

На правах рукописи

БОГДАНОВ ВАСИЛИЙ СЕРГЕЕВИЧ

**ПОДГОТОВКА К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ ПАЦИЕНТОВ
ВЫСОКОГО ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА**

3.1.14 – Трансплантология и искусственные органы

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Столяревич Екатерина Сергеевна

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник хирургического отделения трансплантации почки отдела трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского».

Арзуманов Сергей Викторович – доктор медицинских наук, руководитель группы трансплантации и заместительной почечной терапии НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «28» декабря 2021 г. в «⁰⁰» часов на заседании Диссертационного Совета ДСТИО 001.21 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, а также на сайте <http://www.transpl.ru/>

Автореферат разослан « » _____ 2021 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета ДСТИО 001.21

кандидат ветеринарных наук

Елена Алексеевна Волкова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Трансплантация почки является приоритетным методом лечения для пациентов с терминальной почечной недостаточностью. Трансплантация почки позволяет обеспечить лучшую выживаемость, меньшую частоту осложнений и более высокое качество жизни, по сравнению с другими методами заместительной почечной терапии [Готье С.В. и соавт. 2016, Y. Xie et al. 2018]. Кроме того, этот метод более выгоден с экономической точки зрения, по сравнению с программным гемодиализом [Томилина Н. А. и соавт. 2017г.].

В связи с увеличением количества трансплантаций, а также ростом числа пациентов, находящихся в листе ожидания, возрастает и число пациентов, имеющих антитела к лейкоцитарному антигену человека (анти-HLA антитела, англ. HLA, Human Leukocyte Antigens). Большое количество анти-HLA антител в организме реципиента может привести к развитию острого гуморального отторжения в первые дни после трансплантации почки, а также острому и хроническому отторжению трансплантата в поздние сроки после аллотрансплантации почки (АТП) [Арзуманов С. В. с соавт. 2015, Colvin R. 2007]. Анти-HLA антитела являются иммунологическим барьером, негативно влияющим на выживаемость и трансплантата, и реципиента [Terasaki P. et al. 2017, Augustine J. et al. 2018, Ватазин А. В. и соавт. 2018].

Пациенты, имеющие анти-HLA антитела, находятся в листе ожидания намного дольше пациентов без антител, ввиду частого положительного результата перекрестной лимфоцитотоксической пробы. У части больных с чрезмерно высоким титром анти-HLA антител, ввиду 100% положительного результата перекрестной лимфоцитотоксической пробы, трансплантацию почки выполнить не представляется возможным [Ватазин А. В. с соавт. 2015].

Преодоление иммунологического барьера является перспективной тактикой к повышению доступности трансплантации почки, а также повышению качества жизни пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [Столяревич Е. С. с соавт. 2015, S. Sethi et al. 2017].

В современной трансплантологической практике, в зависимости от методики принятой в каждом отдельном центре, имеются разные протоколы подготовки высокосенсибилизированных пациентов к трансплантации почки. Исследований с убедительной доказательной базой на данный момент в мире проведено не было. В связи с отсутствием специальной программы подбора доноров и единого протокола десенсибилизации, в листе ожидания растет число высокосенсибилизированных пациентов, возможность трансплантации у которых

ниже, а результаты ее хуже, чем у пациентов без антител. В отечественной медицинской литературе отсутствуют методические рекомендации, регламентирующие методику и протоколы десенсибилизации с целью уменьшения числа высокосенсибилизированных пациентов в листе ожидания. Все это определяет актуальность разработки и апробации протокола десенсибилизации пациентов высокого иммунологического риска перед трансплантацией почки.

Цель исследования

Оценить безопасность и обосновать клиническую эффективность трансплантации почки пациентам высокого иммунологического риска.

Задачи исследования

1. Изучить динамику показателей гуморального звена иммунитета пациента высокого иммунологического риска до и после трансплантации почки от посмертного донора.
2. Определить частоту острого отторжения почечного трансплантата у пациентов высокого иммунологического риска в сравнении с несенсибилизированными пациентами.
3. Оценить выживаемость высокосенсибилизированных пациентов в сравнении с несенсибилизированными пациентами, а также с высокосенсибилизированными пациентами, которым трансплантация почки не выполнялась.
4. Разработать персонализированный протокол подготовки пациента высокого иммунологического риска к трансплантации почки от посмертного донора.

Научная новизна исследования

Впервые проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов трансплантации почки от посмертного донора пациентам высокого иммунологического риска.

Разработан оригинальный индивидуализированный протокол подготовки высокосенсибилизированных пациентов к трансплантации почки, основанный на изучении динамики уровня анти-HLA антител.

Применение разработанного протокола позволило добиться результатов трансплантации почки у пациентов высокого иммунологического риска, сопоставимых с таковыми у несенсибилизированных реципиентов.

Практическая значимость исследования

Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм обследования пациентов с высоким титром предсуществующих антител перед трансплантацией почки. Предложен собственный, персонализированный протокол десенсибилизации реципиента перед трансплантацией почки от посмертного донора. Комплекс разработанных на основе исследования рекомендаций имеет практическую значимость для нефрологов, терапевтов, трансфузиологов, иммунологов, трансплантологов, принимающих участие в проведении подготовки потенциальных реципиентов почечного трансплантата, трансплантации почки, а также лечения реципиентов после трансплантации почки на стационарном и амбулаторном этапах. Предложенные подходы повышают доступность трансплантации почки, способствуют улучшению клинических результатов, повышению качества жизни пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности.

Методология и методы исследования

В исследовании проведен статистический анализ клинических данных подготовки к трансплантации почки и последующего ведения высокосенсибилизированных пациентов. Выполнена оценка результатов лабораторных (в том числе определение уровня предсуществующих антител методом иммуноферментного анализа) и инструментальных методов исследований до и после трансплантации почки. Проведен анализ выживаемости высокосенсибилизированных реципиентов почки и почечного трансплантата.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пациенты высокого иммунологического риска могут быть подготовлены к трансплантации почки от посмертного донора безопасно и с удовлетворительными клиническими результатами.

2. Протокол подготовки пациента с высоким титром предрасполагающих антител должен предусматривать возможность индивидуализации исходя из уровня предрасполагающих антител.

3. Основной причиной ранней утраты трансплантата у пациентов высокого иммунологического риска является острое гуморальное отторжение, частота эпизодов которого превышает таковую у несенсибилизированных пациентов.

4. Трансплантация почки высокосенсибилизированным пациентам обеспечивает лучшее качество и большую продолжительность жизни в сравнении с другими методами заместительной почечной терапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется объемом проведенных исследований (в исследование включено 198) пациентов, *применением* современных и стандартизированных методов исследования и статистической обработки.

Апробация работы состоялась 11 августа 2021 г. на совместной конференции научных и клинических подразделений федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России).

Основные результаты работы доложены и обсуждены на X Всероссийском съезде трансплантологов с международным участием (Москва, 5-7 октября 2020 г.); на V Российском национальном конгрессе «Трансплантация и донорство органов» (с международным участием; Москва, 27-29 сентября 2021 г.), на международном он-лайн конгрессе международного трансплантологического общества «28th international Congress of The Transplantation Society “TTS 2020 Virtual Congress”» (он-лайн с 13 по 16 сентября 2020 г., адрес: <https://www.tts2020.org/>).

Связь работы с научными программами, планами, темами

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по теме: «Разработка и усовершенствование методов диагностики и лечения осложнений после трансплантации солидных органов/почки, направленных на пролонгирование

функции трансплантата и полную реабилитацию, включая репродуктивную функцию и способность к рождению здоровых детей» (2018–2020 гг.); «Биомаркеры фиброза трансплантированной почки: клинические, морфологические, биохимические корреляции и роль в улучшении отдаленного прогноза реципиентов» (2021-2023 гг).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения хирургического №1 (трансплантации почки и поджелудочной железы), отделения терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова» Минздрава России, в нефрологическое отделение №1 (патология трансплантированной почки) ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ»; в хирургическое отделение трансплантации почки ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.В. Владимирского»; в учебную работу кафедры трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автор ассистировал на операциях по трансплантации почки высокосенсибилизированным пациентам, принимал непосредственное участие в клиническом ведении высокосенсибилизированных реципиентов после трансплантации почки в хирургическом отделении. Автором лично проведены процедуры терапевтического плазмообмена и иммуноадсорбции в рамках подготовки к трансплантации почки.

Автор принимал непосредственное участие в планировании исследования, формулировке целей и задач работы, а также в выполнении всех этапов исследования. Совместно с соавторами участвовал в написании и подготовке к публикации научных статей по теме диссертационной работы, проводил сбор данных, их статистическую обработку и анализ.

Публикации по теме диссертации

По материалам исследования опубликовано 3 научные работы, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Центра, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (из них 3 статьи в изданиях, индексируемых Scopus и Web of Science).

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики пациентов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, 4 выводов, 5 практических рекомендаций и списка используемой литературы, включающего 22 отечественных и 117 зарубежных источника. Работа изложена на 107 страницах машинописного текста, иллюстрирована 13 таблицами и 23 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование включено 198 пациентов в возрасте от 6 до 72 лет, которым в период с 1 января 2015 года по 31 декабря 2017 года была выполнена аллотрансплантация почки от посмертного донора. Все пациенты получали заместительную почечную терапию на момент трансплантации.

В зависимости от уровня предсуществующих антител была выделена группа из 48 высокосенсибилизированных пациентов, имевших максимальный уровень PRA более 40%, либо анти-HLA антитела в количестве более 6000 MFI.

В контрольную группу были отобраны совершеннолетние пациенты низкого иммунологического риска с PRA менее 40% (n=150), которым была выполнена трансплантация почки от посмертного донора в НМИЦ ТИО им.ак. В.И. Шумакова с 2015 по 2017 гг.

Пациенты мужского пола составили 53% от общего числа исследуемых пациентов. Возраст пациентов находился в диапазоне от 17 до 68 лет и в среднем был равен $41,9 \pm 11,8$ лет. Медиана возраста составила 46,5 лет, интерквартильный размах [38;54,7]. Перед выполнением трансплантации потенциальные реципиенты проходили стандартное обследование по общепринятым алгоритмам и правилам, которые соответствовали национальным клиническим рекомендациям «Трансплантация почки». Посмертные доноры проходили обследование согласно клиническим рекомендациям «Посмертное донорство органов».

Приоритетной задачей обследования потенциального реципиента являлось исключение абсолютных противопоказаний к трансплантации почки до внесения в лист ожидания. Проводимые исследования позволяют объективно исследовать соматический статус пациента, выявить сопутствующие заболевания, а также, при необходимости, скорректировать проводимую диализную и медикаментозную терапию. Обследование реципиента включало изучение анамнеза, осмотр, лабораторные и инструментальные методы исследования, иммунологические исследования. Кроме того, при наличии показаний, потенциальные реципиенты были консультированы специалистами соответствующего профиля.

Все трансплантации выполнены в хирургическом отделении № 1 ФГБУ «Национальном медицинском исследовательском центре трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова» Минздрава России, заведующий отделением – к.м.н., Сайдулаев Д.А.).

Демографические и клинико-лабораторные характеристики пациентов, включенных в исследование, приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Клинико-лабораторные и демографические характеристики реципиентов исследуемой и контрольной групп

Характеристики	Исследуемая группа (n=48)	Контрольная группа (n=150)	P
Возраст (среднее \pm SD, годы)	42,5 \pm 12,2	46,3 \pm 10,7	NS
Креатинин сыворотки крови (среднее \pm SD мкмоль/дл)	142,8 \pm 101,5	134,4 \pm 109	NS
№ АТП			
Первая	34 (70,8%)	133 (91,4%)	P<0,05
Вторая	10 (20,8%)	10 (6,6%)	
Третья	4 (8,3%)	3 (2%)	
PRA max (среднее \pm SD, %)	58,9 \pm 25,5	10,9 \pm 8,5	P<0,01
PRA текущий (среднее \pm SD, %)	23,4 \pm 24,4	1,27 \pm 3,3	P<0,01
ММ (среднее \pm SD)	3,9 \pm 1,1	3,6 \pm 1,2	NS
Возраст донора (среднее \pm SD, годы)	47,2 \pm 11,3	48,0 \pm 10,4	NS
Время ишемии (среднее \pm SD, мин)	732,2 \pm 164	703,5 \pm 179,7	NS
Длительность операции (среднее \pm SD, мин)	174,2 \pm 51,0	174,4 \pm 46,3	NS
Величина кровопотери (среднее \pm SD, мл)	356,9 \pm 205,3	188,8 \pm 138,5	P<0,05
Начальная функция трансплантата			
Немедленная	58,8%	61,4%	P<0,05
Отсроченная	32,3%	37,6%	
ПНФТ	8,8%	0,7%	
Длительность наблюдения (среднее \pm SD, мес)	43,5 \pm 21,1	54,2 \pm 14,5	NS

В течение всего периода ожидания органа от посмертного донора потенциальные реципиенты проходили ежемесячный осмотр нефролога в поликлиническом отделении НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова. Ежемесячно у всех потенциальных реципиентов проводилось взятие сыворотки крови для определения предсуществующих анти-HLA антител, путем проведения перекрестной лимфоцитотоксической пробы.

Помимо этого, всем пациентам с высоким уровнем предсуществующих антител по данным микролимфоцитотоксической пробы проводилось определение MFI и специфичности предсуществующих анти-HLA антител методом иммуноферментного анализа на платформе Luminex. Анализ проводился перед началом предоперационной подготовки, после ее завершения, в день трансплантации, а также на 7 и 30 сутки после трансплантации.

Подготовка высокосенсибилизированных пациентов состояла из применения экстракорпоральных методов удаления иммунных комплексов - терапевтического плазмообмена или полуселективной иммуносорбции, а также внутривенного введения фармакологических препаратов угнетающих синтез антител.

Статистическая обработка данных выполнялась при помощи статистического пакета программ SPSS.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предоперационная подготовка к трансплантации почки пациентов высокого иммунологического риска

В зависимости от уровня преобладающих антител, предоперационная подготовка включала в себя сеансы терапевтического плазмообмена (выполнялись у 6 пациентов) либо полуселективной иммуноадсорбции регенерирующими колонками (выполнялись у 3 пациентов), в сочетании с внутривенным введением иммуноглобулина в дозировке 2 г/кг и ритуксимабом в дозировке 375 мг/м² площади поверхности тела пациента. Первым шести пациентам с исходно высоким титром преобладающих антител было проведено по 5 сеансов терапевтического плазмообмена с замещением до 2 объемов циркулирующей плазмы. При необходимости, после трансплантации проводилось дополнительно от 3 до 4 сеансов плазмообмена. В качестве замещающей жидкости была использована свежзамороженная плазма от доноров с идентичной группой крови.

Инфузии ритуксимаба и сывороточного иммуноглобулина проводили в течение 4 – 6 часов. С целью профилактики аллергических и трансфузионных реакций во всех случаях за 15 минут до начала введения препаратов выполняли премедикацию, включавшую внутримышечное введение преднизолона 25 мг, а также внутримышечное введение хлоропирамина 20 мг или внутривенное введение клемастина 1 мг. Затем, устанавливали кубитальный катетер, через который проводили инфузию препаратов. Сразу после окончания инфузии кубитальный катетер удаляли. В течение инфузии каждый час проводили измерение температуры тела, АД, ЧСС. При появлении аллергических реакций скорость введения препарата снижали до 50 мл/час или полностью останавливали. При необходимости, проводили дополнительное введение антигистаминных лекарственных препаратов. Инфузию ритуксимаба или иммуноглобулина возобновляли после купирования аллергической реакции и продолжали с меньшей скоростью.

Трем пациентам были проведены сеансы иммуноадсорбции регенерирующей колонкой Иммуно-Адсопак (НПФ Покард, Москва, Россия)

Сеансы проводили каждый день в течение 5 дней, по завершении курса также вводили курсовую дозу сывороточного иммуноглобулина и ритуксимаба. С целью коррекции гипопроотеинемии после каждого сеанса ИА пациенты получали 50-100 мл 20% раствора альбумина.

Помимо этого, всем высокосенсибилизированным реципиентам в качестве индукционных иммунодепрессантов внутривенно вводили метилпреднизолон 10 мг/кг и антитимоцитарные антитела в дозировке 1,5 мг/кг/сут в течение 7 дней после трансплантации. В качестве поддерживающей иммуносупрессивной терапии применяли такролимус, препараты микофеноловой кислоты, метилпреднизолон.

Подробная схема подготовки отражена на рисунке 1.

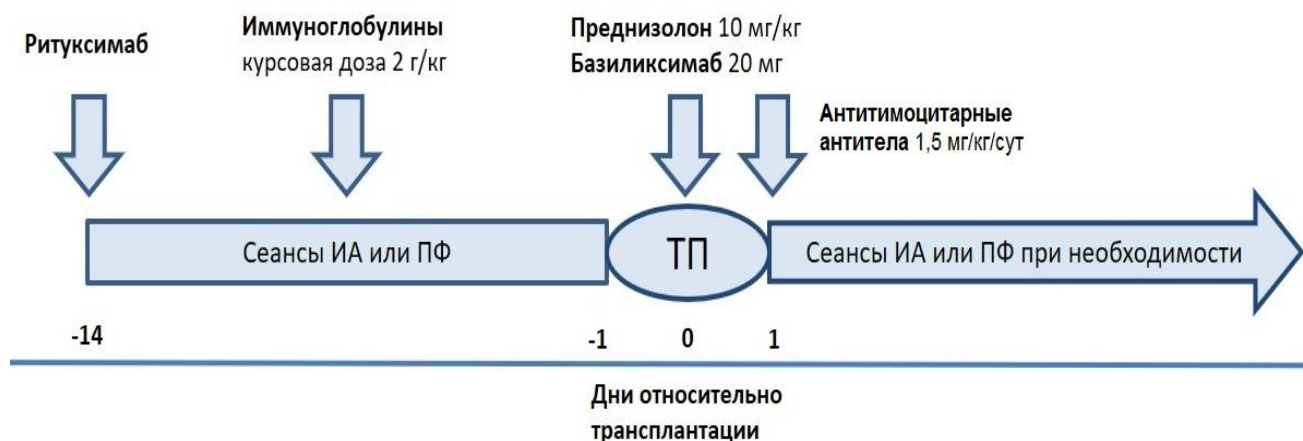


Рисунок 1 – Схема подготовки высокосенсибилизированных пациентов к трансплантации почки

Критерием эффективности выполненной подготовки являлось получение отрицательного результата перекрестной лимфоцитотоксической пробы.

После выполнения трансплантации сеансы плазмообмена или иммуноадсорбции проводили только по показаниям – при наличии клинической картины дисфункции трансплантата, а также признаков антителоопосредованного отторжения по данным иммуногистохимического исследования биоптата трансплантата.

Клинические результаты исследования

У всех пациентов, включенных в исследование, уровень предрасполагающих антител оценивали путем определения PRA, средние значения которых составили $58,9\% \pm 25,5\%$ и $10,9\% \pm 8,5\%$ в исследуемой и контрольной группах, соответственно ($P < 0,01$). Помимо этого, уровень антител исследовали в динамике иммуноферментным методом на базе мультиплексной платформы Luminex (Таблица 2).

Таблица 2 - Значения MFI анти-HLA антител I и II класса у пациентов группы высокого иммунологического риска

Анти-HLA антитела	Значение	MFI до трансплантации	MFI в день трансплантации	MFI через неделю после трансплантации	MFI через месяц после трансплантации
I класс	Средний уровень	5096	5603	2506	2880
	Медиана [2339;554]	4380 [3330;7612]	4393 [426;4047]	1231 [0; 1007]	
II класс	Средний уровень	4693	6933	6740	5985
	Медиана [1493;3780]	2121 [2216;10584]	6905 [1086;11723]	3806 [438;10434]	

В послеоперационном периоде отмечалось значимое снижение антител I класса, тогда как уровень антител II класса практически не изменился. Динамика снижения показана на рисунке 2.

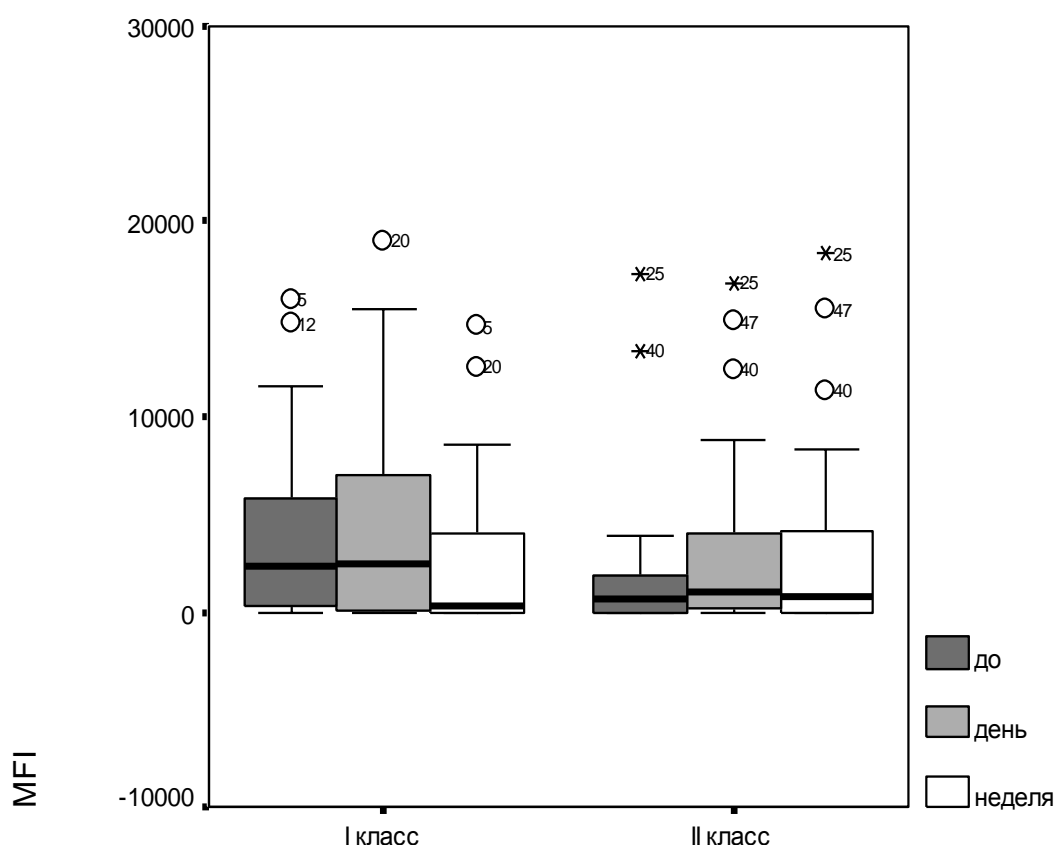


Рисунок 2 – Динамика анти-HLA-антител I и II класса после курса десенсибилизации

Частота отторжений у пациентов с высоким титром предрасполагающих антител составила 24,8%, у пациентов без антител - 12,5%, (6,1% эпизодов гуморального отторжения и 6,4% клеточного) ($p < 0.05$). При этом большинство эпизодов отторжения приходилось на реципиентов, не прошедших десенсибилизацию. При этом в подгруппе больных, прошедших подготовку к АТП методом ТА, частота отторжения не превышала таковую в контрольной группе, составляя 11% (Рисунок 3).

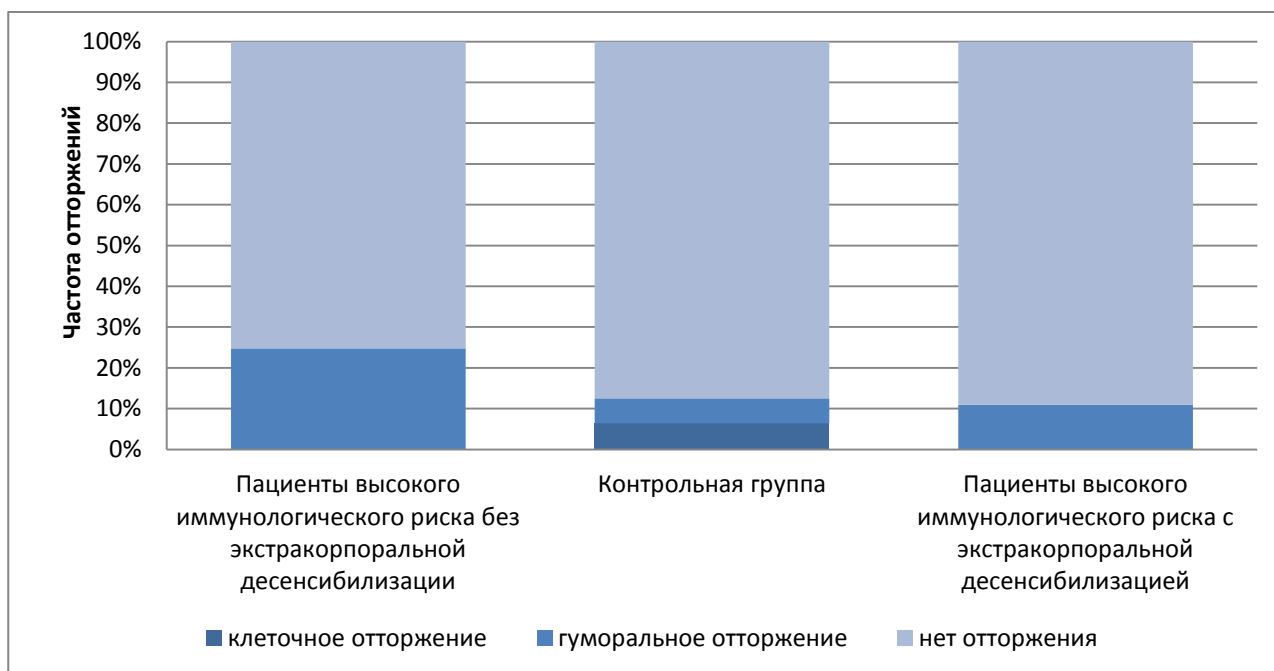


Рисунок 3 – Частота отторжений у высокосенсибилизированных пациентов и в контрольной группе

Большая частота гуморального отторжения в группе высокосенсибилизированных пациентов оказала влияние и на выживаемость трансплантатов, которая была значимо более низкой в сравнении с контрольной группой (71% и 93% соответственно $p < 0.01$). Это происходило в первую очередь за счет большей частоты ПНФТ и ранних эпизодов гуморального отторжения. Так частота потерь трансплантата у высокосенсибилизированных пациентов в первый месяц после АТП превышала таковую в группе контроля, составив 9,0% против 1,3% ($p = 0,04$). Выживаемость трансплантатов у пациентов, включенных в исследование, изображена на рисунке 4.

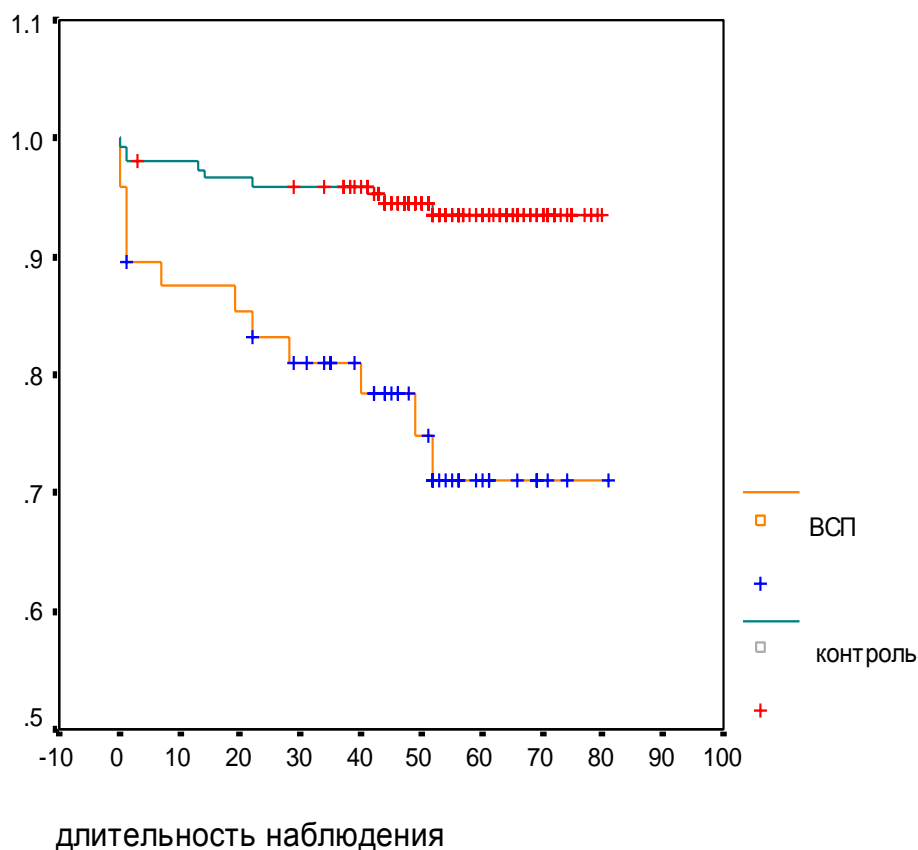


Рисунок 4 – Выживаемость трансплантатов у высокосенсибилизированных пациентов и в контрольной группе

Несмотря на бóльшую частоту отторжений и ранних потерь почечного трансплантата, выживаемость высокосенсибилизированных пациентов значимо не отличалась от таковой у реципиентов без предсуществующих антител, составляя 89% в исследуемой группе и 97% в группе контроля ($p=0,12$).

Сравнение выживаемости трансплантата у пациентов высокого иммунологического риска и у пациентов из группы сравнения не совсем корректно, поскольку пациенты, имеющие предсуществующие антитела, изначально находятся в группе высокого риска гуморального отторжения и ПНФТ. В данном случае факт выполненной трансплантации является критерием эффективности десенсибилизирующей терапии.

В связи с этим было проведено сравнение отдаленной выживаемости высокосенсибилизированных пациентов, которым была выполнена трансплантация почки и пациентов с сопоставимым уровнем предсуществующих антител, оставшихся в листе ожидания.

Согласно полученным данным, летальность высокосенсибилизированных пациентов, оставшихся в листе ожидания, более чем в 3 раза превышала таковую у высокосенсибилизированных пациентов, получивших почечный трансплантат. Этот показатель составил 6,3% и 20% соответственно ($p=0,08$).

Выживаемость высокосенсибилизированных пациентов, получивших почечный трансплантат, была ниже, чем в группе несенсибилизированных реципиентов (89% и 97% соответственно), однако существенно выше, чем в группе сенсибилизированных больных, оставшихся в листе ожидания (60%) (рисунок 5).

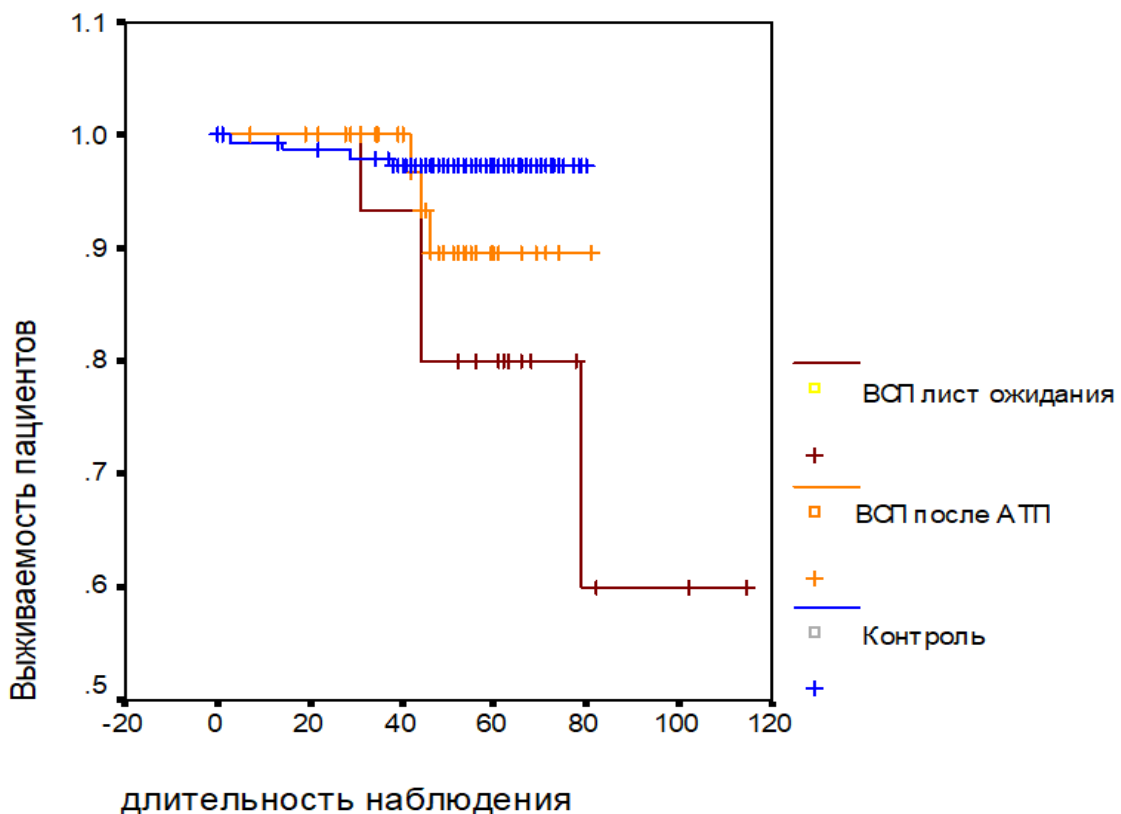


Рисунок 5 – Сравнение выживаемости пациентов группы высокого иммунологического риска, которым не была выполнена трансплантация почки (коричневая линия), которым была выполнена трансплантация почки (оранжевая линия) и группы сравнения (синяя линия)

Обращает на себя внимание, что все летальные исходы пришлись на поздние сроки после АТП (через 40 месяцев и более), при этом в подгруппе пациентов, получавших процедуры экстракорпорального удаления антител, летальных исходов отмечено не было.

За период наблюдения отмечено всего 46 случаев развития осложнений у реципиентов после трансплантации почки. Таким образом, общая частота развития осложнений составляет 23% (таблица 3).

Таблица 3 – Структура осложнений после трансплантации почки

Осложнения	Группа высокого иммунологического риска (n=48)	Контрольная группа (n=150)	P
Вирусная пневмония, n (%)	3 (6,25%)	2 (1,3%)	NS
Инфекции мочевых путей и трансплантата, n (%)	3 (6,25%)	23 (15,3%)	NS
Другие инфекционные осложнения, n (%)	0	2 (1,3%)	NS
Хирургические и урологические осложнения, n (%)	1 (2%)	9 (6%)	NS
Другие осложнения, n (%)	0	3 (2%)	NS
Всего, n (%)	7 (14,6%)	39 (26%)	NS

Общая частота осложнений (14,6% и 26% соответственно ($p=0,1$)), а также частота инфекционных осложнений (12,5% и 17,9%, соответственно ($p=0,4$)), значимо не различались у реципиентов исследуемой и контрольной групп.

Одним из важнейших результатов программы подготовки пациентов высокого иммунологического риска к трансплантации почки от посмертного донора является сам факт выполнения трансплантации почки данным пациентам и, как следствие, снижение их числа в листе ожидания. Изменение структуры листа ожидания после введения в клиническую практику программы десенсибилизации пациентов высокого иммунологического риска представлено на рисунке 6.

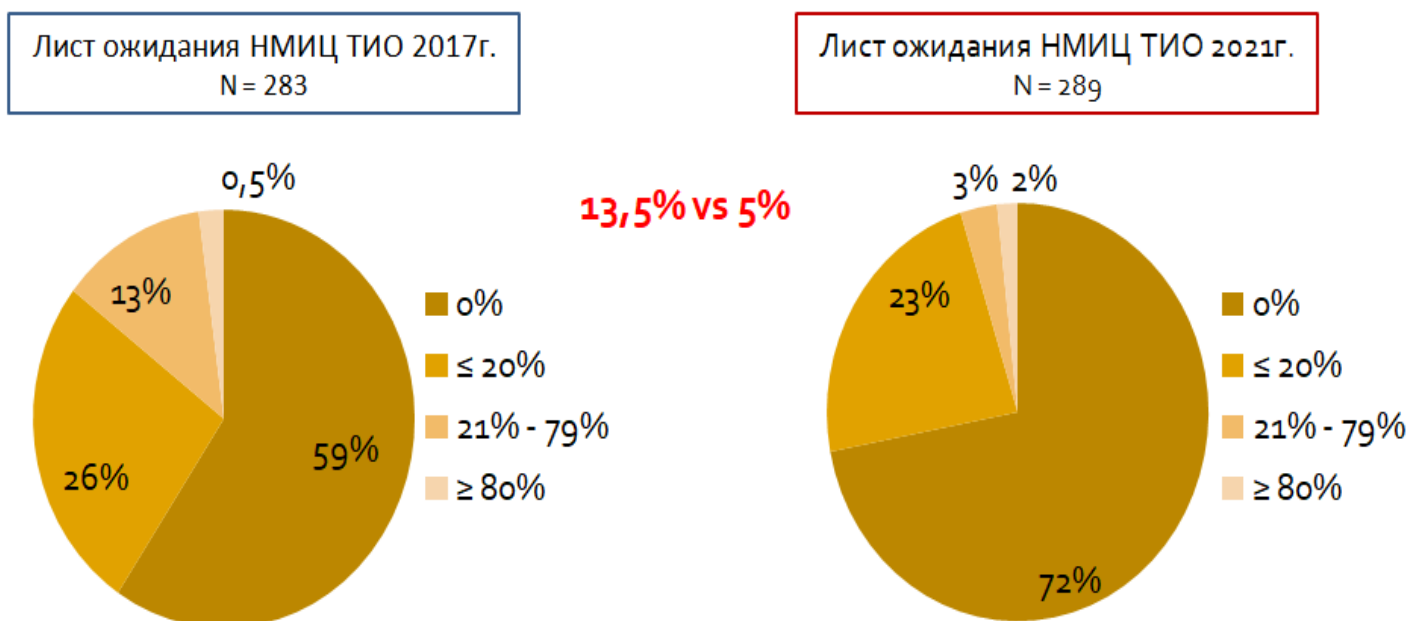


Рисунок 6 – Результаты программы десенсибилизации пациентов высокого иммунологического риска

За время действия программы десенсибилизации в НМИЦ ТИО с 2017 г. по 2021 г. число высокосенсибилизированных пациентов (PRA больше 20%) в листе ожидания снизилось с 13% до 5%. С учетом сопоставимости общего числа пациентов в листах ожидания в 2017 и 2021 гг. эти данные свидетельствуют как об относительном, так и об абсолютном снижении числа высокосенсибилизированных пациентов, что позволяет сделать вывод об эффективности предложенной программы подготовки данной категории пациентов к трансплантации почки.

На основании результатов проведенного исследования разработан эффективный и безопасный протокол подготовки высокосенсибилизированных пациентов к трансплантации почки (таблица 4).

Таблица 4 - Персонафицированный протокол подготовки высокосенсибилизированных реципиентов к трансплантации почки

MFI	Ритуксимаб 375 мг/м²	Иммуногло- булин 2 г/кг	Антитимоцитарные антитела 1,5 мг/кг	Экстракорпо- ральные методы лечения
Менее 3000	Нет	Нет	Нет	Нет
3000- 6000	Да	Нет	5-7 дней после трансплантации	Нет
6000- 9000	Да	Да	7-10 дней после трансплантации	Сеансы ТПО
9000- 12000	Да	Да	7-10 дней после трансплантации	Сеансы ДПФ
Более 12000	Да	Да	7-10 дней после трансплантации	Сеансы ИА

Основной целью предоперационной подготовки высокосенсибилизированных пациентов является возможность выполнения трансплантации почки, то есть в первую очередь – получение отрицательного результата перекрестной лимфоцитотоксической пробы и во вторую - предотвращение гуморального отторжения, обусловленного анти-HLA антителами, в раннем послеоперационном периоде. По этой причине целью десенсибилизации является не столько снижение максимального уровня антител, сколько расширение спектра антител с низким титром, что позволяет подобрать орган из более широкого пула доноров.

Исходный уровень PRA и анти-HLA антител являются теми показателями, на основании которых можно разработать оптимальный протокол подготовки для потенциального реципиента, персонафицировав его путем изменения дозы ритуксимаба и внутривенного иммуноглобулина, а также метода удаления антител и количества сеансов терапевтического афереза.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов высокого иммунологического риска проведение десенсибилизации способствует снижению уровня анти-HLA антител, получению отрицательного результата перекрестной лимфоцитотоксической пробы и выполнению трансплантации почки. Определение уровня анти-HLA антител в динамике позволяет прогнозировать развитие гуморального отторжения у пациентов высокого иммунологического риска после трансплантации почки от посмертного донора.

2. У высокосенсибилизированных пациентов чаще, чем у несенсибилизированных, наблюдается первично нефункционирующий трансплантат (8,3% и 1,3% соответственно) и эпизоды острого гуморального отторжения (25% и 12% соответственно).

3. Выживаемость высокосенсибилизированных реципиентов трансплантированной почки сопоставима с таковой у несенсибилизированных пациентов, и превышает этот показатель у высокосенсибилизированных пациентов, которым трансплантация почки не выполнялась (89%, 97% и 60% соответственно).

4. Разработанный с учетом уровня предсуществующих антител персонализированный протокол позволяет эффективно и безопасно подготовить к трансплантации почки пациентов высокого иммунологического риска.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам высокого иммунологического риска трансплантация почки возможна после десенсибилизации, включающей удаление циркулирующих антител одним из методов терапевтического афереза и медикаментозную терапию, направленную на предупреждение синтеза анти-HLA антител *de novo*. Объем десенсибилизации и метод афереза определяются уровнем предсуществующих антител

2. Пациентам высокого иммунологического риска должна проводиться индукционная терапия антитимоцитарными антителами в дозировке 1,5 мг/кг, направленная на предупреждение развития ранних эпизодов отторжения, которые во многом определяют отдаленные результаты трансплантации почки. Длительность лечения определяется уровнем предсуществующих антител и их динамикой.

3. В раннем послеоперационном периоде необходим контроль уровня анти-HLA антител в динамике. В случае роста уровня антител необходимо выполнение пункционной биопсии почечного трансплантата с целью ранней диагностики и своевременного лечения антителоопосредованного отторжения.

4. В случае развития гуморального отторжения объем проводимой терапии определяется в зависимости от срока, характера проведенной десенсибилизации и уровня В-лимфоцитов.

5. Несмотря на высокую частоту гуморального отторжения целесообразно применять протокол десенсибилизации у пациентов высокого иммунологического риска, так как последующая трансплантация почки позволяет существенно повысить продолжительность и качество жизни.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лапароскопическая билатеральная нефрэктомия при поликистозной болезни почек у реципиентов почечного трансплантата / Корнилов М.Н., Милосердов И.А., Биктимиров Р.Г., Сайдулаев Д.А., Биктимиров Т.Р., Зубенко С.И., **Богданов В.С.**, Гайдарова А.А. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017. Т. 19. № 5. С. 156.

2. Сравнение эффективности открытой и лапароскопической техники при выполнении билатеральной нефрэктомии / Корнилов М.Н., Милосердов И.А., Биктимиров Р.Г., Сайдулаев Д.А., Биктимиров Т.Р., Зубенко С.И., **Богданов В.С.**, Гайдарова А.А. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018. Т. 20. № 1. С. 99.

3. Лапароскопическая нефрэктомия у родственного донора с вариантной сосудистой анатомией / Корнилов М.Н., Милосердов И.А., Сайдулаев Д.А., Зубенко С.И., **Богданов В.С.** // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018. Т. 20. № 1. С. 97.

4. Результаты применения лапароскопической техники при лечении стриктур мочеточника трансплантированной почки / Милосердов И.А., Сайдулаев Д.А., Садовников С.В., Биктимиров Р.Г., **Богданов В.С.**, Карташев А.А. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019. Т. 21. № 5. С. 92.

5. Возможности использования трансплантационных технологий в урологии / Милосердов И.А., Садовников С.В., Курбангулов И.Р., Биктимиров Р.Г., Богданов В.С., Карташев А.А., Сафиуллин Р.И., Папоян А.О. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019. Т. 21. № 5. С. 90-91.

6. Лапароскопическая резекция желудка как метод подготовки к трансплантации почки у пациентов с морбидным ожирением / Милосердов И.А., Садовников С.В., Сайдулаев Д.А., Карташев А.А., **Богданов В.С.**, Ахматов А.С. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019. Т. 21. № 5. С. 88.

7. Особенности клинического течения коронавирусной инфекции COVID-19 у реципиентов сердца, почки, печени: первые результаты национального многоцентрового наблюдательного исследования «РОККОР-реципиент». / Готье С.В., Шевченко А.О., Цирульникова О.М., Хомяков С.М., Котенко О.Н., Виноградов В.Е., Абызов И.Н.,

Аветисян Г.Д., Анисимов А.Ю., Артюхина Л.Ю., Беков М.Т., Бердинский В.А., Богданов В.С., с соавт. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020;22(3):8-17. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-3-8-17>

8. Лапароскопическая резекция желудка как метод подготовки к трансплантации почки у пациентов с морбидным ожирением / Милосердов И.А., Садовников С.В., Ахматов А.И., Сайдулаев Д.А., Богданов В.С. //Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020. Т. 22. № 3. С. 97.

9. Результаты программы детской трансплантации почки в НМИЦ ТИО / Милосердов И.А., Мойсюк Я.Г., Сайдулаев Д.А., **Богданов В.С.**, Карташев А.А., Квадратова Н.Г., Халикова Д.В., Багдасарян А.Р. //Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020. Т. 22. № 3. С. 85-87.

10. Клинический случай применения терапевтического плазмообмена для лечения рецидива фокально сегментарного гломерулосклероза у ребенка после трансплантации почки / Милосердов И.А., Богданов В.С., Гаджиева П.М., Сайдулаев Д.А., Карташев А.А., Куликова Е.Г., Пашкова И.Е. //Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2021;23(2):60-66. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-2-60-66>

11. Реконструктивно-пластическая операция на мочевыводящих путях трансплантированной почки / Сайдулаев Д.А., Богданов В.С., Петряев М.А., Карташев А.А., Жариков А.А., Садовников С.В., Милосердов И.А. //Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2021;23(2):84-87. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-2-84-87>

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

HLA – система лейкоцитарных антигенов человека (англ., human leukocyte antigens, главный комплекс гистосовместимости)

MFI – средняя интенсивность флуоресценции (англ. mean intensity of fluorescence)

PRA – панель реактивных антигенов (англ. panel reactive antibodies)

АТП – аллотрансплантация почки

ПНФТ – первично-нефункционирующий трансплантат