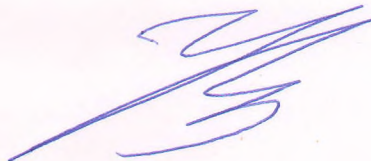


ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН»

УДК 611.611:616.61-089.843



На правах рукописи

УСМОНОВ ИСФАНДИЁР МУХСИНДЖОНОВИЧ

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ
ГУМОРАЛЬНОГО ОТТОРЖЕНИЯ У
ВЫСОКОСЕНСИБИЛИЗИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5 СТАДИИ ДО ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук по специальности
3.3.9 - Клиническая иммунология, аллергология

Душанбе – 2026

Диссертация выполнена на кафедре аллергологии и иммунологии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения» Республики Таджикистан.

Научный руководитель: **Джураев Мухаммед Наврузович** – д.м.н., заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения» Республики Таджикистан

Официальные оппоненты: **Хамдамов Бахтиёр Зарифович** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной хирургии, урологии Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сино.

Каюмов Хайридин Бобохонович – к.м.н., заведующий аллергологическим отделением ГУ «Городской медицинский центр № 1 имени К.Ахмедова».

Ведущая организация: Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан

Защита состоится «06» июня 2026 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 6Д.КOA-106 при ГОУ «ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения» Республики Таджикистан.». Адрес: 734026, город Душанбе, И. Сомони 59, <http://ipovszrt.tj/> + (992 37) 2503101

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан»

Автореферат разослан «_____» «_____» 2026 г.

**Учёный секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук**

М. К. Икромов

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Трансплантация почки остаётся наиболее эффективным методом заместительной терапии при терминальной стадии хронической болезни почек. Исход трансплантации почки в значительной мере детерминирован иммунологическим риском, в основе которого лежат продукция анти-HLA-антител и интенсивность гуморального звена иммунного ответа. По данным Н.В. Боровковой, «Несмотря на успехи современной трансплантологии и фармакологии, наличие высокоэффективных иммуносупрессивных препаратов, требуется дальнейшая разработка протоколов терапии, обеспечивающих подавление реакции иммунной системы на аллогенный орган и сохранную защитную функцию против инфекционных агентов и новообразований, в том числе учитывающих степень сенсибилизации пациента к антигенам главного комплекса гистосовместимости донора» [1, с. 35–41]. Данная закономерность приобретает особую клиническую значимость у женщин с хронической болезнью почек (ХБП) 5-й стадии: отягощённый иммунологический анамнез - предшествующие беременности и роды, гемотрансфузии - существенно повышает вероятность формирования стойкого пула анти-HLA-антител и, как следствие, расширяет спектр потенциально неприемлемых донорских антигенов [2, с. 35–38; 4, с. 13–19; 26, с. 355–370].

Клиническая значимость антитело-опосредованного отторжения подчеркнута в работе В.А. Добронравова: «Данные определенно указывают на то, что АВМР может быть распространенной и недооцениваемой проблемой, связанной со снижением сроков функционирования АП и эффективности АТП, в целом. Своевременное выявление и лечение этого типа иммунного конфликта требует рутинного проведения иммунологического и морфологического мониторинга» [5, с. 82–89]. Систематический обзор Vouquegneau A. и соавторов показал: «комплемент-активирующие донор специфические анти-HLA-антитела значительно ухудшают выживаемость трансплантата, повышают риск иммунного повреждения и являются независимыми предикторами неблагоприятных исходов» [17, с. 1-25]. Важность своевременной диагностики

подтверждают исследования, указывающие на ускоренное ухудшение функции трансплантата при наличии предсуществующих или *de novo* анти-HLA-антител [3, с. 35-45; 9, с. 260-271; 23, с. 691–697; 25, с. 3947].

Как подчёркивается в обзоре Djamali A. и соавторов: «антителоопосредованное отторжение (ABMR) остаётся одним из наиболее сложных клинических сценариев в трансплантологии». При этом отмечается: «современные диагностические критерии ABMR включают комплекс функциональных и морфологических методов оценки», а также «рассматриваются перспективные направления терапии, направленные на коррекцию гуморального иммунного ответа» [21, с. 255-271].

Ценность клеточных иммунологических маркеров подчёркивается данными С.В. Зыблевой: «Показатели субпопуляционного состава лимфоцитов обладают высокой прогностической ценностью при оценке риска дисфункции почечного аллотрансплантата» [8, с. 189–198]. В исследовании Crespo E. и соавт. установлено, что «применение посттрансплантационного IFN- γ ELISPOT-теста позволяет выявлять пациентов с высоким риском субклинического отторжения и развития *de novo* DSA» [18, с. 201]. Авторами акцентируется, что «ELISPOT-реактивность коррелирует с неблагоприятными иммунологическими событиями», а полученные данные «подтверждают значимость функциональных тестов клеточного иммунитета» [19, с. 201], что обосновывает целесообразность их включения в алгоритм посттрансплантационного мониторинга наряду с традиционными серологическими методами.

Сопоставимые данные свидетельствуют о необходимости интегративной интерпретации иммунного статуса реципиента: «комплексная оценка иммунного статуса требует учёта как гуморальных, так и клеточных факторов» [7, с. 110–114].

В работе Grimaldi V. и соавт. указано, что: «современные подходы к ведению гипериммунных пациентов включают оптимизацию схем десенсибилизации, мониторинг иммунного ответа и стратегии повышения

долгосрочной выживаемости трансплантата». При этом подчёркивается: «персонализированные алгоритмы ведения являются ключевым условием успешного лечения высокосенсибилизированных реципиентов» [22, с. 1–10].

Проблема иммунологической совместимости подробно рассмотрена в литературе. П.К. Султанов подчёркивает: «Иммунологическая совместимость является фундаментальным условием успешной трансплантации, однако современные методы оценки сенсибилизации требуют дальнейшего развития» [10, с. 93-98]. Эти выводы подтверждаются исследованиями, посвящёнными методам оценки анти-HLA-антител, функциональным тестам и морфологическим критериям трансплантационного иммунного ответа [11, с. 125–130; 12, с. 234; 28, с. 12445].

В Таджикистане проблема сенсибилизации имеет выраженную специфику. У.А. Достиев указывает, что: «у значительной части пациентов с ХБП 5 стадии выявляются выраженные иммунологические нарушения, требующие персонализированного подхода» [6, с. 286–292]. М.Ш. Хубутия подчёркивает: «Комбинация иммунологических и клинических факторов определяет выживаемость трансплантата». Его исследования также демонстрируют влияние исходного иммунологического профиля на риск ранних дисфункций трансплантата [14, с. 130-140].

Как отмечается в исследованиях: «в последнее десятилетие внедрение технологии Luminex Single Antigen Bead (L-SAB), основанной на использовании рекомбинантных молекул HLA, сорбированных на микросферах, позволило существенно повысить чувствительность выявления и характеристику анти-HLA-антител по сравнению с методами CDC и ELISA» [24, с. 3907–3918]. Если CDC фиксирует лишь функционально значимые реакции с активацией комплемента, то L-SAB позволяет детализировать сам профиль антител, вплоть до специфичности к отдельным аллелям HLA.

Фактически речь идёт уже не о «наличии или отсутствии» антител.

Речь о тонкой иммунологической картине. С возможностью одновременной оценки реактивности примерно к сотне аллелей HLA класса I и

аналогичному количеству класса II, с количественной интерпретацией через показатель MFI [13, с. 51-59; 29, с. 507-515].

Указанные компоненты, рассматриваемые в совокупности, формируют индивидуальный иммунологический профиль пациенток и оказывают прямое влияние на риск иммунологических осложнений. Это обосновывает необходимость разработки более точных диагностико-прогностических и профилактических алгоритмов для данной категории больных.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Проблема иммунологических осложнений при трансплантации почки остаётся одной из наиболее сложных в современной клинической практике. Несмотря на очевидный прогресс в трансплантологии и иммуносупрессии, именно иммунный ответ организма реципиента зачастую определяет исход трансплантации - причём как в ранние, так и в отдалённые сроки. Важную роль в этом контексте играют антитела к антигенам главного комплекса гистосовместимости (HLA), ассоциированные с повышенным риском отторжения трансплантата. Её роль трудно переоценить: именно она задаёт направление аллоиммунной реакции. Несовпадение по HLA-антигенам традиционно рассматривается как один из ключевых факторов риска отторжения [18, с. 975–976]. Однако на практике всё не так однозначно. Даже при относительно благоприятной совместимости нельзя полностью исключить иммунологические осложнения, что подчёркивает сложность и многокомпонентность иммунного ответа. В последние годы заметно сместился акцент в сторону изучения донор-специфических антител. И это не случайно. Их наличие, особенно в предтрансплантационном периоде, всё чаще связывают с неблагоприятным прогнозом. Причём важен не только сам факт присутствия антител, но и их поведение во времени — динамика, устойчивость, уровень. Эти параметры могут существенно влиять на риск отторжения [4, с. 13–19; 16, с. 202–213].

Отдельного внимания заслуживают методы их выявления. Современные технологии, такие как solid-phase assays, позволили выйти на принципиально

новый уровень диагностики. Но вместе с этим появилась и новая проблема — как правильно интерпретировать полученные данные. Не все выявленные антитела клинически значимы, и этот вопрос до сих пор остаётся дискуссионным. Ситуация становится ещё более сложной, когда речь идёт о сенсibilизированных пациентах. Здесь уже работает целый комплекс факторов. Переливания крови, предыдущие трансплантации, беременности — всё это формирует иммунологическую «память». Особенно показателен вклад беременности: она способна запускать стойкий и достаточно агрессивный аллоиммунный ответ [15, с. 425–429; 27, с. 1059–1067].

Именно поэтому женщины с хронической болезнью почек V стадии представляют особый интерес. У них чаще выявляется высокий уровень сенсibilизации, а значит — выше риск осложнений. Кроме того, подбор донора в таких случаях становится значительно более сложной задачей. Нельзя не отметить, что наличие предсуществующих анти-HLA-антител напрямую связано с исходами трансплантации. Это подтверждается рядом клинических наблюдений: чем выше уровень сенсibilизации, тем выше риск отторжения и тем хуже долгосрочный прогноз. С практической точки зрения наибольшие трудности вызывает антитело-опосредованное отторжение. Оно развивается достаточно быстро и часто приводит к дисфункции трансплантата. В его основе лежит активация гуморального иммунитета с последующим повреждением сосудистого эндотелия. Дополнительную роль играет система комплемента, усиливающая воспалительный ответ [5, с. 82–89; 21, с. 255–271].

Попытки контролировать этот процесс предпринимаются давно. Используются плазмаферез, внутривенные иммуноглобулины, различные схемы иммуносупрессии. В отдельных случаях удаётся добиться эффекта. Но в целом результаты остаются нестабильными, и единых подходов до сих пор нет [20, с. 2332–2335].

К этому добавляется ещё один важный момент. Пациенты с терминальной стадией хронической болезни почек изначально имеют изменённый иммунный статус. Уремия влияет на функции иммунных клеток,

нарушает их взаимодействие, изменяет реактивность организма. Всё это, безусловно, отражается и на течении посттрансплантационного периода.

Именно поэтому дальнейшее изучение механизмов сенсibilизации, гуморального иммунного ответа и их клинического значения представляется не просто актуальным, а необходимым.

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой. Настоящая диссертация выполнена в соответствии с научной темой Национального научного центра трансплантации органов и тканей человека Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан «Трансплантация органов и тканей человека в условиях Республики Таджикистан (клинико-экспериментальные исследования)» (номер государственной регистрации: 0110TJ551).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования: Улучшение результатов трансплантации почки высокосенсibilизированным женщинам с хронической болезнью почек 5 стадии путём диагностики и подбора оптимального донора.

Задачи исследования:

1. Изучить и выявить факторы риска, влияющие на развитие сенсibilизации у женщин с ХБП 5 стадии.
2. На основании выявленных факторов разработать методы подбора оптимального донора высокосенсibilизированным женщинам с ХБП 5 стадии.
3. Разработать и внедрить способ стратификации риска острого гуморального отторжения почечного трансплантата у высокосенсibilизированных женщин с ХБП 5 стадии.
4. Оценить ближайшие и средне - отдалённые результаты алгоритма подбора оптимального донора и разработанного способа профилактики риска гуморального отторжения у высокосенсibilизированных женщин с ХБП 5 стадии.

Объект исследования. Объектом исследования являлись 120 пациенток с хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии, женского пола, высокосенсibilизированных по риску развития острого гуморального

отторжения. Пациентки были распределены на две группы: ретроспективную (n=60) и проспективную (n=60).

Дополнительно была сформирована контрольная группа из 30 пациенток без иммунологического риска и без признаков сенсibilизации. Контрольная группа использовалась исключительно для определения референсных значений иммунологических и клинических параметров и не включалась в сравнительный статистический анализ исследуемых групп, поскольку не относилась к целевой популяции высокосенсibilизированных реципиентов.

Предмет исследования. Определение факторов риска, влияющих на развитие сенсibilизации у женщин с ХБП 5 стадии. Анализ основных характеристик HLA, но и дополнительных параметров, таких как аллореактивность и шкала PIRCHE-II. Оценка ближайших и средне-отдалённых результатов разработанных методов подбора донора и стратификации риска гуморального отторжения у высокосенсibilизированных женщин с ХБП 5 стадии.

Научная новизна исследования. Впервые проведён системный исследовательский анализ факторов, влияющих на развитие сенсibilизации у женщин с ХБП 5 стадии. Новаторство заключается в комплексном подходе к выявлению и анализу таких факторов, включая предшествующие трансплантации, переливание продуктов крови, количество беременностей и родов.

На основе выявленных факторов разработаны инновационные методы подбора оптимального донора для высокосенсibilизированных женщин с ХБП 5 стадии, включая в себя не только учёт основных характеристик HLA, но и дополнительных параметров, таких как аллореактивность и шкала PIRCHE-II.

Предложен инновационный метод стратификации риска острого гуморального отторжения почечного трансплантата у высокосенсibilизированных женщин с ХБП 5 стадии который основывается на анализе несоответствия степени нагрузки эплетта и определении количества

несовпадающих аллогенных пептидов, представленных антигенами HLA класса II.

Произведена оценка ближайших и среднесрочных результатов применения разработанных подходов к подбору донора и стратификации риска гуморального отторжения у высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии, что показало их клиническую целесообразность применения в улучшение исходов трансплантации почки.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.

Это создаёт предпосылки для более точного мониторинга и своевременной профилактики иммунологических осложнений на ранних этапах после трансплантации.

Применение разработанных подходов к подбору доноров у высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии сопровождалось улучшением непосредственных результатов трансплантации почки, в частности снижением частоты гуморального отторжения с 12,0% до 5,0%. Полученные данные имеют практическую значимость и могут быть использованы для оптимизации алгоритмов донорского подбора, снижения уровня сенсибилизации и повышения эффективности трансплантации в данной клинической группе.

Положения, выносимые на защиту:

1. Изучено, что ключевыми факторами риска сенсибилизации к HLA-антигенам у высокосенсибилизированных женщин являются предшествующие трансплантации почки, гемотрансфузии, а также репродуктивный анамнез (число беременностей и родов). Их значение определяется повторной аллоиммунной стимуляцией, приводящей к формированию и персистенции донор-специфических антител.

2. Установлено, что степень HLA-несовместимости между донором и реципиентом выступает одним из основных предикторов иммунологического риска. При этом использование дополнительных инструментов стратификации - эплет-анализа (HLA Matchmaker) и расчёта по шкале PIRCHE-II - позволяет

более точно оценивать вероятность формирования DSA и развития антителоопосредованного отторжения (ABMR).

3. Доказано, что комбинированное применение алгоритмов HLA Matchmaker и PIRCHE-II при подборе донора у высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии повышает точность оценки иммунологического риска и способствует улучшению непосредственных результатов трансплантации почки, включая снижение частоты гуморального отторжения с 12,0% до 5,0%.

Степень достоверности результатов. Проведённое исследование охватывает анализ 120 пациенток, подвергшихся трансплантации почки, с использованием точных лабораторных методов и статистической обработки данных. Разработанные методы и полученные результаты применяются в процессах лечения и предварительной подготовки пациентов, для трансплантации почки и поджелудочной железы в Национальном научном центре трансплантации органов и тканей. Также успешно интегрированы в образовательный процесс на кафедрах иммунологии и аллергологии Государственного образовательного учреждения Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан и на кафедре инновационной хирургии и трансплантологии Государственного образовательного учреждения Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация выполнена в соответствии с паспортом ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 3.3.9 - Клиническая иммунология и аллергология: 3.2. Изучение патогенеза иммунозависимых заболеваний (иммунодефицитных состояний, аллергической и аутоиммунной патологии); подпункт 3.3. Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики аллергических и иммунопатологических процессов: 3.8. Разработка новых методов диагностики и мониторинга аллергических и иммунных реакций с использованием биомаркеров и современных биохимических, молекулярно-генетических и образовательных технологий.

Использование полученных данных для персонализации подхода к лечению и управлению пациентами в клинической практике.

Личный вклад соискателя учёной степени в исследование. Диссертант провёл обследование пациентов, заполнил медицинскую документацию и разработал индивидуальные формы для каждого пациента. Кроме того, он активно участвовал в процессе лечения, в работе над новыми методами иммуносупрессии и лично выполнил статистическую обработку и анализ полученных результатов. Самостоятельно провёл поиск и анализ информации из российской и зарубежной литературы с целью оценки актуальности темы, выявления проблемных вопросов и определения путей их решения.

Апробация и реализация результатов диссертации. Результаты работы были представлены на нескольких мероприятиях, включая XIV международную научно-практическую конференцию молодых учёных и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», Душанбе 2019; 3-е совместное заседание Турецкого общества трансплантологов, Ташкент 2019; на 70-й научно-практической конференции с международным участием «Современная медицина: традиции и инновации» ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», Душанбе 2022; XVIII научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», Душанбе 2023; 72-ой научно-практической конференции с международным участием, посвященной 85-летию ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», Душанбе 2024; Республиканской научно-практической конференции ГОУ «ХГМУ» (V-годовая), посвящённой 30-летию Конституции Республики Таджикистан, Дангара 2024;. научно-практической конференции с международным участием, ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», Душанбе 2025г. а также на межкафедральной проблемно-экспертной комиссии по терапевтическим и общественным дисциплинам ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения» Республики Таджикистан 2025 года, протокол заседания №3/1.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 19 научных работ, в том числе 6 в рецензируемых научных

журналах, входящих в реестр, рекомендуемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 156 страницах компьютерного набора, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, главы с изложением материала и методов исследования, трёх глав собственных результатов исследований, обзора результатов исследования, выводов, рекомендаций по практическому использованию результатов исследования и списка используемой литературы. Список литературы включает 208 источников, в том числе 28 отечественных и 180 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 8 рисунками и 17 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Данное исследование проводилось в ГУ «Национальный научный центр трансплантации органов и тканей человека». Оно выполнено по схеме ретроспективно-проспективного когортного анализа и включало 120 сенсibilизированных пациенток с хронической болезнью почек 5 стадии. Все сенсibilизированные пациентки были распределены на две группы в зависимости от периода наблюдения: ретроспективную группу (n=60) и проспективную группу (n=60).

Контрольная группа (n=30), представленная пациентками без иммунологического риска, использовалась исключительно для определения нормальных (базовых) значений иммунологических показателей. Эта группа не включалась в статистическое сравнение характеристик исследуемых групп, поскольку не являлась частью целевой популяции сенсibilизированных пациенток и не была объектом анализа антитело-опосредованного иммунологического риска.

При распределении больных по возрасту в ретроспективной группе женщины были различного возраста, от 19-29 лет их число составляло 18 (30,0%), от 30-39 лет – 13 (21,7%), от 40-49 лет – 12 (20,0%), от 50-59 лет – 8 (13,3%), от 60 и более – 9 (15,0%) (таблица 1).

Таблица 1. – Распределение пациентов с хронической почечной недостаточностью 5 стадии по возрасту в группах (n=120)

Возраст (в годах)	Ретроспективная группа (n=60)	Проспективная группа (n=60)	p
19-29	18 (30,0%)	16 (26,7%)	>0,05
30-39	13(21,7%)	13 (21,7%)	>0,05
40-49	12(20,0%)	14 (23,3%)	>0,05
50-59	8(13,3%)	8 (13,3%)	>0,05*
60 и более	9(15,0%)	9 (15,0%)	>0,05*

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *с поправкой Йейтса)

В проспективной группе женщины были различного возраста, так, от 19-29 лет их число составляло 16 (26,7%), от 30-39 лет – 13 (21,7%), от 40-49 лет – 14 (23,3%), от 50-59 лет – 8 (13,3%), от 60 и более – 9 (15,0%).

При изучении этиологии, приведшей к ХБП 5 стадии, были выявлены следующие особенности (таблица 2).

Таблица 2. – Этиология, приведшая к ХБП 5 стадии

Основной диагноз	Число больных	%
Хронический гломерулонефрит	49	40,83%
Сахарный диабет	25	20,83%
Хронический пиелонефрит	14	11,67%
Аномалии развития почек и мочевыводящей системы	13	10,84%
Мочекаменная болезнь	12	10,0%
Поликистоз почек	7	5,83%
Всего	120	100%

Примечание: % к общему количеству больных

Так, в большинстве случаев причиной ХБП 5 стадии являлись хронический гломерулонефрит, что составляло 49 (40,83%), далее следовал сахарный диабет – 25 (20,83%), хронический пиелонефрит – 14 (11,67%), аномалии развития почек и мочевыводящей системы 13 (10,84%), мочекаменная болезнь – 12 (10,0%) и поликистоз почек – 7 (5,83%), при этом

анализ показывает, что в большинстве случаев характер поражения был аутоиммунным. Для анализа совместимости использовались следующие ключевые параметры: совместимости по HLA-антигенам, количество предшествующих антител PRA, результаты лимфоцитоксического теста, скрининг донор-специфических антител (DSA).

Исследование структуры групп риска у пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью 5 стадии, на основе процента антител (PRA), позволило выявить следующие результаты.

В ретроспективной группе с PRA = 10% количество больных составило 10 (16,7%), с PRA 10-30% – 23 (38,3%), с PRA > 31-80% – 27 (45,0%). В проспективной группе с PRA = 10% количество больных составило 12 (20,0%), с PRA 10-30% – 19 (31,7%), с PRA > 31-80% – 29 (48,33%).

В рамках исследования пациенты были разделены на три группы в зависимости от количества предшествующих антител (PRA). Важно отметить, что у 50 (83,33%) пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии наблюдался предсенсбилизационный фон до трансплантации почки, что может существенно повлиять на результаты трансплантации.

При анализе по количеству родов и перенесённых беременностей у женщин с ХБП 5 стадии были выявлены следующие особенности, которые непосредственно влияли на риск возникновения сенсбилизации у наших исследуемых больных (таблица 3).

Таблица 3. - Роды и беременности у женщин с ХБП 5 стадии (n=120)

Показатель	Количество родов и перенесённых беременностей		
	1-3	4-7	> 8
Количество	34	51	35
Частота встречаемости	28,3%	42,5%	29,2%

Примечание: % к общему количеству больных

При анализе данных о количестве родов и перенесённых беременностей у наших пациентов выявлено, что у 51 (42,5%) пациентки было от 4 до 7

беременностей, у 34 (28,33%) - от 1 до 3 беременностей, и у 35 (29,17%) - более 8 беременностей. Это свидетельствует о наличии предрасполагающих факторов риска сенсбилизации. При анализе числа несовпадений по эпитопам HLA I класса выявлено, что количество несовпадений по 1-5 имелось у 24 (20,0%), 6-10 – 34 (28,4%), от 11-15 – 32 (26,6%) и от 16-20 – 30 (25,0%) (таблица 4).

Таблица 4. – Количество несовпадений по эпитопам HLA I класса (n=120)

Количество несовпадений по эпитопам HLA I класса					
Количество неправильных эпитопов	1-5	6-10	11-15	16-20	Всего
Количество больных	24	34	32	30	120
%	20,0%	28,4%	26,6%	25,0%	100%

Примечание: % к общему количеству больных

При оценке количества несовпадений по эпитопам HLA II класса нами было выявлено, что число несовпадений по 0-3 имелось у 31 (25,83%), от 4 до 16 – 37 (30,84%), от 7-9 – 31 (25,83%) и от 10-12 – 21 (17,5%) (таблица 5).

Таблица 5. – Количество несовпадений по эпитопам HLA II класса

Количество несовпадений по эпитопам HLA II класса					
Количество неправильных эпитопов	0-3	4-6	7-9	10-12	Всего
Количество больных	31	37	31	21	120
%	25,83%	30,84%	25,83%	17,5%	100%

Примечание: % к общему количеству больных

Анализ на количество совпадений по аллелям HLA I класса показал, что совпадений по аллелям от 6/0 было 24 (20,0%), 6/1 – 44 (36,67%), 6/2 – 22 (18,33%), 6/3 – 20 (16,67,0%), 6/4 – 9 (7,5%), 6/5 – 1 (0,83%) (таблица 6).

Таблица 6. – Количество совпадений по аллелям HLA I класса

Количество совпадений по аллелям HLA I класса								
Совпадение по аллелям	6/0	6/1	6/2	6/3	6/4	6/5	6/6	Всего
Количество больных	24	44	22	20	9	1	0	120
В %	20%	36.67%	18,33%	16.67%	7.5%	0.83%	0,0%	100%

Примечание: % к общему количеству больных

При анализе на количество совпадений по аллелям HLA II класса видно, что совпадений по аллелям от 4/0 было 32 (26,67%), 4/1 – 31 (25,83%), 4/2 – 34 (28,33%), 4/3 – 19 (15,83%), 4/4 – 4 (3,3%) (таблица 7).

Таблица 7. – Количество совпадений по аллелям HLA II класса

Количество совпадений по аллелям HLA II класса						
Совпадение по аллелям	4/0	4/1	4/2	4/3	4/4	Всего
Количество больных	32	31	34	19	4	120
В %	26.67%	25,83%	28,33%	15,84%	3.33%	100%

Примечание: % к общему количеству больных

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования были выявлены основные факторы риска развития сенсibilизации к HLA у высокосенсibilизированных женщин с хронической болезнью почек (ХБП). К ним относятся предшествующие трансплантации почки, переливание продуктов крови, а также количество беременностей и родов. Анализ ретроспективной группы показал следующие результаты. Гестозы (нефропатия беременных) наблюдались у 60% (36) женщин. Гипотонические кровотечения, требовавшие переливания крови и её компонентов, отмечались у 30% (18) пациенток. Повторные трансплантации в анамнезе имелись у 10% (6) женщин.

Сенсibilизация к антигенам HLA у женщин может быть связана с несколькими ключевыми факторами, каждый из которых имеет свою основу в иммунной реакции организма.

При изучении общего числа беременностей у пациенток было установлено, что у 17 (28,34%) женщин количество беременностей составляло от 1 до 3, у 32 (53,33%) женщин количество беременностей составляло более 3 и не превышало 7. Ещё у 11 (18,33%) женщин это число составляло от 7 до 10 (рисунок 1)

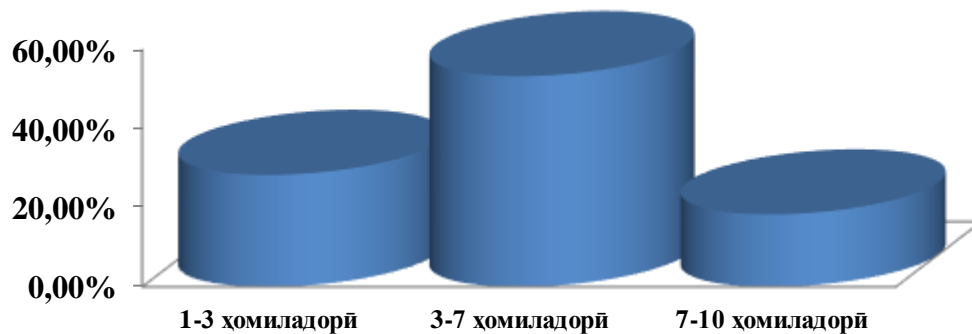


Рисунок 1. Количество беременностей у женщин в группе

Гипотонические кровотечения, сопровождающиеся необходимостью переливания крови, также вносят значительный вклад в сенсбилизацию, так как происходят прямые контакты с антигенами донорских клеток. В нашем исследовании этот фактор отмечен у 30% женщин.

При анализе несовпадений антигенов HLA у реципиентов почки с донором по программе HLA Matchmaker их количество варьировало от 0 до 75,5 для всей группы со средним значением 27,2 (15,8) баллов. У 85% (51) женщин были выявлены баллы в диапазоне от 1 до 52,1. Для каждого несоответствия HLA наблюдался широкий разброс в соответствующих баллах по шкале HLA Matchmaker. Несовпадение HLA привело к среднему баллу по шкале PIRCHE-II 70,0 (49,9). Оценка PIRCHE-II варьировала для всей группы от 0 до 323,9, но у 75% (45) пациентов диапазон составлял от 1,2 до 162,7, что говорит о существующем огромном индивидуальном диапазоне баллов по шкале PIRCHE-II для каждого несоответствия по антигенам HLA. При этом три несоответствия HLA могут привести к нулевому показателю PIRCHE-II. При анализе несовпадений антигенов HLA у реципиентов почки среднее значение баллов, равное 27,2 (15,8), указывает на широкий диапазон несовпадений.

В данной ретроспективной группе 85% (51) женщин имели баллы в диапазоне от 1 до 52,1, что указывало на значительное количество пациентов с умеренным уровнем несовпадений. При рассмотрении распределения эпитопов для HLA I и II классов было видно, что большая часть пациентов имела несовпадения в пределах 1-30 эпитопов. Для HLA I класса 71,7% пациентов (43

из 60) имели от 1 до 30 эпитопов несовпадений, в то время как для HLA II класса этот показатель составил 55% (33 из 60) (таблица 8).

Таблица 8. – Количество несовпадений по баллам HLA I-II класса по программе HLA Matchmaker в ретроспективной группе (n=60)

HLA I класса					
Количество эпитопов	1-15	15-30	30-45	45-60	Всего
Количество больных	22	21	16	1	60
%	36,67%	35,0%	26,67%	1,67%	100%
HLA II класса					
Количество эпитопов	1-15	15-30	30-45	45-60	Всего
Количество больных	21	12	11	16	60
%	35,0%	20,0%	18,33%	26,67%	100%

Примечание: % к общему количеству больных

Анализ несовпадений антигенов HLA и их оценка по программам HLA Matchmaker и PIRCHE-II являются важными инструментами для индивидуализированного подхода, при анализе корреляции в нашем исследовании имелась умеренная прямая корреляция между оценкой PIRCHE-II и оценкой HLA Matchmaker с коэффициентом ранговой корреляции Спирмена 0,75 ($p < 0,001$). В нашем исследовании была выявлена умеренная прямая корреляция. Между оценками по шкале PIRCHE-II и HLA Matchmaker, которое подтвердилось коэффициентом ранговой корреляции Спирмена 0,75 ($p < 0,001$). Данный результат указывает и показывает на то, что оба метода оценки, PIRCHE-II и HLA Matchmaker, обладают сходной предсказательной способностью в отношении выживаемости аллотрансплантата и появления донор-специфических антител.

Оценка по несовпадениям по HLA и шкалам PIRCHE-II имела значимую роль в 5-летней выживаемости почечного трансплантата у

высокосенсибилизированных реципиентов с процентом PRA больше 10%. При этом в анализе по одностороннему риску (1,103 против 1,047; P = 0,006 и 0,008 соответственно) у высокосенсибилизированных реципиентов по сравнению с контрольной группой (рисунок 2).

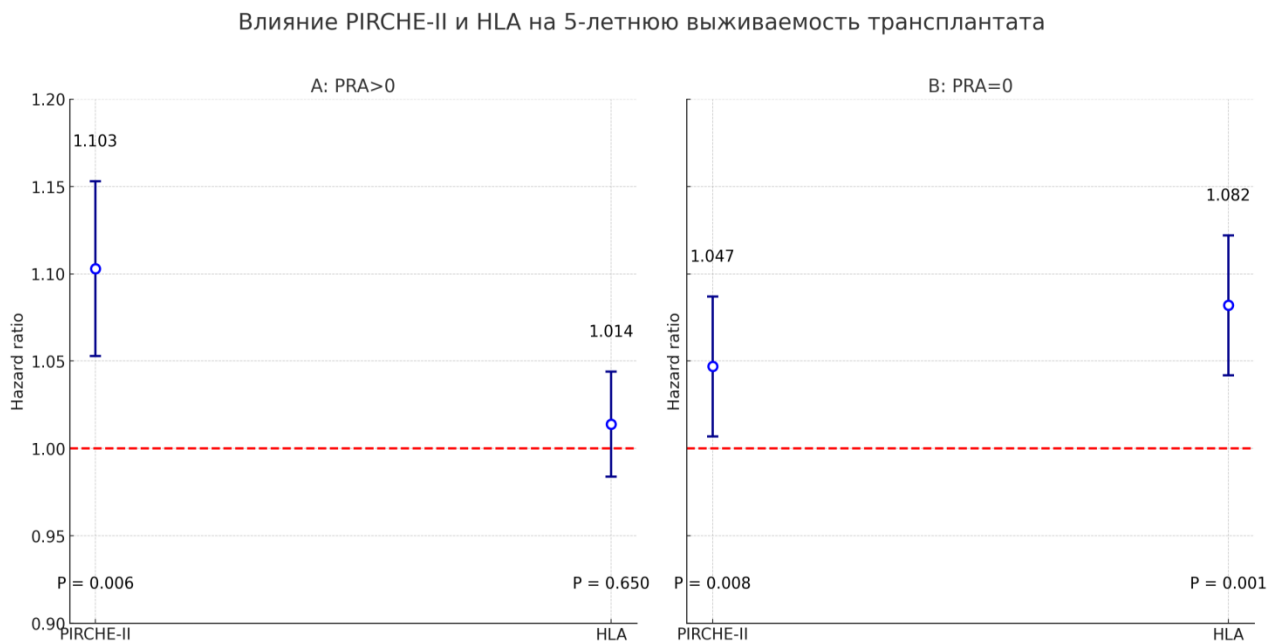


Рисунок 2. - Влияние PIRCHE-II и HLA на 5-летнюю выживаемость трансплантата с учётом смертности в подгруппах реципиентов почечного трансплантата (А) с и (Б) без PRA. Коэффициенты риска $\pm 95\%$ ДИ многомерной регрессии Кокса

У пациентов без чувствительности в сравнение с чувствительными (1,082 и 1,014; P < 0,001 и 0,65 соответственно) значение 1,092 для воздействия PIRCHE-II также превышало значение 1,041 в контрольной группе взрослых, но, вероятно, из-за ограниченного числа случаев этот результат без статистической значимости (P = 0,004 и 0,18 соответственно)

Чтобы проверить, что шкала PIRCHE-II может помочь в выявлении случаев с нагрузкой ЭПММ выше пороговой и низким риском отторжения, мы сравнили частоту появления DSA и развития острого гуморального отторжения после разделения когорты ретроспективной группы из 60 трансплантаций на: высокий ЭПММ/низкий PIRCHE-II и высокий ЭПММ/высокий PIRCHE-II, низкий ЭПММ/высокий PIRCHE-II. Сравнивая группы с низким уровнем

ЭПММ и высоким PIRCHE-II (6-8% для DSA и 4-10% для ABMR) или с высоким уровнем ЭПММ и низким PIRCHE-II (4-10% для DSA и 0-2% для острого отторжения) (таблица 9).

Таблица 9. – Сопоставление частоты развития острого отторжения по шкалам в ретроспективной группе (n=60)

Категории	Частота DSA (%)	Частота ABMR (%)
Высокий ЭПММ/ Высокий PIRCHE-II	12,3-20,3	9-13,5
Низкий ЭПММ/Высокий PIRCHE-II	6-8	4-10
Высокий ЭПММ/Низкий PIRCHE-II	4-10	0-2

Примечание: % развития острого отторжения в зависимости от нагрузки на эплеты и шкалы PIRCHE-II

Мы выявили примерно одинаковую частоту DSA и острого гуморального отторжения в двух категориях: у людей с низким уровнем ЭПММ и PIRCHE-II, а также у людей с высоким уровнем ЭПММ и низким уровнем PIRCHE-II

Учёт данных метода позволяет выделить три группы риска:

Группа с наименьшим риском отторжения: пациенты с нагрузкой ЭПММ ниже порогового значения.

Группа со средним риском отторжения: пациенты с нагрузкой, не соответствующей эплету, но ниже порога отсечки по шкале PIRCHE-II.

Группа с высоким риском развития DSA и ABMR: пациенты с нагрузкой несоответствия эплетов выше порогового значения и оценкой PIRCHE-II выше порогового значения.

Исходя из результатов анализа, рекомендации по подбору донора для трансплантации почки следующие:

Для больных с повышенным риском развития DSA и ABMR требуется особый подход к подбору доноров. К группе высокого риска относятся пациенты, у которых: нагрузка эплетных несоответствий превышает пороговое значение; и оценка по шкале PIRCHE-II превышает пороговое значение. Для

таких пациентов необходимо, по возможности, подбирать доноров с HLA-маркерами, имеющими наименьшую нагрузку эплетов.

Результаты анализа показали, в проспективной группе уровень MFI анти-HLA класса I: перед трансплантацией составлял 6500, антител класса II - 4350. В день трансплантации, уровни MFI для класса I и класса II снизились до 5780 и 3240 соответственно. Через 7 дней после трансплантации, уровни MFI для класса I и класса II продолжали снижаться до 2450 и 1270. Спустя 30 дней, уровни MFI дальше снизились до 1560 для класса I и до 570 для класса II (таблица 10).

Таблица 10. – Динамика MFI анти-HLA антител I и II класса в группах

Группа	MFI до трансплантации		MFI в день трансплантации		MFI 7 дней спустя		MFI через 30 дней	
	I класс	II класс	I класс	II класс	I класс	II класс	I класс	II класс
Ретроспективная (n=60)	I класс	II класс	I класс	II класс	I класс	II класс	I класс	II класс
	6700	4900	5940	3870	3500	1890	5035	3460
Проспективная (n=60)	I класс	II класс	I класс	II класс	I класс	II класс	I класс	II класс
	6500	4350	5780	3240	2450	1270	1560	570
Контрольная (n=30)	I класс	II класс	I класс	II класс	I класс	II класс	I класс	II класс
	670	450	670	450	400	230	600	400

Примечание: динамика MFI анти-HLA антител I и II класса в проспективной группе

Исходя из данных таблицы, можно увидеть, что уровни MFI анти-HLA антител снижаются после трансплантации во всех группах. Однако, ретроспективная и проспективная группы показали большее снижение уровней MFI в сравнение с контрольной. Также, в проспективной группе наблюдаются наиболее низкие уровни MFI через 30 дней.

При этом процентное изменение для ретроспективной группы до трансплантации и MFI в день трансплантации составляло 10.15%, а изменение MFI в день трансплантации и MFI через 7 дней составило 40.74%. Изменение MFI в день трансплантации и MFI через 30 дней было на 15.17% больше.

Результаты сравнительного анализа, ретроспективной и проспективной групп, по частоте отторжений после трансплантации почки позволили нам оценить эффективность применяемых методов и состояние пациентов в разные

временные периоды, так при анализе в ретроспективной группе частота отторжений составила 35,6%, что значительно выше, чем в проспективной группе (12,5%) ($p < 0.05$) соответственно (рисунок 3).

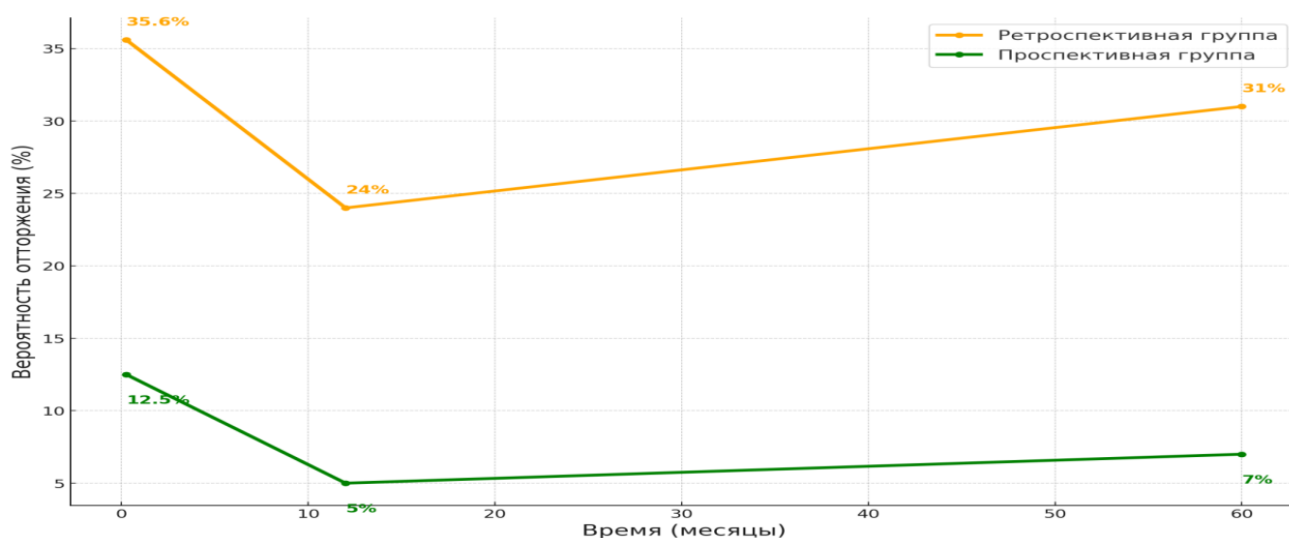


Рисунок 3. – Вероятность развития антител опосредованного отторжения у пациентов ретроспективной и проспективной групп

Анализ обеих групп показал, что шансы возникновения отторжения были самыми высокими в первые 7 суток после трансплантации и постепенно уменьшались со временем.

Потеря почечного трансплантата в 1 месяц после трансплантации у высокосенсибилизированных пациентов ретроспективной группы была выше, чем в проспективной группе, и составляла 10,0% по сравнению с 1,3%, $p < 0,05$ в контрольной.

Через 1 год вероятность отторжения составляла 24% в ретроспективной группе и 5% в проспективной группе, через 5 лет – 31% и 7% соответственно ($p < 0.01$), что подтверждало, что новый метод способен улучшить показатели, долгосрочной выживаемости и предотвратить риск развития острого гуморального отторжения.

Полученные результаты подтверждают, что применение разработанного алгоритма подбора оптимального донора и способа стратификации риска гуморального отторжения при трансплантации почки приводит к снижению частоты отторжений и потерь трансплантата.

Проведенный нами анализ на сравнение выживаемости у высокосенсибилизированных женщин с хронической болезнью почек 5 стадии проспективной группы показал, что в ретроспективной группе, отторжения и потери трансплантата возникали чаще, чем в проспективной группе.

При анализе годичной выживаемости в обеих группах отмечаются сопоставимые результаты, так выживаемость трансплантата остаётся на уровне 100%, но уже к 24 месяцам появляется расхождение, в проспективной группе показатель незначительно снижается до 98%, тогда как в ретроспективной - до 95%. (рисунок 3).

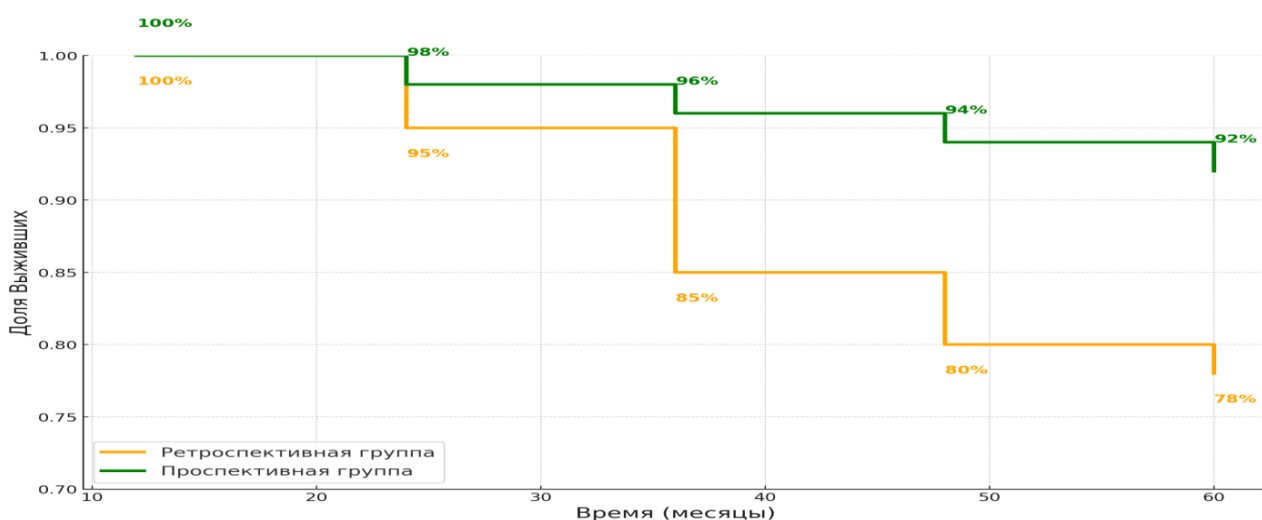


Рисунок 3. – Сравнение кумулятивной выживаемости пациентов ретроспективной группы (синяя линия), проспективной (красная линия)

Анализ продолжительной выживаемости трансплантатов в проспективной группе выявил важность поддержания длительного иммунологического контроля над гуморальным ответом.

Так успешное подавление активности анти-HLA антител свидетельствует не только об эффективности разработанного метода в краткосрочной перспективе, но и обеспечении долговременной защите трансплантата от гуморального иммунитета, что очень важно для сенсибилизированных пациентов, имеющих повышенный риск развития хронического отторжения, который приводит к постепенному ухудшению функции трансплантата и его последующей утрате.

ВЫВОДЫ

1. Проведенный анализ факторов риска подтвердил необходимость в проведение сопоставления по антигенам HLA у высосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии, так как это способствует, разработке более индивидуализированных стратегий иммуносупрессии, а также мониторинга для улучшения выживаемости аллотрансплантатов и снижения риска отторжения и развития донор-специфических антител. [1-А, 3-А, 4-А, 8-А, 15-А].

2. Высокая степень HLA несовместимости по аллелям между донором и реципиентом трансплантата рассматривается один из ключевым фактором риска развития острого гуморального отторжения почечного трансплантата, дополнительные молекулярные маркеры включая аллореактивность и сопоставление по шкале PIRCHE-II, имеют критическое значение для успешной трансплантации и долгосрочного выживания почечного трансплантата. [2 – А, 6 – А, 7 – А, 11 – А, 17-А].

3. Риском развития донор-специфических антител и антитело-ассоциированного отторжения после трансплантации почки является отсутствие соответствия в эплетях и малых фрагментах антигенов. [1-А, 5 – А, 9 – А, 14 – А, 19-А].

4. Сочетанное применение методов анализа гистосовместимости HLA Matchmaker, и PIRCHE-II для оценки аллореактивности даёт значительное преимущество в выявлении пациентов с низким риском отторжения трансплантата по сравнению с использованием каждого метода по отдельности. [5 – А, 9 – А, 10 – А, 12 – А, 16-А].

5. Разработанные методы подбора донора для высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии, улучшили непосредственные результаты трансплантации почки, со снижением показателей гуморального отторжения с 12,0% до 5,0%, [1-А, 6 – А, 10 – А, 13 – А, 18-А].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Для подбора донора почечного трансплантата для женщин с высокой степенью сенсibilизации к HLA важно учитывать предшествующие трансплантации почки, переливание продуктов крови, количество беременностей и родов в анамнезе.

2. При сопоставлении донора высокосенсibilизированного реципиента следует учитывать не только совместимость по HLA аллелям, но также и уровень аллореактивности пациента, но и сопоставление по шкале PIRCHE-II.

3. С целью выявления риска развития острого гуморального отторжения, и появления донор-специфических антител необходимо учитывать количество несовпадающих антигенов II-класса HLA и степень нагрузки по эплетам, так как они имеют большое прогностическое значение.

4. Для идентификации реципиентов низкого риска, разработке протоколов иммуносупрессии, а также при разработке протоколов подбора донора рекомендуем использование комбинированного подхода, с применением программ HLAMatchmaker и PIRCHE-II.

Публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах

[1-А]. Усмонов И.М. Влияние беременности на аллосенсibilизацию у женщин с хронической болезнью почек пятой стадии [Текст] / И.М. Усмонов // Здоровоохранение Таджикистана. – 2022. - № 4 (355). – С. 122-127. ISSN 0514-2415

[2-А]. Усмонов И.М. Факторы риска сенсibilизации и анализ корреляции шкал PIRCHE II, HLA MATCHMAKER по несовпадениям антигенов у реципиентов почки. [Текст] / И.М. Усмонов, М.Н. Джураев, С.С. Исмоилзода, У.А. Достиев, Р.А. Зокиров // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения РТ. – 2022. - № 3. – С. 92-97. ISSN 2414-0252

[3-А]. Усмонов И.М. Эпидемиология острого отторжения почечного трансплантата и факторы риска его развития [Текст] / И.М. Усмонов, У.А.

Достиев // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения РТ. – 2023. - №1. – С. 98-102. ISSN 2414-0252

[4-А]. Усмонов И.М. Результаты подбора оптимального донора и разработанного способа стратификации риска гуморального отторжения у высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии. [Текст] / И.М. Усмонов // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения РТ. – 2023. - № 3. - С. 96-104. ISSN 2414-0252

[5-А]. Усмонов И.М. Стратификации риска у высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии до трансплантации почки [Текст] / И.М. Усмонов, Ш.А.Тошев // Научно-медицинский журнал Симург. – 2023. - № 19 (3). – С. 68-79. ISSN 2707-9562

[6-А]. Усмонов И.М. Прогностическая значимость шкалы PIRCHE II и HLA-несовпадений у высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии после трансплантации почки [Текст] / И.М. Усмонов // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2025. – № 5. – С. 68-79. ISSN 2686-9365

Статьи и тезисы в сборниках конференций

[7-А]. Усмонов И.М. The immunological status in Patients with End-stage chronic renal disease [Text] / И.М. Усмонов, С.С. Исмоилзода, М.М. Саймухиддинов // Experimental and Clinical Transplantation. - 2019. – Volume 19. – P. 19.

[8-А]. Усмонов И.М. Иммунологический статус у больных с хронической болезнью почек 5 стадии [Текст] / И.М. Усмонов, С.С. Исмоилзода // Материалы XIV международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», «Актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине». – Душанбе. – 2019. – С. 177.

[9-А]. Усмонов И.М. Факторы риска сенсибилизации и анализ корреляции шкал PIRCHE II, HLA MATCHMAKER по несовпадениям антигенов у реципиентов почки [Текст] / И.М. Усмонов, У.А. Достиев, Р.А. Зокиров // Материалы 70-ой научно-практической конференции с международным участием «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». «Современная медицина: традиции и инновации». – Душанбе. – 2022. – С. 124-126.

[10-A]. Усмонов И.М. Анализ корреляции шкал PIRCHE II, HLA MATCHMAKER по несовпадениям антигенов у реципиентов почки [Текст] / И.М. Усмонов, У.А. Достиев, Р.А. Зокиров // Материалы XVIII научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», «Наука и инновации в медицине». – Душанбе. – 2023. – С. 239.

[11-A]. Усмонов И.М. Профилактика гуморального отторжения у высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии [Текст] / И.М. Усмонов, У.А. Достиев, И.Н. Сафаров // Материалы 72-ой научно-практической конференции «Новые горизонты в медицинской науке, образовании и практике» с международным участием ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». – Душанбе. – 2024. – С. 178.

[12-A]. Усмонов И.М. Оценка эффективности десенсибилизации у высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии перед трансплантацией почки [Текст] / И.М. Усмонов, У.А. Достиев, И.Н. Сафаров // Материалы 72-ой научно-практической конференции «Новые горизонты в медицинской науке, образовании и практике» с международным участием ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». – Душанбе. – 2024. – С. 179.

[13-A]. Усмонов И.М. Оптимизация диагностики сенсибилизации у женщин с ХБП 5 стадии перед трансплантацией почки [Текст] / И.М. Усмонов, У.А. Достиев, И.Н. Сафаров // Материалы 72-ой научно-практической конференции «Новые горизонты в медицинской науке, образовании и практике» с международным участием ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». – Душанбе. – 2024. – С. 179.

[14-A]. Усмонов И.М. Роль иммуносупрессивной терапии в предотвращении позднего отторжения трансплантата почки у пациентов с ХБП 5 стадии [Текст] / М.М. Саймухиддинов, С.Х. Тагоев, И.М. Усмонов // Материалы республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины и высшего медицинского образования» ГОУ «Хатлонский государственный медицинский университет» посвящённой 30-летию Конституции Республики Таджикистан. – Дангара. – 2024. – С. 130.

[15-A]. Усмонов И.М. Сравнительный анализ результатов трансплантации почки от живых и умерших доноров у пациентов с ХБП 5 стадии [Текст] / М.М. Саймухиддинов, С.Х. Тагоев, И.М. Усмонов // Материалы республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины и высшего медицинского образования» ГОУ «Хатлонский государственный медицинский университет» посвящённой 30-летию Конституции Республики Таджикистан. – Дангара. – 2024. – С. 131.

[16-A]. Усмонов И.М. Сравнительная оценка методов профилактики острого отторжения у пациентов с ХБП 5 стадии после трансплантации [Текст] / М.М. Саймухиддинов, С.Х. Тагоев, И.М. Усмонов // Материалы республиканской научно-практической конференции Актуальные вопросы медицины и высшего медицинского образования ГОУ «Хатлонский государственный медицинский университет» посвящённой 30-летию Конституции Республики Таджикистан. – Дангара. – 2024. – С. 147.

[17-A]. Усмонов И.М. Оптимизация диагностики и профилактики гуморального отторжения у высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии. [Текст] / М.М. Саймухиддинов, С.Х. Тагоев, И.М. Усмонов // Материалы научно-практической конференции «Интеллектуальные технологии в медицинском образовании и науке; инновационные подходы» с международным участием ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». – Душанбе. – 2025. – С. 243.

[18-A]. Усмонов И.М. Оценка осложнений после трансплантации почки у пациентов с различными степенями сенсибилизации к HLA- антигенам. [Текст] / М.М. Саймухиддинов, С.Х. Тагоев, И.М. Усмонов // Материалы научно-практической конференции «Интеллектуальные технологии в медицинском образовании и науке; инновационные подходы» с международным участием ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». – Душанбе. – 2025. – С. 211.

[19-A]. Усмонов И.М. Анализ выживаемости трансплантатов почки у высокосенсибилизированных пациентов с ХБП 5 стадии. [Текст] / М.М. Саймухиддинов, С.Х. Тагоев, И.М. Усмонов // Материалы научно-практической конференции «Интеллектуальные технологии в медицинском образовании и

науке; инновационные подходы» с международным участием ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». – Душанбе. – 2025. – С. 243.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ХБП 5 стадии – хроническая болезнь почек 5 стадии

ЭПММ - эплетный мисматч

ABMR (Antibody-Mediated Rejection) - антитело-опосредованного отторжения

CDC (Complement-Dependent Cytotoxicity) - комплемент-зависимая цитотоксичность

DSA (Donor-Specific Antibodies) – донор-специфические антитела

ELISPOT - высокочувствительный лабораторный метод, используемый для количественной оценки иммунного ответа

ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) - иммуноферментный анализ

HLA (Human Leukocyte Antigen) - антигены лейкоцитов человека

HLA Matchmaker - компьютерная программа (алгоритм) используется в трансплантологии для оценки совместимости донора и реципиента на молекулярном уровне именно на уровне эпитопов

L-SAB (Luminex Single Antigen Bead) - анализ одиночных антигенов на платформе Luminex, позволяющий определять специфичность антител

MFI (Mean Fluorescence Intensity) - средняя интенсивность флуоресценции **PRA** (Panel Reactive Antibody) - панель реактивных антител

PIRCHE II – алгоритм для прогнозирования косвенно распознаваемых эпитопов HLA при трансплантации солидных органов

**МУАССИСАИ ДАВЛАТИИ ТАЪЛИМИИ
«ДОНИШКАДАИ ТАҲСИЛОТИ БАЪДИДИПЛОМИИ КОРМАНДОНИ
СОҲАИ ТАНДУРУСТИИ ҶУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН»**

ВБД 611.611:616.61-089.843



Бо ҳуқуқи дастнавис

УСМОНОВ ИСФАНДИЁР МҶҲСИНҶОНОВИЧ

**ОПТИМИЗАТСИЯИ ТАШҲИС ВА ПЕШГИРИИ РАДКУНИИ ГУМОРАЛӢ
ДАР ЗАНҲОИ ДОРОИ ҲАССОСИЯТИ БАЛАНДИ ГИРИФТОРИ
МАРҲИЛАИ 5-УМИ БЕМОРИИ МУЗМИНИ
ГУРДАҲО ТО ПАЙВАНДСОЗИИ ГУРДА**

АВТОРЕФЕРАТИ

диссертатсия барои дарёфти дараҷаи
илмӣи номзади илмҳои тиббӣ аз рӯйи ихтисоси
3.3.9 – Иммунологияи клиникӣ, аллергология

Душанбе – 2026

Диссертатсия дар кафедраи аллергология ва иммунологияи МДТ «Донишкадаи таҳсилоти баъдидипломии кормандони соҳаи тандурустии Ҷумҳурии Тоҷикистон» иҷро карда шудааст.

Рохбари илмӣ:

Ҷӯраев Муҳаммад Наврӯзович – д.и.т., мудири кафедраи аллергология ва иммунологияи МДТ «Донишкадаи таҳсилоти баъдидипломии кормандони соҳаи тандурустии Ҷумҳурии Тоҷикистон».

Муқарризони расмӣ:

Ҳамдамов Бахтиёр Зарифович – д.и.т., профессор, мудири кафедраи ҷарроҳии факултави ва госпитали, урологии «Донишкадаи давлатии тиббии Бухоро ба номи Абӯалӣ ибни Сино».

Қаюмов Хайриддин Бобохонович – н.и.т., мудири шӯъбаи аллергологияи МД «Маркази тиббии шаҳрии №1 ба номи К.Аҳмедов».

Муассисаи пешбар:

Донишкадаи иммунология ва геномикаи инсонии Академияи илмҳои Ҷумҳурии Ўзбекистон

Ҳимояи диссертатсия «06» июли с. 2026 соати «13:00» дар ҷаласаи шурои диссертатсионии 6D.KOA-106-и МДТ «Донишкадаи таҳсилоти баъдидипломии кормандони соҳаи тандурустии Ҷумҳурии Тоҷикистон» баргузор мегардад. Суроға: 734026, ш. Душанбе, кўчаи И. Сомонӣ 59, <http://ipovszrt.tj> +(992 37) 2503101.

Бо диссертатсия дар китобхонаи МДТ «Донишкадаи таҳсилоти баъдидипломии кормандони соҳаи тандурустии Ҷумҳурии Тоҷикистон» ва сомонаи расмӣ <http://ipovszrt.tj> шинос шудан мумкин аст.

Автореферат « » « » с. 2026 ирсол гардид.

**Котиби илмии
шурои диссертатсионӣ,
номзади илмҳои тиб**



М. Қ. Икромов

МУҚАДДИМА

Мубрамии мавзуи таҳқиқот. Пайвандсозии гурда самараноктарин усули табобати ивазнамоии кори гурдаҳо ҳангоми марҳилаи ниҳоии бемории музмини гурдаҳо боқӣ мемонад. Натиҷаи пайвандсозии гурда то андозае аз рӯи хатари иммунологӣ муайян карда мешавад, ки ин ба ташаккули антителоҳои зидди НЛА ва шиддати вокуниши иммунӣ гуморалӣ асос ёфтааст. Мувофиқи маълумоти Н.В. Боровкова, «Бо вучуди пешрафтҳо дар трансплантология ва фармакологияи муосир, мавҷудияти доруҳои иммуносупрессивии самаранок, таҳияи минбаъдаи протоколҳои табобатӣ барои паст кардани вокуниши системаи иммунӣ ба узвҳои аллогенӣ ва нигоҳ доштани вазифаи муҳофизатӣ бар зидди агентҳои сироятӣ ва омосҳо, аз ҷумла бо назардошти дараҷаи ҳассосияти бемор ба антигенҳои комплекси асосии гистомутобикати донор, зарур аст.» [1, с. 35–41]. Ин мунтазамӣ асосан барои қонини гирифтори марҳилаи 5-уми бемории музмини гурдаҳо (БМГ) аҳамияти клиникӣ махсус дорад: таърихи мураккаби иммунологӣ - ҳомилагӣ ва таваллудҳои қаблӣ, гузаронидани хун - эҳтимолияти ташаккули антителоҳои устувори зидди НЛА-ро ба таври назаррас зиёд мекунад ва дар натиҷа, спектри антигенҳои эҳтимолан номақбули донорҳоро васеъ мекунад [2, с. 35–38; 4, с. 13–19; 26, с. 355-370].

Аҳамияти клиникӣ радқунӣ антителовобаста дар кори В.А. Добронравов таъкид шудааст: «Маълумот ба таври возеҳ нишон медиҳад, ки AMR метавонад як мушкилии маъмул ва ноҳақиқат гирифташуда бошад, ки бо коҳиши функсияи АП ва самаранокии умумии аллотрансплантат алоқаманд аст. Муайянкунӣ ва табобати саривактӣ ин намуди ихтилофи иммунӣ назорати мунтазами иммунологӣ ва морфологиро талаб мекунад» [5, с. 82–89]. Шарҳи систематикӣ Boucquegneau A. ва ҳаммуаллифон нишон дод, ки «антителоҳои фаъолкунандаи комплементи махсуси донорӣ зидди НЛА фаъолияти трансплантатро бадтар ва хатари осеби иммуниро зиёд мекунад ва пешгӯикунандагони мустақили натиҷаҳои номатлуб мебошанд» [17, с. 1–25]. Аҳамияти таъхисӣ саривактӣ тибқи тадқиқотҳои тасдиқ карда мешавад, ки бадшавии босуръати вазифаи трансплантатро ҳангоми мавҷудияти антителоҳои қаблан вучуддошта ё

антителоҳои de novo-и зидди HLA нишон медиҳанд [3, с. 35–45; 9, с. 260–271; 23, с. 691–697; 25, с. 3947].

Чи тавре, ки дар шарҳи Djamali A. ва ҳаммуаллифон таъкид мекунад: «Радкунии антителовобаста яке аз ҳодисаҳои мураккаби клиникӣ дар пайвандсозӣ боқӣ мемонад». Дар ин ҳолат қайд мекунад: «Меъёрҳои муосири таъхиси АВМР, аз ҷумла санҷишҳои функционалӣ ва морфологиро дар бар мегирад» инчунин «усулҳои умедбахши табобатро дар самти таҳрирӣ ҷавоби иммунии гуморалӣ муҳокима мекунанд [21, с. 255–271].

Арзиши маркёрҳои иммунологии ҳуҷайравӣ аз рӯи маълумоти С.В. Зиблева таъкид шудааст: «Нишондиҳандаҳои таркиби субпопулятсионии лимфоситҳо ҳангоми арзёбии хатари дисфунксияи аллотрансплантати гурда арзиши баланди пешгӯикунанда доранд» [5, с. 189–198]. Чи тавре дар таҳқиқоти Crespo E. ва ҳаммуаллифон муайян карда шуд, ки «Истифодаи санҷиши пас аз трансплантатсияи IFN- γ ELISPOT имкон медиҳад, ки беморони дорои хатари баланди радкунии субклиникӣ ва рушди de novo DSA ошкор карда шаванд» [18, с. 201]. Муаллифон таъкид мекунанд, ки «ELISPOT-реактивӣ бо ҳодисаҳои номатлуби иммунологӣ алоқаманд аст», маълумотҳои ба даст омада «аҳамияти санҷишҳои ҳуҷайравиро функционалиро тасдиқ мекунад» [18, с. 201], ки мақсаднок будани ворид кардани онҳоро ба алгоритми мониторинги пас аз пайвандсозӣ дар баробари усулҳои анъанавии серологӣ асоснок менамояд.

Маълумоти муқоисашаванда аз зарурати тафсири интегративии вазъи системаи имунни ретсипиент шаҳодат медиҳанд: «баҳодиҳии бисёрҷузъии ҳолати имуннӣ талаб менамояд, ки омилҳои гуморалӣ ва ҳуҷайравӣ ба ҳисоб гирифта шаванд» [7, с. 110–114].

Чи тавре дар таҳқиқоти Grimaldi V. ва ҳаммуаллифон таъкид мекунанд: «равешҳои муосири табобати беморони гипериммунӣ, аз он ҷумла беҳтарсозии нақшаҳои десенсибилизатсия, назорати воқуниши масуният ва стратегияҳо барои зиёд намудани фаъолияти тӯлонии трансплантатро дар бар мегирад». Дар ин ҳолат таъкид карда мешавад: «алгоритмҳои фардии идоракунии барои

табобати бомувафақи ретсипиентҳои дорои ҳассосияти баланд шартӣ калиди мебошанд [22, с. 1-10].

Масъалаи мутобиқати иммунологӣ дар адабиёт пурра баррасӣ шудааст. П.К. Султонов таъкид мекунад: «Мутобиқати иммунологӣ шартӣ асосии пайвандсозии бомувафақият мебошад, аммо усулҳои муосири арзёбии сенсibiliзатсия рушди минбаъдaro талаб мекунанд» [10, с. 93–98]. Ин хулосаҳо бо таҳқиқотҳои тасдиқ карда мешаванд, ки ба усулҳои арзёбии антителиҳои зидди HLA, санҷишҳои функционалӣ ва меъёрҳои морфологии вокуниши иммунии пайвандсозӣ бахшида шудаанд [11, с. 125–130; 12, с. 234; 28, с. 12445].

Дар Тоҷикистон мушкилоти ҳассосият хусусияти хос дорад. У. А. Достиев ишора мекунад ки: «дар қисми зиёди беморони гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ вайроншавии назарраси иммунологӣ ошкор карда мешавад, ки муносибати фардӣ талаб мекунад [6, с. 286–292]. М.Ш. Хубутия таъкид мекунад: «Омезиши омилҳои иммунологӣ ва клиникӣ фаъолияти трансплантатро муайян мекунанд». Таҳқиқоти ӯ инчунин таъсири профили иммунологии аслиро ба хатари вайроншавии барвақти вазифаи трансплантат нишон медиҳад [14, с. 130–140].

Тавре ки дар таҳқиқот қайд шудааст: «дар даҳсолаи охир, чорӣ намудани технологияи Luminex Single Antigen Bead (L-SAB), ки ба истифодаи молекулаҳои рекомбинантии HLA асос ёфтааст, дар микросфераҳо адсорбсия шудаанд имкони назарраси афзоиш додани ҳассосияти ошкоркунӣ ва тавсифи антителиҳои зидди HLA дар муқоиса бо усулҳои CDC ва ELISAро дорост» [24, с. 3907–3918]. Агар усули CDC танҳо равишҳои функционалии муҳимро бо фаъолшавии комплемент сабт кунад, L-SAB имкон медиҳад, ки профили антителиҳо ро то ба аллелҳои алоҳидаи HLA мушаххас кунад.

Дар асл аллакай суҳан оиди «мавҷуд будан ё набудани» антителиҳо намеравад.

Суҳан оиди нозуқиҳои тасвири иммунологӣ меравад. Имконият дорад, ки дар як вақт баҳодиҳии реактивиро тақрибан ба сад аллелҳои HLA синфи I ва ҳамин миқдор ба синфи II, бо миқдори нишондиҳандаи MFI тафсир намояд [13, с. 51–59; 29, с. 507–515].

Чузъҳои ишорашуда дар маҷмӯъ баррасӣ шуда, профили иммунологии инфиродиро барои беморон ташкил менамояд ва ба хатари оризаҳои иммунологӣ таъсири мустақим доранд. Ин зарурати таҳияи алгоритмҳои дақиқтарӣ ташхисию-пешгӯйикунанда ва пешгирикунандаро барои ин категорияи беморон асоснок менамояд.

Дарачаи коркарди илмии проблемаи мавриди омӯзиш. Оризаҳои иммунологӣ ҳангоми трансплантатсияи гурда яке аз мураккабтарин мушкилоти амалияи клиникий муосир боқӣ мемонад. Бо вучуди пешрафти намоён дар трансплантология ва иммуносупрессия, натиҷаи трансплантатсияро дар марҳилаҳои аввал ва ҳам дар марҳилаҳои дур, маҳз воқуниши иммунии ретсипиент муайян мекунад. Дар ин замина антителоҳо ба комплекси асосии гистомутобиқатӣ (HLA), ки бо хатари зиёди кандашавии трансплантат алоқаманданд вазифаи муҳимро иҷро мекунанд. Нақши онро баҳодиҳии қардан душвор аст: маҳзо онҳо самти аксуламали аллоимуниро муайян мекунанд. Номутобиқатии бо антигенҳои HLA яке аз омилҳои асосии хатари радшавӣ ҳисобида мешавад. [18, с. 975–976]. Аммо, дар амал, ҳама чиз он қадар равшан нестанд. Ҳатто ҳангоми мутобиқати нисбатан мусоид, оризаҳои иммунологиро пурра инкор қардан мумкин нест, ки ин мураккабӣ ва хусусияти бисёрҷузъии воқуниши иммуниро таъкид мекунад. Дар солҳои охир, тағйироти назаррас дар самти омӯзиши антителоҳои махсуси донор ба назар мерасад. Ин тасодуфӣ нест. Мавҷуд будани онҳо, бахусус дар давраи пеш аз трансплантатсия, бештар бо пешгӯии номусоид алоқаманд мекунанд. Ғайр аз ин, на танҳо мавҷудияти антителоҳо, балки хусусиятҳои онҳо дар тӯли вақт - динамика, устуворӣ ва сатҳашон муҳим аст. Ин параметрҳо метавонанд ба хатари радшавӣ таъсири назаррас расонанд. [4, с. 13–19; 16, с. 202–213].

Усулҳои ошкоркунӣ тавачҷӯҳи махсусро ба худ ҷалб мекунанд. Технологияҳои муосир, ба монанди таҳлилҳои solid-phase assays, имкон доданд, ки сатҳи комилан нави ташхис ба даст оварда шавад. Яққоя бо ин як мушкили нав миён омад: чӣ гуна дуруст шарҳ додани маълумоти бадастовардашуда. На

ҳама антителиҳои ошкоршуда аз ҷиҳати клиникӣ аҳамияти калон доранд ва ин масъала баҳсбарангез боқӣ мемонад. Вақте ки сухан дар бораи беморони ҳассос меравад, вазъият боз ҳам мураккабтар мешавад. Дар ин ҷо маҷмӯи пурраи омилҳо нақш мебозад. Гузаронидани хун, трансплантатсияи қаблӣ ва ҳомиладорӣ якҷоя ба ташаккули «хотира»-и иммунологӣ мусоидат мекунад. Саҳми ҳомиладорӣ махсусан назаррас аст: он метавонад воқуниши устувор ва хеле хашмгини аллоимуниро ба вуҷуд оварад. [15, с. 425–429; 27, с. 1059–1067].

Маҳз ба ҳамин хотир занони гирифтори бемории музмини гурдаҳо марҳилаи 5 таваҷҷӯҳи хоса доранд. Дар онҳо сатҳи баланди ҳассосият дида мешавад, ки ин маънои хатари баланди пайдошавии оризаҳоро дорад. Ба ғайр аз ин, интиҳоби донор дар чунин ҳолатҳо хеле душвортар мегардад. Қайд кардан бамаврид аст, ки мавҷудияти антителиҳои қаблан вуҷуддоштаи зидди НЛА мустақиман бо натиҷаи трансплантатсия алоқаманд аст. Инро як қатор мушоҳидаҳои клиникӣ тасдиқ мекунад: ҳар қадар сатҳи ҳассосият баландтар бошад, хатари радшавӣ ҳамон қадар баландтар аст ва пешгӯӣи фаъолияти дарозмуддати бадтар мешавад. Аз нуқтаи назари амалӣ, радкунии антителиҳо вобаста мушкилоти зиёдро пеш меорад. Хеле зуд инкишоф меёбад ва аксар вақт боиси вайроншавии фаъолияти трансплантат мегардад. Ин ба фаъолшавии иммунитетии гуморалӣ ва баъдан осеб дидани эндотелияи рағҳо асос ёфтааст. Системаи комплемент нақши иловагӣ мебозад ва воқуниши илтиҳобиро зиёд мекунад. [5, с. 82–89; 21, с. 255–271].

Кӯшишҳо барои назорати ин раванд муддати тӯлонӣ идома доранд. Плазмаферез, иммуноглобулинҳои дохиливаридӣ ва нақшаҳои гуногуни иммуносупрессивӣ истифода мешаванд. Дар баъзе ҳолатҳо натиҷаҳои насаррас ба даст оварда шудаанд. Аммо, дар маҷмӯъ, натиҷаҳо доимӣ нестанд ва то ҳол равишҳои ягона вуҷуд надоранд [20, с. 2332–2335].

Як нуқтаи муҳими дигар ба ин илова карда мешавад. Беморони гирифтори бемории музмини гурдаҳо дар марҳилаи терминалӣ аз аввал вазъи иммунии тағйирёфта доранд. Уремия ба вазифаҳои ҳуҷайраҳои иммунӣ таъсир мерасонад,

таъсири мутақобилаи онҳоро ҳалалдор мекунад ва реактивияти баданро тағйир медиҳад. Бешубҳа ҳамаи ин дар давраи баъди трансплантатсия зоҳир мешавад.

Аз ин рӯ, омӯзиши минбаъдаи механизмҳои сенсбилизатсия, воқуниши иммунии гуморалӣ ва аҳамияти клиникӣ онҳо на танҳо муҳим, балки зарурӣ ба назар мерасад.

Робитаи таҳқиқот бо барномаҳо (лоиҳаҳо), мавзӯи илмӣ. Рисолаи мазкур дар асоси мавзӯи илмӣ Маркази миллии илмӣ пайвандсозии узвҳо ва бофтаҳои инсонӣ Вазорати тандурустӣ ва ҳифзи иҷтимоии аҳолии Ҷумҳурии Тоҷикистон «Пайвандсозии узвҳо ва бофтаҳои инсон дар шароити Ҷумҳурии Тоҷикистон (таҳқиқотҳои клиникӣ ва таҷрибавӣ)» анҷом дода шудааст (рақами бақайдгирии давлатӣ: 0110TJ551).

ТАВСИФИ УМУМИИ ТАҲҚИҚОТ

Мақсади таҳқиқот: Беҳтар кардани натиҷаҳои пайвандсозии гурда дар занони дорои ҳассосияти баланди гирифтори марҳилаи 5-уми бемории музмини гурдаҳо тавассути ташхис ва интихоби донори оптималӣ.

Вазифаҳои таҳқиқот:

1. Омӯختан ва муайян намудани омилҳои хавфи ба рушди ҳассосият таъсиркунанда дар занони гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ.

2. Дар асоси омилҳои муайяншуда таҳия намудани усулҳои интихоби донори оптималӣ барои занони дорои ҳассосияти баланди гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ.

3. Таҳия ва татбиқи тарзи табақабандии хавфи радкунии шадиди гуморалии трансплантати гурда дар занони дорои ҳассосияти баланди гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ.

4. Баҳодиҳии натиҷаҳои кӯтоҳмуддат, миёна ва дури алгоритми интихоби донори оптималӣ ва усули таҳияшудаи табақабандии хавфи радкунии гуморалӣ дар занони дорои ҳассосияти баланди гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ.

Объекти таҳқиқот. 120 занони бемори гирифтори марҳилаи 5-уми бемории музмини гурдаҳо, ки ҳассосияти баланд ва хатари радкунии шадиди

гуморалӣ доранд, объекти таҳқиқот буданд. Онҳо ба 2 гурӯҳ тақсим карда шуданд: ретроспективӣ (n=60) ва проспективӣ (n=60).

Иловатан гурӯҳи назоратӣ аз 30 бемор, ки хатари иммунологӣ ва нишонаҳои ҳассосият надоштанд, ташкил карда шуд. Гурӯҳи назоратӣ танҳо барои муайян кардани арзишҳои истинодии иммунологӣ ва параметрҳои клиникӣ истифода шуд ва ба таҳлили муқоисавии омории гурӯҳҳои таҳқиқотӣ дохил карда нашуд, зеро он ба гурӯҳи мақсадноки ретсипиентҳои ҳассосияти баланддошта дохил намешуд.

Мавзӯи таҳқиқот. Муайян кардани омилҳои хавфе, ки ба рушди сенсбилизатсия дар занони гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ таъсир мерасонанд. Таҳлили хусусиятҳои асосии HLA ва параметрҳои иловагӣ, аз қабили аллореактивӣ ва ҳолҳои PIRCHE-II-ро дар бар мегирад. Баҳодиҳии натиҷаҳои кӯтоҳмуддат, миёна ва дури усулҳои таҳияшудаи интихоби донорҳо ва табақабандии хатари радкунии гуморалӣ дар занони дорои ҳассосияти баланди гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ

Навгонии илмӣ таҳқиқот. Бори аввал таҳлили системавии омилҳои ба рушди ҳассосият таъсиркунанда дар занони гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ гузаронида шуд. Навгонӣ дар он аст, ки бо як равиши маҷмӯӣ омилҳои зерин, аз ҷумла пайвандсозии қаблӣ, гузаронидани маҳсулоти хун, шумораи ҳомилашавиҳо ва таваллудҳо муайян ва таҳлил карда шуд.

Дар асоси омилҳои муайяншуда усулҳои инноватсионии интихоби донори оптималӣ барои занони дорои ҳассосияти баланди гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ таҳия шудаанд, на танҳо хусусиятҳои асосии HLA, балки параметрҳои иловагӣ ба монанди аллореактивӣ ва миқоси PIRCHE-II ба назар гирифта шудаанд.

Усули муосири табақабандии хатари кандашавии шадиди трансплантати гурда дар занони дорои ҳассосияти баланди гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ пешниҳод шудааст, ин усул ба таҳлили номувофиқатии дараҷаи сарбории эплетҳо ва муайян кардани шумораи пептидҳои аллогении номувофиқ, ки аз ҷониби антигенҳои синфи II-юми HLA намояндагӣ мешаванд, асос ёфтааст.

Баҳодихии натиҷаҳои кӯтоҳмуддат ва миёна-дур-мӯҳлати истифодаи усулҳои таҳияшуда барои интихоби донорҳо ва табақабандии хатари радкунии гуморалӣ дар занони дорои ҳассосияти баланди гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ, ки самаранокии истифодаи клиникаи онҳоро дар беҳтар кардани натиҷаҳои трансплантатсияи гурда нишон дод.

Аҳамияти назариявӣ ва илмию амалии таҳқиқот. Ин барои мониторинги дақиқтар ва пешгирии саривактии мушкилоти иммунологӣ дар марҳилаҳои аввали пас аз трансплантатсия замина фароҳам меорад.

Усулҳои таҳияшудаи интихоби донорҳо барои занони дорои ҳассосияти баланди гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ ба беҳбудии назаррас ва натиҷаҳои бевоситаи пайванди гурда оварда мерасонанд, ки басомади радкунии гуморалиро аз 12,0% то 5,0% коҳиш медиҳанд. Маълумоти бадастомада аҳамияти амалӣ доранд ва метавонанд барои беҳтар кардани алгоритмҳои интихоби донорҳо, коҳиш додани сатҳи ҳассосият ва баланд бардоштани самаранокии трансплантатсия дар ин гурӯҳи клиникӣ истифода шаванд.

Нуктаҳои ба ҷимоя пешниҳодшаванда.

1. Омӯхта шудааст, ки омилҳои асосии хавфи инкишофи ҳассосият ба антигенҳои HLA дар занони дорои ҳассосияти баланд ин трансплантатсияи гурдаи қаблӣ, гузаронидани хун, инчунин таърихи репродуктивӣ (шумораи ҳомилагӣ ва таваллудҳо) мебошанд. Стимулятсияи такрорӣ аллоиммунӣ, ки ба ташаккул ва давомнокии ҳосилшавии антителоҳои хоси донор оварда мерасонад, арзиши онҳоро муайян мекунад.

2. Муқаррар карда шудааст, ки дараҷаи номувофиқатии HLA байни донор ва ретсипиент яке аз пешхабари муҳими хатари иммунологӣ мебошад. Дар ҳамин ҳолат истифодаи воситаҳои иловагии табақабандӣ - таҳлили эплетҳо (HLA Matchmaker) ва ҳисоб тибқи шкалаи PIRCHE-II имкон медиҳад, ки эҳтимолияти ташаккули DSA ва рушди радкунии антителовобаста (ABMR) дақиқтар пешгӯӣ карда шавад.

3. Исбот карда шуд, ки истифодаи якҷояи алгоритмҳои HLA Matchmaker ва PIRCHE-II дар интихоби донорҳо дар занони дорои ҳассосияти баланди

гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ баҳодиҳии дақиқтари хатари иммунологиро афзоиш медиҳад ва ба беҳтар шудани натиҷаҳои бевоситаи трансплантатсияи гурда, аз ҷумла коҳиши басомадҳои радкунии гуморалӣ аз 12.0% то 5.0% мусоидат мекунад.

Дарачаи эътимоднокии натиҷаҳо. Таҳқиқоти гузаронидашуда таҳлили 120 бемориро дар бар мегирад, ки дар онҳо бо истифода аз усулҳои дақиқи лабораторӣ ва коркарди маълумоти омӯрӣ пайвандсозии гурда гузаронида шудааст. Натиҷаҳои ба даст омада ва усулҳои таҳияшуда ҳамчун усулҳои таъобат ва омода кардани беморон барои пайвандсозии гурда ва ғадуди зери меъда дар Маркази миллии илмӣ пайвандсозии узвҳо ва бофтаҳои инсон истифода мешаванд. Инчунин бомуваффақият ба раванди таълим дар кафедраҳои иммунология ва аллергологияи Муассисаи давлатии таълимии Донишкадаи таҳсилоти баъдидипломии кормандони соҳаи тандурустии Ҷумҳурии Тоҷикистон ва кафедраи ҷарроҳии инноватсионӣ ва трансплантологияи Муассисаи давлатии таълимии Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино ворид карда шудаанд.

Мутобиқати диссертатсия ба шиносномаи ихтисоси илмӣ. Таҳқиқоти диссертатсионӣ тибқи шиносномаи КОА назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон аз рӯйи ихтисоси 3.3.9 –Иммунологияи клиникӣ ва аллергология: 3.2. - Омӯзиши патогенези бемориҳои бо иммунитет алоқамандбуда (ҳолатҳои норасоии масуният, бемориҳои аллергикӣ ва аутоиммунӣ); зербанди 3.3. Коркард ва такмили усулҳои ташхис, таъобат ва пешгирии равандҳои аллергикӣ ва иммунопатологӣ; 3.8. Таҳияи усулҳои нави ташхис ва мониторинги аксуламалҳои аллергикӣ ва иммунӣ бо истифода аз биомаркерҳо ва технологияҳои муосири биохимиявӣ, молекулавӣ-генетикӣ ва таълимӣ. Истифодаи маълумоти бадастомада барои интихоби фардии равиши таъобат ва идоракунии беморон дар амалияи клиникӣ.

Саҳми шахсии довталаби дарёфти дарачаи илмӣ дар таҳқиқот. Муаллиф беморонро муоина карда, хуччатҳои тиббиро пур кард ва барои ҳар як бемор бланкаҳои алоҳида тартиб дод. Илова бар ин, ӯ дар раванди таъобат

фаълоне ширкат намуд, оид ба усулҳои нави иммуносупрессия кор кард. Коркарди оморӣ ва таҳлили натиҷаҳо аз ҷониби муаллиф мустақилона анҷом дода шудааст. Ҷустуҷӯ ва таҳлили маълумотро аз адабиёти русӣ ва хориҷӣ бо мақсади арзёбии аҳамияти мавзӯ, ошкор кардани масъалаҳои мушкилот ва муайян кардани роҳҳои ҳалли онҳоро мустақилона анҷом додааст.

Тасвир ва амалисозии натиҷаҳои диссертатсия. Натиҷаи таҳқиқот дар доираи ин диссертатсия анҷомёфта дар якҷанд чорабинӣ, аз ҷумла XIV конфронси байналмилалӣ илмию амалии олимони ҷавон ва донишҷӯёни МДТ «ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино», Душанбе 2019; ҷаласаи 3-юми муштаракӣ Ҷамъияти трансплантологони Туркия, Тошканд 2019; 70-умин конфронси илмию амалӣ бо иштироки давлатҳои дигар «Тибби муосир: анъанаҳо ва инноватсия»-и МДТ «ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино», Душанбе 2022; Конфронси XVIII илмию амалии олимони ҷавон ва донишҷӯёни МДТ «ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино», Душанбе 2023; Конфронси 72-юми илмию амалӣ, бахшида ба 85-солагии МДТ «ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино», Душанбе 2024; Конфронси илмию амалии ҷумҳуриявӣ МДТ «ДДТХ» (V-солоне), бахшида ба 30-солагии Конститутсияи Ҷумҳурии Тоҷикистон, Данғара 2024; Конфронси илмию амалӣ бо иштироки байналмилалӣ, МДТ «ДДТТ ба номи Абуалӣ Сино», Душанбе 2025, инчунин дар шурои байникафедравӣ проблемаву экспертии фанҳои терапевти ва ҷамъиятшиносии МДТ «Донишкадаи таҳсилоти баъдидипломии кормандони соҳаи тандурустӣ» Ҷумҳурии Тоҷикистон 2025, протоколи ҷаласаи № 3/1 гузориш ва баррасӣ шудааст.

Интишори натиҷаҳои диссертатсия. Дар асоси маводи рисола 19 мақолаи илмӣ, аз ҷумла 6 мақола дар маҷаллаҳои илмӣ тақризшаванда, ки ба феҳристи тавсияшудаи ҚОА назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон дохил мешаванд, нашр шудааст.

Ҳаҷм ва сохтори диссертатсия. Қори илмӣ дар 156 саҳифа таълиф шуда, аз муқаддима, тавсифи умумӣ қор, шарҳи адабиёт, боби тавсифи мавод ва усулҳои таҳқиқот, се боби натиҷаҳои худӣ таҳқиқот, шарҳи натиҷаҳои таҳқиқот, хулосаҳо, тавсияҳо оид ба истифодаи амалии натиҷаҳои тадқиқот ва

рӯйхати адабиёти истифодашуда иборат аст. Рӯйхати адабиёт 208 манбаъ, аз ҷумла 28 адад аз муаллифони ватанӣ ва 180 адад аз муаллифони хориҷиро дар бар мегирад. Рисола бо 8 расм ва 17 ҷадвал шарҳ ёфтааст.

МУНДАРИҶАИ ҚОР

Мавод ва усулҳои таҳқиқот. Ин таҳқиқот дар МД «Маркази миллии илмӣ пайвандсозии узва ва бофтаҳои инсон» анҷом дода шудааст. Таҳқиқот бо истифода аз тарҳи таҳлили когортӣ ретроспективӣ-проспективӣ гузаронида шуд ва 120 беморони ҳассоси гирифтори марҳилаи 5-уми бемории музмини гурдаҳоро дар бар гирифт. Ҳамаи беморони ҳассос вобаста ба давраи мушоҳида ба ду гурӯҳ тақсим карда шуданд: гурӯҳи ретроспективӣ (n=60) ва гурӯҳи проспективӣ (n=60).

Гурӯҳи назоратӣ (n=30), ки аз беморони бе хатари иммунологӣ иборат буд, танҳо барои муайян кардани нишондиҳандаҳои муқаррарӣ (асосӣ) иммунологӣ истифода шуд. Ин гурӯҳ ба муқоисаи омории хусусиятҳои гурӯҳҳои таҳқиқотӣ дохил карда нашуд, зеро он қисми мақсадноки популятсияи беморони ҳассос ба ҳисоб намерафт ва объекти таҳлили хатари иммунологии антителовобаста набуд.

Ҳангоми тақсими беморон аз рӯи синну сол дар гурӯҳи ретроспективӣ занони синну соли гуногун буданд, 19-29-сола 18 (30,0%), аз 30-39 сола -13 (21,7%), аз 40-49-сола 12 (20,0%), аз 50-59-сола 8 (13,3%), аз 60 боло 9 нафар (15,0%) (ҷадвали 1).

Ҷадвали 1. - Тақсими беморони дорои марҳилаи 5-уми бемории музмини гурдаҳо аз рӯи синну сол дар гурӯҳҳо (n=120)

Синну сол (дар сол)	Гурӯҳи ретроспективӣ (n=60)	Гурӯҳи проспективӣ (n=60)	p
19-29	18 (30,0%)	16 (26,7%)	>0,05
30-39	13(21,7%)	13 (21,7%)	>0,05
40-49	12(20,0%)	14 (23,3%)	>0,05
50-59	8(13,3%)	8 (13,3%)	>0,05*
60 ва аз 60 боло	9(15,0%)	9 (15,0%)	>0,05*

Эзоҳ: p – аҳамияти омории фарқияти нишондиҳандаҳо байни гурӯҳҳо (мувофиқи меъёри χ^2 , * бо ислоҳи Йейтс)

Дар гурӯҳи проспективӣ занон синну соли гуногун доштанд, 19-29-сола шумораи онҳо 16 (26,67%), 30- 39-сола 13 (21,67%), 40-49-сола 14 (23,33%), 50 - 59-сола 8 (13,33%), 60 сола ва боло аз он 9 нафар (15,0%)-ро ташкил медоданд.

Ҳангоми омӯзиши сабаҳое, ки ба марҳилаи 5-уми БМГ овардаанд, хусусиятҳои зерин ошкор карда шуданд (ҷадвали 2).

Ҷадвали 2.-Сабабҳои, ки ба БМГ марҳилаи 5-ум овардаанд

Ташхиси асосӣ	Миқдори беморон	%
Гломерулонефрити музмин	49	40,83%
Диабети қанд	25	20,83%
Пиелонефрити музмин	14	11,67%
Аномалияи инкишофи гурда ва роҳҳои пешобгузар	13	10,84%
Бемории санги гурдаҳо	12	10,0%
Поликистози гурдаҳо	7	5,83%
Ҳамагӣ	120	100%

Эзоҳ: % бо миқдори умумии беморон.

Ҳамин тавр, дар аксари ҳолатҳо сабаби БМГ марҳилаи 5-ум гломерулонефрити музмин буд, ки 49 (40,83%), баъдан диабет қанд 25 (20,83%), пиелонефрити музмин 14 (11,67%), аномалияҳои инкишофи гурда ва роҳҳои пешобгузар 13 (10,84%), бемории санги гурдаҳо 12 (10,0%) ва поликистози гурдаҳо 7 ҳолатро ташкил додаанд (5,83%), таҳлил нишон медиҳад, ки дар аксари ҳолатҳо хусусияти осеб аутоиммунӣ буд. Параметрҳои асосии зерин барои таҳлили мутобиқат истифода шуданд: мутобиқати антигенҳои HLA, миқдори антителоҳои қаблан мавҷудбуда PRA, тести лимфоситотоксикӣ (CDC) ва скрининги антителоҳои махсуси донор (DSA).

Омӯзиши сохтори гурӯҳҳои хавф дар беморони гирифтори марҳилаи 5-уми бемории музмини гурдаҳо дар асоси фоизи антителоҳо (PRA), натиҷаҳои зеринро ошкор карданд.

Дар гурӯҳи ретроспективӣ бо PRA = 10% шумораи беморон 10 (16,7%), бо PRA 10%-30% - 23 (38,3%), бо PRA > 31% - 80% - 27 (45,0%) - ро ташкил медоданд.

Дар гурӯҳи проспективӣ бо PRA = 10% шумораи беморон 12 (20,0%) ва бо PRA 10% - 30% - 19 (31,7%), бо PRA > 31% - 80% - 29 (48,3%)-ро ташкил медоданд.

Дар доираи таҳқиқот бо назардошти шумораи антителоҳои қаблан мавҷудбуда (PRA) беморонро ба 3 гурӯҳ тақсим намудем. Қайд кардан бо маврид аст, дар 50 (83, 33%) – и беморони гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ пеш аз пайвандсози гурда заминаи ҳассосиятӣ ба назар мерасанд, ки ин минбаъд ба натиҷаҳои пайвандсозӣ таъсир мерасонад.

Ҳангоми таҳлили микдорӣ таваллудҳо ва ҳомилагҳо дар занони гирифтори БМГ марҳилаи 5 хусусиятҳои зерин муайян карда шуданд, ки мустақиман ба хатари ҳосилшавии ҳассосият дар беморони мо таъсир мерасонанд (ҷадвали 3).

Ҷадвали 3. - Таваллуд ва ҳомиладорӣ дар занони гирифтори БМГ марҳилаи 5 (n=120)

Нишондод	Микдорӣ таваллудҳо ва ҳомилагҳо		
	1-3	4-7	> 8
Микдор	1-3	4-7	> 8
Басомади вохурӣ	34	51	35
В %	28,3%	42,5%	29,2%

Эзоҳ: % бо микдори беморон.

Ҳангоми таҳлили маълумотҳо дар бораи шумораи таваллудҳо ва ҳомилагӣ дар беморон муайян кардем, ки 51 бемор (42,5%) аз 4 то 7 ҳомилагӣ, 34 нафар (28,33%) аз 1 то 3 ҳомилагӣ ва 35 нафар (29,17%) аз 8 ҳомилагӣ зиёдтар доштаанд. Ин аз мавҷудияти омилҳои пешгуйикунандаи хавф ба ҳассосият шаҳодат медиҳад.

Ҳангоми таҳлили шумораи номувофиқатиҳо барои эпитопҳои синфи I HLA, муайян кардем, ки номувофиқатиҳо барои 1-5 дар 24 (20,0%), аз 6 то 10 -34 (28,4%), аз 11-15 - 32 (26,6%) ва аз 16-20 - 30 (25,0%) мавҷуд буд (ҷадвали 4).

Чадвали 4. - Шумораи номувофиқатӣ аз рӯи эпитопҳои HLA синфи I (n=120)

Шумораи номувофиқатӣ аз рӯи эпитопҳои HLA синфи I					
Шумораи эпитопҳои нодуруст	1-5	6-10	11-15	16-20	Ҷамағӣ
Миқдори беморон	24	34	32	30	120
%	20,0%	28,4%	26,67%	25,0%	100%

Эзоҳ: % бо миқдори беморон.

Ҳангоми баҳодихии шумораи номувофиқатӣ аз рӯи эпитопҳои HLA синфи II муайян карда шуд, ки шумораи номувофиқатиҳо аз 0 то 3 дар -31 (25,83), аз 4 то 16 -37 (30,83%), аз 7 то 9 -31 (25,83%) ва аз 10 то 12-21 (17,5%)-ро ташкил медиҳанд (чадвали 5).

Чадвали 5. - Шумораи номувофиқатӣ аз рӯи эпитопҳои HLA синфи II

Шумораи номувофиқатӣ аз рӯи эпитопҳои HLA синфи II					
Шумораи эпитопҳои нодуруст	0-3	4-6	7-9	10-12	Ҷамағӣ
Миқдори беморон	31	37	31	21	120
%	25,83%	30,83%	25,83%	17,5%	100%

Эзоҳ: % бо миқдори беморон.

Таҳлили шумораи мувофиқатии аллелҳои HLA синфи I нишон дод, ки аллелҳои 6/0-24 (20,0%), 6/1-44 (36,67%), 6/2-22 (18,33%), 6/3 - 20 (16,67,0%), 6/4- 9 (7,5%), 6/5-1 (0,83%) мувофиқатӣ доранд (чадвали 5).

Чадвали 6. - Шумораи мувофиқатии аллелҳои HLA синфи I

Шумораи мувофиқатии аллелҳои HLA синфи I								
Мувофиқатӣ бо аллелҳо	6/0	6/1	6/2	6/3	6/4	6/5	6/6	Ҷамағӣ
Миқдори беморон	24	44	22	20	9	1	0	120
%	20%	36,67%	18,33%	16,67%	7,5%	0,83%	0,0%	100%

Эзоҳ: % бо миқдори беморон.

Ҳангоми таҳлили шумораи мувофиқатӣ аз рӯи аллелҳои HLA синфи II мувофиқатии зерин дида мешавад: аллелҳои аз 4/0 32 (26,67), 4/1-31 (25,83%), 4/2- 34 (28,33%), 4/3- 19 (15,83%), 4/4- 4 (3,3 %) (чадвали 6).

Чадвали 7. - Шумораи мувофиқатӣ аз рӯи аллелҳои HLA синфи II

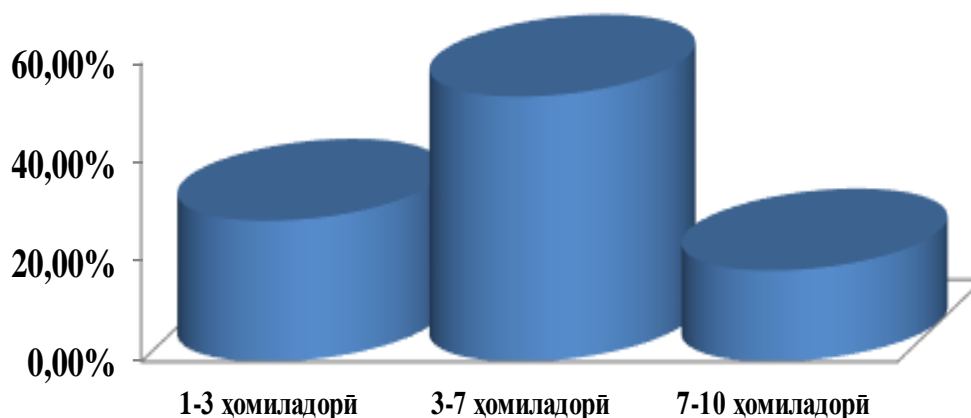
Шумораи мувофиқатӣ аз рӯи аллелҳои HLA синфи II						
Мувофиқатӣ бо аллелҳо	4/0	4/1	4/2	4/3	4/4	Ҷамағӣ
Миқдори беморон	32	31	34	19	4	120
%	26.67%	25,83%	28,33%	15,84%	3.33%	100%

Эзоҳ: фоиз бо миқдори беморон.

НАТИҶАҶОИ ТАҲҚИҚОТ

Дар равиши таҳқиқот омилҳои асосии хавфи рушди ҳассосияти HLA дар занони гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ муайян карда шуд. Ин омилҳо пайвандсози қаблии гурда, гузаронидани компонентҳои хун, шумораи ҳомилашавӣ ва таваллудҳо мебошанд. Гурӯҳи ретроспективӣ натиҷаҳои зеринро нишон дод. Гестозҳо (нефропатияи ҳомилагӣ) дар 60,0% (36)-и беморон, Хунравии гипотоникӣ, ки гузаронидани хун ва чузъҳои онро талаб кард дар 30,0% (18)-и беморон ба назар мерасид. Пайвандсозии такрорӣ дар таърихи 10,0% (6)-и беморон мушоҳида карда шуд.

Ҳангоми омӯзиши шумораи умумии ҳомилашавӣ дар беморон маълум гардид, ки дар 17 (28,34%) нафар ҳомилашавӣ аз 1 то 3, дар 32 зан (53,33%) шумораи ҳомилашавӣ зиёда аз 3 адад буд вале аз 7 боло дида нашуд. Инчунин, дар 11 нафари дигар (18,33%), миқдор аз 7 то 10 ҳомилашавиро ташкил дод (расми 1).



Расми 1. Шумораи ҳомилашудан дар занони гурӯҳ

Хунравии гипотоникӣ, ки сабаби зарурати гузаронидани хун мешаванд барои ҳосилшавии сенсбилизатсия сахми назаррас мегузоранд, зеро расиши мустақим бо антигенҳои ҳуҷайраҳои донор ба амал меоянд. Дар тадқиқоти мо ин омил дар 30% занон қайд карда шудааст.

Ҳассосият ба антигенҳои HLA дар занон метавонад бо якчанд омилҳои калидӣ алоқаманд бошад, ки ҳар яки онҳо дар воқуниши иммунии организм сахми худро дорад.

Ҳангоми таҳлили номувофиқатии антигенҳои HLA дар ретсипиентҳои гурда бо донор дар барномаи HLA Matchmaker миқдори онҳо аз 0 то 75,5 барои тамоми гурӯҳ бо ҳисоби миёнаи 27,2 (15,8) ҳол фарқ мекард. Дар 85% (51) – и занон ҳолҳо дар доираи аз 1 то 52,1 муайян карда шуданд. Барои ҳар як номувофиқатии HLA, тибқи ҳолҳои шкалаи HLA Matchmaker тафовути васеъ вучуд дошт. Номувофиқатии HLA бо ҳисоби миёнаи PIRCHE-II ба 70,0 (49,9) баробар шуд. Баҳои PIRCHE-II барои тамоми гурӯҳ аз 0 то 323,9 фарқ мекард, аммо дар 75% (45) – и беморон, доираи фарогирии он аз 1,2 то 162,7 буд, ки аз доираи бузурги ҳолҳои инфиродӣ дар шкалаи PIRCHE-II барои ҳар як номувофиқатии антигенҳои HLA шаҳодат медиҳад. Дар ин ҳолат се номувофиқатии HLA метавонад ба нишондиҳандаи сифрии PIRCHE-II оварда расонад. Ҳангоми таҳлили номувофиқатии антигенҳои HLA дар ретсипиентҳои гурда ҳисоби миёнаи ҳолҳо ба 27,2 (15,8) баробар аст, ин доираи васеи номувофиқатиро нишон медиҳад.

Дар ин гурӯҳи ретроспективӣ 85% (51) занҳо ҳолҳои дар доираи аз 1 то 52,1 доштанд, ки ин ба шумораи зиёди беморони дорои сатҳи миёнаи номувофиқатӣ ишора мекард. Ҳангоми омӯзиши тақсимои эпитопҳо барои HLA синфҳои I ва II маълум шуд, ки аксарияти беморон тибқи эпитопҳо аз 1 то 30 номувофиқатӣ доштанд. Барои HLA синфи I 71,7% беморон (43 аз 60) тибқи эпитопҳо аз 1 то 30 номувофиқатӣ доштанд, дар ҳоле ки барои HLA синфи II ин рақам 55% (33 аз 60) буд. (ҷадвали 8).

Чадвали 8. - Шумораи номувофиқатӣ аз рӯи холҳои HLA синфҳои I ва II аз рӯи барномаи HLA Matchmaker дар гурӯҳи ретроспективӣ (n=60)

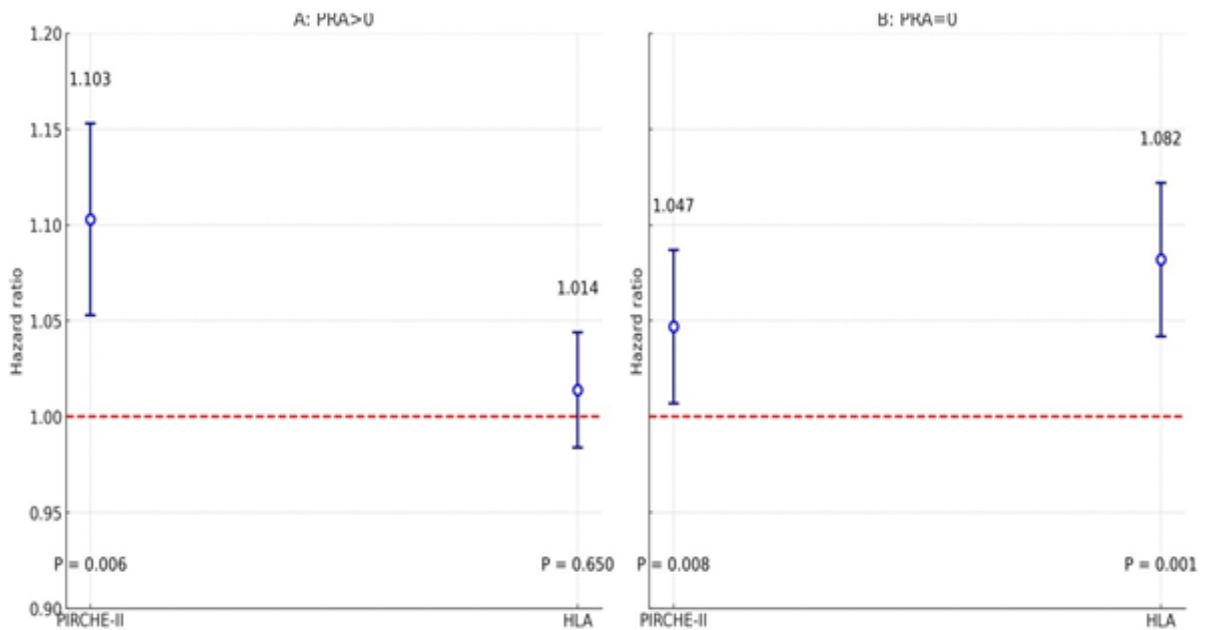
HLA синфи I					
Миқдори эпитопҳо	1-15	15-30	30-45	45-60	Ҷамагӣ
Миқдори беморон	22	21	16	1	60
%	36,67%	35,0%	26,67%	1,67%	100%
HLA синфи II					
Миқдори эпитоп	1-15	15-30	30-45	45-60	Ҷамагӣ
Миқдори беморон	21	12	11	16	60
%	35,0%	20,0%	18,33%	26,67%	100%

Эзоҳ: % бо миқдори беморон.

Таҳлили номувофиқатии антигенҳои HLA ва арзёбии онҳо бо истифода аз барномаҳои HLA Matchmaker ва PIRCHE-II воситаҳои муҳим барои равиши инфиродӣ мебошанд, ҳангоми таҳлили алоқаманди дар таҳқиқот байни холҳои PIRCHE-II ва HLA Matchmaker як ҳамбастагии мустақими мӯътадил бо коэффитсиенти коррелятсияи дараҷаи Спирман 0.75 ($p < 0.001$) вучуд дошт. Дар таҳқиқоти мо як ҳамбастагии мустақими мӯътадилро байни холҳои PIRCHE-II ва HLA Matchmaker ошкор кард, ки бо коэффитсиенти коррелятсияи дараҷаи Спирман 0.75 ($p < 0.001$) тасдиқ карда шуд. Ин натиҷа нишон медиҳад, ки ҳарду усули арзёбӣ, PIRCHE-II ва HLA Matchmaker, қобилияти пешгӯӣ кардани якхеларо барои фаъолияти аллотрансплантат ва пайдоиши антителиҳои махсуси донор доро мебошанд.

Баҳодиҳи тибқи номувофиқатӣ HLA ва шкалаи PIRCHE-II дар фаъолияти 5-солаи трансплантати гурда дар реципиентҳои хеле ҳассосе, фоизи PRA аз 10% зиёд мебошад нақши муҳим дорад. Дар ҳамин ҳолат таҳлили якҷонибаи хатар (1,103 бар зидди 1,047; мутаносибан $P = 0,006$ ва $0,008$) дар реципиентҳои дорои ҳассосияти баланд дар муқоиса бо гурӯҳи назоратӣ. (расми 2).

Таъсири PIRCHE-II ва HLA ба фаъолияти 5-солаи трансплантат



Расми 2. – Таъсири PIRCHE-II ва HLA ба фаъолияти 5- солаи трансплантат бо назардошти марг дар зергурӯҳҳои ретсипиентҳои трансплантати гурда (А) бо ва (Б) бе доштани PRA. Коэффисцентҳои хавф ±95% ФЭ регрессияи бисерчонибаи Кокс

Дар беморони бе ҳассосият дар муқоиса бо беморони ҳассос (мутаносибан 1,082 ва 1,014; $P < 0,001$ ва 0,65), арзиши 1,092 барои таъсири PIRCHE-II низ аз арзиши 1,041 дар гурӯҳи назоратии калонсолон зиёдтар буд, аммо эҳтимолан аз сабаби шумораи маҳдуди ҳолатҳо, ин натиҷа аҳамияти оморӣ надошт (мутаносибан $P = 0,004$ ва 0,18)

Барои тасдиқ кардани он, ки шкалаи PIRCHE-II дар муайян кардани ҳолатҳои сарбории ЭПММ-и аз ҳадди ниҳой зиёд ва хатари пасти радкунӣ метавонад кӯмак кунад, мо басомади пайдоиши DSA ва рушди радкунии шадиди гуморалииро дар 60 пайвандсози гурӯҳи ретроспективӣ чунин таксим кардем: ЭПММ-и баланд/PIRCHE-II паст ва ЭПММ-и баланд/PIRCHE-II-и баланд, ЭПММ-и паст/PIRCHE-II-и баланд. Муқоисаи гурӯҳҳо бо ЭПММ-и сатҳи паст ва PIRCHE-II-и баланд (6-8% барои DSA ва 4-10% барои ABMR) ё сатҳи баланди ЭПММ ва PIRCHE-II паст (4-10% барои DSA ва 0-2% барои радди шадид) (ҷадвали 9).

Чадвали 9. - Муқоисаи басомади рушди радкунии шадид тибқи шкалаҳои дар гурӯҳи ретроспективӣ (n=60)

Гурӯҳ	Басомади DSA (%)	Басомади ABMR (%)
ЭПММ баланд / PIRCHE-II баланд	12,3-20,3	9-13,5
ЭПММ паст / PIRCHE-II баланд	6-8	4-10
ЭПММ баланд / PIRCHE-II паст	4-10	0-2

Эзоҳ: % рушди радкунии шадид аз сарбории эплетҳо ва шкалаи PIRCHE-II вобастааст.

Тақрибан басомади якхелаи DSA ва радкунии шадиди гуморалиро дар ду категория пайдо кардем: одамоне, ки сатҳи пасти ЭПММ ва PIRCHE-II доранд ва одамоне, ки сатҳи баланди ЭПММ ва сатҳи пасти PIRCHE-II доранд.

Ба ҳисобгирифтани маълумотҳои усул имкон медиҳад, ки се гурӯҳи хавфро ҷудо кунем:

Гурӯҳе, ки хатари камтарини радкунӣ дорад: бемороне, ки дар онҳо сарбории ЭПММ аз арзиши ҳадди ақал камтар аст.

Гурӯҳе, ки хатари миёнаи радкунӣ дорад: бемороне, ки дар онҳо сарбории ЭПММ аз арзиши ҳадди ақал зиёдтар аст, аммо дар ҳадди поён тибқи шкалаи PIRCHE-II қарор доранд.

Гурӯҳи дорои хавфи баланди рушди DSA ва ABMR: бемороне, ки дар онҳо сарбории номувофиқии эплетҳо ва арзёбии PIRCHE-II аз ҳадди ниҳой болотар мебошад.

Дар асоси натиҷаҳои таҳлил оид ба интихоби донор барои пайвандсозии гурда тавсияҳои зерин дода мешавад:

Барои беморони дорои хатари баланди инкишофи DSA ва ABMR ҳангоми интихоби донорҳо равиши махсусро талаб мекунанд. Ба гурӯҳи дорои хавфи баланд бемороне дохил мешаванд, ки дар онҳо: сарбории номувофиқатии эплет аз ҳадди ниҳой зиёдтар аст; ва баҳодихӣ тибқи шкалаи PIRCHE-II низ аз ҳадди ниҳой баланд мебошад, то ҳадди имкон барои чунин беморон донорҳои дорои

аломатҳои HLA-ро, ки камтарин сарбории эплет доранд, интихоб кардан лозим аст.

Натиҷаҳои таҳлил нишон дод, ки дар гурӯҳи проспективӣ сатҳи MFI анти-HLA синфи I: пеш аз пайванд 6500, антителоҳои синфи II 4350 буд. Дар рӯзи пайвандсозӣ сатҳи MFI барои синфи I ва синфи II мутаносибан то 5780 ва 3240 коҳиш ёфт. Баъди 7 рӯзи пас аз пайвандсозӣ сатҳи MFI барои синфи I ва синфи II то 2450 ва 1270 коҳиш ёфт. Пас аз 30 рӯз сатҳи MFI барои синфи I то 1560 ва барои синфи II то 570 коҳиш ёфт (ҷадвали 10).

Ҷадвали 10. - Динамикаи MFI-и антителоҳои зидди HLA синфҳои I ва II дар гурӯҳҳо

Гурӯҳ	MFI то пайвандсозӣ		MFI рӯзи пайвандсозӣ		MFI баъди 7 рӯзи пайвандсозӣ		MFI баъди 30 рӯзи пайвандсозӣ	
	Синфи I	Синфи II	Синфи I	Синфи II	Синфи I	Синфи II	Синфи I	Синфи II
Ретроспективӣ (n=60)	Синфи I	Синфи II	Синфи I	Синфи II	Синфи I	Синфи II	Синфи I	Синфи II
	6700	4900	5940	3870	3500	1890	5035	3460
Проспективӣ (n=60)	Синфи I	Синфи II	Синфи I	Синфи II	Синфи I	Синфи II	Синфи I	Синфи II
	6500	4350	5780	3240	2450	1270	1560	570
Назоратӣ (n=30)	Синфи I	Синфи II	Синфи I	Синфи II	Синфи I	Синфи II	Синфи I	Синфи II
	670	450	670	450	400	230	600	400

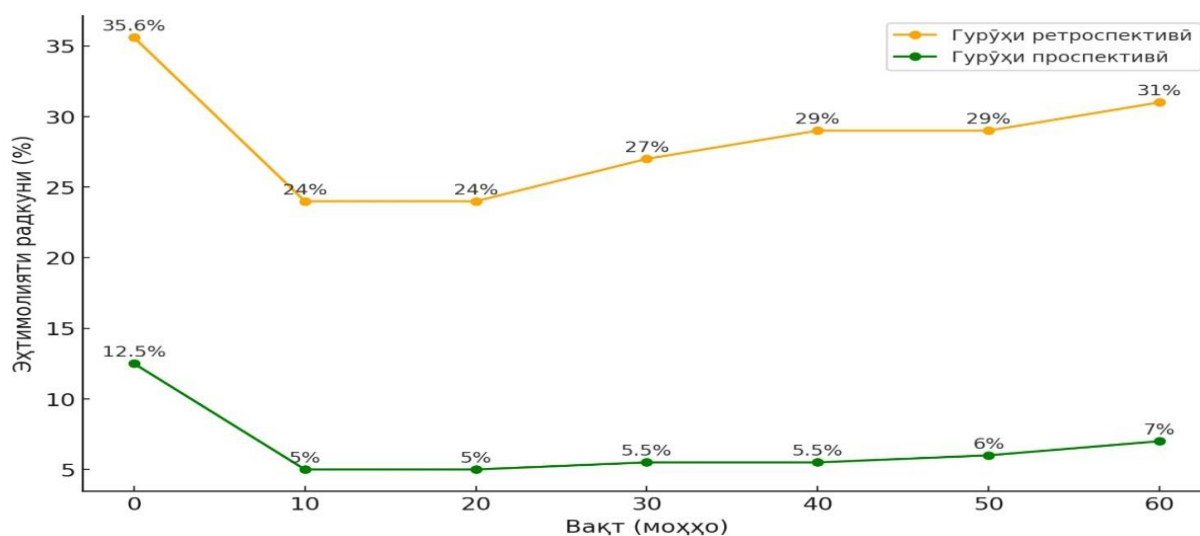
Эзоҳ: динамикаи MFI-и антителоҳои зидди HLA синфҳои I ва II дар гурӯҳҳо

Аз маълумоти ҷадвал маълум мешавад, ки сатҳи антителоҳои зидди HLA MFI пас аз пайвандсозӣ дар ҳама гурӯҳҳо коҳиш меёбад. Аммо дар гурӯҳҳои ретроспективӣ ва проспективӣ нисбат ба гурӯҳи назоратӣ коҳиши бештари сатҳи MFI ба назар мерасад. Инчунин, дар гурӯҳи проспективӣ сатҳи пасти MFI пас аз 30 рӯзи пайвандсозӣ мушоҳида мешавад.

Дар ин ҳангом тағйироти фоизи MFI барои гурӯҳи ретроспективӣ пеш аз пайвандсозӣ ва дар рӯзи пайвандсозӣ 10.15%-ро ташкил дод, тағйироти MFI дар

рӯзи пайвандсозӣ ва дар 7 рӯзи баъди пайвандсозӣ 40.74% буд. Тағйироти MFI дар рӯзи пайвандсозӣ ва баъди 30 рӯзи пайвандсозӣ 15.17% зиёдтар буд.

Натиҷаҳои таҳлили муқоисавии басомади радкунӣ дар гуруҳҳои ретроспективӣ ва проспективӣ пас аз пайвандсозии гурда, ба мо имкон медиҳанд, ки самаранокии усулҳои истифодашуда ва ҳолати беморонро дар давраҳои гуногуни пас аз амалиёт баҳодиҳи кунем, Ҳангоми тавсифи гурӯҳҳо аз рӯи басомади радкунӣ дар беморони гурӯҳи ретроспективӣ 35,6%, дар беморони гурӯҳи проспективӣ 12,5%-ро ($p < 0,05$) ташкил дод (расми 3).



Расми 3. Эҳтимолияти инкишофи радкунии антителовобаста дар беморони гурӯҳҳои ретроспективӣ ва проспективӣ

Таҳлили ҳарду гурӯҳ нишон дод, ки эҳтимолияти равиши радшавӣ дар ҳафтаи аввали пас аз пайвандсозӣ зиёд буд ва бо мурури замон коҳиш ёфт.

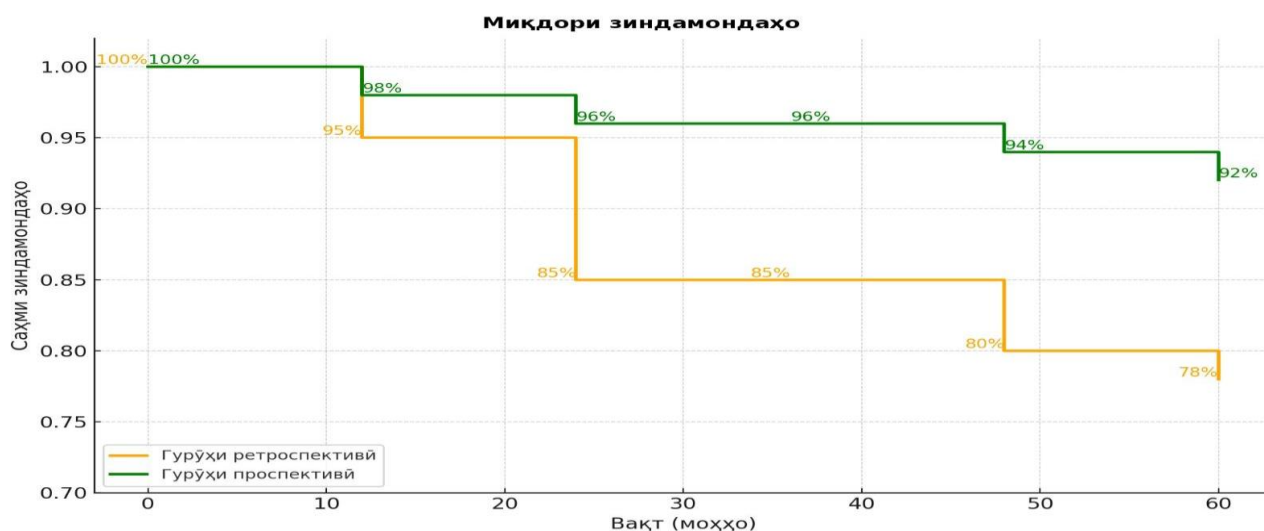
Талафи гурдаи пайвандшуда дар 1 моҳи пас аз пайвандсозӣ дар беморони дорои ҳассосияти баланди гурӯҳи ретроспективӣ нисбат ба гурӯҳи проспективӣ зиёдтар буд, 10,0% нисбат ба 1,3%, $p < 0,05$.

Пас аз 1 сол, эҳтимолияти радкунӣ дар гурӯҳи ретроспективӣ 24% дар гурӯҳи проспективӣ 5%, пас аз 5 сол мутаносибан 31% ва 7% ($p < 0,01$) буд, ин шаҳодат аз он медиҳад, ки усули нав метавонад нишондодҳои фаъолияти дарозмуддати трансплантатро бехтар кунад ва хатари пайдоиши радкунии шадиди гуморалиро пешгирӣ намояд.

Натиҷаҳои бадастомада тасдиқ мекунанд, ки истифодаи алгоритми таҳияшуда барои интихоби донори оптималӣ ва усули табақабандии хатари радкунии гуморалӣ ҳангоми трансплантатсияи гурда боиси коҳиши басомади радкунӣ ва аз даст додани трансплантат мегардад.

Таҳлили гузаронидаи мо дар гурӯҳи проспективӣ, ки фаъолияти узвро дар занони дорои ҳассосияти баланди гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ бо гурӯҳи ретроспективӣ муқоиса мекард, нишон дод, ки радкунӣ ва аз даст додани трансплантат дар гурӯҳи ретроспективӣ нисбат ба гурӯҳи проспективӣ зуд-зуд рух меод.

Ҳангоми таҳлили фаъолияти яксола дар ҳарду гурӯҳ, натиҷаҳои муқоисашаванда ба назар мерасанд, фаъолияти трансплантат дар соли аввал 100% боқӣ мемонад, аллакай дар 24-ум моҳ бошад номувофиқатӣ ба назар мерасад дар гурӯҳи проспективӣ нишондиҳанда то 98% дар гурӯҳи ретроспективӣ бошад то 95% паст мешавад (расми 3).



Расми 3. Муқоисаи фаъолияти узв дар беморон гурӯҳи ретроспективӣ (хати кабуд) ва гурӯҳи ояндадор (хати сурх)

Таҳлили фаъолияти дарозмуддати трансплантат дар гурӯҳи проспективӣ аҳамияти нигоҳ доштани назорати дарозмуддатӣ иммунологиро бар аксуламали гуморалӣ нишон дод.

Ҳамин тариқ бомуваффақият паст кардани фаъолияти антителоҳои зидди HLA на танҳо самаранокии усули таҳияшударо дар муддати кӯтоҳ нишон

медихад, балки ҳифзи дарозмуддати трансплантатро аз иммунитетии гуморалӣ низ таъмин мекунад, ки барои беморони ҳассоси дорои хатари баланди пайдоиши радкунии музмин хеле муҳим аст, маҳз радкунии музмин боиси оҳиста бад шудани вазифаи трансплантат ва оқибат аз даст додани он мегардад.

ХУЛОСАҲО

1. Таҳлилҳои гузаронидашудаи омилҳои хавф тасдиқ кард, ки гузаронидани мувофиқати бо антигенҳои HLA дар занони дорои ҳассосияти баланди гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ зарур аст, зеро он дар таҳияи стратегияҳои иммуносупрессияи фардӣ ва мониторинг барои беҳтар кардани фаъолияти аллотрансплантат ва коҳиш додани хатари радкунии ва рушди антителоҳои махсуси донорӣ мусоидат мекунад [1–М, 3–М, 4–М, 8–М, 15–М].

2. Мавҷудияти дараҷаи баланди номувофиқатии HLA байни донор ва ретсипиент омили асосии хавфи радкунии шадиди гуморалӣ мебошад, дар ин ҳолат маркерҳои иловагии молекулавӣ, ба монанди аллореактивӣ ва мувофиқат тибқи шкалаи PIRCHE-II барои муваффақияти пайвандсозӣ ва фаъолияти дарозмуддати гурдаи пайвандшуда нақши муҳим мебозанд [2 – М , 6 – М, 7 – М, 11 – М, 17–М].

3. Хатари асосии пайдоиши антителоҳои махсусӣ донор (DSA) ва радкунии антителовобаста пас аз пайванди гурда ин номувофиқатӣ дар эпиплетҳо ва пораҳои хурди антигенҳо мебошанд. [1–М, 5 – М, 9 – М, 14–М, 19–М].

4. Истифодаи яқҷояи усулҳои таҳлили гистомутобиқатӣ HLA Matchmaker, ва PIRCHE-II барои баҳодиҳии аллореактивӣ дар муайян кардани беморони дорои хавфи пасти радкунии трансплантат дар муқоиса бо истифодаи ҳар як усул дар алоҳидагӣ бартарии назаррас доранд [5 – М, 9 – М, 10 – М, 12 – М, 16–М].

5. Усулҳои таҳияшуда оиди интихоби донор барои занони дорои ҳассосияти баланди гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ, бо коҳиш додани сатҳи радкунии гуморалӣ аз 12.0% то 5.0% натиҷаҳои бевоситаи трансплантатсияи гурдахоро беҳтар карданд. [1–М, 6 – М, 10 – М, 13 – М, 18–М].

ТАВСИЯҲО БАРОИ ИСТИФОДАБАРИИ АМАЛИИ НАТИҶАҲО

1. Барои интихоби донори пайванди гурда барои занони ҳасоснокии баланддошта ба HLA пайвандсозии қаблии гурда, гузаронидани маҳсулоти хун, миқдори ҳомилашавиҳо ва таваллудро дар давоми ҳаёташ баназар гирифта муҳим аст.

2. Ҳангоми муқоисаи донор ва ретсипиент на танҳо мутобиқати аллелҳои HLA, балки сатҳи аллореактиви бемор ва муқоиса тибқи шкалаи PIRCHE-II бояд ба назар гирифта шавад.

3. Бо мақсади муайянкунии хатари рушди радкунии шадиди гуморалӣ ва ҳосилшавии антителоҳои махсусӣ донор бояд шумораи антигенҳои номувофиқи синфи II-юми HLA ва дараҷаи сарбории эплетҳо ба назар гирифта шаванд, чунки онҳо арзиши баланди пешгӯикунанда доранд.

4. Барои муайян намудани хавфи пасти радкунии трансплантат, таҳияи протоколҳои иммуносупрессивӣ инчунин таҳияи протоколҳои интихоби донор истифодаи якҷояи HLA matchmaker ва PIRCHE-II-ро тавсия медиҳем.

Рӯйхати адабиётҳои истифодашуда (манъбаҳо)

1. Боровкова, Н.В. Выбор иммуносупрессивной терапии в зависимости от уровня антител к HLA при трансплантации почки [Текст] / Н.В. Боровкова, А.В. Пинчук, Н.В. Шмарина, Н.В. Доронина, Р.В. Сторожев // Трансплантология. – 2018. – Т. 10. – № 1. – С. 35-41.

2. Боровкова, Н.В. Идентификация антител к HLA при трансплантации почки: подбор донора для сенсibilизированного реципиента [Текст] / Н.В. Боровкова, Н.В. Доронина, А.В. Пинчук // Медицинский алфавит. – 2014. – Т. 4. – № 22. – С. 35-38.

3. Ватазин, А.В. Анализ выживаемости пациентов в листе ожидания трансплантации почки с позиции конкурирующих рисков [Текст] / А.В. Ватазин, А.Б. Зулкарнаев, В.А. Степанов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21. – № 1. – С. 35-45.

4. Ватазин, А.В. Динамика предсуществующих анти-HLA-антител и результаты трансплантации почки [Текст] / А.В. Ватазин, А.Б. Зулкарнаев,

В.А. Степанов, В.А. Федулкина // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. 20. – № 3. – С. 13-19.

5. Добронравов, В.А. Частота выявления и прогноз антительно-опосредованного отторжения при аллотрансплантации почки [Текст] / В.А. Добронравов, М.С. Храброва, А.О. Мухаметдинова, В.Г. Сиповский // Нефрология. – 2016. – Т. 20. – № 6. – С. 82-89.

6. Достиев, У.А. Некоторые факторы иммунологического риска у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, находящихся на гемодиализной терапии, на этапе предоперационной подготовки к родственной трансплантации почек [Текст] / У.А. Достиев, А. М. Мурадов, А.Р. Достиев, Мурадов // Вестник академии медицинских наук Таджикистана. – 2020. – Т. 10. – № 3. – С. 286-292.

7. Зыблева, С.В. Оценка аллогенного иммунного ответа у реципиентов почечного трансплантата [Текст] / С.В. Зыблева, С.Л. Зыблев // Современные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и терапии: сборник материалов Республиканской научно-практической конференции с международным участием. – Гродно, 2021. – С. 110-114.

8. Зыблева, С.В. Показатели субпопуляционного состава лимфоцитов для прогноза дисфункции почечного аллотрансплантата [Текст] / С.В. Зыблева, С.Л. Зыблев, В.Н. Мартинков // Трансплантология. – 2020. – Т. 12. – № 3. – С. 189-198.

9. Пинчук А.В. Влияние острого отторжения в ранние сроки после повторной трансплантации почки на выживаемость нефротрансплантата [Текст] / А.В. Пинчук, Н.В. Шмарина, И.В. Дмитриев, Е.С. Столяревич, Н.В. Загородникова, К.Е. Лазарева // Трансплантология. – 2021. – Т. 13. – № 3. – С. 260-271.

10. Султанов, П.К. Роль иммунологической совместимости при трансплантации почки (обзор литературы) [Текст] / П.К. Султанов, Ф.А. Хаджибаев, В.Х. Шарипова, М.Р. Рузйбакиева // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2020. – № 3. – С. 93-98.

11. Сушков, А.И. Трудные решения при лечении острого гуморального отторжения пересаженной почки [Текст] / А.И. Сушков, А.В. Шаршаткин // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. 18. – № 2. – С. 125-130.
12. Федоренко, Т.В. Актуальность HLA антител до и после трансплантации солидных органов [Текст] / Т.В. Федоренко, И.А. Пашкова, О.В. Буряк, В.А. Порханов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. 18. – № 5. – С. 234.
13. Хубутя, М.Ш. Прогностические факторы риска развития ранних дисфункций трансплантата после родственной пересадки почки [Текст] / М.Ш. Хубутя, М.К. Гулов, С.С. Исмоилов, С.Ф. Гулшанова, М.М. Саймухиддинов // Здравоохранение Таджикистана. – 2016. – № 4 (331). – С. 51-59.
14. Хубутя, М.Ш. Выживаемость реципиентов и трансплантатов при первой и второй трансплантациях почки в зависимости от характеристик донора [Текст] / М.Ш. Хубутя, А.В. Пинчук, Н.В. Шмарина, И.В. Дмитриев, В.Е. Виноградов, А.И. Казанцев, А.Г. Балкаров // Трансплантология. – 2021. – Т. 13. – № 2. – С. 130-140.
15. Akgul, S.U. Association between HLA antibodies and different sensitization events in renal transplant candidates [Text] / S.U. Akgul [et al.] // Transplantation Proceedings. – 2017. – № 3 (49). – P. 425–429.
16. Asherukuri, A. Post-transplant donor specific antibody is associated with poor kidney transplant outcomes only when combined with both T-cell-mediated rejection and non-adherence [Text] / A. Asherukuri [et al.] // Kidney International. – 2019. – № 1 (96). – P. 202–213.
17. Bouquegneau, A. Complement-activating donor-specific anti-HLA antibodies and solid organ transplant survival: a systematic review and meta-analysis [Text] / A. Bouquegneau, C. Loheac, O. Aubert, et al. // PLoS Medicine. – 2018. – Vol. 15. – №

5. – P. 1-25.

18. Cecka, J.M. HLA matching for renal transplantation: The last word? [Text] / J.M. Cecka [et al.] // *Transplantation*. – 2016. – № 5 (100). – P. 975–976.

19. Crespo, E. Post-transplant peripheral blood donor-specific IFN- γ ELISPOT assays differentiates risk of subclinical rejection and de novo donor-specific alloantibodies in kidney transplant recipients [Text] / E. Crespo [et al.] // *Kidney International*. – 2017. – № 1 (92). – P. 201.

20. De Sousa-Amorim, E. Desensitization Before Living Donor Kidney Transplantation in Highly HLA-Sensitized Patients: A Single-Center Study [Text] / E. De Sousa-Amorim, I. Revuelta, M. Blasco, F. Diekmann, J. Cid, M. Lozano, A. Sanchez-Escuredo, J. Martorell, E. Palou, J.M. Campistol, et al. // *Transplantation Proceedings*. – 2015. – Vol. 47. – P. 2332–2335.

21. Djamali, A. Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: current status and novel approaches [Text] / A. Djamali, D.B. Kaufman, T.M. Ellis, W. Zhong, A. Matas, M. Samaniego // *American Journal of Transplantation*. – 2014. – Vol. 14. – P. 255-271.

22. Grimaldi, V. Novel insights in the clinical management of hyperimmune patients before and after transplantation [Text] / V. Grimaldi, M. Pagano, G. Moccia, C. Maiello, P. De Rosa, C. Napoli // *Current Research in Immunology*. – 2023. – Vol. 4. – P. 1–10.

23. Huang, E. Imlifidase for the Treatment of Anti-HLA Antibody-Mediated Processes in Kidney Transplantation [Text] / E. Huang, A.Q. Maldonado, C. Kjellman, S.C. Jordan // *American Journal of Transplantation*. – 2021. – Vol. 22. – P. 691–697.

24. Kjellman, C. Outcomes at 3 Years Post-Transplant in Imlifidase Desensitized Kidney Transplant Patients [Text] / C. Kjellman, A.Q. Maldonado, K. Sjöholm, B.E. Lonze, R.A. Montgomery, A. Runström, et al. // *American Journal of Transplantation*. – 2021. – Vol. 21. – P. 3907–3918.

25. Meneghini, M. Donor/Recipient HLA molecular mismatch scores predict primary humoral and cellular alloimmunity in kidney transplantation [Text] / M.

Meneghini [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – P. 3947.

26. Park, Y. Kidney transplantation in highly sensitized recipients [Text] / Y. Park, E.J. Ko, B.H. Chung, C.W. Yang // *Kidney Research and Clinical Practice*. – 2021. – Vol. 40. – P. 355–370.

27. Porrett, P.M. Biologic mechanisms and clinical consequences of pregnancy alloimmunization [Text] / P.M. Porrett // *American Journal of Transplantation*. – 2018. – № 5 (18). – P. 1059–1067.

28. Rojas, A.M. Pre-transplant donor-reactive IL-21 producing T cells as a tool to identify an increased risk for acute rejection [Text] / A.M. Rojas [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – № 1 (11). – P. 12445.

29. Volovat, S.R. Oncogenic mechanisms in renal insufficiency [Text] / S.R. Volovat [et al.] // *Clinical Kidney Journal*. – 2021. – № 2 (14). – P. 507–515.

Интишорот оид ба мавзуи диссертатсия

Мақолаҳо дар маҷаллаҳои тақризшаванда

[1-А]. Усмонов И.М. Влияние беременности на аллосенсибилизацию у женщин с хронической болезнью почек пятой стадии [Текст] / И.М. Усмонов // *Здравоохранение Таджикистана*. – 2022. - № 4 (355). – С. 122-127. ISSN 0514-2415 (Print)

[2-А]. Усмонов И.М. Факторы риска сенсibilизации и анализ корреляции шкал PIRCHE II, HLA MATCHMAKER по несовпадениям антигенов у реципиентов почки. [Текст] / И.М. Усмонов, М.Н. Джураев, С.С. Исмоилзода, У.А. Достиев, Р.А. Зокиров // *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения РТ*. – 2022. - № 3. – С. 92-97. ISSN 2414-0252

[3-А]. Усмонов И.М. Эпидемиология острого отторжения почечного трансплантата и факторы риска его развития [Текст] / И.М. Усмонов, У.А. Достиев // *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения РТ*. – 2023. - №1. – С. 98-102. ISSN 2414-0252

[4-А]. Усмонов И.М. Результаты подбора оптимального донора и разработанного способа стратификации риска гуморального отторжения у высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии. [Текст] / И.М. Усмонов //

Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения РТ. – 2023. - № 3. - С. 96-104. ISSN 2414-0252

[5-A]. Усмонов И.М. Стратификации риска у высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии до трансплантации почки [Текст] / И.М. Усмонов, Ш.А.Тошев // Научно-медицинский журнал Сямург. – 2023. - № 19 (3). – С. 68-79. ISSN 2414-0252

[6-A]. Усмонов И.М. Прогностическая значимость шкалы PIRCHE-II и HLA-несовпадений у высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии после трансплантации почки медицина [Текст] / И.М. Усмонов // Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2025. - № 5. – С. 68-79. ISSN 2686-9365

Мақолаҳо ва фишурдаи мавод дар конференсияҳо

[7-A]. Усмонов И.М. The immunological status in Patients with End-stage chronic renal disease [Text] / И.М. Усмонов, С.С. Исмоилзода, М.М. Саймухиддинов // Experimental and Clinical Transplantation - 2019. – Volume 19. – P. 19.

[8-A]. Усмонов И.М. Иммунологический статус у больных с хронической болезнью почек 5 стадии [Текст] / И.М. Усмонов, С.С. Исмоилзода // Материалы XIV международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» «Актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине». – Душанбе, 19 апреля 2019г. – С. 177.

[9-A]. Усмонов И.М. Факторы риска сенсибилизации и анализ корреляции шкал PIRCHE II, HLA MATCHMAKER по несовпадениям антигенов у реципиентов почки [Текст] / И.М. Усмонов, У.А. Достиев, Р.А. Зокиров // Материалы 70-ой научно-практической конференции с международным участием «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». «Современная медицина: традиции и инновации». - Душанбе, 25 ноября 2022г. – С. 124-126.

[10-A]. Усмонов И.М. Анализ корреляции шкал PIRCHE II, HLA MATCHMAKER по несовпадениям антигенов у реципиентов почки [Текст] / И.М. Усмонов, У.А. Достиев, Р.А. Зокиров // Материалы XVIII научно-практической конференции молодых

ученных и студентов с международным участием ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» «Наука и инновации в медицине». – Душанбе. 28 апреля 2023. С. 239.

[11-А]. Усмонов И.М. Профилактика гуморального отторжения у высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии [Текст] / И.М. Усмонов, У.А. Достиев, И.Н. Сафаров // Материалы 72-ой научно-практической конференции «Новые горизонты в медицинской науке, образовании и практике» с международным участием ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». – Душанбе. 1 ноября 2024г. – С. 178.

[12-А]. Усмонов И.М. Оценка эффективности десенсибилизации у высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии перед трансплантацией почки [Текст] / И.М. Усмонов, У.А. Достиев, И.Н. Сафаров // Материалы 72-ой научно-практической конференции «Новые горизонты в медицинской науке, образовании и практике» с международным участием ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». – Душанбе. 1 ноября 2024г. – С. 179.

[13-А]. Усмонов И.М. Оптимизация диагностики сенсибилизации у женщин с ХБП 5 стадии перед трансплантацией почки [Текст] / И.М. Усмонов, У.А. Достиев, И.Н. Сафаров // Материалы 72-ой научно-практической конференции «Новые горизонты в медицинской науке, образовании и практике» с международным участием ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». – Душанбе. 1 ноября 2024г. – С. 179.

[14-А]. Усмонов И.М. Роль иммуносупрессивной терапии в предотвращении позднего отторжения трансплантата почки у пациентов с ХБП 5 стадии [Текст] / М.М. Саймухиддинов, С.Х. Тагоев, И.М. Усмонов // Материалы республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины и высшего медицинского образования» ГОУ «Хатлонский государственный медицинский университет» посвящённой 30-летию Конституции Республики Таджикистан. – Дангара. 29 ноября 2024г. – С. 130.

[15-А]. Усмонов И.М. Сравнительный анализ результатов трансплантации почки от живых и умерших доноров у пациентов с ХБП 5 стадии [Текст] / М.М. Саймухиддинов, С.Х. Тагоев, И.М. Усмонов // Материалы республиканской

научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины и высшего медицинского образования» ГОУ «Хатлонский государственный медицинский университет» посвящённой 30-летию Конституции Республики Таджикистан. – Дангара. 29 ноября 2024г. – С. 131.

[16-А]. Усмонов И.М. Сравнительная оценка методов профилактики острого отторжения ц пациентов с ХБП 5 стадии после трансплантации [Текст] / М.М. Саймухиддинов, С.Х. Тагоев, И.М. Усмонов // Материалы республиканской научно-практической конференции Актуальные вопросы медицины и высшего медицинского образования ГОУ «Хатлонский государственный медицинский университет» посвящённой 30-летию Конституции Республики Таджикистан. – Дангара. 29 ноября 2024г. – С. 147.

[17-А]. Усмонов И.М. Оптимизация диагностики и профилактики гуморального отторжения у высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии. [Текст] / М.М. Саймухиддинов, С.Х. Тагоев, И.М. Усмонов // Материалы научно-практической конференции «Интеллектуальные технологии в медицинском образовании и науке; инновационные подходы» с международным участием ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». -Душанбе. 25 апреля 2025г. – С. 243.

[18-А]. Усмонов И.М. Оценка осложнений после трансплантации почки у пациентов с различными степенями сенсибилизации к HLA- антигенам. [Текст] / М.М. Саймухиддинов, С.Х. Тагоев, И.М. Усмонов // Материалы научно-практической конференции «Интеллектуальные технологии в медицинском образовании и науке; инновационные подходы» с международным участием ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». -Душанбе. 25 апреля 2025г. – С. 211.

[19-А]. Усмонов И.М. Анализ выживаемости трансплантатов почки у высокосенсибилизированных пациентов с ХБП 5 стадии. [Текст] / М.М. Саймухиддинов, С.Х. Тагоев, И.М. Усмонов // Материалы научно-практической конференции «Интеллектуальные технологии в медицинском образовании и науке; инновационные подходы» с международным участием ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». -Душанбе. 25 апреля 2025г. – С. 243.

Фехристи ихтисораҳо ва аломатҳои шартӣ

БМГ - бемории музмини гурдаҳо

ЭПММ – номувофиқатии эплетҳо

ABMR (Antibody-Mediated Rejection) – радкунии антителовобаста

CDC (Complement-Dependent Cytotoxicity) – озмоиши лимфоситотоксикӣ

DSA (Donor-Specific Antibodies) - антителоҳои махсуси донор

ELISPOT (Enzyme-Linked Immunospot assay) - усули лаборатории хеле ҳассос барои чен кардани воқуниши иммунӣ истифода мешавад

ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) - таҳлили иммуноферментӣ

HLA (Human Leukocyte Antigen) - антигенҳои лейкоцитҳои инсон

HLA Matchmaker - Барномаи компютерӣ (алгоритм) барои баҳодиҳии мутобиқатии донор ва ретсипиент дар сатҳи молекулавӣ, баҳусус дар сатҳи эпитоп, дар трансплантология истифода мешавад

L-SAB (Luminex Single Antigen Bead) - таҳлили антигенҳои ягона дар асоси Luminex барои муайян кардани хусусияти антитело

MFI (Mean Fluorescence Intensity) - шиддати миёнаи флуоресцентсия

PRA (Panel Reactive Antibody) - панели антителоҳои реактивӣ

PIRCHE II - алгоритми пешгӯии эпитопҳои ғайримустақим шинохташавандаи HLA ҳангоми пайвандсозии узвҳо

АННОТАЦИЯ
УСМОНОВ ИСФАНДИЁР МУХСИНДЖОНОВИЧ
ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ГУМОРАЛЬНОГО
ОТТОРЖЕНИЯ У ВЫСОКОСЕНСИБИЛИЗИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН С ХБП 5
СТАДИИ ДО ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, трансплантация почки, гуморальное отторжение, сенсibilизация, HLA-антигены, алгоритм подбора донора, PIRCHE-II.

Цель исследования. Улучшение результатов трансплантации почки у высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии путем разработки и внедрения новых алгоритмов подбора доноров и способов стратификации риска.

Методы исследования. Объектом исследования стали 120 пациенток с ХБП 5 стадии, из которых 60 входили в ретроспективную группу (2011–2017 гг.), а 60 – в проспективную группу (2018–2021 гг.). Для оценки сенсibilизации и риска отторжения использовались мультиплексный скрининг антител к HLA-антигенам (Luminex), лимфоцитотоксический тест (CDC) и кросс-матчинг. Были проведены биохимические исследования крови с определением уровня электролитов, β -липопротеидов, общего белка и функциональных тестов печени. Анализ предрасполагающих антител к HLA осуществлялся с учетом их средней интенсивности флуоресценции (MFI). Для оценки риска отторжения применялись алгоритмы HLAMatchmaker и шкала PIRCHE-II, которые позволили стратифицировать пациенток по степени совместимости с донором. Дополнительно изучались данные морфологических изменений трансплантата и клинические исходы через 1 и 5 лет после трансплантации.

Полученные результаты и их научная новизна. Впервые выявлены ключевые факторы риска сенсibilизации, включая многократные беременности, переливания крови и предыдущие трансплантации. Разработан алгоритм подбора доноров, основанный на комбинированной оценке несоответствий HLA-антигенов и баллов PIRCHE-II, что позволило снизить частоту гуморального отторжения с 12% до 5%. Внедрение стратификации риска улучшило выживаемость трансплантатов до 92% через 5 лет.

Рекомендации по использованию. Разработанные алгоритмы подбора доноров и методы оценки риска гуморального отторжения могут быть внедрены в трансплантологические центры и образовательные программы медицинских вузов.

Область применения: иммунология, трансплантология, нефрология, аллергология, хирургия.

АННОТАТСИЯ

УСМОНОВ ИСФАНДИЁР МУХСИНЧОНОВИЧ

ОПТИМИЗАТСИЯИ ТАШХИС ВА ПЕШГИРИИ РАДКУНИИ ГУМОРАЛӢ ДАР ЗАНҲОИ ДОРОИ ҲАССОСИЯТИ БАЛАНДИ ГИРИФТОРИ МАРҲИЛАИ 5-УМИ БЕМОРИИ МУЗМИНИ ГУРДАҶО ТО ПАЙВАНДСОЗИИ ГУРДА

Калимаҳои калидӣ: бемории музмини гурда, пайвасдозии гурда, радкунии гуморалӣ, ҳассосияти баланд, антигенҳои HLA, алгоритми интихоби донор, PIRCHE-II.

Мақсади таҳқиқот. Беҳтар кардани натиҷаҳои пайвандсозии гурда дар занони дорои ҳассосияти баланди гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ тавассути ташхис ва интихоби донори оптималӣ

Усулҳои таҳқиқот. Объекти таҳқиқот 120 нафар занони дорои бемории музмини гурдаҳои марҳилаи 5-ро дар бар гирифта ба ду гурӯҳ тақсим шуданд: 60 нафар ба гурӯҳи ретроспективӣ (солҳои 2011–2017) ва 60 нафар ба гурӯҳи проспективӣ (солҳои 2018–2021). Барои арзёбии ҳассосиятнокӣ ва хавфи радкунии аз усули скрининги антителоҳои HLA (дар платформаи Lumiplex), озмоиши лимфоситотоксикӣ (CDC) ва кросс-матчинг истифода шуд. Таҳлилҳои биохимиявии хун сатҳи электролитҳо, β -липопротеидҳо, сафедаи умумӣ ва санчишҳои функционалии чигарро дар бар мегирифтанд. Антителҳои пешвучуддоштаи HLA бо истифода аз шиддати миёнаи флуоресценсия (MFI) таҳлил шуданд. Барои табақабандии хавф алгоритмҳои HLAMatchmaker ва микёси PIRCHE-II истифода шуданд. Ин усулҳо имкон доданд, ки беморон аз рӯи мувофиқат бо донор гурӯҳбандӣ шаванд. Иловатан инчунин дигаргуниҳои морфологии узви пайвандшуда ва натиҷаҳои клиникиро пас аз 1 ва 5 соли пайвасдозӣ мавриди омӯзиш қарор додем.

Натиҷаҳои бадастомада ва навоари онҳо. Аввалин маротиба омилҳои асосии хавфи баландшавии ҳассосият муайян карда шуданд, ки онҳо: миқдори ҳомиладоршавӣ, гузаронидани хун ва пайвасдозии қаблӣ мебошанд. Алгоритми интихоби донор, ки ба арзёбии мутобикат дар асоси антигенҳои HLA ва микёси PIRCHE-II асос ёфтааст, басомади ради гуморалиро аз 12% то 5% коҳиш дод. Табақабандии омилҳои хавф фаъолияти узвҳои пайвандшударо баъди 5 сол то 92% беҳтар намуд.

Тавсияҳо барои истифода. Алгоритмҳои таҳияшуда барои интихоби донор ва усулҳои арзёбии хавфи радкунии гуморалӣ метавонанд дар марказҳои трансплантатсия ва барномаҳои таълимии тиббӣ истифода шаванд.

Соҳаҳои татбиқ: иммунология, пайвандсозӣ, нефрология, аллергология, чарроҳӣ.

ANNOTATION

USMONOV ISFANDIYOR MUKHSINJONOVICH

OPTIMIZATION OF DIAGNOSIS AND PREVENTION OF HUMORAL REJECTION IN HIGHLY SENSITIZED WOMEN WITH STAGE 5 CKD BEFORE KIDNEY TRANSPLANTATION

Keywords: chronic kidney disease, kidney transplantation, humoral rejection, sensitization, HLA antigens, donor selection algorithm, PIRCHE-II.

Objective of the study. To improve kidney transplantation outcomes in highly sensitized women with stage 5 CKD by developing and implementing new donor selection algorithms and risk stratification methods.

Research methods and equipment used. The study included 120 women with 5 stage CKD, 60 of whom were in the retrospective group (2011–2017) and 60 in the prospective group (2018–2021). Multiplex screening for antibodies to HLA antigens (Luminex), a lymphocytotoxic test (CDC), and cross-matching were used to assess sensitization and the risk of rejection. Blood biochemistry tests were performed to determine the level of electrolytes, β -lipoproteins, total protein, and liver function tests. Analysis of pre-existing antibodies to HLA was carried out taking into account their mean fluorescence intensity (MFI). To assess the risk of rejection, the HLAMatchmaker algorithms and the PIRCHE-II score were used, which made it possible to stratify patients according to the degree of compatibility with the donor. Additionally, data on morphological changes in the graft and clinical outcomes at 1 and 5 years after transplantation were studied.

Results and scientific novelty. Key risk factors for sensitization, including multiple pregnancies, blood transfusions, and prior transplants, were identified for the first time. A donor selection algorithm based on a combined assessment of HLA mismatches and PIRCHE-II scores reduced the incidence of humoral rejection from 12% to 5%. The risk stratification approach significantly improved graft survival, achieving a 92% survival rate at 5 years.

Recommendations for use: The developed donor selection algorithms and methods for assessing the risk of humoral rejection can be applied in transplant centers and incorporated into medical education programs.

Field of application: Immunology, transplantology, nephrology, allergology, surgery.