

**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**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук по специальности

3.3.9 - Клиническая иммунология, аллергология

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Джураев Мухаммед Наврузович.

Душанбе – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень сокращений, условных обозначений.....	4
Введение.....	6
Общая характеристика исследования.....	12
ГЛАВА 1. Аллотрансплантация почки и беременность: иммунологические аспекты (обзор литературы)	17
1.1. Влияние беременности на аллосенсибилизацию в дотрансплантационном периоде	17
1.2. Роль аллоиммунизации беременных в выборе донора и иммуносупрессии для аллотрансплантации почки.....	38
1.3. Роль методов иммунологического мониторинга в выявлении аллоиммунизации беременных до и после трансплантации почки.....	41
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	54
2.1. Общая характеристика исследуемых групп.....	54
2.2. Иммуносупрессивная стратегия и предоперационная подготовка.....	61
2.3. Методы выявления острого отторжения трансплантата.....	62
2.4. Методы исследования.....	62
2.4.1. Иммунологические анализы.....	62
2.5. Методы подбора донора к сенсibilизированному реципиенту HLA- генотипирование реципиентов и доноров.....	63
2.6. Методы статистического анализа данных.....	72
ГЛАВА 3. Факторы риска сенсibilизации и анализ корреляции шкал PIRCHE II, HLA MATCHMAKER по несовпадениям антигенов у реципиентов почки.....	74
3.1. Анализ корреляции шкал PIRCHE II и HLA MATCHMAKER по несовпадениям антигенов у реципиентов почки.....	74
3.2. Анализ и выявление факторов риска сенсibilизации шкал PIRCHE II и matchmaker по несовпадениям антигенов у реципиентов почки.....	78

ГЛАВА 4. Разработка новых методов подбора оптимального донора и внедрение системы стратификации риска для женщин с высоким уровнем сенсбилизации до трансплантации почки.....	86
4.1. Внедрение способа стратификации риска для высокосенсибилизированных женщин с хронической болезнью почек 5 стадии до трансплантации почки	86
4.2. Разработка методов подбора оптимального донора для высоко сенсибилизированных женщин с хронической болезнью почек 5 стадии...	93
ГЛАВА 5. Результаты алгоритма подбора оптимального донора и разработанного способа стратификации риска гуморального отторжения у высокосенсибилизированных женщин с хронической болезнью почек 5 стадии.....	98
5.1. Анализ динамики уровня предрасполагающих антител у высоко сенсибилизированных женщин с хронической болезнью почек 5 стадии при применении алгоритма подбора оптимального донора и разработанного способа стратификации риска гуморального отторжения.....	98
5.2. Анализ частоты и периода развития острого отторжения и потери почечного трансплантата у высокосенсибилизированных женщин с хронической болезнью почек 5 стадии.....	102
5.3. Сравнение выживаемости у высокосенсибилизированных женщин с хронической болезнью почек 5 стадии проспективной группы.....	104
ГЛАВА 6. Обзор результатов исследования.....	106
Выводы.....	127
Рекомендации по практическому использованию результатов исследования.....	128
Список литературы.....	129
Публикации по теме диссертации.....	153

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- Анти-HLA-антител** – антитела к антигенам лейкоцитов человека
- ХБП 5 стадии** - хроническая болезнь почек 5 стадии
- ЭПММ** – эплетный мисматч
- ABMR** (Antibody-Mediated Rejection) - антитело-опосредованного отторжения
- CD** (Cluster of differentiation) - кластеры дифференциации лейкоцитов
- CD4** - (Cluster of differentiation 4) - кластеры дифференциации Т-хелперы
- CD8** - (Cluster of differentiation 8) - кластеры дифференциации Т-киллеры
- CDC** (Complement-Dependent Cytotoxicity) - комплемент-зависимая цитотоксичность
- cPRA** (Calculated Panel Reactive Antibody) - рассчитанная панель реактивных антител
- C1q** (Complement component 1q) - компонент системы комплемента
- de novo DSA** (De novo posttransplant donor-specific HLA-antibody) - это донор-специфические антитела, которые впервые выявляются в сыворотке крови реципиента после трансплантации органа
- DSA** (Donor-Specific Antibodies) – донор-специфические антитела
- ELISPOT** (Enzyme-Linked Immunospot assay) - высокочувствительный лабораторный иммуноферментный метод
- 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.
- IFN- γ** (Interferon-gamma) - интерферон гамма
- IgG** (Immunoglobulin G) – иммуноглобулин G
- IL** (Interleukin-2)- интерлейкин
- L-SAB** (Luminex Single Antigen Bead) - анализ одиночных антигенов на платформе Luminex, позволяющий определять специфичность антител

MHC (Major Histocompatibility Complex) - главный комплекс гистосовместимости

MFI (Mean Fluorescence Intensity) - средняя интенсивность флуоресценции

MICA (MHC class I chain-related molecule A) - последовательность A, связанная с полипептидом MHC класса I

PRA (Panel Reactive Antibody) - панель реактивных антител

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

SAB (Single Antigen Bead) - анализ одиночных антигенов

Treg (Regulatory T Cells) - регуляторные Т-клетки, участвующие в подавлении иммунного ответа

UAM (Unacceptable Alloantigen Mismatch) - неприемлемое несоответствие аллоантигенов

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 сохраняющую защитную функцию против инфекционных агентов и новообразований, в том числе учитывающих степень сенсibilизации 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; 5, с. 13–19; 150, с. 355-370].

Клиническая значимость антитело-опосредованного отторжения подчеркнута в работе В.А. Добронравова: «Данные определенно указывают на то, что AMR 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» [7, 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» [47, с. 1–25]. Важность своевременной диагностики

подтверждают исследования, указывающие на ускоренное ухудшение функции трансплантата при наличии предсуществующих или *de novo* анти-HLA-антител [4, с. 35–45; 17, с. 260–271; 91, с. 691–697; 135, 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» [64, 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» [13, 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» [21, с. 201]. Авторами акцентируется, что «ELISPOT-реактивность коррелирует с неблагоприятными иммунологическими событиями», а полученные данные «подтверждают значимость функциональных тестов клеточного иммунитета» [60, 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» [12, 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» [78, 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» [21, с. 93–98]. Эти выводы подтверждаются исследованиями, посвящёнными методам оценки анти-HLA-антител, функциональным тестам и морфологическим критериям трансплантационного иммунного ответа [22, с. 125–130; 23, с. 234; 173, 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» [8, 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 [28, 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» [108, 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 [26, с. 51–59; 193, 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 [53, 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 [5, с. 13–19; 36, 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 [33, с. 425–429; 161, 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 предрасполагающих 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 [7, с. 82–89; 64, 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 [61, 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 высокосенсибилизированным женщинам с хронической болезнью почек 5 стадии путём диагностики и подбора оптимального донора.

Задачи исследования:

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

Объект исследования. Объектом исследования являлись 120 пациенток с хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии, женского пола, высокосенсибилизированных 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 сенсибилизации. 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 высокосенсибилизированных реципиентов.

Предмет исследования. Определение факторов риска, влияющих на развитие сенсибилизации 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 высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии.

Научная новизна исследования. Впервые проведён системный исследовательский анализ факторов, влияющих на развитие сенсибилизации у женщин с ХБП 5 стадией. 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 высокосенсибилизированных 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 высокосенсибилизированных 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 сенсibilизации и повышения эффективности трансплантации в данной клинической группе.

Положения, выносимые на защиту:

1. Изучено, что ключевыми факторами риска сенсibilизации к HLA-антигенам у высокосенсibilизированных 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 антитело-опосредованного отторжения.

3. Доказано, что комбинированное применение алгоритмов HLA Matchmaker и PIRCHE-II при подборе донора у высокосенсibilизированных 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 и Тюркского мирового общества по трансплантации, 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 «Интеллектуальные технологии в медицинском образовании и науке; инновационные подходы» 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 текста, 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.

ГЛАВА 1. АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ И БЕРЕМЕННОСТЬ: ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Влияние беременности на аллосенсибилизацию в дотрансплантационном периоде

Беременность рассматривается как особое иммунологическое состояние, оказывающее значимое влияние на последующие результаты аллотрансплантации почки. Как отмечается в ряде исследований: «гестационный процесс сопровождается формированием устойчивой иммунологической памяти к аллогенным антигенам плода, преимущественно отцовского происхождения, что в дальнейшем определяет характер иммунного ответа матери» [19, с. 40–51]. Данная иммунологическая память может сохраняться в течение длительного времени и оказывать влияние на постгестационный иммунологический статус пациентки.

Известно, что плод наследует HLA-антигены от обоих родителей, вследствие чего иммунная система матери неизбежно контактирует с антигенами отцовского происхождения, распознаваемыми как чужеродные. В этой связи подчёркивается: «беременность представляет собой естественную модель аллоиммунизации, при которой формируется специфический гуморальный и клеточный иммунный ответ на аллогенные HLA-антигены» [14, с. 33–36].

Во время беременности происходит образование анти-HLA-антител, преимущественно к антигенам класса I и, в меньшей степени, к антигенам класса II. При этом, по данным клинических и экспериментальных наблюдений: «образующиеся анти-HLA-антитела, как правило, не проникают через плацентарный барьер и не оказывают непосредственного повреждающего воздействия на ткани плода» [23, с. 234].

Вместе с тем сама экспозиция к аллогенным антигенам запускает процессы длительной сенсибилизации. Как указывают авторы: «персистенция анти-HLA-антител после беременности может сохраняться в течение многих

лет, что существенно затрудняет подбор совместимого донора и повышает риск развития иммунологических осложнений после трансплантации» [18, с. 260–271].

Кроме того, подчёркивается: «накопительный эффект повторных иммунологических воздействий, включая беременности, приводит к усилению гуморального ответа и повышению уровня сенсibilизации», что имеет принципиальное значение при формировании группы высокого иммунологического риска [33, с. 425–429].

Клинические данные подтверждают, что наличие анти-HLA-антител значительно повышает риск ранних иммунологических осложнений. Как отмечают В.А. Добронравов и соавторы: «Антитело-опосредованное отторжение является одним из ключевых факторов, определяющих неблагоприятный прогноз у сенсibilизированных реципиентов» [7, с. 82–89].

В свою очередь, Синякова и коллеги подчёркивают: «У больных с отсроченной функцией аллотрансплантата отмечали выраженное нарушение функции по данным сцинтиграфии, и чем выше была предшествующая трансплантации степень сенсibilизации пациента к HLA-антителам, тем более значимым было снижение фильтрации и экскреции вследствие канальцевой дисфункции. Частичное восстановление функции на фоне медикаментозной коррекции наблюдалось через 3–4 недели, преимущественно за счет улучшения скорости клубочковой фильтрации и экскреции» [20, с. 23–34]. У женщин, перенёвших многоплодную беременность, нередко формируются анти-HLA-антитела, направленные против антигенов отцовского происхождения, экспрессируемых у плода. Эти антитела являются результатом прямого контакта иммунной системы матери с аллогенными HLA-антигенами партнёра. Как подчёркивает Пархоменко и соавторы: «лейкоцитарные антитела формируются вследствие беременности, переливаний крови и трансплантаций» [16, с. 134]. Возникновение таких антител делает партнёра и ребёнка иммунологически неподходящими донорами для матери, а в ряде случаев

исключает возможность безопасного донорства крови из-за риска аллоиммунизации.

Высокий уровень HLA-сенсibilизации, возникающий после беременностей, особенно многократных, подтверждается и международными данными.

Пинчук и соавторы подчёркивают: «острое отторжение в ранние сроки чаще наблюдается у сенсibilизированных реципиентов, что оказывает значимое влияние на срок функционирования трансплантата» [18, с. 260–271]. Аналогичный вывод представляют Султанов и коллеги: «иммунологическая совместимость и исходный уровень сенсibilизации являются определяющими факторами риска посттрансплантационных осложнений» [21, с. 93–98].

Данные Elena и соавторов демонстрируют: «что наличие активного клеточного аллореактивного ответа (IFN- γ ELISPOT) ассоциировано с более высоким риском субклинического отторжения и развитием *de novo* донор-специфических антител, что особенно важно для сенсibilизированных женщин» [69, с. 201–213].

Несомненно, беременность рассматривается как один из наиболее частых и значимых факторов аллоиммунизации у женщин, что подтверждается фундаментальными иммунологическими исследованиями. Как подчёркивается в литературе, «беременность является мощным естественным сенсibilизирующим событием, приводящим к формированию стойкого гуморального иммунного ответа к HLA-антигенам» [19, с. 40–51].

Исторически значимость данного феномена была продемонстрирована ещё в середине XX века. В работах Дж. Ван Руда и его коллег показано, что «у женщин в послеродовом периоде выявляются антитела, способные вызывать агглютинацию донорских лейкоцитов при переливании крови, что свидетельствует о формировании аллоиммунного ответа» [15, с. 30–35].

Данные наблюдения впервые позволили установить связь между беременностью и развитием иммунологической сенсibilизации, а также определить её клиническое значение. В дальнейшем было показано, что

«наличие подобных антител ассоциировано с повышенным риском иммунологических осложнений и ограничением возможности подбора совместимого донора» [68, с. 23158] что сохраняет актуальность и в современной трансплантологии. Эти исследования стали первыми: «в которых было выявлено присутствие фактора, позднее определённого как анти-HLA-антитела, в сыворотке крови рожавших женщин, способных опосредовать агглютинацию переливаемых донорских клеток» [14, с. 33–36].

Цитотоксическая активность этих антител впоследствии была использована *in vitro* для определения распространённости аллоиммунизации среди беременных женщин, что подтверждается рядом исследований, применяющих методы оценки гуморального и клеточного иммунного ответа [13, с. 189–198; 102, с. 1808–1817; 150, с. 355–370].

Беременность рассматривается как естественное состояние иммунологической толерантности матери к своему полуаллогенному плоду, однако одновременно она является одной из ведущих причин аллосенсибилизации у кандидатов на трансплантацию органов. Возникающая в этот период сенсibilизация, определяемая по наличию анти-HLA IgG, формирует стойкий гуморальный иммунный ответ, который существенно влияет на последующие трансплантационные исходы. Клинические исследования показывают, что наличие таких антител у женщин способствует гендерному неравенству в доступе к трансплантации, увеличивает риск развития острого отторжения и снижает выживаемость трансплантата [18, с. 260–271; 24, с. 41–50; 167, с. 577–587].

Акцент на Т-клетках как главных медиаторах отторжения аллотрансплантата и на необходимости формирования Т-клеточной толерантности соответствует физиологическим механизмам иммунной адаптации при беременности. Клинические исследования показывают, что беременность является высокочувствительным иммунологическим событием, приводящим к выработке HLA-специфических антител, которые ограничивают

доступ женщин к трансплантации и повышают риск иммунологических осложнений.

Как подчёркивает Сушков: «Острое гуморальное отторжение остаётся одним из наиболее трудных для лечения вариантов дисфункции пересаженной почки» [22, с. 125–130]. По данным Angeletti и Cravedi: «Биомаркеры гуморальной активности позволяют выявлять признаки острого отторжения даже при отсутствии морфологических данных биопсии» [35, с. 181–193]. Pratschke и соавторы указывают: «Индивидуальная оценка иммунологического риска является ключом к оптимизации иммуносупрессии у сенсibilизированных реципиентов» [164, с. 77–84].

Антитела против HLA начинают вырабатываться уже в течение первого триместра беременности и продолжают нарастать по мере увеличения срока гестации, особенно при многоплодной беременности. В послеродовой период уровни анти-HLA-антител повышаются в течение первых 90 дней и лишь затем постепенно снижаются, исчезая примерно у 50% женщин в течение 1–2 лет после родов.

Как отмечают Bhalla и соавторы: «титры анти-HLA-антител после трансплантации почки значительно выше у пациенток с предыдущими беременностями, чем у женщин, сенсibilизированных переливаниями крови или предыдущими трансплантациями» [43, с. 138–148]. Эти данные подтверждают наличие устойчивых В-клеток памяти, индуцированных беременностью.

Примечательно, что даже при снижении количества циркулирующих аллоантител, сформированных во время беременности, аллореактивные Т- и В-клетки памяти сохраняются годами.

Объединённая сеть по совместному использованию органов внедрила метод оценки сенсibilизации с использованием анализа на отдельных HLA-покрытых шариках, что позволяет точно идентифицировать специфичность анти-HLA-антител. Как подчёркивается в современной литературе: «Анализ на одну гранулу HLA обеспечивает высокую чувствительность и позволяет

выявлять антитела, не определяемые традиционными цитотоксическими методами» [63, с. 1546]. На основе этих данных компьютерный алгоритм рассчитывает показатель cPRA, используя значения частоты встречаемости HLA-антигенов в донорской популяции, что обеспечивает точную оценку степени сенсibilизации и вероятности подбора совместимого донора.

Клинические наблюдения демонстрируют значительную разницу в частоте выявления сенсibilизации у беременных женщин в зависимости от применяемого метода. По данным Достиева и соавторов: «Около 30% женщин оказываются сенсibilизированными при использовании анализа комплемент-зависимой цитотоксичности» [8, с. 286–292]. Однако при использовании анализа на одну гранулу HLA выявляемость резко возрастает — до 50–75%, что отражает истинный объём гестационно индуцированной сенсibilизации. Кроме того, ретроспективный анализ списка ожидания реестра Объединённой сети по обмену органами показал: «лица с cPRA >98% были на ~ 60% больше представлены женщинами, что лица с cPRA >98% были на ~ 60% больше представлены женщинами. В совокупности эти данные свидетельствуют о пагубном влиянии беременности на женщин, нуждающихся в трансплантации, и о несоответствии, которое это создаёт для определения подходящего донорского органа и успешного прохождения курса после трансплантации [52, с. 151–164].

Трансплантация почки от живого донора ассоциируется с лучшими результатами по сравнению с трансплантацией от умерших доноров, включая более высокую выживаемость трансплантата и снижение частоты тяжёлых сосудистых осложнений. Однако значительное гендерное неравенство в доступе к трансплантации сохраняется: женщины получают трансплантацию почки от живых доноров реже, чем мужчины, что частично объясняется большей частотой иммунологической сенсibilизации после беременности [158, с. 166–180].

Как отмечают клиницисты в контексте сосудистых осложнений трансплантата: «тромбоз почечной вены после трансплантации является

редким, но потенциально опасным для трансплантата событием, требующим тщательного наблюдения и раннего вмешательства» [41, с. e217643].

Эти данные согласуются с концепцией, согласно которой иммунная активация, вызванная антигенным несоответствием, усиливается при увеличении эпитопной нагрузки.

Как подчёркивается в фундаментальных иммунологических исследованиях: «повышенный уровень иммунной активации ассоциирован с более выраженным гуморальным ответом и риском формирования патологических состояний, характеризующихся усиленным взаимодействием Т- и В-клеточных звеньев» [75, с. 6]. Аналогичным образом Whitehouse и соавторы указывают: «нарушение регуляторной функции Т-клеток способствует усилению гуморальной активности и формированию устойчивого патологического иммунного ответа» [198, с. 7083–7088].

Распространённость анти-HLA-антител у многоплодных женщин увеличивается в зависимости от числа беременностей и рождений, что отражает выраженную гестационную сенсibilизацию. В международной трансплантологической литературе подчёркивается, что трансплантация почки от живого донора остаётся оптимальной стратегией лечения терминальной стадии хронической болезни почек и оценивается влияние различных факторов на доступ к трансплантации [29, с. 471–480; 106, с. 3].

В отличие от многочисленных доказательств того, что специфические для плода В-клеточные реакции индуцируются во время беременности, и барьера, который они создают для трансплантации, влияние индуцированных беременностью эффекторных Т-клеточных реакций на последующую трансплантацию более неясно. В частности, хотя ясно, что материнские Т-клетки приобретают толерантность к полуаллогенному плоду, неясно, распространяется ли эта толерантность Т-клеток на последующие аллотрансплантаты органов, разделяющие антигены с плодом [68, с. 23158].

Ранние наблюдения за тем, что стволовые клетки, полученные от плода, могут сохраняться в небольшом количестве в кровотоке матери в течение 27

лет, как явление, называемое периферическим микрохимеризмом плода, выдвинули гипотезу о том, что этот микрохимеризм опосредует долгосрочную специфическую для плода переносимость у матерей и способствует принятию трансплантатов у их потомства. Однако в нескольких исследованиях, проверяющих корреляцию между родством донора / реципиента и судьбой аллотрансплантата, сообщалось: «о сопоставимых результатах между группами, получавшими трансплантаты от потомства, и группами, не имевшими потомства» [116, с. 1234-1245].

Недавний ретроспективный анализ, проведённый с использованием базы данных Сети по закупке органов и трансплантации живых доноров для трансплантации печени, показал, что выживаемость 1-, 5- и 10-летних аллотрансплантатов и пациенток была ниже среди матерей, получивших орган от своего потомства, по сравнению с неродственными живыми донорами. Основным предостережением таких исследований является потенциальный эффект сенсibilизированных к беременности В-клеток, способствующий отторжению, даже когда количество антител, индуцированных беременностью, уменьшилось; в результате вклад праймированных к беременности Т-клеток, либо способствующих отторжению, либо прото-толерогенных, может быть скрыт. Действительно, сообщили, что у женщин с предыдущими беременностями, получивших почки от своего мужа, неизменно наблюдался более высокий уровень антитело-опосредованного отторжения по сравнению с женщинами с предыдущими беременностями, получавшими почки от других живых или умерших доноров [11, с. 565-573].

В ограниченном количестве исследований предпринимались попытки непосредственно количественно оценить *ex vivo* специфические для донора Т-клеточные реакции, возникающие при нормальной беременности человека, используя в качестве показателей пролиферацию, продукцию цитокинов или клеточную цитотоксичность.

Как показано в ряде исследований, «при использовании методов IL-4 и IFN- γ ELISPOT для количественной оценки иммунных ответов РВМС у

беременных и небеременных женщин на отцовские или объединённые аллоантигены не выявлено увеличения IL-4- или IFN- γ -специфических ответов, ассоциированных с беременностью» [66, с. 2132–2143].

Установлено, что «экспансия Tregs в децидуальной ткани направлена на локальное подавление иммунных реакций, специфичных к антигенам плода, что является критически важным механизмом иммунологической адаптации» [87, с. 74]. При этом на границе мать–плод идентифицированы различные субпопуляции регуляторных T-клеток, включая «CD25^{high}FOXP3⁺, PD1^{high}FOXP3⁻IL-10⁺ и TIGIT⁺FOXP3^{dim} Tregs, обладающие различной функциональной активностью» [124, с. 955–968].

Функциональный анализ показал, что «децидуальные CD25^{high}FOXP3⁺ Tregs способны эффективно подавлять пролиферацию и продукцию IFN- γ и TNF- α CD4⁺ и эффекторными CD8⁺ T-клетками *in vitro*», тогда как «субпопуляции PD1^{high} и TIGIT⁺ Tregs преимущественно ингибируют CD4⁺ T-клетки, не оказывая выраженного влияния на эффекторные CD8⁺ клетки» [182, с. 666].

Вместе с тем остаётся дискуссионным вопрос о том: «ограничивается ли супрессивная активность индуцированных беременностью Tregs преимущественно децидуальной тканью или же данные клетки способны системно модулировать T-клеточные реакции, включая ответы на аллогенные трансплантаты, во вторичных лимфоидных органах» [124, с. 955–968]. Сообщалось, что ответы T-клеток CD8⁺ на минорные антигены, специфичные для плода, во время беременности развиваются более последовательно по сравнению с ответами CD4⁺ T-клеток. В частности, были фетально-специфичные CD8⁺ цитотоксические реакции с использованием мультимеров МНС-пептидных декстримеров, несущих NY-иммунодоминантный пептид, у женщин, беременных плодом мужского пола. Эти CD8⁺ T-клетки размножались во время беременности и сохранялись в послеродовом периоде у 50-62% беременных женщин.

Более того, специфичные для плода CD8+ Т-клетки сохранили свою способность пролиферировать, секретировать IFN γ и лизировать клетки-мишени. Эти наблюдения подтвердили предыдущие исследования и предположили, что специфичные для плода CD8 + Т-клетки размножаются во время беременности и сохраняются после родов. Заманчиво предположить, что сохранение CD8 у плода+ Т-клеточные реакции во время беременности, особенно в децидуале, возможно, были эволюционно отобраны для обеспечения развития защитного иммунитета развивающегося плода против вирусных инфекций, учитывая, что плод гаплоидентичен матери, и, таким образом, материнские HLA-ограниченные CD8+ ответы распознают инфицированные вирусом клетки плода [28, с. 130-140; 74, с. 0200696; 157, с. 2824-2832]. Действительно, наблюдения о том, что децидуальная ткань содержит более высокий процент Т-клеток CD8+ и более низкий процент Т-клеток CD4+ по сравнению с периферической кровью, согласуются с этой возможностью [81, с. 681–682].

Как отмечается в современных исследованиях: «разнонаправленные судьбы субпопуляций Т-клеток, специфичных к антигенам плода, а также ограниченное количество работ, посвящённых их изучению в расширенном послеродовом периоде, существенно затрудняют формирование окончательных представлений о функциональном статусе данных клеток» [114, с. 129–138]. В частности, остаётся неясным: «являются ли Т-клетки, праймированные во время беременности, преимущественно толерантными или, напротив, сохраняют признаки сенсibilизации к фетальным антигенам в условиях последующей трансплантации солидных органов» [138, с. 295].

Отдельного внимания заслуживает проблема методологической оценки данных реакций. Подчёркивается, что: «количественная оценка специфичных для плода Т-клеточных ответов в условиях *ex vivo* представляет значительные технические трудности, в том числе вследствие повышенной частоты регуляторных Т-клеток, индуцированных беременностью» [114, с. 129–138].

Кроме того, как указывают авторы: «результаты, полученные в условиях *ex vivo*, не всегда могут быть экстраполированы на *in vivo* процессы, поскольку поведение иммунных клеток после трансплантации органов, содержащих общие HLA-антигены с плодом, определяется более сложными системными механизмами иммунной регуляции» [204, с. 1–19]. Это указывает на необходимость дальнейших исследований, направленных на уточнение роли данных клеток в формировании иммунного ответа после трансплантации.

Исследования *in vivo* у послеродовых реципиентов предполагают: «что худшие исходы осложняются гуморальной сенсibilизацией, вызванной беременностью. В результате принципиальные исследования, проведенные на мышинных моделях, имеют решающее значение для освещения функции специфичных для плода Т-клеток при повторном контакте с подобранными для плода антигенами в условиях беременности с последующей трансплантацией солидных органов» [156, с. 1–54].

Идентификация Т-клеток, реагирующих с плодом, у беременных мышей основывалась либо на переносе индикаторной популяции TCR-Tg Т-клеток, специфичных к антигену отцовского происхождения, либо на использовании мультимеров флуоресцентного пептида МНС. Мультимеры представляют собой пептид, полученный из модельного антигена, такого как мембраносвязанный овальбумин (mOVA), конститутивно экспрессируемый спаривающимся самцом и присутствующий в семенной жидкости и некоторых или всех продуктах зачатия. Во время беременности mOVA экспрессируется в плацентарном и эндovasкулярном трофобластах с доступом к децидуальной оболочке и материнским спиральным артериолам соответственно и, таким образом, к иммунной системе беременной матери [61, с. 2332–2335].

Первоначальное взаимодействие с отцовскими антигенами происходит при контакте с семенной жидкостью, и как CD4+, так и CD8+ Т-клетки, реагирующие на яйцеклетки, были обнаружены в парааортальных лимфатических узлах, когда TCR-Tg Т-клетки были перенесены самкам-хозяевам сразу после коитуса с экспрессирующим mOVA самцом. Используя

химерных мышей с костным мозгом, у которых только гемопоэтические или только негемопоэтические клетки могли представлять яйцеклеток, было показано, что презентация семенного антигена происходила опосредованно в женских гемопоэтических клетках. Во время беременности распознавание плацентарного антигена начинается примерно с E10.5, и презентация отцовских антигенов материнскими APC также происходит системно во вторичных лимфоидных органах в дополнение к парааортальным лимфатическим узлам. Как отмечается в ряде исследований: «презентация фетальных антигенов матери прогрессивно увеличивается по мере течения беременности, достигая максимальных значений в поздние сроки гестации» [9, с. 283–285]. При этом подчёркивается: «что после родов антигенная презентация не прекращается полностью и может сохраняться в течение нескольких недель послеродового периода, включая интервал до 3 недель» [27, с. 211–225].

Данные наблюдения указывают на пролонгированный характер иммунного взаимодействия между матерью и фетальными антигенами, что имеет важное значение для формирования постгестационной иммунологической памяти и последующей аллоиммунизации.

Анализ эндогенных CD4⁺ Т-клеток, реактивных к модельному антигену 2W, экспрессируемому concepti, показал, что беременность может вызывать состояние анергии у TCONV, реактивных к отцовской линии, характеризующихся высокой экспрессией поверхностных рецепторов FR4 и CD73 и более низкой продукцией IL-2 при рестимуляции. Важно отметить, что подмножество этих анергических Tconv, содержащихся в популяции нейропилина-1⁺, дифференцировалось в индуцированные Treg (iTreg), которые могут подавлять воспаление, вызванное анергическими Tconv, активизирующимися в период Т-клеточной лимфопении. Считается, что как анергические Tconv, так и Treg важны для поддержания толерантности плода, поскольку известно, что истощение Treg или блокада негативных регуляторов активации Т-клеток, экспрессируемых как эффекторными Tconv, так и Treg, такими как PD-1, ускоряют гибель плода, важны ли эти сигналы в

подмножествах Treg или не Treg не имеет значения [57, с. 439; 127, с. 110; 141, с. 1221].

Важно отметить, что ранее существовавшие Т-клетки памяти не вызывают потери плода при антиген-позитивной беременности, несмотря на их относительную устойчивость к подавлению Treg, уменьшенную зависимость активации от ко-стимуляции и способность проникать в ткани-мишени в отсутствие вторичного примирования лимфоидных органов. Было показано: « OVA-реактивные Т-клетки памяти, полученные в результате иммунизации OVA плюс адъювант, предотвращали попадание в децидуальную оболочку из-за эпигенетического подавления CXCL9, CXCL10 и CCL5 в децидуальных стромальных клетках, что позволяет предположить механизм сохранения полуаллогенного плода» [30, с. 1699–1707].

Tregs необходимы для имплантации на ранних сроках беременности после аллогенного спаривания, но не для поддержания беременности на поздних сроках. Используя модель беременности, в которой зачатие экспрессирует отцовский антиген 2W, Pou и др. обнаружено преимущественное распространение 2W-реактивных Treg по сравнению с Tconv, что приводит к >60% Treg 2W-реактивных CD4 + Т-клеток к концу беременности. Эти Tregs, увеличившиеся во время первичной беременности из Tregs тимуса и iTregs, сохранялись после родов и быстро восстанавливались во время вторичной беременности. Действительно, важность iTregs для толерантности плода была подтверждена на самках мышей, у которых отсутствует элемент-энхансер FoxP3 CNS1, необходимый регион для дифференцировки iTregs. У этих мышей наблюдалась более высокая скорость резорбции плода при скрещивании с аллогенными самцами по сравнению с сингенными самцами. Кроме того, инфицирование *Listeria monocytogenes* во время беременности, которое вызывает воспаление, снижает соотношение Treg: Tconv, специфичное для отца, уменьшает подавление Treg, а также вызывает потерю плода после аллогенного спаривания. Это можно было бы предотвратить, если бы проникновение эффекторных Т-клеток в плаценту блокировалось антителом

против CXCR3. Как указывается в ряде экспериментальных и клинических исследований, «потеря иммунологической толерантности к плоду в условиях воспалительного ответа имеет сходные механизмы с нарушением трансплантационной толерантности» [39, с. 879]. В частности, показано, что «инфекционные факторы, включая *L. monocytogenes*, способны индуцировать активацию иммунной системы, приводящую к отмене ранее сформированной толерантности» [76, с. 46].

Аналогичные закономерности были продемонстрированы у реципиентов аллотрансплантатов сердца: «где после установления иммунологической толерантности её утрата наблюдалась на фоне инфекционного процесса, сопровождающегося выраженной воспалительной реакцией» [93, с. 1714–1719].

Механизмы, с помощью которых антигены в сперме или выделяемые из плаценты антигены могут преобразовывать T_{conv} в $iTreg$, ещё предстоит полностью понять. Сперма, как известно, содержит высокие уровни TGF β , цитокина, которые в синергизме с Ил-2 могут способствовать дифференцировке $iTreg$. Недавнее исследование предполагает, что сигналы TLR4 важны в непосредственном посткоитальном периоде для расширения Tregs, наблюдение, которое может объяснить, почему у женщин, лишённых TLR4, были ухудшены репродуктивные результаты после аллогенного спаривания. Интересно, что аллореактивные Tregs потенциально могут возникать задолго до спаривания после внутриутробного контакта с материнской тканью, который может вызвать аллогенный микрохимеризм у потомства, и длительного воздействия ненаследственных материнских антигенов (NIMA). Последующее спаривание потомства женского пола с аллогенными самцами, у которых общие детерминанты с NIMA, ещё больше расширяет эти Treg, что обеспечивает более устойчивую переносимость плода по сравнению с потомством, не подвергавшимся воздействию NIMA. Как подчёркивается в современных исследованиях, «повышенная экспансия регуляторных Т-клеток, специфичных к ненаследственным материнским антигенам, во время беременности способствует формированию устойчивой

иммунологической толерантности к плоду» [73, с. 1–23]. При этом отмечается: «что данные механизмы иммунорегуляции играют ключевую роль в защите плода от потери, индуцированной инфекционными факторами, и обеспечивают стабильность гестационного процесса» [79, с. 293].

Механизмы, с помощью которых Tregs предотвращают гибель плода, изучены недостаточно. Вероятно, определенную роль играет подавление Tconv антигензависимым образом, о чем свидетельствует частичная потеря 2W⁺, но не 2W⁻ concepti у самок мышей, содержащих 2W⁻реактивные Th1-клетки памяти, которые не способны преобразовываться в Treg во время последующей беременности. Одним из механизмов подавления Treg, который может играть определенную роль при беременности: «является его способность индуцировать индоламин 2,3-диоксигеназу (IDO) в дендритных клетках» [19, с. 40-51].

IDO вызывает катаболизм триптофана и выработку кинуренина, которые вредны для пролиферации T-клеток и выживания, соответственно. Действительно, фармакологическое ингибирование IDO приводит к потере плода после аллогенного, но не сингенного спаривания [59, с. 329–337; 86, с. 728–736].

Предостерегающим наблюдением является то, что размеры помёта самок с IDO-нокаутом в паре с аллогенными самцами с IDO-нокаутом были нормальных размеров даже после лечения ингибитором IDO во время беременности, что предполагает возможное развитие компенсаторных механизмов, когда IDO отсутствует с рождения [80, с. 407–420; 84, с. 1].

Регуляторные T-клетки (Treg) играют ключевую роль в предотвращении чрезмерного воспаления как при беременности, так и в процессе трансплантационной толерантности. Экспериментально показано, что истощение Treg вызывает выраженный воспалительный ответ и гибель плода, что напоминает механизмы потери иммунологической толерантности, наблюдаемые при отторжении трансплантатов, особенно в условиях повышенной продукции провоспалительных цитокинов, таких как IFN- β и IL-6.

Аналогичные провоспалительные каскады лежат в основе антителоопосредованного отторжения, при котором нарушение регуляции иммунного ответа запускает повреждение сосудистого эндотелия и дисфункцию трансплантата. [30, с. 1699–1707; 72, с. 1-16].

Клинические исследования подтверждают, что нарушение гуморального иммунного контроля является ведущим механизмом позднего АВМР. В ретроспективном исследовании Caliskan и соавторов показано, что эффективность различных методов плазмафереза при позднем антителоопосредованном отторжении существенно различается, при этом иммуноадсорбция демонстрирует тенденцию к лучшей пятилетней выживаемости трансплантата по сравнению с традиционным плазмаобменом и двухфилтратационным плазмаферезом [49, с. 428–434]. Это подчёркивает клиническую значимость своевременной коррекции гуморальной сенсбилизации и контроля воспалительных механизмов, ассоциированных с АВМР.

Наряду с иммунологическими нарушениями важную роль играют острые сосудистые осложнения, в развитии которых также задействованы механизмы воспаления и эндотелиального повреждения.

Как отмечается в исследованиях: «изменения в лимфопоэзе В-клеток происходят во время беременности и подтверждены как в экспериментальных моделях, так и у человека» [71, с. 216–224]. Муцио и др. (2014) указывают: «на поздних сроках беременности наблюдается снижение количества незрелых В-клеток при одновременном увеличении зрелых В-клеток в костном мозге» [71, с. 216–224]. Биллингтон и соавт. Показали: «что беременность у мышей индуцирует образование антиотцовских аллоантител у отдельных штаммов респондеров, которые могут быть выделены из плаценты и обнаружены у плода» [104, с. 238–241].

При этом подчёркивается, что: «уровень антител, специфичных к отцовским антигенам, возрастает в последние дни беременности, достигая максимума примерно через неделю после родов, тогда как при вторичной

беременности иммунный ответ реализуется быстрее — уже на 9–10 день гестации, что соответствует реакции иммунологической памяти» [104, с. 238–241].

Как отмечается в исследованиях: «лишь ограниченный набор штаммов мышей-респондеров способен вырабатывать антиотцовские антитела, причём преимущественно после многоплодной беременности» [92, с. 364–369]. При этом подчёркивается: «что используемые методы агглютинации и гемадсорбции обладают низкой чувствительностью и позволяют выявлять антитела только при их высоком титре» [105, с. 547–552].

Кроме того, указывается: «обнаружение антиотцовских антител затруднено вследствие отсутствия у них комплемент-зависимой цитолитической активности, что делает невозможным применение гемолитических методов анализа» [92, с. 364–369].

Недавно, использовали мышиную модель полуаллогенной беременности, которая включала 2W1S-OVA в качестве модельного отцовского антигена, чтобы показать, что 2W-специфичные Т-клеточные ответы переносимы, тогда как ответы В-клеток одновременно выявляются во время аллогенной беременности. Специфичные для плода CD4⁺ Tconv расширились и развили фенотип истощения/анергии с усиленной регуляцией FR4, CD73 и PD-1, а способность специфичных для плода CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток продуцировать IFN γ была подавлена уже на 45-й день после родов. Важно отметить, что наблюдалось преимущественное распространение 2W-специфичных FoxP3⁺Tregs по сравнению с Tconv, и эти Tregs демонстрировали значительное увеличение экспрессии CTLA-4 и CD73. Интересно, что плодоспецифические антитела были обнаружены во время родов и ещё более увеличились в течение первой недели после родов у большинства матерей, родивших впервые, и оставались повышенными впоследствии; у всех матерей плодоспецифические антитела выработались к 7 дню после родов при вторичной беременности. Таким образом, беременность у мышей повторяет гуморальные сенсibilизирующие эффекты, наблюдаемые при беременности у человека, с

оговоркой, что специфический для плода ответ антител был значительно снижен по сравнению с кожной сенсibilизацией. Специфичные для плода антитела вырабатывались независимо от реакции зародышевого центра, но, тем не менее, блокировались CTLA-4Ig, вводимым начиная с последней недели беременности. Эти наблюдения позволяют предположить, что реакция IgG против плода является Т-клеточной, но не зависит от зародышевого центра, что поднимает несколько вопросов, включая аффинность и специфические антигенные мишени антител, сигналы, подаваемые Т-клетками для выработки антиотцовских антител, и как такие Т-клетки-хелперы могут развиваться на фоне толерантности Т-клеток к полуаллогенному плоду [131, с. 53; 144, с. 1121].

Исследования, проведённые на беременных женщинах с использованием анализа комплемент-зависимой цитотоксичности, показали, что примерно у 30% женщин вырабатывались антитела к HLA во время беременности. Результаты исследований также свидетельствуют о том, что у 50-75% женщин к моменту родоразрешения выявляются анти-HLA-антитела [11, с. 565-573]. Кроме того, исследования свидетельствуют о том, что у многих женщин это антитело вырабатывается в первом триместре, и его частота увеличивается с течением беременности [2, с. 35-38; 12, с. 110-114; 139, с. 173-187]. Кроме того, подчёркивается: «что у значительной части женщин синтез анти-HLA-антител начинается уже в первом триместре беременности, при этом их частота и уровень прогрессивно увеличиваются по мере гестации» [70, с. 7-11; 140, с. 52]. Как отмечается в литературе: «исследования, посвящённые естественной динамике анти-HLA-антител в постгестационном периоде, остаются ограниченными» [10, с. 112]. При этом показано: «в течение первого послеродового года частота выявления антител увеличивается в первые 90 дней после родов, а затем постепенно снижается в течение последующих 1–2 лет» [1, с. 35–41; 5, с. 13–19; 83, с. 573–585]. Более того: «по данным длительных наблюдений, анти-HLA-антитела исчезают примерно у 50% женщин в течение двух лет после родов» [4, с. 35–45; 6, с. 32–40].

Вместе с тем подчёркивается: «частота выявления антител после беременности имеет тенденцию к снижению в течение нескольких лет» [9, с. 283–285], однако «в ряде случаев их персистенция может сохраняться значительно дольше, вплоть до десятилетий» [1, с. 35–41; 17, с. 260–271].

Ясно, что количество беременностей значительно влияет на частоту обнаружения антител как во время беременности, так и после неё [40, с. 938–959]. Хотя оценки отличаются, предполагается, что распространённость обнаружения антител к HLA удваивается между первой и второй беременностью: первая беременность составляет 11-33%, вторая беременность – 22-62% [34, с. 325–429; 38, с. 1305; 168, с. 129–135].

Влияние большого количества беременностей на распространённость антител к HLA у женщин не было изучено [39, с. 879]. Фактически, распространённость обнаружения антител к HLA у женщин после рождения будет различаться в зависимости от количества беременностей и времени после родов [24, с. 41-50; 77, с. 1574–1579].

Исследования среди кандидатов на трансплантацию и доноров крови показывают, что у 24-49% женщин, имеющих в анамнезе беременность, обнаруживаются аллоантитела [25, с. 7-13; 33, с. 425–429]. Несмотря на различия в методологии измерения и популяционных группах, общие данные указывают на то, что аллоиммунизация беременных является очень распространённым явлением [37, с. 1099; 38, с. e1305; 82, с. 55–58]. Большинство исследований по аллоиммунизации беременных были направлены на выявление антител к HLA, измерение уровня этих антител и недооценку распространённости аллоиммунизации беременных [3, с. 37-45; 39, с. 879].

Кроме гуморальных изменений подчёркивается: «беременность сопровождается активацией материнских Т-клеток и изменениями других иммунных подмножеств» [44, с. 376], что подтверждено данными: «многомерного иммунного профилирования с использованием массовой цитометрии» [32, с. 1158–1166]. Однако остаётся неясным: «какая доля выявляемых иммунных изменений связана непосредственно с

аллоиммунизацией, а какая обусловлена неспецифическими иммунными механизмами» [31, с. 1501–1508].

Усилия по идентификации аллоиммунизированных индивидуумов с использованием только аллоантитела недооценены [45, с. 313–318]. Женщины более часто попадают в список ожидающих органы с уровнем cPRA > 0 по сравнению с мужчинами [46, с. 2105]. Разница в cPRA между полами приводит к увеличению времени ожидания у женщин [47, с. 1; 184, с. 1]. Беременность способствует увеличению сенсibilизации среди женщин [49, с. 428–434]. Исследования показывают, что женщины составляют более 60% реципиентов почечного трансплантата с cPRA \geq 98% [3, с. 37-45; 48, с. 1-34]. Беременность является причиной сенсibilизации у 47% всех реципиентов [49, с. 428–434].

Исследование не рассматривает уровень антител у женщин с cPRA <98% и не учитывает количество антител у кандидатов, которым не была проведена трансплантация. Однако одноцентровый анализ показывает большие различия в сенсibilизации и воздействиях между мужчинами и женщинами [50, с. 10556; 152, с. 12882]. Беременность приводит к более широкой сенсibilизации, чем переливание компонентов крови [51, с. 10556].

В настоящее время обсуждается: «увеличение нагрузки антителами к ограниченному числу HLA-специфичностей» либо «расширение спектра антител за пределы отцовских антигенов» [54, с. 419–425]. Предполагается: «беременность может способствовать формированию антител к общим эпитомам, характерным для нескольких HLA-специфичностей» [55, с. 647–654; 174, с. 1354], либо «ключевую роль играет длительность и интенсивность экспозиции аллоантигенов в период гестации» [56, с. 2578–3009; 60, с. 201].

В целом подчёркивается: «беременность вносит доминирующий вклад в формирование сенсibilизации у женщин как по частоте, так и по выраженности иммунного ответа» [100, с. 6904; 119, с. 15].

Помимо создания барьера к аллотрансплантации почек, аллоиммунизация беременных может увеличить частоту отторжения и снизить выживаемость трансплантата после трансплантации [88, с. 981–985]. Это происходит из-за

ответов Т-клеток памяти или повышенной выработки антител против HLA из уже существующих материнских плазматических клеток. [78, с. 1-10; 85, с. 137]

Профилирование уровней антител против HLA до и после трансплантации предполагает, что специфичность, вызванная беременностью, может увеличиваться быстрее, чем специфичность, индуцированная предыдущей трансплантацией или переливанием крови. [36, с. 202–213; 98, с. 217-223]

Этот отскок антител может частично объяснить, почему некоторые центры трансплантации сообщают о повышенной частоте ускоренного опосредованного антителами отторжения у рожавших женщин, с донорами органов, которые имеют HLA-специфичность с мужем реципиента. [99, с. 129]

Это также может объяснить повышенную скорость потери трансплантата, связанную с увеличением числа беременностей. [90, с. 502–514; 95, с. 430–438; 113, с. 3491–3493]

В совокупности, эти исследования, изучающие исходы среди реципиентов трансплантата почки от живых доноров, представляют собой наиболее надёжное, хотя и косвенное, исследование влияния аллоиммунизации беременных на исходы трансплантации. [65, с. 168-177; 110, с. 100705]

В то время как опыт живой пересадки донорской почки на сегодняшний день, следовательно, предполагает значительное влияние беременности на аллоиммунизацию, важно признать, что крупнейшие, наиболее репрезентативные исследования с использованием данных OPTN не могут напрямую рассматривать влияние беременности на исход трансплантата или оценивать иммунологические механизмы потери трансплантата. Таким образом, лучшие доказательства на сегодняшний день не предполагают, что аллоиммунизация беременных является основным фактором ранней или промежуточной потери трансплантата [115, с. 1–13; 118, с. 291-293].

Однако тонкие, но потенциально эффективные аллоиммунизационные эффекты беременных лучше всего могут быть выявлены в будущих исследованиях с использованием более детализированных наборов данных, в

которых можно адекватно оценить эпизоды отторжения и потенциальный риск [120, с. 790-798; 122, с. 215–225; 126, с. 756].

Плацента – орган, который инвазируется в материнские кровеносные сосуды, чтобы получить доступ к материнской крови. Эта степень инвазии даёт плаценте и плоду исключительный доступ к физиологии матери. Хотя традиционно считалось, что плацента представляет собой поверхность – барьер между матерью и ребёнком, многочисленные исследования как на мышах, так и на людях демонстрируют, что компоненты плода широко распространяются в кровотоке матери и откладываются в тканях матери [112, с. 330-336; 121, с. 1–9].

Таким образом, существует множество потенциальных источников фетального антигена для сенсibilизации материнских иммунных клеток, включая фетальные клетки, внеклеточную дезоксирибонуклеиновую кислоту и микровезикулы. Эта полуаллогенная антигенная нагрузка в организме матери ещё не подлежит точному количественному определению, но считается, что она возрастает на протяжении всей беременности и становится значительной к сроку родов. Эксперименты показали, что антиген, полученный от плода, представлен в контексте материнского большого комплекса совместимости во вторичных лимфоидных органах, что позволяет предположить, что материнские Т-клетки сенсibilизируются посредством непрямого аллораспознавания, при этом часть этого аллоантигена может сохраняться в тканях матери в течение многих лет.

1.2. Роль аллоиммунизации беременных в выборе донора и иммуносупрессии для аллотрансплантации почки

В экспериментальных исследованиях указывают на то, что формирование материнского иммунного пула сопровождается появлением Т-клеток, реагирующих на полуаллогенные антигены плода, которые не всегда представляют значительную угрозу для трансплантата. Эти данные согласуются с общими принципами аллоиммунного ответа, в рамках которых

взаимодействие с чужеродными антигенами приводит к формированию длительно сохраняющихся Т-клеточных популяций памяти [111, с. 117–125].

Однако, прежде чем использовать эти знания для применения в клинической практике, важно отметить, что эти исследования не проводились на людях, и ни одно исследование не позволило всесторонне проанализировать количество Т-клеток во время или после беременности, даже на животных [94, с. 891–900; 135, с. 3947].

Таким образом, остаётся неясным: «существуют ли у рожавших женщин популяции так называемых “безопасных” Т-клеток, не обладающих выраженной аллореактивностью», а также «действительно ли данные клетки являются функционально толерантными или их поведение определяется иными механизмами иммунной регуляции». Эти предположения, как отмечается, «основаны преимущественно на современных представлениях о биологии регуляторных и анергических Т-клеток» [135, с. 3947].

Кроме того, подчёркивается: «отсутствуют систематизированные данные о реакции регуляторных, анергических и функционально истощённых Т-лимфоцитов на фармакологическую иммуносупрессию», что существенно осложняет клиническую интерпретацию, на практике это проявляется тем, что «прогнозирование исходов трансплантации у сенсibilизированных пациентов остаётся затруднённым» [132, с. 100059].

Как указывают Mehrotra и соавторы: «донор-специфическая анти-HLA-сенсibilизация ассоциирована с ухудшением краткосрочных результатов трансплантации» [132, с. 100059].

Одновременно остаётся открытым вопрос о том, «каким образом анергические и регуляторные Т-клетки сосуществуют с высокоаллереактивными популяциями Т-клеток памяти», особенно у женщин с отягощённым репродуктивным анамнезом. В этой связи подчёркивается, что «количественное соотношение потенциально опасных аллореактивных клонов и функционально неактивных Т-клеток до настоящего времени не определено» [132, с. 100059; 134, с. 1094–1110].

Как отмечают Zaldana и соавторы: «представленность женщин в трансплантационных исследованиях остаётся недостаточной, что ограничивает оценку иммунологических различий, связанных с беременностью» [203, с. 3491–3493].

Таким образом, подчёркивается: «баланс между регуляторными, анергическими и память-зависимыми Т-клетками у сенсibilизированных женщин остаётся критически важным, но недостаточно изученным фактором», определяющим риск формирования анти-НLA-антител и последующего отторжения трансплантата [203, с. 3491–3493].

Отмечается, что «до получения более полных данных трудно рекомендовать существенные изменения в клинической практике», однако «имеющиеся результаты позволяют предположить, что исключение женщин без выявляемых анти-НLA-антител при наличии НLA-специфичности к предыдущей беременности не имеет достаточного иммунологического обоснования» [148, с. 489–498].

При этом показано, что: «рожавшие женщины с 0% PRA могут рассматриваться как группа низкого иммунологического риска» [133, с. 1710–1717].

Это, как подчёркивается: «расширяет возможности включения женщин в клинические исследования новых протоколов иммуносупрессивной терапии и повышает доступ к современным методам лечения».

Несмотря на ограниченность данных, подчёркивается, что: «в ряде наблюдений отмечается возможность формирования антител после трансплантации, а также развитие резистентности к проводимой иммуносупрессивной терапии» [148, с. 489–498].

Учитывая, что: «образование антител остаётся трудно предсказуемым процессом, а существующие схемы иммуносупрессии обладают ограниченной эффективностью в отношении плазматических клеток и В-клеток памяти», высказывается мнение о целесообразности «подбора донорских органов без

соответствующих HLA-специфичностей у женщин с сенсibilизацией, индуцированной беременностью» [143, с. 1].

В качестве перспективного подхода отмечается: «перекрёстный обмен почками позволяет повысить селективность подбора донора без снижения доступности трансплантации» [151, с. 727]. При этом подчёркивается необходимость того, что: «дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение отдалённых результатов трансплантации и кинетики донор-специфических антител (DSA) у женщин с низким уровнем предтрансплантационной сенсibilизации» [162, с. 79–85].

В заключение необходимо отметить, что аллоиммунизация беременных – обычное явление и малоизучено. Недавние исследования показывают, что эндогенные механизмы, которые способствуют материнской толерантности к плоду во время беременности, могут сохраняться и в послеродовой жизни. Ещё предстоит определить, можно ли использовать это иммунологическое равновесие для улучшения результатов трансплантации.

Таким образом, для клинических исследований остаются значительные возможности внести свой вклад в эту область и улучшить результаты трансплантации для женщин с сенсibilизацией.

1.3. Роль методов иммунологического мониторинга в выявлении аллоиммунизации беременных до и после трансплантации почки

Метод комплемент-зависимой лимфоцитотоксичности является классическим методом обнаружения антител к человеческому лейкоцитарному антигену (HLA) в сыворотке пациентов. Из-за недостатков CDC, таких как низкая чувствительность и низкое разрешение при характеристике специфичности антител, в 1990-х годах была введена более специфическая технология ELISA, которая использует солюбилизованные молекулы HLA вместо лимфоцитов [178, с. 1-11; 201, с. 224-229; 205, с. 20].

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» [108, с. 3907–3918].

Как подчёркивается в обзоре литературы: «хроническая дисфункция трансплантата и поздние эпизоды отторжения всё чаще ассоциируются с иммунными механизмами, включающими антитела и связанные с ними биомаркеры, что указывает на ключевую роль гуморального звена иммунитета» [165, с. 1–34]. При этом отмечается: «антитела, индуцированные беременностью, демонстрируют более выраженный иммунный ответ после трансплантации по сравнению с антителами, сформированными после предыдущей трансплантации», что свидетельствует о «высокой активности гуморальной иммунной памяти и её значении в развитии антитела-опосредованного отторжения» [169, с. 546–552].

Антитела к HLA ответственны за потерю не только почечного трансплантата, но также и при трансплантации других органов, поэтому антитела к HLA стали основным объектом исследований в области трансплантации органов. Слабые DSA были связаны с отсроченной функцией трансплантата [123, с. 874–887; 199, с. 332–343; 202, с. 575].

Хорошо известно, что раннее и позднее повреждения могут привести к хроническому отторжению, скорее всего потому, что структура эндотелия уже повреждена, а новые антигенные эпитопы, включая аутоантигены, экспрессируются на поверхности трансплантированной ткани [170, с. 1094–1102; 197, с. e603–e603].

Как подчёркивается в исследованиях: «на поздних стадиях после трансплантации недостаточная иммуносупрессия может способствовать развитию *de novo* донор-специфических антител и аутоантител к антигенным структурам трансплантата, приводя к его повреждению» [194, с. P. S1–S41].

При этом указывается: «специфичность HLA, в отношении которой выявляются антитела, определяется как недопустимое антигенное несоответствие», в связи с чем «потенциальные доноры почек исключаются на

этапе подбора, если выявляется HLA-антиген, против которого сенсibilизирован реципиент» [186, с. e14545].

С 1960-х годов метод комплемент-зависимой лимфоцитотоксичности является классическим методом выявления антител к HLA в сыворотке пациентов. Этот метод использовался для скрининга антител, а также для обнаружения перекрёстного совпадения, и после его введения, сверхострые отторжения стали редким явлением. Тем не менее, поскольку у сенсibilизированных реципиентов ускоренные формы опосредованных антителами острых отторжений все ещё встречаются, CDC подвергали критике за неспособность обнаружить все клинически значимые антитела [171, с. 44; 175, с. 218].

Аутоантитела против не-HLA-мишеней и иммунных комплексов не вешиваются в эти тест-системы и обладают более высокой чувствительностью, чем CDC, при обнаружении HLA-антител [62, с. 343–349; 192, с. 391-412].

У высокочувствительных пациентов с антителами против многих различных аллелей HLA, тест с Luminex на основе единственного антигенного шарика (L-SAB), благодаря его высокой способности к разрешению, в настоящее время является единственной методикой, которая позволяет точно определить специфичность антител к HLA. В этом методе проточной цитометрии используются микрошарики, покрытые рекомбинантными молекулами HLA одного антигена. Система способна дифференцировать реакционную способность антител в двух реакционных пробирках против приблизительно 100 различных аллелей HLA класса I и 100 различных аллелей HLA класса II. Реактивность антител получают из средней интенсивности флуоресценции (MFI) [117, с. 620-635; 189, с. 12; 193, с. 507–515].

Как отмечается в исследованиях: «существуют дополнительные Luminex-наборы для выявления антител не-HLA, включая антитела к молекулам MICA и человеческие нейтрофильные антитела» [2, с. 35–38]. При этом указывается: «разработаны системы, в которых используются аффинно-очищенные

объединённые молекулы HLA, полученные из различных клеточных линий вместо рекомбинантных антигенов» [183, с. 455–460].

Вместе с тем подчёркивается: «технология L-SAB, основанная на использовании микросфер, каждая из которых покрыта отдельной молекулой HLA-антигена, остаётся высокоэффективным методом анализа аллельных антигенов HLA класса I и гетеродимерных антигенов класса II» [2, с. 35–38; 123, с. 874–887].

В соответствии с согласованными рекомендациями отмечается: «определение недопустимых антигенов (UAM) в предтрансплантационном периоде должно быть обязательной частью процедуры подбора донорского органа» [42, с. 404].

Определение UAM является критическим этапом принятия решения для пациента, поскольку с увеличением количества UAM вероятность того, что пациент получит несовместимый донорский орган уменьшается. Особенно у пациентов с высокой чувствительностью может привести к чрезвычайно длительному времени ожидания, и в результате пациенты часто умирают в списке ожидания. И наоборот, нераспознанные UAM, из-за нечувствительного или неправильного тестирования, приводят к бесполезным заборам органов [89, с. 703].

При этом отмечается: «с увеличением количества UAM вероятность получения совместимого донорского органа существенно снижается», что «особенно у высокосенсибилизированных пациентов может приводить к значительному увеличению времени ожидания и повышению риска летальности в листе ожидания» [89, с. 703].

Вместе с тем указывается: «нераспознанные UAM, обусловленные недостаточной чувствительностью или ошибками тестирования, могут приводить к неэффективному использованию донорских органов» [89, с. 703].

Как подчёркивается в исследованиях: «с внедрением более чувствительных методов выявления анти-HLA-антител остаётся нерешённым вопрос о выборе оптимального теста и порогового уровня чувствительности

для определения недопустимых антигенов (UAM)» [180, с. 210–216]. При этом отмечается: «донор-специфические IgG-HLA-антитела, выявляемые методом CDC, рассматриваются как абсолютное противопоказание к трансплантации, тогда как DSA, определяемые более чувствительными методами, характеризуются различной степенью клинического риска» [180, с. 210–216; 183, с. 455–460].

Указывается также: «ранее существовавшие DSA, выявленные с использованием технологии L-SAB, ассоциированы с повышенным риском отторжения трансплантата» [181, с. 126–134], при этом «антитела, не детектируемые методами CDC и ELISA, могут быть выявлены с помощью высокочувствительного анализа L-SAB» [128, с. 10511].

Как показано в клинических наблюдениях: «у пациентов с потерей трансплантата в течение первых трёх лет после трансплантации при отрицательных результатах CDC и ELISA выявлялись DSA методом L-SAB», что указывает на дополнительную диагностическую ценность данного метода [41, с. 1–4; 128, с. 10511].

Вместе с тем подчёркивается: «наличие денатурированных антигенов на поверхности микросфер SAB может приводить к ложноположительным результатам», что подтверждается тем, что «антитела к HLA выявляются даже у здоровых доноров крови без анамнеза сенсibilизации» [125, с. 1673–1681; 130, с. 101390]. При этом отмечается: «более 60% здоровых доноров мужского пола демонстрируют реактивность в L-SAB при пороге 1000 MFI», что делает «использование данного метода в изоляции проблематичным» [96, с. 5592–5601].

В этой связи указывается: «для снижения частоты ложноположительных результатов необходимо учитывать анамнез иммунологической сенсibilизации пациента, включая переливания крови и беременность» [88, с. 981–985]. Кроме того, подчёркивается: «комбинация L-SAB с другими методами Lumindex, такими как PRA или Screen, повышает диагностическую

точность», при этом «показано отсутствие прямой корреляции между значениями MFI и результатами CDC» [155, с. 114–124].

Вместе с тем отмечается: «метод L-SAB остаётся высокоэффективным инструментом для определения “приемлемых HLA-несоответствий”, против которых пациент не сенсibilизирован» [154, с. 318]. Указывается, что «данный подход реализуется в программе Eurotransplant, где высокосенсibilизированным пациентам предоставляется приоритет при подборе доноров с приемлемыми HLA-несоответствиями» [154, с. 318].

Поскольку у доноров с высокой чувствительностью число доноров, несущих такие «приемлемые антигены», обычно низкое, эти пациенты получают высокий приоритет для выделения органов. Программа Eurotransplant Acceptable Mismatch Program является частью «Гейдельбергского алгоритма трансплантации реципиентов почек с высокой чувствительностью» [26, с. 51–59].

Как сообщается в исследованиях: «одновременное присутствие донор-специфических антител IgG класса I и класса II, выявленных методом L-SAB в предтрансплантационной сыворотке при отрицательном перекрёстном тесте, ассоциировано с повышенным риском отторжения трансплантата» [35, с. 181–193]. При этом отмечается: «у пациентов с наличием только DSA класса I или антител к HLA в целом показатели потери трансплантата существенно не отличаются от группы без HLA-антител», что «согласуется с результатами ранее проведённых исследований с использованием метода ELISA» [53, с. 975–976].

Подчёркивается также: «сенсibilизация реципиентов, подвергшихся первой трансплантации почки и имеющих антитела к HLA класса I или II, не всегда сопровождается клинически значимыми последствиями», тогда как «одновременная сенсibilизация к обоим классам HLA связана с увеличением частоты отторжения трансплантата» [141, с. 1221; 160, с. 71]. Это указывает на то, что «дифференциация сенсibilизации по классам HLA имеет принципиальное значение при оценке риска отторжения» [160, с. 71].

Как отмечается: «эффект двойной позитивности зависит от степени HLA-несоответствия, что подтверждает роль донор-специфических антител как ключевого патогенетического фактора» [142, с. 338–349]. В связи с этим подчёркивается: «пациенты с двойной позитивностью получают наибольшую пользу от максимально согласованных по HLA трансплантатов», что следует учитывать «при разработке систем распределения донорских органов» [159, с. 236].

Дальнейшие исследования указывают: «обнаружение C1q-связывающих DSA может рассматриваться как маркер комплемент-активирующих антител», однако их клиническая значимость остаётся предметом дискуссии [149, с. 245–252; 173, с. 12445]. При этом показано: «положительный C1q-анализ ассоциирован с риском раннего антитело-опосредованного отторжения после трансплантации сердца», тогда как «в ряде исследований у реципиентов почки не выявлено значимого влияния C1q-связывающих IgG-DSA на исходы», что может быть связано «с низкой распространённостью данных антител» [137, с. 16].

Пациенты с высокой чувствительностью, например, пациенты с PRA > 85%, часто имеют положительные кросс-совпадения перед трансплантацией со своими соответствующими донорами из-за большого количества ранее существующих аллоантител HLA. В целом, положительные результаты перекрёстного сопоставления по методике CDC считаются противопоказанием к трансплантации, поскольку пациенты с положительным перекрёстным совпадением часто теряют свой трансплантат на ранней стадии после трансплантации. С введением более чувствительных методов обнаружения антител, все больше пациентов считаются сенсibilизированными или даже сильно сенсibilизированными. Однако из-за более низкой специфичности методики L-SAB-детектируемых антител к потере аллотрансплантата эти антитела не считаются противопоказанием, а фактором риска для трансплантации [3, с. 37-45; 147, с. 39; 196, с. 3898; 166, с. 91–99].

Как отмечается в исследованиях: «высокосенсибилизированные пациенты с предварительно сформированными DSA, выявленными методом L-SAB, могут быть трансплантированы двумя основными путями: посредством подбора донора, к антигенам которого у реципиента отсутствуют аллоантитела, либо после проведения десенсибилизации с удалением антител до трансплантации» [163, с. 165–177]. При этом подчёркивается: «комбинированное применение данных подходов может существенно повысить вероятность успешной трансплантации у пациентов с высокой степенью сенсибилизации» [129, с. 582].

Отмечается также: «специализированные программы, включая программу приемлемого несоответствия Eurotransplant, демонстрируют высокую эффективность, обеспечивая своевременную трансплантацию пациентов с уровнем (виртуального) PRA >85%» [161, с. 1059–1067]. При этом указывается: «подбор доноров в рамках данной программы осуществляется с учётом HLA-антигенов, к которым у реципиента отсутствуют или никогда не формировались аллоантитела» [188, с. 594].

Как отмечается в исследованиях: «при трансплантации от живого донора используются программы парного донорского обмена, реализованные в Нидерландах, Великобритании, США и Австралии, позволяющие преодолеть несовместимость по группе крови и HLA» [146, с. 10]. При этом подчёркивается: «пациенты с высокой степенью сенсибилизации и большим количеством недопустимых антигенов (UAM) остаются в неблагоприятном положении даже в рамках данных программ» [146, с. 10].

В качестве альтернативы указывается: «десенсибилизация может рассматриваться как метод снижения уровня донор-специфических антител до трансплантации и в раннем послеоперационном периоде», включающая «плазмаферез, иммуноглобулинотерапию в низких дозах и иммуноадсорбцию в сочетании с интенсивной иммуносупрессией» [153, с. 353–360]. При этом отмечается: «метод L-SAB позволяет точно контролировать уровень антител, и

при снижении DSA ниже 1000 MFI возможно проведение трансплантации» [206, с. 31].

Дополнительно подчёркивается: «у высокосенсибилизированных пациентов применяются таргетные терапевтические подходы, включая анти-CD20 антитела (ритуксимаб), ингибиторы протеасом (бортезомиб) и анти-C5 препараты (экулизумаб), направленные на подавление гуморального иммунного ответа и комплемент-опосредованного повреждения» [177, с. 61]. При этом отмечается: «L-SAB является эффективным инструментом для раннего мониторинга формирования *de novo* DSA» [177, с. 61].

Возникает вопрос, приносит ли пациенту пользу трансплантация от живого донора после десенсибилизации по сравнению с ожиданием HLA-совместимой почки от умершего донора. На этот вопрос ответило однозначное исследование, проведённое Монтгомери и его коллегами в 2011 году [68, с. 23158; 163, с. 165–177; 202, с. 575].

Хотя выживаемость трансплантата не была оптимальной у десенсибилизированных реципиентов почки живого донора, они имели явную выживаемость по сравнению с пациентами, ожидающими совместимого умершего донорского органа.

Наш опыт показывает, что тщательный отбор пациентов и исследование аллоантител HLA до и после трансплантации позволяет успешно десенсибилизировать и трансплантировать даже пациентов с высокой сенсибилизацией.

Для трансплантации пациентов с высоким риском используется комбинация мер, таких как точная характеристика антител HLA с помощью различных методов, например, CDC, ELISA и L-SAB, и категоризация риска, основанная, в частности, на CDC и ELISA, хорошее HLA-сопоставление донора и реципиента, включение в приемлемую программу несоответствия, пред- и послеоперационная десенсибилизация, мониторинг послеоперационных антител HLA и биопсия [172, с. 884–930; 207, с. 33-41]. В настоящее время многие центры проводят плановый скрининг HLA-аллоантител у стабильных

реципиентов в разные моменты времени после трансплантации, чтобы диагностировать опосредованное гуморальными антителами отторжение на ранних стадиях [111, с. 117-125; 179, с. 290-298].

Подчёркивается также: «HLA-аллоантитела играют значимую роль в утрате трансплантата и ассоциированы с ухудшением его функции» [97, с. 1230–1236]. При этом указывается: «для диагностики антителоопосредованного отторжения требуется сочетание гистологических признаков, позитивности C4d и наличия циркулирующих DSA», однако «при хроническом отторжении C4d может оставаться отрицательным» [176, с. 275].

Как отмечается: «до внедрения технологии L-SAB донор-специфические антитела нередко не выявлялись из-за их низкого уровня и ограниченной чувствительности методов». L-SAB позволяет обнаруживать DSA с высокой чувствительностью. В последнее время [109, с. 1489] сообщается, что даже слабо реактивный L-SAB-детектируемый de novo DSA, измеренный при предельном значении 500 MFI, является прогностическим фактором выживаемости трансплантата [145, с. 2]. После трансплантации острое опосредованное антителами отторжение встречается примерно у 1-6% пациентов; тем не менее, это число может увеличиться до 21-55% у пациентов, у которых обнаруживали DSA ещё до трансплантации и которые получали десенсибилизирующую терапию [103, с. 113-125]. Стойкость или повторное появление DSA, которые были обнаружены ещё до трансплантации, связаны с плохим исходом аллотрансплантации [13, с. 189-198; 190, с. 55].

После трансплантации острое опосредованное антителами отторжение встречается примерно у 1-6% пациентов; тем не менее, это число может увеличиться до 21-55% у пациентов, у которых обнаруживали DSA ещё до трансплантации и которые получали десенсибилизирующую терапию [103, с. 113-125]. Стойкость или повторное появление DSA, которые были обнаружены ещё до трансплантации, связаны с плохим исходом аллотрансплантации [181, с. 126–134; 190, с. 55].

Как указывается в литературе: «хроническое антитело-опосредованное отторжение является одной из ведущих причин утраты трансплантата наряду со смертью пациента с функционирующим трансплантатом, рецидивом основного заболевания и развитием интерстициального фиброза и канальцевой атрофии» [29, с. 471–480; 190, с. 55; 200, с. 1–7].

Хроническое опосредованное антителами отторжение чаще встречается у пациентов, которые не привязаны к иммуносупрессивным препаратам или у которых иммуносупрессия была снижена по другим причинам, например, при переходе на иммунодепрессивные протоколы без кальциневринов или без стероидов, рецидивирующую инфекцию или злокачественную опухоль [123, с. 874–887; 187, с. 2833–2841]. Дополнительными факторами риска для развития *de novo* DSA и отторжения, опосредованного антителами, являются несоответствия HLA-DR класса II между донором и реципиентом, предшествующие эпизоды опосредованного отторжения и более молодой возраст реципиента [101, с. 442–453; 136, с. 89–96].

Что касается появления аллоантител HLA после трансплантации, было обнаружено, что *de novo* DSA появляются в среднем через 4–6 лет после трансплантации, а распространённость *de novo* DSA через 10 лет составила 20%. Антителами, которые появляются при хроническом опосредованном антителами отторжении, являются антитела MICA, антитела, активирующие рецептор ангиотензина II типа, и другие антитела против эндотелиальных клеток [107, с. 152–162]. Точное влияние этих антител на исход трансплантации почки и других органов ещё предстоит определить.

Метод L-SAB является важным инструментом для выявления HLA-антител, оценки эффективности десенсибилизирующей терапии и контроля появления *de novo* антител после трансплантации. Однако его использование в предтрансплантационном периоде имеет ограничения: опора только на L-SAB может привести к необоснованному исключению пациента из трансплантации из-за риска технически ложноположительных результатов. Поэтому при

определении UAM метод L-SAB следует применять только в сочетании с другими независимыми тестами.

В этой связи всё более актуальным становится вопрос не только выявления антител, но и их клинической интерпретации.

Именно здесь возникает один из ключевых парадоксов современной трансплантационной иммунологии, чем выше чувствительность метода, тем сложнее становится принятие клинического решения. С одной стороны, высокочувствительные технологии, такие как L-SAB, позволяют выявлять даже минимальные уровни донор-специфических антител. С другой -далеко не каждое из них реализуется в повреждение трансплантата [193, с. 507-515; 208, с.1234].

И это уже не теоретическая проблема. Это ежедневная клиническая практика. Наблюдения показывают, часть DSA, особенно с низкими значениями MFI, могут длительно сохраняться без признаков дисфункции трансплантата. В то же время у других пациентов даже умеренные уровни антител сопровождаются прогрессирующим повреждением с формированием хронического антитело-опосредованного отторжения [91, с. 691-697; 196, с. 3898]. Такая вариабельность подчёркивает, что сама по себе количественная оценка (MFI) не является достаточной для прогноза.

Возникает необходимость более глубокой стратификации риска.

В последние годы внимание исследователей всё чаще смещается в сторону функциональных характеристик антител их способности активировать комплемент, взаимодействовать с эндотелием, инициировать воспалительный каскад. В частности, обсуждается роль комплемент-связывающих антител как потенциального маркера более агрессивного иммунного ответа, однако их клиническая значимость остаётся предметом дискуссии [117, с. 620-635; 191, с. 192-207].

Иными словами, происходит постепенный переход от простой детекции антител к пониманию их патогенетической роли.

Дополнительную сложность вносит и сам феномен сенсibilизации.

Особенно это касается женщин с анамнезом беременности. Показано, что антитела, индуцированные беременностью, формируют более устойчивую иммунологическую память и демонстрируют более выраженную реактивность после трансплантации по сравнению с антителами иного происхождения [64, с. 255–271; 185, с. 371]. Это обстоятельство принципиально меняет подход к оценке иммунологического риска в данной категории пациентов.

На этом фоне становится очевидно: универсального диагностического алгоритма не существует.

Классические методы, такие как CDC, по-прежнему сохраняют значение прежде всего как инструмент выявления клинически значимых комплемент-активирующих антител [51, с. 253-260]. В то же время высокочувствительные технологии, включая L-SAB, обеспечивают необходимую глубину анализа и позволяют выявлять ранее недетектируемые антитела [67, с. 358; 195, с. 356].

Но только их сочетание, дополненное клиническими и морфологическими данными, позволяет сформировать действительно обоснованное решение.

Именно комплексный подход сегодня рассматривается как единственно возможный.

Он включает не только лабораторную диагностику, но и оценку анамнеза сенсibilизации, характеристику донор-реципиентной пары, а также динамический мониторинг антител и функции трансплантата [58, с. 28-34; 189, с. 12]. Без этого даже самые современные методы теряют свою практическую ценность.

Проблема иммунологического мониторинга выходит далеко за рамки выбора конкретной тест-системы. Речь идёт о формировании интегрированной модели оценки риска, способной учитывать их как количественные, так и качественные характеристики гуморального иммунного ответа.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика исследуемых групп

Данное исследование проводилось в ГУ Национальный научный центр трансплантации органов и тканей человека Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан. 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 (рисунок 2.1).

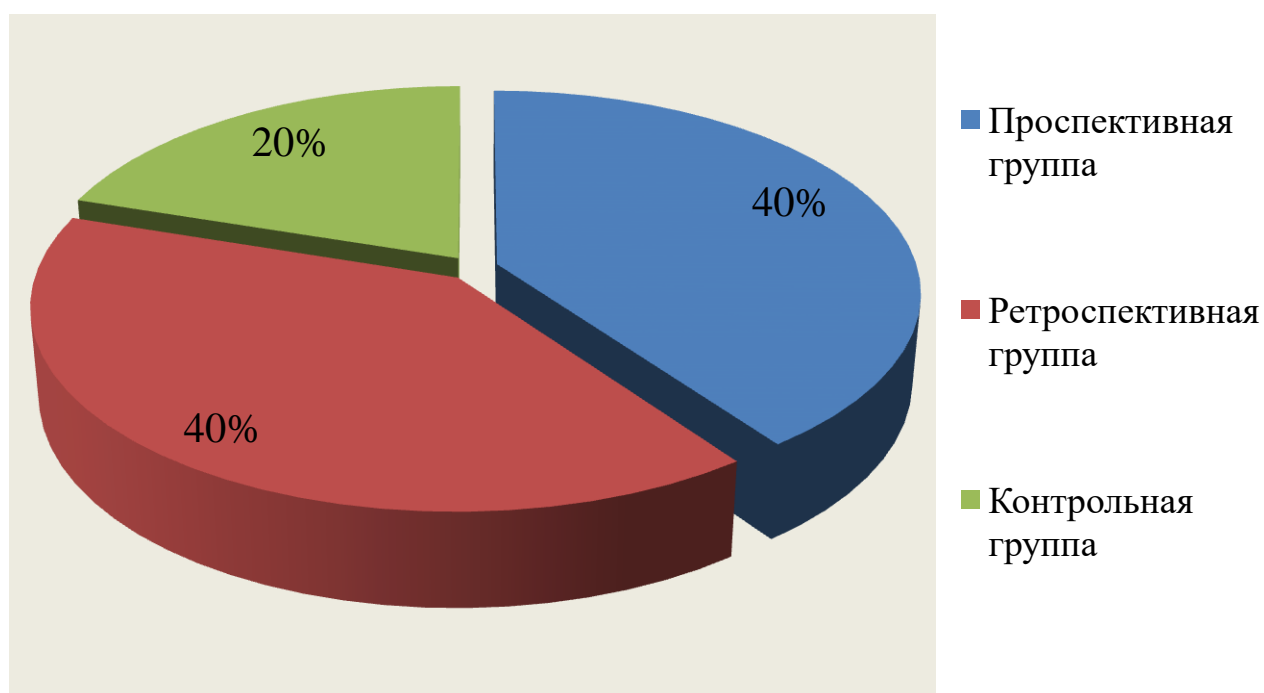


Рисунок 2.1. - Количество больных, принявших участие в исследовании

В статистический анализ, включая таблицы 2.1–2.10, контрольная группа не включалась, так как не являлась объектом исследования антителоопосредованного иммунологического риска и не соответствовала целевой популяции сенсibilизированных пациенток.

Основой анализа на совместимость по HLA-антигенам являлось HLA-типирование, количество предшествующих антител PRA, результаты лимфоцитоксического теста, а также скрининг донор-специфических антител (DSA).

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 2.1).

Таблица 2.1. - 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%).

Средний возраст ретроспективной группы составлял $43.35 \pm 6,5$ лет. Средний возраст проспективной группы равен $44.05 \pm 7,5$ лет, средний возраст контрольной группы составлял $41.5 \pm 4,5$ года.

Исследование структуры групп риска у пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью 5 стадии, на основе процента антител (PRA), позволило выявить следующие результаты (таблице 2.2).

Таблица 2.2. - Структура групп риска антитело-опосредованного отторжения (n=120)

Показатель	Ретроспективная группа (n=60)	Проспективная группа (n=60)	p
PRA =10%	10 (16,7%)	12 (20,0%)	>0,05
PRA 10%-30%	23 (38,3%)	19 (31,7%)	>0,05
PRA>31%-80%	27 (45,0%)	29 (48,3%)	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2)

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%).

Учитывая количество предшествующих антител, больные были распределены нами на 3 группы в зависимости от количества PRA. Таким образом, необходимо отметить, что особенностью в нашем исследовании являлось то, что у 50 (83,33%) больных с ХБП 5 стадии имелся предсенсбилизационный фон до трансплантации почки, что в дальнейшем будет сказываться на результатах трансплантации.

Хроническая болезнь почек (ХБП) является наиболее частой причиной смерти, так как 80% больных с ХБП умирают от прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, не доживая до терминальной хронической почечной недостаточности. Больные, находящиеся на заместительной почечной терапии, составляют 10-15% пациентов, перенесших трансплантацию почки. Прогрессирование хронической болезни почек зависит от этиологического и повреждающего фактора, что и влияет на выживаемость и продолжительность функционирования аллотрансплантата и жизни реципиента.

При изучении этиологии, приведшей к ХБП 5 стадии, были выявлены следующие особенности (таблица 2.3).

Таблица 2.3. - Этиология, приведшая к ХБП 5 стадии, N=120

Основной диагноз	Число больных	%
Хронический гломерулонефрит	49	40,8%
Сахарный диабет	25	20,8%
Хронический пиелонефрит	14	11,7%
Аномалии развития почек и мочевыводящей системы	13	10,81%
Мочекаменная болезнь	12	10,0%
Поликистоз почек	7	5,8%

Примечание: % к общему количеству больных

Так, в большинстве случаев причиной ХБП 5 стадии являлись хронический гломерулонефрит, что составляло 49 (40,8%), далее следовал сахарный диабет (диабетическая нефропатия) – 25 (20,8%), хронический пиелонефрит – 14 (11,7%), аномалии развития почек и мочевыводящей системы – 13 (10,81%), мочекаменная болезнь – 12 (10,0%) и поликистоз почек – 7 (5,8%), при этом анализ показывает, что в большинстве случаев характер поражения был аутоиммунным (рисунок 2.2).

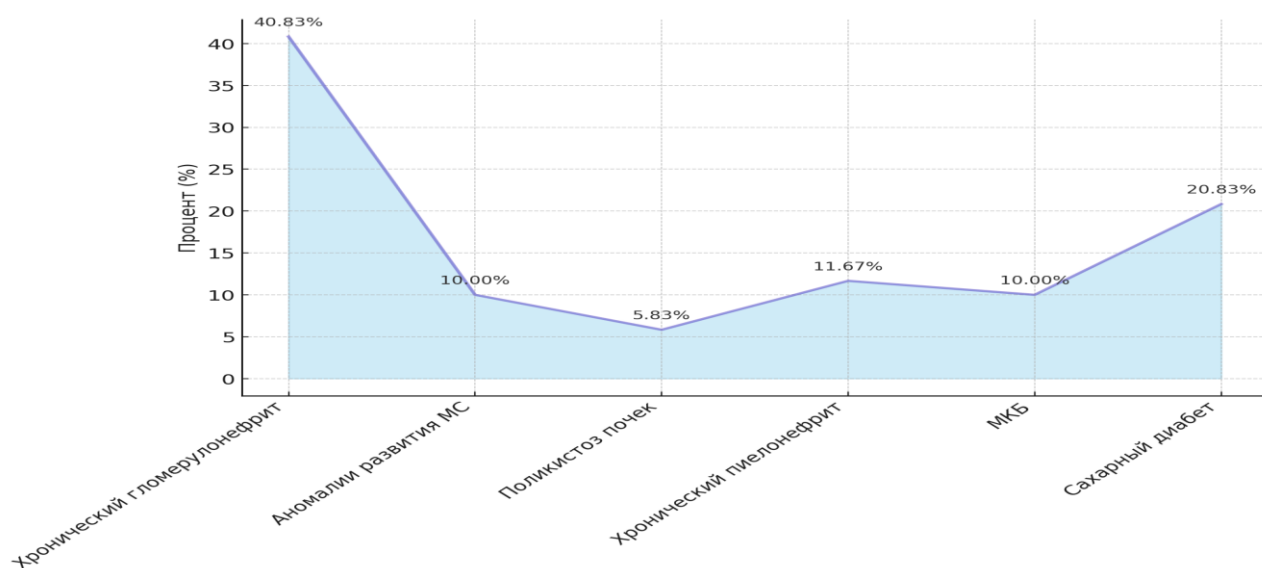


Рисунок 2.2. - Этиологическая причина у больных с ХБП 5 стадии в нашем исследовании

При анализе по количеству родов и перенесённых беременностей у женщин с ХБП 5 стадии были выявлены следующие особенности, которые непосредственно влияли на риск возникновения сенсibilизации у наших исследуемых больных (таблица 2.4).

Таблица 2.4. - Роды и беременности у женщин с ХБП 5 стадии (n=120)

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

Примечание: % к общему количеству больных

Так, при анализе по количеству родов и перенесённых беременностей в среднем число больных с 4-7 родов перенесённых беременностей составляло 51 (42,5%), при этом в 34 (28,3%) наблюдениях – родов и перенесённых беременностей составляло 1-3 и больше 8 родов и перенесённых беременностей наблюдалось у 35 (29,2%), что говорит о предрасполагающих факторах риска сенсibilизации.

В ходе анализа распределения пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью 5 стадии, по группам риска развития острого отторжения с учётом реакции на кросс-матч, были получены результаты, представленные в таблице 2.5.

Таблица 2.5. - Группы риска развития острого отторжения с учётом реакции на кросс-матч (n=120)

Показатель	Отрицательный	Положительный	Всего
Количество	41	79	120
В %	34,2%	65,8%	100%

Примечание: % к общему количеству больных

Нами были получены следующие результаты: положительный результат наблюдался в 79 (65,8%), а отрицательный в 41 (34,2%) случае. Таким образом, в 65,8% случаев у больных была предрасположенность к риску сверхострого отторжения до трансплантации. При изучение сопутствующей патологии у

больных женщин с ХБП 5 стадии до пересадки почек были выявлены следующие особенности (таблица 2.6).

Таблица 2.6. - Сопутствующая патология у больных с ХБП 5 стадии до пересадки почек

Название заболевания	Количество	%
Хронические персистирующие гепатиты (В, С, D)	35	29,2%
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	28	23,3%
Цитомегаловирус	58	48,3%
Сахарный диабет	30	25,0%

Примечание: в ряде случаев имелись от двух до трех сопутствующих патологий у пациенток, включённых в исследование

Так хронические персистирующие гепатиты (В, С, D) нами выявлены в 35 (29,2%) случаях. На втором месте шли хроническая обструктивная болезнь лёгких – 28 (23,3%), цитомегаловирус – 58 (48,3%), сахарный диабет – 30 (25,0%).

При анализе пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью 5 стадии по количеству несовпадений по эпитопам HLA I класса нами было выявлено, что количество несовпадений по 1-5 имелось у 24 (20,0%), от 6 до 10 – 34 (28,4%), от 11 до 15 – 32 (26,6%) и от 16 до 20 имелось у 30 (25,0%). (таблица 2.7).

Таблица 2.7. - 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 по количеству несовпадений по эпитопам HLA II класса нами было выявлено, что количество несовпадений от 0 до 3 имелось у 31 (25,8%), от

4 до 16 – 37 (30,8%), от 7 до 9 – 31 (25,8%) и от 10 до 12 имелось у 21 (17,5%) (таблица 2.8).

Таблица 2.8. - 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
В %	25,83%	30,84%	25,83%	17,5%	100,0%

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%), от 6/1 – 44 (36,7%), от 6/2 – 22 (18,3%), от 6/3 – 20 (16,7%), от 6/4 – 9 (7,5%), от 6/5 – 1 (0,8%) (таблица 2.9).

Таблица 2.9. - Количество совпадений по аллелям HLA I класса

Количество совпадений по аллелям HLA I класса								
Совпадений 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
%	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 HLAII класса видно, что совпадений по аллелям от 4/0 было 32 (26,7), 4/1 – 31 (25,8%), 4/2 – 34 (28,3%), 4/3 – 19 (15,8%), 4/4 – 4 (3,3%) (таблица 2.10).

Таблица 2.10. - Количество совпадений по аллелям HLA II класса

Количество совпадений по аллелям HLA II класса						
Совпадений по аллелям	4/0	4/1	4/2	4/3	4/4	Всего
Количество больных	32	31	34	19	4	120
%	26,67%	25,83%	28,33%	15,84%	3,33%	100%

Примечание: % к общему количеству больных

2.2. Иммуносупрессивная стратегия и предоперационная подготовка

Предоперационная подготовка:

- Подавление сенсibilизации: плазмаферез (5-7 сеансов) или интравенозная иммуноглобулиновая терапия в дозе 2 г/кг.

- Индукция десенсibilизации: белимумаб в дозе 375 мг/м² внутривенно, с повтором через 14 дней.

Индукция иммуносупрессии:

- Антилимфоцитарный глобулин: доза 1.5 мг/кг в течение 4-7 дней до трансплантации.

- Метилпреднизолон: доза 500 мг в течение 3 дней перед трансплантацией.

Трансплантация:

Поддерживающая терапия метилпреднизолоном: 500 мг во время операции, затем 125 мг каждые 8 часов в течение первых 2 суток.

Минимизация поддерживающей иммуносупрессии:

- Такролимус (FK506): начальная доза 0.1 мг/кг/сут, для достижения терапевтического уровня в крови.

- Микофенолат мофетил (ММФ): начальная доза 1 г дважды в день.

Мониторинг и коррекция:

Мониторинг уровня FK506 в крови каждые 2-3 дня в течение первых 2 недель, затем еженедельно.

- Мониторинг функции почек и печени.

- Коррекция доз при необходимости.

Профилактика отторжения:

- Мониторинг уровня HLA-антител и кросс-матч в течение первых 3 месяцев.

- Регулярное применение FK506 и ММФ в соответствии с рекомендациями.

Лечение острого гуморального отторжения:

- Антилимфоцитарный глобулин: доза 1.5-3 мг/кг внутривенно ежедневно в течение 7-14 дней.

2.3. Методы выявления острого отторжения трансплантата

Для выявления острого и хронического гуморального отторжения использовали биопсию почечного трансплантата далее срез, полученный при биопсии верифицировали морфологическим с использованием критериев классификации Banff (2019 года).

2.4. Методы исследования

2.4.1. Иммунологические анализы

Для иммунологического анализа кровь рекомендуется сдавать натощак в интервале с 8 до 10 часов утра и не ранее, чем через 12 часов после последнего приёма пищи. Процедуру взятия крови проводит медицинская сестра с применением вакуумных контейнеров с сиреневой крышкой, содержащих антикоагулянт этилендиаминтетрауксусная кислота для генотипирования и с красной крышкой для определения антител. Образец крови следует доставлять в лабораторию в течение 2 часов, при этом замедление транспортировки может оказать существенное влияние на результаты исследования. Транспортировка и хранение должны осуществляться вертикально при температуре +18-23°C в специальных небьющихся контейнерах, так как высокие температуры могут повлиять на количество клеток венозной крови, особенно в летний период.

Проведение исследования рекомендуется не позднее 6 часов после взятия образца, так как при более длительном хранении возможно слипание и агглютинация тромбоцитов с их прилипанием к нейтрофилам. Лаборатория не может принять материал в случае отсутствия направления на исследование, маркировки, наличия сгустка или гемолиза, заморозки, хранения в холодильнике, нарушения герметичности контейнера, нарушения правил транспортировки или просроченной доставки.

Иммуносерологический метод (CDC) основан на принципе "комплемент-зависимой цитотоксичности" и представляет собой важный этап в

выявлении антител, способных вызвать сверхострое отторжение трансплантата, особенно у пациентов с высокосенсибилизированным иммунитетом.

Этот метод позволяет идентифицировать HLA-антигены, вызывающие лизис, и включает в себя лимфоцитотоксический тест для типирования антигенов HLA. Тест с В-лимфоцитами считается более информативным, поскольку они несут антигены обоих классов на своей поверхности.

Интерпретация положительного лимфоцитотоксического теста указывает на высокий риск не только сверхострого отторжения, но и острого и хронического. Острое отторжение связано с образованием антител, в то время как хроническое обусловлено появлением цитотоксических Т-лимфоцитов, направленных против антигенов.

2.5. Методы подбора донора к сенсibilизированному реципиенту HLA-генотипирование реципиентов и доноров

Для генотипирования при трансплантации почки биоматериал у реципиентов собирается после гемодиализа, а для доноров применяются специфические критерии. Иммунофенотипирование проводится в иммунологической лаборатории с использованием проточных цитофлуориметров или люминесцентных микроскопов. Принцип работы этих приборов заключается в обнаружении флуоресцентной метки, размещённой на определенных антигенах. В процессе иммунофенотипирования применяют моноклональные или поликлональные антитела, конъюгированные с различными метками, такими как частицы коллоидного золота, радиоактивные вещества, флуорохромы и ферменты, в зависимости от целей исследования.

Виртуальный метод (твёрдофазный иммуно-анализ при помощи мультиплексного анализатора Luminex 200 на платформе Xmap)

Методика данного исследования представляет собой специальные комплекты, включающие растворенные молекулы HLA, привязанные к твёрдой матрице, представленной микротитровой планшетой или полистероловыми микросферами. В структуре микросфер встроены два флуорофора с разной концентрацией. Уникальное соотношение концентраций флуорофоров

формирует 100 различных вариантов частиц, каждая из которых обладает своей уникальной спектральной характеристикой. Спектральный отпечаток частицы служит её индивидуальным "идентификатором" и определяет её тип (вариант). В ходе измерений прибором Luminex 200 происходит распознавание типа частицы.

На поверхности полистирола может быть фиксировано разнообразие биологических молекул, таких как антитела, антигены или фрагменты олигонуклеотидных последовательностей.

Электрофорез в агарозном геле: разделение амплифицированных фрагментов дезоксирибонуклеиновой кислоты на агарозном геле под воздействием электрического поля.

Детекция результатов: использование методов детекции, таких как окрашивание геля, чтобы визуализировать полосы, представляющие амплифицированные фрагменты генов HLA.

Оценка генотипа: сравнение полученных результатов с паттернами, предоставленными производителем кита, для определения конкретного генотипа HLA.

Контрольные меры качества: включение в каждый эксперимент положительных и отрицательных контролей для обеспечения надёжности и точности результатов.

HLA-ABCEpletMatchingVersion 3.1 Matchmaker

Эта программа разработана в Microsoft Excel и предназначена для определения эплетных нагрузок всех донорских аллелей HLA-ABC и предоставления информации о том, сколько эплетов и какие не совпадают. Описания эплетов основаны на описаниях, перечисленных в Международном реестре эпитопов HLA (www.Eregistry.com.br). Эта программа сопоставления различает эплеты, которые соответствуют эпитопам, подтверждённым антителами, и другие эплеты, которые не были экспериментально подтверждены с помощью информативных антител HLA. Он покажет количество эплетов в обеих группах, а также общую нагрузку эплетов.

Описание методики подбора.

1. Количество аллелей ABC увеличилось с 564 до девятисот: 587 HLA-A, 971 HLA-B и 332 HLA-C аллеля.

2. Репертуар эплетов, подтверждённых антителами, включил те, которые перечислены в недавнем обновлении реестра.

3. Наборы AbVer и других эплетов в таблице «Er» были скорректированы с учётом дублирования между структурно связанными эплетами. Также были исключены неподтверждённые эплеты с низкими оценками ElliPro. В Приложении есть подробности.

4. В таблице «EnterData» осталось 1000 комбинаций реципиент-донор.

5. Добавлен новый лист «Проверить HLA», чтобы определить, правильно ли введены аллели HLA в соответствии с аллелями, используемыми в программе.

6. Лист «Результаты» содержит подробную информацию о количестве несовпадающих донорских эплетов, описание подтверждённых антителами и других эплетов. Существуют также столбцы для каждого несовпадающего эплета, и программа рассчитала их частоту в популяции доноров.

Как использовать программу сопоставления эплетов HLA-ABC

«EnterData» - защищённый лист; пароль - hla (нижний регистр). Есть скрытые столбцы, которые описывают несовпадающие эплеты на каждом донорском аллеле. Сравнивая защищённые листы «Rec» и «Don», программа определяет несоответствия, удаляя все донорские эплеты, которые используются совместно с реципиентом.

Интерпретация «Результаты». В столбцах A – S отображается вся записанная информация. Столбцы T, U и V показывают количество несовпадающих эплетов, общее количество, подтверждённые антитела и другие. Столбцы W и X показывают детали несовпадающих эплетов. Защищённый лист «Er» представляет собой список эплетов, используемых в этой программе, и аллелей, которые их выражают.

HLA-DR, DQ, DP, Eplet Matching Version 3.1 Matchmaker

Эта программа, написанная в Microsoft Excel, предназначена для определения нагрузки эплетов всех аллелей HLA донора II класса и предоставления информации о том, сколько и какие эплеты не совпадают. Описания эплет основаны на тех, которые перечислены в международном реестре антигенный эпитоп (www.Epregistry.com.br). Эта программа сопоставления различает эплеты, соответствующие эпитопам, верифицированным антителами, и другие эплеты, которые не были экспериментально верифицированы с помощью информативных HLA-антител. Она покажет номера эплетов в обеих группах, а также общую нагрузку эплетов.

1. Число аллелей II класса увеличилось до семисот: 382 вариант гена DRB1/3/4/5, 125 dqb, Котор, 21 ПКД, 160 ДПБ и 13 МСД.

2. Репертуары верифицированных эплетов с антителами охватили те списки, которые были включены в недавнее обновление реестра, репертуары непроверенных эплетов были скорректированы; эплеты с низкими эллипсоидами были исключены. Этот анализ соответствия включает в себя верифицированные и не верифицированные антитела eplets interlocus class II, как описано в недавней публикации [Duquesnoy RJ, Marrari M: Eplet-Based HLA Class II Matching for Transplantation: Design of a Repertuary of Interlocus Eplets Shared between HLA-DR,- DQ and-DP Allels, OBM Transplantation 4, 2020 doi:10.21926/obm.transplant.2001099].

3. Программа имеет два листа eplet: "B" – для DRB, DQB и DPB, а "A" – для DPA и DQA.

4. Лист "введите данные" остался на уровне 1000 комбинаций реципиент-донор.

5. Новый лист "проверить ВУТ" был добавлен, чтобы определить правильность ввода HLA аллелей, сравнивая их с аллелями, которые используются в программе.

6. Лист "результаты" содержит для каждого реципиента более подробную информацию о количестве несовпадающих донорских эплетов и

описание эплетов. Помимо наличия столбцов для всех совпадающих донорских эплетов, программа рассчитала их частоту в популяции реципиент-донор.

Реестр имеет много перекрывающихся эплетов, определяемых остатками в соседних позициях последовательности. Например, молекулы DRB имеют 31 эплет в поверхностно-открытых положениях 67, 70, 71, 73, 74, 77 и 78. В некоторых случаях два или более эплета имеют один и тот же полиморфный остаток-движущую силу реакции антител. Чтобы избежать избыточности, при сопоставлении триплетов применяется принцип использования каждого полиморфного остатка только один раз. Соответственно эта последовательность DRB содержит всего 31 эплет, а именно верифицированные антителами 67LQ, 70D, 70R, 70QT, 73A, 74R, 77N и 77tas, а также “другие” эплеты 67F, 67I, 70Q, 71A, 71E, 71K, 71R, 71T, 74A, 74G, 74E, 74L and 78Y.

Следует отметить, что верификация антител для эплетов II класса находится в стадии разработки. Некоторые эплеты, помеченные как “другие”, могут быть в своё время экспериментально проверены, когда станут доступны информативные антитела. Такие эпитопы могут быть определены исключительно эплетами или эплетами в паре с другими конфигурациями или с допустимыми заменами остатков. Этот тип информации приведёт в будущем к обновлённым версиям репертуаров эпитопов и программ HLAMatchmaker.

Как использовать программу HLA-DRDQDP eplet matching версии 3.1

Эта очень большая программа Excel (32 мб) была разработана для 1000 комбинаций донор-реципиент.

Лист “Read me” содержит инструкции и два примера, которые могут быть использованы в программе: набор общих гаплотипов DR-DQ и типов HLA из 25 комбинаций реципиент-донор

Лист “EnterData”

Введите идентификационные номера получателей в колонке, а; 1-й и 2-й DRB1, DRB3 / 4 / 5, DQB1. Аллели DQA1, DPB1 и DPA1 вводятся в столбцы

В-М. Введите х для пробелов или если нет типизированных данных для определенных локусов. Для доноров введите эту информацию в столбцы N - Z.

Все типы II класса должны быть введены как аллели высокого разрешения (четырёхзначные). Для серологического типирования данных вы можете использовать наилучшие оценки, приведённые на листе "DRB1-DRB345-dqb assoc", которые основаны на общих данных гаплотипа. Четырёхзначные аллели DQA1 можно оценить с помощью листа "dqbdqa assoc". Конечно, использование оценочных 4-значных аллелей менее точно, чем фактические данные типирования с высоким разрешением.

Лист "EnterData" вычисляет и записывает эплеты реципиентных и донорских аллелей, но эта информация скрыта от глаз.

Первый пример: анализ гаплотипа DR-DQ.

Изначально, подходящим для трансплантации считался только серологически определяемый донор по локусу класса II. Однако каждый антиген DR представляет собой цепочку эплетов, контролируемых различными локусами класса II. Разница между двумя антигенами DR традиционно рассматривалась просто как несоответствие, но эplet-анализ может выявить значительные вариации. Рассмотрим для каждого общего антигена DR хорошо известный гаплотип DRB1-DRB345, DQB, DQA. Например, DR1 представлен DRB1*01: 01, х (для DRw), DQB1*05:01, DQA1*01:01, а другие антигены DR имеют разные гаплотипы.

На листе "результаты" показано количество несовпадающих эплетов в столбцах АВ-AR, а подробности показаны в последующих столбцах. Число Абвер-ЭПС на DR1 составляет 14 для гаплотипа DR17 и 12 для DR18. Самые низкие цифры – для DR10 (3), DR15 (7) и DR16 (4).

Этот анализ был проведён для каждого антигена DR, показанного в таблице ниже. В 182 комбинациях несовпадения антигенов DR среднее число несовпадающих эплетов составило 11. В 39 случаях (21,4%) это число было 7 или ниже и наблюдалось для всех несоответствий DR, особенно, по крайней мере в 4 случаях с DR11, DR12, DR13 и DR14. Эти результаты

свидетельствуют о том, что с точки зрения эплет, не каждый доктор несоответствие похож. Эти результаты свидетельствуют о том, что с точки зрения эплет не все несовпадения между донором и реципиентом одинаковы.

Конечно, анализ эплетного соответствия должен быть проведён для всего фенотипа HLA, но сначала мы должны оценить точность ввода реципиентного и донорского HLA-типирования.

Новая функция: лист "Check HLA"

Эта программа может тестировать до 1000 комбинаций с полными типами аллелей класса II. Этот анализ может быть проведён с аллелями, перечисленными с репертуарами эплетов в защищённых листах "B" и "A". Хотя версия 3.1 теперь включает 700 аллелей, вполне возможно, что некоторые комбинации имеют разные аллели, отсутствующие в репертуаре программы. Также возможно, что некоторые аллели были введены неправильно или в неправильных полях. Лист "Check HLA" был добавлен для решения проблем ввода данных, которые могут отрицательно повлиять на точность анализа соответствия эплетов.

Чтобы изучить эту проблему, скопируйте из "Read Me" первые четыре случая (Rec1-Rec4 и dn1-dn4) на лист "EnterData". В первом случае: rec1 и dn1have several ошибки выделены жёлтым или синим цветом. Они включают в себя непризнанные аллели, опечатки и записи в неправильных полях. В остальных трёх случаях аллели были введены правильно. "Ввод данных" должен выглядеть следующим образом:

Теперь перейдите к листу "проверка HLA", на котором показаны аллели, выделенные жёлтым цветом из-за проблем, которые необходимо решить. В таблице ниже приведены только результаты для получателей. Есть пробелы для rec2, rec3 и rec4; это указывает на то, что их HLA-типизация не представляла никаких проблем. С другой стороны, rec1 имеет несколько проблем с выделенными аллелями.

"Check HLA" – это защищённый лист, и вам нужно вернуться к "Enter Data", чтобы внести изменения, записав аллели, которые совместимы с

программой Match. Если все сделано правильно, то поля в поле "Проверить HLA" станут пустыми. В качестве альтернативы вы можете ввести X в соответствующее поле листа "ввод данных" или, возможно, вам придётся исключить эту проблемную комбинацию донор-реципиент из анализа.

Важно отметить, что вычисления в Excel требуют, чтобы информация об аллелях в каждой ячейке имела один и тот же формат. Видите ли, вы ниже, что правильный формат DRB1*16: 01 не имеет пробелов перед DB, но неправильный формат имеет два пробела перед D. Формулы Excel видят эти обозначения одного и того же аллеля как разные, и они генерируют обозначение #N/A, как показано выше, выделенное синим цветом. Настройка DRB1*16: 01 на листе "ввод данных" в правильный формат облегчит проблему: #N/A исчезнет. Любой анализ Эплет-соответствия популяции реципиент-донор требует правильного формата всех аллелей: никаких пробелов до и после их обозначений.

Анализ на прогноз появления DSA по алгоритму PIRCHE-II

Это первый алгоритм сопоставления HLA, учитывающий косвенный путь алло-распознавания. При трансплантации твёрдых органов (SOT) алгоритм учитывает несоответствия пептидов от донора, представленного на молекулах HLA класса II пациента, к CD4 + T-клеткам.

С помощью профиля допустимого несоответствия SOT мы можем проверить индивидуальный вклад каждого несоответствия в общую оценку PIRCHE. С другой стороны, наш профиль риска SOT сопоставляет целую популяцию доноров с реципиентом. Это позволяет оценить средние баллы PIRCHE в пуле доноров.

Обе функции объединены в новейшем модуле согласования: RAMP. С RAMP мы можем интерактивно оценить приемлемые несоответствия и оценить влияние неприемлемых несоответствий на общую частоту доноров.

Новая технология PIRCHE предсказывает связанные с T-клетками иммунные ответы против пептидов, полученных из HLA, после трансплантации. В отличие от существующих технологий, в центре внимания

находится косвенный путь аллоузнавания. PIRCHE использует важные функциональные свойства связывания пептидов молекул HLA. При иммунных ответах на окружающую среду эти пептиды происходят из чужеродных белков, например, вирусов и бактерий. Эти связанные пептиды предъявляются к специфическим рецепторам Т-клеток, чтобы вызвать иммунный ответ.

Тот же самый путь приводит к обнаружению экзогенных белков в условиях трансплантации твёрдых органов, что может сопровождаться иммунным ответом против трансплантата. Поскольку трансплантация гемопоэтических стволовых клеток представляет собой переливание активных иммунокомпетентных клеток, в отличие от трансплантации твёрдых органов, эти клетки могут распознавать несобственные пептиды в HLA-несовпадениях пациента, что может вызвать иммунный ответ, направленный против пациента.

Гены в области HLA являются наиболее полиморфными во всем геноме человека. Трансплантация ткани вводит чужеродные белки HLA, которые неизбежно будут преобразованы лизосомами в более мелкие пептиды. В активной иммунной системе могут быть Т-клетки, которые связывают некоторые из этих пептидов и вызывают иммунный ответ. Чем меньше количество таких представленных пептидов, тем ниже частота иммунных ответов.

PIRCHE эффективно моделирует эту концепцию и

- в SOT предоставляет вам количество несовпадающих с донором пептидов, которые могут быть обнаружены Т-клетками пациентов.
- в HSCT предоставляет вам количество несовпадающих с пациентом пептидов, которые могут быть обнаружены донорскими Т-клетками.

Что означает «один пациент» или «несколько пациентов (CSV)»?

Если мы хотим проанализировать баллы PIRCHE для одного пациента, нам лучше всего подойдёт режим «Один пациент». Здесь мы можем ввести данные отдельного пациента и список потенциальных доноров. При вводе данных в модуль «Один пациент» мы получаем преимущества интерактивного

пользовательского интерфейса, который проверяет ввод HLA и поддерживает извлечение данных из внешних источников.

Если мы хотим проанализировать баллы PIRCHE для списка пациентов с их связанными потенциальными донорами – например, для ретроспективного анализа – мы можем использовать режим «Multi Patient (CSV)». Здесь мы можем указать несколько вариантов совпадений одновременно и получить машиночитаемый CSV-файл.

Для трансплантации твёрдых органов (например, трансплантации почки) мы применили метод экстраполяции, основанный на частотах гаплотипов. Это позволяет предоставить серологические расщепленные или молекулярные низкотипные антигены HLA, которые будут рассматриваться для сопоставления.

Режим «MultiPatient (CSV)» предназначен для обработки нескольких комбинаций данных пациента и донора для пакетной обработки. Данные вводятся в виде простого текста в поле «ID, HLAData».

Данные состоят из одной или нескольких совпадающих групп (т.е. одного пациента и его доноров), разделённых линией, содержащей только запятую («,»). Каждая соответствующая группа начинается с ряда пациентов и одного или нескольких рядов доноров. Люди вводятся в виде списка значений ID и HLA, разделённых запятыми.

Все типы HLA должны иметь разрешение не менее 2 полей. Локусы HLA HLA-A, -B, -C, -DRB1 и -DQB1 являются обязательными. Также возможно предоставить данные для ввода HLA-DPB1 и -MICA / -MICB.

2.6. Методы статистического анализа данных

Обработку статистических данных проводили с использованием программы STATISTICA 10.0. (США). При представлении данных с нормальным распределением, они были представлены в формате $M \pm sm$, а также в виде процентного соотношения к общему числу исследованных пациентов.

Межгрупповой статистический анализ для данных с нормальным распределением проводился с применением двухстороннего теста Стьюдента, а внутригрупповой анализ — с использованием парного теста Стьюдента. В случае данных, не соответствующих нормальному распределению, межгрупповой статистический анализ проводился с применением критериев Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова. Оценка достоверности различий в качественных характеристиках проводилась с использованием точного критерия Фишера (для двух параметров) и χ^2 -критерия (для трёх и более параметров). Уровень значимости в данном анализе составлял $p > 0,05$.

ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ РИСКА СЕНСИБИЛИЗАЦИИ И АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИИ ШКАЛ PIRCHE II, HLA MATCHMAKER ПО НЕСОВПАДЕНИЯМ АНТИГЕНОВ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧКИ

3.1. Анализ корреляции шкал PIRCHE II и HLA Matchmaker по несовпадениям антигенов у реципиентов почки

Необходимо отметить, что факторами риска развития сенсibilизации к HLA у высокосенсибилизированных женщин являются предшествующие трансплантации почки, переливание продуктов крови, количество беременностей и родов. Нами произведён анализ ретроспективной группы на эти факторы. Как показал анализ, в анамнезе у женщин отмечались гестозы (нефропатия беременных) в 60% (36), гипотонические кровотечения отмечались у 30% (18), которые корригировались переливаниями крови и её компонентами, повторные трансплантации имелись в анамнезе у 10% (6) пациентов. Анализ на количество беременностей у женщин в группе показал нам, что 1-3 беременности отмечались у 17 (28,34%) пациенток, 3-7 беременностей отмечались у 32 (53,33%) пациенток, 7-10 беременностей имелись у 11 (18,33%) пациенток (рисунок 3.1).

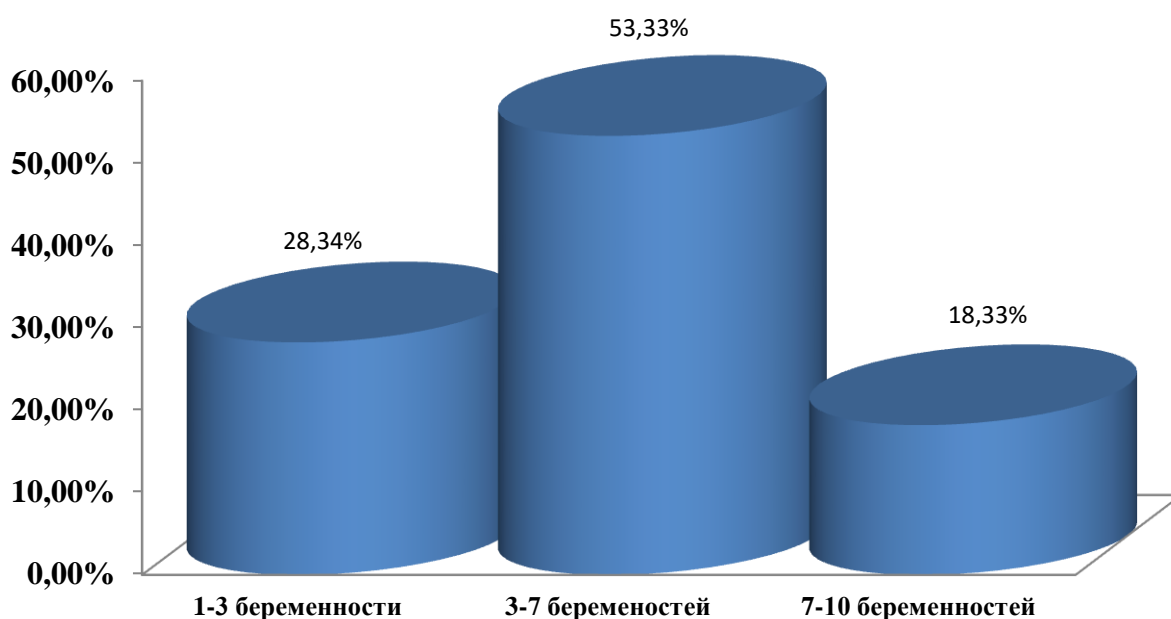


Рисунок 3.1. - Количество беременностей у женщин в группе

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

В нашем исследовании, как показал анализ, гестозы в анамнезе отмечались у 60% женщин, что может свидетельствовать о повышенной склонности к сенсибилизации в данной группе.

Гипотонические кровотечения, сопровождающиеся необходимостью переливания крови, также вносят значительный вклад в сенсибилизацию, 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 варьировал 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. (таблица 3.1).

Таблица 3.1. - 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

Несоответствие 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).

Оценка несовпадений по шкале PIRCHE-II также показала значительный разброс значений, со средним баллом 70,0 (49,9). Высокий индивидуальный диапазон, особенно у 75% пациентов с оценками от 1,2 до 162,7.

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 ($p < 0,001$).

Выживаемость аллотрансплантата почки в группе составляла 76,0% (95% доверительный интервал: 75,0–81,0) через 10 лет после трансплантации. Потеря трансплантата (т.е. возврат к диализу) зарегистрирована у 18 (30,0%) пациентов в исследовании.

У 24 (40,0%) пациентов появились донор-специфические антитела (dnDSA) в последующих наблюдениях, что определяет общий прогноз по появлению *de novo* ДСА через 10 лет после трансплантации у 28,6% (95% ДИ: 18,6–30,6).

Соответственно, пациенты с оценкой по шкале PIRCHE-II <9 ($n = 28$), $\geq 9 < 35$ ($n = 10$), $\geq 35 < 90$ ($n = 21$) и ≥ 90 ($n = 1$) с прогнозируемой частотой появления *de novo* ДСА составляли 3,6% (1,1–6,1), 13,1% (9,0–17,2), 21,5% (18,4–24,6) и 30,5% (26,0–35,0) соответственно.

Как и ожидалось, также наблюдался классический антиген-совместимый эффект в отношении частоты *de novo* ДСА выживаемости аллотрансплантата.

Соответствие человеческому лейкоцитарному антигену (HLA) по-прежнему является частью основных систем выделения почками. Наличие аллоантител к высокополиморфным антигенам HLA до трансплантации и развитие их после трансплантации играют важную роль в отторжении почечных аллотрансплантатов, и это подтверждает, что даже при применяемой в настоящее время мощной иммуносупрессии сопоставление по антигенам HLA является благоприятным, в том числе у реципиентов почек от пожилых доноров, и значительно снижает важные неблагоприятные исходы, такие как потеря трансплантата, смертность, эпизоды отторжения.

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.

Выживаемость аллотрансплантата почки в исследуемой группе после 10 лет трансплантации составила 76,0% (95% доверительный интервал: 75,0–81,0), потеря трансплантата, и необходимость возврата пациента к диализу, была зарегистрирована у 18 (30,0%) пациентов.

Донор-специфические антитела (dnDSA) наблюдались у 24 (40,0%) пациентов, при этом общий риск появления de novo DSA через 10 лет после трансплантации был на уровне 28,6% (95% ДИ: 18,6–30,6). Анализ зависимости от оценки по шкале PIRCHE-II, установил следующие прогнозируемые частоты появления de novo ДСА: 3,6% (1,1–6,1) для пациентов с оценкой <9, 13,1% (9,0–17,2), для пациентов с оценкой $\geq 9 < 35$, 21,5% (18,4–24,6), для пациентов с оценкой $\geq 35 < 90$ и 30,5% (26,0–35,0), для пациентов с оценкой ≥ 90 соответственно.

Проведенный анализ показал нам, что даже при использовании современных мощных иммуносупрессивных препаратов, сопоставление по антигенам HLA остаётся ключевым фактором, снижающим риск неблагоприятных исходов, таких как потеря трансплантата, эпизоды отторжения и, в конечном итоге, смертность реципиентов почки.

3.2. Анализ и выявление факторов риска сенсibilизации шкал PIRCHE II и HLA Matchmaker по несовпадениям антигенов у реципиентов почки

Оценки HLA и PIRCHE-II измеряются в разных шкалах, поэтому нельзя сравнивать их эффекты с использованием коэффициентов Hazard Ratio (HRs). Несоответствия HLA A + B + DRB1 оцениваются от 0 до 6, в то время как оценки PIRCHE-II варьируют от 0 до 211 в ретроспективной группе.

Для обеспечения сопоставимых коэффициентов риска на одной и той же шкале от 0 до 6 и одновременного учёта логарифмической характеристики эффекта PIRCHE-II, оценка PIRCHE-II для пациентов была скорректирована с использованием соответствующей формулы.

$$\text{Pirhead}_{j,i} = \text{Ln}(\text{Pirche}_{i+1}) * 6 \max(\text{Ln}(\text{Pirche}_{i+1}))$$

Используя скорректированные показатели этой шкалы, мы разделили их на категории для сравнения с несоответствиями HLA A + B + DRB1. Для оценки влияния PIRCHE-II и несоответствий HLA A + B + DRB1 на выживаемость трансплантата, учитывая смертность, мы провели многофакторный регрессионный анализ Кокса. В анализ включены такие факторы, как возраст реципиента и донора, пол реципиента и донора, время на

диализе, причина трансплантации, наличие панельно-реактивных антител, индукционная терапия и начальная иммуносупрессия.

Данные о смешивающих факторах, таких как панельно-реактивные антитела, время на диализе и иммуносупрессивная терапия, были включены в анализ. В зависимости от анализа в эту модель Кокса добавлялись либо скорректированные показатели PIRCHE-II, либо несоответствия HLA, либо обе переменные вместе. В итоге было использовано три модели.

Нами был произведён многомерный анализ факторов риска гуморального отторжения по шкалам PIRCH 2 и антигенам соответствия HLA A + B + DRB1 в ретроспективной группе. Для этого нами были созданы 3 модели, при этом первая модель включала все факторы риска и несоответствия по HLA, во второй – все факторы риска и шкала PIRCHE-II, и в третьей – факторы риска, несоответствия по HLA, и шкала PIRCHE 2.

У пациентов с 6-8 несоответствиями по антигенам HLA не выявлялось 0 баллов по PIRCHE 2, и в противоположность у пациентов с высокими значениями по шкале PIRCHE 2 (больше 80) было 0 несоответствий по HLA. Мы произвели анализ по регрессионной модели Кокса, где оба параметра были оценены, как смешивающие факторы (таблица 3.2).

Таблица 3.2. - Многомерный анализ шкалы PIRCHE-II и несоответствий по HLA в ретроспективной группе (n=60)

Показатель	HR	95% CI	Z	P
Вне соответствий HLA A + B + DRB1 (AIC = 150 629)	1.102	1.081–1.123	9.8	<0.001
Согласно скорректированному показателю PIRCHE-II (AIC = 150 605)	1.095	1.078–1.113	11.2	<0.001
Без скорректированного показателя PIRCHE-II (AIC = 150 605)	1.095	1.078–1.113	11.2	<0.001
Одновременно по обоим параметрам (AIC = 150 598)	1.043	1.015–1.071	3.0	0.002
Согласно скорректированному показателю PIRCHE-II	1.043	1.015–1.071	3.0	0.002
Несоответствие по HLA A + B + DRB1	1.069	1.045–1.093	5.8	<0.001

Примечание: ЧСС – коэффициент риска; ДИ – доверительный интервал; Z – статистическое значение Вальда; AIC – информационный критерий Акайке.

Анализ между количеством совпадений по антигенам HLA и шкалой PIRCHE 2 выявил положительную связь по ранговой корреляции Спирмена ($\rho = 0,65$, $P < 0,001$). В 32,6% случаев с низким баллом от 0 до 1 по шкале PIRCHE 2, не наблюдалось не одного соответствия по HLA, при этом в случаях с высокими баллами от 80 до 150 по шкале PIRCHE 2, выявлено от 5 до 7 несоответствий по HLA. В случаях с низкими баллами меньше 20 по шкале PIRCHE 2 было выявлено 0 несоответствий по HLA, при этом в 0,7 случаев с 6-7 несовпадениями отмечали также низкие значения баллов по шкале PIRCHE 2. Анализ показал, что взаимосвязь между PIRCHE 2 и несоответствиями HLA A + B + DRB1 не была статистически значимой

Анализ дисперсии показал, что с увеличением числа несоответствий HLA от 0 до 6, стандартное отклонение PIRCHE-II соответственно увеличивалось на 1.1, 9.2, 14.2, 19.2, 23.3, 27.3 и 32.2. В то время как стандартное отклонение несоответствий HLA оставалось примерно на одном уровне около 1 во всех категориях баллов PIRCHE-II.

Это объясняется ограниченным числом возможных исходов несоответствий HLA (от 0 до 6) по сравнению с более обширным набором оценок PIRCHE-II (от 0 до 211). Для учёта нескольких факторов, препятствующих выживаемости трансплантата с учётом смертности, был проведён многомерный регрессионный анализ Кокса.

В начале анализа мы исследовали прогностическую эффективность показателей PIRCHE-II и несоответствий HLA в контексте выживаемости трансплантата почки, учитывая смертность. Каждый из этих параметров был рассмотрен отдельно, учитывая все прочие факторы, которые могли внести путаницу. Включение оценок PIRCHE-II и HLA в полную модель, дополненную основными параметрами, показало площадь под кривой (AUC) 0,67 для прогнозирования 5-летней выживаемости трансплантата.

Оба параметра оказались значимыми предикторами 5-летней потери трансплантата с высокой прогностической силой без учёта летального исхода. Рассчитанная ЧСС на скорректированный балл PIRCHE-II была на 1,102

немного выше, чем 1,095 ЧСС, рассчитанная на несоответствие HLA A + B + DRB1. Однако, напротив, z-значение статистики Вальда (коэффициент регрессии Кокса, делённый на его стандартную ошибку) как мера достоверности наблюдаемого эффекта было выше для несоответствий HLA, чем для скорректированных оценок PIRCHE-II (11,2 против 9,8; $P < 0,001$ для обоих).

При одновременном анализе влияния HLA-несоответствий и баллов по шкале PIRCHE-II на исход трансплантации оба параметра сохраняли свою статистическую значимость ($P = 0,002$ и $< 0,001$ соответственно), тогда как величина их влияния, как и ожидалось, уменьшилась.

ЧСС потери трансплантата по скорректированной шкале PIRCHE-II снизилась с 1,102 до 1,043 и z-значение с 9,8 до 3,0. Аналогичное, но менее выраженное снижение, наблюдалось для несоответствий по HLA; ЧСС на несоответствие снизилась с 1,095 до 1,069, а z-значение с 11,2 до 5,8.

Проведя анализ воздействия обоих параметров одновременно, а также сравнив их влияние по отдельности у пациентов с неблагоприятным исходом, мы обратили внимание, что отсутствие статистической значимости для одного из параметров не обязательно свидетельствует о его нулевом влиянии. Оба параметра являются индикаторами HLA-совместимости, и влияние может быть скрыто в другом параметре, проявляющем существенное воздействие. При индивидуальном анализе оба параметра, как правило, оказывали значительное воздействие на результат.

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 3.2).

Влияние PIRCHE-II и HLA на 5-летнюю выживаемость трансплантата

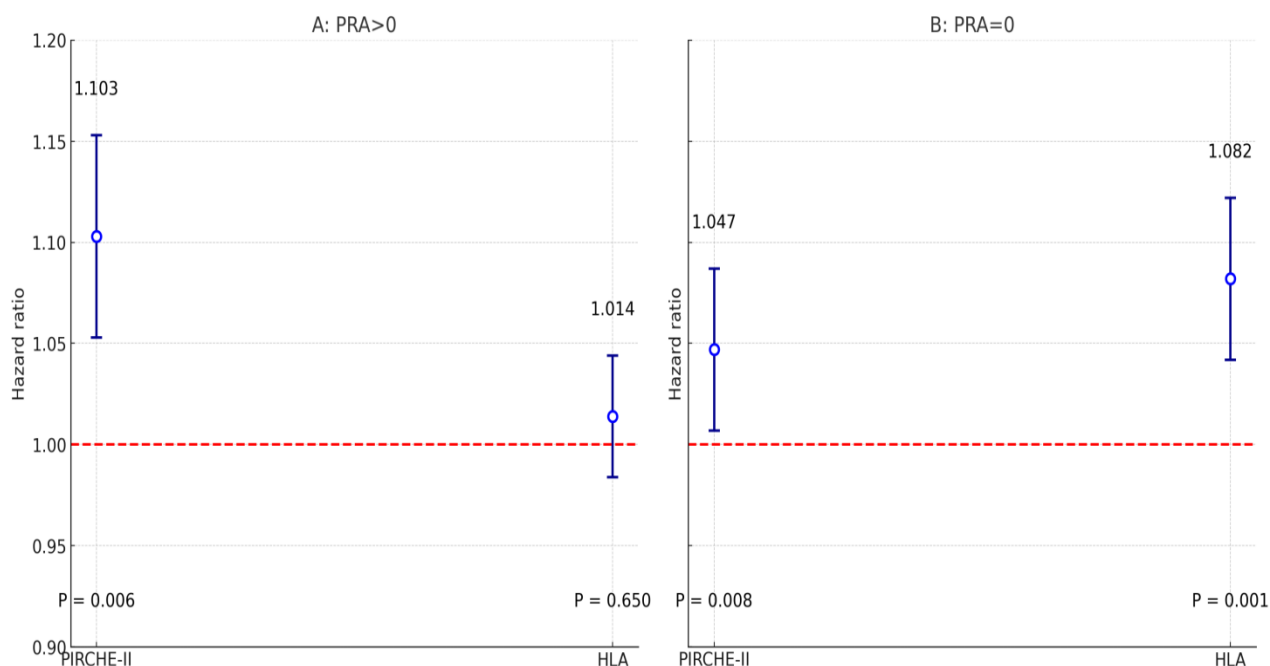


Рисунок 3.2. - Влияние PIRCHE-II и HLA на 5-летнюю выживаемость трансплантата с учётом смертности в подгруппах реципиентов почечного трансплантата (А) с и (Б) без PRA. Коэффициенты риска $\pm 95\%$ ДИ многомерной регрессии Кокса

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).

Влияние несоответствий HLA на результаты трансплантации оказалось более выраженным в ретроспективной группе по сравнению с контрольной (1,066 и 1,028; $P < 0,001$ и 0,62 соответственно). Время ишемии или возраст донора старше 60 лет, кажется, не оказывали существенного влияния на показатели PIRCHE-II или несоответствия HLA

Значимость HLA-несоответствия была подтверждена как предиктор выживаемости трансплантата в категориях PIRCHE-II выше 12 баллов. При этом PIRCHE-II стал значимым лишь в категории 5 несоответствий HLA,

проявляясь с небольшими различиями в значимости (1,063–1,074) по сравнению с HLA-несоответствием (1,055–1,236) (рисунок 3.3).

Влияние HLA-несоответствий и PIRCHE-II на выживаемость трансплантата

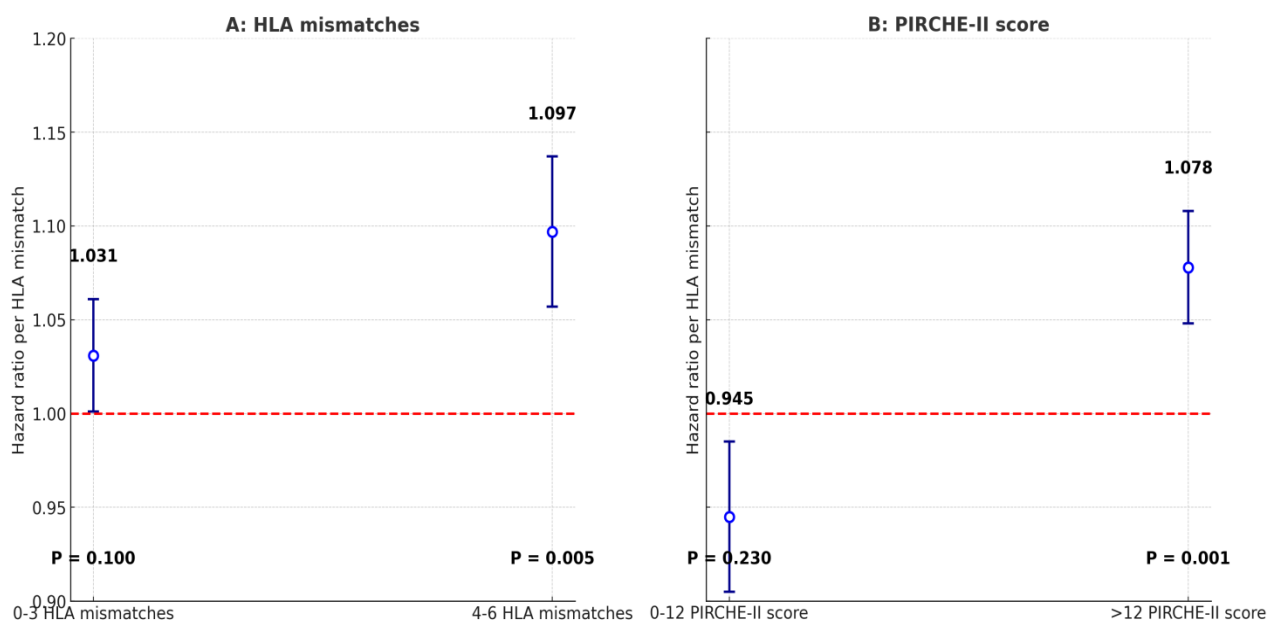


Рисунок 3.3. - Влияние PIRCHE-II и HLA на выживаемость трансплантата у реципиентов почечного трансплантата

У пациентов с низким уровнем несовпадений по HLA антигенам от 0 до 3, шкала PIRCHE-II не влияет на выживаемость почечного трансплантата (1,031; $P = 0,10$). В случаях с высоким уровнем несовпадений от 4 до 7 шкала даёт положительный эффект (1,097, $P = 0,005$).

Шкала PIRCHE-II, основанная на анализе эпитопов, оценивает вероятность презентации антигенов HLA реципиенту, что делает её важным инструментом для прогнозирования иммунного ответа. В проведённом многомерном анализе оказалось, что несмотря на независимую значимость PIRCHE-II и несоответствий по HLA, их влияние на риск отторжения почечного трансплантата перекрывается.

Аналогично, несоответствие по HLA также не оказало существенного влияния на исход при низких категориях PIRCHE-II 0-12 ($OR = 0,945$; $P = 0,23$), но оказало значительное влияние на выживаемость трансплантата с учётом смертности при категориях PIRCHE-II >12 ($OR = 1,078$; $P < 0,001$) (таблица 3.3).

Таблица 3.3. - Воздействие PIRCHE-II и HLA на выживаемость трансплантата у реципиентов почечного трансплантата

Подгруппа	HR	95% CI	P
ЧСС на скорректированный показатель PIRCHE-II			
0 несоответствий HLA	0.907	0.741–1.108	0.34
Несоответствие HLA 1	1.033	0.945–1.129	0.47
2 несоответствия HLA	1.016	0.940–1.099	0.69
3 несоответствия HLA	1.029	0.960–1.104	0.42
4 несоответствия HLA	1.063	0.979–1.154	0.15
5 несоответствий HLA	1.179	1.048–1.325	0.006
6 несоответствий HLA	1.074	0.858–1.344	0.54
Несоответствие HR для HLA A + B + DRB1			
0-1 оценка PIRCHE-II	1.123	0.826–1.528	0.46
2-12 баллов по PIRCHE-II	0.913	0.826–1.008	0.073
13-25 баллов по PIRCHE-II	1.070	1.021–1.122	0.005
26-43 балла по PIRCHE-II	1.055	1.014–1.098	0.009
44-68 баллов по PIRCHE-II	1.095	1.046–1.146	<0.001
69-102 балла по PIRCHE-II	1.110	1.032–1.194	0.005
> 102 баллов по PIRCHE-II	1.236	1.048–1.458	0.012

Примечание: показаны коэффициенты риска (HR) и 95% доверительные интервалы (ДИ)

Эти результаты в целом показали, что оба параметра предоставляют дополнительную взаимодополняющую информацию относительно результата в категориях с более высоким баллом по другому параметру, но дополнительная выгода остаётся неопределённой в категориях с более низким баллом

Гуморальное отторжение почечного трансплантата связано с активацией иммунной системы реципиента, особенно в ответ на несовпадения между антигенами HLA донора и реципиента. HLA-антигены играют ключевую роль в презентации антигенов иммунной системе, и их несовпадения могут вызвать

образование специфических антител, направленных против трансплантата, что ведёт к его повреждению и возможной потере функции.

Проведенный регрессионный анализ Кокса, использованный для оценки влияния этих факторов на 5-летнюю выживаемость трансплантата в нашем исследовании, выявил 2 параметра которые являются значимыми предикторами, особенно у пациентов с высокой степенью сенсibilизации.

В итоге, этот анализ указывает на необходимость учитывать не только количественные, но и качественные аспекты иммунного ответа при подборе доноров и разработке стратегий иммуносупрессии, чтобы снизить риск гуморального отторжения и повысить долгосрочную выживаемость трансплантата.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА НОВЫХ МЕТОДОВ ПОДБОРА ОПТИМАЛЬНОГО ДОНОРА И ВНЕДРЕНИЕ СИСТЕМЫ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ДЛЯ ЖЕНЩИН С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ ДО ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

4.1. Внедрение способа стратификации риска для высокосенсибилизированных женщин с хронической болезнью почек 5 стадии до трансплантации почки

Совместимость между пациентом и донором характеризуется количеством несовпадающих антигенов человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) в HLA-A, -B и -DR. Однако совпадение либо на уровне антигена HLA, либо на уровне аллеля HLA не полностью характеризует степень иммунологического несоответствия, даже когда используются все локусы HLA.

Несоответствие в HLA-DR и -DQ сильно коррелирует с появлением донор-специфических антител (dnDSA) и появлением опосредованного антителами отторжения при трансплантации почки.

В проведённом нами исследовании нагрузка на эплеты соответствия и оценка по шкале PIRCHE-II лучше описывала иммунологическую гетерогенность нашей когорты реципиентов и доноров, чем антиген или аллельное несоответствие.

Каждое несовпадение аллелей связано с широким диапазоном нагрузки ЭПММ и PIRCHE-II. Общий диапазон нагрузок ЭПММ (15-92, IQR 17) и общий диапазон баллов PIRCHE-II (145-1324, IQR 305) свидетельствуют об очень неоднородной популяции в отношении соответствия антигена/аллеля по HLA. Медиана нагрузки ЭПММ составила 18 (диапазон 0-39; IQR 9) для класса I и 30 (диапазон 0-69; IQR 15) для класса II. При этом средний показатель PIRCHE-II составил 207 (диапазон 0-568; IQR137) для класса I и 348 (диапазон 0-993; 237 IQR) для II класса (таблица 4.1).

Таблица 4.1. - Значения для класса I и класса II, включая нагрузку ЭПММ и баллы PIRCHE-II, а также диапазоны и IQR для каждого из этих показателей

Показатель	Класс I	Класс II
Нагрузка ЭПММ	18	30
Диапазон нагрузки	0-39	0-69
IQR	9	15
PIRCHE-II	207	348
Диапазон баллов	0-568	0-993
IQR	137	237

Примечание: в таблице приведены значения для класса I и класса II, включая нагрузку ЭПММ и баллы PIRCHE-II, а также диапазоны и IQR для каждого из этих показателей

Диапазон общей нагрузки ЭПММ (15–92, межквартильный интервал 17) и общий диапазон баллов PIRCHE-II (145–1324, межквартильный интервал 305) указывают на очень неоднородную популяцию, тогда как в отношении соответствия антигена/аллеля HLA популяция может быть похожа.

В контексте трансплантации почки у высокосенсибилизированных женщин с хронической болезнью почек 5 стадии важным аспектом является точная оценка иммунологической совместимости между донором и реципиентом. Традиционные методы оценки, основанные на количестве несовпадающих антигенов HLA (HLA-A, -B и -DR), не всегда позволяют в полной мере оценить степень иммунологического несоответствия.

В нашем исследовании были выявлены значительные различия в нагрузке эпитопов и баллах PIRCHE-II среди пациентов, что подчёркивает высокую гетерогенность популяции в отношении иммунологической совместимости. Например, медиана нагрузки ЭПММ для HLA класса I составила 18 (диапазон 0-39; IQR 9), а для класса II — 30 (диапазон 0-69; IQR 15). Эти показатели демонстрируют, что даже при схожести по антигену/аллелю HLA могут быть

значительные различия в потенциальной иммуногенности, которые не учитываются при стандартных методах оценки.

Аналогично, баллы по шкале PIRCHE-II также варьировали, с медианой 207 (диапазон 0-568; IQR 137) для класса I и 348 (диапазон 0-993; IQR 237) для класса II. Эти данные подтверждают, что различные пациенты могут иметь существенно различный риск иммунного отторжения, что должно быть учтено при принятии решений о трансплантации и выборе стратегии иммуносупрессии.

Внедрение способов стратификации риска на основе оценки нагрузки эпитопов и шкалы PIRCHE-II позволяет более точно прогнозировать иммунологический риск у высокосенсибилизированных пациентов, что, в свою очередь, может улучшить результаты трансплантации почки.

Мы наблюдали 26 реципиентов с персистирующими DSA, стратификацию риска DSA и ABMR, впервые выявленным после трансплантации (из них 9 только класса I, 10 только класса II и 7 класса I/II). У 7 пациентов (7%) было зафиксировано острое гуморальное отторжение, подтверждённое биопсией. Пороговые значения рисков по шкалам PIRCHE-II и ЭПММ были установлены на основании данных пациентов с выявленными DSA и клинически выраженным ABMR.

Для класса I пороговое значение нагрузки ЭПММ составило 13 для DSA и 9 для развития острого гуморального отторжения, тогда как оценка по PIRCHE-II составила 41 для DSA и 27 для развития острого. В HLA-DR, хотя пороговые значения DSA и ABMR были практически идентичными (9 и 8 соответственно), пороговые значения по шкале PIRCHE-II сильно различались. Фактически пороговое значение оценки PIRCHE-II для острого гуморального отторжения было на 31% ниже (80), чем для DSA.

Аналогичная картина наблюдалась для HLA-DQ, но в противоположном направлении для шкалы PIRCHE-II. Отсечение нагрузки ЭПММ в HLA DQ для DSA и ABMR было очень близко (6 и 8 соответственно), в то время как пороговое значение по шкале PIRCHE-II было на 81% (201) выше, чем

пороговое значение для DSA. Пороговое значение ABMR PIRCHE-II для HLA-DQ было примерно на 151% выше, чем пороговое значение ABMR для HLA-DR (80 против 201). Однако для DSA пороговые значения HLA-DR и -DQ были очень похожи (116 и 111 соответственно). Все пороговые значения ЭПММ и PIRCHE-II оценивались с использованием анализа выживаемости на отсутствие DSA и острого гуморального отторжения. Результаты показывают, что при использовании этих алгоритмов по отдельности и в комбинации у пациентов с высоким риском снижается свобода от DSA и ABMR, хотя статистическая значимость не всегда достигается.

Поскольку нагрузки ЭПММ и PIRCHE II не имеют сильной корреляции, мы можем рассматривать их как независимые переменные, которые можно использовать вместе для молекулярной характеристики. Нагрузка ЭПММ, так и балл PIRCHE-II могут быть представлены в виде динамического континуума, от самого низкого балла до самого высокого.

В настоящее время низкая нагрузка ЭПММ рассматривается как благоприятное молекулярное несоответствие, но о случаях с высокой нагрузкой ЭПММ, но низкой оценкой PIRCHE-II, известно мало. Наши аналитические результаты подтверждают, что сочетание оценок HLAMatchmaker и PIRCHE-II обеспечивает сопоставимую стратификацию.

При низкой нагрузке эплетов обычно считается, что риск развития иммунного ответа ниже, что благоприятно для выживаемости трансплантата. Однако, в случаях, когда нагрузка эплетов высока, но оценка по шкале PIRCHE-II низкая, возможны скрытые риски, которые не отражаются в стандартных оценках. Это может быть связано с особенностями презентации антигенов или индивидуальными характеристиками иммунного ответа реципиента.

Чтобы определить, можно ли использовать шкалу PIRCHE-II для большей детализации иммунологического риска, мы сначала разделили нашу ретроспективную группу на 4 группы несовпадающих эплетов (таблица 4.2).

Таблица 4.2. - Диапазоны баллов PIRCHE-II в случаях, стратифицированных на основе пороговых значений несоответствия эплета и процента случаев высокого несоответствия эплета в ретроспективной группе (n=60)

Категория	Количество случаев (%)	PIRCHE-II Диапазон
Несоответствие эплета и появление ДСА		
HLA-класс I	10 (16,67%)	0-218
HLA-DR	13 (21,67%)	0-219
HLA-DQ	9(15,0%)	0-219
Несоответствие эплета и появление ДСА		
HLA-класс I	8 (13,33%)	0-385
HLA-DR	17 (28,33%)	0-494
HLA-DQ	10 (16,67%)	0-345
Несоответствие эплета и появление ДСА		
HLA-класс I	23 (38,33%)	0-171
HLA-DR	14 (23,33%)	0-377
HLA-DQ	10 (16,67%)	0-377
Несоответствие эплета при остром отторжении		
HLA-класс I	22 (36,67%)	0-171
HLA-DR	5(8,33%)	0-229
HLA-DQ	11(18,33%)	0-510

Примечание: % к количеству случаев в группе

Как показано в таблице, случаи с пороговыми баллами ниже PIRCHE-II присутствуют как в группах ниже, так и выше пороговых значений ЭПММ. Это указывает на то, что при использовании отдельно PIRCHE-II может неправильно стратифицировать риски, которые могут иметь более низкий риск развития DSA или ABMR.

Результаты показывают, что существуют случаи с низкими значениями по шкале PIRCHE-II, но с высокой нагрузкой эплетов, а также наоборот — с высокой оценкой PIRCHE-II и низкой нагрузкой эплетов. Это указывает на то, что использование только одного из этих подходов для стратификации рисков может быть недостаточным и привести к недооценке или переоценке иммунологического риска.

Результаты показывают, что комбинация шкалы PIRCHE-II и анализа эплетов с использованием HLAMatchmaker может обеспечить более точную стратификацию рисков. Такой комбинированный подход позволяет учитывать, как молекулярное несоответствие, так и вероятность презентации эпитопов антигенпрезентирующими клетками реципиента, что важно для прогнозирования иммунного ответа.

Таким образом, внедрение комбинированного анализа может помочь в более точном прогнозировании риска отторжения трансплантата и разработке индивидуализированных стратегий иммуносупрессии, что, в конечном итоге, может улучшить долгосрочные результаты трансплантации у высокосенсибилизированных пациентов.

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. Основываясь на нагрузке ЭПММ в классе I, DRB1/3/4/5 и DQA1/DQB1, мы определили количество случаев развития DSA

и острого отторжения и сравнили результаты с контрольной группой с низким баллом ЭПММ/-PIRCHE-II (таблица 4.3).

Таблица 4.3. - 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

Как показано в таблице, для HLA I класса, HLA-DR и -DQ мы наблюдали более высокую частоту событий DSA и ABMR в группе с высоким уровнем ЭПММ/высоким PIRCHE-II (12,3–20,3% для DSA и 9–13,5% для острого отторжения).

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), 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.

Категории DSA или ABMR с использованием PIRCHE-II показали, что пациенты с высоким ЭПММ/низким PIRCHE-II остаются свободными от DSA или ABMR в течение более продолжительного периода, чем те, кто с высоким ЭПММ/высоким PIRCHE-II.

Анализ выживаемости также подтверждает схожесть между группами с низким уровнем ЭПММ/высоким PIRCHE-II и высоким уровнем ЭПММ/низким уровнем PIRCHE-II. Кроме того, отрицательные прогностические значения (NPV) для ЭПММ, PIRCHE-II и их комбинации для

класса I (0,92 для ЭПММ, 0,95 для PIRCHE-II и 0,92 для обоих), DRB1/3/4/5 (0,94, 0,98, 0,95) и DQA1/DQB1 (0,92, 0,96, 0,93) оказались очень схожими. NPV представляет собой вероятность отсутствия DSA у пациента с показателем PIRCHE-II или ЭПММ ниже установленного порога. В совокупности эти результаты подтверждают нашу исходную гипотезу о том, что комбинированное использование HLAMatchmaker и PIRCHE-II позволяет выявить больше пациентов с низким риском отторжения по сравнению с каждым методом в отдельности. Это доказывает, что комбинация PIRCHE-II и HLAMatchmaker может быть использована для выявления пациентов с низким риском развития донор-специфических антител DSA и развитием острого гуморального отторжения. Мы констатируем, что этот метод работает так же хорошо, как любой из алгоритмов по отдельности, но позволяет включить большее количество пациентов в группу низкого риска.

Предложенный нами комбинированный нами подход особенно полезен для пациентов с высокой степенью иммунологического несоответствия, где риски отторжения остаются высокими даже при использовании мощной иммуносупрессии. Использование обеих шкал совместно помогает лучше предсказать исходы и направить усилия на индивидуализированную терапию.

4.2. Разработка методов подбора оптимального донора для высокосенсибилизированных женщин с хронической болезнью почек 5 стадии

На основании проведённых исследований стратификации риска нами были разработаны методы подбора оптимального донора для высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадией.

Метод подбора оптимального донора для трансплантации почки:

Оценка несоответствия антигена:

Общий класс I: медиана - 4, диапазон (мин., макс.) - 8 (2, 12), IQR (Q1, Q3) - 2 (7, 9), асимметрия - -0.47

Класс II: медиана - 2, диапазон (мин., макс.) - 4 (0, 4), IQR (Q1, Q3) - 1 (2, 3),

асимметрия - -0.53

Оценка несоответствия аллелям:

Общий класс I: медиана - 13, диапазон (мин., макс.) - 14 (4, 18), IQR (Q1, Q3) - 3 (12, 15), асимметрия - -0.71

Класс II: медиана - 5, диапазон (мин., макс.) - 6 (0, 6), IQR (Q1, Q3) - 2 (4, 6), асимметрия - -1.4

Оценка несоответствия по нагрузке eplet:

Общий класс I: медиана - 50, диапазон (мин., макс.) - 77 (15, 92), IQR (Q1, Q3) - 17 (41, 58), асимметрия - 0.23

Класс II: медиана - 18, диапазон (мин., макс.) - 39 (0, 39), IQR (Q1, Q3) - 9 (14, 23), асимметрия - 0.27

Оценка PIRCHE-II:

Общий класс I: медиана - 550, диапазон (мин., макс.) - 1179 (145, 1324), IQR (Q1, Q3) - 305 (400, 705), асимметрия - 0.53

Класс II: медиана - 207, диапазон (мин., макс.) - 568 (0, 568), IQR (Q1, Q3) - 137 (149, 286), асимметрия - 0.66

Данный метод мы использовали для определения наилучшего донора для трансплантации почки на основе оценки несоответствия антигенов и аллелей, а также оценки по нагрузке eplet и шкалы PIRCHE-II.

Оценка несоответствия антигенов и аллелей позволяла определить степень совместимости между донором и реципиентом, а оценка по нагрузке eplet и PIRCHE-II позволяла предсказать вероятность появления иммунологического отторжения почки после трансплантации.

Для общего класса I несоответствие антигена оценивается по медиане в 4, с диапазоном от 2 до 12 и межквартильным размахом в 2 (от 7 до 9). Асимметрия составляет -0.47. Несоответствие аллелями оценивается по медиане в 13, с диапазоном от 4 до 18 и межквартильным размахом в 3 (от 12 до 15). Асимметрия составляет -0.71. Оценка по нагрузке eplet показывает медианную оценку в 50, с диапазоном от 15 до 92 и межквартильным размахом в 17 (от 41 до 58). Асимметрия составляет 0.23. Оценка PIRCHE-II показывает

медиану в 550, с диапазоном от 145 до 1324 и межквартильным размахом в 305 (от 400 до 705). Асимметрия составляет 0.53.

Для класса II несоответствие антигена оценивается по медиане в 2, с диапазоном от 0 до 4 и межквартильным размахом в 1 (от 2 до 3). Асимметрия составляет -0.53. Несоответствие аллелями оценивается по медиане в 5, с диапазоном от 0 до 6 и межквартильным размахом в 2 (от 4 до 6). Асимметрия составляет -1.4. Оценка по нагрузке eplet показывает медианную оценку в 18, с диапазоном от 0 до 39 и межквартильным размахом в 9 (от 14 до 23). Асимметрия составляет 0.27. Оценка PIRCHE-II показывает медиану в 207, с диапазоном от 0 до 568 и межквартильным размахом в 137 (от 149 до 286). Асимметрия составляет 0.66.

Следовательно, данная методика предоставляет возможность оценки уровня совместимости между донором и реципиентом на основе антигенов, аллелей, нагрузки эплетов и показателей PIRCHE-II, что облегчает выбор оптимального донора для проведения трансплантации почки.

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 пациентов с наименьшим риском отторжения (группа с нагрузкой ЭПММ ниже порогового значения) рекомендуется искать доноров с различными HLA-маркерами, чтобы минимизировать вероятность развития DSA и ABMR.

Для пациентов со средним риском отторжения (группа с нагрузкой не соответствует эплету, но ниже порога отсечки по шкале PIRCHE-II) рекомендуется учитывать и доноров с наименьшей нагрузкой эплетов и уровнем PIRCHE-II ниже порогового значения.

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.

Трансплантация почки у высокосенсибилизированных пациентов сопряжена с повышенным риском отторжения из-за наличия предрасполагающих или *de novo* (вновь образованных) антител против антигенов донора. Основным фактором риска гуморального (антителопосредованного) отторжения является несовпадение антигенов HLA (человеческий лейкоцитарный антиген) между донором и реципиентом. HLA-молекулы играют ключевую роль в активации иммунного ответа, поскольку они представлены на поверхности клеток и распознаются Т- и В-клетками реципиента, что может привести к выработке антител, атакующих донорский орган.

Методика, предложенная в нашем исследовании, учитывает не только стандартное антигенное и аллельное несоответствие, но и такие параметры, как нагрузка эплетов (*eplet load*) и шкала PIRCHE-II. Эплеты — это небольшие участки на молекуле HLA, которые могут распознаваться антителами реципиента. Чем больше эплетов несовместимы между донором и реципиентом, тем выше вероятность выработки антител.

Шкала PIRCHE-II оценивает вероятность того, что специфические эпитопы донорских HLA будут представлены на антигенпрезентирующих клетках реципиента и распознаны Т-хелперными клетками CD4+, что также повышает риск развития гуморального отторжения.

Использование шкалы PIRCHE-II и анализа нагрузки эплетов позволяет более точно прогнозировать вероятность отторжения трансплантата, особенно в высокорискованных группах. Например, пациенты с высокой нагрузкой эплетов и высоким баллом PIRCHE-II имеют значительно больший риск развития DSA и ABMR, что требует более агрессивной иммуносупрессивной терапии или поиска донора с меньшим несовпадением.

Таким образом, данные позволяют классифицировать пациентов по их риску развития отторжения и других осложнений до трансплантации органов на основе различных показателей и параметров.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ АЛГОРИТМА ПОДБОРА ОПТИМАЛЬНОГО ДОНОРА И РАЗРАБОТАННОГО СПОСОБА СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ГУМОРАЛЬНОГО ОТТОРЖЕНИЯ У ВЫСОКОСЕНСИБИЛИЗИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5 СТАДИИ

5.1. Анализ динамики уровня предсуществующих антител у высокосенсибилизированных женщин с хронической болезнью почек 5 стадии при использовании алгоритма подбора оптимального донора и разработанного способа стратификации риска гуморального отторжения

В данной главе мы представляем анализ динамики уровня предсуществующих антител у высокосенсибилизированных женщин с хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии при использовании разработанного алгоритма подбора оптимального донора и способа стратификации риска гуморального отторжения. В рамках данного исследования мы разработали и применили алгоритм подбора оптимального донора, основываясь на уровне предсуществующих антител у женщин с ХБП 5 стадии. Концентрации предсуществующих антител были измерены с использованием иммуноферментного анализа на основе мультиплексной технологии Luminex.

В контексте трансплантации органов, уровни анти-HLA антител являются важными индикаторами иммунологической активности и рисков, связанных с отторжением трансплантата. Значения MFI (mean fluorescence intensity), характеризующие эти уровни, могут значительно варьировать в зависимости от степени сенсибилизации пациента, а также от эффективности, проводимой иммуносупрессивной терапии.

У пациентов проспективной и ретроспективной групп уровни MFI анти-HLA антител класса I и II были значительно выше по сравнению с контрольной группой, высокие уровни MFI до трансплантации указывали на наличие

значительного количества циркулирующих антител и риск возникновения острого иммунного ответа на пересаженный орган (таблица 5.1).

Таблица 5.1. - Динамика MFI анти-HLA антител I и II классов в группах

Группа	MFI до трансплантац ии		MFI в день трансплантац ии		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
Перспективная (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 перспективной группе

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

Как видно из таблицы, в перспективной группе уровень MFI анти-HLA антител класса I до трансплантации 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.

В контрольной группе, уровень MFI анти-HLA антител класса I до трансплантации составлял 670, антител класса II – 450. В день трансплантации, уровень MFI для класса I и класса II остался на том же уровне – 670 и 450 соответственно. Через 7 дней после трансплантации, уровни MFI для класса I и

класса II продолжали оставаться стабильными и составляли 400 для обоих классов антител. 30 дней после трансплантации, уровни MFI продолжали оставаться на том же уровне и составляли 600 для класса I и 400 для класса II.

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.

Спустя 7 суток после трансплантации в проспективной группе наблюдается заметное снижение уровней MFI анти-HLA антител класса I и II, в ретроспективной группе также отмечалось снижение, однако оно было менее выражено по сравнению с проспективной группой. Контрольная группа демонстрировала стабильно низкие уровни MFI.

При анализе 30 дней после трансплантации в проспективной группе отмечались минимальные уровни MFI анти-HLA антител, при этом в ретроспективной группе отмечается некоторое повышение уровней MFI, что указывало на развитие отсроченной иммунной реакции или частичную утрату эффективности иммуносупрессивной терапии. В контрольной группе уровни MFI оставались стабильно низкими, с отсутствием значимых иммунных изменений.

Проведенный анализ доказал, что у пациентов в проспективной группе наблюдается наиболее выраженное снижение уровней MFI и анти-HLA антител после трансплантации, что ассоциировалось с эффективным подавлением иммунного ответа и снижением риска отторжения трансплантата.

В ретроспективной группе динамика снижения уровней MFI также наблюдалась, однако менее выражено, что указывало на необходимость более интенсивного мониторинга, при этом стабильно низкие уровни MFI в контрольной группе подтверждали отсутствие значительной сенсibilизации и, меньшую потребность в интенсивности иммуносупрессивной терапии.

Для II класса антител изменение MFI до трансплантации и MFI в день трансплантации 20.92%. Разница MFI в день трансплантации и MFI через 7 дней 51.10%. При этом MFI в день трансплантации и MFI через 30 дней 10.60%.

При анализе проспективной и контрольной групп были выявлены следующие изменения для I класса антител: изменения MFI до трансплантации и MFI в день трансплантации составляли 10.77%. Изменение MFI в день трансплантации и MFI через 7 дней – 57.61%. Изменение MFI в день трансплантации и MFI через 30 дней – 73.03%. Для II класса антител MFI до трансплантации и MFI в день трансплантации – 25.52%. Изменение MFI в день трансплантации и MFI через 7 дней – 60.49%. Изменение MFI в день трансплантации и MFI через 30 дней – 81.48%.

Для контрольной группы I класса изменений MFI до и после трансплантации не выявлено. Изменение MFI в день трансплантации и MFI через 7 дней – 40.30%. Изменение MFI в день трансплантации и MFI через 30 дней – 10.45%. Для II класса антител изменений MFI до трансплантации и MFI в день трансплантации также не наблюдалось. Изменение MFI в день трансплантации и MFI через 7 дней составляло – 48.89%. Изменение MFI в день трансплантации и MFI через 30 дней – 10.11% (рисунок 5.1).

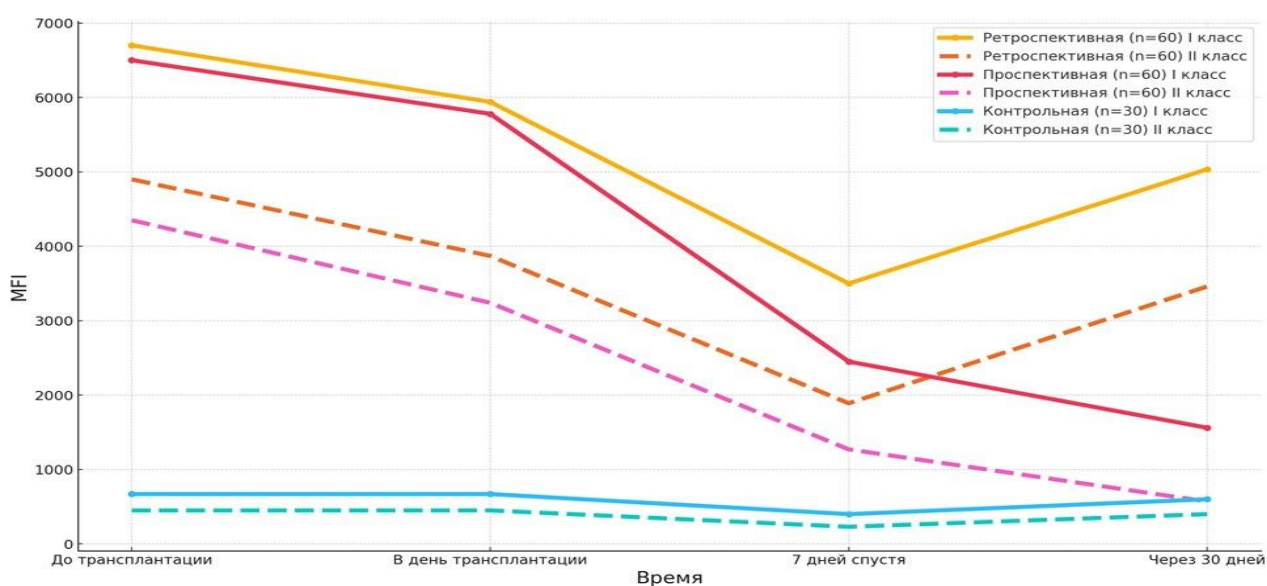


Рисунок 5.1. - Динамика MFI анти-HLA антител I и II классов в группах

При анализе данных в проспективной группе, отмечается более значительное снижение уровней MFI и анти-HLA антител I и II класса по сравнению с контрольной группой, что говорит нам об эффективности стратегии для подавления иммунного ответа и предотвращения антителоопосредованного отторжения

Так в ретроспективной группе наблюдается менее выраженное снижение, что говорит о необходимости тщательного мониторинга и коррекции десенсебилизационной терапии. В контрольной группе изменения были минимальными, что было связано с низкой степенью сенсibilизации.

5.2. Анализ частоты и периода развития острого отторжения и потери почечного трансплантата у высокосенсибилизированных женщин с хронической болезнью почек 5 стадии

При сравнительной характеристике групп по частоте отторжений у пациентов ретроспективной группы она составляла 35,6%, у пациентов проспективной – 12,5% ($p < 0,05$).

Вероятность возникновения отторжения в обеих группах достигала максимума в течение первой недели после трансплантации почки. К концу первого года эта вероятность составляла 24% и 5% для соответствующих групп, а к 5-летнему периоду увеличивалась до 31% и 7% соответственно ($p < 0,01$).

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.

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. Анализ обеих групп показал, что

шансы возникновения отторжения были самыми высокими в первые 7 суток после трансплантации и постепенно уменьшались со временем (рисунок 5.2).

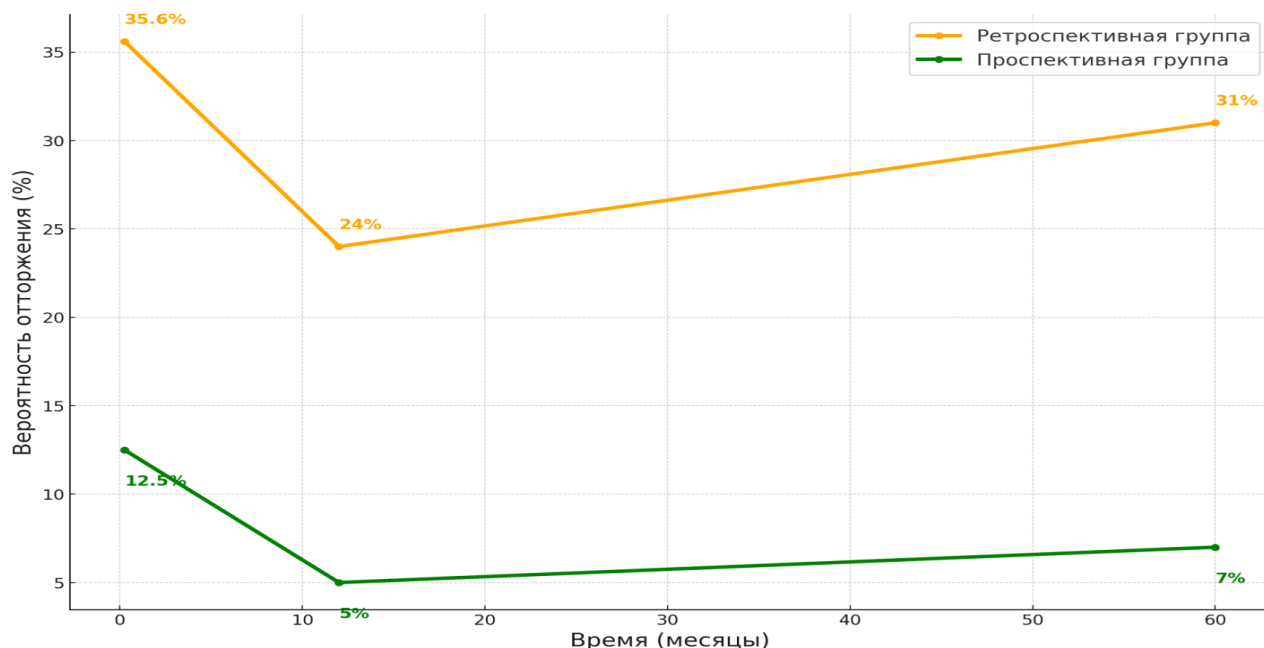


Рисунок 5.2. – Вероятность развития антитело-опосредованного отторжения у пациентов ретроспективной и проспективной групп

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.

При этом частота потерь трансплантата у высоко-сенсibilизированных пациентов в ретроспективной группе в первый месяц после трансплантации составила 10,0%, в то время как в проспективной группе она была всего 1,3% ($p < 0.05$), что свидетельствовало о более высокой эффективности нового подхода в предотвращении потери трансплантата в раннем послеоперационном периоде.

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.

5.3. Сравнение выживаемости у высокосенсибилизированных женщин с хронической болезнью почек 5 стадии проспективной группы

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%.

Так 5-я выживаемость в проспективной группе составила 92%, в то время как в ретроспективной группе была 78% соответственно, что отражало значимое улучшение выживаемости трансплантата в проспективной группе пациентов, которым был применён алгоритм подбора оптимального донора и разработанный способ стратификации риска гуморального отторжения. (рисунок 5.3).

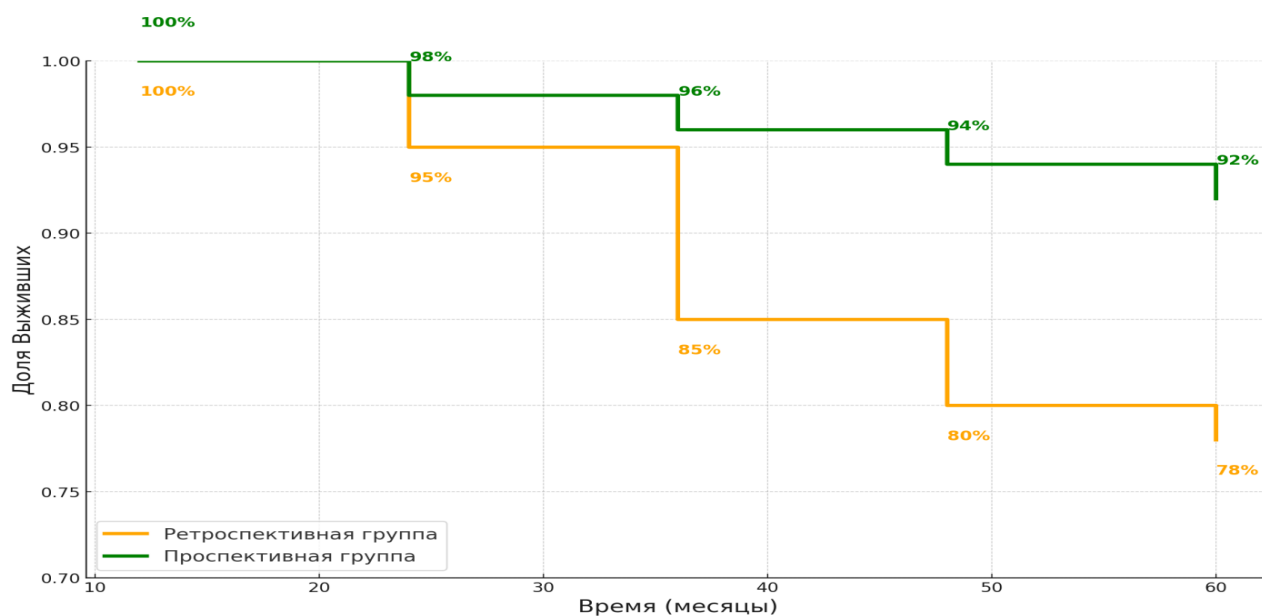


Рисунок 5.3. – Сравнение кумулятивной выживаемости пациентов ретроспективной группы (жёлтая линия), проспективной (зелёная линия)

К 36 месяцам различия становятся более выраженными. В проспективной группе выживаемость составляет 96% и остаётся относительно стабильной, без резких изменений. В то же время в ретроспективной группе фиксируется заметное снижение до 85%. Спустя 48 месяцев в проспективной группе показатель составляет 94%, при этом в ретроспективной группе выживаемость снижается до 80%.

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 сенсibilизированных пациентов, имеющих повышенный риск развития хронического отторжения, который приводит к постепенному ухудшению функции трансплантата и его последующей утрате.

ГЛАВА 6. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Беременность является серьёзным иммунологическим состоянием, которое влияет на результаты аллотрансплантаций почек. Это объясняется тем, что иммунологическая память, связанная с отцовскими HLA-антигенами, передаваемыми от развивающегося плода, влияет на аллотрансплантированную почку. Ребёнок получает свои HLA-антигены от каждого родителя, и матери подвергаются воздействию HLA-антигенов отца, которые экспрессируются в клетках развивающегося ребёнка. HLA-антигены отца являются чуждыми иммунной системе матери. Во время беременности происходит выработка HLA-антител, которые, однако, не проникают через плаценту и не наносят вред ребёнку. Антитела к HLA класса I встречаются чаще, чем к классу II. Предполагается, что выработка антител против HLA связана с экспрессией определенных HLA-аллелей [7, 20].

У женщин, перенесших многоплодную беременность, развиваются анти-HLA-антитела, направленные против антигенов отцовского происхождения, что исключает их возможность быть потенциальными донорами или реципиентами крови [16].

Распространённость HLA-антител усиливается с увеличением числа беременностей и рождений. Прямая сенсibilизация матери против партнёра и ребёнка делает их неподходящими потенциальными донорами для матери. Аналогичным образом, исследования показывают, что пациенткам женского пола, принимающим аллотрансплантаты почек от своих мужей или детей, характерны более высокие показатели отторжения трансплантатов [18].

Несомненно, беременность является наиболее частым случаем аллоиммунизации [19]. Частота этого события и его потенциальные клинические последствия были впервые продемонстрированы Дж. Ван Рудом и его коллегами в 1950-х годах при изучении реакций на переливание крови у женщин в послеродовом периоде [15]. Эти исследования были первыми, которые выявили присутствие фактора, который позже был определен как

антитела, в сыворотке крови рожающих женщин, которое может опосредовать агглютинацию переливаемых донорских клеток [14]. Цитотоксическая способность этого анти-HLA-антитела позже была использована *in vitro* для определения распространённости аллоиммунизации беременных [13].

Данные литературы указывают на существенную роль гуморального ответа на донорские аллоантигены в развитии дисфункции трансплантата почки и его потере [7,8]. Особую важность в этом процессе имеет выработка антител к главному комплексу гистосовместимости (HLA) в ответ на трансплантацию [6].

У более чем 30% людей обнаруживаются антитела к HLA, что говорит о контакте с различными иммунными стимулами. Наличие антител, которые не привязаны к конкретному донору, считается плохим признаком и может увеличивать риск отторжения трансплантата, особенно при наличии таких факторов, как частое переливание крови, беременность и трансплантация органов [10,12].

Исследования, проведённые на беременных женщинах с использованием анализа комплемент-зависимой цитотоксичности, показали, что примерно у 30% женщин вырабатывались антитела к HLA во время беременности. Дополнительные исследования показывают, что от 50% до 75% женщин обнаруживают антитела против HLA во время родов. Частота выработки этих антител также увеличивается в первом триместре беременности [29].

Ключевым фактором нарушения в иммунологической системе перед трансплантацией является сенсibilизационный фон. Беременность существенно влияет на формирование антител к HLA I и II классов. Риск увеличения донор-специфических антител наиболее высок, когда антитела инициированы в результате беременности, а не в ответ на трансплантационные антигены [36].

Количество беременностей существенно влияет на частоту обнаружения антител, как вовремя, так и после беременности. Несмотря на различия в оценках, предполагается, что распространённость обнаруженных антител к

HLA удваивается между первой и второй беременностями: в первой беременности она составляет 11–33%, во второй — 22–62% [37].

Воздействие количества беременностей (более 4) на распространённость антител к HLA у женщин мало изучено. Фактически, распространённость обнаружения антител к HLA у рожавших женщин будет изменяться в зависимости от количества беременностей и времени после родов. Популяционные исследования кандидатов для трансплантации и доноров крови указывают, что у 24–49% женщин с беременностью в анамнезе обнаруживаются аллоантитела [41].

Данное исследование проводилось в ННЦТО и ТЧ МЗ и СЗН РТ. Исследование базируется на проспективном и ретроспективном анализе рандомизированного исследования сенсibilизированных лиц женского пола с ХБП 5 стадией, которое проводилось в промежуток с 2011 по 2021 гг.

Объектом исследования являлись 120 больных с ХБП 5 стадии, женского пола, высокосенсibilизированных по риску острого гуморального отторжения, которые были распределены нами на 2 группы, так 1 группу, ретроспективную, составили больные, входившие в период 2011-2017 гг., а вторую группу, проспективную, больные в период 2018-2021 гг. Контрольная группа без иммунологического риска и сенсibilизации составляла 30 больных.

Основой анализа на совместимость по HLA-антигенам являлось количество предшествующих антител PRA, результатов лимфоцитоксического теста, а также скрининг донор-специфических антител (DSA).

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 (21,67%), от 40-49 лет – 12 (20,0%), от 50-59 лет – 8 (13,33%), от 60 и более – 9 (15,0%).

В проспективной группе женщины были различного возраста, так, от 19-29 лет их число составляло 16 (26,67%), от 30-39 лет – 13 (21,67%), от 40-49 лет – 14 (23,33%), от 50-59 лет – 8 (13,33%), от 60 и более – 9 (15,0%).

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 (16,67%), с PRA 10%-30% - 23 (38,33%), с PRA > 31% - 80% - 27 (45,0%).

В проспективной группе с PRA = 10% количество больных составило 12 (20,0%), с PRA 10%-30% - 19 (31,67%), с PRA > 31% - 80% - 29 (48,33%).

Учитывая количество предшествующих антител, больные были распределены нами на 3 группы в зависимости от количества PRA. Таким образом, необходимо отметить, что особенностью в нашем исследовании являлось, что у 50 (83,33%) больных с ХБП 5 стадии имелся предсенсбилизационный фон до трансплантации почки, что в дальнейшем будет сказываться на результатах трансплантации.

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одной из основных причин смерти. 80% пациентов с ХБП умирают от сердечно-сосудистых заболеваний, не достигая терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Среди пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, 10-15% ранее перенесли трансплантацию почки.

Прогрессирование хронической болезни почек зависит от этиологического и повреждающего фактора, что и влияет на выживаемость и продолжительность функционирования аллотрансплантата и жизни реципиента.

Ретроспективные исследования, изучающие влияние этиологического фактора на дальнейшее функционирование почечного аллотрансплантата, с последующей коррекцией иммуносупрессивных препаратов пред и после трансплантации на протяжении раннего реабилитационного и позднего периода, наиболее уязвимого для возникновения тяжёлых осложнений (14-18 недель). В связи с этим, изучение этиологии почечного повреждения при длительном наблюдении может служить предпосылкой к улучшению ранних и отдалённых результатов трансплантации почки.

При изучении этиологии, приведшей к ХБП 5 стадии, были выявлены следующие особенности.

Так, в большинстве случаев причиной ХБП 5 стадии являлись хронический гломерулонефрит, что составляло 49 (40,8%), далее следовал сахарный диабет – 25 (20,8%), хронический пиелонефрит – 14 (11,7%), аномалии развития почек и мочевыводящей системы 13 (10,8%), поликистоз почек – 7 (5,8%) и мочекаменная болезнь – 12 (10,0%), при этом анализ показывает, что в большинстве случаев характер поражения был аутоиммунным.

Так, при анализе по количеству родов и перенесённых беременностей в среднем число наших больных с 4-7 беременностями составляло 51 (42,5%), при этом в 34 (28,33%) от 1-3 и больше 8 беременностей наблюдалось у 35 (29,17%), что говорит о предрасполагающих факторах риска сенсбилизации.

В ходе анализа распределения пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии по группам риска развития острого отторжения (с учётом результатов пробы на перекрёстную совместимость – кросс-матч) были получены следующие данные. Положительный результат наблюдался в 79 случаях (65,83%), отрицательный – в 41 (34,17%). Таким образом, у 65,83% обследованных пациентов до трансплантации был выявлен высокий риск сверхострого отторжения трансплантата.

При изучении сопутствующей патологии у больных женщин с ХБП 5 стадии до пересадки почек были выявлены следующие особенности.

Так хронические персистирующие гепатиты (В, С, D) нами выявлены в 35 (40,7%). На втором месте шли хроническая обструктивная болезнь лёгких – 28 (23,3 %), цитомегаловирус – 58 (48,33%), сахарный диабет – 30 (25,5%).

При анализе по количеству несовпадений по эпитопам HLA I класса нами было выявлено, что количество несовпадений по 1-5 имелось у 24 (20,0%), от 6 до 10 – 34 (28,4%), от 11-15 – 32 (26,67%) и от 16-20 – 30 (25,0%). При оценке по количеству несовпадений по эпитопам HLA II класса нами было выявлено, что количество несовпадений по 0-3 имелось у 31 (25,83), от 4 до 16 – 37

(30,83%), от 7-9 – 31 (25,83%) и от 10-12 – 21 (17,5%). 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%).

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%).

Необходимо отметить, что факторами риска развития сенсбилизации к HLA у высокосенсибилизированных женщин являются предшествующие трансплантации почки, переливание продуктов крови, количество беременностей и родов. Нами произведён анализ ретроспективной группы на эти факторы. Как показал анализ, в анамнезе у женщин отмечались гестозы (нефропатия беременных) в 60% (36), гипотонические кровотечения отмечались у 30% (18), которые корригировались переливаниями крови и её компонентами, повторные трансплантации имелись в анамнезе у 10% (6) пациентов. Анализ на количество беременностей у женщин в группе показал нам, что 1-3 беременности отмечались у 17 (28,34%) пациентов, 3-7 беременностей отмечались у 32 (53,33%) пациентов, 7-10 беременностей имелись у 11 (18,33%) пациентов.

При анализе несовпадений антигенов HLA у реципиентов почки с донором по программе HLA Matchmaker варьировал 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.

Несоответствие 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 корреляции в нашем исследовании имелась умеренная прямая корреляция между оценкой PIRCHE-II и оценкой HLA Matchmaker с коэффициентом ранговой корреляции Спирмена 0,75 ($p < 0,001$).

Шкалы PIRCHE-II и HLA Matchmaker предсказывают выживаемость аллотрансплантата и появление донор-специфических антител (ДСА). Анализ на выживаемость аллотрансплантата почки в группе составил 76,0% (95% доверительный интервал: 75,0–81,0) через 10 лет после трансплантации. Потеря трансплантата (т.е. возврат к диализу) зарегистрирована у 18 (30,0%) пациентов.

У 24 (40,0%) пациентов появились донор-специфические антитела (dnDSA) в последующих наблюдениях, что определяет общий прогноз по появлению *de novo* ДСА через 10 лет после трансплантации 28,6% (95% ДИ: 18,6–30,6). Соответственно, пациенты с оценкой по шкале PIRCHE-II < 9 ($n = 28$), $\geq 9 < 35$ ($n = 10$), $\geq 35 < 90$ ($n = 21$) и ≥ 90 ($n = 1$) с прогнозируемой частотой появления *de novo* ДСА составляли 3,6% (1,1–6,1), 13,1% (9,0–17,2), 21,5% (18,4–24,6) и 30,5% (26,0–35,0) соответственно.

Как и ожидалось, также наблюдался классический антиген-совместимый эффект в отношении частоты *de novo* DSA выживаемости аллотрансплантата.

Соответствие человеческому лейкоцитарному антигену (HLA) по-прежнему является частью основных систем выделения почками. Наличие аллоантител к высокополиморфным антигенам HLA до трансплантации и развитие их после трансплантации играют важную роль в отторжении почечных аллотрансплантатов, и это подтверждает, что даже при применяемой в настоящее время мощной иммуносупрессии сопоставление по антигенам HLA является благоприятным, в том числе у реципиентов почек от пожилых доноров, и значительно снижает важные неблагоприятные исходы, такие как потеря трансплантата, смертность, эпизоды отторжения.

Оценки HLA и PIRCHE-II измеряются в разных шкалах, поэтому нельзя сравнивать их эффекты с использованием коэффициентов Hazard Ratio (HRs). Несоответствия HLA A + B + DRB1 оцениваются от 0 до 6, в то время как оценки PIRCHE-II варьируют от 0 до 211 в ретроспективной группе.

Для обеспечения сопоставимых коэффициентов риска на одной и той же шкале от 0 до 6 и одновременного учёта логарифмической характеристики эффекта PIRCHE-II, оценка PIRCHE-II для пациентов была скорректирована с использованием соответствующей формулы. $Pirch_{adj,i} = \ln(Pirche_i + 1) * b_{\max}(\ln(Pirche + 1))$. Используя скорректированные показатели этой шкалы, мы разделили их на категории для сравнения с несоответствиями HLA A + B + DRB1. Для оценки влияния PIRCHE-II и несоответствий HLA A + B + DRB1 на выживаемость трансплантата, учитывая смертность, мы провели многофакторный регрессионный анализ Кокса. В анализ включены такие факторы, как возраст реципиента и донора, пол реципиента и донора, время на диализе, причина трансплантации, наличие панельно-реактивных антител, индукционная терапия и начальная иммуносупрессия.

Данные о смешивающих факторах, таких как панельно-реактивные антитела, время на диализе и иммуносупрессивная терапия, были включены в анализ. В зависимости от анализа в эту модель Кокса добавлялись либо скорректированные показатели PIRCHE-II, либо несоответствия HLA, либо обе переменные вместе. В итоге было использовано три модели.

Нами был произведён многомерный анализ факторов риска гуморального отторжения по шкалам PIRCH 2 и антигенам соответствия HLA A + B + DRB1 в ретроспективной группе. Для этого нами были созданы 3 модели, при этом первая модель включала все факторы риска и несоответствия по HLA, во второй – все факторы риска и шкала PIRCHE-II, и в третьей – факторы риска, несоответствия по HLA, и шкала PIRCHE 2. Анализ показал, что взаимосвязь между PIRCHE 2 и несоответствиями HLA A + B + DRB1 не была статистически значимой.

У пациентов с 6-8 несоответствиями по антигенам HLA не выявлялось 0 баллов по PIRCHE 2, и в противоположность у пациентов с высокими значениями по шкале PIRCHE 2 (больше 80) было 0 несоответствий по HLA. Мы произвели анализ по регрессионной модели Кокса, где оба параметра были оценены, как смешивающие факторы.

Анализ между количеством совпадений по антигенам HLA и шкалой PIRCHE 2 выявил положительную связь по ранговой корреляции Спирмена ($\rho = 0,65$, $P < 0,001$). В 32,6% случаев с низким баллом от 0 до 1 по шкале PIRCHE 2 не наблюдалось не одного соответствия по HLA, при этом в случаях с высокими баллами от 80 до 150 по шкале PIRCHE 2 выявлено от 5 до 7 не соответствий по HLA. В случаях с низкими баллами меньше 20 по шкале PIRCHE-2 было выявлено 0 несоответствий по HLA, при этом в 0,7 случаев с 6-7 несовпадениями отмечали также низкие значения баллов по шкале PIRCHE 2.

Анализ дисперсии показал, что с увеличением числа несоответствий HLA от 0 до 6, стандартное отклонение PIRCHE-II соответственно увеличивалось на 1.1, 9.2, 14.2, 19.2, 23.3, 27.3 и 32.2. В то время как стандартное отклонение несоответствий HLA оставалось примерно на одном уровне около 1 во всех категориях баллов PIRCHE-II. Это объясняется ограниченным числом возможных исходов несоответствий HLA (от 0 до 6) по сравнению с более обширным набором оценок PIRCHE-II (от 0 до 211). Для учёта нескольких факторов, препятствующих выживаемости трансплантата с учётом смертности, был проведён многомерный регрессионный анализ Кокса.

В начале анализа мы исследовали прогностическую эффективность показателей PIRCHE-II и несоответствий HLA в контексте выживаемости трансплантата почки, учитывая смертность. Каждый из этих параметров был рассмотрен отдельно, учитывая все прочие факторы, которые могли внести путаницу. Включение оценок PIRCHE-II и HLA в полную модель, дополненную основными параметрами, показало площадь под кривой (AUC) 0,67 для прогнозирования 5-летней выживаемости трансплантата.

Оба параметра оказались значимыми предикторами 5-летней потери трансплантата с высокой прогностической силой без учёта летального исхода. Рассчитанная ЧСС на скорректированный балл PIRCHE-II была на 1,102 немного выше, чем 1,095 ЧСС, рассчитанная на несоответствие HLA A + B + DRB1. Однако, напротив, z-значение статистики Вальда (коэффициент регрессии Кокса, делённый на его стандартную ошибку) как мера достоверности наблюдаемого эффекта было выше для несоответствий HLA, чем для скорректированных оценок PIRCHE-II (11,2 против 9,8; $P < 0,001$ для обоих).

При анализе влияния скорректированных несоответствий по шкале PIRCHE-II и HLA на исход одновременно, оба параметра оставались статистически значимыми ($P = 0,002$ и $< 0,001$ соответственно), тогда как величина их влияния, как и ожидалось, уменьшилась.

ЧСС потери трансплантата по скорректированной шкале PIRCHE-II снизилась с 1,102 до 1,043 и z-значение с 9,8 до 3,0. Аналогичное, но менее выраженное снижение, наблюдалось для несоответствий по HLA; ЧСС на несоответствие снизилась с 1,095 до 1,069, а z-значение с 11,2 до 5,8.

Проведя анализ воздействия обоих параметров одновременно, а также сравнив их влияние по отдельности у пациентов с неблагоприятным исходом, мы обратили внимание, что отсутствие статистической значимости для одного из параметров не обязательно свидетельствует о его нулевом влиянии. Оба параметра являются индикаторами HLA-совместимости, и влияние может быть скрыто в другом параметре, проявляющем существенное воздействие. При индивидуальном анализе оба параметра, как правило, оказывали значительное воздействие на результат.

Оценка по несовпадениям по HLA и шкалам PIRCHE 2 имела значимую роль на 5-летнюю выживаемость 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.

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 2 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).

Влияние несоответствий HLA на результаты трансплантации оказалось более выраженным в ретроспективной группе по сравнению с контрольной (1,066 и 1,028; $P < 0,001$ и 0,62 соответственно). Время ишемии или возраст донора старше 60 лет, кажется, не оказывали существенного влияния на показатели PIRCHE-II или несоответствия HLA. Значимость HLA-несоответствия была подтверждена как предиктор выживаемости трансплантата в категориях PIRCHE-II выше 12 баллов. При этом PIRCHE-II стал значимым лишь в категории 5 несоответствий HLA, проявляясь с небольшими различиями в значимости (1,063–1,074) по сравнению с HLA-несоответствием (1,055–1,236).

У пациентов с низким уровнем несовпадений по HLA антигенам от 0 до 3, шкала PIRCHE 2 не влияет на выживаемость почечного трансплантата (1,031; $P = 0,10$). В случаях с высоким уровнем несовпадений от 4 до 7 шкала даёт положительный эффект (1,097, $P = 0,005$).

Аналогично, несоответствие по HLA также не оказало существенного влияния на исход при низких категориях PIRCHE-II 0-12 ($OR = 0,945$; $P = 0,23$), но оказало значительное влияние на выживаемость трансплантата с учётом смертности при категориях PIRCHE-II >12 ($OR = 1,078$; $P < 0,001$). Эти результаты в целом показали, что оба параметра предоставляют дополнительную взаимодополняющую информацию относительно результата в категориях с более высоким баллом по другому параметру, но дополнительная выгода остаётся неопределённой в категориях с более низким баллом. Таким образом, наши результаты подчёркивают, что, особенно при высокой степени

HLA-несовместимости между донором и реципиентом, сопоставление по шкале PIRCHE-II, дополняющее традиционное сопоставление по HLA, обретает дополнительную важность и может быть успешно интегрировано в алгоритмы подбора доноров.

Совместимость между пациентом и донором характеризуется количеством несовпадающих антигенов человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) в HLA-A, -B и -DR. Однако совпадение либо на уровне антигена HLA, либо на уровне аллеля HLA не полностью характеризует степень иммунологического несоответствия, даже когда используются все локусы HLA. Несовпадение в HLA-DR и -DQ сильно коррелирует с появлением донор-специфических антител (dnDSA) и появлением ABMR при трансплантации почки.

В проведённом нами исследовании нагрузка на эплеты соответствия и оценка по шкале PIRCHE-II лучше описывали иммунологическую гетерогенность нашей когорты реципиентов и доноров, чем антиген или аллельное несоответствие.

Каждое несовпадение аллелей связано с широким диапазоном нагрузки ЭПММ и PIRCHE-II. Общий диапазон нагрузок ЭПММ (15-92, IQR 17) и общий диапазон баллов PIRCHE-II (145-1324, IQR 305) свидетельствуют об очень неоднородной популяции в отношении соответствия антигена/аллеля по HLA. Медиана нагрузки ЭПММ составила 18 (диапазон 0-39; IQR 9) для класса I и 30 (диапазон 0-69; IQR 15) для класса II. При этом средний показатель PIRCHE-II составил 207 (диапазон 0-568; IQR 137) для класса I и 348 (диапазон 0-993; 237 IQR) для II класса. Диапазон общей нагрузки ЭПММ (15-92, межквартильный интервал 17) и общий диапазон баллов PIRCHE-II (145-1324, межквартильный интервал 305) указывают на очень неоднородную популяцию, тогда как в отношении соответствия антигена/аллеля HLA популяция может быть похожа.

Медиана нагрузки ЭПММ составила 18 (диапазон 0-39; IQR 9) для класса I и 30 (диапазон 0-69; IQR 15) для класса II. Медиана PIRCHE-II составила 207

(диапазон 0–568; IQR 137) для класса I и 348 (диапазон 0–993; IQR 237) для класса II.

Мы наблюдали 26 реципиентов с персистирующим DSA, стратификацию риска DSA и ABMR впервые выявленным после трансплантации (9 только класса I, 10 только класса II и 7 класса I/II) и 7 реципиентов (7%) с ABMR, подтверждённым биопсией. Пороговые значения риска PIRCHE-II и ЭПММ были установлены относительно точек данных в представляющих пациентов с ДСА и острым гуморальным отторжением.

Для класса I пороговое значение нагрузки ЭПММ составило 13 для DSA и 9 для развития острого гуморального отторжения, тогда как оценка по PIRCHE-II составила 41 для DSA и 27 для развития острого. В HLA-DR, хотя пороговые значения DSA и ABMR были практически идентичными (9 и 8 соответственно), пороговые значения по шкале PIRCHE-II сильно различались. Фактически пороговое значение оценки PIRCHE-II для острого гуморального отторжения было на 31% ниже (80), чем для DSA.

Аналогичная картина наблюдалась для HLA-DQ, но в противоположном направлении для шкалы PIRCHE-II. Отсечение нагрузки ЭПММ в HLA DQ для DSA и ABMR было очень близко (6 и 8 соответственно), в то время как пороговое значение по шкале PIRCHE-II было на 81% (201) выше, чем пороговое значение для DSA. Пороговое значение ABMR PIRCHE-II для HLA-DQ было примерно на 151% выше, чем пороговое значение ABMR для HLA-DR (80 против 201). Однако для DSA пороговые значения HLA-DR и -DQ были очень похожи (116 и 111 соответственно). Все пороговые значения ЭПММ и PIRCHE-II оценивались с использованием анализа выживаемости на отсутствие DSA и острого гуморального отторжения. Результаты показывают, что при использовании этих алгоритмов по отдельности и в комбинации у пациентов с высоким риском снижается свобода от DSA и ABMR, хотя статистическая значимость не всегда достигается.

Поскольку нагрузка ЭПММ и PIRCHE II не имеют сильной корреляции, мы можем рассматривать их как независимые переменные, которые можно

использовать вместе для молекулярной характеристики. Нагрузка ЭПММ, так и балл PIRCHE-II могут быть представлены в виде динамического континуума, от самого низкого балла до самого высокого. Однако, поскольку эти два маркера не сильно коррелированы, каждый случай трансплантации может быть сопоставлен с другой осью молекулярного несоответствия в пределах их динамических диапазонов.

Чтобы определить, можно ли использовать шкалу PIRCHE-II для большей детализации иммунологического риска, мы сначала разделили нашу ретроспективную группу на 4 группы несовпадающих эплетов.

Как ранее было представлено в таблице, случаи с пороговыми баллами ниже PIRCHE-II присутствуют как в группах ниже, так и выше пороговых значений ЭПММ. Это указывает на то, что при использовании отдельно PIRCHE-II может неправильно стратифицировать риски, которые могут иметь более низкий риск развития DSA или ABMR.

В настоящее время низкая нагрузка ЭПММ рассматривается как благоприятное молекулярное несоответствие, но о случаях с высокой нагрузкой ЭПММ, но низкой оценкой PIRCHE-II, известно мало. Наши аналитические результаты подтверждают, что сочетание оценок HLAMatchmaker и PIRCHE-II обеспечивает сопоставимую стратификацию.

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. Основываясь на нагрузке ЭПММ в классе I, DRB1/3/4/5 и DQA1/DQB1, мы определили количество случаев развития DSA и острого отторжения и сравнили результаты с контрольной группой с низким баллом ЭПММ/-PIRCHE-II. Так, для HLA I класса, HLA-DR и -DQ мы наблюдали более высокую частоту событий DSA и ABMR в группе с высоким уровнем

ЭПММ/высоким PIRCHE-II (12,3– 20,3% для DSA и 9–13,5% для острого отторжения).

Сравнивая группы с разными уровнями ЭПММ и 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), 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. Категории DSA или ABMR с использованием PIRCHE-II показали, что пациенты с высоким ЭПММ/низким PIRCHE-II остаются свободными от DSA или ABMR в течение более продолжительного периода, чем с высоким ЭПММ/высоким PIRCHE-II.

Анализ выживаемости также подтверждает схожесть между группами с низким уровнем ЭПММ/любым PIRCHE-II и высоким уровнем ЭПММ/низким уровнем PIRCHE-II. Кроме того, отрицательные прогностические значения (NPV) для ЭПММ, PIRCHE-II и их комбинации для класса I (0,92 для ЭПММ, 0,95 для PIRCHE-II и 0,92 для обоих), DRB1/3/4/5 (0,94, 0,98, 0,95) и DQA1/DQB1 (0,92, 0,96, 0,93) оказались очень схожими. NPV представляет собой вероятность отсутствия DSA у пациента с показателем PIRCHE-II или ЭПММ ниже установленного порога. В совокупности эти результаты подтверждают нашу исходную гипотезу о том, что комбинированное использование HLAMatchmaker и PIRCHE-II позволяет выявить больше пациентов с низким риском отторжения по сравнению с каждым методом в отдельности. Это доказывает, что комбинация PIRCHE-II и HLAMatchmaker может быть использована для выявления пациентов с низким риском развития донор-специфических антител DSA и развитием острого гуморального отторжения. Мы демонстрируем, что этот метод работает так же хорошо, как любой из алгоритмов по отдельности, но позволяет включить большее количество пациентов в группу низкого риска.

Инициация гуморального ответа, опосредованного В-клетками, зависит от активации Т-хелперных клеток CD4. Несмотря на то, что активация CD4+ Т-

клеток и В-клеток отдалена во времени, обе клетки реагируют на антигенные детерминанты только в том случае, если они обнаруживаются в одной и той же физической структуре: HLA класса II. HLA класса II усиливает иммунный ответ и приводит к выработке антител.

Это привело нас к мысли, что два алгоритма можно использовать вместе для прогнозирования риска в сильно несовместимой популяции реципиент и донор.

На основании проведённых исследований стратификации риска нами были разработаны методы подбора оптимального донора для высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадией.

Метод подбора оптимального донора для трансплантации почки:

Оценка несоответствия антигена:

Общий класс I: медиана - 4, диапазон (мин., макс.) - 8 (2, 12), IQR (Q1, Q3) - 2 (7, 9), асимметрия - -0.47. Класс II: медиана -2, диапазон (мин., макс.) -4 (0, 4), IQR (Q1, Q3) -1 (2, 3), асимметрия - -0.53

Оценка несоответствия аллелям:

Общий класс I: медиана - 13, диапазон (мин., макс.) - 14 (4, 18), IQR (Q1, Q3) - 3 (12, 15), асимметрия - -0.71

Класс II: медиана - 5, диапазон (мин., макс.) - 6 (0, 6), IQR (Q1, Q3) - 2 (4, 6), асимметрия - -1.4

Оценка несоответствия по нагрузке эплет:

Общий класс I: медиана - 50, диапазон (мин., макс.) - 77 (15, 92), IQR (Q1, Q3) - 17 (41, 58), асимметрия - 0.23

Класс II: медиана - 18, диапазон (мин., макс.) - 39 (0, 39), IQR (Q1, Q3) - 9 (14, 23), асимметрия - 0.27

Оценка PIRCHE-II:

Общий класс I: медиана - 550, диапазон (мин., макс.) - 1179 (145, 1324), IQR (Q1, Q3) - 305 (400, 705), асимметрия - 0.53

Класс II: медиана - 207, диапазон (мин., макс.) - 568 (0, 568), IQR (Q1, Q3) - 137 (149, 286), асимметрия - 0.66

Данный метод мы использовали для определения наилучшего донора для трансплантации почки на основе оценки несоответствия антигенов и аллелей, а также оценки по нагрузке эплет и шкалы PIRCHE-II.

Оценка несоответствия антигенов и аллелей позволяла определить степень совместимости между донором и реципиентом, а оценка по нагрузке эплет и PIRCHE-II позволяла предсказать вероятность появления иммунологического отторжения почки после трансплантации.

Для общего класса I несоответствие антигена оценивается по медиане в 4, с диапазоном от 2 до 12 и межквартильным размахом в 2 (от 7 до 9). Асимметрия составляет -0.47. Несовпадение аллелями оценивается по медиане в 13, с диапазоном от 4 до 18 и межквартильным размахом в 3 (от 12 до 15). Асимметрия составляет -0.71. Оценка по нагрузке эплет показывает медианную оценку в 50, с диапазоном от 15 до 92 и межквартильным размахом в 17 (от 41 до 58). Асимметрия составляет 0.23. Оценка PIRCHE-II показывает медиану в 550, с диапазоном от 145 до 1324 и межквартильным размахом в 305 (от 400 до 705). Асимметрия составляет 0.53.

Для класса II несоответствие антигена оценивается по медиане в 2, с диапазоном от 0 до 4 и межквартильным размахом в 1 (от 2 до 3). Асимметрия составляет -0.53. Несовпадение аллелями оценивается по медиане в 5, с диапазоном от 0 до 6 и межквартильным размахом в 2 (от 4 до 6). Асимметрия составляет -1.4. Оценка по нагрузке эплет показывает медианную оценку в 18, с диапазоном от 0 до 39 и межквартильным размахом в 9 (от 14 до 23). Асимметрия составляет 0.27. Оценка PIRCHE-II показывает медиану в 207, с диапазоном от 0 до 568 и межквартильным размахом в 137 (от 149 до 286). Асимметрия составляет 0.66.

Следовательно, данная методика предоставляет возможность оценки уровня совместимости между донором и реципиентом на основе антигенов, аллелей, нагрузки эплетов и показателей PIRCHE-II, что облегчает выбор оптимального донора для проведения трансплантации почки.

Учёт данных метода позволяет выделить три группы риска:

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

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

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

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

Для пациентов с наименьшим риском отторжения (группа с нагрузкой ЭПММ ниже порогового значения) рекомендуется искать доноров с различными HLA-маркерами, чтобы минимизировать вероятность развития DSA и ABMR.

Для пациентов с высоким риском развития DSA и ABMR (группа с нагрузкой несоответствия эплетов выше порогового значения и оценкой PIRCHE-II выше порогового значения) рекомендуется, по возможности, искать доноров с такими HLA-маркерами, которые имеют наименьшую нагрузку эплетов.

Для пациентов со средним риском отторжения (группа с нагрузкой не соответствует эплету, но ниже порога отсечки по шкале PIRCHE-II) рекомендуется учитывать и доноров с наименьшей нагрузкой эплетов и уровнем PIRCHE-II ниже порогового значения.

Таким образом, данные позволяют классифицировать пациентов по их риску развития отторжения и других осложнений до трансплантации органов на основе различных показателей и параметров.

В данной главе мы представляем анализ динамики уровня преобладающих антител у высокочувствительных женщин с хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии при применении разработанного алгоритма подбора оптимального донора и способа стратификации риска гуморального отторжения. В рамках данного исследования мы разработали и применили

алгоритм подбора оптимального донора, основываясь на уровне предсуществующих антител у женщин с ХБП 5 стадии. Концентрации предшествующих антител были измерены с использованием иммуноферментного анализа на основе мультиплексной технологии Lumindex.

В проспективной группе, уровень MFI анти-HLA антител класса I до трансплантации 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.

В контрольной группе уровень MFI анти-HLA антител класса I до трансплантации составлял 670, антител класса II - 450. В день трансплантации, уровень MFI для класса I и класса II остался на том же уровне - 670 и 450 соответственно. Через 7 дней после трансплантации уровни MFI для класса I и класса II продолжали оставаться стабильными и составляли 400 для обоих классов антител. 30 дней после трансплантации уровни MFI продолжали оставаться на том же уровне и составляли 600 для класса I и 400 для класса II.

Исходя из данных, 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 соотношение для ретроспективной группы изменения MFI до трансплантации и 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.

Для II класса антител изменение MFI до трансплантации и MFI в день трансплантации 20.92%. Разница MFI в день трансплантации и MFI через 7 дней 51.10%. При этом MFI в день трансплантации и MFI через 30 дней 10.60%.

При анализе проспективной и контрольной групп были выявлены следующие изменения для I класса антител: изменение MFI до трансплантации и MFI в день трансплантации составляло 10.77%. Изменение MFI в день трансплантации и MFI через 7 дней – 57.61%. Изменение MFI в день трансплантации и MFI через 30 дней – 73.03%. Для II класса антител изменение MFI до трансплантации и MFI в день трансплантации – 25.52%. Изменение MFI в день трансплантации и MFI через 7 дней – 60.49%. Изменение MFI в день трансплантации MFI через 30 дней – 81.48%.

Для контрольной группы для I класса антител изменение MFI до трансплантации и MFI в день трансплантации отклонений не наблюдалось. Изменение MFI в день трансплантации и MFI через 7 дней – 40.30%. Изменение MFI в день трансплантации и MFI через 30 дней – 10.45%.

Для II класса антител изменение MFI до трансплантации и MFI в день трансплантации также изменений не наблюдалось. Изменение MFI в день трансплантации и MFI через 7 дней оно составляло – 48.89%. Изменение MFI в день трансплантации и MFI через 30 дней – 10.11%.

Из анализа данных, можно сделать несколько важных выводов. Результаты указывают на важность использования метода. Преимущественно, проспективная группа, которая получала органы от оптимизированных доноров, показала более значительное снижение уровней MFI анти-HLA антител класса I и II после трансплантации по сравнению с контрольной группой. Это подтверждает его эффективность для подавления иммунного ответа и предотвращения отторжения трансплантированных органов.

При сравнительной характеристике групп по частоте отторжений у пациентов ретроспективной группы она составляла 35,6%, у пациентов проспективной – 12,5%, ($p < 0.05$).

Вероятность возникновения отторжения в обеих группах достигала максимума в течение первой недели после трансплантации почки. К концу первого года эта вероятность составляла 24% и 5% для соответствующих групп, а к 5-летнему периоду увеличивалась до 31% и 7% соответственно ($p < 0.01$).

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

Результаты сравнительного анализа, ретроспективной и проспективной, по частоте отторжений после трансплантации почки позволяют нам оценить эффективность применяемых методов и состояние пациентов в разные временные периоды после процедуры.

В ретроспективной группе частота отторжений составила 35,6%, что значительно выше, чем в проспективной группе (12,5%) ($p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что применение разработанного алгоритма подбора оптимального донора и способа стратификации риска гуморального отторжения позволяет снизить риск отторжения и повысить выживаемость трансплантата.

Исследование в обеих группах показало, что шансы на возникновение отторжения были самыми высокими в первую неделю после трансплантации и постепенно уменьшались со временем. Конечные результаты через 1 год показали вероятность отторжения в размере 24% в ретроспективной группе и 5% в проспективной группе, а через 5 лет – 31% и 7% соответственно ($p < 0,01$).

Кроме того, частота потерь трансплантата у высокочувствительных пациентов в ретроспективной группе в первый месяц после трансплантации составила 10,0%, в то время как в проспективной группе она была всего 1,3% ($p < 0,05$).

Полученные нами результаты отражают значимое улучшение выживаемости трансплантата в проспективной группе пациентов, которым был применён алгоритм подбора оптимального донора и разработанный способ стратификации риска гуморального отторжения, что указывает на эффективность предложенного нами нового подхода в предотвращении острого гуморального отторжения и повышении долгосрочной выживаемости трансплантата.

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 (DSA) 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 высокосенсибилизированного 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боровкова, Н.В. Выбор иммуносупрессивной терапии в зависимости от уровня антител к НЛА 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 НЛА 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. Бухарин, В.Е. Особенности трансплантации органов и тканей в сборнике: гистология, клиническая и экспериментальная морфология [Текст] / В.Е. Бухарин, А.Е. Буторина, Л.Р. Мутошвили // Сборник трудов шестой научно-практической конференции студентов и молодых учёных с международным участием. – Киров, 2021. – С. 37-45.
4. Ватазин, А.В. Анализ выживаемости пациентов в листе ожидания трансплантации почки с позиции конкурирующих рисков [Текст] / А.В. Ватазин, А.Б. Зулькарнаев, В.А. Степанов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21. – № 1. – С. 35-45.
5. Ватазин, А.В. Динамика предрасполагающих анти-НЛА-антител и результаты трансплантации почки [Текст] / А.В. Ватазин, А.Б. Зулькарнаев, В.А. Степанов, В.А. Федулкина // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. 20. – № 3. – С. 13-19.
6. Ветров, В.В. Уровень сенсibilизации у беременных с ревакцинацией при различных лечебных технологиях [Текст] / В.В. Ветров, М.А. Вьюгов, Д.О. Иванов // Проблемы женского здоровья. – 2015. – Т. 10. – № 2. – С. 32-40.
7. Добронравов, В.А. Частота выявления и прогноз антителоопосредованного 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.

8. 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.
9. Зыблева, С.В. Аллогенный иммунный ответ у реципиентов почечного трансплантата [Текст] / С.В. Зыблева, С.Л. Зыблев // Актуальные проблемы медицины: сборник материалов итоговой научно-практической конференции / Отв. редактор В.А. Снежицкий. – 2020. – С. 283-285.
10. Зыблева, С.В. Метод оценки иммунного ответа у реципиентов почечного трансплантата [Текст] / С.В. Зыблева, С.Л. Зыблев // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № 5. – С. 112.
11. Зыблева, С.В. Оценка аллогенного иммунного ответа у реципиентов при трансплантации почки [Текст] / С.В. Зыблева, С.Л. Зыблев // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2019. – Т. 8. – № 4. – С. 565-573.
12. 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.
13. 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.
14. Коротков, С.В. CD4+ Т-клетки и их субпопуляции как прогностический маркер острого отторжения при трансплантации почки [Текст] / С.В. Коротков, А.В. Носик, В.В. Смольникова, В.Ю. Гриневич, Д.Ю. Ефимов,

- А.А. Сыантович, М.В. Дмитриева, А.М. Федорук, А.Е. Щерба, О.В. Калачик, С.И. Кривенко, О.О. Руммо // Наука и инновации. – 2016. – № 8 (162). – С. 33-36.
15. Мурадов, А.А. Оценка критериев эффективности диализной терапии и коррекции анемии у больных с терминальной стадией хронической болезни почек на этапе предоперационной подготовки при трансплантации [Текст] / А.А. Мурадов, У.А. Достиев, А.Р. Достиев, А.М. Сафарзода, А.М. Мурадов, О.В. Шумилина // Вестник академии медицинских наук Таджикистана. – 2020. – Т. 10. – № 1. – С. 30-35.
16. Пархоменко, И.А. Роль лейкоцитарных антител при трансплантации органов [Текст] / И.А. Пархоменко, Ж.Ж. Жанзакова, А.А. Турганбекова, С.А. Абдрахманова, К.Х. Жангазиева, С.Б. Саусакова // Материалы научно-практических конференций в рамках VIII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2022): сборник тезисов. – Москва, 2022. – С. 134.
17. 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.
18. Пинчук, А.В. Анализ выживаемости реципиентов и трансплантатов после первичной и повторной трансплантации почки [Текст] / А.В. Пинчук, Н.В. Шмарина, И.В. Дмитриев, В.Е. Виноградов, А.И. Казанцев // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23. – № 2. – С. 21-29.
19. Рукавишникова, С.А. Основы клинической иммунологии [Текст] / С.А. Рукавишникова, А.С. Пушкин, Т.А. Ахмедов, И.О. Прохоренко. – Самара, 2015.
20. Синякова, О.Г. Влияние предшествующей сенсибилизации к HLA на функцию аллотрансплантата почки по данным ангионеврофосцинтиграфии

- [Текст] / О.Г. Синякова, Н.Е. Кудряшова, Е.В. Мигунова, Н.В. Боровкова, А.В. Пинчук, Н.В. Шмарина // Трансплантология. – 2018. – Т. 10. – № 1. – С. 23-34.
21. Султанов, П.К. Роль иммунологической совместимости при трансплантации почки (обзор литературы) [Текст] / П.К. Султанов, Ф.А. Хаджибаев, В.Х. Шарипова, М.Р. Рузибакиева // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2020. – № 3. – С. 93-98.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Храброва, М.С. Прогноз выживаемости почечного трансплантата: иммунологический риск и тип отторжения [Текст] / М.С. Храброва, В.А. Добронравов, А.В. Набоков, Х.Й. Грене, М. Халленслебен, А.В. Смирнов, Ф. Клим // Нефрология. – 2015. – Т. 19. – № 4. – С. 41-50.
 25. Хубутя, М.Ш. Прогностическая ценность факторов риска, влияющих на длительность выживания больных и трансплантатов после родственной пересадки почки [Текст] / М.Ш. Хубутя, М.К. Гулов, С.С. Исмоилов, С.Ф. Гулшанова, Ф.Б. Мавлонов // Вестник Авиценны. – 2016. – № 3 (68). – С. 7-13.
 26. 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.
 27. Хубутя, М.Ш. Иммунологическая толерантность при трансплантации

- органов [Текст] / М.Ш. Хубутия, В.А. Гуляев, В.Б. Хватов, В.Л. Леменёв, С.А. Кабанова, М.С. Новрузбеков, К.Н. Луцык, О.Д. Олисов, С.В. Журавель, Г.В. Булава, Д.Х. Цурова, Н.В. Боровкова, А.С. Миронов, Л.Н. Зимина // Трансплантология. – 2017. – Т. 9. – № 3. – С. 211-225.
28. Хубутия, М.Ш. Выживаемость реципиентов и трансплантатов при первой и второй трансплантациях почки в зависимости от характеристик донора [Текст] / М.Ш. Хубутия, 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.
29. Abecassis, M. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: A National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI™) conference [Text] / M. Abecassis, S.T. Bartlett, A.J. Collins, C.L. Davis, F.L. Delmonico, J.J. Friedewald, R. Hays, A. Howard, E. Jones, A.B. Leichtman, et al. // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2008. – Vol. 3. – P. 471–480.
30. Abramowicz, D. Recent advances in kidney transplantation: a viewpoint from the Descartes advisory board [Text] / D. Abramowicz [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2018. – № 10 (33). – P. 1699–1707.
31. Abuzeineh, M. Presentation and Outcomes of Antibody-Mediated Rejection Associated With Angiotensin II Receptor 1 Antibodies Among Kidney Transplant Recipients [Text] / M. Abuzeineh, Y. Kyeso, M.C. Philogene, N. Alachkar, S. Alasfar // Transplantation Proceedings. – 2021. – Vol. 53. – P. 1501–1508.
32. Admon, L.K. Racial and ethnic disparities in the incidence of severe maternal morbidity in the United States, 2012-2015 [Text] / L.K. Admon, T.N.A. Winkelman, K. Zivin, M. Terplan, J.M. Mhyre, V.K. Dalton // Obstetrics & Gynecology. – 2018. – Vol. 132. – P. 1158-1166.
33. 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.

34. Andrade-Sierra, J. Immunosuppressive minimization strategies in kidney transplantation [Text] / J. Andrade-Sierra [et al.] // Organ Donation and Transplantation - Current Status and Future Challenges. – 2018. – Vol. 45. – P. 325–429.
35. Angeletti, A. Looking into the graft without a biopsy: biomarkers of acute rejection in renal transplantation [Text] / A. Angeletti, P. Cravedi // Contributions to Nephrology. – 2017. – Vol. 190. – P. 181–193.
36. 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.
37. Atif, M. Regulatory T cells in solid organ transplantation [Text] / M. Atif [et al.] // Clinical & Translational Immunology. – 2020. – № 2 (9). – e1099.
38. Aziz, F. How Should Acute T-cell Mediated Rejection of Kidney Transplants Be Treated: Importance of Follow-up Biopsy [Text] / F. Aziz, S. Parajuli, N. Garg, M. Mohamed, W. Zhong, A. Djamali, D. Mandelbrot // Transplantation Direct. – 2022. – Vol. 8. – e1305.
39. Barberis, M. Simulation of stimulation: cytokine dosage and cell cycle crosstalk driving timing-dependent T cell differentiation [Text] / M. Barberis, T. Helikar, P. Verbruggen // Frontiers in Physiology. – 2018. – P. 879.
40. Baron, D. Reconsidering the detection of tolerance to individualize immunosuppression minimization and to improve long-term kidney graft outcomes [Text] / D. Baron, M. Giral, S. Brouard // Transplant International. – 2015. – № 8 (28). – P. 938–959.
41. Batra, A. Transplant renal vein thrombosis rescued in a pediatric patient using suction thrombectomy [Text] / A. Batra, Z. Pallister, J. Chung, et al. // Texas Heart Institute Journal. – 2023. – Vol. 50. – P. 1–4.
42. Behzadi, E. The role of toll-like receptors (TLRs) in urinary tract infections (UTIs) [Text] / E. Behzadi, P. Behzadi // Central European Journal of Urology. – 2016. – № 4 (69). – P. 404.

43. Bhalla, A. Complement-Based Therapy in the Management of Antibody-Mediated Rejection [Text] / A. Bhalla, N. Alachkar, S. Alasfar // *Advances in Chronic Kidney Disease*. – 2020. – Vol. 27. – P. 138–148.
44. Bhatti, A.B. Chronic renal transplant rejection and possible anti-proliferative drug targets [Text] / A.B. Bhatti, M. Usman // *Cureus*. – 2015. – № 11 (7). – P. 376.
45. Bikbov, B. Disparities in chronic kidney disease prevalence among males and females in 195 countries: analysis of the global burden of disease 2016 study [Text] / B. Bikbov, N. Perico, G. Remuzzi, on behalf of the GBDGDEG // *Nephron*. – 2018. – Vol. 139. – P. 313–318.
46. Bottino, R. Optimizing Pre-Transplant Care in Sensitized Kidney Transplant Recipients [Text] / R. Bottino, G. Rocha // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8. – P. 2105.
47. 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.
48. Caccioppo, A. Ischemia reperfusion injury: Mechanisms of damage/protection and novel strategies for cardiac recovery/regeneration [Text] / A. Caccioppo [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20. – № 20. – P. 1–34.
49. Caliskan, Y. A comparison of methods of plasmapheresis for the treatment of late antibody mediated rejection in kidney transplant recipients [Text] / Y. Caliskan, S. Mirioglu, A.B. Dirim, Y. Ozluk, O. Yegit, E. Aksoy, S. Safak, N. Guller, E. Demir, A.S. Artan, et al. // *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. – 2023. – Vol. 27. – P. 428–434.
50. Cambou, L. Management and outcome after early renal transplant vein thrombosis: a French multicentre observational study of real-life practice over 24 years [Text] / L. Cambou, C. Millet, N. Terrier, et al. // *Transplant International*. – 2023. – Vol. 36. – P. 10556.

51. Canossi, A., Panarese, A., Pisani, F. COVID-19 in Kidney Transplant Recipients: What Did We Understand After Three Years Since the Pandemic Outbreak? [Text] / A. Canossi, A. Panarese, F. Pisani // *Current Transplantation Reports*. – 2023. – Vol. 9. – P. 253-260.
52. Carrero, J.J. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease [Text] / J.J. Carrero, M. Hecking, N.C. Chesnaye, K.J. Jager // *Nature Reviews Nephrology*. – 2018. – Vol. 14. – P. 151–164.
53. Cecka, J.M. HLA matching for renal transplantation: The last word? [Text] / J.M. Cecka [et al.] // *Transplantation*. – 2016. – № 5 (100). – P. 975–976.
54. Čejková, S. Monocyte adhesion to the endothelium is an initial stage of atherosclerosis development [Text] / S. Čejková, I. Králová-Lesná, R. Poledne // *Cor et Vasa*. – 2016. – № 4 (58). – P. 419–425.
55. Charlotte, M.M. Comprehensive phenotyping of T cells using flow cytometry [Text] / M.M. Charlotte [et al.] // *Cytometry. Part A: the journal of the International Society for Analytical Cytology*. – 2019. – № 6 (95). – P. 647–654.
56. Claeys, E. Immunosuppressive drugs in organ transplantation to prevent allograft rejection: Mode of action and side effects [Text] / E. Claeys, K. Vermeire // *Journal of Immunological Sciences*. – 2019. – № 4 (3). – P. 2578-3009.
57. Cohen, G. Immune dysfunction in uremia [Text] / G. Cohen [et al.] // *Toxins*. – 2020. – Vol. 12. – № 7. – P. 439.
58. Cozzolino, M. Cardiovascular disease in dialysis patients [Text] / M. Cozzolino [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2018. – Suppl. 3 (33). – P. iii28–iii34.
59. Crespo, E. Biomarkers to assess donor-reactive T-cell responses in kidney transplant patients [Text] / E. Crespo, O. Bestard // *Clinical Biochemistry*. – 2016. – № 4–5 (49). – P. 329–337.
60. 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.

61. 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.
62. Debout, A. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation [Text] / A. Debout [et al.] // Kidney International. – 2015. – № 2 (87). – P. 343–349.
63. Dellepiane, S. T Cells and acute kidney injury: a two-way relationship [Text] / S. Dellepiane, J.S. Leventhal, P. Cravedi // Frontiers in Immunology. – 2020. – Vol. 11. – P. 1546.
64. 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.
65. Douthard, R.A. U.S. maternal mortality within a global context: historical trends, current state, and future directions [Text] / R.A. Douthard, I.K. Martin, T. Chapple-McGruder, A. Langer, S. Chang // Journal of Women's Health. – 2021. – Vol. 30. – P. 168-177.
66. Dunn, T.B. Revisiting traditional risk factors for rejection and graft loss after kidney transplantation [Text] / T.B. Dunn, H. Noreen, K. Gillingham, D. Maurer, O.G. Ozturk, T.L. Pruett, R.A. Bray, H.M. Gebel, A.J. Matas // American Journal of Transplantation. – 2011. – Vol. 11. – P. 2132–2143.
67. Eikmans, M. Non-invasive biomarkers of acute rejection in kidney transplantation: novel targets and strategies [Text] / M. Eikmans [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2019. – № 1. – P. 358.
68. Ekramzadeh, M. Major barriers responsible for malnutrition in hemodialysis patients: Challenges to optimal nutrition [Text] / M. Ekramzadeh [et al.] // Nephro-Urology Monthly. – 2014. – № 6 (6). – P. 23158.

69. Elena, C. Posttransplant peripheral blood donor-specific interferon- γ enzyme-linked immune spot assay differentiates risk of subclinical rejection and de novo donor-specific alloantibodies in kidney transplant recipients [Text] / C. Elena [et al.] // *Kidney International*. – 2017. – № 1 (92). – P. 201–213.
70. Epidemiology of chronic kidney disease: an update [Text] // *Kidney International*. – 2022. – Vol. 12. – P. 7-11.
71. Erdoğan, Ş. Immunologic risk assessment before kidney transplantation: An update [Text] / Ş. Erdoğan, Ş. Şengül // *Turkish Journal of Nephrology*. – 2019. – № 3 (28). – P. 216–224.
72. Espi, M. Chronic kidney disease-associated immune dysfunctions: Impact of protein-bound uremic retention solutes on immune cells [Text] / M. Espi [et al.] // *Toxins*. – 2020. – Vol. 12. – № 5. – P. 1-16.
73. Gai, Z. Lipid accumulation and chronic kidney disease [Text] / Z. Gai [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11. – № 4. – P. 1-21.
74. Gandolfini, I. Impact of preformed T-cell alloreactivity by means of donor-specific and panel of reactive T cells (PRT) ELISPOT in kidney transplantation [Text] / I. Gandolfini [et al.] // *PLOS ONE*. – 2018. – № 7 (13). – P. e0200696.
75. Gao, R. Elevated serum levels of soluble CD30 in ankylosing spondylitis patients and its association with disease severity-related parameters [Text] / R. Gao [et al.] // *BioMed Research International*. – 2015. – P. 6.
76. Garces, J.C. Antibody-mediated rejection: a review [Text] / J.C. Garces [et al.] // *The Ochsner Journal*. – 2017. – № 1 (17). – P. 46.
77. Ge, S. Imlifidase Inhibits HLA Antibody-Mediated NK Cell Activation and Antibody-dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (ADCC) In Vitro [Text] / S. Ge, M. Chu, J. Choi, S. Louie, A. Vo, S.C. Jordan, et al. // *Transplantation*. – 2019. – Vol. 104. – P. 1574–1579.
78. 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.

79. Haas, M. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials [Text] / M. Haas [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2018. – № 2 (18). – P. 293.
80. Hadi, N. Development of an immune function assay by measuring intracellular adenosine triphosphate (iATP) levels in mitogen-stimulated CD4+ T lymphocytes [Text] / N. Hadi [et al.] // *Journal of Immunoassay & Immunochemistry*. – 2016. – № 4 (37). – P. 407–420.
81. Haileamlak, A. Chronic kidney disease is on the rise [Text] / A. Haileamlak // *Ethiopian Journal of Health Sciences*. – 2018. – Vol. 28. – № 6. – P. 681–682.
82. Hazin, M.A. Anemia in chronic kidney disease [Text] / M.A. Hazin // *Revista da Associação Médica Brasileira*. – 2020. – № 1 (66). – P. s55–s58.
83. Himmelfarb, J. The current and future landscape of dialysis [Text] / J. Himmelfarb [et al.] // *Nature Reviews Nephrology*. – 2020. – Vol. 16. – № 10. – P. 573–585.
84. Hirai, A.H. Trends in severe maternal morbidity in the US across the transition to ICD-10-CM/PCS from 2012-2019 [Text] / A.H. Hirai, P.L. Owens, L.D. Reid, C.J. Vladutiu, E.K. Main // *JAMA Network Open*. – 2022. – Vol. 5.
85. Hoffman, W. Cells, antibodies, and more [Text] / W. Hoffman, F.G. Lakkis, G.B. Chalasani // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. – 2016. – № 1 (11). – P. 137.
86. Holanda, M.I. Soluble CD30, acute rejection, and graft survival: pre- and 6-month post-transplant determinations—when is the best time to measure? [Text] / M.I. Holanda [et al.] // *Transplantation Proceedings*. – 2018. – № 3 (50). – P. 728–736.
87. Hong, S.H. Nutritional intervention process for a patient with kidney transplantation: a case report [Text] / S.H. Hong, E.M. Kim, M.Y. Rha // *Clinical Nutrition Research*. – 2019. – № 1 (8). – P. 74.
88. Hori, S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor

- Foxp3 [Text] / S. Hori, T. Nomura, S. Sakaguchi // *Journal of Immunology*. – 2017. – № 3 (198). – P. 981–985.
89. Hossain, M. Obesity and listing for renal transplantation: weighing the evidence for a growing problem [Text] / M. Hossain [et al.] // *Clinical Kidney Journal*. – 2017. – № 5 (10). – P. 703.
90. Hu, M. Regulatory T cells in kidney disease and transplantation [Text] / M. Hu [et al.] // *Kidney International*. – 2016. – № 3 (90). – P. 502–514.
91. 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.
92. Huang, Y. Expression of CD80 and CD86 on B cells during coxsackievirus B3-induced acute myocarditis [Text] / Y. Huang [et al.] // *Central European Journal of Immunology*. – 2019. – № 4 (44). – P. 364–369.
93. Jae, S.Y. Relation of C-reactive protein, fibrinogen, and cardiorespiratory fitness to risk of systemic hypertension in men [Text] / S.Y. Jae [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2015. – № 12 (115). – P. 1714–1719.
94. Jamal, B. The need for minimization strategies: current problems of immunosuppression [Text] / B. Jamal [et al.] // *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation*. – 2015. – № 8 (28). – P. 891–900.
95. James, E.C. Evaluation and treatment of acute rejection in kidney allografts [Text] / E.C. James [et al.] // *CJASN*. – 2020. – № 3 (15). – P. 430–438.
96. Järnum, S. The Bacterial Enzyme IdeS Cleaves the IgG-type of B Cell Receptor (BCR), Abolishes BCR-Mediated Cell Signaling, and Inhibits Memory B Cell Activation [Text] / S. Järnum, R. Bockermann, A. Runström, L. Winstedt, C. Kjellman // *Journal of Immunology*. – 2015. – Vol. 195. – P. 5592–5601.
97. Jath, N. Effect of cold ischaemia time on outcome after living donor renal transplantation [Text] / N. Jath [et al.] // *The British Journal of Surgery*. – 2016. – № 9 (103). – P. 1230–1236.

98. Jay, C.L., Stratta, R.J. Defiance of Occam's Razor: Recent Changes in US Kidney Allocation and Impact on Efficiency and Marginal Kidney Outcomes [Text] / C.L. Jay, R.J. Stratta // Current Transplantation Reports. – 2023. – Vol. 9. – P. 217-223.
99. Jie-Hua, C. Role of advanced glycation end products in mobility and considerations in possible dietary and nutritional intervention strategies [Text] / C. Jie-Hua [et al.] // Nutrition & Metabolism. – 2018. – № 1 (15). – P. 129.
100. Joelsons, G. Non-invasive messenger RNA transcriptional evaluation in human kidney allograft dysfunction [Text] / G. Joelsons [et al.] // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 2018. – № 7 (51). – P. 6904.
101. Jordan, S.C. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation [Text] / S.C. Jordan, T. Lorant, J. Choi, C. Kjellman, L. Winstedt, M. Bengtsson, et al. // New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 377. – P. 442–453.
102. Jordan, S.C. Imlifidase Desensitization in Crossmatch-Positive, Highly Sensitized Kidney Transplant Recipients: Results of an International Phase 2 Trial (Highdes) [Text] / S.C. Jordan, C. Legendre, N.M. Desai, T. Lorant, M. Bengtsson, B.E. Lonze, et al. // Transplantation. – 2021. – Vol. 105. – P. 1808–1817.
103. Jordan, S.C. Kidney transplantation in highly sensitized patients [Text] / S.C. Jordan, J. Choi, A. Vo // British Medical Bulletin. – 2015. – Vol. 114. – P. 113-125.
104. Kao, S.D. Salvage of renal transplant with vacuum-assisted thrombectomy of large ILIOCAVAL and allograft venous outflow thrombus [Text] / S.D. Kao, M.P. Edwards, S.T. Kee, J.M. Moriarty // Diagnostic and Interventional Radiology. – 2019. – Vol. 25. – P. 238-241.
105. Karahan, G.E. High soluble CD30 levels and associated anti-HLA antibodies in patients with failed renal allografts [Text] / G.E. Karahan [et al.] // International Journal of Artificial Organs. – 2016. – № 11 (39). – P. 547–552.
106. Kartan, S. The spectrum of CD30+ T cell lymphoproliferative disorders in the

- skin [Text] / S. Kartan [et al.] // Chinese Clinical Oncology. – 2019. – № 1 (8). – P. 3–3.
107. Kim, J.U. Dendritic cell dysfunction in patients with end-stage renal disease [Text] / J.U. Kim [et al.] // Immune Network. – 2017. – № 3 (17). – P. 152–162.
108. 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.
109. Konvalinka, A. Utility of HLA antibody testing in kidney transplantation [Text] / A. Konvalinka, K. Tinckam // Journal of the American Society of Nephrology: JASN. – 2015. – № 7 (26). – P. 1489.
110. Kueht, M. Intra-operative kinetics of anti-HLA antibody in simultaneous liver-kidney transplantation [Text] / M. Kueht [et al.] // Molecular Genetics and Metabolism Reports. – 2021. – Vol. 26. – P. 100705.
111. Kute, V.B., Fleetwood, V.A., Lentine, K.L. Kidney Paired Donation in Developing Countries: a Global Perspective [Text] / V.B. Kute, V.A. Fleetwood, K.L. Lentine // Current Transplantation Reports. – 2023. – Vol. 9. – P. 117-125.
112. Laging, M. Transplantation results of completely HLA-mismatched living and completely HLA-matched deceased-donor kidneys are comparable [Text] / M. Laging, J.A. Kal-van Gestel, G.W. Haasnoot, et al. // Transplantation. – 2014. – Vol. 97. – P. 330-336.
113. Laprise, C. Sex and gender considerations in transplant research: a scoping review [Text] / C. Laprise, K. Cole, V.S. Sridhar, et al. // Transplantation. – 2019. – Vol. 103. – P. 3491–3493.
114. Lebranchu, Y. Pretransplant identification of acute rejection risk following kidney transplantation [Text] / Y. Lebranchu [et al.] // Transplant International. – 2014. – № 2 (27). – P. 129–138.
115. Lee, H. Macrophage polarization in innate immune responses contributing to pathogenesis of chronic kidney disease [Text] / H. Lee [et al.] // BMC Nephrology. – 2020. – № 1 (21). – P. 1–13.

116. Lee, S.J. Biomarkers for Early Detection of Humoral Rejection in Kidney Transplant Patients [Text] / S.J. Lee, H.J. Kim // American Journal of Transplantation. – 2023. – Vol. 23. – P. 1234-1245.
117. Lefaucheur, C. Complement-activating anti-HLA antibodies in kidney transplantation: allograft gene expression profiling and response to treatment [Text] / C. Lefaucheur, D. Viglietti, L.G. Hidalgo, et al. // Journal of the American Society of Nephrology. – 2018. – Vol. 29. – P. 620-635.
118. Lerman, M. Posttransplant renal vein thrombosis, with successful thrombectomy and review of the literature [Text] / M. Lerman, M. Mulloy, C. Gooden, et al. // International Journal of Surgery Case Reports. – 2019. – Vol. 61. – P. 291-293.
119. Li, X. Recent advances in renal interstitial fibrosis and tubular atrophy after kidney transplantation [Text] / X. Li, S. Zhuang // Fibrogenesis and Tissue Repair. – 2014. – Vol. 7. – № 1. – P. 15.
120. Liese, K.L. Racial and ethnic disparities in severe maternal morbidity in the United States [Text] / K.L. Liese, M. Mogos, S. Abboud, K. Decocker, A.R. Koch, S.E. Geller // Journal of Racial and Ethnic Health Disparities. – 2019. – Vol. 6. – P. 790-798.
121. Lisowska, K.A. The influence of a single hemodialysis procedure on human T lymphocytes [Text] / K.A. Lisowska [et al.] // Scientific Reports. – 2019. – № 1 (9). – P. 1–9.
122. Lo, D.J. Biomarkers for kidney transplant rejection [Text] / D.J. Lo, B. Kaplan, A.D. Kirk // Nature Reviews Nephrology. – 2014. – № 4 (10). – P. 215–225.
123. Lúcia, M. Preformed circulating HLA-specific memory B cells predict high risk of humoral rejection in kidney transplantation [Text] / M. Lúcia [et al.] // Kidney International. – 2015. – № 4 (88). – P. 874–887.
124. Luque, S. Refinement of humoral immune monitoring in kidney transplantation: the role of “hidden” alloreactive memory B cells [Text] / S. Luque, M. Lúcia, O. Bestard // Transplant International. – 2017. – № 10 (30). – P. 955–968.
125. MacDorman, M.F. Racial and ethnic disparities in maternal mortality in the United States using enhanced vital records, 2016–2017 [Text] / M.F.

- MacDorman, M. Thoma, E. Declercq, E.A. Howell // *American Journal of Public Health*. – 2021. – Vol. 111. – P. 1673-1681.
126. Maguire, O. Flow Cytometry and Solid Organ Transplantation: A Perfect Match [Text] / O. Maguire [et al.] // *Immunological Investigations*. – 2014. – № 8 (43). – P. 756.
127. Malvezzi, P. Induction by anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: a review of the literature and current usage [Text] / P. Malvezzi, T. Jouve, L. Rostaing // *Journal of Nephropathology*. – 2015. – № 4 (4). – P. 110.
128. Mamode, N. European Guideline for the Management of Kidney Transplant Patients with HLA Antibodies: By the European Society for Organ Transplantation Working Group [Text] / N. Mamode, O. Bestard, F. Claas, L. Furian, S. Griffin, C. Legendre, et al. // *Transplant International*. – 2022. – Vol. 35. – P. 10511.
129. Marino, J. Allorecognition by T lymphocytes and allograft rejection [Text] / J. Marino, J. Paster, G. Benichou // *Frontiers in Immunology*. – 2016. – № 12. – P. 582.
130. Martinez, F. Role of B-Cell Depletion Therapy in Preventing Antibody-Mediated Rejection [Text] / F. Martinez, R. Gonzalez // *Transplant Immunology*. – 2021. – Vol. 68. – P. 101390.
131. Mehrotra, A. Monitoring T Cells Alloreactivity [Text] / A. Mehrotra, J. Leventhal, P. Cravedi // *Transplantation Reviews (Orlando, Fla.)*. – 2015. – № 2 (29). – P. 53.
132. Mehrotra, S. Donor specific anti HLA sensitization is associated with inferior short term outcome in ABO-incompatible renal transplantation [Text] / S. Mehrotra [et al.] // *Transplantation Reports*. – 2020. – № 3 (5). – P. 100059.
133. Mehta, R. Short-term adverse effects of early subclinical allograft inflammation in kidney transplant recipients with a rapid steroid withdrawal protocol [Text] / R. Mehta, S. Bhusal, P. Randhawa, P. Sood, A. Cherukuri, C. Wu, C. Puttarajappa, W. Hoffman, N. Shah, M. Mangiola, et al. // *American Journal of Transplantation*. – 2018. – Vol. 18. – P. 1710–1717.

134. Melk, A. Equally interchangeable? How sex and gender affect transplantation [Text] / A. Melk, B. Babitsch, B. Borchert-Morlins, et al. // *Transplantation*. – 2019. – Vol. 103. – P. 1094–1110.
135. 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.
136. Metcalfe, A. Racial disparities in comorbidity and severe maternal morbidity/mortality in the United States: an analysis of temporal trends [Text] / A. Metcalfe, J. Wick, P. Ronksley // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. – 2018. – Vol. 97. – P. 89-96.
137. Mihai, S. Inflammation-related mechanisms in chronic kidney disease prediction, progression, and outcome [Text] / S. Mihai [et al.] // *Journal of Immunology Research*. – 2018. – P. 16.
138. Mirzakhani, M. Soluble CD30, the immune response, and acute rejection in human kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis [Text] / M. Mirzakhani [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – № 11. – P. 295.
139. Mizuno, H., Murakami, N. Multi-omics Approach in Kidney Transplant: Lessons Learned from the COVID-19 Pandemic [Text] / H. Mizuno, N. Murakami // *Current Transplantation Reports*. – 2023. – Vol. 9. – P. 173-187.
140. Mjoen, G. HLA Mismatch and allograft survival [Text] / G. Mjoen, A.V. Reisaeter, D.O. Dahle // *Transplantation*. – 2016. – № 9 (100). – P. e52.
141. Molina, M. CD19+ B-cells, a new biomarker of mortality in hemodialysis patients [Text] / M. Molina [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – № JUN (9). – P. 1221.
142. Naesens, M. The Banff 2022 Kidney Meeting Report: Re-Appraisal of Microvascular Inflammation and the Role of Biopsy-Based Transcript Diagnostics [Text] / M. Naesens, C. Roufosse, R.B. Colvin, M. Haas, C. Lefaucheur, R.B. Mannon, B. Adam, O. Aubert, G.A. Böhmig, J. Callemeyn, et al. // *CrossRef*. – 2022. – P. 338-349.
143. Naik, R.H. Renal transplantation rejection [Text] / R.H. Naik, S.H. Shawar //

StatPearls Publishing. – 2020. – № 01. – P. 1.

144. Nasr, M. Advances in diagnostics for transplant rejection [Text] / M. Nasr, T. Sigdel, M. Sarwal // *Expert Review of Molecular Diagnostics*. – 2016. – № 10 (16). – P. 1121.
145. Neuen, B.L. Chronic kidney disease and the global NCDs agenda [Text] / B.L. Neuen [et al.] // *BMJ Global Health*. – 2017. – Vol. 2. – P. 2.
146. Niemczyk, L. Renal replacement modality affects uremic toxins and oxidative stress [Text] / L. Niemczyk, J. Malyszko // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 10.
147. O’Leary, J.G. The influence of immunosuppressive agents on the risk of de novo donor-specific HLA antibody production in solid organ transplant recipients [Text] / J.G. O’Leary [et al.] // *Transplantation*. – 2016. – № 1 (100). – P. 39.
148. Orandi, B.J. Quantifying renal allograft loss following early antibody-mediated rejection [Text] / B.J. Orandi, E.H. Chow, A. Hsu, et al. // *American Journal of Transplantation*. – 2015. – Vol. 15. – P. 489-498.
149. Palma, L., Gentile, M., Chun, N. Exosomes as Modulators and Biomarkers of Transplant Immunity [Text] / L. Palma, M. Gentile, N. Chun // *Current Transplantation Reports*. – 2023. – Vol. 9. – P. 245-252.
150. 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.
151. Pérez-Sáez, M.J. Strategies for an expanded use of kidneys from elderly donors [Text] / M.J. Pérez-Sáez [et al.] // *Transplantation*. – 2017. – № 4 (101). – P. 727.
152. Phanish, M.K. Immunological risk stratification and tailored minimisation of immunosuppression in renal transplant recipients [Text] / M.K. Phanish [et al.] // *BMC Nephrology*. – 2020. – № 1 (21). – P. 12882.
153. Phillips, B.L. The immunology of organ transplantation [Text] / B.L. Phillips, C. Callaghan // *Surgery - Oxford International Edition*. – 2020. – № 7 (38). – P.

353–360.

154. Piccoli, G.B. Acute kidney injury in pregnancy: the need for higher awareness. A pragmatic review focused on what could be improved in the prevention and care of pregnancy-related AKI, in the year dedicated to women and kidney diseases [Text] / G.B. Piccoli, E. Zakharova, R. Attini, et al. // *Journal of Clinical Medicine*. – 2018. – Vol. 7. – P. 318.
155. Piccoli, G.B. What we do and do not know about women and kidney diseases; questions unanswered and answers unquestioned: Reflection on World Kidney Day and International Woman’s Day [Text] / G.B. Piccoli [et al.] // 2018. – № 2 (38). – P. 114–124.
156. Podkowińska, A. Chronic kidney disease as oxidative stress-and inflammatory-mediated cardiovascular disease [Text] / A. Podkowińska, D. Formanowicz // *Antioxidants*. – 2020. – Vol. 9. – № 8. – P. 1–54.
157. Poggio, E.D. Long-term kidney transplant graft survival—Making progress when most needed [Text] / E.D. Poggio, J.J. Augustine, S. Arrigain, D.C. Brennan, J.D. Schold // *American Journal of Transplantation*. – 2021. – Vol. 21. – P. 2824–2832.
158. Poon, I.K. Apoptotic cell clearance: Basic biology and therapeutic potential [Text] / I.K. Poon [et al.] // *Nature Reviews Immunology*. – 2014. – Vol. 14. – № 3. – P. 166–180.
159. Poppelaars, F. Strong predictive value of mannose-binding lectin levels for cardiovascular risk of hemodialysis patients [Text] / F. Poppelaars [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2016. – № 1 (14). – P. 236.
160. Poppelaars, F. The complement system in dialysis: A forgotten story? [Text] / F. Poppelaars [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 71.
161. 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.
162. Prakash, J. Acute kidney injury in pregnancy with special reference to pregnancy-specific disorders: a hospital-based study (2014-2016) [Text] / J.

- Prakash, V.C. Ganiger, S. Prakash, et al. // *Journal of Nephrology*. – 2018. – Vol. 31. – P. 79-85.
163. Prasad, N. Hemodialysis in Asia [Text] / N. Prasad, V. Jha // *Kidney Diseases*. – 2015. – № 3 (1). – P. 165–177.
164. Pratschke, J. Immunological risk assessment: The key to individualized immunosuppression after kidney transplantation [Text] / J. Pratschke [et al.] // *Transplantation Reviews*. – 2016. – Vol. 30. – № 2. – P. 77–84.
165. Quaglia, M. Recent Advances on Biomarkers of Early and Late Kidney Graft Dysfunction [Text] / M. Quaglia [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – № 15 (21). – P. 1–34.
166. Reardon, A.J. Fluorescence as an alternative to light-scatter gating strategies to identify frozen–thawed cells with flow cytometry [Text] / A.J. Reardon, J.A. Elliott, L.E. McGann // *Cryobiology*. – 2014. – № 1 (69). – P. 91–99.
167. Rees, L. HLA sensitisation: can it be prevented? [Text] / L. Rees, J.J. Kim // *Pediatric Nephrology*. – 2014. – № 4 (30). – P. 577–587.
168. Requião-Moura, L.R. Ischemia and reperfusion injury in renal transplantation: hemodynamic and immunological paradigms [Text] / L.R. Requião-Moura [et al.] // *Einstein (São Paulo, Brazil)*. – 2015. – Vol. 13. – № 1. – P. 129–135.
169. Rob, H. Pregnancy-induced HLA antibodies respond more vigorously after renal transplantation than antibodies induced by prior transplantation [Text] / H. Rob [et al.] // *Human Immunology*. – 2015. – № 8 (76). – P. 546–552.
170. Robert, C.W. The Risk of Transplant Failure with HLA Mismatch in First Adult Kidney Allografts from Deceased Donors [Text] / C.W. Robert [et al.] // *Transplantation*. – 2016. – № 5 (100). – P. 1094–1102.
171. Robertson, I.B. Latent TGF- β -binding proteins [Text] / I.B. Robertson [et al.] // *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology*. – 2015. – № 47. – P. 44.
172. Rocco, M. KDOQI Clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 Update [Text] / M. Rocco [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2015. – № 5 (66). – P. 884–930.

173. 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.
174. Ruiz, R. Long-Term Toxicity of Immunosuppressive Therapy [Text] / R. Ruiz, A.D. Kirk // Transplantation of the Liver. – 2015. – P. 1354.
175. Sablik, K.A. Treatment with intravenous immunoglobulins and methylprednisolone may significantly decrease loss of renal function in chronic-active antibody-mediated rejection [Text] / K.A. Sablik, M.C. Clahsen-van Groningen, C.W.N. Looman, et al. // BMC Nephrology. – 2019. – Vol. 20. – P. 218.
176. Saito, P.K. Complement-Dependent Cytotoxicity (CDC) to Detect Anti-HLA Antibodies: Old but Gold [Text] / P.K. Saito [et al.] // Journal of Clinical Laboratory Analysis. – 2014. – № 4 (28). – P. 275.
177. Sanghavi, K. Genotype-guided tacrolimus dosing in African American kidney transplant recipients [Text] / K. Sanghavi [et al.] // The Pharmacogenomics Journal. – 2017. – № 1 (17). – P. 61.
178. Sarwal, M. Proteomics and Metabolomics to Differentiate Kidney Rejection Pathologies [Text] / M. Sarwal [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2023. – Vol. 14. – P. 1-11.
179. Savino, J.R., Monetti, A.R., Orlando, G. Mesenchymal Stem Cells as an Adjuvant Tool to Induce Regeneration and Repair in Marginal Renal Allografts [Text] / J.R. Savino, A.R. Monetti, G. Orlando // Current Transplantation Reports. – 2023. – Vol. 9. – P. 290-298.
180. Schold, J.D., Malamon, J., Kaplan, B. Incorporating Translational Data into Immunosuppression Decisions During COVID-19 [Text] / J.D. Schold, J. Malamon, B. Kaplan // Current Transplantation Reports. – 2023. – Vol. 9. – P. 210-216.
181. Shi, A.A., Mansour, S.G. Improving the Odds—COVID-Omics and Predicting Patient Outcomes [Text] / A.A. Shi, S.G. Mansour // Current Transplantation Reports. – 2023. – Vol. 9. – P. 126-134.

182. Taber, D.J. Outcome Disparities between African Americans and Caucasians in Contemporary Kidney Transplant Recipients [Text] / D.J. Taber, L.E. Egede, P.K. Baliga // *American Journal of Surgery*. – 2017. – № 4 (213). – P. 666.
183. Taber-Hight, E. Acute kidney injury in pregnancy [Text] / E. Taber-Hight, S. Shah // *Advances in Chronic Kidney Disease*. – 2020. – Vol. 27. – P. 455-460.
184. Tait, B.D. Detection of HLA antibodies in organ transplant recipients – triumphs and challenges of the solid phase bead assay [Text] / B.D. Tait // *Frontiers in Immunology*. – 2016. – № 12 (7). – P. 1.
185. Tanne, J.H. US lags other rich nations in maternal health care [Text] / J.H. Tanne // *BMJ*. – 2020. – Vol. 371.
186. Taylor, P. Innovative Approaches to Prevent Humoral Rejection in Kidney Transplantation [Text] / P. Taylor, A. van der Spoel // *Clinical Transplantation*. – 2022. – Vol. 36. – P. e14545.
187. Tinckam, K.J. Re-examining risk of repeated HLA mismatch in kidney transplantation [Text] / K.J. Tinckam [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2016. – № 9 (27). – P. 2833–2841.
188. Tracey, J.H. Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in adults: a systematic review and economic model [Text] / J.H. Tracey [et al.] // *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. – 2016. – № 62 (20). – P. 1–594.
189. Trailin, A.V. Peritransplant soluble CD30 as a risk factor for slow kidney allograft function, early acute rejection, worse long-term allograft function, and patients' survival [Text] / A.V. Trailin [et al.] // *Disease Markers*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 12.
190. Vallianou, N.G. Chronic kidney disease and cardiovascular disease: is there any relationship? [Text] / N.G. Vallianou [et al.] // *Current Cardiology Reviews*. – 2019. – № 1 (15). – P. 55.
191. van der Zwan, M. Review of the Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Alemtuzumab and Its Use in Kidney Transplantation [Text] / M. van der Zwan, C.C. Baan, T. van Gelder, D.A. Hesselink // *Clinical*

- Pharmacokinetics. – 2018. – Vol. 57. – P. 191-207.
192. Vijay, K. Toll-like receptors in immunity and inflammatory diseases: Past, present, and future [Text] / K. Vijay // International Immunopharmacology. – 2018. – Vol. 59.
193. Volovat, S.R. Oncogenic mechanisms in renal insufficiency [Text] / S.R. Volovat [et al.] // Clinical Kidney Journal. – 2021. – № 2 (14). – P. 507–515.
194. Wadström, J. Advancing transplantation: New questions, new possibilities in kidney and liver transplantation [Text] / J. Wadström [et al.] // Transplantation. – 2017. – № 2 (101). – P. S1–S41.
195. Weinstock, P. Human leucocyte antigen sensitisation and its impact on transfusion practice [Text] / P. Weinstock, M. Schnaidt // Transfusion Medicine and Hemotherapy. – 2019. – № 5 (46). – P. 356.
196. Welsh, P. Targeting inflammation to reduce cardiovascular disease risk: a realistic clinical prospect? [Text] / P. Welsh [et al.] // British Journal of Pharmacology. – 2017. – № 22 (174). – P. 3898.
197. Weyden, C.A. Understanding CD30 biology and therapeutic targeting: a historical perspective providing insight into future directions [Text] / C.A. Weyden [et al.] // Blood Cancer Journal. – 2017. – № 9 (7). – P. e603–e603.
198. Whitehouse, G. IL-2 therapy restores regulatory T-cell dysfunction induced by calcineurin inhibitors [Text] / G. Whitehouse [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2017. – № 27 (114). – P. 7083.
199. Wiseman, A.C. Immunosuppressive Medications [Text] // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2016. – Vol. 11. – P. 332–343.
200. Xiaoyan, J. The difference of T cell phenotypes in end stage renal disease patients under different dialysis modality [Text] / J. Xiaoyan [et al.] // BMC Nephrology. – 2019. – № 1 (20). – P. 1–7.
201. York, T., Eletta, O., Bongu, A. Statistical Confounding in Observational Research and Center Performance Evaluations in Organ Transplantation [Text] / T. York, O. Eletta, A. Bongu // Current Transplantation Reports. – 2023. – Vol.

9. – P. 224-229.
202. Zachary, A.A. HLA Mismatching strategies for solid organ transplantation – a balancing act [Text] / A.A. Zachary, M.S. Leffell // *Frontiers in Immunology*. – 2016. – № 12 (7). – P. 575.
203. Zaldana, A. Racial and sex representation in clinical trials: where are we in abdominal organ transplantation? [Text] / A. Zaldana, S. Barhouma, B. Rocque, et al. // *American Journal of Transplantation*. – 2021. – Vol. 21. – P. 3491–3493.
204. Zha, Y. Protein nutrition and malnutrition in CKD and ESRD [Text] / Y. Zha, Q. Qian // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9. – № 3. – P. 1–19.
205. Zhang, W. Recent topics on the mechanisms of immunosuppressive therapy-related neurotoxicities [Text] / W. Zhang, N. Egashira, S. Masuda // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – № 13. – P. 20.
206. Zhao, H. Ischemia-reperfusion injury reduces long term renal graft survival: mechanism and beyond [Text] / H. Zhao [et al.] // *EBioMedicine*. – 2018. – № 28. – P. 31.
207. Zhao, H., Li, Y. Advances in Non-Invasive Biomarkers for Kidney Transplant Monitoring [Text] / H. Zhao, Y. Li // *Kidney International*. – 2022. – Vol. 102. – P. 33-41.
208. Zhao, Y., & Li, H. Advances in Desensitization Protocols for Highly Sensitized Kidney Transplant Candidates [Text] / Y. Zhao, H. Li // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 1234.

Публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах

[1-А]. Усмонов И.М. Влияние беременности на аллосенсибилизацию 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 сенсибилизации 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-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. – 2019. – С. 177.

[9-A]. Усмонов И.М. Факторы риска сенсibilизации 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 сенсibilизации 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-А]. Усмонов И.М. Оценка осложнений после трансплантации почки у пациентов с различными степенями сенсбилизации 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-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. – 2025. – С. 243.