

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

УДК 617.55-077.43-089

На правах рукописи

УСМОНОВ ИСФАНДИЁР МУХСИНДЖОНОВИЧ

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук по специальности

14.03.09 - Клиническая иммунология, аллергология

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Джураев Мухаммед Наврузович.

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Исмоилзода Саидмахмуд Саидахмад

Душанбе – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень сокращений и условных обозначений.....	4
Введение.....	6
Общая характеристика работы.....	9
ГЛАВА 1. Аллотрансплантация почки и беременность: иммунологические аспекты (обзор литературы)	14
1.1. Влияние беременности на аллосенсибилизацию в дотрансплантационном периоде	14
1.2. Роль аллоиммунизации беременных в выборе донора и иммуносупрессии для аллотрансплантации почки.....	31
1.3. Роль методов иммунологического мониторинга в выявлении аллоиммунизации беременных до и после трансплантации почки.....	33
ГЛАВА 2. Материал и методы исследования.....	43
2.1. Общая характеристика исследуемых групп.....	43
2.2. Иммуносупрессивная стратегия и предоперационная подготовка.....	50
2.3. Методы выявления и лечения острого отторжения трансплантата.....	51
2.4. Методы исследования.....	52
2.4.1. Иммунологические анализы.....	52
2.5. Методы подбора донора к сенсibilизированному реципиенту HLA- генотипирование реципиентов и доноров.....	56
2.6. Методы статистического анализа данных.....	66
ГЛАВА 3. Факторы риска сенсibilизации и анализ корреляции шкал PIRCHE II, HLA MATCHMAKER по несовпадениям антигенов у реципиентов почки.....	67
3.1. Анализ корреляции шкал PIRCHE II и HLA matchmaker по несовпадениям антигенов у реципиентов почки.....	67
3.2. Анализ и выявление факторов риска сенсibilизации шкал PIRCHE II и hla matchmaker по несовпадениям антигенов у реципиентов почки.....	72

ГЛАВА 4. Разработка новых методов подбора оптимального донора и внедрение системы стратификации риска для женщин с высоким уровнем сенсбилизации до трансплантации почки.....	81
4.1. Внедрение способа стратификации риска для высоко-сенсбилизированных женщин с хронической болезнью почек 5 стадии до трансплантации почки.....	81
4.2. Разработка методов подбора оптимального донора для высоко сенсбилизированных женщин с хронической болезнью почек 5 стадии....	90
ГЛАВА 5. Результаты алгоритма подбора оптимального донора и разработанного способа стратификации риска гуморального отторжения у высоко-сенсбилизированных женщин с хронической болезнью почек 5 стадии.....	94
5.1. Анализ динамики уровня предсуществующих антител у высоко сенсбилизированных женщин с хронической болезнью почек 5 стадии при применении алгоритма подбора оптимального донора и разработанного способа стратификации риска гуморального отторжения.....	94
5.2. Анализ частоты и периода развития острого отторжения и потери почечного трансплантата у высоко сенсбилизированных женщин с хронической болезнью почек 5 стадии.....	99
5.3. Сравнение выживаемости у высоко сенсбилизированных женщин с хронической болезнью почек 5 стадии проспективной группы.....	101
ГЛАВА 6. Обзор результатов исследования.....	104
Выводы.....	126
Рекомендации по практическому использованию результатов исследования.....	128
Список литературы.....	129
Публикации по теме диссертации.....	152

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГКС - 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 - острое гуморальное 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 A, 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.

UAM - неприемлемое несоответствие аллоантигенов.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Хроническая болезнь почек 5 стадии представляет собой устойчивое поражение органа, длительностью три месяца или более, вызванное различными этиологическими факторами. Её анатомическая характеристика заключается в процессе замещения нормальных анатомических структур фиброзом, что приводит к нарушению их функции. Классификация ХБП включает в себя пять стадий. Степень тяжести заболевания определяется скоростью клубочковой фильтрации почек (СКФ): стадия 1: нормальная СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м²; стадия 2: СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м²; стадия 3а: 45–59 мл/мин/1,73 м²; стадия 3б: 30–44 мл/мин/1,73 м²; стадия 4: СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м²; стадия 5: патологическое состояние с СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м², соответствующее 5-й стадии ХБП [Хубутия М.Ш., 2020].

Данные литературы указывают на существенную роль гуморального ответа на донорские аллоантигены в развитии дисфункции трансплантата почки и его потере [Зыблева С.В., 2021; Пархоменко И.А., 2022]. Особую важность в этом процессе имеет выработка антител к главному комплексу гистосовместимости (HLA) в ответ на трансплантацию [Batra A., 2023].

Антитела к HLA обнаруживаются у более 30% людей, что говорит о контакте с различными иммунными стимулами. Наличие антител, которые не привязаны к конкретному донору, считается плохим признаком и может увеличивать риск отторжения трансплантата, особенно при наличии таких факторов, как частые переливания крови, беременность и трансплантация органов [Султанов П.К., 2020; Dellepiane S., 2020].

Исследования, проведённые на беременных женщинах с использованием анализа комплемент-зависимой цитотоксичности (CDC), показали, что примерно у 30% женщин вырабатывались антитела к HLA во время беременности. Дополнительные исследования показывают, что от 50% до 75% женщин обнаруживают антитела против HLA во время родов. Частота

выработки этих антител также увеличивается в первом триместре беременности [Bikbov B., 2018].

Ключевым фактором нарушения в иммунологической системе перед трансплантацией является сенсibilизационный фон. Беременность существенно влияет на формирование антител к HLA I и II класса. Риск увеличения донор-специфических антител наиболее высок, когда антитела инициированы в результате беременности, а не в ответ на трансплантационные антигены [Пинчук А.В., 2021].

Количество беременностей существенно влияет на частоту обнаружения антител, как вовремя, так и после беременности. Несмотря на различия в оценках, предполагается, что распространённость обнаруженных антител к HLA удваивается между первой и второй беременностями: в первой беременности она составляет 11–33%, во второй — 22–62% [Rojas, A.M., 2021].

Воздействие количества беременностей (более 4) на распространённость антител к HLA у женщин мало изучено. Фактически, распространённость обнаружения антител к HLA у рожавших женщин будет изменяться в зависимости от количества беременностей и времени после родов. Популяционные исследования кандидатов для трансплантации и доноров крови указывают, что у 24-49% женщин с беременностью в анамнезе обнаруживаются аллоантитела [Metcalfе, A., 2018].

Учитывая вышеизложенное, актуальность данной проблемы подчёркивает необходимость дальнейшего исследования.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Проблема трансплантации почки высоко-сенсibilизированным 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 её 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 РАБОТЫ

Цель исследования. Улучшение результатов трансплантации почки высоко-сенсibilизированным женщинам с ХБП 5 стадии путём диагностики и подбора оптимального донора.

Задачи исследования:

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

Объект исследования. Объектом исследования являлись 120 больных ХБП 5 стадии, женского пола, высокосенсibilизированных 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 сенсibilизации составляла 30 больных.

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

гуморального отторжения у высоко-сенсibilизированных женщин с ХБП 5 стадией.

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

На основе выявленных факторов разработаны инновационные методы подбора оптимального донора для высоко-сенсibilизированных женщин с ХБП 5 стадией. 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 высоко-сенсibilизированных женщин с ХБП 5 стадией. Этот способ основывается на анализе несоответствия нагрузки эпшлета и определении количества несовпадающих аллогенных пептидов, представленных антигенами HLA класса II. Оценка ближайших и средне-отдалённых результатов разработанных методов подбора донора и стратификации риска гуморального отторжения у высоко-сенсibilизированных женщин с ХБП 5 стадией продемонстрировала эффективность новых подходов.

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 сенсibilизации у женщин и подбора приемлемого донора. Интеграция высокой степени несовместимости по HLA, а также учёт аллореактивности и сопоставление по шкале PIRCHE-II в алгоритмы подбора доноров позволяет повысить эффективность трансплантации, учитывая не только основные характеристики HLA, но и дополнительные факторы.

Несоответствие нагрузки эпплета 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 сенсibilизацией 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 сенсibilизации, что может привести к улучшению результатов и снижению риска отторжения.

Положения, выносимые на защиту:

1. К риску появления сенсibilизации к HLA антигенам у высокосенсibilизированных 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 ценность и включить это в алгоритмы подбора донора.

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

3. 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.

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

Степень достоверности результатов. 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 в Национальном научном центре трансплантации органов и тканей. Также успешно интегрированы в образовательный процесс на кафедрах иммунологии и аллергологии Государственного образовательного учреждения "Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан" и на кафедре инновационной хирургии и трансплантологии Государственного образовательного учреждения Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности (с обзором и областью исследований). 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).

Личный вклад соискателя учёной степени в исследования. Диссертант провёл обследование пациентов, заполнил медицинскую документацию и разработал индивидуальные формы для каждого пациента. Кроме того, он активно участвовал в процессе лечения, в работе над новыми методами

иммуносупрессии и лично выполнил статистическую обработку и анализ полученных результатов. Самостоятельно провёл поиск и анализ информации из российской и зарубежной литературы с целью оценки актуальности темы, выявления проблемных вопросов и определения путей их решения.

Апробация и реализация результатов исследования. Результаты работы были представлены на нескольких мероприятиях, включая 69-ю ежегодную международную конференцию ТГМУ (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.

Публикации по теме диссертации. Полученные результаты диссертации представлены в восьми научных публикациях, включая статьи, размещённые в журналах, рекомендованных для опубликования Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан и Высшей Аттестационной Комиссией Российской Федерации.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 155 страницах компьютерного набора (шрифт Times New Roman, 14, интервал-1,5), 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.

ГЛАВА 1. Аллотрансплантация почки и беременность: иммунологические аспекты (обзор литературы)

1.1. Влияние беременности на аллосенсибилизацию в дотрансплантационном периоде

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

У женщин, перенесших многоплодную беременность, развиваются анти-HLA-антитела, направленные против антигенов отцовского происхождения, что исключает их возможность быть потенциальными донорами или реципиентами крови [16,101]. Распространённость HLA-антител увеличивается с увеличением числа беременностей и рождений. Прямая сенсибилизация матери против партнёра и ребёнка делает их неподходящими потенциальными донорами для матери. Аналогичным образом, исследования показывают, что пациенткам женского пола, принимающим аллотрансплантаты почек от своих мужей или детей, характерны более высокие показатели отторжения трансплантатов [18,21,69].

Несомненно, беременность является наиболее частым случаем аллоиммунизации [19]. Частота этого события и его потенциальные клинические последствия были впервые продемонстрированы Дж. Ван Рудом и его коллегами

в 1950-х годах при изучении реакций на переливание крови у женщин в послеродовом периоде [15]. Эти исследования были первыми, которые выявили присутствие фактора, который позже был определён как антитела, в сыворотке крови рожавших женщин, что может опосредовать агглютинацию переливаемых донорских клеток [14]. Цитотоксическая способность этого анти-HLA-антитела позже была использована *in vitro* для определения распространённости аллоиммунизации беременных [13,102,150].

Беременность распознается как спонтанно приобретённое состояние иммунологической толерантности матери к своему полуаллогенному плоду, но это основная причина аллосенсибилизации у кандидатов на трансплантацию органов. Эта сенсибилизация, оцениваемая по наличию анти-HLA IgG, способствует гендерному неравенству в доступе к трансплантации и увеличивает риск отторжения и потери трансплантата [18, 24].

Акцент на Т-клетках как главном медиаторе отторжения аллотрансплантата и на толерантности к Т-клеткам как средстве достижения толерантности к трансплантации совпадает с акцентом на ограничении количества Т-клеток при беременности. Клинические исследования при трансплантации солидных органов, обусловленные простотой количественного определения HLA-специфических антител и трудностью оценки HLA-специфических Т-клеточных ответов, показали, что беременность является высокочувствительным событием, которое приводит к выработке у плода реактивных анти-HLA антител, а наличие этих антител ограничивает доступ к трансплантации и повышает риск отторжения трансплантата [22,35,164].

Антитела против HLA вырабатываются в течение первого триместра беременности и увеличиваются в титре в течение гестационного периода и при многоплодной беременности. Во время послеродовой фазы уровни антител повышаются в первые 90 дней и постепенно исчезают у 50% женщин после родов в течение 1-2 лет. Титры антител к HLA после трансплантации почки повышаются более значительно у пациенток, у которых были предыдущие беременности, чем у тех, кто ранее получал трансплантацию или трансфузию,

что указывает на наличие устойчивых В-клеток памяти, индуцированных беременностью. Примечательно, что, хотя количество аллоантител, индуцированных беременностью, со временем может уменьшаться, аллореактивные Т- и В-клетки памяти могут сохраняться [43,58].

Антитела к HLA и В-клетки памяти, индуцированные полуаллогенной беременностью, играют ключевую роль до и после трансплантации, особенно у многоплодных женщин. Исторически титры антител к HLA измерялись методом панельно-реактивных антител (PRA) с помощью комплемент-зависимого анализа цитотоксичности; однако основным ограничением этого метода является его непоследовательность и отсутствие специфичности к HLA [23,64].

Объединённая сеть по совместному использованию органов внедрила измерение сенсбилизации с использованием отдельных шариков, покрытых HLA-покрытием, - анализ, который точно идентифицирует специфические мишени для HLA-антигена. Компьютерный алгоритм генерирует рассчитанный PRA (сPRA) в соответствии с частотами HLA, полученными от популяции доноров, с целью предоставления неизменно точных результатов о степени сенсбилизации кандидатов на трансплантацию и шансах высокочувствительного кандидата найти совместимого донора органов. Около 30% беременных женщин сенсбилизированы при измерении с помощью анализа комплемент-зависимой цитотоксичности, тогда как было обнаружено, что 50-75% женщин сенсбилизированы во время беременности при использовании анализа на одну гранулу HLA [8,63].

Кроме того, ретроспективный анализ списка ожидания реестра Объединённой сети по обмену органами показал, что лица с сPRA >98% были на ~ 60% больше представлены женщинами. В совокупности эти данные свидетельствуют о пагубном влиянии беременности на женщин, нуждающихся в трансплантации, и о несоответствии, которое это создаёт для определения подходящего донорского органа и успешного прохождения курса после трансплантации [52,70,140].

Трансплантация почки от живого донора имеет лучшие результаты по сравнению с трансплантацией почки от умерших доноров. Тем не менее, на 30% меньше женщин получили трансплантацию почки от живого донора по сравнению с мужчинами, несмотря на сопоставимые направления. Беременность была определена как основной фактор этого неравенства, поскольку женщины после родов все чаще были несовместимы со своим супругом и потомством по сравнению с мужчинами [41].

Кроме того, роженицы подвергаются более высокому риску чувствительности к неродственным донорам, разделяющим аллель партнёра или потомства. Детскоспецифическая сенсibilизация, измеренная с помощью анализа с использованием одной гранулы HLA, была обнаружена в локусах HLA-A / B / C / DR у 28-38% из 301 проанализированной многоплодной женщины, при этом детскоспецифические локусы HLA-B были наиболее сенсibilизирующими, за ними следовали HLA-A > HLA-DRB1 > HLA-C [29].

Кроме того, путём количественной оценки несоответствия матери и ребёнка по количеству несовпадающих эплетов HLA, где эплет определяется как кластер аминокислот, представляющих наименьшую функциональную единицу структурных эпитопов молекулы HLA, на которую нацелены рецепторы В-клеток и антитела, частота специфичной для ребёнка сенсibilизации увеличивалась при наличии ≥ 20 несовпадающих эплетов. Эти наблюдения напоминают о несоответствии нагрузки на эплет донора органа и реципиента, предсказывающем выработку хозяином *de novo* антител к HLA и снижение выживаемости трансплантата, и, таким образом, подчёркивают пагубные последствия гуморальной сенсibilизации, вызванной беременностью [75,198].

В отличие от многочисленных доказательств того, что специфические для плода В-клеточные реакции индуцируются во время беременности, и барьера, который они создают для трансплантации, влияние индуцированных беременностью эффекторных Т-клеточных реакций на последующую трансплантацию более неясно. В частности, хотя ясно, что материнские Т-клетки приобретают толерантность к полуаллогенному плоду, неясно, распространяется

ли эта толерантность Т-клеток на последующие аллотрансплантаты органов, разделяющие антигены с плодом. Ранние наблюдения за тем, что стволовые клетки, полученные от плода, могут сохраняться в небольшом количестве в кровотоке матери в течение 27 лет, как явление, называемое периферическим микрохимеризмом плода, выдвинули гипотезу о том, что этот микрохимеризм опосредует долгосрочную специфическую для плода переносимость у матерей и способствует принятию трансплантатов у их потомства. Однако в нескольких исследованиях, проверяющих корреляцию между родством донора / реципиента и судьбой аллотрансплантата, сообщалось о сопоставимых результатах между группами, получавшими трансплантаты от потомства, и группами, не имевшими потомства [116,167].

Недавний ретроспективный анализ, проведённый с использованием базы данных Сети по закупке органов и трансплантации живых доноров для трансплантации печени, показал, что выживаемость 1-, 5- и 10-летних аллотрансплантатов и пациенток была ниже среди матерей, получивших орган от своего потомства, по сравнению с неродственными живыми донорами. Основным предостережением таких исследований является потенциальный эффект сенсibilизированных к беременности В-клеток, способствующий отторжению, даже когда количество антител, индуцированных беременностью, уменьшилось; в результате вклад праймированных к беременности Т-клеток, либо способствующих отторжению, либо прото-толерогенных, может быть скрыт. Действительно, сообщили, что у женщин с предыдущими беременностями, получивших почки от своего мужа, неизменно наблюдался более высокий уровень антителоопосредованного отторжения по сравнению с женщинами с предыдущими беременностями, получившими почки от других живых или умерших доноров [11, 106].

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

клеточную цитотоксичность. Когда анализы IL-4 и IFN γ ELISPOT использовались для количественной оценки ответов PBMC небеременных и беременных женщин на отцовские или объединённые аллоантигены, сообщили, что беременность не приводила к увеличению ответов IL-4 или IFN γ , специфичных для отца. Кроме того, удаление Tregs привело к неспецифическому увеличению ответов IFN γ и специфичному для отца увеличению продукции IL-4. В совокупности их исследование показало отсутствие специфичной для беременности сенсibilизации T-клеток, а также указывало на послеродовые Tregs, контролируемые специфичные для плода ответы IL-4 и в целом контролируемые ответы IFN γ . Примечательно, что при самопроизвольных преждевременных родах, преэклампсии и повторяющихся самопроизвольных выкидышах наблюдалось снижение частоты циркулирующих FoxP3⁺ Tregs по сравнению со здоровыми беременностями, что указывает на более системный эффект Tregs [66,131].

Tregs, индуцированные беременностью, имеют решающее значение для стимулирования как первичной, так и вторичной беременности путём подавления пролиферации T-клеток и продукции цитокинов не только во вторичных лимфоидных органах, но и в плаценте. Экспансия Tregs в децидуальной ткани была стимулирована для локального подавления специфичных для плода реакций. Примечательно, что на границе раздела мать–плод были идентифицированы три различные популяции Treg: CD25^{hi}FOXP3⁺, PD1^{hi}FOXP3⁻IL-10⁺ и TIGIT⁺FOXP3^{dim} Tregs. Децидуальные CD25^{hi}FOXP3⁺ Tregs были способны подавлять пролиферацию и продукцию IFN γ и TNF α CD4⁺ и эффекторными CD8⁺ T-клетками *in vitro*, тогда как децидуальные PD1^{hi} Tregs и TIGIT⁺ Tregs ингибировали CD4⁺, но не эффекторные CD8⁺ T-клетки. Однако, являются ли Treg, индуцированные беременностью, наиболее эффективными в децидуале или они также могут доминирующе подавлять T-клеточные реакции на соответствующие потомству аллотрансплантаты во вторичных лимфоидных органах, в настоящее время неизвестно [87,124,182].

Сообщалось, что ответы Т-клеток CD8⁺ на минорные антигены, специфичные для плода, развиваются более последовательно во время беременности по сравнению с ответами Т-клеток CD4⁺ проанализировали фетально-специфичные CD8⁺ цитотоксические реакции с использованием мультимеров МНС-пептидных декстрамеров, несущих HY-иммунодоминантный пептид, у женщин, беременных плодом мужского пола. Эти CD8⁺ Т-клетки размножались во время беременности и сохранялись в послеродовом периоде у 50-62% беременных женщин. Более того, специфичные для плода CD8⁺ Т-клетки сохранили свою способность пролиферировать, секретировать IFN γ и лизировать клетки-мишени. Эти наблюдения подтвердили предыдущие исследования и предположили, что специфичные для плода CD8⁺ Т-клетки размножаются во время беременности и сохраняются после родов. Заманчиво предположить, что сохранение CD8 у плода⁺ Т-клеточные реакции во время беременности, особенно в децидуале, возможно, были эволюционно отобраны для обеспечения развития защитного иммунитета развивающегося плода против вирусных инфекций, учитывая, что плод гаплоидентичен матери, и, таким образом, материнские HLA-ограниченные CD8⁺ ответы распознают инфицированные вирусом клетки плода [28,74,157]. Действительно, наблюдения о том, что децидуальная ткань содержит более высокий процент Т-клеток CD8⁺ и более низкий процент Т-клеток CD4⁺ по сравнению с периферической кровью, согласуются с этой возможностью [81].

Потенциально разные судьбы подгрупп специфичных для плода Т-клеток вместе с небольшим количеством исследований, изучающих специфические для плода Т-клеточные реакции в расширенном послеродовом периоде, затрудняют окончательный вывод о том, являются ли праймированные для беременности Т-клетки функционально толерантными или сенсibilизированными к фетальным антигенам, представленным в контексте трансплантации солидного органа. Количественная оценка специфичных для плода Т-клеточных ответов *ex vivo* технически сложна и осложняется повышенной частотой Tregs, индуцированных беременностью. Кроме того, наблюдения *ex vivo* не обязательно могут

предсказывать, как эти клетки будут вести себя *in vivo* после трансплантации органов, разделяющих антигены HLA с плодом [114,138,204].

Исследования *In vivo* у послеродовых реципиентов предполагают, что худшие исходы осложняются гуморальной сенсбилизацией, вызванной беременностью. В результате принципиальные исследования, проведенные на мышинных моделях, имеют решающее значение для освещения функции специфичных для плода Т-клеток при повторном контакте с подобранными для плода антигенами в условиях беременности с последующей трансплантацией солидных органов [156,158].

Идентификация Т-клеток, реагирующих с плодом, у беременных мышей основывалась либо на переносе индикаторной популяции TCR-Tg Т-клеток, специфичных к антигену отцовского происхождения, либо на использовании мультимеров флуоресцентного пептида: МНС. Мультимеры представляют собой пептид, полученный из модельного антигена, такого как мембраносвязанный овальбумин (mOVA), конститутивно экспрессируемый спаривающимся самцом и присутствующий в семенной жидкости и некоторых или всех продуктах зачатия. Во время беременности mOVA экспрессируется в плацентарном и эндovasкулярном трофобластах с доступом к децидуальной оболочке и материнским спиральным артериолам соответственно и, таким образом, к иммунной системе беременной матери [61,141].

Первоначальное взаимодействие с отцовскими антигенами происходит при контакте с семенной жидкостью, и как CD4+, так и CD8+ Т-клетки, реагирующие на яйцеклетки, были обнаружены в парааортальных лимфатических узлах, когда TCR-Tg Т-клетки были перенесены самкам-хозяевам сразу после коитуса с экспрессирующим mOVA самцом. Используя химерных мышей с костным мозгом, у которых только гемопоэтические или только негемопоэтические клетки могли представлять яйцеклеток, было показано, что презентация семенного антигена происходила опосредованно в женских гемопоэтических клетках. Во время беременности распознавание плацентарного антигена начинается примерно с E10.5, и презентация отцовских

антигенов материнскими APC также происходит системно во вторичных лимфоидных органах в дополнение к парааортальным лимфатическим узлам. Презентация фетального антигена увеличивается в течение беременности, при этом некоторая презентация сохраняется до 3 недель после родов [9,27].

Анализ эндогенных CD4⁺ T-клеток, реактивных к модельному антигену 2W, экспрессируемому concepti, показал, что беременность может вызывать состояние анергии у TCONV, реактивных к отцовской линии, характеризующихся высокой экспрессией поверхностных рецепторов FR4 и CD73 и более низкой продукцией IL-2 при рестимуляции [Kalekar et al., 2016]. Важно отметить, что подмножество этих анергических Tconv, содержащихся в популяции нейропилина-1⁺, дифференцировалось в индуцированные Treg (iTreg), которые могут подавлять воспаление, вызванное анергическими Tconv, активизирующимися в период T-клеточной лимфопении [Kalekar et al., 2016]. Считается, что как анергические Tconv, так и Treg важны для поддержания толерантности плода, поскольку известно, что истощение Treg или блокада негативных регуляторов активации T-клеток, экспрессируемых как эффекторными Tconv, так и Treg, такими как PD-1, ускоряют гибель плода, важны ли эти сигналы в подмножествах Treg или не Treg не имеет значения [57,91,127].

Важно отметить, что ранее существовавшие T-клетки памяти не вызывают потери плода при антиген-позитивной беременности, несмотря на их относительную устойчивость к подавлению Treg, уменьшенную зависимость активации от ко-стимуляции и способность проникать в ткани-мишени в отсутствие вторичного примирования лимфоидных органов. Было показано, что OVA-реактивные T-клетки памяти, полученные в результате иммунизации OVA плюс адьювант, предотвращали попадание в децидуальную оболочку из-за эпигенетического подавления CXCL9, CXCL10 и CCL5 в децидуальных стромальных клетках, что позволяет предположить механизм сохранения полуаллогенного плода. [30,72,104]

Tregs необходимы для имплантации на ранних сроках беременности после аллогенного спаривания, но не для поддержания беременности на поздних сроках. Используя модель беременности, в которой зачатие экспрессирует отцовский антиген 2W, Pou и др. обнаружено преимущественное распространение 2W-реактивных Treg по сравнению с Tconv, что приводит к >60% Treg 2W-реактивных CD4 + T-клеток к концу беременности. Эти Tregs, увеличившиеся во время первичной беременности из Tregs тимуса и iTregs, сохранялись после родов и быстро восстанавливались во время вторичной беременности. Действительно, важность iTregs для толерантности плода была подтверждена на самках мышей, у которых отсутствует элемент-энхансер FoxP3 CNS1, необходимый регион для дифференцировки iTregs. У этих мышей наблюдалась более высокая скорость резорбции плода при скрещивании с аллогенными самцами по сравнению с сингенными самцами. Кроме того, инфицирование *Listeria monocytogenes* во время беременности, которое вызывает воспаление, снижает соотношение Treg: Tconv, специфичное для отца, уменьшает подавление Treg, а также вызывает потерю плода после аллогенного спаривания. Это можно было бы предотвратить, если бы проникновение эффекторных T-клеток в плаценту блокировалось антителом против CXCR3. Эта потеря толерантности плода во время воспаления аналогична отмене толерантности к трансплантации, которую мы наблюдали у реципиентов аллотрансплантатов сердца, инфицированных *L. monocytogenes*, после установления толерантности к трансплантации сердца [39,76,93].

Механизмы, с помощью которых антигены в сперме или выделяемые из плаценты антигены могут преобразовывать Tconv в iTreg, ещё предстоит полностью понять. Сперма, как известно, содержит высокие уровни TGF β , цитокина, которые в синергизме с Ил-2 могут способствовать дифференцировке iTreg. Недавнее исследование предполагает, что сигналы TLR4 важны в непосредственном посткоитальном периоде для расширения Tregs, наблюдение, которое может объяснить, почему у женщин, лишённых TLR4, были ухудшены репродуктивные результаты после аллогенного спаривания. Интересно, что

аллореактивные Tregs потенциально могут возникать задолго до спаривания после внутриутробного контакта с материнской тканью, который может вызвать аллогенный микрохимеризм у потомства, и длительного воздействия ненаследственных материнских антигенов (NIMA). Последующее спаривание потомства женского пола с аллогенными самцами, у которых общие детерминанты с NIMA, ещё больше расширяет эти Treg, что обеспечивает более устойчивую переносимость плода по сравнению с потомством, не подвергавшимся воздействию NIMA. Повышенная экспансия NIMA-реактивного Treg во время беременности может привести к устойчивости плода к вызванной инфекцией потере и улучшению репродуктивной пригодности [73,79,].

Механизмы, с помощью которых Tregs предотвращают гибель плода, изучены недостаточно. Вероятно, определенную роль играет подавление Tconv антигензависимым образом, о чем свидетельствует частичная потеря 2W+, но не 2W- concerti у самок мышей, содержащих 2W-реактивные Th1-клетки памяти, которые не способны преобразовываться в Treg во время последующей беременности. Одним из механизмов подавления Treg, который может играть определенную роль при беременности, является его способность индуцировать индоламин 2,3-диоксигеназу (IDO) в дендритных клетках [19,68].

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

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

Наконец, Treg могут также предотвращать гибель плода независимым от T-клеток способом посредством контроля воспаления, поскольку истощение

Treg вызывает значительное воспаление и гибель плода, аналогично тому, что наблюдается после инъекции ЛПС. Это наблюдение напоминает потерю толерантности к трансплантации сердца у мышей с высокими уровнями циркулирующего IFN β и IL-6 [49,104].

Полуаллогенная беременность повышает чувствительность специфичных для плода В-клеточных реакций. Изменения в лимфопоэзе -клеток происходят во время беременности и были продемонстрированы на мышах и людях. Муцио и др. (2014) сообщили, что количество незрелых В-клеток ниже, а зрелых В-клеток больше в костном мозге на поздней стадии беременности. Биллингтон и его коллеги продемонстрировали, что беременность у мышей индуцировала антиотцовские аллоантитела у некоторых штаммов мышей-репондеров, которые могли быть выделены из плаценты и обнаружены у плода. Важно отметить, что антитела, специфичные для отца, увеличивались в течение последних 3 дней беременности и достигали максимального уровня примерно через 1 неделю после родов, в то время как при вторичных беременностях реакция антител наблюдалась между 9 и 10 днями беременности, что согласуется с реакцией отзыва [71,104].

Хотя только ограниченный набор штаммов мышей-репондеров вырабатывал антиотцовские антитела и только после многоплодной беременности, примечательно, что анализы агглютинации или гемадсорбции, используемые для выявления антител, были относительно нечувствительными и могли выявлять антитела только с высоким титром. Кроме того, обнаружению антиотцовских антител препятствовало отсутствие у них комплемент-зависимой цитолитической активности, что исключало использование гемолитических анализов [92,105].

Недавно, использовали мышиную модель полуаллогенной беременности, которая включала 2W1S-OVA в качестве модельного отцовского антигена, чтобы показать, что 2W-специфичные Т-клеточные ответы переносимы, тогда как ответы В-клеток одновременно выявляются во время аллогенной беременности. Специфичные для плода CD4⁺ Tconv расширились и развили

фенотип истощения/анергии с усиленной регуляцией FR4, CD73 и PD-1, а способность специфичных для плода CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток продуцировать IFN γ была подавлена уже на 45-й день после родов. Важно отметить, что наблюдалось преимущественное распространение 2W-специфичных FoxP3⁺Tregs по сравнению с Tconv, и эти Tregs демонстрировали значительное увеличение экспрессии CTLA-4 и CD73. Интересно, что плодоспецифические антитела были обнаружены во время родов и ещё более увеличились в течение первой недели после родов у большинства матерей, родивших впервые, и оставались повышенными впоследствии; у всех матерей плодоспецифические антитела выработались к 7 дню после родов при вторичной беременности. Таким образом, беременность у мышей повторяет гуморальные сенсibiliзирующие эффекты, наблюдаемые при беременности у человека, с оговоркой, что специфический для плода ответ антител был значительно снижен по сравнению с кожной сенсibiliзацией. Специфичные для плода антитела вырабатывались независимо от реакции зародышевого центра, но, тем не менее, блокировались CTLA-4Ig, вводимым начиная с последней недели беременности. Эти наблюдения позволяют предположить, что реакция IgG против плода является Т-клеточной, но не зависит от зародышевого центра, что поднимает несколько вопросов, включая аффинность и специфические антигенные мишени антител, сигналы, подаваемые Т-клетками для выработки антиотцовских антител, и как такие Т-клетки-хелперы могут развиваться на фоне толерантности Т-клеток к полуаллогенному плоду [131,144].

Исследования, проведённые на беременных женщинах с использованием анализа комплемент-зависимой цитотоксичности (CDC), показали, что примерно у 30% женщин вырабатывались антитела к HLA во время беременности. Исследования также показывают, что от 50% до 75% женщин имеют обнаружимые антитела против HLA во время родов [11]. Кроме того, исследования свидетельствуют о том, что у многих женщин это антитело вырабатывается в первом триместре, и его частота увеличивается с течением беременности [2, 12,139].

Однако исследования, которые раскрывают естественную историю этих антител после беременности, ограничены [10]. Исследования, которые оценивают первый послеродовой год, предполагают, что частота обнаружения у женщин антител увеличивается в течение 90 дней после родов, но затем снижается в течение следующих 1-2 лет [1,5,83]. Самое продолжительное исследование, в котором последовательно опрашивались женщины в течение 2 лет после родов, показывает, что антитела к HLA исчезают примерно у 50% женщин [4,6].

Эти исследования подтверждают, что частота обнаружения антител значительно снижается всего за несколько лет беременности [9]. Однако другие эпидемиологические данные показывают, что эти антитела могут снижаться в течение намного более длительного времени (например, десятилетий) [1,17].

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

Влияние большого количества беременностей на распространённость антител к HLA у женщин не было изучено [39]. Фактически, распространённость обнаружения антител к HLA у женщин после рождения будет различаться в зависимости от количества беременностей и времени после родов [24,77]. Исследования среди кандидатов на трансплантацию и доноров крови показывают, что у 24-49% женщин, имеющих в анамнезе беременность, обнаруживаются аллоантитела [25,34]. Несмотря на различия в методологии измерения и популяционных группах, общие данные указывают на то, что аллоиммунизация беременных является очень распространённым явлением [37,38,82]. Большинство исследований по аллоиммунизации беременных были направлены на выявление антител к HLA, измерение уровня этих антител и недооценку распространённости аллоиммунизации беременных [3,39].

Беременность также приводит к активации материнских Т-клеток и влияет на другие типы иммунных подмножеств [44,33]. Масштаб и характер этих иммунологических изменений хорошо продемонстрированы в недавнем исследовании, в котором было проведено многомерное иммунное профилирование беременных женщин с использованием массовой цитометрии [2,32,184]. Однако остаётся неизвестным, какие из этих изменений вызваны аллоиммунизацией, а какие происходят из-за других антиген-неспецифических механизмов [31].

Усилия по идентификации аллоиммунизированных индивидуумов с использованием только аллоантитела недооценены [45]. Женщины более часто попадают в список ожидающих органы с уровнем cPRA > 0 по сравнению с мужчинами [46]. Разница в cPRA между полами приводит к увеличению времени ожидания у женщин [47]. Беременность способствует увеличению сенсibilизации среди женщин [49]. Исследования показывают, что женщины составляют более 60% реципиентов почечного трансплантата с cPRA \geq 98% [3,48]. Беременность является причиной сенсibilизации у 47% всех реципиентов [49, 51].

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

Неясно, это происходит из-за более высокой нагрузки антителами к ограниченному числу общих специфичностей HLA или из-за истинного расширения нагрузки антител за пределы отцовской специфичности HLA [54].

Последнее объяснение может иметь место, если беременность приводит к появлению антител, специфичных к эпитопам, которые являются общими для нескольких специфичностей HLA [55,174].

Первое объяснение также возможно с учётом степени и продолжительности воздействия аллоантигена во время беременности [56,60]

В целом, эти данные показывают доминирующий вклад беременности в сенсibilизацию среди женщин с точки зрения как частоты, так и величины. [100,119]

Помимо создания барьера к аллотрансплантации почек, аллоиммунизация беременных может увеличить частоту отторжения и снизить выживаемость трансплантата после трансплантации [88]. Это происходит из-за ответов Т-клеток памяти или повышенной выработки антител против HLA из уже существующих материнских плазматических клеток. [78,85]

Профилирование уровней антител против HLA до и после трансплантации предполагает, что специфичность, вызванная беременностью, может увеличиваться быстрее, чем специфичность, индуцированная предыдущей трансплантацией или переливанием крови. [36,98]

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

Это также может объяснить повышенную скорость потери трансплантата, связанную с увеличением числа беременностей. [90,95,113]

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

В то время как опыт живой пересадки донорской почки на сегодняшний день, следовательно, предполагает значительное влияние беременности на аллоиммунизацию, важно признать, что крупнейшие, наиболее репрезентативные исследования с использованием данных OPTN не могут напрямую рассматривать влияние беременности на исход трансплантата или оценивать иммунологические механизмы потери трансплантата. Таким образом,

лучшие доказательства на сегодняшний день не предполагают, что аллоиммунизация беременных является основным фактором ранней или промежуточной потери трансплантата [115,118].

Однако тонкие, но потенциально эффективные аллоиммунизационные эффекты беременных лучше всего могут быть выявлены в будущих исследованиях с использованием более детализированных наборов данных, в которых можно адекватно оценить эпизоды отторжения и потенциальный риск [120,122,126].

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

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

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

Исследования на животных последовательно указывают на то, что количество пулов иммунных материнских частично заполняется Т-клетками, сталкивающимися с антигеном, который, возможно, не представляет значительной угрозы для трансплантата [111].

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

Поэтому мы не знаем, существуют ли эти предполагаемые «безопасные» Т-клетки у рожавших женщин. Более того, мы не знаем, действительно ли эти популяции материнских Т-клеток с специфичностью для плода «безопасны»; это предположение основано на наших текущих знаниях о биологии регуляторных и анергических Т-клеток.

У нас также отсутствуют важные данные о том, как эти регуляторные или дисфункциональные популяции Т-лимфоцитов реагируют на фармакологическую иммуносупрессию. Наконец, эти анергические, дисфункциональные или регуляторные Т-клетки, вероятно, сосуществуют с Т-клетками памяти, которые имеют повышенную способность запоминать. Доля репертуара Т-клеток рожавшей женщины, способных разрушать трансплантат, по сравнению с нереактивными или даже защитными Т-клетками, остаётся критическим вопросом в этой области [132,203]. Поэтому мы не знаем, существуют ли эти предполагаемые «безвредные» Т-клетки у рожавших женщин.

Пока эти пробелы в знаниях не будут заполнены, трудно рекомендовать какие-либо существенные изменения в клинической практике. Тем не менее, на основании имеющихся исследований разумно заключить, что иммунологическая

основа для исключения женщин без обнаруживаемых анти-HLA антител, которые имеют HLA-специфичность с предыдущей беременностью, невелика. Более того, существует достаточно доказательств, чтобы рассматривать рожавших женщин с 0% PRA как группу низкого иммунологического риска [133,134].

Это может облегчить включение большего числа женщин в испытания новых протоколов иммуносупрессивной терапии и расширить их доступ к новым иммуносупрессивным средствам. Вторая тема, которая вытекает из этих данных, заключается в том, что влияние аллоиммунизации В-клеток, возможно, исторически недооценивалось у рожавших женщин. Хотя технология SAB Lumineх повысила чувствительность обнаружения антител к HLA, в нескольких исследованиях изучалась судьба низкоуровневых антител или их влияние на исход после трансплантации. Присутствие анти-HLA-антител даже на низком уровне убедительно свидетельствует о наличии долгоживущих плазматических клеток или В-клеток памяти в репертуаре материм [136,145,195].

Важно отметить, что исследования, использующие статистическую мощность набора данных OPTN, не могут рассматривать потенциальное влияние низкоуровневых антител, поскольку сообщается только о высокоуровневых антителах, которые генерируются на неприемлемые антигены. Несмотря на то, что данных в этой области мало, немногочисленные на сегодняшний день исследования предполагают, что может произойти образование антител во время последующей трансплантации и может появиться резистентность к иммуносупрессии. Учитывая, что образование антител в настоящее время непредсказуемо, а доступная иммуносупрессия относительно неэффективна для контроля плазматических клеток и В-клеток памяти, у женщин с индуцированными беременностью анти-HLA-антителами, возможно, следует рекомендовать дожидаться трансплантации с органами, которые не имеют этих специфических свойств [143,148].

Недавнее нововведение, которое может обеспечить такую степень избирательности донора при сохранении доступа к трансплантату, — это

перекрёстный обмен почками. Дополнительные исследования, в которых тщательно изучаются отдалённые результаты трансплантата и кинетика DSA у женщин с низким уровнем DSA перед трансплантацией, будут очень полезны для этой практики [151,162,170].

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

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

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

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

В течение последних 10 лет внедрение технологии, основанной на одном антигенном шарике на основе Luminex (L-SAB), в которой используются рекомбинантные отдельные молекулы HLA, позволяет обнаруживать и характеризовать антитела к HLA с большей чувствительностью, чем при использовании методов CDC и ELISA. Недостаток, связанный с этим методом, заключается в том, что интерпретация результатов требует значительных усилий и требует обширного опыта в диагностике антител HLA [108,180,185].

Разработка эффективных иммуносупрессоров в 1980-х и 1990-х годах и их эффективное использование для контроля ответа аллоиммунитета к Т-клеткам привели к поразительному снижению числа серьёзных острых отторжений, опосредованных Т-клетками. Одновременно были выявлены недостатки в контроле антитело-опосредованного отторжения. Недавние исследования показывают, что более 60% поздних потерь почечного трансплантата в настоящее время связаны с гуморальным отторжением, опосредованным антителами [165,169].

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

Хорошо известно, что раннее и позднее повреждения могут привести к хроническому отторжению, скорее всего потому, что структура эндотелия уже повреждена, а новые антигенные эпитопы, включая аутоантигены, экспрессируются на поверхности трансплантированной ткани. На более поздних стадиях после трансплантации недостаточная иммуносупрессия может поддерживать развитие *de novo* DSA и аутоантител против этих антигенных структур и приводить к повреждению трансплантированного органа [92,194,197].

Специфичность HLA, в отношении которой выявляются антитела, определяется, как недопустимое несоответствие антигена к HLA, при этом потенциальные доноры почек исключаются во время процесса забора органов, когда у них имеется несоответствие антигена HLA, против которого сенсibilизируется потенциальный реципиент [95,90,186].

С 1960-х годов метод комплемент-зависимой лимфоцитотоксичности (CDC) является классическим методом выявления антител к HLA в сыворотке пациентов. Этот метод использовался для скрининга антител, а также для обнаружения перекрёстного совпадения, и после его введения, сверхострые

отторжения стали редким явлением. Тем не менее, поскольку у сенсibilизированных реципиентов ускоренные формы опосредованных антителами острых отторжений все ещё встречаются, CDC подвергали критике за неспособность обнаружить все клинически значимые антитела [171,175].

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

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

Существуют дополнительные комплекты Luminex для выявления антител не-HLA, такие как антитела к основной цепи комплекса I гистосовместимости класса A (MICA) и человеческие нейтрофильные антитела. Также имеются наборы, в которых вместо молекул рекомбинантного HLA используются аффинно-очищенные объединённые молекулы человеческого HLA, полученные из различных клеточных линий. Однако технология L-SAB, в которой каждая популяция гранул покрыта молекулой, представляющей антиген HLA, остаётся эффективным методом для анализа клонированных аллельных антигенов HLA класса I и гетеродимерных антигенов HLA класса II. [2,123]

В соответствии с недавно опубликованными согласованными рекомендациями по тестированию антител к HLA при трансплантации органов,

определение UAM в предтрансплантационном периоде должно быть частью процедуры по забору органов [42].

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

С введением этих более чувствительных анализов антител в настоящее время остаётся неясным, какой тест антител на каком уровне чувствительности следует использовать для определения UAM. Донор-специфические IgG-HLA-антитела, обнаруженные методом CDC, считаются противопоказанием к трансплантации, тогда как считается, что DSA, обнаруженный в других анализах, представляет собой разную степень риска [180, 183].

Существуют данные, что ранее существовавшие DSA, определенные методом L-SAB, связаны с повышенным риском отторжения [181]. Антитела, которые остаются незамеченными в методиках CDC и ELISA, могут быть обнаружены чувствительной методикой L-SAB [112,128].

В недавнем анализе 118 пациентов с потерей почечного трансплантата в течение первых 3 лет после трансплантации, у которых в сыворотке перед трансплантацией были отрицательными тесты по методике CDC, а также в тесте ELISA не наблюдалась более высокая частота антител DSA, детектируемого методом L-SAB [41,128].

Некоторые исследования показывают, что SABs часто несут денатурированные антигены на своей поверхности, и это может привести к ложноположительным результатам теста на антитела. В результате антитела к HLA были обнаружены в сыворотке здоровых доноров крови без истории сенсibilизирующего события. [125,130]

Более 60% здоровых доноров крови мужского пола показали реактивность HLA-антител в методике L-SAB при пороге позитивности 1000 MFI. Многие считают, что использование только тестирования методом L-SAB проблематично. [96]

Чтобы уменьшить проблему ложноположительных L-SAB-реакций, необходимо документировать историю иммунологической сенсibilизации пациента, например, переливания компонентов крови или HLA-типирование мужа в случае сенсibilизации, вызванной беременностью. Комбинация L-SAB с другими формами тестирования Luminex, такими как Luminex-PRA или Luminex-Screen, также может быть полезной методикой. Было показано, что MFI часто не коррелирует с методикой CDC. [88,89,155]

Бесспорно, что методика L-SAB является чрезвычайно полезным инструментом для определения «приемлемых HLA антигенов несовпадений», против которого пациент не сенсibilизирован. Такой подход используется программой приемлемого несоответствия Евротрансплантата, в которой пациентам с высокой чувствительностью назначается приоритет для получения органов, которые несут приемлемые несоответствия HLA, против которых они не вырабатывают антитела [154].

Поскольку у доноров с высокой чувствительностью число доноров, несущих такие «приемлемые антигены», обычно низкое, эти пациенты получают высокий приоритет для выделения органов. Программа Eurotransplant Acceptable Mismatch Program является частью «Гейдельбергского алгоритма трансплантации реципиентов почек с высокой чувствительностью» [26, 129].

Сообщается, что одновременное присутствие DSA IgG класса I и класса II, выявленное с использованием метода L-SAB в предтрансплантационной сыворотке реципиентов с отрицательным перекрёстным соответствием, свидетельствует о повышенном риске отторжения трансплантата. В отличие от этого, у потери трансплантата у пациентов только с DSA класса I или класса HLA не было значительного увеличения по сравнению с пациентами без антител HLA. Эти выводы в полной мере соответствуют предварительным анализам методом

ELISA, которые были представлены в ранее опубликованных исследованиях 2002 и 2009 годов [35,53,208]. Данные подчёркивают, что сенсibilизация реципиентов, подвергшихся первой трансплантации почки и развитию антител против HLA класса I или класса II, не сопровождается клиническими последствиями, в то время как сенсibilизация против обоих классов HLA сопровождается увеличением случаев отторжения почечных трансплантатов. Эти результаты подтверждаются предшествующими исследованиями и указывают на важность дифференциации сенсibilизации по классам HLA при оценке риска отторжения трансплантатов почек [141,160].

Эффект двойной позитивности зависел от несоответствия HLA, указывая на то, что DSA, направленные против донорских антигенов HLA, были ответственными за это явление. В связи с тем, что пациенты с двойным положительным эффектом извлекают большую выгоду от хорошо согласованных трансплантатов HLA, следует учесть это при разработке систем распределения донорских почек [142,159]. Дальнейшие дебаты касаются клинической значимости обнаруженных L-SAB Clq-фиксирующих DSA, которые, как полагают, являются индикатором активирующих комплемент HLA-антител [149,173].

Авторы сообщили, что положительный анализ Clq предсказывает опосредованное антителами отторжение в начале после трансплантации сердца, а в другом исследовании не было обнаружено клинического значения Clq-фиксирующего IgG-DSA у реципиентов почек, возможно, из-за низкой распространённости таких антител [23,137,166].

Пациенты с высокой чувствительностью, например, пациенты с PRA > 85%, часто имеют положительные кросс-совпадения перед трансплантацией со своими соответствующими донорами из-за большого количества ранее существующих аллоантител HLA. В целом, положительные результаты перекрёстного сопоставления по методике CDC считаются противопоказанием к трансплантации, поскольку пациенты с положительным перекрёстным совпадением часто теряют свой трансплантат на ранней стадии после

трансплантации. С введением более чувствительных методов обнаружения антител, все больше пациентов считаются сенсibilизированными или даже сильно сенсibilизированными. Однако из-за более низкой специфичности методики L-SAB-детектируемых антител к потере аллотрансплантата эти антитела не считаются противопоказанием, а фактором риска для трансплантации [3,147,196].

Высоко-сенсibilизированных пациентов с предварительно сформированным L-SAB-детектированным DSA можно трансплантировать двумя различными способами: путём отбора донора, к которому реципиент не обладает (и никогда не обладал) аллоантителами HLA, или после десенсibilизации, например, после удаления аллоантител до трансплантации. Сочетание того и другого можно практиковать для дальнейшего облегчения успешной трансплантации этих пациентов, которые иначе трудно пересаживать [11,163,166].

Специальные программы, такие как программа приемлемого несоответствия Евротрансплантата, были эффективными, позволяя успешно и своевременно трансплантировать пациентов с (виртуальным) PRA > 85%. Как уже упоминалось выше, пациенты, пересаженные таким образом, получают органы от доноров, которые имеют HLA антигены, к которым у реципиента никогда не образуются аллоантитела HLA [161,188].

В случае трансплантации от живого донора существуют программы обмена парными донорами, то есть в Нидерландах, Великобритании, США и Австралии, где пары получателей, несовместимых с группой крови и HLA, объединяются для получения совместимого донора. Однако опыт показал, что в этих программах пациенты с высокой чувствительностью и множеством различных UAM находятся в невыгодном положении [146,205].

Альтернативой поиску совместимого донора для пациентов с DSA против донора может стать десенсibilизация, которая заключается в снижении уровня DSA до трансплантации и в ближайшем послеоперационном периоде с помощью плазмафереза, низкодозной иммуноглобулинотерапии или иммуноадсорбции, в

сочетании с интенсивной иммуносупрессией для предотвращения повторного образования антител. Метод L-SAB позволяет точно контролировать уровни антител в общем, если уровни DSA перед трансплантацией могут быть снижены ниже 1000 MFI, выполняется трансплантация [153,206].

Дополнительные меры, применяемые у этих пациентов, включают введение антитела против CD20 (ритуксимаба), введение ингибитора протеасом бортезомиба, анти-C5-ингибитора экулизумаба, что предотвращает вредное действие комплемента при связывании антител с антигеном. L-SAB, по-видимому, является отличным методом для мониторинга DSA de novo на самых ранних этапах. [177,203]

Возникает вопрос, приносит ли пациенту пользу трансплантация от живого донора после десенсибилизации по сравнению с ожиданием HLA-совместимой почки от умершего донора. На этот вопрос ответило однозначное исследование, проведенное Монтгомери и его коллегами в 2011 году [71,163, 202]. Хотя выживаемость трансплантата не была оптимальной у десенсибилизированных реципиентов почки живого донора, они имели явную выживаемость по сравнению с пациентами, ожидающими совместимого умершего донорского органа.

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

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

времени после трансплантации, чтобы диагностировать опосредованное гуморальными антителами отторжение на ранних стадиях [111,179]. Хотя существует мнение, что HLA аллоантитела ответственны за значительную долю потерь трансплантата и, что HLA-антитела в контексте ухудшения функции трансплантата вредны [97,181]. Для диагностики опосредованного антителами отторжения почечного трансплантата требуются гистологические особенности опосредованного антителами отторжения в биопсии вместе с положительностью C4d и обнаружением циркулирующего DSA. Особенно в случае отторжения, опосредованного хроническими антителами, C4d часто может быть отрицательным (отторжение, опосредованное антителами C4d) [149,176].

До введения анализа L-SAB, особенно у пациентов с хроническим опосредованным антителом отторжением, часто не были обнаружены DSA из-за низкого уровня антител и низкой чувствительности доступных систем обнаружения антител HLA. L-SAB позволяет обнаруживать DSA с высокой чувствительностью. В последнее время [37, 109] сообщается, что даже слабо реактивный L-SAB-детектируемый DSA de novo, измеренный при предельном значении 500 MFI, является прогностическим фактором выживаемости трансплантата [145,187]. После трансплантации острое опосредованное антителами отторжение встречается примерно у 1-6% пациентов; тем не менее, это число может увеличиться до 21-55% у пациентов, у которых обнаруживали DSA ещё до трансплантации и которые получали десенсибилизирующую терапию [103]. Стойкость или повторное появление DSA, которые были обнаружены ещё до трансплантации, связаны с плохим исходом аллотрансплантации [13,190].

Сообщается, что хроническое опосредованное антителами отторжение представляет собой одну из ключевых причин утраты трансплантата, наряду со смертью функционирующего трансплантата, рецидивирующим заболеванием почек, а также интерстициальным фиброзом и канальцевой атрофией (происхождение которых неизвестно) [29,190,200].

Хроническое опосредованное антителами отторжение чаще встречается у пациентов, которые не привязаны к иммуносупрессивным препаратам или у которых иммуносупрессия была снижена по другим причинам, например, при переходе на иммунодепрессивные протоколы без кальциневринов или без стероидов, рецидивирующую инфекцию или злокачественную опухоль [103,123]. Дополнительными факторами риска для развития DSA de novo и отторжения, опосредованного антителами, являются несоответствия HLA-DR класса II между донором и реципиентом, предшествующие эпизоды опосредованного отторжения и более молодой возраст реципиента [23,45].

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

Таким образом, метод L-SAB является чрезвычайно полезным инструментом для характеристики антител HLA и наблюдения за десенсибилизирующей терапией перед трансплантацией, а также за разработкой антител de novo и посттрансплантационной терапией. Ограничением анализа L-SAB является то, что в фазе перед трансплантацией L-SAB может привести к необоснованному исключению пациентов из трансплантации, если критическое определение UAM основано исключительно на этом методе. Поэтому для предварительного определения UAM перед трансплантацией рекомендуется использовать тестирование L-SAB только в сочетании с другими методами, которые не связаны с проблемой технически ложноположительных результатов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика исследуемых групп

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

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



Рисунок 2.1. - Количество больных, принявших участие в исследовании

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

При распределении больных по возрасту в ретроспективной группе женщины были различного возраста, от 19-29 лет их число составляло 18 (30,0%), от 30-39 лет – 13 (21,7%), от 40-49 лет – 12 (20,0%), от 50-59 лет – 8 (13,3%), от 60 и более – 9 (15,0%) (таблица 2.1).

Таблица 2.1. - Распределение пациентов с хронической почечной недостаточностью 5 стадии по возрасту в группах (n=120)

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

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

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

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

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

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

Показатель	Ретроспективная группа (n=60)	Перспективная группа (n=60)	p

PRA =10%	10 (16,7%)	12 (20,0%)	>0,05
PRA 10%-30%	23 (38,3%)	19 (31,7%)	>0,05
PRA>31%-80%	27 (45,0%)	29 (48,3%)	>0,05

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

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

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

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

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

Ретроспективные исследования, изучающие влияние этиологического фактора на дальнейшее функционирование почечного аллотрансплантата (ПАТ), с последующей коррекцией иммуносупрессивных препаратов пред и после ТП на протяжении раннего реабилитационного и позднего периода, наиболее уязвимо для возникновения тяжёлых осложнений (14-18 недель). В связи с этим, изучение этиологии почечного повреждения при длительном наблюдении

может служить предпосылкой к улучшению ранних и отдалённых результатов ТП.

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

Таблица 2.3. - Этиология, приведшая к ХБП 5 стадии (МКБ-10), N=120

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

Примечание: % к общему количеству больных

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

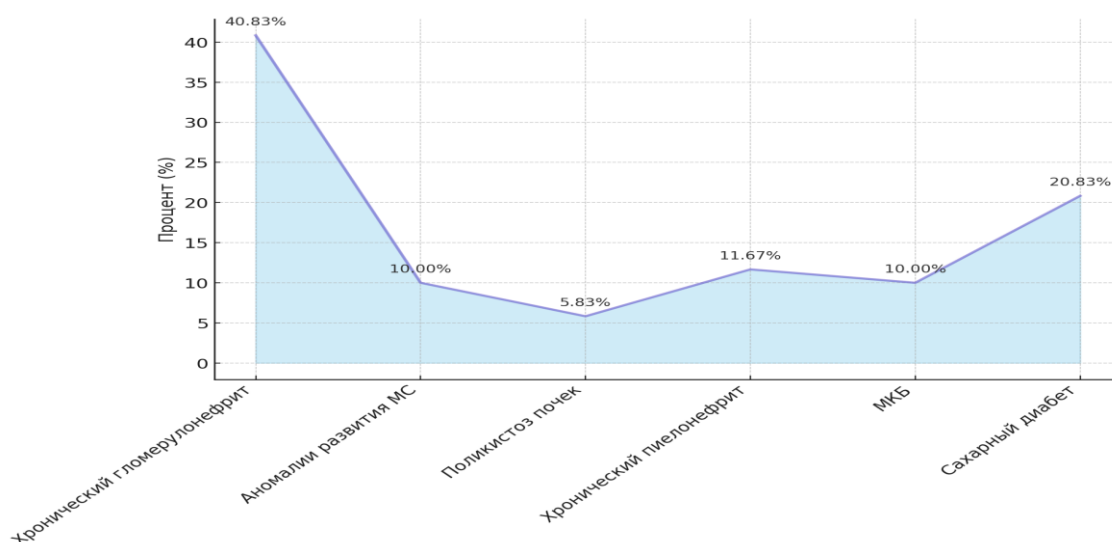


Рисунок 2.2. - Этиологическая причина у больных с ХБП 5 стадии в нашем исследовании

При анализе по количеству родов и перенесённых беременностей у женщин с ХБП 5 стадии были выявлены следующие особенности (таблица 2.4).

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

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

Примечание: % к общему количеству больных

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

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

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

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

Примечание: % к общему количеству больных

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

При изучение сопутствующей патологии у больных женщин с ХБП 5 стадии до пересадки почек были выявлены следующие особенности (таблица 2.6).

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

Название заболевания	Количество	%
Хронические персистирующие гепатиты (В, С, D)	35	29,2%
ХОБЛ	28	23,3%
ЦМВ (цитомегаловирус человека)	58	48,3%
Сахарный диабет	30	25,0%

Примечание: в ряде случаев имелись от двух до трех сопутствующих патологий у больных в исследовании

Так хронические персистирующие гепатиты (В, С, D) нами выявлены в 35 (29,2%) случаях. На втором месте шли ХОБЛ (хронический бронхит, бронхиальная астма) – 28 (23,3%), ЦМВ – 58 (48,3%), сахарный диабет – 30 (25,0%).

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

Таблица 2.7. - Количество несовпадений по эпитопам HLA I класса (n=120)

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

Примечание: % к общему количеству больных

При оценке по количеству несовпадений по эпитопам HLA II класса нами было выявлено, что количество несовпадений по 0-3 имелось у 31 (25,8%), от 4 до 16 – 37 (30,8%), от 7-9 – 31 (25,8%) и от 10-12 – 21 (17,5%) (таблица 2.8).

Таблица 2.8. - Количество несовпадений по эпитопам HLA II класса

Количество несовпадений по эпитопам HLA II класса					
Количество неправильный эпитопов	0-3	4-6	7-9	10-12	Всего
Количество больных	31	37	31	21	120
В %	25,8%	30,8%	25,8%	17,5%	100,0%

Примечание: % к общему количеству больных

Анализ на количество совпадений по аллелям HLA I класса показал, что совпадений по аллелям от 6/0 было 24 (20,0%), 6/1 – 44 (36,7%), 6/2 – 22 (18,3%), 6/3 – 20 (16,7%), 6/4 – 9 (7,5%), 6/5 – 1 (0,8%) (таблица 2.9).

Таблица 2.9. - Количество совпадений по аллелям HLA I класса

Количество совпадений по аллелям HLA I класса								
Совпадений по аллелям	6/0	6/1	6/2	6/3	6/4	6/5	6/6	Всего
Количество больных	24	44	22	20	9	1	0	120
%	20,0%	36,7%	18,3%	16,7%	7,5%	0,8%	0,0%	100%

Примечание: % к общему количеству больных

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

Таблица 2.10. - Количество совпадений по аллелям HLA II класса

Количество совпадений по аллелям HLA II класса

Совпадений по аллелям	4/0	4/1	4/2	4/3	4/4	Всего
Количество больных	32	31	34	19	4	120
%	26,7%	25,8%	28,3%	15,8%	3,3%	100%

Примечание: % к общему количеству больных

2.2. Иммуносупрессивная стратегия и предоперационная подготовка

Предоперационная подготовка:

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

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

Индукция иммуносупрессии:

- ATG (антилимфоцитарный глобулин): доза 1.5 мг/кг в течение 4-7 дней до трансплантации.

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

Трансплантация:

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

Минимизация поддерживающей иммуносупрессии:

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

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

Мониторинг и коррекция:

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

- Мониторинг функции почек и печени.
- Коррекция доз при необходимости.

Профилактика отторжения:

- Мониторинг уровня HLA-антител и кросс-матч в течение первых 3 месяцев.
- Регулярное применение FK506 и MMF в соответствии с рекомендациями.

2.3. Методы выявления и лечение острого отторжения трансплантата

Острое и хроническое гуморальное отторжения верифицировались морфологическими методами при этом использовались критерии Banff (2019 года).

Острое антитело-опосредованное (гуморальное) отторжение считалось подтверждённым при выявлении соответствующей морфологической картины:

Выявление характерных гистологических изменений, таких как интра- и экстракапиллярный внутрпочечный некроз, обильные воспалительные инфильтраты.

Сосудистые изменения: обнаружение тяжёлых васкулитов в артериолах и капиллярах трансплантата.

Иммуногистохимические исследования:

Иммунокомплексы и антигены: подтверждение депонирования иммунокомплексов и наличие антител в почечных тканях.

Комплементарные фрагменты: определение фрагментов компонента C4d в тканях трансплантата. Присутствие C4d свидетельствует об активации классического пути компонента.

Изучение электронной микроскопии:

Эндотелиальные изменения: обнаружение повреждений эндотелиальных клеток сосудов, включая отёк, разрушение клеточных контуров и аномалиями основных мембран.

Анализ сывороточных маркеров:

Детекция антител в крови: повышенный титр антител против HLA, а также появление антител, направленных против эндотелия сосудов трансплантата.

Исследование кровеносных сосудов:

Микроангиопатия: обнаружение признаков микроангиопатии, таких как тромбоз капилляров и артериол.

При стероидрезистентности:

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

2.4. Методы исследования

2.4.1. Иммунологические анализы

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

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

холодильнике, нарушения герметичности контейнера, нарушения правил транспортировки или просроченной доставки.

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

Иммуносерологический метод (CDC) основан на принципе "комплемент-зависимой цитотоксичности" и представляет собой важный этап в выявлении антител, способных вызвать сверхострое отторжение трансплантата, особенно у пациентов с высоко-сенсibilizированным иммунитетом.

Для анализа антител к HLA I класса используется сыворотка реципиента, собранная не позднее чем за 1 месяц до проведения пробы на индивидуальную совместимость. Иногда используются ранние образцы сыворотки для выявления антител, присутствовавших в низком титре и исчезнувших к моменту последнего взятия крови. При этом предпочтение отдаётся изучению образца с наивысшим титром антител к разным антигенам HLA.

Процедура включает следующие этапы:

1. Добавление исследуемых лимфоцитов к сывороткам, содержащим антитела к антигенам HLA.
2. Инкубация с антисыворотками HLA-антител известной специфичности.
3. Взаимодействие антител с клеточной мембраной и добавление комплемента.
4. Инкубация и активация комплемента, разрушающего клетки со связанными антителами.

5. Добавление красителя (например, эозина или трипанового синего) к лимфоцитам.

6. Поглощение красителя только мёртвыми клетками, что обеспечивает их окрашивание.

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

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

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

Методика данного исследования представляет собой специальные комплекты, включающие растворенные молекулы HLA, привязанные к твёрдой матрице, представленной микротитровой планшетою или полистероловыми микросферами. В структуре микросфер встроены два флуорофора с разной концентрацией. Уникальное соотношение концентраций флуорофоров формирует 100 различных вариантов частиц, каждая из которых обладает своей уникальной спектральной характеристикой. Спектральный отпечаток частицы служит её индивидуальным "идентификатором" и определяет её тип (вариант). В ходе измерений прибором Luminex 200 происходит распознавание типа частицы.

На поверхности полистирола может быть фиксировано разнообразие биологических молекул, таких как антитела, антигены или фрагменты олигонуклеотидных последовательностей. Система Luminex применяется для HLA-генотипирования, выявления антител к HLA-антигенам, а также

генотипирования антигенов эритроцитов и тромбоцитов. Основой метода является извлечение донорских лейкоцитов из цельной крови с использованием градиента плотности, последующее покрытие микросфер поверхностными HLA-антигенами. При введении сыворотки реципиента, потенциально содержащей HLA-антитела к данному донору, происходит связывание антител с комплексом антиген-микросферы.

Основные виды исследований:

Выполнение различных иммунологических тестов на панелях Lumineх является важным этапом в диагностике и мониторинге после трансплантации органов. Эти тесты включают:

HLA-генотипирование: определение генетического профиля главных гистосовместимости человека (HLA), что является ключевым при выборе донора для трансплантации.

Выявление HLA-антител: обнаружение антител, направленных против HLA-антигенов, что помогает предотвратить возможные проблемы при трансплантации.

Определение специфичности HLA антител с расчётом PRA% (перекрёстная иммуноспецифическая реакция): оценка вероятности перекрёстной реакции с потенциальным донором, выбранным из здоровой популяции. Это важно для предотвращения возможных осложнений в ходе трансплантации.

Ранняя диагностика риска острого отторжения почки по высоко-специфическим маркерам из группы тимокинов (OPG, MIG, OP-10): использование маркеров для выявления риска острого отторжения почки.

Панели Lumineх предоставляют широкий спектр результатов за короткое время, что делает их важным инструментом в диагностике гуморального отторжения и мониторинге до и после трансплантации. Эти тесты также помогают оценить эффективность программ, направленных на снижение антител.

Особое внимание уделяется DSA-тесту на Lumineх, который направлен на выявление донор-специфических антител у реципиента (реакция CROSS MATCH). Этот тест проводится на различных этапах трансплантационного процесса и позволяет выявить наличие антител до и после операции. Положительный результат кросс-матч-теста указывает на высокий риск отторжения, а отрицательный – на отсутствие антител к органу, который будет пересажен.

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

Генотипирование HLA представляет собой важный метод анализа генов тканевой совместимости, особенно в контексте трансплантации органов. Метод генотипирования с использованием Single Specific Oligonucleotide (SSO) проводился с применением реагентов низкого разрешения LifeCodes HLA-SSO HLA-A, LifeCodes HLA-SSO HLA-B и LifeCodes HLA-SSO HLA-DRB1 от компании Immucor.

Подготовка образцов ДНК: извлечение ДНК из биологических материалов (кровь, ткани) с использованием стандартных методов.

Подготовка проб для генотипирования: разделение образцов ДНК на отдельные трубки или микропланшеты в соответствии с протоколом тестирования.

Гибридизация с использованием SSO-проб: подготовка смеси ДНК с маркерами и добавление к матрице вместе с SSO-пробами.

Термическая циклизация для проведения гибридизации ДНК с SSO-пробами.

Очистка и фиксация гибридов: очистка не связавшихся SSO-проб и фиксация гибридов для последующей стабилизации результатов.

Разработка и обработка результатов: процесс разработки, используя ферменты и реагенты, чтобы получить видимые сигналы связывания SSO-проб с конкретными генетическими вариантами.

Оценка результатов с использованием соответствующего анализатора или программного обеспечения.

Интерпретация генотипа: сопоставление полученных результатов с известными паттернами гибридизации, чтобы определить генетический профиль каждого образца.

Документирование и отчётность: формирование отчёта с полученными генотипами для каждого исследуемого локуса (HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1).

Контрольные меры качества: проведение внутреннего и внешнего контроля качества, включая использование позитивных и отрицательных контрольных образцов.

Метод генотипирования методом SSP (Sequence-Specific Primers) с использованием реагентов OLERUP SSP HLA TYPING KIT низкого разрешения от Olerup с последующей детекцией результатов в агарозном геле выполняется следующим образом:

Изоляция ДНК: извлечение ДНК из клеток или тканей с использованием стандартных методов извлечения ДНК.

Подготовка реакционной смеси: подготовка реакционной смеси, включающей ДНК образец, специфические примеси (праймеры) для генов HLA и компоненты ПЦР-реакции.

ПЦР (полимеразная цепная реакция): проведение ПЦР-реакции с использованием специфических праймеров для генов HLA, которые предназначены для улавливания уникальных последовательностей.

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

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

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

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

HLA-ABCEpletMatchingVersion 3.1 Matchmaker

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

Описание методики подбора.

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

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

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

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

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

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

Как использовать программу сопоставления эплетов HLA-ABC

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

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

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

Matchmaker

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

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

2. Репертуары верифицированных эплетов с антителами охватили те списки, которые были включены в недавнее обновление реестра, репертуары непроверенных эплетов были скорректированы; эплеты с низкими эллипсоидами были исключены. Этот анализ соответствия включает в себя верифицированные и не верифицированные антитела eplets interlocus class II,

как описано в недавней публикации [Duquesnoy RJ, Marrari M: Eplet-Based HLA Class II Matching for Transplantation: Design of a Repertuary of Interlocus Eplets Shared between HLA-DR,- DQ and-DP Allels, OBM Transplantation 4, 2020 doi:10.21926/obm.transplant.2001099].

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

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

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

6. Лист "результаты" содержит для каждого реципиента более подробную информацию о количестве несовпадающих донорских эплетов и описание эплетов. Помимо наличия столбцов для всех совпадающих донорских эплетов, программа рассчитала их частоту в популяции реципиент-донор.

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

Следует отметить, что верификация антител для эплетов II класса находится в стадии разработки. Некоторые эплеты, помеченные как "другие", могут быть в своё время экспериментально проверены, когда станут доступны информативные антитела. Такие эпитопы могут быть определены исключительно эплеттами или эплеттами в паре с другими конфигурациями или

с допустимыми заменами остатков. Этот тип информации приведёт в будущем к обновлённым версиям репертуаров эпитопов и программ HLA-Matchmaker.

Как использовать программу HLA-DRDQDP eplet matching версии 3.1

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

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

Лист "EnterData"

Введите идентификационные номера получателей в колонке а; 1-й и 2-й DRB1, DRB3 / 4 / 5, DQB1. Аллели DQA1, DPB1 и DPA1 вводятся в столбцы В-М. Введите х для пробелов или если нет типизированных данных для определенных локусов. Для доноров введите эту информацию в столбцы N - Z.

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

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

Первый пример: анализ гаплотипа DR-DQ.

Изначально, подходящим для трансплантации считался только серологически определяемый донор по локусу класса II. Однако каждый антиген DR представляет собой цепочку эплетов, контролируемых различными локусами класса II. Разница между двумя антигенами DR традиционно рассматривалась просто как несоответствие, но эплет-анализ может выявить значительные вариации. Рассмотрим для каждого общего антигена DR хорошо известный гаплотип DRB1-DRB345, DQB, DQA. Например, DR1 представлен

DRB1*01: 01, x (для DRw), DQB1*05:01, DQA1*01:01, а другие антигены DR имеют разные гаплотипы.

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

Этот анализ был проведён для каждого антигена DR, показанного в таблице ниже. В 182 комбинациях несовпадения антигенов DR среднее число несовпадающих эплетов составило 11. В 39 случаях (21,4%) это число было 7 или ниже и наблюдалось для всех несоответствий DR, особенно, по крайней мере в 4 случаях с DR11, DR12, DR13 и DR14. Эти результаты свидетельствуют о том, что с точки зрения эплет, не каждый доктор несоответствие похож. Эти результаты свидетельствуют о том, что с точки зрения эплет не все несовпадения между донором и реципиентом одинаковы.

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

Новая функция: лист "Check HLA"

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

Чтобы изучить эту проблему, скопируйте из "Read Me" первые четыре случая (Rec1-Rec4 и dn1-dn4) на лист "EnterData". В первом случае: rec1 и dn1have several ошибки выделены жёлтым или синим цветом. Они включают в

себя непризнанные аллели, опечатки и записи в неправильных полях. В остальных трёх случаях аллели были введены правильно. “Ввод данных” должен выглядеть следующим образом:

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

“Check HLA” – это защищённый лист, и вам нужно вернуться к "Enter Data", чтобы внести изменения, записав аллели, которые совместимы с программой Match. Если все сделано правильно, то поля в поле "Проверить HLA" станут пустыми. В качестве альтернативы вы можете ввести X в соответствующее поле листа "ввод данных" или, возможно, вам придётся исключить эту проблемную комбинацию донор-реципиент из анализа.

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

Анализ на прогноз появления DSA по алгоритму PIRCHE-II

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

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

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

Новая технология PIRCHE предсказывает связанные с Т-клетками иммунные ответы против пептидов, полученных из HLA, после трансплантации. В отличие от существующих технологий, в центре внимания находится косвенный путь аллоузнавания. PIRCHE использует важные функциональные свойства связывания пептидов молекул HLA. При иммунных ответах на окружающую среду эти пептиды происходят из чужеродных белков, например, вирусов и бактерий. Эти связанные пептиды предъявляются к специфическим рецепторам Т-клеток, чтобы вызвать иммунный ответ.

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

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

PIRCHE эффективно моделирует эту концепцию и

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

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

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

Если мы хотим проанализировать баллы PIRCHE для одного пациента, нам лучше всего подойдёт режим «Один пациент». Здесь мы можем ввести данные отдельного пациента и список потенциальных доноров. При вводе данных в модуль «Один пациент» мы получаем преимущества интерактивного пользовательского интерфейса, который проверяет ввод HLA и поддерживает извлечение данных из внешних источников.

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

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

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

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

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

2.6. Методы статистического анализа данных

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

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

ГЛАВА 3. Факторы риска сенсибилизации и анализ корреляции шкал PIRCHE II, HLA MATCHMAKER по несовпадениям антигенов у реципиентов почки

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

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

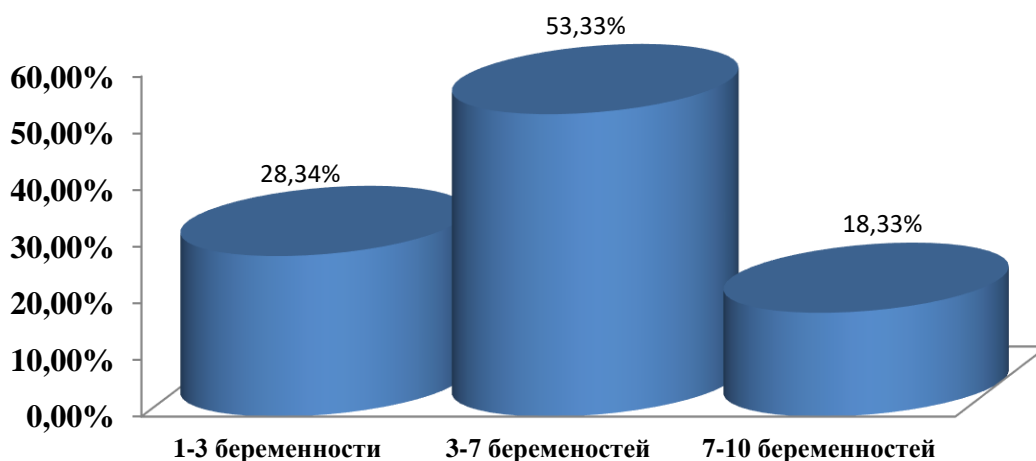


Рисунок 3.1. - Количество беременностей у женщин в группе

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

Во-первых, предшествующие трансплантации почки, особенно при повторных трансплантациях, приводят к многократному воздействию чужеродных антигенов, что стимулирует иммунную систему и способствует формированию специфических антител к HLA. Эти антитела могут сохраняться в течение длительного времени, увеличивая риск отторжения трансплантата.

Во-вторых, переливание продуктов крови, содержащих лейкоциты, может также являться источником чужеродных антигенов, что провоцирует иммунный ответ и развитие сенсибилизации. Это особенно актуально для женщин, которые ранее не имели соприкосновения с подобными антигенами, что объясняет частое развитие сенсибилизации после многократных переливаний.

Третьим важным фактором является количество беременностей и родов. Во время беременности у женщины происходит естественное воздействие антигенов плода, унаследованных от отца, что может приводить к сенсибилизации к HLA. Особенно это характерно для случаев многоплодных беременностей или осложнённых родов, таких как гестоз (нефропатия беременных), которые сопровождаются усиленной иммунной реакцией. В нашем исследовании, как показал анализ, гестозы в анамнезе отмечались у 60% женщин, что может свидетельствовать о повышенной склонности к сенсибилизации в данной группе.

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

Таким образом, анализ ретроспективной группы подтвердил значимость указанных факторов в развитии сенсибилизации к HLA, что имеет важные клинические последствия для планирования будущих трансплантаций и требует внимательного мониторинга состояния пациенток.

При анализе несовпадений антигенов HLA у реципиентов почки с донором по программе HLA Matchmaker варьировал от 0 до 75,5 для всей группы со средним значением 27,2 (15,8) баллов. У 85% (51) женщин были выявлены баллы в диапазоне от 1 до 52,1. Для каждого несоответствия HLA наблюдался широкий разброс в соответствующих баллах по шкале HLA Matchmaker (таблица 3.1).

Таблица 3.1. - Количество несовпадений по баллам HLA I-II класса по программе HLA Matchmaker в ретроспективной группе (n=60)

HLA I класса					
Количество эпитопов	1-15	15-30	30-45	45-60	Всего
Количество больных	22	21	16	1	60
%	36,7%	35,0%	26,7%	1,7%	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%	18,3%	26,7%	100%

Примечание: % к общему количеству больных

Несоответствие HLA привело к среднему баллу по шкале PIRCHE-II 70,0 (49,9). Оценка PIRCHE-II варьировала для всей группы от 0 до 323,9, но у 75% (45) пациентов диапазон составлял от 1,2 до 162,7, что говорит о существующем огромном индивидуальном диапазоне баллов по шкале PIRCHE-II для каждого несоответствия по антигенам HLA. При этом три несоответствия HLA могут привести к нулевому показателю PIRCHE-II.

При анализе несовпадений антигенов HLA у реципиентов почки с донором по программе HLA Matchmaker наблюдается значительная вариативность в оценках, что отражает сложность иммунологических взаимодействий между донором и реципиентом. Среднее значение баллов, равное 27,2 (15,8), указывает на широкий диапазон несовпадений, что подчёркивает индивидуальные различия в иммунологической совместимости.

HLA Matchmaker позволяет оценить несовпадения на уровне эпитопов, что особенно важно при трансплантации, так как эпитопы являются мишенями для антител. В данной ретроспективной группе 85% (51) женщин имели баллы в диапазоне от 1 до 52,1, что указывает на значительное количество пациентов с умеренным уровнем несовпадений, что может влиять на риск развития иммунных реакций и отторжения трансплантата.

При рассмотрении распределения эпитопов для HLA I и II классов видно, что большая часть пациентов имела несовпадения в пределах 1-30 эпитопов. Для HLA I класса 71,7% пациентов (43 из 60) имели от 1 до 30 эпитопов несовпадений, в то время как для HLA II класса этот показатель составил 55% (33 из 60). Это подтверждает значимость оценки несовпадений по обоим классам HLA для прогнозирования исходов трансплантации.

Оценка несовпадений по шкале PIRCHE-II также показала значительный разброс значений, со средним баллом 70,0 (49,9). Высокий индивидуальный диапазон, особенно у 75% пациентов с оценками от 1,2 до 162,7, подчёркивает важность детального анализа иммунологических несовпадений для каждого пациента. Примечательно, что даже при наличии трех несовпадений по HLA возможно достижение нулевого показателя по шкале PIRCHE-II, что свидетельствует о сложности предсказания иммунного ответа только на основе количественных показателей.

Таким образом, анализ несовпадений антигенов HLA и их оценка по программам HLA Matchmaker и PIRCHE-II являются важными инструментами для индивидуализированного подхода в трансплантологии, позволяющими учитывать уникальные иммунологические особенности каждого пациента.

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 у 28,6% (95% ДИ: 18,6–30,6).

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

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

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

В нашем исследовании была выявлена умеренная прямая корреляция между оценками по шкале PIRCHE-II и HLA Matchmaker, что подтверждается

коэффициентом ранговой корреляции Спирмена 0,75 ($p < 0,001$). Этот результат указывает на то, что оба метода оценки, PIRCHE-II и HLA Matchmaker, обладают сходной предсказательной способностью в отношении выживаемости аллотрансплантата и появления донор-специфических антител (ДСА).

Анализ данных по выживаемости аллотрансплантата почки в исследуемой группе показал, что через 10 лет после трансплантации выживаемость составила 76,0% (95% доверительный интервал [ДИ]: 75,0–81,0). При этом потеря трансплантата, выраженная в необходимости возврата пациента к диализу, была зарегистрирована у 18 (30,0%) пациентов, что подчёркивает значимость факторов, связанных с HLA-совместимостью, в долгосрочной перспективе.

Появление донор-специфических антител (dnDSA) наблюдалось у 24 (40,0%) пациентов, что является важным индикатором иммунного ответа после трансплантации и предсказывает общий риск появления de novo ДСА через 10 лет после трансплантации на уровне 28,6% (95% ДИ: 18,6–30,6). Анализируя пациентов в зависимости от оценки по шкале PIRCHE-II, были установлены следующие прогнозируемые частоты появления de novo ДСА: 3,6% (1,1–6,1) для пациентов с оценкой < 9 , 13,1% (9,0–17,2), для пациентов с оценкой $\geq 9 < 35$, 21,5% (18,4–24,6), для пациентов с оценкой $\geq 35 < 90$ и 30,5% (26,0–35,0), для пациентов с оценкой ≥ 90 .

Эти данные демонстрируют классический антиген-совместимый эффект, при котором более высокая степень несовпадений по HLA приводит к увеличению частоты появления dnDSA и снижению выживаемости аллотрансплантата. Таким образом, даже при использовании современных мощных иммуносупрессивных препаратов, сопоставление по антигенам HLA остаётся ключевым фактором, снижающим риск неблагоприятных исходов, таких как потеря трансплантата, эпизоды отторжения и, в конечном итоге, смертность реципиентов почки, особенно в случае пожилых доноров.

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

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

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

$$\text{Pirtheadj}_i = \text{Ln}(\text{Pirche}_i + 1) * 6 \max(\text{Ln}(\text{Pirche} + 1))$$

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

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

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

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

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

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

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

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

HLA. В случаях с низкими баллами меньше 20 по шкале PIRCHE 2 было выявлено 0 несоответствий по HLA, при этом в 0,7 случаев с 6-7 несовпадениями отмечали также низкие значения баллов по шкале PIRCHE 2.

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

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

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

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

Анализ влияние скорректированных несоответствий по шкале PIRCHE-II и HLA на исход одновременно, оба параметра оставались статистически значимыми (P

= 0,002 и <0,001 соответственно), тогда как величина их влияния, как и ожидалось, уменьшилась.

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

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

Оценка по несовпадениям по HLA и шкалам PIRCHE-II имела значимую роль в 5-летней выживаемости почечного трансплантата у высоко-сенсibilизированных реципиентов с процентом PRA больше 10%. При этом в анализе по одностороннему риску (1,103 против 1,047; $P = 0,006$ и $0,008$ соответственно) у высоко-сенсibilизированных реципиентов по сравнению с контрольной группой.

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

Влияние несоответствий HLA на результаты трансплантации оказалось более выраженным в ретроспективной группе по сравнению с контрольной (1,066 и 1,028; $P < 0,001$ и $0,62$ соответственно). Время ишемии или возраст донора старше 60 лет, кажется, не оказывали существенного влияния на показатели PIRCHE-II или несоответствия HLA (рисунок 3.2).

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

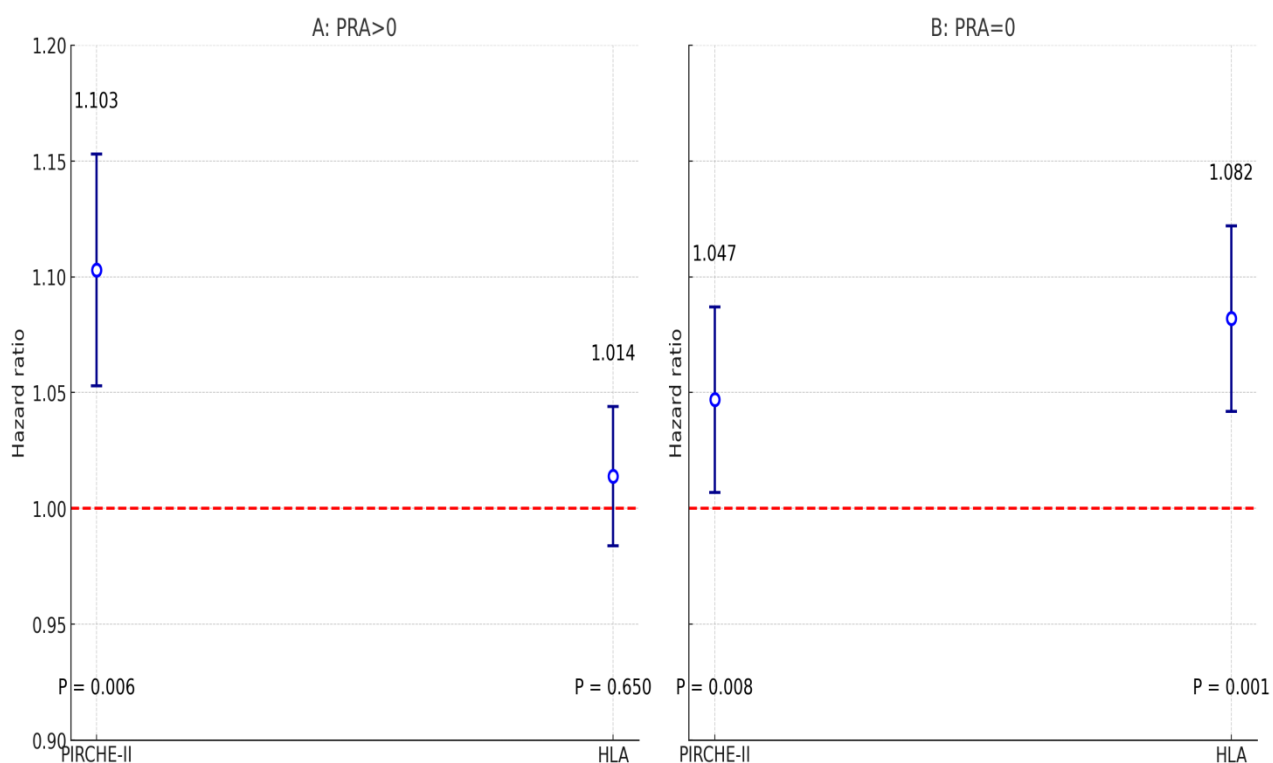


Рисунок 3.2. - Влияние PIRCHE-II и HLA на 5-летнюю выживаемость трансплантата с учётом смертности в подгруппах реципиентов почечного трансплантата (А) с и (Б) без PRA. Коэффициенты риска $\pm 95\%$ ДИ многомерной регрессии Кокса

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, $P = 0,005$) (рисунок 3.3).

Влияние HLA-несоответствий и PIRCHE-II на выживаемость трансплантата

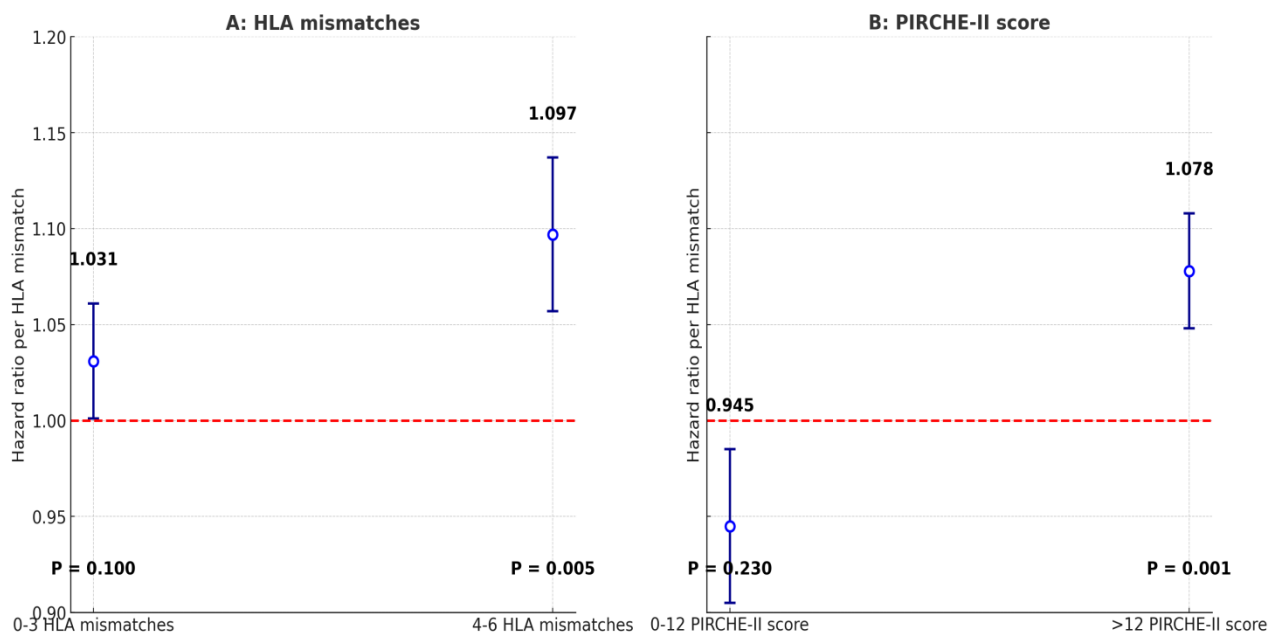


Рисунок 3.3. - Влияние PIRCHE-II и HLA на выживаемость трансплантата у реципиентов почечного трансплантата

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 (таблица 3.3).

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

Подгруппа	HR	95% CI	P
ЧСС на скорректированный показатель PIRCHE-II			
0 несоответствий HLA	0.907	0.741–1.108	0.34
Несоответствие HLA 1	1.033	0.945–1.129	0.47

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

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

Гуморальное отторжение почечного трансплантата связано с активацией иммунной системы реципиента, особенно в ответ на несовпадения между антигенами HLA донора и реципиента. HLA-антигены играют ключевую роль в презентации антигенов иммунной системе, и их несовпадения могут вызвать образование специфических антител, направленных против трансплантата, что ведёт к его повреждению и возможной потере функции. Шкала PIRCHE-II, основанная на анализе эпитопов, оценивает вероятность презентации антигенов HLA реципиенту, что делает её важным инструментом для прогнозирования иммунного ответа. В проведённом многомерном анализе оказалось, что несмотря на независимую значимость PIRCHE-II и несоответствий по HLA, их влияние на

риск отторжения почечного трансплантата перекрывается. Это означает, что один параметр может частично компенсировать или дополнять другой. Например, даже при высоких значениях PIRCHE-II отсутствие значительных HLA-несоответствий может снизить риск отторжения, и наоборот.

Наблюдение, что пациенты с высоким баллом по PIRCHE-II могли не иметь несовпадений по HLA, указывает на то, что гуморальное отторжение может быть вызвано другими факторами, такими как эпитопные различия, которые не отражаются напрямую в традиционных HLA-несоответствиях.

Регрессионный анализ Кокса, использованный для оценки влияния этих факторов на 5-летнюю выживаемость трансплантата, показал, что оба параметра являются значимыми предикторами, особенно у пациентов с высокой степенью сенсibilизации. Это подчёркивает важность комбинированного использования шкалы PIRCHE-II и анализа HLA-несоответствий для более точного прогнозирования исходов трансплантации и управления рисками.

В итоге, этот анализ указывает на необходимость учитывать не только количественные, но и качественные аспекты иммунного ответа при подборе доноров и разработке стратегий иммуносупрессии, чтобы снизить риск гуморального отторжения и повысить долгосрочную выживаемость трансплантата. Таким образом, наши результаты подчёркивают, что, особенно при высокой степени HLA-несовместимости между донором и реципиентом, сопоставление по шкале PIRCHE-II, дополняющее традиционное сопоставление по HLA, обретает дополнительную важность и может быть успешно интегрировано в алгоритмы подбора доноров.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В контексте трансплантации почки у высоко-сенсibilизированных женщин с хронической болезнью почек 5 стадии важным аспектом является точная оценка иммунологической совместимости между донором и реципиентом. Традиционные методы оценки, основанные на количестве несовпадающих антигенов HLA (HLA-A, -B и -DR), не всегда позволяют в полной мере оценить степень иммунологического несоответствия. Это связано с тем, что такие подходы могут не учитывать все возможные вариации аллелей и эпитопов, которые влияют на иммунный ответ.

Несоответствие по HLA-DR и HLA-DQ ассоциируется с повышенным риском появления донор-специфических антител (dnDSA) и антител-опосредованного отторжения (ABMR). Эти реакции играют ключевую роль в повреждении трансплантата и могут привести к его потере.

Мы использовали более продвинутые методы оценки иммунологической совместимости, такие как оценка нагрузки эпитопов (ЭПММ) и шкала PIRCHE-II. Эти подходы позволяют более точно оценить иммунологическую гетерогенность между реципиентом и донором. Нагрузка эпитопов отражает количество потенциально иммуногенных участков на молекулах HLA, которые могут быть распознаны иммунной системой реципиента и вызвать выработку антител. Шкала PIRCHE-II оценивает вероятность презентации эпитопов донорских HLA молекул на антигенпрезентирующих клетках реципиента, что также важно для понимания риска отторжения.

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

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

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

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

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

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

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

самого низкого балла до самого высокого. Однако, поскольку эти два маркера не сильно коррелированы, каждый случай трансплантации может быть сопоставлен с другой осью молекулярного несоответствия в пределах их динамических диапазонов.

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

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

Категория	Количество случаев (%)	PIRCHE-II Диапазон
Несоответствие эплета и появление ДСА		
HLA-класс I	10 (16,67%)	0-218
HLA-DR	13 (21,67%)	0-219
HLA-DQ	9(15,0%)	0-219
Несоответствие эплета и появление ДСА		
HLA-класс I	8 (13,33%)	0-385
HLA-DR	17 (28,33%)	0-494
HLA-DQ	10 (16,67%)	0-345
Несоответствие эплета и появление ДСА		

HLA-класс I	23 (38,33%)	0-171
HLA-DR	14 (23,33%)	0-377
HLA-DQ	10 (16,67%)	0-377
Несоответствие эплета при остром отторжении		
HLA-класс I	22 (36,67%)	0-171
HLA-DR	5(8,33%)	0-229
HLA-DQ	11(18,33%)	0-510

Примечание: % к количеству случаев в группе

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

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

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

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

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

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

Чтобы проверить, что шкала PIRCHE-II может помочь в выявлении случаев с нагрузкой ЭПММ выше пороговой и низким риском отторжения, мы сравнили частоту появления DSA и развития острого гуморального отторжения ABMR после разделения когорты ретроспективной группы из 60 трансплантаций на: высокий ЭПММ/ низкий PIRCHE-II и высокий ЭПММ/высокий PIRCHE-II, низкий ЭПММ/высокий PIRCHE-II. Основываясь на нагрузке ЭПММ в классе I, DRB1/3/4/5 и DQA1/DQB1, мы определили количество случаев развития DSA и острого отторжения и сравнили результаты с контрольной группой с низким баллом ЭПММ/-PIRCHE-II (таблица 4.3).

Таблица 4.3. - Сопоставление частоты развития острого отторжения по шкалам в ретроспективной группе (n=60)

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

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

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

Сравнивая группы с низким уровнем ЭПММ и высоким PIRCHE-II (6-8% для DSA и 4-10% для ABMR) или с высоким уровнем ЭПММ и низким PIRCHE-II (4-10% для DSA и 0-2% для острого отторжения), мы выявили примерно одинаковую частоту DSA и острого гуморального отторжения в двух категориях: у людей с низким уровнем ЭПММ и PIRCHE-II, а также у людей с высоким уровнем ЭПММ и низким уровнем PIRCHE-II.

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

Анализ выживаемости также подтверждает схожесть между группами с низким уровнем ЭПММ/высоким PIRCHE-II и высоким уровнем ЭПММ/низким уровнем PIRCHE-II. Кроме того, отрицательные прогностические значения (NPV) для ЭПММ, PIRCHE-II и их комбинации для класса I (0,92 для ЭПММ, 0,95 для PIRCHE-II и 0,92 для обоих), DRB1/3/4/5 (0,94, 0,98, 0,95) и DQA1/DQB1 (0,92, 0,96, 0,93) оказались очень схожими. NPV представляет собой вероятность отсутствия DSA у пациента с показателем PIRCHE-II или ЭПММ ниже

установленного порога. В совокупности эти результаты подтверждают нашу исходную гипотезу о том, что комбинированное использование HLAMatchmaker и PIRCHE-II позволяет выявить больше пациентов с низким риском отторжения по сравнению с каждым методом в отдельности. Это доказывает, что комбинация PIRCHE-II и HLAMatchmaker может быть использована для выявления пациентов с низким риском развития донор-специфических антител DSA и развитием острого гуморального отторжения ABMR. Мы констатируем, что этот метод работает так же хорошо, как любой из алгоритмов по отдельности, но позволяет включить большее количество пациентов в группу низкого риска.

Инициация гуморального ответа, опосредованного В-клетками, зависит от активации Т-хелперных клеток CD4. Несмотря на то, что активация CD4+ Т-клеток и В-клеток отдалена во времени, обе клетки реагируют на антигенные детерминанты только в том случае, если они обнаруживаются в одной и той же физической структуре: HLA класса II. HLA класса II усиливает иммунный ответ и приводит к выработке антител.

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

Комбинированное использование HLAMatchmaker и PIRCHE-II позволяет не только точно идентифицировать пациентов с низким риском, но и расширить эту группу, включив в неё большее количество пациентов, чем при использовании каждого из этих методов по отдельности. Это подтверждает гипотезу о том, что комбинация этих двух подходов может предложить более надёжную и точную стратификацию риска.

Инициация гуморального ответа, опосредованного В-клетками, требует кооперации с CD4+ Т-клетками, которые распознают антигенные детерминанты на молекулах HLA класса II. Если антигены донора и реципиента совпадают на уровне HLA класса II, это может ограничивать активность CD4+ Т-клеток и, следовательно, снижать вероятность активации В-клеток и развития гуморального отторжения.

Таким образом, предложенный комбинированный подход может быть особенно полезен для пациентов с высокой степенью иммунологического несоответствия, где риски отторжения остаются высокими даже при использовании мощной иммуносупрессии. Использование обеих шкал совместно помогает лучше предсказать исходы и направить усилия на индивидуализированную терапию, снижающую риск отторжения и улучшения долгосрочной выживаемости трансплантата.

4.2. Разработка методов подбора оптимального донора для высоко-сенсibilизированных женщин с хронической болезнью почек 5 стадии

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

Метод подбора оптимального донора для трансплантации почки:

Оценка несоответствия антигена:

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

Класс II: медиана - 2, диапазон (мин., макс.) - 4 (0, 4), IQR (Q1, Q3) - 1 (2, 3), асимметрия - -0.53

Оценка несоответствия аллелям:

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

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

Оценка несоответствия по нагрузке eplet:

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

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

Оценка PIRCHE-II:

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

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

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

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

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

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

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

Учёт данных метода позволяет выделить три группы риска:

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

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

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

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

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

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

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

Трансплантация почки у высоко-сенсibilизированных пациентов сопряжена с повышенным риском отторжения из-за наличия предсуществующих или de novo (вновь образованных) антител против антигенов донора. Основным фактором риска гуморального (антител-опосредованного) отторжения является

несовпадение антигенов HLA (человеческий лейкоцитарный антиген) между донором и реципиентом. HLA-молекулы играют ключевую роль в активации иммунного ответа, поскольку они представлены на поверхности клеток и распознаются Т- и В-клетками реципиента, что может привести к выработке антител, атакующих донорский орган.

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

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

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

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

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

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

В данной главе мы представляем анализ динамики уровня предсуществующих антител у высоко-сенсibilизированных женщин с хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии при применении разработанного алгоритма подбора оптимального донора и способа стратификации риска гуморального отторжения. В рамках данного исследования мы разработали и применили алгоритм подбора оптимального донора, основываясь на уровне предсуществующих антител у женщин с ХБП 5 стадии. Концентрации предсуществующих антител были измерены с использованием иммуноферментного анализа на основе мультиплексной технологии Luminex (таблица 5.1).

Как видно из таблицы, в проспективной группе уровень MFI анти-HLA антител класса I до трансплантации составлял 6500, антител класса II – 4350. В день трансплантации, уровни MFI для класса I и класса II снизились до 5780 и 3240 соответственно. Через 7 дней после трансплантации, уровни MFI для класса I и класса II продолжали снижаться до 2450 и 1270. Спустя 30 дней, уровни MFI дальше снизились до 1560 для класса I и до 570 для класса II.

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

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

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

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

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

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

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

В контексте трансплантации органов, уровни анти-HLA антител являются важными индикаторами иммунологической активности и рисков, связанных с

отторжением трансплантата. Значения MFI (mean fluorescence intensity), характеризующие эти уровни, могут значительно варьировать в зависимости от степени сенсибилизации пациента, а также от эффективности проводимой иммуносупрессивной терапии.

У пациентов проспективной и ретроспективной групп уровни MFI анти-HLA антител класса I и II были значительно выше по сравнению с контрольной группой. Это свидетельствует о более высокой степени сенсибилизации в этих группах, что может быть обусловлено предшествующими иммунологическими событиями, такими как предыдущие трансплантации, множественные переливания крови или беременность. Высокие уровни MFI до трансплантации указывают на наличие значительного количества циркулирующих антител, что повышает риск возникновения острого иммунного ответа на пересаженный орган.

Через 7 дней после трансплантации в проспективной группе наблюдается значительное снижение уровней MFI анти-HLA антител класса I и II, что указывает на успешное подавление активности иммунной системы под воздействием иммуносупрессивной терапии. В ретроспективной группе также отмечается снижение, однако оно менее выражено по сравнению с проспективной группой. Контрольная группа демонстрирует стабильно низкие уровни MFI, что отражает отсутствие значимой иммунной активации.

Через 30 дней после трансплантации проспективная группа демонстрирует минимальные уровни MFI анти-HLA антител, что свидетельствует о высокоэффективной иммуносупрессии и минимизации риска отторжения трансплантата. В ретроспективной группе отмечается некоторое повышение уровней MFI, что может указывать на развитие отсроченной иммунной реакции или частичную утрату эффективности иммуносупрессивной терапии, что требует дополнительного контроля и, возможно, коррекции лечения. В контрольной группе уровни MFI остаются стабильно низкими, подтверждая отсутствие значимых иммунных изменений.

Представленные данные свидетельствуют о том, что у пациентов проспективной группы наблюдается наиболее выраженное снижение уровней MFI анти-HLA антител после трансплантации, что ассоциируется с эффективным подавлением иммунного ответа и снижением риска отторжения трансплантата. В ретроспективной группе динамика снижения уровней MFI также наблюдается, однако она менее выражена, что может указывать на необходимость более интенсивного мониторинга. Стабильные низкие уровни MFI в контрольной группе подтверждают отсутствие значительной сенсibilизации и, вероятно, меньшую потребность в интенсивной иммуносупрессивной терапии.

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

При анализе проспективной и контрольной групп были выявлены следующие изменения для I класса антител: изменения MFI до трансплантации и MFI в день трансплантации составляли 10.77%. Изменение MFI в день трансплантации и MFI через 7 дней – 57.61%. Изменение MFI в день трансплантации и MFI через 30 дней – 73.03%. Для II класса 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 I класса изменений MFI до и после трансплантации не выявлено. Изменение MFI в день трансплантации и MFI через 7 дней – 40.30%. Изменение MFI в день трансплантации и MFI через 30 дней – 10.45%.

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

Из анализа данных таблицы, можно сделать несколько важных выводов. Результаты указывают на важность использования метода. Преимущественно, проспективная группа, которая получала органы от оптимизированных доноров, показала более значительное снижение уровней MFI анти-HLA антител класса I и II после трансплантации по сравнению с контрольной группой. Это подтверждает его эффективность для подавления иммунного ответа и предотвращения отторжения трансплантированных органов рисунок (рисунок 5.1).

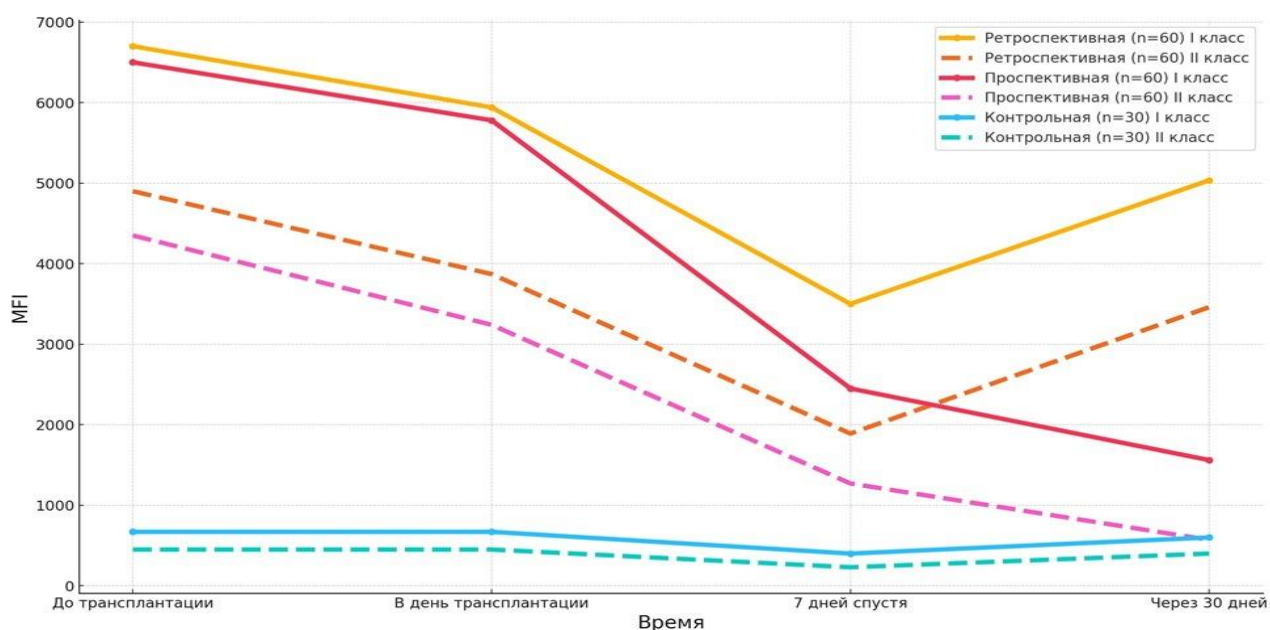


Рисунок 5.1. - Динамика MFI анти-HLA антител I и II классов в группах

Анализ динамики изменений уровней MFI анти-HLA антител класса I и II позволяет сделать выводы о высокой эффективности иммуносупрессивной терапии в проспективной группе, что выражается в значительном снижении уровней MFI и минимизации риска отторжения трансплантата. В ретроспективной группе наблюдается менее выраженное снижение, что может свидетельствовать о необходимости более тщательного мониторинга и возможной коррекции терапии. В контрольной группе изменения были минимальными, что свидетельствует о низкой степени сенсibilизации и снижения риска отторжения. Эти данные подтверждают важность оптимизации донорских органов и корректного выбора иммуносупрессивной терапии для успешного исхода трансплантации.

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

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

Вероятность возникновения отторжения в обеих группах достигала максимума в течение первой недели после трансплантации почки. К концу первого года эта вероятность составляла 24% и 5% для соответствующих групп, а к 5-летнему периоду увеличивалась до 31% и 7% соответственно ($p < 0,01$) (рисунок 5.2).

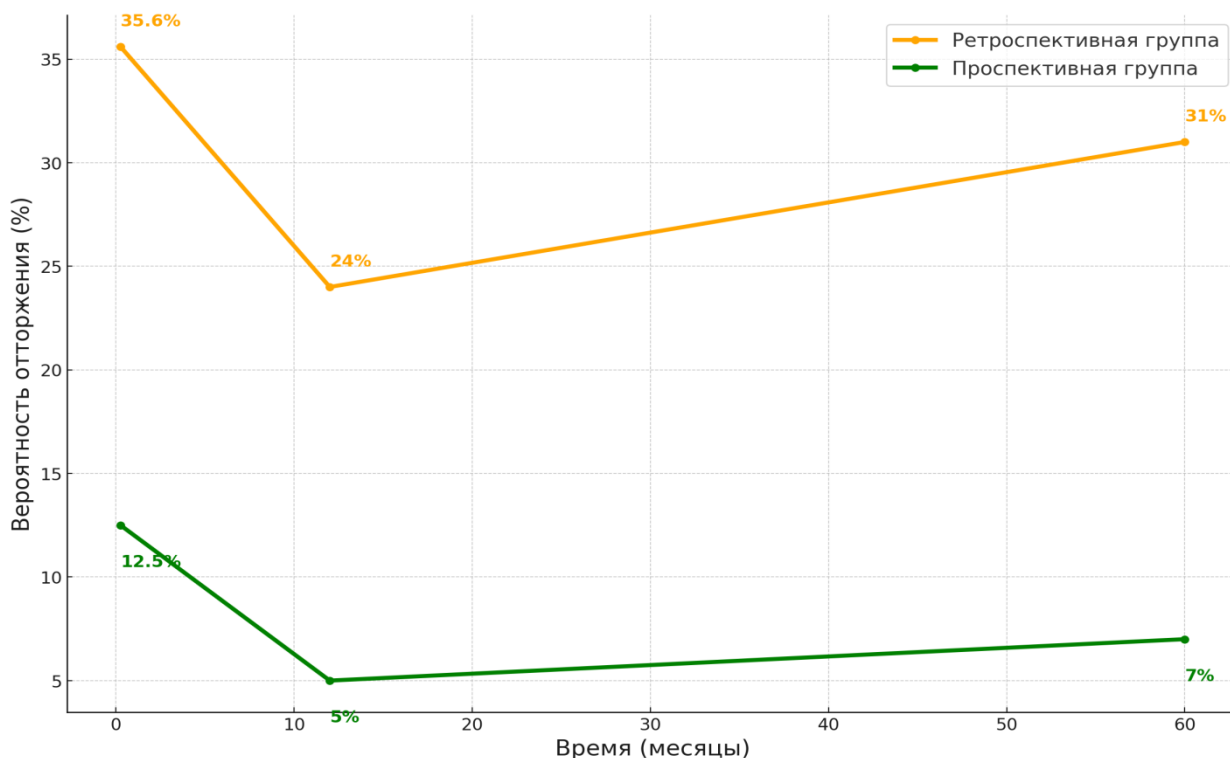


Рисунок 5.2. – Вероятность развития антитело-опосредованного отторжения у пациентов ретроспективной и проспективной групп

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

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

В ретроспективной группе частота отторжений составила 35,6%, что значительно выше, чем в проспективной группе (12,5%) ($p < 0.05$). Это свидетельствует о том, что применение разработанного алгоритма подбора оптимального донора и способа стратификации риска гуморального отторжения позволяет снизить риск отторжения и повысить выживаемость трансплантата.

Исследование в обеих группах показало, что шансы на возникновение отторжения были самыми высокими в первую неделю после трансплантации и постепенно уменьшались со временем. Конечные результаты через 1 год показали вероятность отторжения в размере 24% в ретроспективной группе и 5% в проспективной группе, а через 5 лет – 31% и 7% соответственно ($p < 0.01$). Это указывает на то, что новый метод способен улучшить такие важные показатели, как долгосрочная выживаемость трансплантата и предотвращение развития отторжения.

Кроме того, частота потерь трансплантата у высокочувствительных пациентов в ретроспективной группе в первый месяц после трансплантации составила 10,0%, в то время как в проспективной группе она была всего 1,3% ($p < 0.05$). Это свидетельствует о более высокой эффективности нового подхода в предотвращении потери трансплантата в раннем послеоперационном периоде.

Результаты данного исследования подтверждают, что применение разработанного алгоритма подбора оптимального донора и способа стратификации риска гуморального отторжения при трансплантации почки приводит к снижению частоты отторжений и потерь трансплантата. Величина различия между ретроспективной и проспективной группами позволяет сделать вывод о значимом улучшении результатов в проспективной группе.

Вероятность развития отторжения была наивысшей в первую неделю после трансплантации и уменьшалась со временем. Через 1 год и 5 лет

вероятность отторжения оказалась значительно ниже в проспективной группе по сравнению с ретроспективной группой. Это подтверждает эффективность предложенного подхода в обеспечении долгосрочной выживаемости трансплантата и предотвращении отторжения.

Также было обнаружено, что частота потерь трансплантата в ретроспективной группе в первый месяц после трансплантации значительно превышала такую частоту в проспективной группе. Это указывает на эффективность нового подхода в предотвращении потери трансплантата в раннем послеоперационном периоде.

В целом, результаты данного исследования подтверждают эффективность разработанного алгоритма подбора оптимального донора и способа стратификации риска гуморального отторжения при трансплантации почки. Это открывает новые возможности для улучшения результатов трансплантации и повышения выживаемости у высоко-сенсibilизированных пациентов.

5.3. Сравнение выживаемости у высоко-сенсibilизированных женщин с хронической болезнью почек 5 стадии проспективной группы

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 различаясь. Выживаемость в проспективной группе составила 92%, в то время как в ретроспективной группе была 78% (рисунок 5.3).

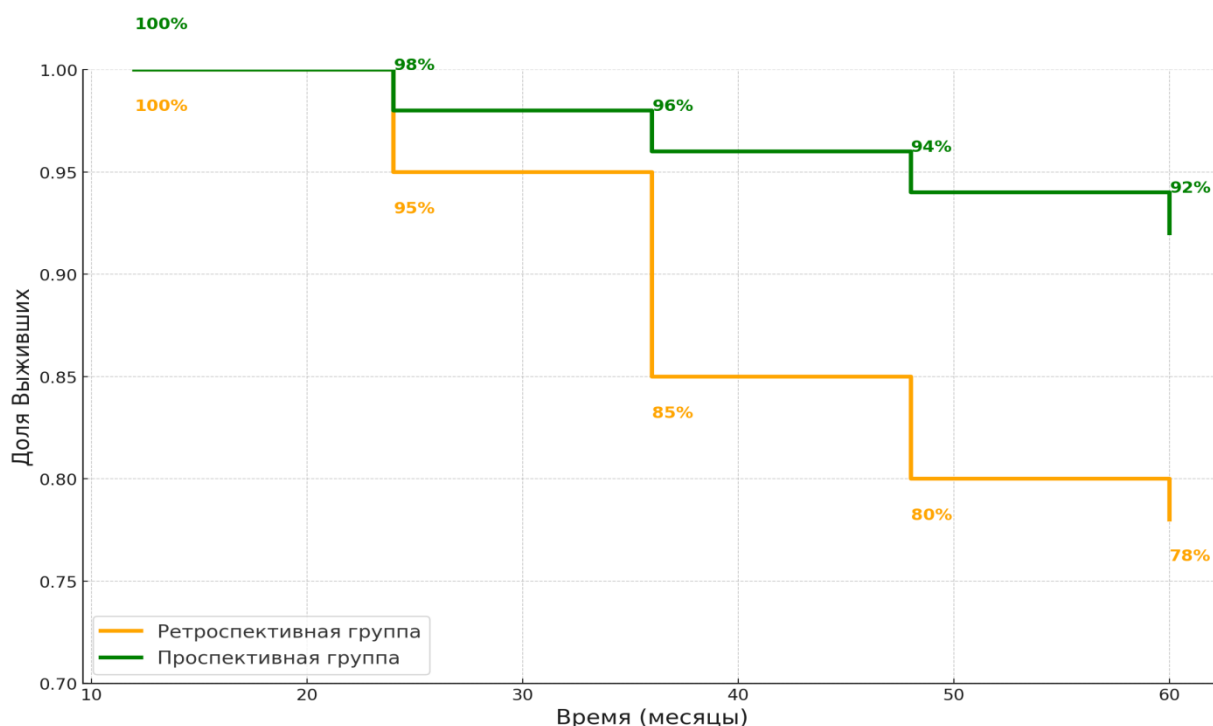


Рисунок 5.3. – Сравнение кумулятивной выживаемости пациентов ретроспективной группы (жёлтая линия), проспективной (зелёная линия)

Полученные результаты отражают значимое улучшение выживаемости трансплантата в проспективной группе пациентов, которым 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 сенсibilизированных пациентов.

Результаты анализа выживаемости трансплантатов в ретроспективной и проспективной группах демонстрируют важные различия, которые подчёркивают значимость применения новых методов подбора доноров и стратификации риска гуморального отторжения.

В ретроспективной группе, где использовались традиционные подходы, выживаемость трансплантатов составила 78%. Этот показатель свидетельствует о том, что стандартные методы подбора доноров и профилактики отторжения были недостаточно эффективными для предотвращения иммунных осложнений у сенсibilизированных пациентов. Высокая частота случаев отторжения и

потери трансплантатов в данной группе указывает на необходимость пересмотра подходов к управлению рисками гуморального отторжения, особенно у пациентов с предшествующей сенсibilизацией.

В отличие от ретроспективной группы, проспективная группа, где был применён новый алгоритм подбора доноров и способ стратификации риска, показала значительно более высокую выживаемость трансплантатов — 92%. Этот результат отражает улучшение клинических исходов благодаря внедрению инновационного подхода, который учитывает индивидуальные риски каждого пациента. Применение разработанного метода позволило более точно предсказать вероятность развития гуморального отторжения и соответствующим образом адаптировать иммуносупрессивную терапию.

Значительное улучшение выживаемости в проспективной группе свидетельствует о том, что новый подход не только эффективен в снижении частоты отторжений, но и способствует долговременному функционированию трансплантатов. Это особенно важно для сенсibilизированных пациентов, у которых традиционные методы часто оказываются недостаточно эффективными.

Продолжительная выживаемость трансплантатов в проспективной группе также подчёркивает важность поддержания длительного иммунологического контроля над гуморальным ответом. Успешное подавление активности анти-НLA антител и предотвращение их взаимодействия с клетками трансплантата свидетельствует о том, что разработанный метод не только эффективен в краткосрочной перспективе, но и обеспечивает долговременную защиту трансплантата от гуморального отторжения. Это особенно важно для сенсibilизированных пациентов, которые имеют повышенный риск развития хронического отторжения, приводящего к постепенному ухудшению функции трансплантата и его утрате.

ГЛАВА 6. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

При распределении больных по возрасту в ретроспективной группе женщины были различного возраста, от 19-29 лет их число составляло 18 (30,0%), от 30-39 лет – 13 (21,67%), от 40-49 лет – 12 (20,0%), от 50-59 лет – 8 (13,33%), от 60 и более – 9 (15,0%).

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

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

В ретроспективной группе с PRA = 10% количество больных составило 10 (16,67%), с PRA 10%-30% - 23 (38,33%), с PRA > 31% - 80% - 27 (45,0%).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Нами были получены следующие результаты: положительный результат наблюдался в 79 (65,83%), а отрицательный в 41 (34,17%) случае. Таким образом, в 65,83% случаев у больных была предрасположенность к риску сверхострого отторжения до трансплантации.

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

Так хронические персистирующие гепатиты (В, С, D) нами выявлены в 35 (40,7%). На втором месте шли ХОБЛ (хронический бронхит, бронхиальная астма) – 28 (23,3 %), ЦМВ – 58 (48,33%), сахарный диабет – 30 (25,5%).

При анализе по количеству 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 (26,67%) и от 16-20 – 30 (25,0%). При оценке по количеству несовпадений по эпитомам HLA II класса нами было выявлено, что количество несовпадений по 0-3 имелось у 31 (25,83%), от 4 до 16 – 37 (30,83%), от 7-9 – 31 (25,83%) и от 10-12 – 21 (17,5%). Анализ на количество совпадений

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

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

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

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

Несоответствие HLA привело к среднему баллу по шкале PIRCHE-II 70,0 (49,9). Оценка PIRCHE-II варьировала для всей группы от 0 до 323,9, но у 75% (45) пациентов диапазон составлял от 1,2 до 162,7, что говорит о существующем огромном индивидуальном диапазоне баллов по шкале PIRCHE-II для каждого несоответствия по антигенам HLA. При этом три несоответствия HLA могут привести к нулевому показателю PIRCHE-II.

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

Шкалы PIRCHE-II и HLA Matchmaker предсказывают выживаемость аллотрансплантата и появление донор-специфических антител (ДСА). Анализ на выживаемость аллотрансплантата почки в группе составил 76,0% (95% доверительный интервал [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 составляли 3,6% (1,1–6,1), 13,1% (9,0–17,2), 21,5% (18,4–24,6) и 30,5% (26,0–35,0) соответственно.

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

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

Оценки HLA и PIRCHE-II измеряются в разных шкалах, поэтому нельзя сравнивать их эффекты с использованием коэффициентов Hazard Ratio (HRs).

Несоответствия HLA A + B + DRB1 оцениваются от 0 до 6, в то время как оценки PIRCHE-II варьируют от 0 до 211 в ретроспективной группе.

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

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

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

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

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

У пациентов с 6-8 несоответствиями по антигенам HLA не выявлялось 0 баллов по PIRCHE 2, и в противоположность у пациентов с высокими

значениями по шкале PIRCHE 2 (больше 80) было 0 несоответствий по HLA. Мы произвели анализ по регрессионной модели Кокса, где оба параметра были оценены, как смешивающие факторы.

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

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

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

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

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

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

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

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

Оценка по несовпадениям по HLA и шкалам PIRCHE 2 имела значимую роль на 5-летнюю выживаемость почечного трансплантата у высоко-сенсibilизированных реципиентов с процентом PRA больше 10%. При этом в анализе по одностороннему риску (1,103 против 1,047; $P = 0,006$ и $0,008$ соответственно) у высокосенсibilизированных реципиентов по сравнению с контрольной группой.

У пациентов без чувствительности в сравнение с чувствительными (1,082 и 1,014; $P < 0,001$ и $0,65$ соответственно) значение 1,092 для воздействия PIRCHE 2 также превышало значение 1,041 в контрольной группе взрослых, но, вероятно,

из-за ограниченного числа случаев, этот результат без статистической значимости ($P = 0,004$ и $0,18$ соответственно).

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

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

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

Совместимость между пациентом и донором характеризуется количеством несовпадающих антигенов человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) в

HLA-A, -B и -DR. Однако совпадение либо на уровне антигена HLA, либо на уровне аллеля HLA не полностью характеризует степень иммунологического несоответствия, даже когда используются все локусы HLA. Несовпадение в HLA-DR и -DQ сильно коррелирует с появлением донор-специфических антител (dnDSA) и появлением опосредованного антителами отторжения (ABMR) при трансплантации почки.

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

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

Медиана нагрузки ЭПММ составила 18 (диапазон 0-39; IQR 9) для класса I и 30 (диапазон 0-69; IQR 15) для класса II. Медиана PIRCHE-II составила 207 (диапазон 0-568; IQR 137) для класса I и 348 (диапазон 0-993; IQR 237) для класса II.

Мы наблюдали 26 реципиентов с персистирующим DSA, стратификацию риска DSA и ABMR впервые выявленным после трансплантации (9 только класса I, 10 только класса II и 7 класса I/II) и 7 реципиентов (7%) с ABMR, подтверждённым биопсией. Пороговые значения риска PIRCHE-II и ЭПММ

были установлены относительно точек данных в представляющих пациентов с ДСА и острым гуморальным отторжением.

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

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

Поскольку нагрузка ЭПММ и PIRCHE II не имеют сильной корреляции, мы можем рассматривать их как независимые переменные, которые можно использовать вместе для молекулярной характеристики. Нагрузка ЭПММ, так и балл PIRCHE-II могут быть представлены в виде динамического континуума, от самого низкого балла до самого высокого. Однако, поскольку эти два маркера не сильно коррелированы, каждый случай трансплантации может быть сопоставлен с другой осью молекулярного несоответствия в пределах их динамических диапазонов.

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

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

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

Чтобы проверить, что шкала PIRCHE-II может помочь в выявлении случаев с нагрузкой ЭПММ выше пороговой и низким риском отторжения, мы сравнили частоту появления DSA и развития острого гуморального отторжения ABMR после разделения когорты ретроспективной группы из 60 трансплантаций на: высокий ЭПММ/ низкий PIRCHE-II и высокий ЭПММ/высокий PIRCHE-II. Основываясь на нагрузке ЭПММ в классе I, DRB1/3/4/5 и DQA1/DQB1, мы определили количество случаев развития DSA и острого отторжения и сравнили результаты с контрольной группой с низким баллом ЭПММ/-PIRCHE-II. Так, для HLA I класса, HLA-DR и -DQ мы наблюдали более высокую частоту событий DSA и ABMR в группе с высоким уровнем ЭПММ/высоким PIRCHE-II (12,3–20,3% для DSA и 9–13,5% для острого отторжения).

Сравнивая группы с разными уровнями ЭПММ и PIRCHE-II (6–8% для DSA и 4–10% для ABMR) или с высоким уровнем ЭПММ и низким PIRCHE-II (4–10% для DSA и 0-2% для острого отторжения), мы выявили примерно одинаковую частоту DSA и острого гуморального отторжения в двух категориях: у людей с низким уровнем ЭПММ и PIRCHE-II, а также у людей с высоким уровнем ЭПММ и низким уровнем PIRCHE-II. Категории DSA или ABMR с

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

Анализ выживаемости также подтверждает схожесть между группами с низким уровнем ЭПММ/любым PIRCHE-II и высоким уровнем ЭПММ/низким уровнем PIRCHE-II. Кроме того, отрицательные прогностические значения (NPV) для ЭПММ, PIRCHE-II и их комбинации для класса I (0,92 для ЭПММ, 0,95 для PIRCHE-II и 0,92 для обоих), DRB1/3/4/5 (0,94, 0,98, 0,95) и DQA1/DQB1 (0,92, 0,96, 0,93) оказались очень схожими. NPV представляет собой вероятность отсутствия DSA у пациента с показателем PIRCHE-II или ЭПММ ниже установленного порога. В совокупности эти результаты подтверждают нашу исходную гипотезу о том, что комбинированное использование 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.

Инициация гуморального ответа, опосредованного В-клетками, зависит от активации Т-хелперных клеток CD4. Несмотря на то, что активация CD4+ Т-клеток и В-клеток отдалена во времени, обе клетки реагируют на антигенные детерминанты только в том случае, если они обнаруживаются в одной и той же физической структуре: HLA класса II. HLA класса II усиливает иммунный ответ и приводит к выработке антител.

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

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

Метод подбора оптимального донора для трансплантации почки:

Оценка несоответствия антигена:

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

Класс II: медиана -2, диапазон (мин., макс.) -4 (0, 4), IQR (Q1, Q3) -1 (2, 3), асимметрия - -0.53

Оценка несоответствия аллелям:

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

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

Оценка несоответствия по нагрузке эплет:

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

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

Оценка PIRCHE-II:

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

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

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

Оценка несоответствия антигенов и аллелей позволяла определить степень совместимости между донором и реципиентом, а оценка по нагрузке эплет и

PIRCHE-II позволяла предсказать вероятность появления иммунологического отторжения почки после трансплантации.

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

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

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

Учёт данных метода позволяет выделить три группы риска:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В проспективной группе, уровень MFI анти-HLA антител класса I до трансплантации составлял 6500, антител класса II - 4350. В день трансплантации,

уровни MFI для класса I и класса II снизились до 5780 и 3240 соответственно. Через 7 дней после трансплантации, уровни MFI для класса I и класса II продолжали снижаться до 2450 и 1270. Спустя 30 дней, уровни MFI дальше снизились до 1560 для класса I и до 570 для класса II.

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

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

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

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

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

в день трансплантации и MFI через 7 дней – 60.49%. Изменение MFI в день трансплантации MFI через 30 дней – 81.48%.

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

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

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

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

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

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

Результаты сравнительного анализа, ретроспективной и проспективной, по частоте отторжений после трансплантации почки позволяют нам оценить

эффективность применяемых методов и состояние пациентов в разные временные периоды после процедуры.

В ретроспективной группе частота отторжений составила 35,6%, что значительно выше, чем в проспективной группе (12,5%) ($p < 0.05$). Это свидетельствует о том, что применение разработанного алгоритма подбора оптимального донора и способа стратификации риска гуморального отторжения позволяет снизить риск отторжения и повысить выживаемость трансплантата.

Исследование в обеих группах показало, что шансы на возникновение отторжения были самыми высокими в первую неделю после трансплантации и постепенно уменьшались со временем. Конечные результаты через 1 год показали вероятность отторжения в размере 24% в ретроспективной группе и 5% в проспективной группе, а через 5 лет – 31% и 7% соответственно ($p < 0.01$). Это указывает на то, что новый метод способен улучшить такие важные показатели, как долгосрочная выживаемость трансплантата и предотвращение развития отторжения.

Кроме того, частота потерь трансплантата у высокочувствительных пациентов в ретроспективной группе в первый месяц после трансплантации составила 10,0%, в то время как в проспективной группе она была всего 1,3% ($p < 0.05$). Это свидетельствует о более высокой эффективности нового подхода в предотвращении потери трансплантата в раннем послеоперационном периоде.

Результаты данного исследования подтверждают, что применение разработанного алгоритма подбора оптимального донора и способа стратификации риска гуморального отторжения при трансплантации почки приводит к снижению частоты отторжений и потерь трансплантата. Величина различия между ретроспективной и проспективной группами позволяет сделать вывод о значимом улучшении результатов в проспективной группе.

Вероятность развития отторжения была наивысшей в первую неделю после трансплантации и уменьшалась со временем. Через 1 год и 5 лет вероятность отторжения оказалась значительно ниже в проспективной группе по сравнению с ретроспективной группой. Это подтверждает эффективность

предложенного подхода в обеспечении долгосрочной выживаемости трансплантата и предотвращении отторжения.

Также было обнаружено, что частота потерь трансплантата в ретроспективной группе в первый месяц после трансплантации значительно превышала такую частоту в проспективной группе. Это указывает на эффективность нового подхода в предотвращении потери трансплантата в раннем послеоперационном периоде.

В целом, результаты данного исследования подтверждают эффективность разработанного алгоритма подбора оптимального донора и способа стратификации риска гуморального отторжения при трансплантации почки. Это открывает новые возможности для улучшения результатов трансплантации и повышения выживаемости у высоко-сенсibilизированных пациентов. Анализ показал, что в ретроспективной группе выживаемость, отторжения и потери трансплантата возникали чаще, чем в проспективной группе, основанной на новом методе подбора и стратификации риска гуморального отторжения, значительно различаясь, что составило 92%, в то время как в ретроспективной группе – 78%.

Полученные результаты отражают значимое улучшение выживаемости трансплантата в проспективной группе пациентов, которым 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 сенсibilизированных пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Результаты анализа факторов риска подчёркивают важность сопоставления по антигенам HLA при трансплантации почки, особенно у высоко-рисковых 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, 3 – А, 6 – А, 7 – А].
3. Несоответствие в эплетях, 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 посттрансплантационном периоде. [1–А, 5 – А, 9 - 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. [2 – А, 4 – А, 5 – А, 7 – А,].

5. Разработанные методы подбора донора для высоко-сенсibilизированных 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, 7 – А, 10 – А].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 эплота 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 HLAMatchmaker и PIRCHE-II, позволяет более точно идентифицировать пациентов с низким риском отторжения. Рекомендуется использовать эти методы вместе при разработке протоколов подбора донора.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боровкова, Н.В. Выбор иммуносупрессивной терапии в зависимости от уровня антител к HLA при трансплантации почки [Текст] / Н.В. Боровкова, А.В. Пинчук, Н.В. Шмарина, Н.В. Доронина, Р.В. Сторожев // Трансплантология. – 2018. – Т. 10. – № 1. – С. 35-41.
2. Боровкова, Н.В. Идентификация антител к HLA при трансплантации почки: подбор донора для сенсibilизированного реципиента [Текст] / Н.В. Боровкова, Н.В. Доронина, А.В. Пинчук // Медицинский алфавит. – 2014. – Т. 4. – № 22. – С. 35-38.
3. Бухарин, В.Е. Особенности трансплантации органов и тканей в сборнике: гистология, клиническая и экспериментальная морфология [Текст] / В.Е. Бухарин, А.Е. Буторина, Л.Р. Мутошвили // Сборник трудов шестой научно-практической конференции студентов и молодых учёных с международным участием. – Киров, 2021. – С. 37-45.
4. Ватазин, А.В. Анализ выживаемости пациентов в листе ожидания трансплантации почки с позиции конкурирующих рисков [Текст] / А.В. Ватазин, А.Б. Зулъкарнаев, В.А. Степанов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21. – № 1. – С. 35-45.
5. Ватазин, А.В. Динамика предсуществующих анти-HLA-антител и результаты трансплантации почки [Текст] / А.В. Ватазин, А.Б. Зулъкарнаев, В.А. Степанов, В.А. Федулкина // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. 20. – № 3. – С. 13-19.
6. Ветров, В.В. Уровень сенсibilизации у беременных с резус-иммунизацией при различных лечебных технологиях [Текст] / В.В. Ветров, М.А. Вьюгов, Д.О. Иванов // Проблемы женского здоровья. – 2015. – Т. 10. – № 2. – С. 32-40.
7. Добронравов, В.А. Частота выявления и прогноз антительно-опосредованного отторжения при аллотрансплантации почки [Текст] / В.А. Добронравов, М.С. Храброва, А.О. Мухаметдинова, В.Г. Сиповский //

Нефрология. – 2016. – Т. 20. – № 6. – С. 82-89.

8. Достиев, У.А. Некоторые факторы иммунологического риска у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, находящихся на гемодиализной терапии, на этапе предоперационной подготовки к родственной трансплантации почек [Текст] / У.А. Достиев, А. М. Мурадов, А.Р. Достиев, Мурадов // Вестник академии медицинских наук Таджикистана. – 2020. – Т. 10. – № 3. – С. 286-292.
9. Зыблева, С.В. Аллогенный иммунный ответ у реципиентов почечного трансплантата [Текст] / С.В. Зыблева, С.Л. Зыблев // Актуальные проблемы медицины: сборник материалов итоговой научно-практической конференции / Отв. редактор В.А. Снежицкий. – 2020. – С. 283-285.
10. Зыблева, С.В. Метод оценки иммунного ответа у реципиентов почечного трансплантата [Текст] / С.В. Зыблева, С.Л. Зыблев // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № 5. – С. 112.
11. Зыблева, С.В. Оценка аллогенного иммунного ответа у реципиентов при трансплантации почки [Текст] / С.В. Зыблева, С.Л. Зыблев // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2019. – Т. 8. – № 4. – С. 565-573.
12. Зыблева, С.В. Оценка аллогенного иммунного ответа у реципиентов почечного трансплантата [Текст] / С.В. Зыблева, С.Л. Зыблев // Современные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и терапии: сборник материалов Республиканской научно-практической конференции с международным участием. – Гродно, 2021. – С. 110-114.
13. Зыблева, С.В. Показатели субпопуляционного состава лимфоцитов для прогноза дисфункции почечного аллотрансплантата [Текст] / С.В. Зыблева, С.Л. Зыблев, В.Н. Мартинков // Трансплантология. – 2020. – Т. 12. – № 3. – С. 189-198.
14. Коротков, С.В. CD4+ Т-клетки и их субпопуляции как прогностический маркер острого отторжения при трансплантации почки [Текст] / С.В. Коротков, А.В. Носик, В.В. Смольникова, В.Ю. Гриневич, Д.Ю. Ефимов, А.А. Сыантович, М.В. Дмитриева, А.М. Федорук, А.Е. Щерба, О.В.

- Калачик, С.И. Кривенко, О.О. Руммо // Наука и инновации. – 2016. – № 8 (162). – С. 33-36.
15. Мурадов, А.А. Оценка критериев эффективности диализной терапии и коррекции анемии у больных с терминальной стадией хронической болезни почек на этапе предоперационной подготовки при трансплантации [Текст] / А.А. Мурадов, У.А. Достиев, А.Р. Достиев, А.М. Сафарзода, А.М. Мурадов, О.В. Шумилина // Вестник академии медицинских наук Таджикистана. – 2020. – Т. 10. – № 1. – С. 30-35.
 16. Пархоменко, И.А. Роль лейкоцитарных антител при трансплантации органов [Текст] / И.А. Пархоменко, Ж.Ж. Жанзакова, А.А. Турганбекова, С.А. Абдрахманова, К.Х. Жангазиева, С.Б. Саусакова // Материалы научно-практических конференций в рамках VIII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2022): сборник тезисов. – Москва, 2022. – С. 134.
 17. Пинчук, А.В. Влияние острого отторжения в ранние сроки после повторной трансплантации почки на выживаемость нефротрансплантата [Текст] / А.В. Пинчук, Н.В. Шмарина, И.В. Дмитриев, Е.С. Столяревич, Н.В. Загородникова, К.Е. Лазарева // Трансплантология. – 2021. – Т. 13. – № 3. – С. 260-271.
 18. Пинчук, А.В. Влияние острого отторжения в ранние сроки после повторной трансплантации почки на выживаемость нефротрансплантата [Текст] / А.В. Пинчук, Н.В. Шмарина, И.В. Дмитриев, Е.С. Столяревич, Н.В. Загородникова, К.Е. Лазарева // Трансплантология. – 2021. – Т. 13. – № 3. – С. 260-271.
 19. Рукавишникова, С.А. Основы клинической иммунологии [Текст] / С.А. Рукавишникова, А.С. Пушкин, Т.А. Ахмедов, И.О. Прохоренко. – Самара, 2015.
 20. Синякова, О.Г. Влияние предшествующей сенсибилизации к HLA на функцию аллотрансплантата почки по данным ангионеврофросцинтиграфии [Текст] / О.Г. Синякова, Н.Е. Кудряшова, Е.В. Мигунова, Н.В. Боровкова,

- А.В. Пинчук, Н.В. Шмарина // Трансплантология. – 2018. – Т. 10. – № 1. – С. 23-34.
21. Султанов, П.К. Роль иммунологической совместимости при трансплантации почки (обзор литературы) [Текст] / П.К. Султанов, Ф.А. Хаджибаев, В.Х. Шарипова, М.Р. Рузибакиева // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2020. – № 3. – С. 93-98.
 22. Сушков, А.И. Трудные решения при лечении острого гуморального отторжения пересаженной почки [Текст] / А.И. Сушков, А.В. Шаршаткин // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. 18. – № 2. – С. 125-130.
 23. Федоренко, Т.В. Актуальность HLA антител до и после трансплантации солидных органов [Текст] / Т.В. Федоренко, И.А. Пашкова, О.В. Буряк, В.А. Порханов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. 18. – № 5. – С. 234.
 24. Храброва, М.С. Прогноз выживаемости почечного трансплантата: иммунологический риск и тип отторжения [Текст] / М.С. Храброва, В.А. Добронравов, А.В. Набоков, Х.Й. Грене, М. Халленслебен, А.В. Смирнов, Ф. Клим // Нефрология. – 2015. – Т. 19. – № 4. – С. 41-50.
 25. Хубутя, М.Ш. Прогностическая ценность факторов риска, влияющих на длительность выживания больных и трансплантатов после родственной пересадки почки [Текст] / М.Ш. Хубутя, М.К. Гулов, С.С. Исмоилов, С.Ф. Гулшанова, Ф.Б. Мавлонов // Вестник Авиценны. – 2016. – № 3 (68). – С. 7-13.
 26. Хубутя, М.Ш. Прогностические факторы риска развития ранних дисфункций трансплантата после родственной пересадки почки [Текст] / М.Ш. Хубутя, М.К. Гулов, С.С. Исмоилов, С.Ф. Гулшанова, М.М. Саймухиддинов // Здравоохранение Таджикистана. – 2016. – № 4 (331). – С. 51-59.
 27. Хубутя, М.Ш. Иммунологическая толерантность при трансплантации органов [Текст] / М.Ш. Хубутя, В.А. Гуляев, В.Б. Хватов, В.Л. Леменёв,

- С.А. Кабанова, М.С. Новрузбеков, К.Н. Луцкык, О.Д. Олисов, С.В. Журавель, Г.В. Булава, Д.Х. Цурова, Н.В. Боровкова, А.С. Миронов, Л.Н. Зимина // Трансплантология. – 2017. – Т. 9. – № 3. – С. 211-225.
28. Хубутя, М.Ш. Выживаемость реципиентов и трансплантатов при первой и второй трансплантациях почки в зависимости от характеристик донора [Текст] / М.Ш. Хубутя, А.В. Пинчук, Н.В. Шмарина, И.В. Дмитриев, В.Е. Виноградов, А.И. Казанцев, А.Г. Балкаров // Трансплантология. – 2021. – Т. 13. – № 2. – С. 130-140.
29. Abecassis, M. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: A National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI™) conference [Text] / M. Abecassis, S.T. Bartlett, A.J. Collins, C.L. Davis, F.L. Delmonico, J.J. Friedewald, R. Hays, A. Howard, E. Jones, A.B. Leichtman, et al. // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2008. – Vol. 3. – P. 471–480.
30. Abramowicz, D. Recent advances in kidney transplantation: a viewpoint from the Descartes advisory board [Text] / D. Abramowicz [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2018. – № 10 (33). – P. 1699–1707.
31. Abuzeineh, M. Presentation and Outcomes of Antibody-Mediated Rejection Associated With Angiotensin II Receptor 1 Antibodies Among Kidney Transplant Recipients [Text] / M. Abuzeineh, Y. Kyeso, M.C. Philogene, N. Alachkar, S. Alasfar // Transplantation Proceedings. – 2021. – Vol. 53. – P. 1501–1508.
32. Admon, L.K. Racial and ethnic disparities in the incidence of severe maternal morbidity in the United States, 2012-2015 [Text] / L.K. Admon, T.N.A. Winkelman, K. Zivin, M. Terplan, J.M. Mhyre, V.K. Dalton // Obstetrics & Gynecology. – 2018. – Vol. 132. – P. 1158-1166.
33. Akgul, S.U. Association between HLA antibodies and different sensitization events in renal transplant candidates [Text] / S.U. Akgul [et al.] // Transplantation Proceedings. – 2017. – № 3 (49). – P. 425–429.
34. Andrade-Sierra, J. Immunosuppressive minimization strategies in kidney transplantation [Text] / J. Andrade-Sierra [et al.] // Organ Donation and

- Transplantation - Current Status and Future Challenges. – 2018. – Vol. 45. – P. 325–429.
35. Angeletti, A. Looking into the graft without a biopsy: biomarkers of acute rejection in renal transplantation [Text] / A. Angeletti, P. Cravedi // Contributions to Nephrology. – 2017. – Vol. 190. – P. 181–193.
 36. Asherukuri, A. Post-transplant donor specific antibody is associated with poor kidney transplant outcomes only when combined with both T-cell-mediated rejection and non-adherence [Text] / A. Asherukuri [et al.] // Kidney International. – 2019. – № 1 (96). – P. 202–213.
 37. Atif, M. Regulatory T cells in solid organ transplantation [Text] / M. Atif [et al.] // Clinical & Translational Immunology. – 2020. – № 2 (9).
 38. Aziz, F. How Should Acute T-cell Mediated Rejection of Kidney Transplants Be Treated: Importance of Follow-up Biopsy [Text] / F. Aziz, S. Parajuli, N. Garg, M. Mohamed, W. Zhong, A. Djamali, D. Mandelbrot // Transplantation Direct. – 2022. – Vol. 8. – e1305.
 39. Barberis, M. Simulation of stimulation: cytokine dosage and cell cycle crosstalk driving timing-dependent T cell differentiation [Text] / M. Barberis, T. Helikar, P. Verbruggen // Frontiers in Physiology. – 2018. – P. 879.
 40. Baron, D. Reconsidering the detection of tolerance to individualize immunosuppression minimization and to improve long-term kidney graft outcomes [Text] / D. Baron, M. Giral, S. Brouard // Transplant International. – 2015. – № 8 (28). – P. 938–959.
 41. Batra, A. Transplant renal vein thrombosis rescued in a pediatric patient using suction thrombectomy [Text] / A. Batra, Z. Pallister, J. Chung, et al. // Texas Heart Institute Journal. – 2023. – Vol. 50.
 42. Behzadi, E. The role of toll-like receptors (TLRs) in urinary tract infections (UTIs) [Text] / E. Behzadi, P. Behzadi // Central European Journal of Urology. – 2016. – № 4 (69). – P. 404.
 43. Bhalla, A. Complement-Based Therapy in the Management of Antibody-Mediated Rejection [Text] / A. Bhalla, N. Alachkar, S. Alasfar // Advances in

- Chronic Kidney Disease. – 2020. – Vol. 27. – P. 138–148.
44. Bhatti, A.B. Chronic renal transplant rejection and possible anti-proliferative drug targets [Text] / A.B. Bhatti, M. Usman // *Cureus*. – 2015. – № 11 (7). – P. 376.
 45. Bikbov, B. Disparities in chronic kidney disease prevalence among males and females in 195 countries: analysis of the global burden of disease 2016 study [Text] / B. Bikbov, N. Perico, G. Remuzzi, on behalf of the GBDGDEG // *Nephron*. – 2018. – Vol. 139. – P. 313–318.
 46. Bottino, R. Optimizing Pre-Transplant Care in Sensitized Kidney Transplant Recipients [Text] / R. Bottino, G. Rocha // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8. – P. 2105.
 47. Bouquegneau, A. Complement-activating donor-specific anti-HLA antibodies and solid organ transplant survival: a systematic review and meta-analysis [Text] / A. Bouquegneau, C. Loheac, O. Aubert, et al. // *PLoS Medicine*. – 2018. – Vol. 15. – № 5.
 48. Caccioppo, A. Ischemia reperfusion injury: Mechanisms of damage/protection and novel strategies for cardiac recovery/regeneration [Text] / A. Caccioppo [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20. – № 20.
 49. Caliskan, Y. A comparison of methods of plasmapheresis for the treatment of late antibody mediated rejection in kidney transplant recipients [Text] / Y. Caliskan, S. Mirioglu, A.B. Dirim, Y. Ozluk, O. Yegit, E. Aksoy, S. Safak, N. Guller, E. Demir, A.S. Artan, et al. // *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. – 2023. – Vol. 27. – P. 428–434.
 50. Cambou, L. Management and outcome after early renal transplant vein thrombosis: a French multicentre observational study of real-life practice over 24 years [Text] / L. Cambou, C. Millet, N. Terrier, et al. // *Transplant International*. – 2023. – Vol. 36. – P. 10556.
 51. Canossi, A., Panarese, A., Pisani, F. COVID-19 in Kidney Transplant Recipients: What Did We Understand After Three Years Since the Pandemic Outbreak? [Text] / A. Canossi, A. Panarese, F. Pisani // *Current Transplantation Reports*. – 2023. – Vol. 9. – P. 253-260.

52. Carrero, J.J. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease [Text] / J.J. Carrero, M. Hecking, N.C. Chesnaye, K.J. Jager // *Nature Reviews Nephrology*. – 2018. – Vol. 14. – P. 151–164.
53. Cecka, J.M. HLA matching for renal transplantation: The last word? [Text] / J.M. Cecka [et al.] // *Transplantation*. – 2016. – № 5 (100). – P. 975–976.
54. Čejková, S. Monocyte adhesion to the endothelium is an initial stage of atherosclerosis development [Text] / S. Čejková, I. Králová-Lesná, R. Poledne // *Cor et Vasa*. – 2016. – № 4 (58). – P. 419–425.
55. Charlotte, M.M. Comprehensive phenotyping of T cells using flow cytometry [Text] / M.M. Charlotte [et al.] // *Cytometry. Part A: the journal of the International Society for Analytical Cytology*. – 2019. – № 6 (95). – P. 647–654.
56. Claeys, E. Immunosuppressive drugs in organ transplantation to prevent allograft rejection: Mode of action and side effects [Text] / E. Claeys, K. Vermeire // *Journal of Immunological Sciences*. – 2019. – № 4 (3). – P. 2578-3009.
57. Cohen, G. Immune dysfunction in uremia [Text] / G. Cohen [et al.] // *Toxins*. – 2020. – Vol. 12. – № 7. – P. 439.
58. Cozzolino, M. Cardiovascular disease in dialysis patients [Text] / M. Cozzolino [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2018. – Suppl. 3 (33). – P. iii28–iii34.
59. Crespo, E. Biomarkers to assess donor-reactive T-cell responses in kidney transplant patients [Text] / E. Crespo, O. Bestard // *Clinical Biochemistry*. – 2016. – № 4–5 (49). – P. 329–337.
60. Crespo, E. Post-transplant peripheral blood donor-specific IFN- γ ELISPOT assays differentiates risk of subclinical rejection and de novo donor-specific alloantibodies in kidney transplant recipients [Text] / E. Crespo [et al.] // *Kidney International*. – 2017. – № 1 (92). – P. 201.
61. De Sousa-Amorim, E. Desensitization Before Living Donor Kidney Transplantation in Highly HLA-Sensitized Patients: A Single-Center Study [Text] / E. De Sousa-Amorim, I. Revuelta, M. Blasco, F. Diekmann, J. Cid, M. Lozano, A. Sanchez-Escuredo, J. Martorell, E. Palou, J.M. Campistol, et al. //

- Transplantation Proceedings. – 2015. – Vol. 47. – P. 2332–2335.
62. Debout, A. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation [Text] / A. Debout [et al.] // *Kidney International*. – 2015. – № 2 (87). – P. 343–349.
 63. Dellepiane, S. T Cells and acute kidney injury: a two-way relationship [Text] / S. Dellepiane, J.S. Leventhal, P. Cravedi // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 1546.
 64. Djamali, A. Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: current status and novel approaches [Text] / A. Djamali, D.B. Kaufman, T.M. Ellis, W. Zhong, A. Matas, M. Samaniego // *American Journal of Transplantation*. – 2014. – Vol. 14. – P. 255-271.
 65. Douthard, R.A. U.S. maternal mortality within a global context: historical trends, current state, and future directions [Text] / R.A. Douthard, I.K. Martin, T. Chapple-McGruder, A. Langer, S. Chang // *Journal of Women's Health*. – 2021. – Vol. 30. – P. 168-177.
 66. Dunn, T.B. Revisiting traditional risk factors for rejection and graft loss after kidney transplantation [Text] / T.B. Dunn, H. Noreen, K. Gillingham, D. Maurer, O.G. Ozturk, T.L. Pruett, R.A. Bray, H.M. Gebel, A.J. Matas // *American Journal of Transplantation*. – 2011. – Vol. 11. – P. 2132–2143.
 67. Eikmans, M. Non-invasive biomarkers of acute rejection in kidney transplantation: novel targets and strategies [Text] / M. Eikmans [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2019. – № 1. – P. 358.
 68. Ekramzadeh, M. Major barriers responsible for malnutrition in hemodialysis patients: Challenges to optimal nutrition [Text] / M. Ekramzadeh [et al.] // *Nephro-Urology Monthly*. – 2014. – № 6 (6). – P. 23158.
 69. Elena, C. Posttransplant peripheral blood donor-specific interferon- γ enzyme-linked immune spot assay differentiates risk of subclinical rejection and de novo donor-specific alloantibodies in kidney transplant recipients [Text] / C. Elena [et al.] // *Kidney International*. – 2017. – № 1 (92). – P. 201–213.
 70. Epidemiology of chronic kidney disease: an update [Text] // *Kidney International*.

– 2022. – Vol. 12. – P. 7-11.

71. Erdoğan, Ş. Immunologic risk assessment before kidney transplantation: An update [Text] / Ş. Erdoğan, Ş. Şengül // Turkish Journal of Nephrology. – 2019. – № 3 (28). – P. 216–224.
72. Espi, M. Chronic kidney disease-associated immune dysfunctions: Impact of protein-bound uremic retention solutes on immune cells [Text] / M. Espi [et al.] // Toxins. – 2020. – Vol. 12. – № 5.
73. Gai, Z. Lipid accumulation and chronic kidney disease [Text] / Z. Gai [et al.] // Nutrients. – 2019. – Vol. 11. – № 4.
74. Gandolfini, I. Impact of preformed T-cell alloreactivity by means of donor-specific and panel of reactive T cells (PRT) ELISPOT in kidney transplantation [Text] / I. Gandolfini [et al.] // PLOS ONE. – 2018. – № 7 (13). – P. e0200696.
75. Gao, R. Elevated serum levels of soluble CD30 in ankylosing spondylitis patients and its association with disease severity-related parameters [Text] / R. Gao [et al.] // BioMed Research International. – 2015. – P. 6.
76. Garces, J.C. Antibody-mediated rejection: a review [Text] / J.C. Garces [et al.] // The Ochsner Journal. – 2017. – № 1 (17). – P. 46.
77. Ge, S. Imlifidase Inhibits HLA Antibody-Mediated NK Cell Activation and Antibody-dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (ADCC) In Vitro [Text] / S. Ge, M. Chu, J. Choi, S. Louie, A. Vo, S.C. Jordan, et al. // Transplantation. – 2019. – Vol. 104. – P. 1574–1579.
78. Grimaldi, V. Novel insights in the clinical management of hyperimmune patients before and after transplantation [Text] / V. Grimaldi, M. Pagano, G. Moccia, C. Maiello, P. De Rosa, C. Napoli // Current Research in Immunology. – 2023. – Vol. 4.
79. Haas, M. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials [Text] / M. Haas [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2018. – № 2 (18). – P. 293.
80. Hadi, N. Development of an immune function assay by measuring intracellular

- adenosine triphosphate (iATP) levels in mitogen-stimulated CD4+ T lymphocytes [Text] / N. Hadi [et al.] // *Journal of Immunoassay & Immunochemistry*. – 2016. – № 4 (37). – P. 407–420.
81. Haileamlak, A. Chronic kidney disease is on the rise [Text] / A. Haileamlak // *Ethiopian Journal of Health Sciences*. – 2018. – Vol. 28. – № 6. – P. 681–682.
 82. Hazin, M.A. Anemia in chronic kidney disease [Text] / M.A. Hazin // *Revista da Associação Médica Brasileira*. – 2020. – № 1 (66). – P. s55–s58.
 83. Himmelfarb, J. The current and future landscape of dialysis [Text] / J. Himmelfarb [et al.] // *Nature Reviews Nephrology*. – 2020. – Vol. 16. – № 10. – P. 573–585.
 84. Hirai, A.H. Trends in severe maternal morbidity in the US across the transition to ICD-10-CM/PCS from 2012-2019 [Text] / A.H. Hirai, P.L. Owens, L.D. Reid, C.J. Vladutiu, E.K. Main // *JAMA Network Open*. – 2022. – Vol. 5.
 85. Hoffman, W. Cells, antibodies, and more [Text] / W. Hoffman, F.G. Lakkis, G.B. Chalasani // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. – 2016. – № 1 (11). – P. 137.
 86. Holanda, M.I. Soluble CD30, acute rejection, and graft survival: pre- and 6-month post-transplant determinations—when is the best time to measure? [Text] / M.I. Holanda [et al.] // *Transplantation Proceedings*. – 2018. – № 3 (50). – P. 728–736.
 87. Hong, S.H. Nutritional intervention process for a patient with kidney transplantation: a case report [Text] / S.H. Hong, E.M. Kim, M.Y. Rha // *Clinical Nutrition Research*. – 2019. – № 1 (8). – P. 74.
 88. Hori, S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3 [Text] / S. Hori, T. Nomura, S. Sakaguchi // *Journal of Immunology*. – 2017. – № 3 (198). – P. 981–985.
 89. Hossain, M. Obesity and listing for renal transplantation: weighing the evidence for a growing problem [Text] / M. Hossain [et al.] // *Clinical Kidney Journal*. – 2017. – № 5 (10). – P. 703.
 90. Hu, M. Regulatory T cells in kidney disease and transplantation [Text] / M. Hu [et al.] // *Kidney International*. – 2016. – № 3 (90). – P. 502–514.
 91. Huang, E. Imlifidase for the Treatment of Anti-HLA Antibody-Mediated

- Processes in Kidney Transplantation [Text] / E. Huang, A.Q. Maldonado, C. Kjellman, S.C. Jordan // American Journal of Transplantation. – 2021. – Vol. 22. – P. 691–697.
92. Huang, Y. Expression of CD80 and CD86 on B cells during coxsackievirus B3-induced acute myocarditis [Text] / Y. Huang [et al.] // Central European Journal of Immunology. – 2019. – № 4 (44). – P. 364–369.
93. Jae, S.Y. Relation of C-reactive protein, fibrinogen, and cardiorespiratory fitness to risk of systemic hypertension in men [Text] / S.Y. Jae [et al.] // American Journal of Cardiology. – 2015. – № 12 (115). – P. 1714–1719.
94. Jamal, B. The need for minimization strategies: current problems of immunosuppression [Text] / B. Jamal [et al.] // Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation. – 2015. – № 8 (28). – P. 891–900.
95. James, E.C. Evaluation and treatment of acute rejection in kidney allografts [Text] / E.C. James [et al.] // CJASN. – 2020. – № 3 (15). – P. 430–438.
96. Järnum, S. The Bacterial Enzyme IdeS Cleaves the IgG-type of B Cell Receptor (BCR), Abolishes BCR-Mediated Cell Signaling, and Inhibits Memory B Cell Activation [Text] / S. Järnum, R. Bockermann, A. Runström, L. Winstedt, C. Kjellman // Journal of Immunology. – 2015. – Vol. 195. – P. 5592–5601.
97. Jath, N. Effect of cold ischaemia time on outcome after living donor renal transplantation [Text] / N. Jath [et al.] // The British Journal of Surgery. – 2016. – № 9 (103). – P. 1230–1236.
98. Jay, C.L., Stratta, R.J. Defiance of Occam’s Razor: Recent Changes in US Kidney Allocation and Impact on Efficiency and Marginal Kidney Outcomes [Text] / C.L. Jay, R.J. Stratta // Current Transplantation Reports. – 2023. – Vol. 9. – P. 217–223.
99. Jie-Hua, C. Role of advanced glycation end products in mobility and considerations in possible dietary and nutritional intervention strategies [Text] / C. Jie-Hua [et al.] // Nutrition & Metabolism. – 2018. – № 1 (15). – P. 129.
100. Joelsons, G. Non-invasive messenger RNA transcriptional evaluation in human

- kidney allograft dysfunction [Text] / G. Joelsons [et al.] // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 2018. – № 7 (51). – P. 6904.
101. Jordan, S.C. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation [Text] / S.C. Jordan, T. Lorant, J. Choi, C. Kjellman, L. Winstedt, M. Bengtsson, et al. // New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 377. – P. 442–453.
102. Jordan, S.C. Imlifidase Desensitization in Crossmatch-Positive, Highly Sensitized Kidney Transplant Recipients: Results of an International Phase 2 Trial (Highdes) [Text] / S.C. Jordan, C. Legendre, N.M. Desai, T. Lorant, M. Bengtsson, B.E. Lonze, et al. // Transplantation. – 2021. – Vol. 105. – P. 1808–1817.
103. Jordan, S.C. Kidney transplantation in highly sensitized patients [Text] / S.C. Jordan, J. Choi, A. Vo // British Medical Bulletin. – 2015. – Vol. 114. – P. 113–125.
104. Kao, S.D. Salvage of renal transplant with vacuum–assisted thrombectomy of large ILIOCAVAL and allograft venous outflow thrombus [Text] / S.D. Kao, M.P. Edwards, S.T. Kee, J.M. Moriarty // Diagnostic and Interventional Radiology. – 2019. – Vol. 25. – P. 238–241.
105. Karahan, G.E. High soluble CD30 levels and associated anti-HLA antibodies in patients with failed renal allografts [Text] / G.E. Karahan [et al.] // International Journal of Artificial Organs. – 2016. – № 11 (39). – P. 547–552.
106. Kartan, S. The spectrum of CD30+ T cell lymphoproliferative disorders in the skin [Text] / S. Kartan [et al.] // Chinese Clinical Oncology. – 2019. – № 1 (8). – P. 3–3.
107. Kim, J.U. Dendritic cell dysfunction in patients with end-stage renal disease [Text] / J.U. Kim [et al.] // Immune Network. – 2017. – № 3 (17). – P. 152–162.
108. Kjellman, C. Outcomes at 3 Years Post-Transplant in Imlifidase Desensitized Kidney Transplant Patients [Text] / C. Kjellman, A.Q. Maldonado, K. Sjöholm, B.E. Lonze, R.A. Montgomery, A. Runström, et al. // American Journal of Transplantation. – 2021. – Vol. 21. – P. 3907–3918.
109. Konvalinka, A. Utility of HLA antibody testing in kidney transplantation [Text] /

- A. Konvalinka, K. Tinckam // Journal of the American Society of Nephrology: JASN. – 2015. – № 7 (26). – P. 1489.
110. Kueht, M. Intra-operative kinetics of anti-HLA antibody in simultaneous liver-kidney transplantation [Text] / M. Kueht [et al.] // Molecular Genetics and Metabolism Reports. – 2021. – Vol. 26. – P. 100705.
111. Kute, V.B., Fleetwood, V.A., Lentine, K.L. Kidney Paired Donation in Developing Countries: a Global Perspective [Text] / V.B. Kute, V.A. Fleetwood, K.L. Lentine // Current Transplantation Reports. – 2023. – Vol. 9. – P. 117-125.
112. Laging, M. Transplantation results of completely HLA-mismatched living and completely HLA-matched deceased-donor kidneys are comparable [Text] / M. Laging, J.A. Kal-van Gestel, G.W. Haasnoot, et al. // Transplantation. – 2014. – Vol. 97. – P. 330-336.
113. Laprise, C. Sex and gender considerations in transplant research: a scoping review [Text] / C. Laprise, K. Cole, V.S. Sridhar, et al. // Transplantation. – 2019. – Vol. 103. – P. 3491–3493.
114. Lebranchu, Y. Pretransplant identification of acute rejection risk following kidney transplantation [Text] / Y. Lebranchu [et al.] // Transplant International. – 2014. – № 2 (27). – P. 129–138.
115. Lee, H. Macrophage polarization in innate immune responses contributing to pathogenesis of chronic kidney disease [Text] / H. Lee [et al.] // BMC Nephrology. – 2020. – № 1 (21). – P. 1–13.
116. Lee, S.J. Biomarkers for Early Detection of Humoral Rejection in Kidney Transplant Patients [Text] / S.J. Lee, H.J. Kim // American Journal of Transplantation. – 2023. – Vol. 23. – P. 1234-1245.
117. Lefaucheur, C. Complement-activating anti-HLA antibodies in kidney transplantation: allograft gene expression profiling and response to treatment [Text] / C. Lefaucheur, D. Viglietti, L.G. Hidalgo, et al. // Journal of the American Society of Nephrology. – 2018. – Vol. 29. – P. 620-635.
118. Lerman, M. Posttransplant renal vein thrombosis, with successful thrombectomy and review of the literature [Text] / M. Lerman, M. Mulloy, C. Gooden, et al. //

- International Journal of Surgery Case Reports. – 2019. – Vol. 61. – P. 291-293.
119. Li, X. Recent advances in renal interstitial fibrosis and tubular atrophy after kidney transplantation [Text] / X. Li, S. Zhuang // Fibrogenesis and Tissue Repair. – 2014. – Vol. 7. – № 1. – P. 15.
120. Liese, K.L. Racial and ethnic disparities in severe maternal morbidity in the United States [Text] / K.L. Liese, M. Mogos, S. Abboud, K. Decocker, A.R. Koch, S.E. Geller // Journal of Racial and Ethnic Health Disparities. – 2019. – Vol. 6. – P. 790-798.
121. Lisowska, K.A. The influence of a single hemodialysis procedure on human T lymphocytes [Text] / K.A. Lisowska [et al.] // Scientific Reports. – 2019. – № 1 (9). – P. 1–9.
122. Lo, D.J. Biomarkers for kidney transplant rejection [Text] / D.J. Lo, B. Kaplan, A.D. Kirk // Nature Reviews Nephrology. – 2014. – № 4 (10). – P. 215–225.
123. Lúcia, M. Preformed circulating HLA-specific memory B cells predict high risk of humoral rejection in kidney transplantation [Text] / M. Lúcia [et al.] // Kidney International. – 2015. – № 4 (88). – P. 874–887.
124. Luque, S. Refinement of humoral immune monitoring in kidney transplantation: the role of “hidden” alloreactive memory B cells [Text] / S. Luque, M. Lúcia, O. Bestard // Transplant International. – 2017. – № 10 (30). – P. 955–968.
125. MacDorman, M.F. Racial and ethnic disparities in maternal mortality in the United States using enhanced vital records, 2016–2017 [Text] / M.F. MacDorman, M. Thoma, E. Declercq, E.A. Howell // American Journal of Public Health. – 2021. – Vol. 111. – P. 1673-1681.
126. Maguire, O. Flow Cytometry and Solid Organ Transplantation: A Perfect Match [Text] / O. Maguire [et al.] // Immunological Investigations. – 2014. – № 8 (43). – P. 756.
127. Malvezzi, P. Induction by anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: a review of the literature and current usage [Text] / P. Malvezzi, T. Jouve, L. Rostaing // Journal of Nephropathology. – 2015. – № 4 (4). – P. 110.
128. Mamode, N. European Guideline for the Management of Kidney Transplant

- Patients with HLA Antibodies: By the European Society for Organ Transplantation Working Group [Text] / N. Mamode, O. Bestard, F. Claas, L. Furian, S. Griffin, C. Legendre, et al. // *Transplant International*. – 2022. – Vol. 35. – P. 10511.
129. Marino, J. Allorecognition by T lymphocytes and allograft rejection [Text] / J. Marino, J. Paster, G. Benichou // *Frontiers in Immunology*. – 2016. – № 12. – P. 582.
130. Martinez, F. Role of B-Cell Depletion Therapy in Preventing Antibody-Mediated Rejection [Text] / F. Martinez, R. Gonzalez // *Transplant Immunology*. – 2021. – Vol. 68. – P. 101390.
131. Mehrotra, A. Monitoring T Cells Alloreactivity [Text] / A. Mehrotra, J. Leventhal, P. Cravedi // *Transplantation Reviews (Orlando, Fla.)*. – 2015. – № 2 (29). – P. 53.
132. Mehrotra, S. Donor specific anti HLA sensitization is associated with inferior short term outcome in ABO-incompatible renal transplantation [Text] / S. Mehrotra [et al.] // *Transplantation Reports*. – 2020. – № 3 (5). – P. 100059.
133. Mehta, R. Short-term adverse effects of early subclinical allograft inflammation in kidney transplant recipients with a rapid steroid withdrawal protocol [Text] / R. Mehta, S. Bhusal, P. Randhawa, P. Sood, A. Cherukuri, C. Wu, C. Puttarajappa, W. Hoffman, N. Shah, M. Mangiola, et al. // *American Journal of Transplantation*. – 2018. – Vol. 18. – P. 1710–1717.
134. Melk, A. Equally interchangeable? How sex and gender affect transplantation [Text] / A. Melk, B. Babitsch, B. Borchert-Morlins, et al. // *Transplantation*. – 2019. – Vol. 103. – P. 1094–1110.
135. Meneghini, M. Donor/Recipient HLA molecular mismatch scores predict primary humoral and cellular alloimmunity in kidney transplantation [Text] / M. Meneghini [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – P. 3947.
136. Metcalfe, A. Racial disparities in comorbidity and severe maternal morbidity/mortality in the United States: an analysis of temporal trends [Text] / A. Metcalfe, J. Wick, P. Ronksley // *Acta Obstetricia et Gynecologica*

- Scandinavica. – 2018. – Vol. 97. – P. 89-96.
137. Mihai, S. Inflammation-related mechanisms in chronic kidney disease prediction, progression, and outcome [Text] / S. Mihai [et al.] // Journal of Immunology Research. – 2018. – P. 16.
138. Mirzakhani, M. Soluble CD30, the immune response, and acute rejection in human kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis [Text] / M. Mirzakhani [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2020. – № 11. – P. 295.
139. Mizuno, H., Murakami, N. Multi-omics Approach in Kidney Transplant: Lessons Learned from the COVID-19 Pandemic [Text] / H. Mizuno, N. Murakami // Current Transplantation Reports. – 2023. – Vol. 9. – P. 173-187.
140. Mjoen, G. HLA Mismatch and allograft survival [Text] / G. Mjoen, A.V. Reisaeter, D.O. Dahle // Transplantation. – 2016. – № 9 (100). – P. e52.
141. Molina, M. CD19+ B-cells, a new biomarker of mortality in hemodialysis patients [Text] / M. Molina [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2018. – № JUN (9). – P. 1221.
142. Naesens, M. The Banff 2022 Kidney Meeting Report: Re-Appraisal of Microvascular Inflammation and the Role of Biopsy-Based Transcript Diagnostics [Text] / M. Naesens, C. Roufosse, R.B. Colvin, M. Haas, C. Lefaucheur, R.B. Mannon, B. Adam, O. Aubert, G.A. Böhmig, J. Callemeyn, et al. // CrossRef. – 2022.
143. Naik, R.H. Renal transplantation rejection [Text] / R.H. Naik, S.H. Shawar // StatPearls Publishing. – 2020. – № 01. – P. 1.
144. Nasr, M. Advances in diagnostics for transplant rejection [Text] / M. Nasr, T. Sigdel, M. Sarwal // Expert Review of Molecular Diagnostics. – 2016. – № 10 (16). – P. 1121.
145. Neuen, B.L. Chronic kidney disease and the global NCDs agenda [Text] / B.L. Neuen [et al.] // BMJ Global Health. – 2017. – Vol. 2. – P. 2.
146. Niemczyk, L. Renal replacement modality affects uremic toxins and oxidative stress [Text] / L. Niemczyk, J. Malyszko // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2021. – Vol. 2021. – P. 10.

147. O’Leary, J.G. The influence of immunosuppressive agents on the risk of de novo donor-specific HLA antibody production in solid organ transplant recipients [Text] / J.G. O’Leary [et al.] // Transplantation. – 2016. – № 1 (100). – P. 39.
148. Orandi, B.J. Quantifying renal allograft loss following early antibody-mediated rejection [Text] / B.J. Orandi, E.H. Chow, A. Hsu, et al. // American Journal of Transplantation. – 2015. – Vol. 15. – P. 489-498.
149. Palma, L., Gentile, M., Chun, N. Exosomes as Modulators and Biomarkers of Transplant Immunity [Text] / L. Palma, M. Gentile, N. Chun // Current Transplantation Reports. – 2023. – Vol. 9. – P. 245-252.
150. Park, Y. Kidney transplantation in highly sensitized recipients [Text] / Y. Park, E.J. Ko, B.H. Chung, C.W. Yang // Kidney Research and Clinical Practice. – 2021. – Vol. 40. – P. 355–370.
151. Pérez-Sáez, M.J. Strategies for an expanded use of kidneys from elderly donors [Text] / M.J. Pérez-Sáez [et al.] // Transplantation. – 2017. – № 4 (101). – P. 727.
152. Phanish, M.K. Immunological risk stratification and tailored minimisation of immunosuppression in renal transplant recipients [Text] / M.K. Phanish [et al.] // BMC Nephrology. – 2020. – № 1 (21). – P. 12882.
153. Phillips, B.L. The immunology of organ transplantation [Text] / B.L. Phillips, C. Callaghan // Surgery - Oxford International Edition. – 2020. – № 7 (38). – P. 353–360.
154. Piccoli, G.B. Acute kidney injury in pregnancy: the need for higher awareness. A pragmatic review focused on what could be improved in the prevention and care of pregnancy-related AKI, in the year dedicated to women and kidney diseases [Text] / G.B. Piccoli, E. Zakharova, R. Attini, et al. // Journal of Clinical Medicine. – 2018. – Vol. 7. – P. 318.
155. Piccoli, G.B. What we do and do not know about women and kidney diseases; questions unanswered and answers unquestioned: Reflection on World Kidney Day and International Woman’s Day [Text] / G.B. Piccoli [et al.] // 2018. – № 2 (38). – P. 114–124.
156. Podkowińska, A. Chronic kidney disease as oxidative stress-and inflammatory-

- mediated cardiovascular disease [Text] / A. Podkowińska, D. Formanowicz // Antioxidants. – 2020. – Vol. 9. – № 8. – P. 1–54.
157. Poggio, E.D. Long-term kidney transplant graft survival—Making progress when most needed [Text] / E.D. Poggio, J.J. Augustine, S. Arrigain, D.C. Brennan, J.D. Schold // American Journal of Transplantation. – 2021. – Vol. 21. – P. 2824–2832.
158. Poon, I.K. Apoptotic cell clearance: Basic biology and therapeutic potential [Text] / I.K. Poon [et al.] // Nature Reviews Immunology. – 2014. – Vol. 14. – № 3. – P. 166–180.
159. Poppelaars, F. Strong predictive value of mannose-binding lectin levels for cardiovascular risk of hemodialysis patients [Text] / F. Poppelaars [et al.] // Journal of Translational Medicine. – 2016. – № 1 (14). – P. 236.
160. Poppelaars, F. The complement system in dialysis: A forgotten story? [Text] / F. Poppelaars [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2018. – Vol. 9. – P. 71.
161. Porrett, P.M. Biologic mechanisms and clinical consequences of pregnancy alloimmunization [Text] / P.M. Porrett // American Journal of Transplantation. – 2018. – № 5 (18). – P. 1059–1067.
162. Prakash, J. Acute kidney injury in pregnancy with special reference to pregnancy-specific disorders: a hospital-based study (2014-2016) [Text] / J. Prakash, V.C. Ganiger, S. Prakash, et al. // Journal of Nephrology. – 2018. – Vol. 31. – P. 79–85.
163. Prasad, N. Hemodialysis in Asia [Text] / N. Prasad, V. Jha // Kidney Diseases. – 2015. – № 3 (1). – P. 165–177.
164. Pratschke, J. Immunological risk assessment: The key to individualized immunosuppression after kidney transplantation [Text] / J. Pratschke [et al.] // Transplantation Reviews. – 2016. – Vol. 30. – № 2. – P. 77–84.
165. Quaglia, M. Recent Advances on Biomarkers of Early and Late Kidney Graft Dysfunction [Text] / M. Quaglia [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – № 15 (21). – P. 1–34.
166. Reardon, A.J. Fluorescence as an alternative to light-scatter gating strategies to identify frozen–thawed cells with flow cytometry [Text] / A.J. Reardon, J.A.

- Elliott, L.E. McGann // *Cryobiology*. – 2014. – № 1 (69). – P. 91–99.
167. Rees, L. HLA sensitisation: can it be prevented? [Text] / L. Rees, J.J. Kim // *Pediatric Nephrology*. – 2014. – № 4 (30). – P. 577–587.
168. Requião-Moura, L.R. Ischemia and reperfusion injury in renal transplantation: hemodynamic and immunological paradigms [Text] / L.R. Requião-Moura [et al.] // *Einstein (São Paulo, Brazil)*. – 2015. – Vol. 13. – № 1. – P. 129–135.
169. Rob, H. Pregnancy-induced HLA antibodies respond more vigorously after renal transplantation than antibodies induced by prior transplantation [Text] / H. Rob [et al.] // *Human Immunology*. – 2015. – № 8 (76). – P. 546–552.
170. Robert, C.W. The Risk of Transplant Failure with HLA Mismatch in First Adult Kidney Allografts from Deceased Donors [Text] / C.W. Robert [et al.] // *Transplantation*. – 2016. – № 5 (100). – P. 1094–1102.
171. Robertson, I.B. Latent TGF- β -binding proteins [Text] / I.B. Robertson [et al.] // *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology*. – 2015. – № 47. – P. 44.
172. Rocco, M. KDOQI Clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 Update [Text] / M. Rocco [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2015. – № 5 (66). – P. 884–930.
173. Rojas, A.M. Pre-transplant donor-reactive IL-21 producing T cells as a tool to identify an increased risk for acute rejection [Text] / A.M. Rojas [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – № 1 (11). – P. 12445.
174. Ruiz, R. Long-Term Toxicity of Immunosuppressive Therapy [Text] / R. Ruiz, A.D. Kirk // *Transplantation of the Liver*. – 2015. – P. 1354.
175. Sablik, K.A. Treatment with intravenous immunoglobulins and methylprednisolone may significantly decrease loss of renal function in chronic-active antibody-mediated rejection [Text] / K.A. Sablik, M.C. Clahsen-van Groningen, C.W.N. Looman, et al. // *BMC Nephrology*. – 2019. – Vol. 20. – P. 218.
176. Saito, P.K. Complement-Dependent Cytotoxicity (CDC) to Detect Anti-HLA Antibodies: Old but Gold [Text] / P.K. Saito [et al.] // *Journal of Clinical*

Laboratory Analysis. – 2014. – № 4 (28). – P. 275.

177. Sanghavi, K. Genotype-guided tacrolimus dosing in African American kidney transplant recipients [Text] / K. Sanghavi [et al.] // *The Pharmacogenomics Journal*. – 2017. – № 1 (17). – P. 61.
178. Sarwal, M. Proteomics and Metabolomics to Differentiate Kidney Rejection Pathologies [Text] / M. Sarwal [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14.
179. Savino, J.R., Monetti, A.R., Orlando, G. Mesenchymal Stem Cells as an Adjuvant Tool to Induce Regeneration and Repair in Marginal Renal Allografts [Text] / J.R. Savino, A.R. Monetti, G. Orlando // *Current Transplantation Reports*. – 2023. – Vol. 9. – P. 290-298.
180. Schold, J.D., Malamon, J., Kaplan, B. Incorporating Translational Data into Immunosuppression Decisions During COVID-19 [Text] / J.D. Schold, J. Malamon, B. Kaplan // *Current Transplantation Reports*. – 2023. – Vol. 9. – P. 210-216.
181. Shi, A.A., Mansour, S.G. Improving the Odds—COVID-Omics and Predicting Patient Outcomes [Text] / A.A. Shi, S.G. Mansour // *Current Transplantation Reports*. – 2023. – Vol. 9. – P. 126-134.
182. Taber, D.J. Outcome Disparities between African Americans and Caucasians in Contemporary Kidney Transplant Recipients [Text] / D.J. Taber, L.E. Egede, P.K. Baliga // *American Journal of Surgery*. – 2017. – № 4 (213). – P. 666.
183. Taber-Hight, E. Acute kidney injury in pregnancy [Text] / E. Taber-Hight, S. Shah // *Advances in Chronic Kidney Disease*. – 2020. – Vol. 27. – P. 455-460.
184. Tait, B.D. Detection of HLA antibodies in organ transplant recipients – triumphs and challenges of the solid phase bead assay [Text] / B.D. Tait // *Frontiers in Immunology*. – 2016. – № 12 (7). – P. 1.
185. Tanne, J.H. US lags other rich nations in maternal health care [Text] / J.H. Tanne // *BMJ*. – 2020. – Vol. 371.
186. Taylor, P. Innovative Approaches to Prevent Humoral Rejection in Kidney Transplantation [Text] / P. Taylor, A. van der Spoel // *Clinical Transplantation*. –

2022. – Vol. 36. – P. e14545.

187. Tinckam, K.J. Re-examining risk of repeated HLA mismatch in kidney transplantation [Text] / K.J. Tinckam [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology. – 2016. – № 9 (27). – P. 2833–2841.
188. Tracey, J.H. Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in adults: a systematic review and economic model [Text] / J.H. Tracey [et al.] // Health Technology Assessment (Winchester, England). – 2016. – № 62 (20). – P. 1–594.
189. Trailin, A.V. Peritransplant soluble CD30 as a risk factor for slow kidney allograft function, early acute rejection, worse long-term allograft function, and patients' survival [Text] / A.V. Trailin [et al.] // Disease Markers. – 2017. – Vol. 2017. – P. 12.
190. Vallianou, N.G. Chronic kidney disease and cardiovascular disease: is there any relationship? [Text] / N.G. Vallianou [et al.] // Current Cardiology Reviews. – 2019. – № 1 (15). – P. 55.
191. van der Zwan, M. Review of the Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Alemtuzumab and Its Use in Kidney Transplantation [Text] / M. van der Zwan, C.C. Baan, T. van Gelder, D.A. Hesselink // Clinical Pharmacokinetics. – 2018. – Vol. 57. – P. 191-207.
192. Vijay, K. Toll-like receptors in immunity and inflammatory diseases: Past, present, and future [Text] / K. Vijay // International Immunopharmacology. – 2018. – Vol. 59.
193. Volovat, S.R. Oncogenic mechanisms in renal insufficiency [Text] / S.R. Volovat [et al.] // Clinical Kidney Journal. – 2021. – № 2 (14). – P. 507–515.
194. Wadström, J. Advancing transplantation: New questions, new possibilities in kidney and liver transplantation [Text] / J. Wadström [et al.] // Transplantation. – 2017. – № 2 (101). – P. S1–S41.
195. Weinstock, P. Human leucocyte antigen sensitisation and its impact on transfusion practice [Text] / P. Weinstock, M. Schnaidt // Transfusion Medicine and Hemotherapy. – 2019. – № 5 (46). – P. 356.
196. Welsh, P. Targeting inflammation to reduce cardiovascular disease risk: a realistic

- clinical prospect? [Text] / P. Welsh [et al.] // *British Journal of Pharmacology*. – 2017. – № 22 (174). – P. 3898.
197. Weyden, C.A. Understanding CD30 biology and therapeutic targeting: a historical perspective providing insight into future directions [Text] / C.A. Weyden [et al.] // *Blood Cancer Journal*. – 2017. – № 9 (7). – P. e603–e603.
198. Whitehouse, G. IL-2 therapy restores regulatory T-cell dysfunction induced by calcineurin inhibitors [Text] / G. Whitehouse [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2017. – № 27 (114). – P. 7083.
199. Wiseman, A.C. Immunosuppressive Medications [Text] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2016. – Vol. 11. – P. 332–343.
200. Xiaoyan, J. The difference of T cell phenotypes in end stage renal disease patients under different dialysis modality [Text] / J. Xiaoyan [et al.] // *BMC Nephrology*. – 2019. – № 1 (20). – P. 1–7.
201. York, T., Eletta, O., Bongu, A. Statistical Confounding in Observational Research and Center Performance Evaluations in Organ Transplantation [Text] / T. York, O. Eletta, A. Bongu // *Current Transplantation Reports*. – 2023. – Vol. 9. – P. 224–229.
202. Zachary, A.A. HLA Mismatching strategies for solid organ transplantation – a balancing act [Text] / A.A. Zachary, M.S. Leffell // *Frontiers in Immunology*. – 2016. – № 12 (7). – P. 575.
203. Zaldana, A. Racial and sex representation in clinical trials: where are we in abdominal organ transplantation? [Text] / A. Zaldana, S. Barhouma, B. Rocque, et al. // *American Journal of Transplantation*. – 2021. – Vol. 21. – P. 3491–3493.
204. Zha, Y. Protein nutrition and malnutrition in CKD and ESRD [Text] / Y. Zha, Q. Qian // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9. – № 3.
205. Zhang, W. Recent topics on the mechanisms of immunosuppressive therapy-related neurotoxicities [Text] / W. Zhang, N. Egashira, S. Masuda // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – № 13. – P. 20.
206. Zhao, H. Ischemia-reperfusion injury reduces long term renal graft survival:

mechanism and beyond [Text] / H. Zhao [et al.] // EBioMedicine. – 2018. – № 28. – P. 31.

207. Zhao, H., Li, Y. Advances in Non-Invasive Biomarkers for Kidney Transplant Monitoring [Text] / H. Zhao, Y. Li // Kidney International. – 2022. – Vol. 102. – P. 33-41.
208. Zhao, Y., & Li, H. Advances in Desensitization Protocols for Highly Sensitized Kidney Transplant Candidates [Text] / Y. Zhao, H. Li // Frontiers in Immunology. – 2020. – Vol. 11. – P. 1234.

Публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах

- [1-А]. Усмонов И.М. Результаты подбора оптимального донора и разработанного способа стратификации риска гуморального отторжения у высоко-сенсibilизированных 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 аллосенсibilизацию 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 высоко-сенсibilизированных женщин с ХБП 5 стадии до трансплантации почки [Текст] / И.М. Усмонов, Ш.А.Тошев // Научно-медицинский журнал Симург. – 2023. - № 19 (3). – С. 68-79.
- [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 сенсibilизации и анализ корреляции шкал PIRCHE II, HLA MATCHMAKER по несовпадениям антигенов у реципиентов почки. [Текст] / И.М. Усмонов, М.Н.Джураев, С.С.Исмоилзода, У.А.Достиев, Р.А.Зокиров // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения РТ. – 2022. - № 3. - С. 92-97.

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 сенсibilизации и анализ корреляции шкал PIRCHE II, HLA MATCHMAKER по несовпадениям антигенов у реципиентов почки [Текст] / И.М. Усмонов, У.А. Достиев, Р.А. Зокиров // 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-й) 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-й) научно-практической конференции «Новые горизонты в медицинской науке, образовании и практике» с международным участием, посвящённой 85-летию ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино – 2024. – Т.1. – С. 179.
- [11-А]. Усмонов И.М. Оптимизация диагностики сенсibilизации у женщин с ХБП 5 стадии перед трансплантацией почки [Текст] / И.М. Усмонов, У.А. Достиев, И.Н. Сафаров // Материалы годичной (72-й) научно-практической конференции «Новые горизонты в медицинской науке,

образовании и практике» с международным участием, посвящённой 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-годовая), 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-годовая), 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 Transplantation - 2019. – Volume 19. – P. 19.