych dniach wycinki z różnych miejsc przeszczepu.

Proces odrzucania w obrazach histologicznych można podzielić na 4 okresy. W okresie I widoczne są w *lamina propria* nacieki limfocytów i komórek plazmatycznych. W okresie II ma miejsce wzrost wskaźnika mitotycznego, obniżenie stosunku liczbowego nabłonka kosmków i krypt oraz wydłużenie krypt i skrócenie kosmków. W okresie III zwiększają się nacieki komórkowe, pojawiają się neutrofile, zwiększa się dalej wskaźnik mitotyczny, a obniża stosunek K:K. Nabłonek ulega zmianom degeneracyjnym, zwłaszcza w kryptach. W okresie IV ma miejsce destrukcja nabłonka kosmków i krypt oraz włóknienie *muscularis mucosae*.

Obniżenie się i całkowity zanik kosmków jest prawdopodobnie następstwem powolnej migracji i śmierci nabłonka krypt. Według innych poglądów zwiększenie wskaźnika mitotycznego i wydłużenie krypt jest mechanizmem wyrównawczym w następstwie nadmiernego złuszczenia się nabłonka kosmków. Wreszcie zwiększony wskaźnik mitotyczny może wynikać ze zwolnionej mitozy i częstszego spotykania obrazów mitozy w preparacie.

Podobne jak u psa obrazy histologiczne odrzucania przeszczepu allogenicznego jelita obserwowano u szczura (29, 36) oraz myszy (19). Należy pamiętać, iż w przypadku przeszczepienia całego jelita cienkiego u psa biorca może paść z powodu choroby homologicznej i w pobranym w tym czasie wycinku z przeszczepu zmiany histologiczne mogą być jeszcze niewielkie (34).

3.5.6. Odrzucanie serca

3.5.6.1. Obraz morfologiczny odrzucania

Zmiany morfologiczne pojawiające się w okresie odrzucania w przeszczepie allogenicznym serca są w zasadzie podobne do tych, które obserwuje się w nerce czy wątrobie. Nacieki komórek jednojądrzastych pojawiają się wokół naczyń i w przestrzeni międzykomórkowej. Początkowo są to duże limfocyty z dużą ilością protoplazmy, z wolnymi rybosomami oraz dużymi jądrami z wyraźnym jąderkiem. Złogi IgG, IgM i dopełniacza widoczne są głównie w błonie środkowej tętnic, a nie na powierzchni śródbłonka, a więc tak jak w procesie odkładania się kompleksów antygen-przeciwciała. Przerasta błona

środkowa oraz proliferują komórki śródbłonka. W tych ostatnich dochodzi do wakuolizacji. W tętnicach wieńcowych przerasta błona środkowa i wewnętrzna, złuszcza się śródbłonek, tworzą się przyścienne zakrzepy. Włókna mięśniowe błony środkowej ulegają obrzękowi, pęknozie, zaciera się rysunek miofibryli. Immunoglobuliny gromadzą się na błonie podstawnej z powodu filtrowania ich tam przez śródbłonek, lub też wskutek dużej jej antygenowości. Z biegiem czasu ulega fragmentacji błona elastyczna wewnętrzna i zewnętrzna.

Włókna mięśnia sercowego nie mają zdolności proliferacyjnych. Ulegają one obrzękowi, degeneracji i są zastępowane przez tkankę łączną. Ma to miejsce głównie w mięśniach brodawkowatych oraz pod wsierdziem. Układ przewodzący serca, a szczególnie węzeł przedsionkowo-komorowy ulegają jeszcze większym zmianom niż włókna kurczliwe.

Piśmiennictwo

1. Amos D. B., Wakelield J. D.: *Nat. Cancer Inst.*, 1959, 22, 1077. — 2. Balch Ch. M., Diethelm A. G.: *J. Surg. Res.*, 1972, 12, 350. — 3. Barker C., Billingham R. E.: *J. exp. Med.*, 1968, 128, 197. — 4. Bastien E., Holter A., Garrick T., Elkins W., Stuart F.: *Surg. Forum*, 1970, 21, 256. — 5. Billingham R. E., Brent L., Medawar P. B.: *Phil. Transl. Roy. Soc. B*, 1956, 239, 357. — 6. Billingham R. E.: *Cell. Immunol.*, 1971, 2, 1. — 7. Braun W. E., Magnusson M., Nakamoto S., Popowniak K. L., Kiser W. S.: *Transfusion*, 1972, 12, 348. — 8. Busch G. J., Reynolds E. S., Galvanek E., Braun W. E., Dammin G. J.: *Medicine*, 1971, 50, 29. — 9. Byrt P., Ada G. L.: *Immunology*, 1969, 17, 503. — 10. Clark D. S., Foker J. E., Good R. A., Varco R. L.: *Lancet*, 1968, 1, 8.
11. McCluskey R. T., Benacerraf B., McCluskey J. W.: *Immunol.*, 1963, 90, 466. — 12. Cochrane C. G., Aikin B. S.: *J. exp. Med.*, 1966, 124, 733. — 13. Cochrane C. G., Unane E. R., Dixon F. J.: *J. exp. Med.*, 1965, 122, 99. — 14. Cochrum K. C., Najarian J. S.: *Fed. Proc.*, 1957, 26, 572. — 15. Cochrum K. C., Davis W. C., Kountz S. L., Fudenberg H. H.: *Transpl. Proc.*, 1969, 1, 301. — 16. Coombs R. R. A., Feinstein A., Wilson A. B.: *Lancet*, 1969, 2, 1157. — 17. Elkins W. L.: *J. exp. Med.*, 1964, 120, 329. — 18. Elkins W. L.: *J. exp. Med.*, 1966, 123, 103. — 19. Ferguson A., Parrott D. M. V.: *Transplantation*, 1973, 15, 546. — 20. Foker J. E., Clark D. S., Pickering R. J., Good R. A., Varco R. L.: *Surgery*, 1969, 66, 42.
21. Gondos B., White P., Benfield J. R.: *Amer. J. Pathol.*, 1971, 64, 373. — 22. Gowans J. L.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1962, 99, 432. — 23. Guttman R. D., Lindquist R. R., Ockner S. A.: *Transplantation*, 1969, 8, 472. — 24. Holmes J. T., Klein M. S., Winawer S. J., Fortner J. G.: *Gastroenterology*, 1971, 61, 693. — 25. Hume D. M., Egdahl R. H.: *Surgery*, 1955, 38, 194. — 26. Imai H., Lee S. K., Pastor S. J.: *Virchows Arch. Path. Anat.*, 1970, 350, 183. — 27. Jakubowski M.: *Praca doktorska, CMDK PAN* 1974. — 28. Kashiwagi N.: W książce: *Experience in hepatic transplantation*, Starzl (ed.). Saunders, London 1969. — 29. Kort W. J., Westbroeck D. L., MacDicken I., Lameijer L. D.: *Europ. Surg. Res.*, 1973, 5, 81. — 30. Kux M., Boehmig H. J., Amemiya H., Torisu M., Yokoyama T.: *Surgery*, 1971, 70, 103.
31. Lawrence H. S.: *Transpl. Proc.*, 1973, 5, 49. — 32. Lowenhaupt R. W., Nathan P.: *Nature*, 1968, 220, 822. — 33. Łukasiewicz H., Olszewski W.: *Act. Med. Pol.*, 1973, 14, 123. — 34. Manax J. G., Lyons G. W., Lillehei R. C.: *Adv. Surg.*, 1966, 2, 371. — 35. Mejia-Laguna J. E., Martinez-Lalomo A., Biro C. E., Chavez B.: *Amer. J. Pathol.*, 1972, 69, 71. — 36. Monchik G. J., Russell P. S.: *Surgery*, 1971, 70, 693. — 37. Najarian J. S., Feldman J. D.: *J. exp. Med.*, 1962, 114, 779. — 38. Najarian J. S., Feldman J. D.: *J. exp. Med.*, 1962, 115, 1083. — 39. Najarian J. S., Foker J. E.: *Transpl. Proc.*, 1969, 1, 84. — 40. Najarian J. S., May J., Cochrum K. C., Baronberg N., Way L. W.: *N. Y. Acad. Sci.*, 1966, 129, 76.
41. Najarian J. S., Simmons R. L.: *Transplantation*. Urban, Schwarzenberg, München 1972, 70. — 42. Nossal G. J. V., Abbot A., Mitchell J., Lummus Z.: *J. exp. Med.*, 1968, 127, 277. — 43. Oehlert W., Herfarth C., Zimmermann W. E., Halbfass H. J., Hirschauer

- M.: — 44. Olszewski W., Borowicz J., Olszewska K., Morzycka J.: Acta Med. Pol. (w druku). — 45. Olszewski W., Łukasiewicz H.: Act. Med. Pol., 1973, 14, 113. — 46. Olszewski W., Pluciński S.: Europ. Surg. Res., 1973, 5, 311. — 47. Patel R., Terasaki P. I.: New Engl. J. Med., 1969, 280, 735. — 48. Pearsall N. N., Weiser R. S.: The macrophage. Lea, Febiger, Philadelphia 1970. — 49. Pierce J. C., Cobb G. W., Hume D.: New Engl. J. Med., 1961, 285, 142. — 50. Porter K. A.: Pathology of liver transplantation. Transpl. Rev., 1969, 2, 129. — 51. Porter K. A., Marchioro T. L., Starzl T. E.: Brit. J. Urol., 1965, 37, 250. — 52. Roessner A., Lie T. S., Schultz D., Bassewitz D. B., The-mann H.: Virchows Arch. Abt. B Zellpath., 1971, 9, 354. — 53. Shons A. R., Bier M., Jetzer T., Najarian J. S.: Surgery, 1973, 73, 28. — 54. Strober S., Gowans J. L.: J. exp. Med., 1965, 122, 347. — 55. Valentine F. T., Lawrence H. S.: Adv. Int. Med., 1971, 17, 51. — 56. Veith F. J., Hagstrom W. C.: Ann. Surg., 1972, 175, 336. — 57. Veith F. J., Koerner S. K., Siegelman S. S., Lalezari P., Torres M.: Transpl. Proc., 1973, 5, 783. — 58. Veith F. J., Sinha S. B. P., Blumcke S., Dougherty J. C.: Thor. Cardiovasc. Surg., 1972, 63, 509. — 59. Williams G. M., Haar A., Parks L. C., Krajewski C. A.: Transpl. Proc., 1973, 5, 819. — 60. Williams G. M., Morris P. J., Harlan W. R., Hume D. M.: Adv. Transpl., 1968, 373.
61. Williams G. M., Sterioff S., Bias W.: Clinical transplantation. Grune, Stratton, New York 1972, 239. — 62. Winn H. J., Baldamus C. A., Jooste S. V., Russell P. S.: J. exp. Med., 1973, 173, 893. — 63. Woźniewicz R., Olszewski W., Zajac St.: Act. med. Pol. (w druku).

Ewa Skopińska

3.6. Reakcja przeszczepu przeciwko gospodarzowi (GvH)

Pewnym odwróceniem klasycznej reakcji przeszczepowej jest sytuacja, w której gospodarz nie jest w stanie reagować na przeszczep; przeszczep natomiast zawiera obce dla niego limfocyty T. W sytuacji takiej przeszczepione limfocyty osiedlają się w tkankach chłonnych biorcy, „rozpoznają” je jako obce i rozwijają w stosunku do nich aktywność niszczycielską. Skutki tego ataku odbijają się najgwałtowniej na komórkach nabłonka, prowadząc do charakterystycznych uszkodzeń skóry, nabłonka jelitowego i wątroby. W przebiegu choroby następuje ostry zanik tkanki chłonnej, którego następstwem jest upośledzona obronność organizmu przeciwko zakażeniom i wtórne zakażenia miejsc uszkodzeń tkanki nabłonkowej. Często rozwija się również niedokrwistość aplastyczna. Rozwijająca się choroba — zwana zespołem wyniszczenia, chorobą wtórną lub homologiczną — prowadzi do zaburzeń wzrostu i wagi, biegunek i śmierci.

3.6.1. Sposoby wywoływania reakcji GvH i metody jej oceny

3.6.1.1. Podanie limfocytów pochodzących od dojrzałych immunologicznie zwierząt niedojrzałym immunologicznie noworodkom szczepu allogenicznego

W 1957 roku Simonsen (8) i równolegle do niego Billingham i Brent (2) wykazali, że podanie komórek śledziony dorosłych osobników jednego szczepu noworodkom (gryzoniom) lub zarodkom (ptaki) zwierząt drugiego szczepu prowadzi do ciężkiego schorzenia. Schorzenie to prowadziło w pierwszym etapie do powiększenia śledziony (splenomegalii), które też zostało uznane za jedno z kryteriów reakcji GvH. W przypadku noworodków praktyczniejszy okazał się test pomiaru ciężaru zwierząt i oceny śmiertelności. Test ten, opracowany