ЗНАЧЕНИЕ МОНИТОРИНГА АНТИ-HLA АНТИТЕЛ В ДИАГНОСТИКЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

В.О. Александрова¹, И.В. Дмитриев^{1, 2}, Н.В. Боровкова^{1, 2}, А.Г. Балкаров¹⁻³,
Н.А. Мушта¹, Н.В. Шмарина^{1, 2}, Н.В. Доронина¹, К.Е. Лазарева^{1, 4}

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

² ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Введение. Несмотря на совершенствование протоколов иммуносупрессивной терапии, иммунологические осложнения остаются одной из ведущих причин утраты функции нефротрансплантата. Определение уровня преобладающих и *de novo* синтезированных анти-HLA антител (АТ) показало высокую значимость в современной диагностике отторжения и оценке эффективности противокризисной терапии. **Цель исследования:** анализ частоты встречаемости и специфичности преобладающих и *de novo* синтезированных, в том числе донор-специфических, анти-HLA антител, оценка их влияния на развитие острого криза отторжения и исходы трансплантации почки в раннем послеоперационном периоде. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 637 реципиентов, перенесших трансплантацию почки от посмертных доноров в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» в период с 2020-го по 2022 г. Было выполнено определение преобладающих и *de novo* синтезированных анти-HLA АТ, в том числе донор-специфических (Donor-Specific Antibodies – DSA), оценено их влияние на частоту развития острого криза отторжения (ОКО) в раннем послеоперационном периоде и функцию нефротрансплантатов. **Результаты.** У несенсибилизированных пациентов частота ОКО составила 10,7% (n = 58), первичную начальную функцию трансплантата отметили у 354 пациентов (65,6%), удовлетворительную функцию при выписке – у 377 пациентов (70%). Преобладающие анти-HLA АТ обнаружили у 97 реципиентов (15,2%), развитие ОКО в этой группе отметили у 14 реципиентов (14,4%), первичную начальную функцию – у 51 (52,6%), удовлетворительную функцию при выписке – у 62 (63,9%). Синтез *de novo* анти-HLA АТ после трансплантации отметили у 70 (11%) пациентов, ОКО – у 10 из них (16,7%), первичную функцию – у 38 (54,3%), удовлетворительную функцию при выписке – у 43 (61,4%). Синтез DSA выявили у 10 пациентов, у 5 (50%) из них диагностировали ОКО, первичную начальную функцию и удовлетворительную функцию при выписке отметили у 3 (30%) реципиентов. **Выводы.** Наличие преобладающих и/или синтез *de novo* анти-HLA АТ после трансплантации почки при рационально подобранной иммуносупрессивной терапии статистически значимо не влияло на ранние исходы функционирования трансплантатов, однако синтез DSA статистически значимо повышал частоту острого отторжения, дисфункции нефротрансплантата и увеличивал сроки восстановления азотовыделительной функции.

Ключевые слова: анти-HLA антитела, преобладающие анти-HLA антитела, *de novo* анти-HLA антитела, донор-специфические анти-HLA антитела, острое отторжение нефротрансплантата.

Для корреспонденции: Александрова Вероника Олеговна. Адрес: 129090, Москва, Грохольский переулок, 12. Тел. (920) 687-82-75. E-mail: AleksandrovaVO@sklif.mos.ru

Corresponding author: Veronika Aleksandrova. Address: 12, Grokholsky lane, Moscow, 129090, Russian Federation. Phone: (920) 687-82-75. E-mail: AleksandrovaVO@sklif.mos.ru

DIAGNOSTIC VALUE OF ANTI-HLA ANTIBODY MONITORING IN THE DIAGNOSIS OF IMMUNOLOGICAL COMPLICATIONS FOLLOWING KIDNEY TRANSPLANTATION

V.O. Aleksandrova¹, I.V. Dmitriev^{1, 2}, N.V. Borovkova^{1, 2}, A.G. Balkarov¹⁻³, N.A. Mushta¹, N.V. Shmarina^{1, 2}, N.V. Doronina¹, K.E. Lazareva^{1, 4}

¹ Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

Introduction. Despite improvements in immunosuppressive therapy procedures, immunological complications continue to be a major cause of kidney graft loss. The level of pre-existing and *de novo* synthesized anti-HLA antibodies (AB) has shown high significance in modern diagnosis of graft rejection and assessment of the efficacy of anti-crisis therapy. **Objective:** to analyze the frequency and specificity of pre-existing and *de novo* synthesized (including donor-specific), anti-HLA antibodies, to assess their impact on acute rejection crisis and kidney transplant (KT) outcomes in the early postoperative period. **Materials and methods.** We retrospectively analyzed the treatment outcomes of 637 patients, who received a deceased-donor kidney transplant at Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care from 2020 to 2022. Pre-existing and *de novo* synthesized anti-HLA AB, including donor-specific antibodies (DSA), were determined and their impact on the incidence of acute rejection crisis (ARC) in the early postoperative period and on kidney graft function was assessed. **Results.** In non-sensitized patients, the ARC rate was 10.7% (n = 58), primary initial graft function was noted in 354 patients (65.6%), and satisfactory function at discharge was observed in 377 patients (70%). Pre-existing anti-HLA AB was detected in 97 recipients (15.2%); ARC developed in 14 recipients (14.4%) from this group, 51 (52.6%) patients had primary initial function, and 62 (63.9%) exhibited satisfactory function at discharge. *De novo* anti-HLA AB synthesis after transplantation was noted in 70 (11%) patients, ARC in 10 of them (16.7%), 38 (54.3%) had primary function, and 43 (61.4%) had satisfactory function at discharge. DSA synthesis was detected in 10 patients, ARC was diagnosed in 5 (50%) of them, primary initial function and satisfactory function at discharge were noted in 3 (30%) recipients. **Conclusions.** The presence of pre-existing and/or *de novo* anti-HLA AB synthesis after KT under rationally selected immunosuppressive therapy did not statistically significantly affect the early outcomes of graft function. However, DSA synthesis statistically significantly increased the incidence of acute rejection, kidney graft dysfunction and increased the time of recovery of nitrogen excretory function.

Keywords: anti-HLA antibodies, pre-existing anti-HLA antibodies, *de novo* anti-HLA antibodies, donor-specific anti-HLA antibodies, acute kidney graft rejection.

ВВЕДЕНИЕ

По данным регистра Российского диализного общества, по состоянию на 2020 г. в Российской Федерации заместительную почечную терапию (ЗПТ) получали 60 547 пациентов с хронической болезнью почек 5-й стадии (ХБП 5-й ст.), что соответствовало показателю 414,2 человек на 1 млн населения. Общее количество пациентов, получавших терапию диализными методами ЗПТ, составило 50 563 человека (83,5% от числа получавших ЗПТ в целом), доля пациентов на гемодиализе составила более 78% в структуре ЗПТ, перитонеальный диализ получали 4,3% больных [1]. В 2022 г. в России было выполнено 1562 трансплантации почки (ТП), по сравнению с 2021 г. их число увеличилось на 12,9% (+178 трансплантаций почки) [2]. Трансплантация почки является оптимальным методом ЗПТ, так как не только увеличивает продолжительность жизни пациентов,

но и обеспечивает более высокое качество жизни и оптимальный уровень медико-социальной реабилитации [3–5].

Несмотря на совершенствование протоколов иммуносупрессивной терапии, иммунологические осложнения остаются одной из ведущих причин утраты функции нефротрансплантата [6]. Приблизительно 5–10% реципиентов в течение первого года после пересадки почки возвращаются на ЗПТ в связи с дисфункцией трансплантата [7].

Гены главного комплекса гистосовместимости и кодируемые ими лейкоцитарные антигены – ключевые факторы, определяющие выживаемость почечных трансплантатов [8]. Известно, что именно несовместимость лейкоцитарных антигенов человека (human leucocyte antigens, HLA) в паре «донор–реципиент» в случае недостаточной профилактической противокризисной терапии вызывает иммунный ответ

против трансплантата, приводящий в конечном итоге к его разрушению. Определение уровня предсуществующих и *de novo* синтезированных анти-HLA АТ имеет высокую значимость в диагностике отторжения и оценке эффективности противокризисовой терапии. По данным ряда авторов, АТ к HLA обнаруживают у более чем 30% населения, они образуются после гемотрансфузий, беременностей или предыдущих трансплантаций [9,10]. При этом АТ к донорским антигенам могут также образовываться *de novo*, увеличивая риск развития антитело-опосредованного острого и хронического отторжения и ухудшая прогноз выживаемости почечного аллотрансплантата (ПАТ) [11]. Одной из основных причин активации эндотелия ПАТ является связывание циркулирующих донор-специфических антител против человеческого лейкоцитарного антигена (анти-HLA-DSA) с эндотелиальными клетками, что способствует процессу антитело-опосредованного отторжения (АОО). Анти-HLA DSA также связаны с повышенным риском отторжения и потери ПАТ [12,13]. По данным разных источников, острое АОО встречается у 7% пациентов, но может достигать 50% у пациентов с HLA-несовместимыми трансплантатами [14].

Применяемые в настоящее время иммунодепрессанты обладают исключительно мощным, блокирующим отторжение действием, однако ни один из них не является антигенспецифическим [15]. Тщательный иммунологический скрининг до и после трансплантации имеет первостепенное значение для минимизации риска АОО, чтобы обеспечить сохранность и максимальную эффективность функционирования ПАТ. В настоящее время опубликовано немало работ относительно роли предсуществующих и *de novo* синтезированных анти-HLA АТ в развитии ОКО после трансплантации почки, однако в нашей стране подобный анализ не проводился, что и обусловило выполнение нами настоящего исследования.

Цель работы: анализ частоты встречаемости и специфичности предсуществующих и *de novo* синтезированных, в том числе донор-специфических, анти-HLA антител, оценка их влияния на развитие острого криза отторжения и исходы трансплантации почки в раннем послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ» в период с 2020-го по 2022 г. выполнили 637 односторонних трансплантаций почек от посмертных доноров.

Критерии включения и исключения в исследование

Критерии включения: технически успешная трансплантация почки от посмертного донора, вы-

полненная оценка уровня предсуществующих анти-HLA АТ (так называемая «нулевая точка»).

Критерии исключения: сочетанная трансплантация с другими солидными органами (почка + печень, почка + поджелудочная железа), трансплантации почки от живого родственного донора, технически неуспешные операции (интраоперационное удаление трансплантата); отсутствие «нулевой точки» по анти-HLA АТ.

Реципиенты

Исследуемая группа была представлена 388 мужчинами (60,9%) и 249 женщинами (39,1%), медиана возраста пациентов составила 43 [35–53] года. До трансплантации 566 пациентов (88,8%) получали заместительную почечную терапию (ЗПТ): 434 человека (68,1%) посредством гемодиализа, 132 реципиента (20,7%) – перитонеального диализа; 220 (34,5%) реципиентов имели первую группу крови 0(I), 248 (38,9%) – вторую А(II), 127 (20%) – третью В(III) и 42 (6,6%) – четвертую АВ(IV).

Иммунологическая совместимость/несовместимость

Медиана числа совпадений (совместимости) по антигенам системы HLA в паре «донор–реципиент» по I классу составила 1 [0; 1] антиген (25 [0; 25]%), по II классу – 1 [0; 1] антиген (50 [0; 50]%), медиана общей совместимости – 2 [1; 2] антигена (33,3 [16,7; 33,3]%). Медиана числа несовпадений по I классу, соответственно, составила 3 [3; 4] антигена (75 [75; 100]%), по II классу 1 [1; 2] антиген (50 [50; 100]%), медиана общей несовместимости по антигенам системы HLA в паре «донор–реципиент» составила 4 [4; 5] антигена (66,7 [66,7; 83,3]%).

Особенности трансплантации почки

У большинства пациентов (n = 565, 88,7%) трансплантация почки была первичной, у 67 (10,5%) – повторной (второй), у 7 (0,8%) – повторной (третьей) трансплантацией.

Особенности иммуносупрессивной терапии

В послеоперационном периоде пациенты получали трехкомпонентную базисную иммуносупрессивную терапию ИСТ: у 559 реципиентов (87,7%) в качестве ингибитора кальциневрина назначали такролимус, у 78 (12,3%) – циклоспорин. В качестве второго компонента ИСТ 612 реципиентов (96%) принимали препараты микофеноловой группы, 19 реципиентов (3%) – ингибиторы mTOR (эверолимус), 6 пациентов (1%) – азатиоприн. В качестве индукционной ИСТ у 531 пациента (83,3%) использовали моноклональные антитела (базиликсимаб), у 66 (10,4%) – поликлональные антитела, из них

антигеноцитарный кроличий иммуноглобулин получили 58 пациентов (9,1%) и антигеноцитарный лошадиный иммуноглобулин – 8 реципиентов (1,3%). У 40 пациентов (6,3%) в состав индукционной ИСТ моно- или поликлональные антитела не входили.

Определение предсуществующих и *de novo* синтезированных анти-HLA антител

При постановке в лист ожидания у всех пациентов в венозной крови определяли анти-HLA АТ к антигенам I и II классов HLA. Исследование проводили на платформе Luminex, использовали наборы LABScreen (ONE LAMBDA, США) и LIFECODES Lifescreen Deluxe (IMMUCOR, США). При значениях MFI (mean fluorescence intensity – средняя интенсивность флуоресценции) менее 500 ед. антитела к HLA считали отрицательными. Под *de novo* анти-HLA АТ понимали антитела к антигенам HLA, которые появлялись после трансплантации, или при увеличении уровня предсуществующих анти-HLA АТ после трансплантации более чем на 10% от исходного уровня MFI. *De novo* анти-HLA АТ, синтезированные в посттрансплантационном периоде, но не выявлявшиеся при контрольном исследовании, относили к «преходящим». *De novo* анти-HLA АТ, синтезированные после трансплантации и обнаруживаемые при контрольном исследовании, относили к «стойким».

Определение донор-специфических антител (Donor-Specific Antibodies – DSA)

У пациента в венозной крови проводили идентификацию антител к HLA на платформе Luminex с помощью реагентов LIFECODES LSA Class I и LIFECODES LSA Class II (IMMUCOR, США). Выявленные у реципиента специфичности анти-HLA АТ сравнивали с данными HLA типирования донора – так называемый «виртуальный кросс-матч». Совпадение выявленных АТ реципиента с антигенами главного комплекса гистосовместимости донора оценивали как наличие у реципиента DSA.

Диагностика острого отторжения

При наличии одного или нескольких симптомов – снижение диуреза, появление боли в области трансплантата почки, субфебрильная температура тела при отсутствии источника инфекции, необоснованный подъем показателей азотистых шлаков (креатинина сыворотки крови и мочевины крови) после исключения других причин дисфункции трансплантата, изменение ультразвуковой картины в динамике (появление признаков отека трансплантата, ухудшение характеристик кровоснабжения), повышение уровня *de novo* анти-HLA антител на фоне или без снижения целевой концентрации ингибиторов кальциневрина в крови – выполняли пункционную биопсию нефро-

трансплантата под ультразвуковым наведением. Диагноз отторжения выставляли на основании сочетания клинических и морфологических признаков.

Распределение пациентов на группы

Для оценки влияния предсуществующих и *de novo* синтезированных анти-HLA антител на частоту ОКО и исходы трансплантации почки пациентов разделили на следующие группы: $I_{\text{sens-}}$ и $II_{\text{sens+}}$ и $I_{\text{de novo-}}$ и $II_{\text{de novo+}}$ соответственно. Кроме того, исходя из наличия/отсутствия DSA пациенты были распределены на группы $I_{\text{DSA-}}$ и $II_{\text{DSA+}}$. Указанные группы статистически значимо не отличались по основным характеристикам (возраст, пол, индекс массы тела, вид и продолжительность ЗПТ, группа крови ($p > 0,05$)).

Методы статистической обработки

Статистический анализ проводили с использованием программ StatTech v. 2.8.8 (ООО «Статтех», Россия) и IBM SPSS Statistics v 24 (IBM, США). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели описывали с помощью медианы и нижнего и верхнего квартилей. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Для расчета выживаемости пациентов и трансплантатов использовали метод Каплана–Майера. Для оценки значимости отношения шансов рассчитывали границы 95% доверительного интервала. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сроки наблюдения

Мониторинг уровня анти-HLA антител выполняли в течение госпитального периода после трансплантации почки, медиана продолжительности госпитализации составила 19 [15–27] суток.

Предсуществующие анти-HLA антитела

Предсуществующие анти-HLA АТ выявили у 97 реципиентов (15,2%), из них у 36 пациентов после повторных (вторых) трансплантаций и у 3 пациентов после повторных (третьих) трансплантаций. АТ к антигенам класса I HLA отметили у 68 пациентов (10,7%), их уровень варьировал от 505 до 14 444 MFI, медиана уровня составила 1332 [657–4093] MFI; антитела к антигенам класса II HLA отметили у 61 пациента, их уровень был в диапазоне от

503 до 14 116 MFI, медиана уровня составила 1724 [794–7550] MFI; у 32 пациентов определяли повышенный уровень предрасполагающих анти-HLA АТ к антигенам обоих классов. В течение всего периода наблюдения после трансплантации у 38 исходно сенсибилизированных пациентов синтеза антител к антигенам HLA отмечено не было.

De novo синтезированные анти-HLA антитела

В раннем посттрансплантационном периоде синтез *de novo* анти-HLA АТ отметили у 70 пациентов (11%), 37 из них не были сенсибилизированы до операции. У 56 реципиентов отметили синтез «стойких» АТ, у 14 пациентов – «преходящих» АТ. У 33 пациентов выявили *de novo* анти-HLA АТ к антигенам класса I, их уровень варьировал от 504 до 14 729 MFI, медиана уровня составила 2259 [744–7672] MFI, у 58 пациентов – к антигенам класса II, их уровень был в диапазоне от 506 до 17 115 MFI, медиана уровня составила 2983 [917–9699] MFI, у 21 пациента – к антигенам обоих классов HLA. Сроки их выявления варьировали в пределах от 7 до 46 суток, медиана сроков выявления составила 9 [7–13] суток.

Донор-специфические антитела

В результате идентификации и сопоставления с антигенами донора DSA выявили у 10 реципиентов: у двух пациентов – к антигенам класса I и у трех – к антигенам класса II, у пяти пациентов – к антигенам обоих классов.

Сравнительная характеристика ОКО и исходов трансплантации почки пациентов исследуемых групп представлена в табл. 1–3.

Противокризисная терапия

Развитие ОКО на госпитальном этапе отметили у 72 реципиентов, из них 14 реципиентов были сенсибилизированы до трансплантации, у 10 отметили синтез *de novo* анти-HLA антител. В составе противокризисной терапии у 70 пациентов использовали пульс-терапию глюкокортикостероидами: у 17 из них ее использовали в составе комбинированной противокризисной терапии, у 53 пациентов – в качестве монотерапии, ее курсовая доза варьировала от 500 до 1500 мг, медиана составила 1000 [1000–1250] мг. Инфузии поликлональных антител у 12 пациентов использовали в составе комбинированной противокризисной терапии, лишь у 2 реципиентов – в качестве монотерапии, медиана количества введений составила 10 [7–10], медиана курсовой дозы – 475 [425–3250] мг. В абсолютном большинстве наблюдений (n = 12) плазмаферезы использовали в составе комбинированной противокризисной терапии и только у 1 реципиента в качестве монотерапии, медиана количества сеансов плазмаферезов составила 3,5 [3–4].

ОБСУЖДЕНИЕ

Трансплантация почки остается наилучшим методом заместительной почечной терапии, обеспечивающим максимально возможную продолжительность жизни, а также качество жизни и социально-медицинской реабилитации. Большой проблемой современной мировой трансплантации является несо-

Таблица 1

Сравнительная характеристика исходов трансплантации в группах I_{sens-} и II_{sens+}
Comparative characteristics of transplant outcomes in I_{sens-} and II_{sens+} groups

Параметр	I _{sens-} (n = 540)	II _{sens+} (n = 97)	p
Иммунологические осложнения			
Острый криз отторжения, n (%)	58 (10,7)	14 (14,4)	0,29
Сроки возникновения отторжения*, сут	10 [6; 17]	8 [4; 11]	0,35
Пульс-терапия метилпреднизолоном, n (%)	55 (95)	13 (93)	0,35
Поликлональные антитела, n (%)	12 (20,7)	2 (14,3)	0,92
Плазмообмен, n (%)	8 (13,8)	5 (35,7)	0,02**
Исходы			
Функция первичная/отсроченная, n (%)	354 (65,6) / 186 (34,4)	51 (52,6) / 46 (47,4)	0,01**
Сроки нормализации азотемии, сут	8 [5; 13]	9 [4; 15]	0,45
Удовлетворительная функция ПАТ при выписке, n (%)	377 (70)	62 (64)	0,31
Дисфункция ПАТ, n (%)	142 (26,2)	25 (25,8)	0,96
Нефункционирующий ПАТ, n (%):	16 (3)	8 (8,4)	0,01**
– госпитальное удаление ПАТ	5 (0,9)	1 (1)	0,9
– при выписке продолжение ЗПТ	11 (2)	7 (7,2)	0,004**
Госпитальная летальность, n (%)	5 (0,9)	2 (2)	0,32

Примечание. Здесь и далее в таблицах: * – Me [25%; 75%]; ** – статистически значимая разница (p > 0,05).

Note. Hereinafter in the tables: * – Me [25%; 75%]; ** – statistically significant difference (p > 0.05).

Таблица 2

Сравнительная характеристика исходов трансплантации в группах I_{de novo-} и II_{de novo+}
Comparative characteristics of transplant outcomes in I_{de novo-} and II_{de novo+} groups

Параметр	I _{de novo-} (n = 567)	II _{de novo+} (n = 70)	p
Иммунологические осложнения			
Острый криз отторжения, n (%)	62 (11)	10 (16,7)	0,43
Сроки возникновения отторжения*, сут	10 [7; 19]	7 [6; 13]	0,32
Пульс-терапия метилпреднизолоном, n (%)	60 (96,7)	8 (80)	0,83
Поликлональные антитела, n (%)	10 (16,1)	4 (40)	0,03**
Плазмообмен, n (%)	6 (9,7)	6 (60)	<0,001**
Исходы			
Функция первичная/отсроченная, n (%)	366 (64,6) / 201 (35,4)	38 (54,3) / 32 (45,7)	0,09
Удовлетворительная функция ПАТ при выписке, n (%)	395 (70,4)	42 (60,9)	0,1
Сроки нормализации азотемии, сут	8 [5; 14]	9 [5; 15]	0,28
Дисфункция ПАТ при выписке, n (%)	150 (26,7)	21 (30,4)	0,51
Нефункционирующий ПАТ, n (%):	16 (2,9)	6 (8,7)	0,01**
– госпитальное удаление ПАТ	5 (0,9)	1 (1,5)	0,65
– при выписке продолжение ГД	11 (2)	5 (7,2)	<0,01**
Госпитальная летальность, n (%)	6 (1)	1 (1,4)	0,78

Таблица 3

Сравнительная характеристика исходов трансплантации в группах I_{DSA-} и II_{DSA+}
Comparative characteristics of transplant outcomes in I_{DSA-} and II_{DSA+} groups

Параметр	I _{DSA-} (n = 627)	II _{DSA+} (n = 10)	p
Иммунологические осложнения			
Острый криз отторжения, n (%)	67 (10,7)	5 (50)	<0,001**
Сроки возникновения отторжения*, сут	9 [6; 17]	14 [9; 32]	0,27
Пульс-терапия метилпреднизолоном, n (%)	64 (95,5)	4 (80)	0,003**
Поликлональные антитела, n (%)	14 (21)	0 (0)	0,63
Плазмообмен, n (%)	11 (16,4)	2 (40)	<0,001**
Исходы			
Функция первичная/отсроченная, n (%)	402 (64,1) / 225 (35,9)	3 (30) / 7 (70)	0,03**
Сроки нормализации азотемии, сут	8 [5; 13]	14,5 [8; 21]	0,1
Удовлетворительная функция ПАТ при выписке, n (%)	435 (69,4)	3 (30)	0,006**
Дисфункция ПАТ при выписке, n (%)	163 (26)	6 (60)	0,02**
Нефункционирующий ПАТ, n (%):	22 (3,5)	1 (10)	0,28
– госпитальное удаление ПАТ	6 (1)	0 (0)	0,75
– при выписке продолжение ГД	16 (2,6)	1 (10)	0,15
Госпитальная летальность, n (%)	7 (1,1)	0	0,74

ответствие между потребностью и возможностью обеспечения трансплантологической помощи пациентам с хронической болезнью почек 4–5-й стадии. Кроме того, остается достаточно высокой частота острого отторжения в раннем посттрансплантационном периоде, что способствует значимому снижению выживаемости трансплантата почки. По этой причине многими трансплантологами признается первостепенной необходимость совершенствования методов диагностики и лечения иммунологических осложнений после трансплантации почки. В доступной литературе опубликованы данные иностранных ученых, сообщающих о важности определения предсуществующих и *de novo* синтезированных анти-

HLA антител, в том числе донор-специфических, у пациентов, перенесших трансплантацию почки, однако таких работ в нашей стране было проведено критически мало.

Согласно данным иностранных авторов, повышенный уровень предсуществующих анти-HLA антител могут отмечать более чем у 25% пациентов, которым выполняют трансплантацию почки [16–18]. Зачастую клинически значимым является уровень донорской специфичности указанных антител. По данным проведенного нами исследования, предсуществующие анти-HLA антитела обнаружили у 97 реципиентов (15,2%) исследуемой группы. У сенсibilизированных пациентов отметили статистически значимо бо-

лее высокую частоту отсроченной начальной функции нефротрансплантата по сравнению с пациентами без предрасполагающих анти-HLA антител (47,4 и 34,4% соответственно ($p = 0,01$). Следует отметить, что частота и сроки возникновения острого криза отторжения статистически значимо не отличались у пациентов с выявленными предрасполагающими анти-HLA антителами и без таковых (14,4 и 10,7% ($p = 0,29$) и 8 [4; 11] суток и 10 [6; 17] суток ($p = 0,35$) соответственно). Это, вероятно, обусловлено более частым применением поликлональных антител в составе индукционной ИСТ в группе сенсibilизированных пациентов. Госпитальная выживаемость нефротрансплантатов была статистически значимо ниже у пациентов с предрасполагающими анти-HLA антителами (91,6 и 97% соответственно ($p = 0,01$), причем частота госпитального удаления ПАТ значимо не различалась (1% по сравнению с 0,9% ($p = 0,9$), а частота нефункционирующих ПАТ с выпиской пациента для продолжения заместительной почечной терапии была значимо выше у пациентов группы Π_{sens+} (7,2% по сравнению с 2% ($p = 0,004$). Госпитальная выживаемость реципиентов статистически значимо не зависела от наличия/отсутствия предрасполагающих анти-HLA антител (98 и 99,1% соответственно, $p = 0,32$).

По данным Jung et al., уровень *de novo* синтезированных анти-HLA антител составил 15,5%. Большинство ученых сходятся во мнении, что *de novo* синтезированные анти-HLA могут значимо повышать вероятность отсроченной функции нефротрансплантата, острого криза отторжения и снижения выживаемости почечного трансплантата, не снижая выживаемость реципиентов [19]. Синтез *de novo* анти-HLA антител отметили у 70 реципиентов (11%). При этом образование *de novo* анти-HLA антител у пациентов с предшествующей сенсibilизацией наблюдали в 34% случаев против 7,4% в группе I_{sens-} ($p < 0,001$). В то же время образование *de novo* антител, согласно результатам нашего исследования, статистически значимо не повышало частоту острого криза отторжения (16,7 и 11,1% ($p = 0,43$). У пациентов группы $I_{de novo-}$ и группы $\Pi_{de novo+}$ не было отмечено значимой разницы в частоте первичной/отсроченной начальной функции ПАТ. Несмотря на проведенную противокризисную терапию, в состав которой у пациентов группы $\Pi_{de novo+}$ достоверно чаще входили поликлональные анти-HLA антитела (40% по сравнению с 16%, $p = 0,03$) и сеансы плазмафереза (60% по сравнению с 10%, $p < 0,001$), госпитальная выживаемость ПАТ в этой группе была статистически значимо ниже (91,3% по сравнению с 97,1%, $p = 0,01$). Госпитальная выживаемость была статистически значимо ниже за счет пациентов, выписанных с нефункционирующим трансплантатом для продолжения заместительной почечной терапии (7,2% по сравнению с 2%,

$p < 0,01$). Госпитальная выживаемость реципиентов статистически значимо не различалась в группах с синтезом *de novo* анти-HLA антител и без таковых (98,6% по сравнению с 99%, $p = 0,78$).

По данным одних ученых, частота синтеза донор-специфических анти-HLA антител может достигать 10%, по данным других – приближаться к показателю в 20%. По современным представлениям, DSA способствует статистически значимому повышению частоты острого отторжения и утраты по его причине почечного трансплантата [19, 20]. В проведенном нами исследовании относительно невысокая частота синтеза *de novo* DSA (1,6%) была обусловлена тем, что пациентам, ожидающим повторную трансплантацию почки, проводили тщательный подбор органа с учетом иммунологической совместимости/несовместимости по антигенам системы HLA в паре «донор–реципиент», в том числе с учетом идентификации. Помимо этого, выполняли индукционную иммуносупрессивную терапию с использованием поликлональных антитимоцитарных антител в течение 4–7 дней, а также индивидуальный подбор базисной иммуносупрессивной терапии. Синтез донор-специфических анти-HLA антител статистически значимо повышал частоту отсроченной начальной функции трансплантата (70 и 35,9%, $p = 0,03$), острого криза отторжения (50 и 10,7%, $p < 0,001$), дисфункции трансплантата на момент выписки (60 и 26%, $p = 0,02$), снижал частоту удовлетворительной функции ПАТ на момент выписки реципиента (30 и 69,4%, $p = 0,006$). При этом госпитальная выживаемость ПАТ (90 и 96,5%, $p = 0,28$) и реципиентов (100 и 98,9%, $p = 0,74$) статистически значимо не различалась в группах.

ВЫВОДЫ

Таким образом, выявление пациентов с повышенным иммунологическим риском до трансплантации почки помогает рационально подобрать донора и назначить иммуносупрессивную терапию, и как следствие, улучшить результаты трансплантации почки. Особое внимание следует уделить углубленному иммунологическому обследованию с определением донор-специфических антител и подбору донорского органа.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Андрусев АМ, Перегудова НГ, Шинкарев МБ, Томилина НА. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5-й стадии в Российской Федерации 2016–2020 гг. Краткий отчет по данным Общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества.

- Нефрология и диализ.* 2022; 24 (4): 555–565. *Andrushev AM, Peregudova NG, Shinkarev MB, Tomilina NA.* Kidney replacement therapy for end Stage Kidney disease in Russian Federation, 2016-2020. Russian National Kidney Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists «Russian Dialysis Society». *Nephrology and Dialysis.* 2022; 24 (4): 555–565. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-555-565.
2. *Готье СВ, Хомяков СМ.* Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году. XV сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2023; 25 (3): 8–30. *Gautier SV, Khomyakov SM.* Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2022. 15th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2023; 25 (3): 8–30. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-3-8-30>.
 3. *Данович ГМ.* Трансплантация почки / Пер. с англ. под ред. Я.Г. Мойсюка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 848. *Danovich GM.* Transplantatsiya pochki / Per. s angl. pod red. Ya.G. Moysyuka. M.: GEOTAR-Media, 2013; 848.
 4. *Мухин НА.* Нефрология: Национальное руководство. Краткое издание / Гл. ред. Н.А. Мухин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 608. *Mukhin NA.* Nefrologiya: Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie / Gl. red. N.A. Mukhin. M.: GEOTAR-Media, 2016; 608.
 5. *Knechtle SJ, Morris PJ.* Kidney Transplantation – Principles and Practice: Expert Consult. 7th Edition. 2014; 880.
 6. *Столяревич ЕС, Артюхина ЛЮ, Ким ИГ, Куренкова ЛГ, Томилина НА.* Морфологические особенности позднего отторжения трансплантированной почки и их прогностическое значение. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2014; 16 (2): 30–38. *Stolyarevich ES, Artyukhina LYu, Kim IG, Kurenkova LG, Tomilina NA.* Late renal graft rejection: pathology and prognosis. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2014; 16 (2): 30–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2014-2-30-38>.
 7. *Ватазин АВ, Кильдюшевский АВ, Федулкина ВА, Фаенко АП.* Механизмы отторжения почечного аллотрансплантата и иммунологическая толерантность. *Нефрология.* 2016; 20 (6): 33–41. *Vatazin AV, Kildjushhevskiy AV, Fedulkina VA, Faenko AP.* Renal allograft rejection mechanisms and immunotolerance. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2016; 20 (6): 33–41. (In Russ.).
 8. *Дмитриева НГ, Яковчик ОН, Ватазин АВ, Зул'карнаев АВ, Федулкина ВА.* Система гистосовместимости при трансплантации почки. *Альманах клинической медицины.* 2014; 31: 83–87. *Dmitrieva NG, Yakovchik ON, Vatazin AV, Zul'karnaeV AB, Fedulkina VA.* Histocompatibility system in renal transplantation. *Almanach of clinical medicine.* 2014; 31: 83–87.
 9. *Wehmeier C, Hönger G, Cun H, Amico P, Hirt-Minkowski P, Georgalis A et al.* Donor specificity but not broadness of sensitization is associated with antibody-mediated rejection and graft loss in renal allograft recipients. *Am J Transplant.* 2017; 17: 2092–2102.
 10. *Orandi BJ, Chow EH, Hsu A, Gupta N, van Arendonk KJ, Garonzik-Wang JM et al.* Quantifying renal allograft loss following early antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2015 Feb; 15 (2): 489–498. doi: 10.1111/ajt.12982. Epub 2015 Jan 21. PMID: 25611786; PMCID: PMC4304875.
 11. *O'Leary JG, Samaniego M, Barrio MC, Potena L, Zeevi A, Djamali A, Cozzi E.* The Influence of Immunosuppressive Agents on the Risk of De Novo Donor-Specific HLA Antibody Production in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation.* 2016; 100 (1): 39–53. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000869>.
 12. *Mengel M.* Deconstructing interstitial fibrosis and tubular atrophy: a step toward precision medicine in renal transplantation. *Kidney Int.* 2017; 92 (3): 553–555.
 13. *Garg N, Parajuli S, Mandelbrot DA, Djamali A.* Donor-specific antibodies in kidney transplantation: the University of Wisconsin experience. *Curr Opin Organ Transplant.* 2020 Dec; 25 (6): 543–548. doi: 10.1097/MOT.0000000000000814. PMID: 33044350.
 14. *Davis S, Cooper JE.* Acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando).* 2017; 31 (1): 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.tre.2016.10.004>.
 15. *Sarwal MM.* Fingerprints of transplant tolerance suggest opportunities for immunosuppression minimization. *Clin Biochem.* 2016; 49 (4–5): 404–410. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.01.007>.
 16. *Heinemann FM, Lindemann M, Keles D, Witzke O, Kribben A, Baba HA et al.* Cumulative mean fluorescent intensities of HLA specific antibodies predict antibody mediated rejections after kidney transplantation. *HLA.* 2022; 100 (6): 553–562. doi: 10.1111/tan.14790. PMID: 36006810.
 17. *Salvadé I, Aubert V, Venetz JP, Golshayan D, Saouli AC, Matter M et al.* Clinically-relevant threshold of preformed donor-specific anti-HLA antibodies in kidney transplantation. *Hum Immunol.* 2016; 77 (6): 483–489. doi: 10.1016/j.humimm.2016.04.010. PMID: 27085791.
 18. *Jung HY, Kim SH, Seo MY, Cho SY, Yang Y, Choi JY et al.* Characteristics and Clinical Significance of de novo Donor-Specific Anti-HLA Antibodies after Kidney Transplantation. *J Korean Med Sci.* 2018; 33 (34): e217. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e217. PMID: 30127706.
 19. *Jung HY, Kim SH, Seo MY, Cho SY, Yang Y, Choi JY et al.* Characteristics and Clinical Significance of de novo Donor-Specific Anti-HLA Antibodies after Kidney Transplantation. *J Korean Med Sci.* 2018; 33 (34): e217. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e217. PMID: 30127706.
 20. *Lefaucheur C, Viglietti D, Hidalgo LG, Ratner LE, Bagnasco SM, Batal I et al.* Complement-Activating Anti-HLA Antibodies in Kidney Transplantation: Allograft Gene Expression Profiling and Response to Treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2018; 29 (2): 620–635. doi: 10.1681/ASN.2017050589. PMID: 29042454.

Статья поступила в редакцию 04.03.2024 г.

The article was submitted to the journal on 04.03.2024