



ტრანსპლანტატი მასპინძლის წინააღმდეგ

ძირითადი მიმოხილვა

განმარტება:

- ▶ ტრანსპლანტატი მასპინძლის წინააღმდეგ ვითარდება როცა გადანერგილი იმუნოკომპეტენტური T ლიმფოციტები რეაგირებენ რეციპიენტის ანტიგენების საწინააღმდეგოდ და იწვევენ ორგანოთა დაზიანებას.
- ▶ რეაქცია როგორც წესი მოყვება:
 - ალოგენური ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციას
 - ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციას
 - ლიმფოციტებით მდიდარი ორგანოს, მაგ. ღვიძლის, გადანერგვისას
 - ტრანსფუზია დეფექტური უჯრედული იმუნიტეტის მქონე პირებში (მაგ. დიჯორჯის სინდრომი)
 - არა-ირადირებული სისხლის ტრანსფუზია სუსტი უჯრედული იმუნიტეტის მქონე პირებში - ახალშობილებში.

რეაქციის წინაპირობა

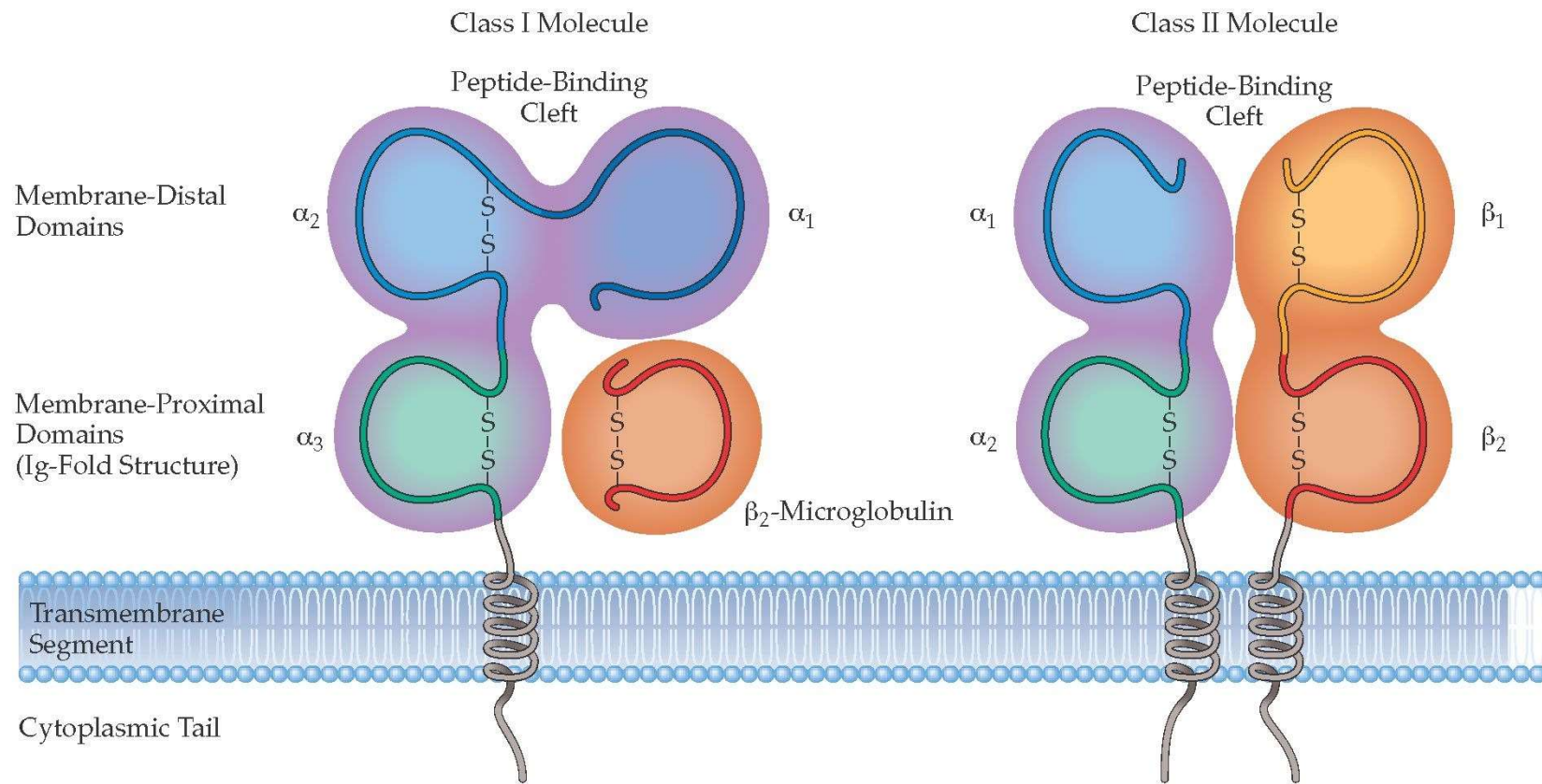
■ ბილინგემის სამი კრიტერიუმი:

- გადანერგილ იქნას იმუნოკომპეტენტური ტრანსპლანტატი სიცოცხლისუნარიანი და ფუნქციური იმუნური უჯრედებით
- რეციპიენტი დონორისაგან იმუნოლოგიურად განსხვავებულია, ანუ სახეზეა ჰისტო-შეუთავსებლობა.
- რეციპიენტი იმუნოკომპრომისულია და არ ძალუძს გადანერგილი უჯრედების განადგურება. კერძოდ, რეციპიენტის უჯრედული იმუნიტეტი ვერ ახდენს დონორის ლიმფოციტების ინაქტივაციას.

პათოგენეზი:

- იმუნური უჯრედები განვითარების ადრეულ სტადიაზევე სწავლობენ „საკუთარი“ და „უცხო“ ანტიგენების გარჩევას. უცხო ანტიგენის ამოცნობას საფუძვლად უდევს უჯრედების ზედაპირზე განლაგებული ცილები რომელიც ცნობილია როგორც MCH (ძირითადი ჰისტოშეთავსებადობის კომპლექსი) და HLA (ადამიანის ლეიკოციტების ანტიგენები) ცილები.
- MHC I ცილები განთავსებულია ყველა ბირთვიან უჯრედზე
- MHC II ცილები მხოლოდ ანტიგენ-წარმდგენ უჯრედებზე.

MHC I და MHC II ცილები





პათოგენეზი:

- ტრანსპლანტაციის შემდეგ, დონორის ციტოტოქსიური CD-8 T უჯრედები ამოიციან რეციპიენტის ქსოვილებს, როგორც უცხო ანტიგენებს და იწყებენ მათ წინააღმდეგ პროლიფერაციას.
- ამ პროცესის შედეგი არის ორგანოთა მძიმე დაზიანება.
- ამრიგად, დონორის ალოტრანსპლანტატის T ციტოტოქსიური უჯრედები GVHD რეაქციის ძირითადი წამყვანი რგოლია.

GVHD ტიპები და კლასიფიკაცია

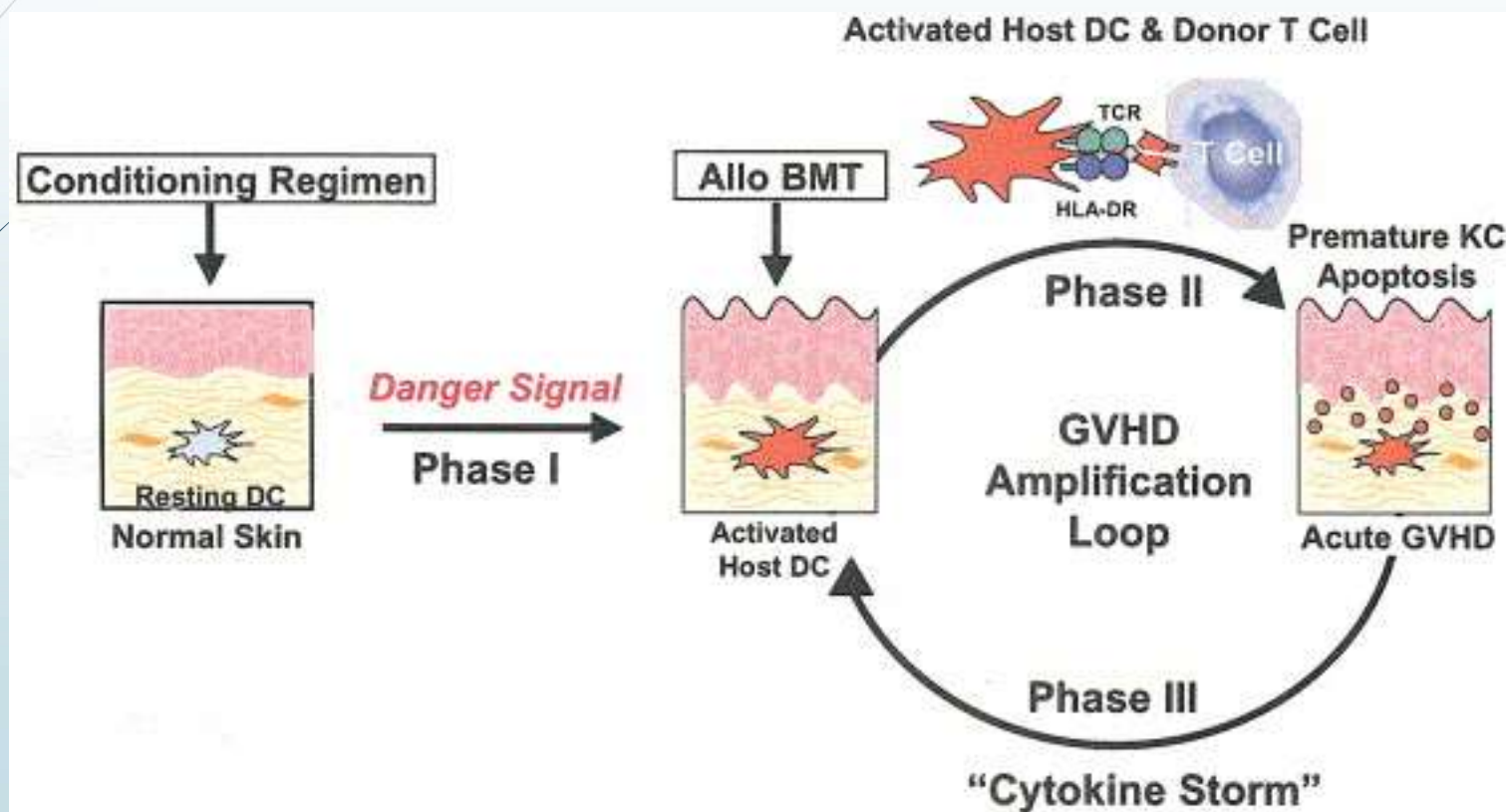
კლასიფიკაცია ძირითადად ეფუძნება რეაქციის განვითარების ვადას განადერგვის შემდეგ. დიაგნოსტიკურ ზღურბლად აღებულია გადანერგვიდან 100 დღე.

- მწვავე კლასიკური GVHD: ვითარდება გადანერგვიდან 100 დღის განმავლობაში დაავადების მწვავე ფორმის კლასიკური კლინიკური ნიშნებით.
- მდგრადი, განმეორებითი ან დაგვიანებული GVHD: ვითარდება გადანერგვიდან 100 დღის შემდეგ, თუმცა დაავადების მწვავე ფორმის კლასიკური კლინიკური ნიშნებით.
- ქრონიკული კლასიკური GVHD: ვითარდება გადანერგვიდან 100 დღის შემდეგ დაავადების ქრონიკული ფორმის კლასიკური კლინიკური ნიშნებით.
- გარდამავალი ტიპი: შესაძლოა განვითარდეს გადანერგვიდან ნებისმიერ ვადაში მწვავე ან ქრონიკული ფორმებისათვის დამახასიათებელი კლინიკური ნიშნებით.

GVHD-ის პათოგენეზი შეგვიძლია სამ ფაზად დავყოთ:

- პირველი (აფერენტული) ფაზა: ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციამდე რეციპიენტისთვის ჩატარებული ქიმიოთერაპია და რადიაციური თერაპია იწვევს ქსოვილთა დაზიანებას. შედეგად ხდება ანთებითი ციტოკინებისა (IL-1, IL-6, TNF alpha) და MHC ანტიგენების ჰიპერექსპრესია, შესაბამისად, ანტიგენ-წარმდგენი უჯრედები უფრო მარტივად წარუდგენენ ანტიგენებს დონორის ლიმფოციტებს.
- მეორე (ეფერენტული) ფაზა: ხდება დონორის T ციტოტოქსიური უჯრედებისა და მასპინძლის ანტიგენ-წარმდგენი უჯრედების ინტერაქცია. T უჯრედები აქტიურდებიან, მრავლდებიან და გამოყოფენ დამატებით ანთებით ციტოკინებს (IL-2, INF- γ).
- მესამე (ეფექტორული) ფაზა: T ციტოტოქსიური უჯრედებისა და NK უჯრედების მიგრაცია სამიზნე ორგანოებისკენ, ქსოვილთა დაზიანება და მულტიორგანული უკმარისობა.

GVHD-ის პათოგენეზის სქემატური გამოსახულება



კლინიკური გამოვლინებები

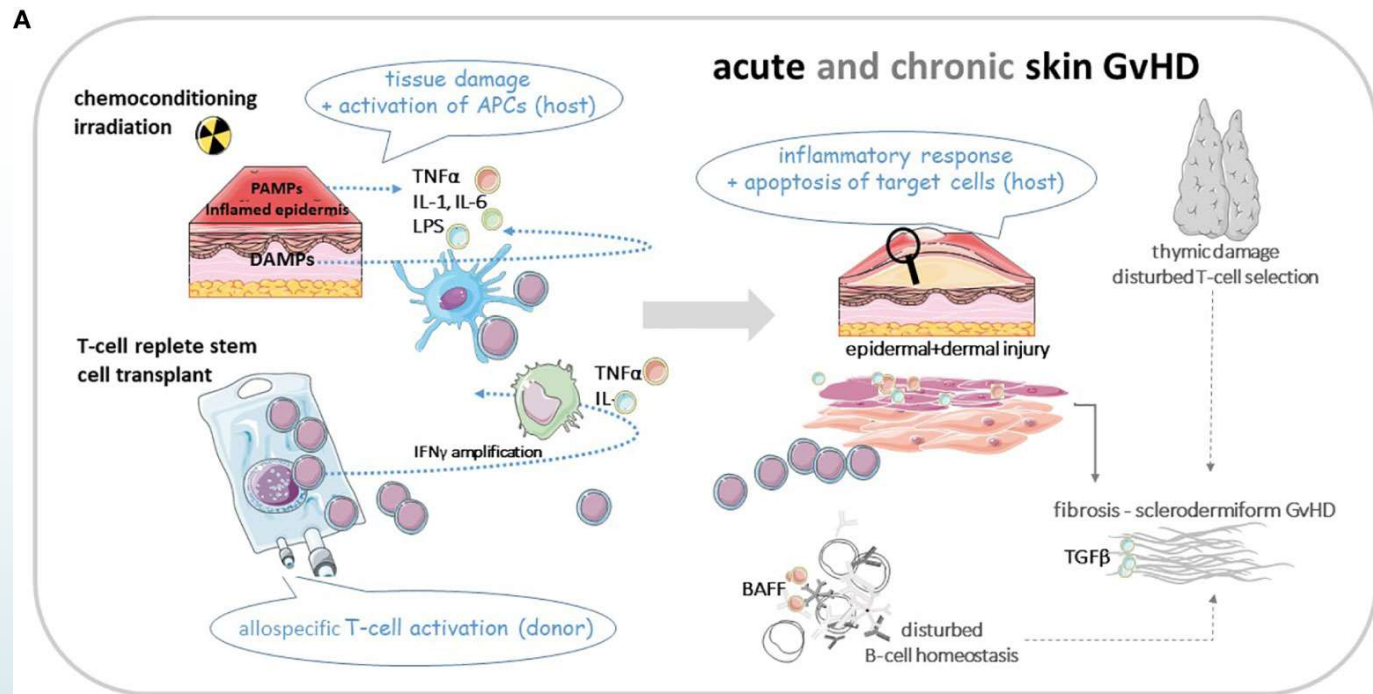
მწვავე GVHD ძირითადად აზიანებს:

- კანს (70%)
- საჭმლის მომნელებელ ტრაქტს (74%)
- ღვიძლს (44%)
- თუმცა, ასევე შეიძლება დაზიანდეს თირკმლები, ფილტვები, თვალები.

კანი

- ძირითადი გამოვლინება არის მაკულოპაპულური გამონაყარი ტკვილით ან/და ქავილით. ხშირად მოიცავს:
 - ხელისა და ფეხის გულებს
 - კისრის მიდამოს
 - მხრის სარტყელს.
 - შესაძლოა გავრცელდეს და მოიცვას სხეულის მთელი ზედაპირი.
- მძიმე შემთხვევებში შესაძლოა განვითარდეს ბუშტოვანი გამონაყარი ან ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზის მსგავსი დაზიანებაც კი.

დერმატოლოგიური
გამოვლინებები
მწვავე და ქრონიკული
GVHD-ის დროს



B
B1



B2



დერმატოლოგიური გამოვლინებები



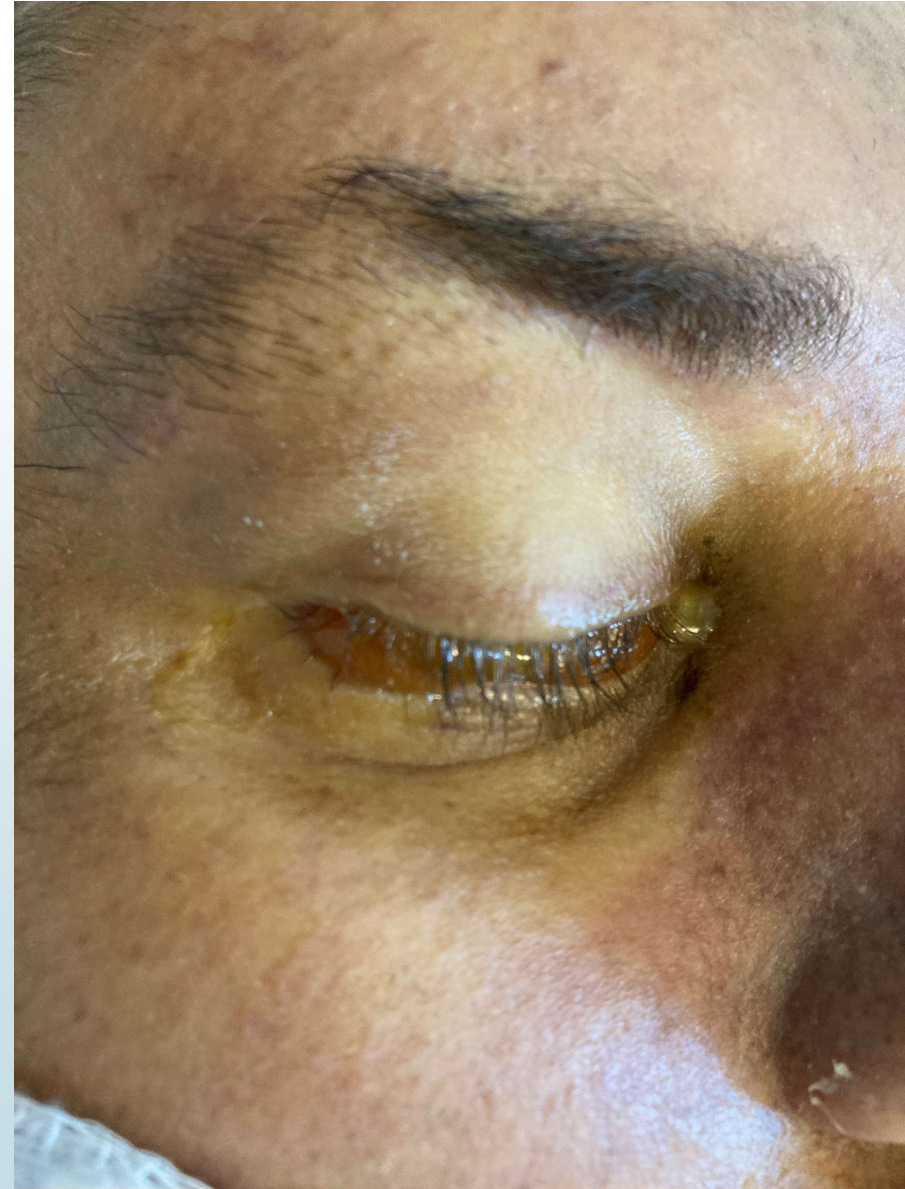
კანის ფსორიაზის მსგავსი დაზიანება GVHD-ის დროს



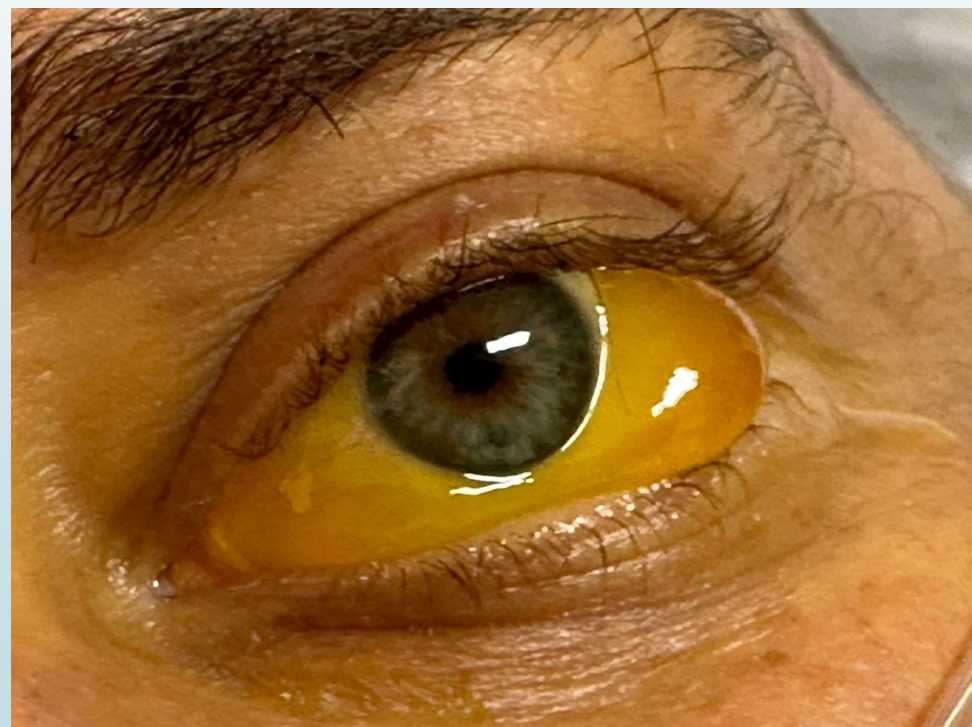
პაციენტი მწვავე მიელოიდური ლეიკემიით.
ჩატარებულია ძვლის ტვინის ალოგენური
ტრანსპლანტაცია. ფოტოზე ნაჩვენებია GVHD-ით
გამოწვეული პერმანენტული პიგმენტაცია.



- პაციენტი მწვავე მიელოიდური ლეიკემიით. ჩატარებულია ძვლის ტვინის ალოგენური ტრანსპლანტაცია. ფოტოზე ნაჩვენებია GVHD-ით გამოწვეული თვალის ლორწოვანის დაზიანება.



- ▶ პაციენტი მწვავე მიელოიდური ლეიკემიით. ჩატარებულია ძვლის ტვინის ალოგენური ტრანსპლანტაცია. ფოტოზე ნაჩვენებია GVHD-ით გამოწვეული თვალის ლორწოვანის დაზიანება.



გასტროინტესტინული ტრაქტის

გასტროინტესტინული ტრაქტის ჩართულობა ძირითადად გამოიხატება:

- დიარეით (შესაძლოა სისხლიანი)
- მუცლის ტკივილით

შეიძლება ასევე გავითარდეს

- მუკოზიტი
 - წყლულოვანი დაზიანებები
 - გულისრევა და ლებინებაც.
-
- დიარეა როგორც წესი არ პასუხობს დიეტასა და შიმშილს.



ღვიძლი

- ღვიძლის ჩართულობა ძირითადად გვხვდება კომბინაციაში კანის ან ნაწლავის სიმპტომებთან ერთად.
- ძალზე იშვიათია მხოლოდ ჰეპატოლოგიური სიმპტომატიკა.
- იმატებს ALP და ბილირუბინი.
- ჰეპატომეგალია საკმაოდ ხშირია.
- ძალზე მძიმე ფორმებში შესაძლოა განვითარდეს კოაგულოპათია და ჰიპერამონემია.

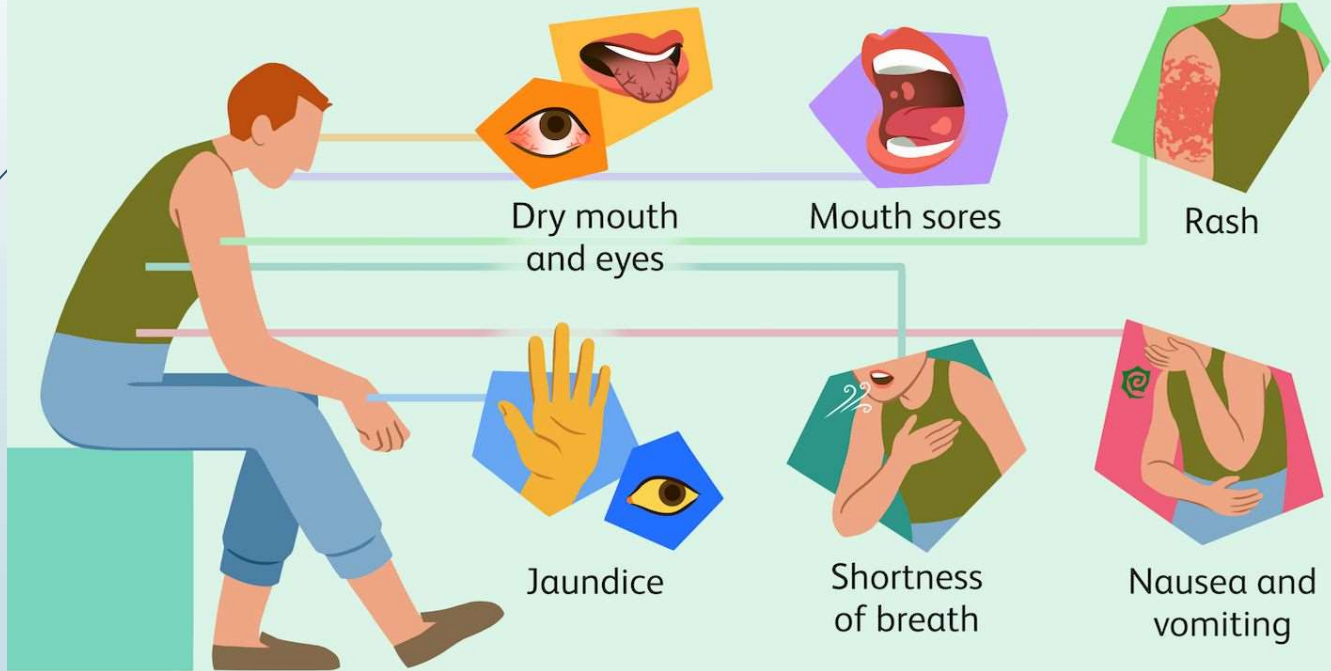


ქრონიკული GVHD

- ქრონიკული GVHD წააგავს სისტემური სკლეროზით მიმდინარე დაავადებებს.
- პირის ღრუს ლორწოვანზე ბრტყელი ლიქენის განვითარება, ბრტყელუჯრედოვან კარცინომაში გადაზრდის რისკით.
- განმეორებითი ინფექციები სიკვდილის ხშირი მიზეზია.
- თვალის ჩართულობა არც ისე ხშირია თუმცა თუ გამოვლინდა, ცუდი პროგნოზული ნიშანია.

ქრონიკული GVHD

Chronic Graft-Versus-Host Disease





GVHD და თირკმელი

- ძვლის ტვინის ალოგენური ტრანსპლანტაციის ერთ-ერთი მძიმე გართულება თირკმლის მწვავე უკმარისობაა.
- ამის შესაძლო მიზეზი მრავალია, მაგალითად:
 - ნეფროტოქსიკური მედიკამენტები გამოყენებული ტრანსპლანტაციამდე ან მის შემდეგ
 - თრომბოტული მიკროანგიოპათია
 - სინუსოიდური ობსტრუქციის სინდრომი
 - ინფექციები და სხვა.
- თავისმხრივ, GVHD-ც ხშირი პოსტტრანსპლანტაციური გართულებაა, მაგრამ ითვლებოდა, რომ მას არ აქვს მნიშვნელოვანი კავშირი თირკმლის დაზიანებასთან.



GVHD და თირკმელი

- თუმცა, ბოლოდროინდელ მონაცემებზე დაყრდნობით, ჩვენ შეგვიძლია თამამად დავაკავშიროთ GVHD და პოსტტრანსპლანტაციური თირკმლის მწვავე უკმარისობა.
- კვლევებმა აჩვენეს, რომ GVHD შესაძლოა ისევე უტევდეს თირკმელს, როგორც ღვიძლსა და გასტროინტესტინურ ტრაქტს.
- მაგალითად: მძიმე GVHD-ს შემთხვევებს ხშირად თან სდევს თირკმლის მწვავე უკმარისობა.



GVHD და თირკმელი

- საყურადღებოა ისიც, რომ GVHD-ასოცირებული დიარეა იწვევს დეჰიდრატაციას და წარმოადგენს თირკმლის მწვავე უკმარისობის დამატებით რისკს
- ასევე მედიკამენტები, გამოყენებული GVHD-ს საპროფილაქტიკოდ, თავისმხრივ, ხშირად ნეფროტოქსიკურია.
- სწორედ ამიტომ კავშირი ამ რეაქციასა და თირკმლის დაზიანებას შორის ჯერ კიდევ კონტროლერსიული რჩება.



GVHD და თირკმელი

- და მაინც, ცხოველებზე ჩატარებულმა კვლევებმა გამოავლინეს რეციპიენტის თირკმლის ინფილტრაცია დონორის იმუნური უჯრედებით ალოგენური ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციის შემდეგ.
- თუ გავითვალისწინებთ, რომ სწორედ ეს პროცესი უდევს საფუძვლად GVHD-ს განვითარებას, ეს კვლევა ნამდვილად საინტერესოდ მოგვეჩვენება.



მკურნალობა

- პროფილაქტიკა ყველა პაციენტში რომელმაც გადაინერგა ძვლის ტვინი. პროფილაქტიკა ძირითადად შედგება ციკლოსპორინისა და მეთოტრექსატის კომბინაციით.
- GVHD -ის მკურნალობა დამოკიდებულია დაავადების სიმძიმეზე და იმაზე თუ რომელი ორგანოებია დაზიანებული.
- მიზანი არის დონორი T უჯრედების რეაქციის მართვა ისე, რომ სასარგებლო დონეზე შენარჩუნდეს რეაქცია რომელიც ტრანსპლანტატსა და სიმსივნურ უჯრედებს შორის ვითარდება.



მკურნალობა

- მსუბუქი ფორმის (Grade 1) მკურნალობა შესაძლებელია ტოპიკური სტეროიდით. რეზისტენტობის შემთხვევაში - ტაკროლიმუსი.
- მძიმე ფორმის (Grade 2 or higher) მკურნალობა მოიცავს სისტემურ სტეროიდულ მკურნალობას - მეთილპრედნიზოლონი.
- გასტროინტესტინური სიმპტომების სიმძიმის შემთხვევაში ემატება კორტიკოსტეროიდები რომლებიც არ შეიწოვება და რჩება ნაწლავის სანათურში - ბუდესონიდი, ბეკლომეთაზონი.

გამოყენებული ლიტერატურა

- ▶ *Williams Hematology*
- ▶ *Goljan Rapid Review Pathology 5th Edition*
- ▶ NIH – National Library of Medicine
- ▶ https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538235/?fbclid=IwAR20PwBfXoslO4U9799o9CNuRZy_EBDFbZjTxLqPmhxKYiJMzhBVDZHB9Kg
- ▶ <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.779881/full?fbclid=IwAR3F0GQn0ToBOvIQF73x-QnGwFIAbFBpYS2PWCXWgMxKVnmsPFdwD2TuYKY>



გმადლობთ ყურადღებისთვის!