

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

УДК 611.611+616.61

На правах рукописи

УСМОНОВ ИСФАНДИЁР МУХСИНДЖОНОВИЧ

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

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по
специальности 14.03.09 - Клиническая иммунология, аллергология

Душанбе – 2025

Работа выполнена на кафедре аллергологии и иммунологии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан», а также на базе ГУ «ННЦТОиТЧ» МЗ и СЗН РТ.

**Научный
руководитель:**

Джураев Мухаммед Наврузович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан»

**Научный
консультант:**

Исмоилзода Саидмахмуд Саидахмад - доктор, медицинских наук, Директор ГУ «Национальный научный центр трансплантации органов и тканей человека» МЗ и СЗН РТ, профессор кафедры инновационной хирургии и трансплантологии ГОУ Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино

**Официальные
оппоненты:**

Боровкова Наталья Валерьевна - доктор медицинских наук, заведующий отделением биотехнологии и трансфузиологии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт Скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Мурадов Амиршер Алишерович - кандидат медицинских наук, заместитель директора по науке ГУ «Городской научный центр реанимации и детоксикации».

**Ведущая
организация:**

ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии» Республики Беларусь.

Защита состоится « ____ » _____ 2025 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 6D.KOA -008 при ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино». Адрес: 734026, город Душанбе, улица Сино, 29-31, www.tajmedun.tj (+992) 918724088

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино»

Автореферат разослан « ____ » « ____ » 2025 г.

**Учёный секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент**

Р. Дж. Джамолова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. В современной медицине хроническая болезнь почек (ХБП) рассматривается как прогрессирующее патологическое состояние, характеризующееся длительным, не менее трёх месяцев, нарушением функции почек. Этиология ХБП многообразна, однако ключевым патофизиологическим механизмом является постепенное замещение функциональной паренхимы органа фиброзной тканью, что неизбежно ведёт к нарушению его работы.

Для оценки тяжести ХБП и определения тактики ведения пациентов разработана стадийная классификация, основанная на измерении скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Данный показатель отражает функциональное состояние почек и служит надёжным маркером прогрессирования заболевания. Начальная стадия ХБП характеризуется нормальными значениями СКФ (90 мл/мин/1,73 м² и выше), но при этом наблюдается стойкая альбуминурия, структурные аномалии почек или наследственная предрасположенность к почечной патологии. На второй стадии отмечается незначительное снижение СКФ до 60-89 мл/мин/1,73 м². Третья стадия ХБП подразделяется на два подтипа: 3а, где СКФ составляет 45-59 мл/мин/1,73 м², и 3б с показателями 30-44 мл/мин/1,73 м². Четвертая стадия характеризуется существенным снижением функции почек, при котором СКФ находится в диапазоне 15-29 мл/мин/1,73 м². Заключительная, пятая стадия ХБП представляет собой терминальную почечную недостаточность. На этом этапе СКФ падает ниже критического уровня в 15 мл/мин/1,73 м², что сигнализирует о крайне тяжёлом нарушении функции органа и требует рассмотрения вопроса о заместительной почечной терапии [*Клинические рекомендации (ХБП), 2021*]. Распространённость терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) демонстрирует значительную вариабельность в глобальном масштабе. Согласно современным эпидемиологическим данным, частота встречаемости пятой стадии ХБП колеблется от 110 до 590 случаев на миллион взрослого населения [*Пинчук А.В., 2020*]. Особого внимания заслуживает ситуация в Республике Таджикистан, где наблюдается тревожная тенденция роста числа пациентов с ХБП. По последним оценкам, более 5000 взрослых жителей страны страдают от различных стадий ХБП, причём доля пациентов с терминальной стадией достигает 12-15%. Эксперты отмечают неуклонный рост этих показателей из года в год [*Гулов М.К., Абдулов С.М., 2019*]. В контексте лечения терминальной стадии ХБП трансплантация почки остаётся золотым стандартом и единственным радикальным методом терапии [*Хубутия М.Ш. и др., 2013*]. В Таджикистане ежегодно проводится более 200 операций по трансплантации почки от живых родственных доноров. Однако, несмотря на внедрение передовых диагностических и лечебных технологий, проблема послеоперационной летальности остаётся актуальной. Статистика показывает, что в течение первого года после трансплантации смертность достигает 0,91% [*Исмоилов С.С. и др., 2016*]. Современные исследования в области трансплантологии подчёркивают значимую роль гуморального иммунного ответа в развитии дисфункции и отторжения почечного трансплантата [*Шумаков В.И., 2005*;

Akalin E., 2013; Хубутия М.Ш., 2011; Хаитов Р.М., 2013]. Ведущие специалисты в этой области в своих работах 2005-2013 годов убедительно демонстрируют, что именно реакция организма реципиента на донорские аллоантигены является ключевым фактором в процессе отторжения. Центральное место в механизме гуморального отторжения занимает выработка антител к главному комплексу гистосовместимости (HLA). Примечательно, что антитела к HLA обнаруживаются у значительной части популяции - более чем у 30% людей. Это наблюдение имеет важное клиническое значение, так как наличие таких антител указывает на предшествующую сенсibilизацию организма. Источники сенсibilизации разнообразны и включают многократные переливания цельной крови, беременности и предыдущие трансплантации органов [*P.I.Terasaki, 2006; M. Morrel, 2011; M. Crespo, 2011*]. Исследования ряда авторов подчёркивают, что донор-неспецифические антитела к HLA являются не только фактором риска острого отторжения, но и играют существенную роль в развитии хронического отторжения трансплантата. Более того, наличие этих антител рассматривается как неблагоприятный прогностический показатель. Однако, несмотря на значимость данной проблемы, в научной литературе встречаются лишь единичные работы, посвящённые влиянию предсуществующих антител к HLA на функцию трансплантата и течение раннего посттрансплантационного периода у высокосенсibilизированных женщин. Этот пробел в знаниях подчёркивает актуальность дальнейших исследований в данной области.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Проблема трансплантации почки высокосенсibilизированным пациентам женского пола остаётся весьма актуальной. Исследования в области хронической болезни почек (ХБП) и её связи с иммунным ответом и риском отторжения трансплантата представляют собой значимую область медицинских наук. Учитывая, что ХБП охватывает пять стадий с различными клиническими проявлениями и градациями, а также связь с антителами к главному комплексу гистосовместимости (HLA), исследования подтверждают комплексность этой проблемы.

Несмотря на это, некоторые аспекты, такие как влияние количества беременностей на распространённость антител к HLA и их влияние на трансплантацию, требуют дальнейших исследований. Тем не менее, имеющиеся данные свидетельствуют о серьёзном вкладе беременности в формирование иммунологической памяти и риске отторжения трансплантата, что подчёркивает важность дальнейших научных исследований в этой области. Исследования, фокусирующиеся на гуморальном ответе организма на донорские аллоантигены и выработке антител к HLA, открывают новые горизонты в понимании механизмов отторжения трансплантата и оптимизации трансплантологической практики. Факторы, такие как беременность, выявленные как важные в формировании иммунологической памяти и риске отторжения трансплантата, подчёркивают сложность и многогранность этой проблемы. Дальнейшее исследование в области влияния беременности на

иммунологическую систему и её последствия для трансплантации органов представляет собой важную задачу для научного сообщества. Несмотря на значительный прогресс в понимании этой проблемы, некоторые аспекты, включая влияние количества беременностей на иммунологический статус и риск отторжения трансплантата, остаются подвержены дальнейшему изучению.

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 регистрации: 0110ТД551).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования: улучшение результатов трансплантации почки высокосенсибилизированным женщинам с ХБП 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 основе 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 больных с ХБП 5 стадии, женского пола, высосенсибилизированных по риску острого гуморального отторжения, которые были распределены нами на 2 группы. Первую 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 сенсибилизации составляла 30 больных.

Предмет исследования. Определение факторов риска, влияющих на развитие сенсибилизации у женщин с ХБП 5 стадией. Анализ основных характеристик HLA, 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 сенсбилизации у женщин с ХБП 5 стадии. Новаторство заключается в комплексном подходе к выявлению и анализу ряда факторов, включая предшествующие трансплантации, переливание продуктов крови, количество беременностей и родов. На основе выявленных факторов разработаны инновационные методы подбора оптимального донора для высокосенсбилизированных женщин с ХБП 5 стадии. Это включает в себя учёт не только 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 высокосенсбилизированных женщин с ХБП 5 стадии.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.

Понимание факторов риска, таких как предшествующие трансплантации почки, переливание продуктов крови, количество беременностей и родов, позволяет разработать более эффективные стратегии предотвращения сенсбилизации у женщин и подбора приемлемого донора. Интеграция высокой степени несовместимости по HLA, а также учёт аллореактивности и сопоставление по шкале PIRCHE-II в алгоритме подбора доноров позволяют повысить эффективность трансплантации, учитывая не только основные характеристики HLA, но и дополнительные факторы.

Несоответствие нагрузки эпшлета предоставляет возможность предсказать риск появления антител DSA и развития ABMR. Это позволяет предпринимать более точные шаги по мониторингу и профилактике отторжения. Разработанные методы подбора доноров для женщин с высокой сенсбилизацией с ХБП 5 стадии приводят к значительному улучшению непосредственных результатов трансплантации почки, снижая уровень гуморального отторжения с 12,0% до 5,0%. Эти результаты диссертации предоставляют конкретные практические рекомендации для оптимизации процесса трансплантации почек, особенно в отношении подбора доноров и предотвращения сенсбилизации, что может привести к улучшению результатов и снижению риска отторжения.

Положения, выносимые на защиту:

1. К риску появления сенсбилизации к HLA антигенам у высокосенсбилизированных женщин относятся предшествующие трансплантации почки, переливание продуктов крови, количество беременностей и родов.

2. Наличие высокой степени несовместимости по HLA между донором и реципиентом является фактором риска, однако при сопоставлении по шкале PIRCHE-II, которое следует за сопоставлением по HLA, можно получить дополнительную ценную информацию и включить её в алгоритм подбора донора.

3. Несоответствие эпиплета предсказывает риск появления DSA и ABMR и определяет количество несовпадающих аллогенных пептидов, которые могут быть представлены антигенами HLA класса II пациента.

4. Использование совместного применения HLA Matchmaker и PIRCHE-II позволяет идентифицировать больше пациентов с низким риском отторжения по сравнению с каждым методом по отдельности. Это положение основано на данных выводов, полученных из исследования.

5. Методы подбора донора для высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии позволяют улучшить непосредственные результаты трансплантации почки, снизив показатели гуморального отторжения с 12,0% до 5,0%.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов диссертации подтверждается достоверностью данных, достаточным объёмом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследования и публикациями. Проведённое исследование охватывает анализ 120 пациентов, 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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация по поставленной цели, решённым задачам и полученным результатам соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.03.09 - Клиническая иммунология и аллергология: подпункт 2 – изучение иммунитета (системы защиты организма от биологической агрессии) и его нарушений (аллергии, иммунодефицитов, аутоиммунных процессов), а также создание методов диагностики, профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями в системе иммунитета; подпункт 3 - Фундаментальные исследования, посвящённые изучению строения, функционирования иммунной системы и механизмов иммунной защиты. Изучение патогенеза иммунозависимых заболеваний (иммунодефицитных состояний, аллергической и аутоиммунной патологии).

Личное участие автора в получении результатов. Диссертант провёл обследование пациентов, заполнил медицинскую документацию и разработал индивидуальные формы для каждого пациента. Кроме того, он активно участвовал в процессе лечения, 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 69-ю ежегодную международную конференцию ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (2020), XV международную конференцию молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им.

Абуали ибни Сино (2020), на XVIII научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Наука и инновации в медицине – 2023» с международным участием (Душанбе 2023); а также на межкафедральной проблемно-экспертной комиссии по терапевтическим дисциплинам ГОУ "Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан", 2024 года, протокол заседания №1/1.

Публикация результатов исследований

Полученные результаты диссертации представлены в восьми научных публикациях, включая 5 статей, размещённых в журналах, рекомендованных для опубликования Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан и Высшей Аттестационной Комиссией Российской Федерации.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 155 страницах, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, главы с изложением материала и методов исследования, трёх глав собственных результатов исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, рекомендаций по практическому использованию результатов исследования и списка используемой литературы. Список литературы включает 208 источников, в том числе 28 отечественных и 180 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 8 рисунками и 17 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Данное исследование было проведено в ННЦТО и ТЧ МЗ и СЗН РТ. Исследование охватывало период с 2011 по 2023 годы и основывалось на проспективном и ретроспективном анализе рандомизированной выборки сенсibilизированных женщин с хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии.

Объектом исследования стали 120 пациенток с ХБП 5 стадии, характеризующихся высокой степенью сенсibilизации и повышенным риском острого гуморального отторжения. Исследуемая когорта была разделена на две группы. Ретроспективная группа - пациентки, проходившие лечение в период 2011-2019 гг. Проспективная группа - пациентки, проходившие лечение в период 2019-2023 гг. Для сравнения была сформирована контрольная группа, состоящая из 30 пациентов без иммунологического риска и сенсibilизации.

Для анализа совместимости использовались следующие ключевые параметры: совместимости по HLA-антигенам, количество предшествующих антител PRA, результаты лимфоцитоксического теста (CDC), 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%).

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

ХПБ является одной из ведущих причин смертности. Статистика показывает, что 80% пациентов с ХБП умирают от прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, не доживая до стадии терминальной хронической почечной недостаточности. Среди пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, ХБП выявляется у 10-15% лиц, перенесших трансплантацию почки (ТП). Прогрессирование ХБП 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 (ПАТ), с последующей коррекцией иммуносупрессивных препаратов пред и после ТП на протяжении раннего реабилитационного и позднего периода, наиболее уязвимо для возникновения тяжёлых осложнений. В связи с этим, изучение этиологии почечного повреждения при длительном наблюдении может служить предпосылкой к улучшению ранних и отдалённых результатов ТП.

При изучении этиологии, приведшей к ХБП 5 стадии, были выявлены следующие особенности (таблица 1).

Таблица 1. - Этиология, приведшая к ХБП 5 стадии (МКБ-10)

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

Примечание: % к общему количеству больных

Так, в большинстве случаев причиной ХБП 5 стадии являлись хронический гломерулонефрит, что составляло 49 (40,83%), далее следовал сахарный диабет – 25 (20,83%), хронический пиелонефрит – 14 (11,67%), аномалии развития почек и мочевыводящей системы 13 (10,84%), МКБ – 12 (10,0%) и поликистоз почек – 7 (5,83%), при этом анализ показывает, что в большинстве случаев характер поражения был аутоиммунным (рис 2).

При анализе данных о количестве родов и перенесённых беременностей у наших пациентов выявлено, что у 51 (42,5%) пациентки было от 4 до 7 беременностей, у 34 (28,33%) — от 1 до 3 беременностей, и у 35 (29,17%) — более 8 беременностей. Это свидетельствует о наличии предрасполагающих факторов риска сенсбилизации. При анализе числа несовпадений по эпитомам 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 (26,6%) и от 16-20 – 30 (25,0%) (таблица 2).

Таблица 2. - Количество несовпадений по эпитомам HLA I класса (n=120)

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

Примечание: % к общему количеству больных

При оценке количества несовпадений по эпитомам HLA II класса нами было выявлено, что число несовпадений по 0-3 имелось у 31 (25,83%), от 4 до 6 – 37 (30,84%), от 7-9 – 31 (25,83%) и от 10-12 – 21 (17,5%) (таблица 3).

Таблица 3. - Количество несовпадений по эпитомам HLA II класса

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

Примечание: % к общему количеству больных

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

Таблица 4. - Количество совпадений по аллелям HLA I класса

Количество совпадений по аллелям HLA I класса								
Совпадение по аллелям	6/0	6/1	6/2	6/3	6/4	6/5	6/6	Всего
Количество больных	24	44	22	20	9	1	0	120
%	20%	36,67%	18,33%	16,67%	7,5%	0,83%	0,0%	100%

Примечание: % к общему количеству больных

При анализе на количество совпадений по аллелям HLA II класса видно, что совпадений по аллелям от 4/0 было 32 (26,67%), 4/1 – 31 (25,83%), 4/2 – 34 (28,33%), 4/3 – 19 (15,83%), 4/4 – 4 (3,3%) (таблица 5).

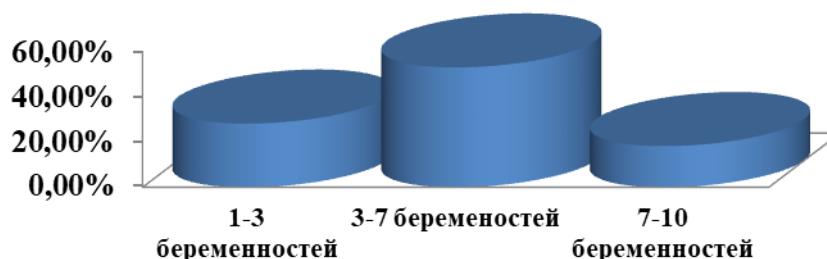
Таблица 5. - Количество совпадений по аллелям HLA II класса

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

Примечание: % к общему количеству больных

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования были выявлены основные факторы риска развития сенсibilизации к HLA у высокосенсibilизированных женщин с хронической болезнью почек (ХБП). К ним относятся предшествующие трансплантации почки, переливание продуктов крови, а также количество беременностей и родов. Анализ ретроспективной группы показал следующие результаты. Гестозы (нефропатия беременных) наблюдались у 60% (36) женщин. Гипотонические кровотечения, требовавшие переливания крови и её компонентов, отмечались у 30% (18) пациенток. Повторные трансплантации в анамнезе имелись у 10% (6) женщин. При изучении общего числа беременностей у пациенток было установлено, что у 17 (28,34%) женщин количество беременностей составляло от 1 до 3, у 32 (53,33%) женщин количество беременностей составляло более 3 и не превышало 7. Ещё у 11 (18,33%) женщин это число составляло от 7 до 10 (рис 1.)

**Рисунок 1. Количество беременностей у женщин в группе**

При анализе несовпадений антигенов HLA у реципиентов почки с донором по программе HLA Matchmaker их количество варьировало от 0 до 75,5 для всей группы со средним значением 27,2 (15,8) баллов. У 85% (51) женщин были выявлены баллы в диапазоне от 1 до 52,1. Для каждого несоответствия HLA наблюдался широкий разброс в соответствующих баллах по шкале HLA Matchmaker (таблица 11). Продолжение таблицы 6

Таблица 6. - 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 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 [ДИ]: 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 составляла 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.

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, вторая — все факторы риска и шкалу PIRCHE-II, а третья — факторы риска несоответствия по HLA и шкалу PIRCHE-II. Анализ показал, что взаимосвязь между PIRCHE-II и несоответствиями по HLA A+B+DRB1 не была статистически значимой.

У пациентов с 6-8 несоответствиями по антигенам HLA не было выявлено 0 баллов по шкале PIRCHE-II, и, наоборот, у пациентов с высокими значениями по шкале PIRCHE-II (более 80) не наблюдалось 0 несоответствий по HLA. Мы провели анализ по регрессионной модели Кокса, где оба параметра были оценены, как конкурирующие 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 низкими баллами 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 влияния скорректированных несоответствий по шкале PIRCHE-II и HLA на исход одновременно показал, что оба параметра оставались статистически значимыми ($P = 0,002$ и $< 0,001$ соответственно), тогда как величина их влияния, как и ожидалось, уменьшилась.

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 несовпадений по HLA и шкалам PIRCHE-II играла значимую роль в 5-летней выживаемости почечного трансплантата у высокосенсибилизированных реципиентов с уровнем PRA более 10%. В анализе одностороннего риска (1,103 против 1,047; $P = 0,006$ и $0,008$ соответственно) у высокосенсибилизированных реципиентов по сравнению с группой контроля были получены значимые различия.

У пациентов без чувствительности в сравнении 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 группой контроля ($1,066$ и $1,028$; $P < 0,001$ и $0,62$ соответственно). Время ишемии или возраст донора старше 60 лет, кажется, не оказывали заметного 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-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 ($1,097$, $P = 0,005$).

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.

Результаты нашего исследования подчёркивают важность использования дополнительных методов оценки совместимости донора и реципиента при трансплантации почки, особенно в случаях высокой степени HLA-несовместимости. Шкала PIRCHE-II представляет собой инновационный инструмент, который дополняет традиционное сопоставление по HLA. Наши данные свидетельствуют о том, что интеграция оценки по шкале PIRCHE-II в существующие алгоритмы подбора доноров может значительно улучшить прогноз трансплантации. 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 (ABMR) при трансплантации почки.

В проведённом нами исследовании нагрузка на эпиплеты 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 нагрузка 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. 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.

В ходе исследования были выявлены 26 реципиентов с персистирующими DSA, впервые обнаруженными после трансплантации. Распределение по классам DSA было следующим: 9 реципиентов с DSA только класса I, 10 реципиентов с DSA только класса II и 7 реципиентов с DSA класса I и II. Кроме того, у 7 реципиентов (7% от общего числа) было диагностировано антитело-опосредованное отторжение (ABMR), подтверждённое биопсией. Пороговые значения риска по шкалам PIRCHE-II и ЭПММ были определены на основе данных пациентов с диагностированным отторжением аллотрансплантата (ДСА) и острым гуморальным отторжением.

Чтобы подтвердить, 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 ABMR после разделения когорты ретроспективной группы из 60 трансплантаций на: высокую ЭПММ/ низкую 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 7).

Таблица 7. - Сопоставление частоты развития острого отторжения по шкалам в ретроспективной группе (n=60)

Категории	Частота DSA (%)	Частота ABMR (%)
Высокий ЭПММ/ Высоким 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 эпиплеты 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. В совокупности эти результаты подтверждают нашу исходную гипотезу о том, что комбинированное использование HLA Matchmaker 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 HLA Matchmaker может быть использована для выявления пациентов с низким риском развития донор-специфических антител DSA и развитием острого гуморального отторжения ABMR. 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.

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

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.

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 несоответствия 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.

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

ХБП в терминальной стадии является грозной патологией, при которой возникает необходимость в проведении почечной трансплантации, чтобы улучшить качество жизни и выживаемость пациентов. Однако, у высокосенсибилизированных пациентов уровень предсуществующих антител может представлять значительную проблему, влияющую на успешность трансплантации.

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 мультиплексной технологии Luminex (таблица 8).

Таблица 8. - Динамика MFI анти-HLA антител I и II класса в группах

Группы	MFI до трансплантации		MFI в день трансплантации		MFI 7 дней спустя		MFI через 30 дней	
	I класс	II класс	I класс	II класс	I класс	II класс	I класс	II класс
Ретроспективная (n=60)					I класс	II класс	I класс	II класс
	6700	4900	5940	3870	3500	1890	5035	3460
Проспективная (n=50)					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
	670	450	670	450	400	230	600	400

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

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

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

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

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 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 изменение 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 с I классом несоответствия по HLA изменений значений MFI антител до и после трансплантации выявлено не было. 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 изменения MFI до трансплантации и MFI в день трансплантации также не наблюдались. Изменения MFI в день трансплантации и MFI через 7 дней составили – 48.89%. Изменение MFI в день трансплантации и MFI через 30 дней – 10.11%.

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 ($p < 0,01$) (рисунок 4).

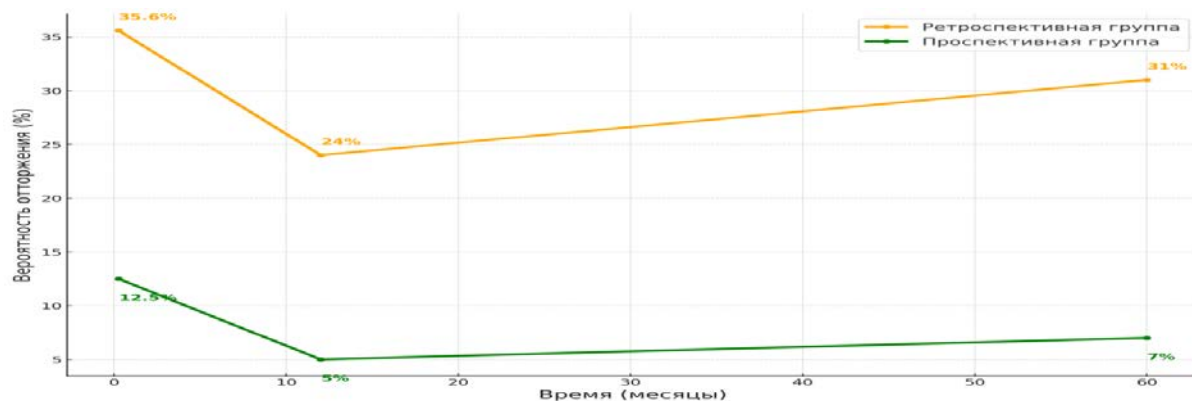


Рисунок 2. – Вероятность развития антител опосредованного отторжения у пациентов ретроспективной и проспективной групп

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%, $p < 0,05$.

В ретроспективной группе частота отторжений составила 35,6%, что значительно выше, чем в проспективной группе (12,5%) ($p < 0,05$). Таким образом, 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. Через год после трансплантации вероятность отторжения составила 24% в ретроспективной группе и лишь 5% в проспективной группе. Через пять лет эти показатели составили 31% и 7% соответственно, что является статистически значимым улучшением ($p < 0,01$). Кроме того, частота потерь трансплантата у высокосенсибилизированных пациентов в первый месяц после трансплантации также значительно уменьшилась. В ретроспективной группе этот показатель составил 10,0%, в то время как в проспективной группе он снизился до 1,3%, что также является значимым ($p < 0,05$). Это свидетельствует о более высокой эффективности нового подхода в предотвращении потери трансплантата в раннем послеоперационном периоде.

Анализ показал, что в ретроспективной группе отторжения и потери трансплантата возникали чаще, чем в проспективной группе, основанной на новом методе подбора и стратификации риска гуморального отторжения,

значительно различалась. Выживаемость в проспективной группе составила 92%, в то время как в ретроспективной группе была 78% (рисунок 5).

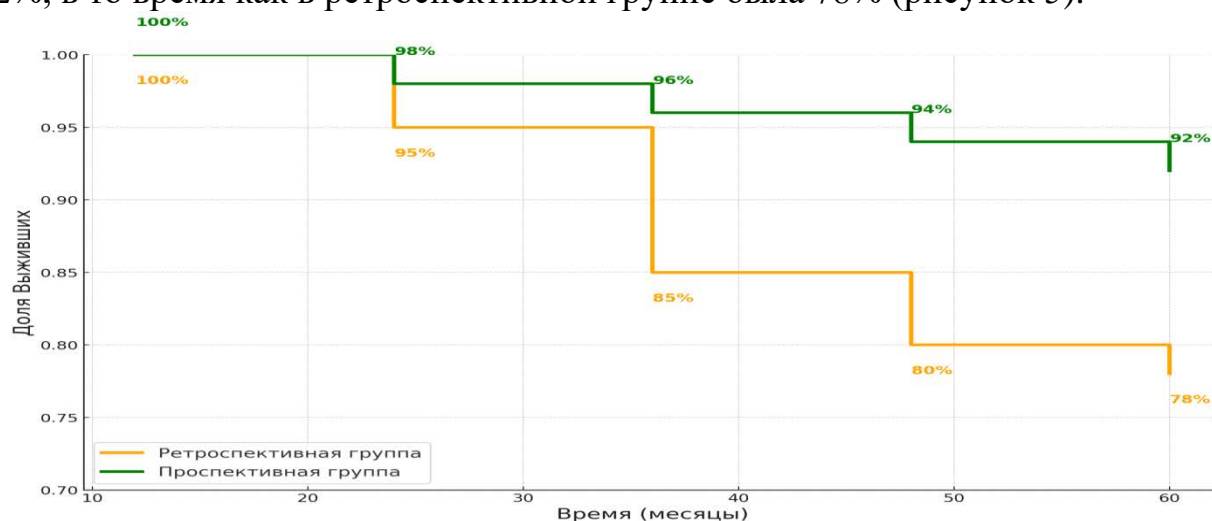


Рисунок 3. – Сравнение кумулятивной выживаемости пациентов ретроспективной группы (синяя линия), проспективной (красная линия)

Полученные результаты отражают значимое улучшение выживаемости трансплантата в проспективной группе пациентов, где был применён алгоритм подбора оптимального донора и разработанный способ стратификации риска гуморального отторжения. Это, в свою очередь, указывает на эффективность нового подхода в предотвращении отторжения и повышении долгосрочной выживаемости трансплантата у высокосенсибилизированных пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Результаты анализа факторов риска подчёркивают важность сопоставления показателей по антигенам HLA при трансплантации почки, особенно у высокорисковых групп, таких как женщины с предыдущими трансплантациями, переливаниями крови и множественными беременностями. Учитывая эти факторы, возможно разработать более индивидуализированные стратегии иммуносупрессии и мониторинга для улучшения выживаемости аллотрансплантатов и снижения риска отторжения и развития донор-специфических антител. [1–А, 3–А, 4–А, 8–А]

2. Наличие высокой степени несовместимости по HLA (главной системе гистосовместимости) между донором и реципиентом трансплантата является ключевым фактором риска для исходов трансплантации органов и тканей, при этом дополнительные молекулярные маркеры, такие как аллореактивность и сопоставление по шкале PIRCHE-II (Peptide-MHC Class I Reactivity Estimator), могут иметь критическое значение для успешной трансплантации и долгосрочного выживания трансплантата. [2 – А, 11 – А, 6 – А, 7 – А]

3. Несоответствие в эпипетах, малых фрагментах антигенов, предсказывает риск развития донор-специфических антител (DSA) и антитело-ассоциированного отторжения (ABMR) после трансплантации почки. Это

несоответствие не только угрожает выживанию трансплантата, но и служит индикатором возможных иммунных осложнений у пациентов в пост трансплантационном периоде. [1–А, 5 – А, 9 – А, 14-А]

4. Полученные данные убедительно демонстрируют, что совместное применение методов анализа гистосовместимости, таких как HLA Matchmaker, и оценки аллореактивности с использованием PIRCHE-II, предоставляет значительное преимущество в выявлении пациентов с низким риском отторжения трансплантата по сравнению с использованием каждого метода в отдельности. [5 – А, 12 – А, 9 – А, 10 – А,]

5. Разработанные методы подбора донора для высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии представляют значимый прогресс в области трансплантологии, обеспечивая улучшение непосредственных результатов трансплантации почки. Снижение показателей гуморального отторжения с 12,0% до 5,0% является важным показателем эффективности этих методов и свидетельствует об их значительном потенциале для дальнейшего совершенствования и распространения в клинической практике. [1–А, 6 – А, 13 – А, 10 – А]

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выборе донора для женщин с высокой степенью сенсибилизации к HLA следует учитывать предшествующие трансплантации почки, переливание продуктов крови, количество беременностей и родов как факторы риска развития сенсибилизации. Эти факторы могут помочь определить подходящего донора с наименьшим риском развития сенсибилизации.

2. При сопоставлении донора и реципиента следует учитывать не только совместимость по HLA, но и уровень аллореактивности пациента и сопоставление по шкале PIRCHE-II. Это поможет улучшить результаты трансплантации и снизить риск отторжения.

3. Нагрузка эпепета и количество несовпадающих аллогенных пептидов, которые могут быть представлены антигенами HLA класса II пациента, имеют прогностическое значение для риска появления DSA и ABMR. Поэтому рекомендуется оценивать их несоответствие и учитывать при выборе донора.

4. Использование комбинированного подхода, такого как HLA Matchmaker и PIRCHE-II, позволяет более точно идентифицировать пациентов с низким риском отторжения. Рекомендуется использовать эти методы вместе при разработке протоколов подбора донора.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах

[1-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.

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

[3-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 Сумург. – 2023. - № 19 (3). – С. 68-79.

[4-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.

[5-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.

Статьи и тезисы в журналах и сборниках конференций

[6-А]. 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 ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Наука и инновации в медицине. – 2023. – Т.1. – С. 239.

[7-А]. Усмонов И.М. Факторы риска сенсибилизации и анализ корреляции шкал PIRCHE II, HLA MATCHMAKER по несовпадениям антигенов у реципиентов почки [Текст] / И.М. Усмонов, У.А. Достиев, Р.А. Зокиров // 70 юбилейная научно-практическая конференция с международным участием «Современная медицина: традиции и инновации» ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино – 2022. – Т.1. – С. 124-126.

[8-А]. Усмонов И.М. Иммунологический статус у больных с хронической болезнью почек 5 стадии [Текст] / И.М. Усмонов, С.С. Исмоилзода // Материалы XIV международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино – 2019. – Т.1. – С. 177.

[9-А]. Усмонов И.М. Профилактика гуморального отторжения у высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии [Текст] / И.М. Усмонов, У.А. Достиев, И.Н. Сафаров // Материалы годичной (72-ой) научно-практической конференции «Новые горизонты в медицинской науке, образовании и практике» с международным участием, посвященной 85-летию ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» – 2024. – Т.1. – С. 178.

[10-А]. Усмонов И.М. Оценка эффективности десенсибилизации у высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии перед трансплантацией

почки [Текст] / И.М. Усмонов, У.А. Достиев, И.Н. Сафаров // Материалы годичной (72-ой) научно-практической конференции «Новые горизонты в медицинской науке, образовании и практике» с международным участием, посвященной 85-летию ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» – 2024. – Т.1. – С. 179.

[11-А]. Усмонов И.М. Оптимизация диагностики сенсбилизации у женщин с ХБП 5 стадии перед трансплантацией почки [Текст] / И.М. Усмонов, У.А. Достиев, И.Н. Сафаров // Материалы годичной (72-ой) научно-практической конференции «Новые горизонты в медицинской науке, образовании и практике» с международным участием, посвященной 85-летию ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» – 2024. – Т.1. – С. 179.

[12-А]. Усмонов И.М. Роль иммуносупрессивной терапии в предотвращении позднего отторжения трансплантата почки у пациентов с ХБП 5 стадии [Текст] / М.М. Саймухиддинов, С.Х. Тагоев, И.М. Усмонов // Материалы республиканской научно-практической конференции Актуальные вопросы медицины и высшего медицинского образования ГОУ «Хатлонский государственный медицинский университет» (V-годичная), посвящённой 30-летию Конституции Республики Таджикистан – 2024. – Т.1. – С. 130

[13-А]. Усмонов И.М. сравнительный анализ результатов трансплантации почки от живых и умерших доноров у пациентов с ХБП 5 стадии [Текст] / М.М. Саймухиддинов, С.Х. Тагоев, И.М. Усмонов // Материалы республиканской научно-практической конференции Актуальные вопросы медицины и высшего медицинского образования ГОУ «Хатлонский государственный медицинский университет» (V-годичная), посвящённой 30-летию Конституции Республики Таджикистан – 2024. – Т.1. – С. 131.

[14-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 Transplantattion - 2019. – Volume 19. – P. 19.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГК – глюкокортикоиды, применяемые в лечении иммунных реакций.

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота.

ИФТ – иммунофенотипирование.

МТ – микротрансфузия, используемая при предоперационной подготовке.

ННЦТО и ТЧ – Национальный научный центр трансплантации органов и тканей человека.

ПАТ – почечный аллотрансплантат.

РК – ретикулоэндотелиальная система, активность которой оценивается для контроля над инфекцией.

СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

ТП – трансплантация почки.

ХБП 5 стадии – хроническая болезнь почек 5 стадии.

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота.

АВМР – антитело-опосредованное отторжение.

CD – кластеры дифференциации лейкоцитов.
CDC – комплемент-зависимая цитотоксичность.
C4d – компонент комплемента 4.
CNI – ингибиторы кальциневрина, применяемые для подавления иммунного ответа после трансплантации.
CXCR3 – рецептор хемокинов, участвующий в миграции иммунных клеток к очагу воспаления.
DSA – донор-специфические антитела.
ELISA – иммуноферментный анализ.
GVHD – реакция трансплантат против хозяина, осложнение, возникающее после трансплантации.
HLA – антигены лейкоцитов человека.
Ig – иммуноглобулин.
IL – интерлейкин.
KIR – рецепторы, ингибирующие активность натуральных киллеров.
L-SAB - анализ одиночных антигенов на платформе Luminex, позволяющий определять специфичность антител.
MHC – главный комплекс гистосовместимости
MFI – средняя интенсивность флуоресценции.
MICA – последовательность А, связанная с полипептидом MHC класса I
NIMA – ненаследственные материнские антигены
NF-κB – фактор транскрипции, связанный с воспалительными процессами и реакцией отторжения.
PRA – панель реактивных антител.
PIRCHE II – алгоритм для прогнозирования косвенно распознаваемых эпитопов HLA при трансплантации солидных органов
SAB – анализ одиночных антигенов.
Treg – регуляторные Т-клетки, участвующие в подавлении иммунного ответа.
Th17 – подтип Т-хелперов, участвующих в аутоиммунных процессах и отторжении трансплантата.

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

ВБД 611.611+616.61

Бо ҳуқуқи дастнавис

УСМОНОВ ИСФАНДИЁР МҶҲСИНҶОНОВИЧ

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

АВТОРЕФЕРАТИ

диссертатсия барои дарёфти дараҷаи илмии номзади илмҳои тиб аз рӯйи
ихтисоси 14.03.09 – иммунологияи клиникӣ, аллергология

Душанбе – 2025

Таҳқиқот дар кафедраи аллергология ва иммунологияи МДТ «Донишкадаи таҳсилоти баъдидипломии кормандони соҳаи тандурустии Ҷумҳурии Тоҷикистон» ва дар пойгоҳи МД «ММИПУваБИ»-и ВТ ва ҲИА ҚТ иҷро карда шудааст.

Роҳбари илмӣ:	Ҷӯраев Муҳаммад Наврӯзович - доктори илмҳои тиб, мудири кафедраи аллергология ва иммунологияи МДТ «Донишкадаи таҳсилоти баъдидипломии кормандони соҳаи тандурустии Ҷумҳурии Тоҷикистон»
Машваратчи илмӣ:	Исмоилзода Саидмахмуд Саидахмад —доктори илмҳои тиб, директори МД «ММИПУваБИ»-и ВТ ва ҲИА ҚТ, профессори кафедраи ҷарроҳии инноватсионӣ ва трансплантологияи МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино»
Муқарризи расмӣ:	Боровкова Наталья Валерьевна – доктори илмҳои тиб, мудири шуъбаи биотехнология ва трансфузиологияи МДБТ «ДИТЁТТ ба номи Н.В. Склифосовскийи ДТМ». Мурадов Амиршер Алишерович – номзади илмҳои тиб, муовини директор оид ба илми «Маркази шаҳрии илмии реаниматсия ва детоксикатсия»
Муассисаи пешбар:	МД «Маркази илмию амалии ҷарроҳии пайвандсозӣ ва гематологияи Минск» Ҷумҳурии Беларус.

Ҳимояи диссертатсия «___» _____ с. 2025 соати «___» дар ҷаласаи Шурои диссертатсионии 6Д.КОА-008-и МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино» баргузор мегардад. Суроға: 734026, ш. Душанбе, кӯчаи Сино 29-31, www.tajmedun.tj +992918724088.

Бо диссертатсия дар китобхонаи МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино» ва сомонаи расмии www.tajmedun.tj Шинос шудан мумкин аст.

Автореферат «___» _____ с. 2025 ирсол гардид.

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

Р.Ҷ.Ҷамолова

МУҚАДДИМА

Мубрамии мавзуи таҳқиқот. Дар тибби муосир бемории музмини гурдаҳо (БМГ) ин ҳолати патологӣ давомнокиаш на камтар аз се моҳ мебошад, ки ба он вайроншавии кори гурдаҳо хос аст. Этиологияи БМГ гуногун аст, аммо механизми калидии патофизиологӣ тадричан иваз кардани паренхимаи функционалии узв бо бофтаи фиброзӣ мебошад, ки ногузир ба вайроншавии кори он оварда мерасонад.

Барои баҳодихии вазнинии БМГ ва муайян кардани усули идоракунии беморон таснифоти марҳилавӣ таҳия карда шудааст, ки ба нишондоди суръати полоиши калобачаҳо (СПК) асос ефтааст. Ин нишондиҳанда ҳолати функционалии гурдаҳоро инъикос мекунад ва ҳамчун нишондиҳандаи боэътимоди пешрафти беморӣ хизмат мекунад.

Марҳилаи аввали БМГ бо нишондодҳои муқаррарии СПК (90 мл/дақ/1,73м² ва болотар) тавсиф мешавад, аммо дар ин ҳолат албуминурияи устувор, аномалияҳои сохтори гурда ё майли ирсӣ ба бемории гурда мушоҳида мешавад. Дар марҳилаи дуюм коҳиши ночизи СПК 60-89 мл/дақ/1.73м² ба назар мерасад. Марҳилаи сеюми БМГ ба ду зергурӯҳ тақсим карда мешавад: 3а, ки дар он СПК 45-59 мл/дақ/1.73м² ва 3б бо нишондиҳандаҳои 30-44 мл/дақ/1,73м² ташкил медиҳад. Марҳилаи чорум бо коҳиши назарраси функсияи гурдаҳо тавсиф мешавад, ки дар он СПК дар доираи 15-29 мл/дақ/1,73м² қарор дорад. Марҳилаи ниҳой, марҳилаи панҷуми БМГ, норасоии терминалии гурдаҳо мебошад. Дар ин марҳила СПК аз сатҳи критикии 15 мл/дақ/1,73 м² пасттар мешавад, ки аз вайроншавии бениҳоят вазнини узвҳо шаҳодат медиҳад ва баррасии табобати ивазнамои кори гурдаҳоро талаб мекунад. [Дастурамали клиникӣ (БМГ) 2021]. Паҳншавии бемории музмини гурдаҳо (БМГ) дар марҳилаи ниҳой дар саросари ҷаҳон тағйирёбии назаррасро нишон медиҳад. Мувофиқи маълумоти эпидемиологии муосир ҳолатҳои гирифторшавӣ ба марҳилаи панҷуми БМГ дар як миллион нафар калонсолон аз 110 то 590 ҳолатро ташкил медиҳад. [Пинчук А.В, 2020]. Вазъият дар Ҷумҳурии Тоҷикистон, ки инҷо тамоюли ташвишовари афзоиши шумораи беморони гирифтори БМГ мушоҳида мешавад, диққати махсусро ҷалб мекунад.

Тибқи ҳисобҳои охирин, беш аз 5000 сокини калонсоли кишвар аз марҳилаҳои гуногуни БМГ азият мекашанд, дар ин ҳолат ҳиссаи беморони марҳилаи ниҳой ба 12-15% мерасад. Коршиносон сол то сол мунтазам афзудани ин нишондодҳоро қайд мекунанд. [Гулов М.К., Абдулоев С.М, 2019]. Дар заминаи муолиҷаи марҳилаи ниҳоии БМГ пайванди гурда стандарти тиллоӣ ва ягона табобати радикалӣ боқӣ мемонад. [Хубутия М.Ш. ва дигарон, 2013]. Дар Ҷумҳурии Тоҷикистон ҳамасола зиёда аз 200 пайванди хешовандии гурда аз донорҳои зинда анҷом дода мешавад. Дар баробари ин, сарфи назар аз ҷорӣ намудани технологияҳои муосири ташхису табобат, масъалаи ғавти баъди ҷарроҳӣ муҳим боқӣ мемонад. Омор нишон медиҳад, ки дар давоми як соли баъди пайванд сатҳи ғавт ба 0,91% мерасад. [Исмоилов С.С., ва дигарон,

2016]. Таҳқиқотҳои муосир дар соҳаи трансплантология нақши муҳими вокуниши иммунии гуморалиро дар рушди дисфунксия ва радкунии гурдаи пайвандшуда таъкид мекунанд. [Шумаков В.И., 2005; Akalin E., 2013; Хубутия М.Ш., 2011; Хайтов Р.М., 2013]. Коршиносони варзидаи ин соҳа дар корҳои худ муддати солҳои 2005-2013 ба таври боварибахш нишон медиҳанд, ки маҳз вокуниши организми ретсипиент ба аллоантигенҳои донорӣ омили асосии раванди радкуни мебошанд. Дар раванди радкуни гуморалӣ ҳосилшавии антитела ба комплекси асосии гистомутобикати (HLA) нақши марказиро дорад. Қобили зикр аст, ки антителаҳо ба HLA дар қисми зиёди аҳоли - зиёда аз 30% одамон муайян карда мешаванд. Ин мушоҳида аҳамияти клиникӣ муҳим дорад, зеро мавҷудияти чунин антителаҳо аз сенсibiliзатсияи қабли шаҳодат медиҳад. Манбаҳои сенсibiliзатсия гуногунанд ва онҳо ҳангоми гузаронидани такрорӣ хун, ҳомиладорӣ ва пас аз пайванди узвҳо ҳосил мешаванд. [P.I.Terasaki, 2006; M. Morrel, 2011; M. Crespo, 2011]. Таҳқиқотҳои як қатор муаллифон қайд мекунанд, ки антителаҳои ғайридонорӣ ба HLA омилҳои хавф на танҳо барои радкунии шадид, балки барои рушди радшавии музмини трансплантат нақши муҳим мебозанд. Гузашта аз ин, мавҷудияти ин антителаҳо як нишондиҳандаи пешгӯӣи номусоид ҳисобида мешавад. Аммо, сарфи назар аз аҳамияти ин мушкилот, дар адабиёти илмӣ танҳо таҳқиқотҳои алоҳидае мавҷуданд, ки ба таъсири антителаҳои қаблан мавҷудбудаи HLA ва таъсири онҳо ба функсияи трансплантат ва ҷараёни давраи аввали пас аз пайвандсозӣ дар занони дорои ҳассосияти баланд бахшида шудаанд. Ин ҳолигии илм аҳамияти таҳқиқоти минбаъдaro дар ин соҳа таъкид мекунанд.

Дарачаи коркарди илмӣи проблемаи мавриди омӯзиш.

Мушкилоти пайванди гурда барои беморони дорои ҳассосияти баланди ҷинси зан муҳим боқӣ мемонад. Таҳқиқот дар самти бемории музмини гурдаҳо (БМГ) робитаи он бо вокуниши масуният ва хатари радшавии трансплантат соҳаи муҳими илмҳои тиббиро ташкил медиҳад. Бо назардошти он, ки БМГ панҷ марҳилаи зуҳуроти гуногуни клиникӣ, дараҷаҳо, инчунин робитаи он бо антителаҳо ба комплекси асосии гистомутобикати (HLA) фаро мегирад, таҳқиқот мукаммалии ин мушкилотро тасдиқ мекунанд.

Бо вучуди ин, баъзе ҷанбаҳо, ба монанди таъсири миқдори ҳомилагӣ ба паҳншавии антителаҳои HLA ва таъсири онҳо ба пайвандсозӣ, таҳқиқоти минбаъдaro талаб мекунанд. Бо вучуди ин, далелҳои мавҷуда саҳми ҷиддии ҳомилагиро дар ташаккули хотираи иммунологӣ ва хатари радкуни трансплантат нишон медиҳанд, ки аҳамияти таҳқиқоти минбаъдаи илмиро дар ин соҳа таъкид мекунанд.

Таҳқиқот, ки ба вокуниши гуморалии бадан ба аллоантигенҳои донорӣ ва ҳосилшавии антителаҳо зидди HLA нигаронида шудааст, оиди дарк кардани механизмҳои радкунии трансплантат ва беҳтарсозии амали пайвандсозӣ усулҳои навинро мекушояд. Омилҳои, аз қабилҳои ҳомиладорӣ, ки дар ташаккули хотираи иммунологӣ ва хатари радкуни трансплантат муҳим доништа шудаанд, мураккабӣ ва хусусияти бисёрҷанбаи ин мушкилотро нишон медиҳанд.

Таҳқиқоти минбаъда дар бораи таъсири ҳомилагӣ ба системаи иммунологӣ ва оқибати он ба пайвандсозии узвҳо барои ҷомеаи илмӣ вазифаи муҳим аст. Бо вучуди пешрафти назаррас оиди дарки ин мушкилот, якчанд ҷанба, аз ҷумла таъсири миқдори ҳомилагиҳо ба ҳолати иммунологӣ ва хатари радкуни трансплантат, мавриди омӯзиши минбаъда бояд қарор гирад.

Робитаи таҳқиқот бо барномаҳо (лоихаҳо) ва мавзӯҳои илмӣ. Рисолаи мазкур дар асоси мавзуи илмии Маркази миллии илмии пайвандсозии узвҳо ва бофтаҳои инсонии Вазорати тандурустӣ ва ҳифзи иҷтимоии аҳолии Ҷумҳурии Тоҷикистон «Пайвандсозии узв ва бофтаҳои инсон дар шароити Ҷумҳурии Тоҷикистон (таҳқиқотҳои клиникӣ ва таҷрибавӣ)» анҷом дода шудааст (рақами бақайдгирӣ: 0110TD551).

ТАВСИФИ УМУМИИ ТАҲҚИҚОТ

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

Вазифаҳои таҳқиқот:

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

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

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

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

Объекти таҳқиқот. 120 бемори ҷинси зан гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ, ки ҳассосияти баланд ва хатари радкунии шадиди гуморалӣ доранд, объекти таҳқиқот буданд. Онҳо ба 2 гурӯҳ тақсим карда шуданд. Гурӯҳи якум ретроспективи аз беморони дар давраҳои 2011-2017 ва гурӯҳи дуюм проспективӣ дар давраи 2018-2021 бистари буда иборат буданд. Гурӯҳи назоратӣ аз 30 бемороне, ки хатари иммунологӣ ва сенсibiliзатсия надоштанд иборат буд.

Мавзуи таҳқиқот. Муайян кардани омилҳои хавфе, ки ба рушди ҳассосият дар занони гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ таъсир мерасонанд. Таҳлили хусусиятҳои асосии HLA, инчунин параметрҳои иловагӣ ба монанди аллореактивӣ ва шкалаи PIRCHE-II. Баҳодиҳии натиҷаҳои наздик ва миёнамӯҳлати усулҳои таҳияшудаи интихоби донорҳо ва табақабандии хатари радкунии гуморалӣ дар занони дорои ҳассосияти баланди гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ.

Навгонии илмӣ таҳқиқот. Бори аввал таҳлили системавии омилҳои ба рушди ҳассосият таъсиркунанда дар занони гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ

гузаронида шуд. Навоварӣ дар он аст, ки бо як равиши маҷмӯӣ омилҳои зерин аз ҷумла пайванди қаблӣ, гузаронидани маҳсулоти хун, шумораи ҳомилашавиҳо ва таваллудҳо муайян ва таҳлил карда шуд. Дар асоси омилҳои муайяншуда усулҳои инноватсионии интихоби донори оптималӣ барои занони дорои ҳассосияти баланди гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ таҳия шудаанд. На танҳо хусусиятҳои асосии HLA, балки параметрҳои иловагӣ ба монанди аллореактивӣ ва ҳолҳои PIRCHE-II ба инобат гирифта шудаанд. Усули инноватсионӣ барои табақабандии ҳатари радшавии шадиди гуморалии гурдаи пайвандшуда дар занони дорои ҳассосияти баланди гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ пешниҳод шудааст.

Аҳамияти назариявӣ ва илмию амалии таҳқиқот. Фаҳмидани омилҳои хавф, аз қабилӣ пайванди қаблӣ гурда, гузаронидани маҳсулоти хун, шумораи ҳомилашавиҳо ва таваллуд, имкон медиҳад, ки стратегияҳои бештар муассир барои пешгирии ҳассосият дар занон ва интихоби донори қабилӣ қабул таҳия карда шаванд. Интегратсияи дараҷаи баланди номувофиқат ба HLA, инчунин назардошти хусусиятҳои аллореактивӣ ва мувофиқат тибқи ҷадвали PIRCHE-II ба алгоритмҳои интихоби донорҳо имкон медиҳад, ки самаранокии пайванд на танҳо бо назардошти хусусиятҳои асосии HLA, инчунин омилҳои иловагӣ зиёд карда шаванд. Номувофиқии сарбории эпиплет имкон медиҳад, ки ҳатари пайдоиши антителаҳои DSA ва рушди ABMR-ро пешгӯӣ кунад. Ин имкон медиҳад, ки барои назорат ва пешгирии радкуни чораҳои дақиқтар андешида шаванд. Усулҳои таҳияшудаи интихоби донорҳо барои занони дорои ҳассосияти баланди гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ ба беҳбудии назарраси натиҷаҳои бевоситаи пайванди гурда оварда мерасонанд, ки сатҳи радкунии гуморалиро аз 12,0% то 5,0% коҳиш медиҳанд. Ин натиҷаҳои рисола тавсияҳои мушаххаси амалиро барои беҳтарсозии раванди пайванди гурда пешниҳод мекунад, алалхусус дар мавриди интихоби донорҳо ва пешгирии сенсibiliзатсия, ки метавонад ба беҳтаршавии натиҷа ва камшавии ҳатари радкуни оварда расонад.

Нуқтаҳои асосии барои ҳимоя пешниҳодшаванда:

1. Пайванди қаблӣ гурда, гузаронидани хун, компонентҳои хун, ҳомилаги ва таваллуд метавонанд омилҳои ҳатари пайдошавии ҳассосият ба антигенҳои HLA дар занони дорои ҳассосияти баланд гарданд.

2. Мавҷудияти дараҷаи баланди номувофиқат тибқи HLA байни донор ва ретсипиент омили хавф мебошад, аммо ҳангоми муқоиса бо миқёси PIRCHE-II, ки пас аз муқоисаи HLA пайравӣ мекунад, арзиши иловагӣ ба даст овардан мумкин аст ва онро ба алгоритмҳои интихоби донор дохил кардан мумкин аст.

3. Номувофиқатии эпиплет ҳатари пайдошавии DSA ва ABMR-ро пешгӯӣ мекунад ва миқдори пептидҳои аллогенин номувофиқро муайян мекунад, ки метавонанд аз ҷониби антигенҳои HLA-и синфи II-юми бемор муаррифӣ шаванд.

4. Истифодаи якҷояи HLA Matchmaker ва PIRCHE-II имкон медиҳад, ки миқдори зиёди беморони дорои ҳатари пасти радкунии узв дар муқоиса бо ҳар як усул дар алоҳидагӣ муайян карда шаванд. Ин муқаррарот ба натиҷаҳои таҳқиқот асос ёфтааст.

5. Усулҳои интихоби донор барои занони дорои хассосияти баланди гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ имконият медиҳад, ки натиҷаҳои бевоситаи пайванди гурдари бехтар намуда, нишондиҳандаҳои радкунии гуморали аз 12,0% то 5,0% кам карда шавад.

Дарачаи эътимоднокии натиҷаҳо. Эътимоднокии натиҷаҳои диссертатсияро эътимоднокии маълумотҳо, ҳаҷми кофии маводи таҳқиқот, коркарди омории натиҷаҳои таҳқиқот ва интишороти тасдиқ мекунад. Таҳқиқоти гузаронидашуда таҳлили 120 беморонро дар бар мегирад, ки бо истифода аз усулҳои дақиқи лабораторӣ ва коркарди маълумоти омории пайванди гурда гузаронида шудааст. Натиҷаҳои ба даст омада ва усулҳои таҳияшуда ҳамчун усулҳои таъбиқ ва омода кардани беморон барои пайванди гурда ва гадуи зерӣ меъда истифода мешаванд.

Мутобиқати диссертатсия ба шиносномаи ихтисоси илмӣ. Диссертатсия оид ба ҳадафи гузошташуда, масъалаҳои ҳалшуда ва натиҷаҳои бадастомада ба шиносномаи КОА назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон аз рӯйи ихтисоси 14.03.09 – Масуниятшиносии клиникӣ ва алергология мувофиқат мекунад: зербанди 2 - омӯзиши масуният (системаи муҳофизати организм аз агрессияи биологӣ) ва вайроншавии он (аллергия, норасоии масуният, равандҳои аутоиммунӣ), инчунин кашфи усулҳои таҳлилӣ, пешгирӣ ва таъбиқоти беморӣ, ки бо ихтилоли системаи масуният алоқаманданд; 3 – Таҳқиқоти бунёдӣ, ки ба омӯзиши сохтор, фаъолияти системаи иммунӣ ва механизмҳои муҳофизати иммунӣ бахшида шудааст. Омӯзиши патогенези беморӣ бо иммунитет алоқамандбуда (ҳолатҳои норасоии масуният, беморӣҳои алергӣ ва аутоиммунӣ).

Саҳми шахсии довталаби дарёфти дарачаи илмӣ дар таҳқиқот. Муаллиф шахсан беморонро муоина кардааст, ҳуҷҷатҳои тиббиро пур кардааст ва барои ҳар як бемор бланкаҳои алоҳида тартиб додааст. Илова бар ин, ӯ дар раванди таъбиқоти фаъолони ширкат намудааст, оид ба усулҳои нави иммуносупрессия кор кардааст. Коркарди омории ва таҳлили натиҷаҳо аз ҷониби муаллиф мустақилона анҷом дода шудааст. Ҷустуҷӯ ва таҳлили маълумотро аз адабиети русӣ ва хориҷӣ бо мақсади арзбандии аҳамияти мавзӯ, ошкор кардани масъалаҳои мушкилот ва муайян кардани роҳҳои ҳалли онҳо мустақилона анҷом додааст.

Тасвиб ва амалисозии натиҷаҳои диссертатсия. Таҳқиқоти дар доираи ин диссертатсия анҷомёфта дар якҷанд чорабини, аз ҷумла конференси 69-уми байналмилалии ДДТТ (2020), конференси XV байналмилалии олимону донишҷӯёни МДТ ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино (2020), Конференси XVIII илмию амалии олимони ҷавон ва донишҷӯёни МДТ ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино «Илм ва инноватсия дар тиб – 2023» бо иштироки хориҷӣ (Душанбе 2023); инчунин дар шурои экспертии байникафедравии фанҳои терапевтии МДТ "Донишқадаи таҳсилоти баъдидипломии кормандони соҳаи тандурустии Ҷумҳурии Тоҷикистон" (протоколи № 1/1 аз 19.03. 2024) гузориш ва барраси шудааст.

Интишори натиҷаҳои диссертатсия. Натиҷаҳои диссертатсия дар 14 мақолаи илмӣ, аз ҷумла 5 мақола дар маҷаллаҳои тақризшавандаи КОА Федератсияи Россия ва КОА Ҷумҳурии Тоҷикистон нашр шудааст.

Ҳаҷм ва сохтори диссертатсия. Кори илмӣ дар 153 саҳифа муаррифӣ шуда, аз муқаддима, тавсифи умумии қор, шарҳи адабиёт, боби тавсифи мавод ва усулҳои тадқиқот, се боби натиҷаҳои тадқиқот, муҳокимаи натиҷаҳои бадастомада, хулосаҳо, тавсияҳо барои тавсияҳо оид ба истифодаи амалии натиҷаҳои тадқиқот ва рӯйхати адабиёти истифодашуда иборат аст. Рӯйхати адабиёт 208 манбаъ, аз ҷумла 26-то аз муаллифи ватанӣ ва 182-то аз муаллифи хориҷиро дар бар мегирад. Рисола бо 7 расм ва 17 ҷадвал шарҳ ёфтааст.

МУҲТАВОИ ТАҲҚИҚОТ

Хусусиятҳои маводи клиникӣ ва усулҳои таҳқиқот. Ин таҳқиқот дар МД «Маркази миллии илмӣ пайвандсозии узв ва бофтаҳои инсон» анҷом дода шуд. Таҳқиқот байни солҳои 2011-2023 гузаронида шудааст. Таҳқиқот давраи аз соли 2011 то 2023-ро дар бар гирифта, ба таҳлили проспективӣ ва ретроспективии интихоби тасодуфӣ занони ҳассосшудаи гирифтори бемории музмини гурдаҳо (БМГ) марҳилаи 5-ум асос ёфтааст.

Объекти таҳқиқот 120 нафар бемори гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ, ки бо дараҷаи баланди ҳассосият ва афзоиши хатари раққунӣ шадиди гуморалӣ тавсиф мешаванд. Гурӯҳи омӯзишӣ ба ду гурӯҳ тақсим карда шуд. Гурӯҳи ретроспективӣ - бемороне, ки дар давраи солҳои 2011-2019 таъобат гирифтаанд. Гурӯҳи проспективӣ - бемороне, ки дар давраи солҳои 2019-2023 таъобат мегиранд. Барои муқоиса, гурӯҳи назоратӣ ташкил карда шуд, ки аз 30 беморони бе хатари иммунологӣ ва ҳассосият иборат буд.

Параметрҳои асосии зерин барои таҳлили мутобиқат истифода шуданд: мутобиқати антигенҳои HLA, миқдори антителаҳои қаблан мавҷудбуда PRA, санҷиши лимфоситотоксикӣ (CDC) ва скрининги антителаҳои махсуси донорӣ (DSA).

Ҳангоми тақсими беморон аз рӯи синну сол дар гурӯҳи ретроспективӣ занони синну соли гуногун буданд, 19-29-сола 18 (30,0%), 30-39 сола -13 (21,67%), 40-49-сола 12 (20,0%), 50-59-сола 8 (13,33%), аз 60 боло 9 нафар (15,0%).

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

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

Дар гурӯҳи ретроспективӣ бо PRA = 10% шумораи беморон 10 (16,67%) ва бо PRA 10% - 30% - 23 (38,33%), бо PRA > 31% - 80% - 27 (45,0%)-ро ташкил медоданд. Дар гурӯҳи проспективӣ бо PRA = 10% шумораи беморон 12 (20,0%) ва бо PRA 10% - 30% - 19 (31,67%), бо PRA > 31% - 80% - 29 (48,33%)-ро ташкил медоданд. Бо назардошти шумораи антителаҳои қаблан мавҷудбуда PRA

беморонро ба 3 гурӯҳ тақсим намудем. Ҳамин тариқ, бояд қайд кард, ки хусусияти асосии таҳқиқоти мо дар он буд, ки 50 (83, 33%) беморони гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ пеш аз пайванди гурда заминаи ҳассосиятӣ доштанд, ки минбаъд ба натиҷаҳои пайвандсозӣ таъсир мерасонад.

Бемории музмини гурдаҳо (БМГ) яке аз сабабҳои маъмултарини марг ба ҳисоб меравад. Омор нишон медиҳад, ки 80% беморони гирифтори БМГ аз афзоиши бемориҳои дил ва рағҳои хунгард пеш аз расидан ба марҳилаи охири норасоии музмини гурда мефавтанд. Дар байни беморони дар табобати ивазнамои кори гурдаҳо қарордошта БМГ дар 10-15% шахсоне, ки ба онҳо гурда пайванд карда шудааст (ПГ) мушоҳида мешавад. Пешрафти бемории музмини гурдаҳо аз сабабҳо ва омилҳои зараррасон вобаста аст, ки ба зинда мондани давомнокии фаъолияти аллотрансплантат ва ҳаёти ретсипиент таъсир мерасонад.

Таҳқиқоти ретроспективӣ таъсири омилҳои этиологиро ба фаъолияти минбаъдаи аллотрансплантати гурда (АГ), ислоҳи минбаъдаи доруҳои иммуносупрессивӣ пеш ва пас аз пайванд дар тамоми давраи аввали барқарорсозӣ ва марҳилаҳои дертар, инчунин марҳилаи пайдоиши оризаҳои вазнин (14-18 ҳафта)-ро меомӯзад. Аз ин рӯ, омӯзиши сабабҳои осеби гурдаҳо ҳангоми мушоҳидаи тӯлонӣ метавонад барои беҳтар кардани натиҷаҳои барвақтӣ ва марҳилаҳои дури пайванд ҳамчун пешхабар хизмат кунад. Ҳангоми омӯзиши сабабҳое, ки ба марҳилаи 5-уми БМГ овардаанд, хусусиятҳои зерин ошкор карда шуданд (ҷадвали 1).

Ҷадвали 1. - Сабабҳое, ки БМГ марҳилаи 5-ум оварда расонидаанд (ТББ-10)

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

Эзоҳ: фоиз бо миқдори умумии беморон.

Ҳамин тавр, дар аксари ҳолатҳо сабаби БМГ марҳилаи 5-уми гломерулонефрити музмин буд, ки 49 (40,83%) – ро ташкил медод, баъдан диабет қанд 25 (20,83%), пиелонефрити музмин 14 (11,67%), аномалияҳои инкишофи гурда ва роҳҳои пешобгузар 13 (10,84%), БСГ 12 (10,0%) ва поликистози гурдаҳо 7 ҳолатро ташкил доданд (5,83%). Дар ҳамин ҳол таҳлил нишон медиҳад, ки дар аксари ҳолатҳо хусусияти осеб аутоиммунӣ буд.

Ҳангоми таҳлили шумораи номувофиқатӣ аз рӯи эпитопҳои HLA синфи I маълум шуд, ки шумораи номувофиқатиҳо аз 1 то 5-24 (20,0%), аз 6 то 10 -34 (28,4%), аз 11 то 15 -32 (26,67%) ва аз 16 то 20-30 (25,0%) ҳолатро ташкил медиҳанд. (ҷадвали 2).

Чадвали 2. - Шумораи номувофиқатӣ аз рӯи эпитопҳои HLA синфи I (n=120)

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

Эзоҳ: фоиз бо микдори беморон.

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

Чадвали 3. - Шумораи номувофиқатӣ аз рӯи эпитопҳои HLA синфи II

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

Эзоҳ: фоиз бо микдори беморон.

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

Чадвали 4. - Шумораи мувофиқатии аллелҳои HLA синфи I

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

Эзоҳ: фоиз бо микдори беморон.

Ҳангоми таҳлили шумораи мувофиқатӣ аз рӯи аллелҳои HLA синфи II мувофиқатии зерин дида мешавад: аллелҳои аз 4/0 32 (26,67%), 4/1-31 (25,83%), 4/2- 34 (28,33%), 4/3- 19 (15,83%), 4/4- 4 (3,3 %) (чадвали 5).

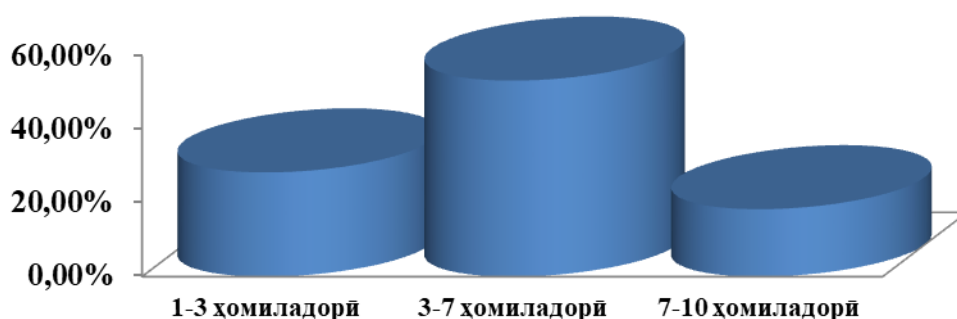
Чадвали 5. - Шумораи мувофиқатӣ аз рӯи аллелҳои HLA синфи II

Шумораи мувофиқатӣ аз рӯи аллелҳои HLA синфи II						
Мувофиқатӣ бо аллелҳо	4/0	4/1	4/2	4/3	4/4	Ҷамағӣ
Миқдори беморон	32	31	34	19	4	120
%	26,67%	25,83%	28,33%	15,83%	3,33%	100%

Эзоҳ: фоиз бо миқдори беморон.

НАТИҶАҲОИ ТАҲҚИҚОТ

Дар равиши таҳқиқот омилҳои асосии хавфи рушди ҳассосияти HLA дар занони гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ муайян карда шуд. Ин омилҳо пайванди каблии гурда, гузаронидани компонентҳои хун, шумораи ҳомилашавӣ ва таваллудҳо мебошанд. Гурӯҳи ретроспективӣ натиҷаҳои зеринро нишон доданд. Гестозҳо (нефропатияи ҳомилагӣ) дар 60,0% (36)-и беморон мушоҳида карда шуд. Хунравии гипотоникӣ дар 30,0% (18)-и беморон мушоҳида карда шуд. Пайвандсозии такрорӣ дар таърихи 10,0% (6)-и беморон мушоҳида карда шуд. Ҳангоми омӯзиши шумораи умумии ҳомилашавӣ дар беморон маълум гардид, ки дар 17 (28,34%) шумораи ҳомилашавӣ аз 1 то 3, дар 32 зан (53,33%) шумораи ҳомилашавӣ зиёда аз 3 буд вале аз 7 боло набуд. Инчунин дар 11 нафари дигар (18,33%), аз 7 то 10 ҳомилашавиро ташкил дод (расми 1).



Расми 1. Шумораи ҳомилашавӣ дар занони гурӯҳ

Ҳангоми таҳлили номувофиқатии антигенҳои HLA дар ретсипиентҳои гурда бо донор дар барномаи HLA Matchmaker аз 0 то 75,5 барои тамоми гурӯҳ бо ҳисоби миёнаи 27,2 (15,8) ҳол фарқ мекард. Дар 85% (51) занон ҳолҳо дар доираи аз 1 то 52,1 муайян карда шуданд. Барои ҳар як номувофиқатии HLA, тибқи ҳолҳои мувофиқи HLA Matchmaker тафовути васеъ вучуд дошт (ҷадвали 6).

Ҷадвали 6. - Шумораи номувофиқатӣ аз рӯи ҳолҳои HLA синфҳои I ва II аз рӯи барномаи HLA Matchmaker дар гурӯҳи ретроспективӣ (n=60)

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

Эзоҳ: фоиз бо миқдори беморон.

Номувофиқии HLA бо ҳисоби миёнаи PIRCHE-II ба 70,0 (49,9) баробар шуд. Баҳои PIRCHE-II барои тамоми гурӯҳ аз 0 то 323,9 фарқ мекард, аммо дар 75% (45) беморон, доираи он аз 1,2 то 162,7 буд, ки дар бораи доираи бузургии ҳолҳои инфиродӣ дар шкалаи PIRCHE-II барои ҳар як номувофиқатии антигенҳои HLA шаҳодат медиҳад. Дар ин ҳолат се номувофиқатии HLA метавонад ба нишондиҳандаи сифри PIRCHE-II оварда расонад. Ҳангоми таҳлили баҳодихии таносубӣ дар таҳқиқоти мо байни PIRCHE-II ва HLA Matchmaker таносуби роста вуҷуд дошт, коэффитсиенти дараҷавии таносубӣ Спирмен ба 0,75 ($p < 0,001$) баробар буд.

Шкалаҳои PIRCHE-II ва HLA Matchmaker фаъолияти аллотрансплантат ва пайдоиши антителаҳои махсуси донорӣ (АМД)-ро пешгӯӣ мекунад. Таҳлили фаъолияти аллотрансплантатҳои гурда дар гурӯҳ 76,0% (95% фосилаи эътимод [ФЭ]-ро ташкил дод: баъди 10 соли пайванд бошад 75,0 то 81,0-ро ташкил медиҳад. Талафоти трансплантат (яъне бозгашт ба диализ) дар 18 (30,0%-) беморон ба қайд гирифта шудааст.

Тибқи мушоҳидаҳои минбаъда дар 24 нафар (40,0%) беморон антителаҳои махсуси донорӣ (dnDSA) пайдо шудаанд ва пайдоиши *denovo* DSA-ро пас аз 10 соли пайванд дар 28,6% (95% ФЭ: 18,6 то 30,6) пешгӯӣ мекунад.

Мувофиқи ин, беморон бо баҳои PIRCHE-II < 9 ($n = 28$), $\geq 9 < 35$ ($n = 10$), $\geq 35 < 90$ ($n = 21$) ва ≥ 90 ($n = 1$) бо басомадӣ пешбинишудаи пайдоиши *denovo* DSA 3,6% (1,1–6,1), 13,1% (9,0–17,2), 21,5% (18,4–24,6) ва 30,5% (26,0–35,0)-ро ташкил медиҳанд.

Тавре, ки мунтазир будем, инчунин таъсири классикии антиген-мутобиқатӣ ба басомади *denovo* DSA барои зинда мондани аллотрансплантат мушоҳида карда шуд.

Мо дар гурӯҳи ретроспективӣ бо истифода аз нишондиҳандаҳои PIRCHE-II ва антигенҳои мувофиқатии HLA A + B + DRB1 таҳлили бисёрҷанбаи омилҳои

хавфро барои рад кардани гуморалӣ анҷом додем. Барои ин, мо 3 моделро сохтем, ки модели якум ҳама омилҳои хавф ва номутобиқати HLA, дуум – ҳама омилҳои хавф ва шкалаи PIRСHE-II ва сеюм – омилҳои хавф, номутобиқати HLA ва шкалаи PIRСHE-II-ро дар бар гирифт. Таҳлил нишон дод, ки алоқамандии байни PIRСHE-II ва номутобиқати HLA A+B+DRB1 аз ҷиҳати омӯрӣ муҳим набуданд.

Дар беморони дорои 6-8 номутобиқати антигени HLA ҳолҳои PIRСHE 2 0 набуданд ва баръакс, беморони дорои ҳолҳои баланди PIRСHE 2 (зиёда аз 80) тибқи HLA 0 номувофиқатӣ доштанд. Мо бо истифода аз модели регрессионии Кокс таҳлил анҷом додем, ки дар он ҳарду нишондод ҳамчун омилҳои печида арзёбӣ шуданд.

Таҳлили байни шумораи мувофиқатҳо тибқи антигенҳои HLA ва миқёси PIRСHE 2 алоқаи мусбатро аз рӯи коррелятсияи дараҷаи Спирмен ($\rho = 0,65$, $P < 0,001$) ошкор кард. Дар 32,6% ҳолат бо ҳолҳои аз 0 то 1 тибқи шкалаи PIRСHE-II доштанд, ягон мувофиқатӣ бо HLA мушоҳида нашуд, аммо ҳангоми доштани ҳолҳои баланд аз 80 то 150 дар шкалаи PIRСHE-II аз 5 то 7 номувофиқати HLA ошкор карда шуд. Дар ҳолатҳое, ки ҳолҳо тибқи шкалаи PIRСHE-II аз 20 пасттар буданд ягон номувофиқатӣ тибқи HLA вуҷуд надоштанд, аммо дар 0,7 ҳолат бо 6-7 номувофиқатӣ дар шкалаи PIRСHE-II ҳолҳои паст қайд карда шуданд.

Ҳарду нишондод талафоти 5-солаи трансплантатро бо боварии зиёд ба назардошти оқибати марг пешгӯйҳои назаррас карданд. КХ барои ҳолҳои ислоҳшудаи PIRСHE-II ба 1,102 баробар буд ва нисбат ба КХ барои номувофиқати HLA A + B + DRB1 пешбинӣ шуда, ки ба 1,095 баробар аст, каме баланд мебошад. Аммо, баръакс, арзиши z-и омори Валда (коэффитсиенти регрессияи Кокс ба ҳатойи стандартӣ вай тақсим шудааст) ҳамчун меъёри эътимоднокии таъсири мушоҳидашуда барои номувофиқати HLA нисбат ба ҳолҳои ислоҳшудаи PIRСHE-II (11,2 бар муқобили 9,8; $P < 0,001$ барои ҳарду) баландтар буд.

Ҳангоми таҳлил натиҷаи таъсири номувофиқати ислоҳшуда тибқи шкалаи PIRСHE-II ва HLA дар якҷоягӣ нишон дод, ки ҳарду параметр аз ҷиҳати омӯрӣ муҳим боқӣ мемонанд ($p = 0,002$ ва $< 0,001$ мувофиқан), аммо таъсири онҳо, тавре ки интизор мерафт, коҳиш ёфт.

КХ-и талафоти трансплантант тибқи шкалаи танзимшудаи PIRСHE-II аз 1,102 то 1,043 ва арзиши z аз 9,8 то 3,0 коҳиш ёфт. Пастшавии шабеҳ барои номувофиқати HLA бо миқдори кам мушоҳида карда шуд. КХ барои номувофиқатӣ аз 1,095 то 1,069 ва арзиши z аз 11,2 то 5,8 коҳиш ёфт.

Пас аз таҳлили таъсири ҳарду параметр дар як вақт инчунин муқоисаи таъсири онҳо ба беморони натиҷаи номусоиддошта дар алоҳидагӣ мо қайд кардем, ки набудани аҳамияти омӯрӣ барои яке аз параметрҳо таъсир надоштани вайро нишон намедихад. Ҳарду параметр нишондиҳандаҳои мутобиқатӣ HLA мебошанд, ки таъсиршон метавонад дар параметри дигар таъсири назаррас дошта, пинҳон шуда бошад. Ҳангоми таҳлили инфиродӣ ҳарду параметр, тибқи қоида, ба натиҷа таъсири назаррас доштанд.

Баҳодиҳии номувофиқатӣ тибқи HLA ва шкалаи PIRCHE-II барои фаъолияти 5- солаи трансплантати гурда дар ретсипиентҳои ҳассосияти баланддошта бо фоизи PRA аз 10% зиёдтар нақши муҳим дошт. Ҳангоми таҳлили хатари яктарафа (1,103 бар зидди 1,047; $p = 0,006$ ва $0,008$ мутаносибан) дар ретсипиентҳои дорои ҳассосияти баланд дар муқоиса бо гурӯҳи назорат фарқиятҳои назаррас ба даст оварда шуданд.

Муқоисаи беморони бе ҳассосият ва ҳассос (мувофиқан 1,082 ва 1,014; $P < 0,001$ ва $0,65$). Арзиши 1,092 барои таъсири PIRCHE-II низ аз арзиши 1,041 дар гурӯҳи назоратии калонсолон зиёдтар буд, эҳтимолан, сабабаш маҳдудияти шумораи ҳолатҳои мебошад. Ин натиҷа аҳамияти омӯрӣ надорад ($P = 0,004$ ва $0,18$ мутаносибан).

Таъсири номутобиқатии HLA ба натиҷаҳои пайвандсозӣ дар гурӯҳи ретроспективӣ дар муқоиса бо гурӯҳи назоратӣ (мутаносибан 1,066 ва 1,028; $P < 0,001$ ва $0,62$) бештар ба назар мерасад. Вақти ишемия ё синну соли аз 60-сола болои донор ба ҳолҳои PIRCHE-II ё номутобиқатии HLA таъсири назаррас надоштааст.

Аҳамияти номувофиқатии HLA дар категорияҳои PIRCHE-II, ки аз 12 ҳол боло доштанд ҳамчун пешгӯии зинда мондани узвҳои пайвандшуда тасдиқ карда шуд. Бо вучуди ин PIRCHE-II танҳо дар категорияи 5-уми номутобиқатии HLA аҳамияти калон пайдо кард, ки инчӯ дар муқоиса бо номутобиқатии HLA (1.055-1.236) фарқияти кам зоҳир мешавад.

Бемороне, ки тибқи номувофиқатии антигенҳои HLA дорои сатҳи пасти мувофиқатӣ мебошанд дар ин беморон шкалаи PIRCHE-II ба фаъолият намудани трансплантати гурда таъсир намерасонад (1,031; $P = 0,10$). Дар ҳолатҳои, ки сатҳи баланди номувофиқатӣ аз 4 то 7 мебошад, шкала таъсири мусбӣ мерасонад (1,097, $P = 0,005$).

Ба ҳамин монанд, номувофиқатии HLA дар категорияҳои пасти PIRCHE-II 0-12 ($OR = 0,945$; $P = 0,23$) ба натиҷа таъсири назаррас надошт, аммо ба фаъолият намудани трансплантат бо назардошти фавт дар категорияҳои PIRCHE-II >12 ($OR = 1,078$; $P < 0,001$) таъсири назаррас гузошт. Ин натиҷаҳо дар маҷмуъ нишон доданд, ки ҳарду нишондод маълумоти иловагии ҳамдигарро пуррақунанда оиди натиҷа дар категорияҳои дорои ҳолҳои баландтарро дар нишондоди дигар пешниҳод мекунанд, аммо нафъи иловагӣ дар категорияҳои, ки ҳолҳои паст доранд, номуайян боқӣ мемонад.

Натиҷаҳои таҳқиқоти мо аҳамияти муҳим доштани истифодаи усулҳои иловагии баҳодиҳии мутобиқатии донор ва ретсипиентро хусусан дар ҳолатҳои номувофиқатии HLA дар пайванди гурда таъкид мекунанд. Миқёси PIRCHE-II воситаи инноватсионӣ мебошад, ки муқоисаи анъанавии HLA-ро пурра мекунад. Маълумотҳои ба даст омада нишон медиҳад, ки якҷоя истифода кардани миқёси PIRCHE-II ба алгоритмҳои мавҷудаи интихоби донор метавонад пешгӯии пайвандсозиро ба таври назаррас беҳтар кунад.

Мувофиқати байни бемор ва донор тибқи шумораи номувофиқии антигенҳои лейкоцитарии одам (HLA) дар HLA-A, -B ва -DR тавсиф карда мешавад. Аммо мувофиқат дар сатҳи антигенҳои HLA ё дар сатҳи аллели HLA

дараҷаи номувофиқатии иммунологиро пурра тавсиф намекунад, ҳатто вақте ки ҳамаи локусҳои HLA истифода шаванд.

Номувофиқатӣ дар HLA-DR ва-DQ бо пайдоиши антителаҳои махсуси донор (dnDSA) ва радкунии антитела вобастаи (ABMR) ҳангоми пайванди гурда саҳт алоқаманд аст.

Дар таҳқиқоти анҷомдодаи мо сарборӣ ба эпшлетҳои мувофиқ ва баҳодихӣ тибқи миқёси PIRCHE-II гетерогении иммунологии гурӯҳи ретсипиентҳо ва донорҳоро нисбат ба номувофиқии антиген ё аллел беҳтар тавсиф кард.

Ҳар як номувофиқатии аллелҳо бо доираи васеи сарбории ЭПММ ва PIRCHE-II алоқаманд аст. Диапазони умумии сарбории ЭПММ (15-92, IQR 17) ва диапазони холҳои умумии PIRCHE-II (145-1324, IQR 305) аз популятсияи хеле гуногун дар робита ба мувофиқати антиген/аллел аз руи HLA шаҳодат медиҳад. Медианаи сарбории ЭПММ дар синфи I ба 18 (диапазони 0-39; IQR 9), барои синфи II бошад ба 30 (диапазони 0-69; IQR 15) баробар буд. Дар ин ҳолат нишондиҳандаи миёнаи PIRCHE-II барои синфи I ба 207 (диапазони 0-568; IQR137) барои синфи II бошад ба 348 (диапазони 0-993; 237 IQ) баробар буд. Диапазони сарбории умумии ЭПММ (15-92, интервали байниквartilӣ 17) ва диапазони умумии холҳои PIRCHE-II (145-1324, интервали байниквartilӣ 305) ба популятсияи хеле гуногун ишора мекунад, дар ҳоле ки дар робита ба мувофиқати антиген/аллели HLA популятсия метавонад шабеҳият дошта бошад.

Медианаи сарбории ЭПММ дар синфи I ба 18 (диапазони 0-39; IQR 9) барои синфи II бошад ба 30 (диапазони 0-69; IQR 15) баробар буд. Дар ин ҳолат нишондиҳандаи миёнаи PIRCHE-II барои синфи I ба 207 (диапазони 0-568; IQR137) барои синфи II бошад ба 348 (диапазони 0-993; 237 IQ) баробар буд. Таҳқиқот 26 ретсипиентро бо DSA-ҳои доимӣ бори аввал пас аз пайванд ошкор кард. Тақсимот тибқи синфҳои DSA чунин буд: 9 ретсипиент бо DSA-и синфи I, 10 ретсипиент бо DSA-и синфи II ва 7 ретсипиент бо DSA-и синфҳои I ва II. Илова бар ин, дар 7 ретсипиент (7% аз шумораи умумӣ) радди антитело-вобаста (ABMR) таҳқиқ карда шуда, бо биопсия тасдиқ карда шуд. Ҳадди ҳатари PIRCHE- II ва ЭПММ нисбат ба нуқтаҳои маълумот дар бемороне, ки DSA ва радкунии шадиди гуморалӣ доранд муқаррар карда шуданд.

Барои санҷидани он, ки оё миқёси PIRCHE-II дар муайян кардани ҳолатҳои сарбории ЭПММ-и аз ҳадди ниҳой зиёд ва ҳатари пасти радкунии метавонад кӯмак кунад, мо басомади пайдоиши DSA ва рушди радкунии шадиди гуморалии ABMR-ро дар 60 пайванди гурӯҳи ретроспективӣ чунин тақсимот кардем. ЭПММ-и баланд/ PIRCHE-II паст ва ЭПММ-и баланд/PIRCHE-II-и баланд, ЭПММ-и паст/PIRCHE-II-и баланд. Дар асоси сарбории ЭПММ дар синфи I, DRB1/3/4/5 ва DQA1/DQB1, мо шумораи ҳолатҳои рушди DSA ва радкунии шадидро муайян кардем ва натиҷаҳоро бо гурӯҳи назоратӣ, ки холҳои пасти ЭПММ /-PIRCHE-II доштанд, муқоиса кардем (ҷадвали 7).

Чадвали 7. - Муқоисаи басомади рушди радди шадид тибқи миқёсҳо дар гурӯҳи ретроспективӣ (n=60)

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

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

Тавре ки дар чадвал нишон дода шудааст, барои HLA, гурӯҳи I HLA-DR ва-DQ дар гурӯҳи дорои ЭПММ баланд/PIRCHE-II баланд басомади зиёди DSA ва ABMR-ро мушохида кардем (12,3– 20,3% барои DSA ва 9-13,5% барои радди шадид).

Ҳангоми муқоисаи гурӯҳҳои ЭПММ паст / PIRCHE-II баланд (6-8% барои DSA ва 4-10% барои ABMR) ё ЭПММ баланд / PIRCHE-II паст (4-10% барои DSA ва 0% -2% барои радкунии шадид), мо тақрибан як басомади DSA ва радкунии шадиди гуморалиро дар ду категория пайдо кардем: дар одамони дорои сатҳи пасти ЭПММ ва PIRCHE-II, инчунин дар одамоне, ки сатҳи баланди ЭПММ ва сатҳи пасти PIRCHE-II доранд.

Категорияҳои DSA ё ABMR бо истифода аз PIRCHE-II нишон доданд, ки дар беморони дорои ЭПММ-и баланд / PIRCHE-II-и паст нисбат ба онҳое, ки ЭПММ баланд / PIRCHE-II баланд доранд, муддати тӯлонӣ DSA ҳосил нашуд ва ABMR ба назар нарасид.

Таҳлили зиндамонӣ инчунин шабоҳати байни ЭПММ-и паст / PIRCHE-II-и баланд ва гурӯҳҳои ЭПММ-и баланд / PIRCHE-II-и пастро тасдиқ мекунад. Илова бар ин, арзишҳои пешгӯии манфӣ (NPV) барои ЭПММ, PIRCHE-II ва омезиши онҳо барои синфи I (0,92 барои ЭПММ, 0,95 барои PIRCHE-II ва 0,92 барои ҳарду), DRB1/3/4/5 (0,94, 0,98, 0,95) ва DQA1 / DQB1 (0,92, 0,96, 0,93) хеле монанд буданд. NPV эҳтимолияти мавҷуд надоштани DSA дар бемороне мебошад, ки ҳолҳои PIRCHE-II ё ЭПММ дар онҳо аз ҳадди муайян камтар аст. Дар маҷмӯъ, ин натиҷаҳо фарзияи ибтидоии моро оиди истифодаи якҷояи HLA Matchmaker ва PIRCHE-II тасдиқ мекунанд, ки беморони дорои хатари пасти радкунро дар муқоиса бо ҳар як усул дар алоҳидагӣ ошкор менамояд. Ин исбот мекунад, ки омезиши PIRCHE-II ва HLA Matchmaker метавонад барои ошкор кардани беморони дорои хатари пасти пайдоиши антителаҳои махсуси донор DSA ва рушди радкунии шадиди гуморалӣ ABMR истифода шавад. Мо нишон медиҳем, ки ин усул мисли ҳар як алгоритми алоҳида нағз кор мекунад, аммо имкон медиҳад, ки шумораи бештари беморон ба гурӯҳи хавфи кам дохил карда шаванд.

Дар асоси таҳқиқоти гузаронидашуда ва табақабандии хавф мо усулҳои интихоби донори оптималиро барои занони дорои ҳассосияти баланди гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ таҳия кардем.

Ин усулро барои муайян кардани донори мувофиқи пайванди гурда дар асоси баҳодихии номувофиқати антигенҳо ва аллелҳо, инчунин сарбории эплет ва микёси PIRCHE-II истифода бурдем.

Баҳодихии номувофиқати антиген ва аллелҳо имкон дод, ки дараҷаи мувофиқати байни донор ва реципиент муайян карда шавад ва баҳодихии сарбории эплет ва PIRCHE-II имкон дод, ки эҳтимолияти радкунии иммунологии гурда пас аз пайвандсозӣ пешгӯӣ карда шавад.

Дар назардошти маълумотҳои аз истифодаи усул ба дастомада имкон медиҳад, ки се гурӯҳи хавфро ҷудо кунем:

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

Гурӯҳе, ки хатари миёнаи радкунии дорад: бемороне, ки дар онҳо сарбории ЭПММ аз арзиши ҳадди ақал зиёдтар аст, аммо дар ҳадди поёни буриши микёси PIRCHE-II қарор дорад.

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

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

Барои беморони дорои хатари пасттарини радкунии (бемороне, ки дар онҳо сарбории ЭПММ аз арзиши ҳадди ақал камтар аст) тавсия дода мешавад, ки донорҳои дорои аломатҳои гуногуни HLA интихоб карда шаванд, то эҳтимолияти инкишофи DSA ва ABMR кам гардад.

Барои беморони дорои хатари миёнаи радкунии (бемороне, ки дар онҳо сарбории ЭПММ аз арзиши ҳадди ақал зиёдтар аст аммо дар ҳадди поёни буриши микёси PIRCHE-II қарор дорад) донорҳои тавсия дода мешаванд, ки дорои сарбории камтарини эплетҳо ва нишондоди PIRCHE-II аз ҳадди ақал кам бошанд.

Беморони дорои хатари баланди инкишофи DSA ва ABMR ҳангоми интихоби донорҳо равиши махсусро талаб мекунанд. Ба гурӯҳи дорои хавфи баланд бемороне дохил мешаванд, ки дар онҳо: сарбории номувофиқати эплет аз ҳадди ниҳой зиёдтар аст; ва ҳолҳо дар микёси PIRCHE-II низ аз ҳадди ниҳой зиёдтаранд. Ҳадди имкон барои чунин беморон донорҳои дорои аломатҳои HLA-ро, ки камтарин сарбории эплет доранд, интихоб кардан лозим аст.

Ҳамин тариқ, маълумотҳо имкон медиҳанд, ки беморон аз рӯи хатари инкишофи радкунии ва дигар мушкилотҳои пеш аз пайванди узвҳо аз рӯи нишондиҳандаҳо ва параметрҳои гуногун гурӯҳбандӣ карда шаванд.

БМГ дар марҳилаи ниҳой як бемории шиддатнок аст, ки барои бехтар кардани сифати зиндагӣ ва зинда мондани беморон зарурати гузаронидани амалиёти пайванди гурдаро ба миён меорад. Бо вучуди ин, дар беморони ҳассосияти баланддошта сатҳи антителаҳои қаблан мавҷудбуда метавонад мушкилоти ҷиддие эҷод кунад, ки ба натиҷаи пайванд таъсир мерасонад.

Дар ин таҳқиқот, мо алгоритми интихоби донори оптималро дар асоси сатҳи антителаҳои қаблан мавҷудбуда дар заводи гирифтори марҳилаи 5 БМГ

таҳия ва татбиқ кардем. Концентратсияи антителаҳои қаблӣ бо истифода аз таҳлили иммуноферментӣ дар асоси технологияи мултиплексии Lumiplex чен карда шуд. (ҷадвали 8).

Ҷадвали 8. - Динамикаи MFI-и антителаҳои зидди HLA синфҳои I ва II дар гурӯҳҳо

Гурӯҳҳо	MFI то пайвандсозӣ		MFI рузи пайвандсозӣ		MFI баъди 7 рузи пайвандсози		MFI баъди 30 рӯзи пайвандсозӣ	
	Синфи I	Синфи II	Синфи I	Синфи II	Синфи I	Синфи II	Синфи I	Синфи II
Ретроспективӣ (n=60)	Синфи I	Синфи II	Синфи I	Синфи II	Синфи I	Синфи II	Синфи I	Синфи II
	6700	4900	5940	3870	3500	1890	5035	3460
Проспективӣ (n=50)	Синфи I	Синфи II	Синфи I	Синфи II	Синфи I	Синфи II	Синфи I	Синфи II
	6500	4350	5780	3240	2450	1270	1560	570
Назорати (n=30)	Синфи I	Синфи II	Синфи I	Синфи II	Синфи I	Синфи II	Синфи I	Синфи II
	670	450	670	450	400	230	600	400

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

Натиҷаҳои таҳлил нишон дод, ки сатҳи MFI анти-HLA синфи I: пеш аз пайванд 6500, антителаҳои синфи II 4350 буд. Дар рӯзи пайванд сатҳи MFI барои синфи I ва синфи II мутаносибан то 5780 ва 3240 коҳиш ёфт. 7-ум рӯзи пас аз пайванд сатҳи MFI барои синфи I ва синфи II то 2450 ва 1270 коҳиш ёфт. Пас аз 30 рӯз сатҳҳои MFI барои синфи I то 1560 ва барои синфи II 570 коҳиш ёфт.

Дар гурӯҳи назоратӣ сатҳи MFI-и антителаҳои зидди HLA пеш аз пайванд барои синфи I 670 ва синфи II - 450 буд. Дар рӯзи пайванд сатҳи MFI барои синфи I ва синфи II мутаносибан 670 ва 450 боқӣ монд. 7 рӯз пас аз пайванд сатҳи MFI барои синфи I ва синфи II устувор боқӣ монд ва барои ҳарду синф сатҳи антителаҳо 400 буд. 30 рӯз пас аз пайванд сатҳи MFI дар сатҳи 600 барои синфи I ва 400 барои синфи II боқӣ монд.

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

Бо вучуди ин, тағйироти MFI барои гурӯҳи ретроспективӣ пеш аз пайвандсозӣ ва дар рӯзи пайвандсозӣ 10.15%-ро ташкил меод, тағйироти MFI дар рӯзи пайвандсозӣ ва дар 7-ум рӯзи баъди пайвандсозӣ 40.74% буд. Тағйироти MFI дар рӯзи пайвандсозӣ ва баъди 30 рӯзи пайвандсозӣ 15.17% зиёдтар буд.

Барои антителаҳои синфи II тағйирёбии MFI пеш аз пайвандсозӣ ва MFI дар рӯзи пайвандсозӣ 20,92% -ро ташкил медиҳад. Фарқи байни MFI дар рӯзи пайвандсозӣ ва 7 рӯз пас аз пайвандсозӣ 51,10% -ро ташкил медиҳад. Дар баробари ин, MFI дар рӯзи пайвандсозӣ ва MFI пас аз 30 рӯзи пайвандсозӣ 10,60% -ро ташкил медиҳад.

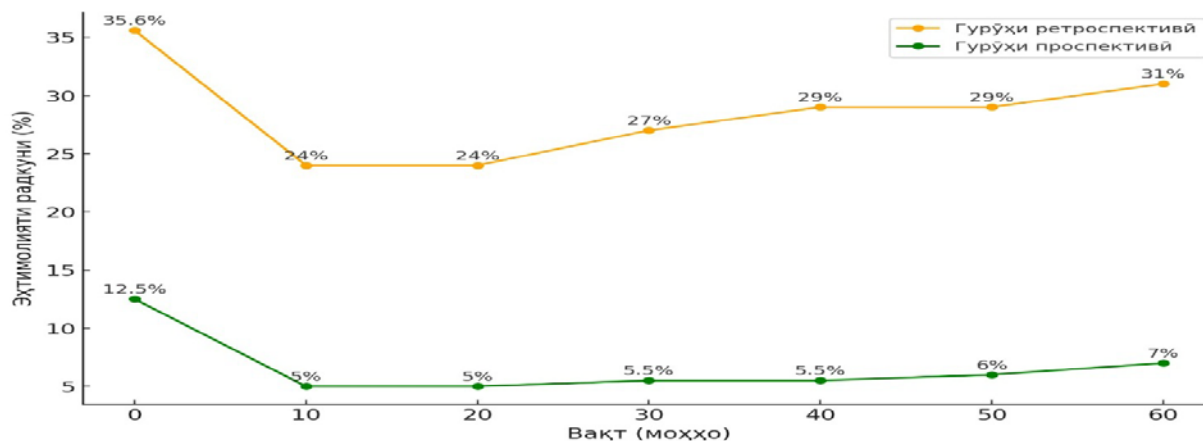
Ҳангоми таҳлили гурӯҳҳои проспективӣ ва назоратӣ тағйироти зерини антителаҳои синфи I муайян карда шуд: тағйирёбии MFI пеш аз пайвандсозӣ ва MFI дар рӯзи пайвандсозӣ 10,77% буд. Тағйирёбии MFI дар рӯзи пайвандсозӣ ва MFI пас аз 7 рӯзи пайвандсозӣ -57,61%. Тағйирёбии MFI дар рӯзи пайвандсозӣ ва MFI пас аз 30 рӯзи пайвандсозӣ 73,03% -ро ташкил медиҳад. Барои синфи II тағйирёбии антителаҳои MFI пеш аз пайвандсозӣ ва MFI дар рӯзи пайвандсозӣ 25,52% -ро ташкил медиҳад. Тағйирёбии MFI дар рӯзи пайвандсозӣ ва MFI пас аз 7 рӯзи пайвандсозӣ ба -60,49% баробар буд. Тағйирёбии MFI дар рӯзи пайвандсозӣ ва 30 рӯз пас аз пайвандсозӣ ба -81,48% баробар буд.

Барои гурӯҳи назоратии синфи I дар тағйироти сатҳи MFI-и антителаҳо пеш аз пайвандсозӣ ва дар рӯзи пайвандсозӣ ягон ихтилоф ба назар нарасидааст. Тағйироти MFI дар рӯзи пайвандсозӣ ва MFI пас аз 7 рӯзи пайвандсозӣ -40,30% буд. Тағйироти MFI дар рӯзи пайвандсозӣ ва MFI пас аз 30 рӯз -10,45%-ро ташкил меод.

Барои антителаҳои синфи II, сатҳи MFI пеш аз пайвандсозӣ ва дар рӯзи пайвандсозӣ тағйироте мушоҳида карда нашуд. Тағйирёбии MFI дар рӯзи пайвандсозӣ ва MFI пас аз 7 рӯзи пайвандсозӣ 48,89% -ро ташкил дод. Тағйирёбии MFI дар рӯзи пайвандсозӣ ва MFI пас аз 30 рӯзи пайвандсозӣ 10,11% -ро ташкил медиҳад.

Ҳангоми муқоисаи гурӯҳҳо аз рӯи басомади радкунӣ дар беморони гурӯҳи ретроспективӣ 35,6%, дар беморони гурӯҳи проспективӣ 12,5%-ро ($p < 0,05$) ташкил меод.

Эҳтимолияти радкунӣ дар ҳарду гурӯҳ ҳафтаи аввали пас аз пайванди гурда ба ҳадди зиёдтарин расид. Дар охири соли аввал ин эҳтимолият барои гурӯҳҳои дахлдор 24% ва 5% буд, дар давоми 5 сол мутаносибан ба 31% ва 7% расид ($p < 0,01$) (Расми 2).



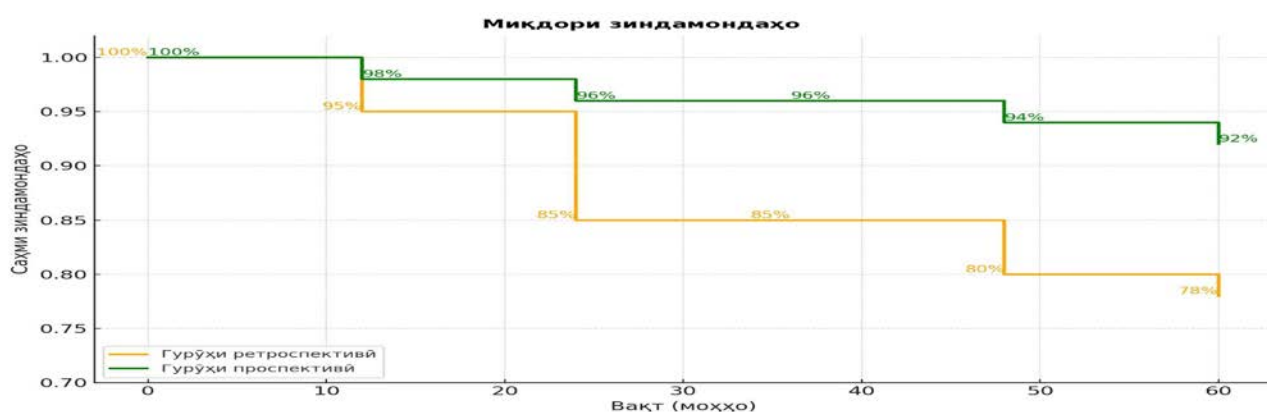
Расми 2. Эҳтимолияти инкишофи радкунии антителавобаста дар беморони гурӯҳҳои ретроспективӣ ва проспективӣ

Талафоти гурдаи пайвандшуда дар 1 моҳи пас аз пайвандсозӣ дар беморони хеле ҳассоси гурӯҳи ретроспективӣ нисбат ба гурӯҳи проспективӣ зиёдтар буд, 10,0% нисбат ба 1,3%, $p < 0,05$.

Дар гурӯҳи ретроспективӣ, сатҳи радкунӣ 35,6% -ро ташкил дод, ки нисбат ба гурӯҳи проспективӣ (12,5%) хеле зиёд буд ($p < 0,05$). Ҳамин тарик, истифодаи алгоритми таҳияшуда барои интихоби донори оптималӣ ва усули табақабандии хатари радкунии гуморалӣ имкон медиҳад, ки хатари радкунӣ кам шуда, фаъолияти узви пайвандшуда зиёд шавад.

Таҳқиқот дар ҳарду гурӯҳ нишон дод, ки эҳтимолияти радкунӣ дар ҳафтаи аввали пас аз пайванд баландтар буд ва бо мурури замон тадриҷан коҳиш ёфт. Як соли пас аз пайвандсозӣ эҳтимолияти радкунӣ дар гурӯҳи ретроспективӣ 24% ва дар гурӯҳи проспективӣ 5% буд. Пас аз панҷ сол ин нишондиҳандаҳо мутаносибан 31% ва 7% - ро ташкил доданд, ки ин нишондиҳандаи беҳбудии омӯрӣ мебошад ($p < 0,01$). Илова бар ин, басомади талафоти пайванд дар беморони ҳассосияти баланддошта дар моҳи аввали пас аз пайвандсозӣ ба таври назаррас коҳиш ёфтааст. Дар гурӯҳи ретроспективӣ ин нишондод 10,0% дар гурӯҳи проспективӣ бошад то 1,3% коҳиш ёфт, ки ин нишондоди назаррас мебошад ($p < 0,05$). Ин аз самаранокии усули нав оиди пешгирии талафоти пайванд дар давраи аввали пас аз ҷарроҳӣ шаҳодат медиҳад.

Таҳлилҳо нишон доданд, ки дар гурӯҳи ретроспективӣ радкунӣ ва талафоти узви пайвандшуда нисбат ба гурӯҳи ретроспективӣ, ки ба усули нави интихоб ва табақабандии хатари радкунии гуморалӣ асос ёфтааст, хеле фарқ мекард. Сатҳи фаъолияти узви пайвандшуда дар гурӯҳи проспективӣ 92% - ро ташкил дод, дар ҳоле ки дар гурӯҳи ретроспективӣ 78% - ро ташкил медод (расми 5).



Расми 5. Муқоисаи фаъолияти узв дар беморон гурӯҳи ретроспективӣ (хати кабуд) ва гурӯҳи ояндадор (хати сурх)

Натиҷаҳои бадастомада дар фаъолияти узви пайвандшуда дар гурӯҳи проспективӣ, ки ҳангоми алгоритми интихоби донори оптималӣ ва усули таҳияшудаи стратификатсияи хатари радкунии гуморалиро истифода кардем, беҳбудии назаррасро инъикос мекунанд. Ин дар навбати худ самаранокии равиши нав дар пешгирии радкунӣ ва фаъолияти дарозмуддати узви пайвандшударо дар беморон бо ҳассосияти баланд тасдиҳ мекунад.

ХУЛОСАҲО

1. Натиҷаҳои таҳлили омилҳои хавф аҳамияти мувофиқати антигенҳои HLA-ро ҳангоми пайвандсозии гурда дар гурӯҳҳои хавфи зиёддошта, аз он ҷумла заноне, ки ба онҳо қаблан пайвандсозӣ гузаронида шуда буд, занони ҳомиладорӣ зиёддошта ва заноне, ки ба онҳо хун ва маводҳои он гузаронида шудаанд, таъкид мекунад. Бо назардошти ин омилҳо, таҳияи стратегияҳои инфиродии иммуносупрессия ва мониторинг барои беҳтар кардани фаъолияти аллотрансплантатҳо ва коҳиш додани хатари радкунӣ ва рушди антителаҳои махсусӣ донор имконпазир аст. [1–М, 3–М, 4–М, 8–М].

2. Мавҷудияти дараҷаи баланди номувофиқатии HLA (системаи асосии гистомутобиқатӣ) байни донор ва ретсипиент омили асосии хавф барои натиҷаҳои пайванди узв ва бофтаҳо мебошад, дар ин ҳолат аломатҳои иловагии молекулавӣ ба монанди алореактивӣ ва мувофиқат тибқи миқёси PIRCHE-II (Predicted indirectly recognizable HLA epitopes presented by HLA Class II) барои муваффақияти пайвандсозӣ ва фаъолияти дарозмуддати узви пайвандшуда нақши муҳимро мебозанд [2 – М, 11 – М, 6 – М, 7 – М].

3. Номувофиқатӣ дар эпиплетҳо, пораҳои хурди антигенҳо, хатари пайдоиши антителаҳои махсусӣ донор (DSA) ва радкунии антитела-вобаста (ABMR) - ро пас аз пайванди гурда пешгӯӣ мекунад. Ин номувофиқатӣ на танҳо ба зинда мондани узви пайвандшуда таҳдид мекунад, балки ҳамчун нишондиҳандаи оризаҳои эҳтимолии иммунии беморон дар давраи пас аз пайванд хизмат мекунад [1–М, 5 – М, 9 – М, 14–М].

4. Натиҷаҳои ба дастамада аз он шаҳодат медиҳанд, ки истифодаи якҷояи усулҳои таҳлили гистомутобиқатӣ, аз қабилӣ HLA Matchmaker ва баҳодиҳии алореактивӣ бо истифода аз миқёси PIRCHE-II, дар муайян кардани беморони дорои хавфи пасти радкунии трансплантат дар муқоиса бо истифодаи ҳар як усул дар алоҳидагӣ бартарии назаррас доранд [5 – М, 12 – М, 9 – М, 10 – М].

5. Усулҳои таҳияшуда оиди интихоби донор барои занони ҳасоснокии баланддоштаи гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ пешрафти назаррасро дар соҳаи пайвандсозӣ инъикос мекунад ва натиҷаҳои беҳтаршавии бевоситаи пайвандсозии гурдаҳоро таъмин мекунад. Паст шудани нишондиҳандаҳои радкунии гуморалӣ аз 12,0% то 5,0% нишондиҳандаи муҳими самаранокии ин усулҳо мебошад ва аз иқтидори назарраси онҳо барои такмил ва паҳншавии минбаъда дар амалияи клиникӣ шаҳодат медиҳад [1–М, 6 – М, 13 – М, 10 – М].

ТАВСИЯҲО БАРОИ ИСТИФОДАБАРИИ АМАЛИИ НАТИҶАҲО

1. Ҳангоми интихоби донор барои занони ҳасоснокии баланддошта нисбати HLA омилҳои хавфи зерин барои рушди ҳассосият ба назар гирифта шаванд: пайванди қаблӣ гурда, интиқоли хун ва маҳсулоти он, миқдори ҳомилашавиҳо ва таваллуд. Ин омилҳо метавонанд барои муайян кардани донори мувофиқ бо хатари пасттарини инкишофи ҳассосият кӯмак расонанд.

2. Ҳангоми муқоисаи донор ва ретсипиент на танҳо мутобиқати HLA, балки сатҳи алореактивии бемор ва муқоиса тибқи миқёси PIRCHE-II бояд ба

назар гирифта шавад. Ин усулҳо барои беҳтар намудани натиҷаҳои пайвандсозӣ ва кам кардани хатари радкунӣ кӯмак мекунад.

3. Сарбории эпиплет ва шумораи пептидҳои аллогении номувофик, ки аз антигенҳои синфи II-юми HLA-и бемор иборатанд, барои пешгӯии хатари ҳосилшавии DSA ва ABMR роли муҳим доранд. Аз ин рӯ, тавсия дода мешавад, ки номувофиқатии онҳо баҳодиҳи карда шавад ва ҳангоми интихоби донор ба назар гирифта шавад.

4. Истифодаи якҷояи усулҳо ба монанди HLA matchmaker ва PIRCHE-II имкон медиҳад, ки беморони дорои хатари ками радкунӣ дақиқтар муайян карда шаванд. Тавсия дода мешавад, ки ин усулҳо ҳангоми таҳияи протоколҳои интихоби донорҳо дар якҷоягӣ истифода шаванд.

ФЕҲРИСТИ ИНТИШОРОТ ДАР МАВЗУИ ДИССЕРТАТСИЯ

Мақолаҳо дар маҷаллаҳои тақризшаванда

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

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

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

[4-М]. 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. – 2023. - № 1. – С. 98-102.

[5-М]. 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. – 2022. - № 3. - С. 92-97.

Мақолаҳо ва фишурдаи мавод дар маҷмуаҳои конференсияҳо

[6-М]. 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 // XVIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Наука и инновации в медицине. – 2023. – Т.1. – С. 239.

[7-М]. Усмонов И.М. Факторы риска сенсибилизации и анализ корреляции шкал PIRCHE II, HLA MATCHMAKER по несовпадениям антигенов у реципиентов почки [Текст] / И.М. Усмонов, У.А. Достиев, Р.А.

Зокиров // 70 юбилейная научно-практическая конференция с международным участием «Современная медицина: традиции и инновации» ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино – 2022. – Т.1. – С. 124-126.

[8-М]. Усмонов И.М. иммунологический статус у больных с хронической болезнью почек 5 стадии [Текст] / И.М. Усмонов, С.С.Исмоилзода // XIV международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино – 2019. – Т.1. – С. 177.

[9-М]. Усмонов И.М. Профилактика гуморального отторжения у высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии [Текст] / И.М. Усмонов, У.А. Достиев, И.Н. Сафаров // Материалы годичной (72-ой) научно-практической конференции «Новые горизонты в медицинской науке, образовании и практике» с международным участием, посвященной 85-летию ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» – 2024. – Т.1. – С. 178.

[10-М]. 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 годичной (72-ой) научно-практической конференции «Новые горизонты в медицинской науке, образовании и практике» с международным участием, посвященной 85-летию ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» – 2024. – Т.1. – С. 179.

[11-М]. Усмонов И.М. Оптимизация диагностики сенсибилизации у женщин с ХБП 5 стадии перед трансплантацией почки [Текст] / И.М. Усмонов, У.А. Достиев, И.Н. Сафаров // Материалы годичной (72-ой) научно-практической конференции «Новые горизонты в медицинской науке, образовании и практике» с международным участием, посвященной 85-летию ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» – 2024. – Т.1. – С. 179.

[12-М]. 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» (V-годовая), посвящённой 30-летию Конституции Республики Таджикистан – 2024. – Т.1. – С. 130

[13-М]. 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» (V-годовая), посвящённой 30-летию Конституции Республики Таджикистан – 2024. – Т.1. – С. 131.

[14-М]. 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.

НОМГЎЙИ ИХТИСОРАҲО, АЛОМАТҲОИ ШАРТӢ

- ГК**-глюкокортикоидҳо, дар табобати реаксияҳои иммунӣ истифода мешаванд.
- КДН** - кислотаи дезоксирибонуклеинӣ.
- ИФТ** - иммунофенотипикунонӣ.
- МТ** - микротрансфузия, ҳангоми оmodасозии пеш аз ҷарроҳӣ истифода мешавад
- ММИПУваБИ** - Маркази миллии илмӣ пайвандсозии узв ва бофтаҳои инсон.
- АГ** - аллотрансплантати гурда.
- СПК** - суръати полоиши калобачаҳо.
- ПГ** –пайванди гурда.
- БМГ** - бемории музмини гурдаҳо.
- ЭДТА** - кислотаи этилендиаминтетрауксусӣ.
- АВМР** – радкунӣ антителавобаста.
- CD** – гурӯҳҳои тафриқавӣ лейкоцитҳо.
- CDC** – хусусияти ситотоксикӣ ба комплемент вобаста.
- C4d** - ҷузъи 4-уми комплемент.
- CNI** - ингибиторҳои калсиневрин, ки барои паст кардани воқуниши масунияти пас аз пайвандсозии истифода мешаванд.
- CXCR3** - ретсептори хемокинҳо, ки дар ҳаракати ҳучайраҳои иммунӣ ба манбаи илтиҳоб иштирок мекунад.
- DSA** - антителаҳои махсуси донор.
- ELISA** - таҳлили иммуноферментӣ.
- GVHD** – акуламали узви пайвандшуда бар зидди организм, мушкилоте, ки пас аз пайвандсозӣ ба вучуд меояд.
- HLA** - антигенҳои лейкоцитҳои инсон.
- Ig** - иммуноглобулин.
- IL** - интерлейкин.
- KIR** - ретсепторҳо, ки фаъолияти кушандаҳои табииро манъ мекунанд.
- L-SAB** - таҳлили антигенҳои алоҳида дар платформаи Luminex, ки барои муайян кардани хосияти антителаҳо истифода мешаванд.
- МНС** - комплекси асосии гистомутобикати
- MFI** - шиддати миёнаи флуоресцентсия.
- MICA** - пайдарпаии А марбут ба полипептиди синфи I МНС
- NIMA** - антигенҳои модарии ғайриирсӣ
- NF-κB** - омили транскрипсия, ки бо равандҳои илтиҳобӣ ва реаксияи радкунӣ алоқаманд аст.
- PRA** - панели антителоҳои реактивӣ.
- PIRCHE II** - алгоритми пешгӯии эпителиҳои ғайримустақим шинохташавандаи HLA ҳангоми пайвандсозии узвҳо
- SAB** - таҳлили антигенҳои алоҳида.
- Treg** - ҳучайраҳои танзимкунандаи Т, ки дар паст кардани воқуниши иммунӣ иштирок мекунанд.
- Th17** - зергурӯҳи ёрдамчиёни Т-ҳучайраҳо, ки дар равандҳои аутоиммунӣ ва рад кардани узви пайвандшуда иштирок мекунанд

Аннотация

Усмонов Исфандиёр Мухсинджонович

Оптимизация диагностики и профилактики гуморального отторжения у высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии до трансплантации почки

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

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

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

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

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

Область применения: иммунология, трансплантология, хирургия.

Аннотатсия

Усмонов Исфандиёр Мухсинҷонович

Оптимизатсияи таъхис ва пешгирии радкунии гуморалӣ дар занҳои дорои ҳассосияти баланди гирифтори марҳилаи 5-уми бемории музмини гурдаҳо то пайвандсозии гурда

Калидвожаҳо: бемории музмини гурда, пайвандсозии гурда, ради гуморалӣ, ҳассосияти баланд, антигенҳои HLA, алгоритми интиҳоби донор, PIRCHE-II.

Мақсади тадқиқот: Беҳтар кардани натиҷаҳои пайванди гурда дар занони дорои ҳассосияти баланди гирифтори марҳилаи 5-уми БМГ тавассути таъхис ва интиҳоби донори оптималӣ

Методҳо ва таҷҳизот: Объекти тадқиқот 120 нафар занони дорои бемории музмини гурдаҳо марҳилаи 5-ро дар бар мегирифт, ки ба ду гурӯҳ тақсим шуданд: 60 нафар ба гурӯҳи ретроспективӣ (солҳои 2011–2017) ва 60 нафар ба гурӯҳи проспективӣ (солҳои 2018–2021). Барои арзёбии ҳассосиятнокии ва ҳавфи радкунии аз усули скрининги антителҳои HLA (дар платформаи Lumiplex), озмоиши лимфоситотоксикӣ (CDC) ва кросс-матчинг истифода шуд. Таҳлилҳои биохимиявии хун сатҳи электролитҳо, β-липопротеидҳо, сафедаи умумӣ ва санҷишҳои функционалии чигарро дар бар мегирифтанд. Антителҳои пешвучуддоштаи HLA бо истифода аз шиддати миёнаи флуоресценсия (MFI) таҳлил шуданд. Барои табақабандии ҳавф алгоритмҳои HLAMatchmaker ва микёси PIRCHE-II истифода шуданд. Ин усулҳо имкон доданд, ки беморон аз рӯи мувофиқат бо донор гурӯҳбандӣ шаванд. Иловадан инчунин дигаргуниҳои морфологии узви пайвандшуда ва натиҷаҳои клиникаро пас аз 1 ва 5 соли пайвандсозӣ мавриди омузиш қарор додем.

Натиҷаҳо ва навгониҳо: Аввалин маротиба омилҳои асосии ҳавфи баландшавии ҳассосият муайян шуданд, ки онҳо: миқдори ҳомиладоршавӣ, гузаронидани хун ва пайвандсозии қаблӣ мебошанд. Алгоритми интиҳоби донор, ки ба арзёбии мутобиқат дар асоси антигенҳои HLA ва микёси PIRCHE-II асос ёфтааст, басомади ради гуморалиро аз 12% то 5% коҳиш дод. Табақабандии омилҳои ҳавф фаъолияти узвҳои пайвандшударо баъди 5 сол то 92% беҳтар намуд.

Тавсияҳо барои истифода: Алгоритмҳои таҳияшуда барои интиҳоби донор ва усулҳои арзёбии ҳавфи ради гуморалӣ метавонанд дар марказҳои трансплантатсия ва барномаҳои таълимии тиббӣ истифода шаванд.

Соҳаи таъбиқ: пайвандсозӣ, ҷарроҳӣ, иммунология.

Annotation

Usmonov Isfandiyor Mukhsinjonovich

Optimization of diagnosis and prevention of humoral rejection in highly sensitized women with stage 5 CKD before kidney transplantation

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

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

Methods and equipment: The study included 120 women with stage 5 CKD, divided into two groups: 60 patients in a retrospective group (2011–2017) and 60 in a prospective group (2018–2021). Sensitization and rejection risk were assessed using multiplex HLA antibody screening (Luminex), lymphocytotoxic testing (CDC), and cross-matching. Biochemical blood analysis included the evaluation of electrolytes, β -lipoproteins, total protein, and liver function tests. Pre-existing HLA antibodies were analyzed based on their mean fluorescence intensity (MFI). Risk stratification utilized HLAMatchmaker and the PIRCHE-II scale, allowing for classification of patients by donor compatibility. Additional analyses covered morphological changes in the transplant and clinical outcomes at 1 and 5 years post-transplantation.

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

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

Field of application: Immunology, transplantology, surgery.