

РОЛЬ ПРЕДСУЩЕСТВУЮЩИХ И *DE NOVO* АНТИДОНОРСКИХ АНТИТЕЛ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Сушков А.И., Абрамов В.Ю., Мойсюк Я.Г.

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

Реципиенты почки могут иметь предрасполагающие антидонорские антитела или вырабатывать *de novo* анти-HLA- или не-анти-HLA-антитела после трансплантации. Указанные антитела могут быть донор-специфическими (ДС) и не-донор-специфическими (не-ДС), их присутствие в сыворотке пациента способно повышать риск развития острого или хронического отторжения и ухудшать выживаемость трансплантата. Использование новых высокочувствительных и специфичных методов идентификации анти-HLA-антител как до, так и после трансплантации позволяет выделить группу пациентов, предрасположенных к развитию ранних или поздних дисфункций трансплантата. Более того, определение уровня сенсибилизации до пересадки позволяет адекватно использовать иммуномодулирующие агенты и плазмаферез для элиминации анти-HLA-антител или снижения их продукции. В статье рассматривается связь между результатами трансплантации почки и наличием предрасполагающих и *de novo* антител.

Ключевые слова: трансплантация почки, донор-специфические антитела, анти-HLA-антитела, отторжение трансплантата

THE ROLE OF PRE-TRANSPLANT AND *DE NOVO* ALLOANTIBODIES IN KIDNEY TRANSPLANTATION

Sushkov A.I., Abramov V.Y., Moysyuk Y.G.

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

Kidney transplant recipients may have pre-transplant alloantibodies or develop *de novo* anti-HLA and non-HLA antibodies after transplantation. Although these antibodies may be donor-specific or non-donor-specific, their presence may increase the risk for acute and chronic rejection, thereby decreasing allograft survival. The introduction of high sensitive and specific methods to detect anti-HLA antibodies, both before and after transplantation, will help to define transplant recipients who might be at increased risk for early or late allograft failure. Moreover, knowledge of alloantibody status before transplantation may help to guide the appropriate use of immunomodulatory agents and plasmapheresis to remove anti-HLA antibodies or downregulate their production. The review focuses on the associations between renal graft outcome and pre-transplant and *de novo* alloantibodies.

Key words: kidney transplantation, donor-specific antibodies, anti-HLA antibodies, graft rejection

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки – метод выбора в лечении больных хронической почечной недостаточностью в терминальной стадии, который обеспечивает большую, по сравнению с различными видами диализа, продолжительность жизни реципиента и улучшает ее качество.

В настоящее время, по данным Всемирной организации здравоохранения за 2005 год, в мире ежегодно выполняется около 70 000 операций по трансплантации почки. В течение последних 15 лет значительно улучшились краткосрочные результаты трансплантации почки, уменьшилась частота эпизодов острого отторжения. Это связано с улуч-

Статья поступила в редакцию 17.01.11 г.

Контакты: Мойсюк Ян Геннадиевич, д. м. н., профессор, зав. отделом клинической трансплантологии. Тел. 8-963-644-96-31, e-mail: moysyuktrans@list.ru

шением подготовки пациентов к пересадке почки, совершенствованием хирургической техники забора органов и операции трансплантации и, конечно, с развитием иммуносупрессивной терапии, внедрением новых иммуносупрессивных препаратов в клиническую практику. Несмотря на значительный прогресс, отдаленные результаты пересадки почки нельзя считать удовлетворительными [31].

Ключевую роль в развитии процесса отторжения аллогенного трансплантата играют генетические различия, обуславливающие биологическую несовместимость тканей донора и реципиента [2, 5]. В 1950-е годы, на заре внедрения трансплантации почки в клиническую практику, велись дебаты на тему, какой механизм является ведущим в процессе отторжения? Сторонники гуморальной теории отторжения считали, что это антитела; сторонники клеточной теории – что клетки иммунной системы. Естественно, антитела продуцируются клетками, и с этой точки зрения механизм любого отторжения – клеточный. Принципиальное различие теорий отторжения аллотрансплантата заключается в определении повреждающего фактора: гуморальная теория утверждает, что антитела повреждают трансплантат, а клеточная – что прямое цитотоксическое действие оказывают Т-киллеры, НК-клетки [44]. Сегодня такие споры не ведутся – считается, что оба эти механизма могут быть вовлечены в процесс отторжения по отдельности или, чаще, одновременно [6]. Для эффективной терапии отторжения важным является определение ведущего патогенетического механизма. В настоящее время «золотым стандартом» диагностики отторжения трансплантата и дифференциальной диагностики между различными его видами является морфологическое исследование [4]. Биоптаты оценивают в соответствии с классификацией Banff [42], и на основе полученных результатов принимается решение о начале и схеме лечения отторжения.

Несмотря на признание важности и клеточно-го, и гуморального звеньев иммунитета в процессе отторжения, долгое время роли антител во всем трансплантационном процессе уделялось, может быть, недостаточное внимание. В последнее время в связи с созданием новых высокочувствительных и специфичных методов идентификации антител и внедрением их в клиническую практику интерес к проблеме возрос. Появилось большое количество публикаций, посвященных участию антител в процессах как острого, так и хронического отторжения аллогенных трансплантатов.

Все антитела, которые могут быть обнаружены в сыворотке реципиента, могут быть сгруппированы по следующим критериям: время появления относительно момента трансплантации, специфичность по отношению к антигенам донора, специфич-

ность по отношению к антигенам HLA-комплекса (табл. 1).

Таблица 1

Классификация антител по времени появления, специфичности к антигенам донора и к HLA-антигенам

| | |
|---|--|
| I. По времени появления относительно момента трансплантации | |
| 1. Предсуществующие антитела | Антитела, определяемые в сыворотке пациента до трансплантации |
| 2. <i>De novo</i> антитела | Антитела, определяемые в сыворотке реципиента после трансплантации |
| II. По специфичности по отношению к антигенам донора | |
| 1. Донор-специфические (ДС) антитела | Антитела, связывающие какие-либо антигены донора |
| 2. Не-донор-специфические (не-ДС) антитела | Антитела, не способные связывать никакие антигены донора |
| III. По отношению к антигенам HLA-комплекса | |
| 1. Анти-HLA-антитела | Антитела, связывающие какие-либо антигены HLA-комплекса |
| 2. Не-анти-HLA-антитела | Антитела, не связывающие никакие антигены HLA-комплекса |

Предсуществующие донор-специфические анти-HLA-антитела

В 1936 году P. Goreg в экспериментах по трансплантации опухолей открыл комплекс генов гистосовместимости мышей H-2, а через 20 лет впервые описал антитела к их продуктам [17]. Работы этого выдающегося ученого дали толчок многочисленным исследованиям в разных странах, и вскоре J. Dausset обнаружил антитела к антигенам тканевой совместимости человека (HLA) [12]. Достаточно долго клиническая роль этих антител оставалась неясной. Она прояснилась, когда было обнаружено, что почечный трансплантат, пересаженный пациенту, в кровотоке которого присутствовали антитела против HLA-антигенов донора, отторгается в течение нескольких десятков минут после реперфузии. Функция поврежденного таким образом органа никогда не восстановится. Обусловленное предсуществующими антителами отторжение было названо сверхострым [34].

Стоит особо подчеркнуть, что наиболее частой причиной развития сверхострого отторжения являются анти-HLA-антитела. В 1964 году P. Terasaki и J. McClelland разработали тест комплемент-зависимой лимфоцитотоксичности [46], а в 1969-м

P. Patel и P. Terasaki внедрили его в клиническую практику [34]. Более 40 лет эта методика была единственной для определения ДС антител и до настоящего времени является самой распространенной для постановки перекрестной пробы (кросс-матч) перед операцией трансплантации. Если почечный трансплантат отторгается до того, как операционная рана ушита, то диагноз сверхострого отторжения очевиден. Однако бывает так, что отторжение происходит уже после закрытия раны, и почка никогда не будет функционировать. Анализ 9483 трансплантаций почки, опубликованный в 1987 году, показал, что первично нефункционирующие трансплантаты составили 8%, если трансплантация почки выполнялась впервые (7788 наблюдений), 14% – если это была повторная пересадка (1471 наблюдение) и 20% – если это была третья трансплантация (224 наблюдения). Во всех случаях органы для пересадки были получены от трупных доноров [23]. Такие большие различия в доле первично нефункционирующих трансплантатов были, очевидно, вызваны развитием сверхострого отторжения. После введения в рутинную практику теста комплемент-зависимой лимфоцитотоксичности, который с высокой степенью точности позволяет до операции исключить из рассмотрения в качестве кандидатов на трансплантацию пациентов с ДС анти-HLA-антителами и таким образом избежать сверхострого отторжения, процент первично нефункционирующих трансплантатов в группе пациентов, впервые перенесших пересадку почки и в группе с повторными трансплантациями, практически не отличается и составляет около 3% [32].

Процесс отторжения трансплантата приводит к сенсibilизации пациента. Один из способов установить наличие и степень сенсibilизации – определение анти-HLA-антител в сыворотке пациента. По данным отечественных авторов, более половины больных, ожидающих повторной пересадки почки, одновременно сенсibilизированы против антигенов HLA класса I и класса II [3]. Причиной образования анти-HLA-антител является не только отторжение ранее пересаженных органов или тканей: беременность, гемотрансфузии [44]. В 1971 году Terasaki впервые показал, что присутствие цитотоксических антител ухудшает результаты трансплантации почки. Пациенты, сенсibilизированные до пересадки почки, имели достоверно более низкую выживаемость трансплантатов. Особенно ярко этот феномен проявляется у пациентов, которые перенесли повторную трансплантацию [45]. Позднее были получены аналогичные результаты [29].

Более 40 лет с момента введения в клиническую практику микролимфоцитотоксического теста методы определения предсуществующих анти-

HLA-антител постоянно совершенствовались. До полненья анти-человеческим глобулином комплемент-зависимая цитотоксичность (anti-human globulin-augmented complement-dependent cytotoxicity, АНГ-CDC) – более чувствительный метод постановки перекрестной пробы, в настоящее время используется во многих центрах при проведении предоперационного кросс-матча [16]. Еще большую чувствительность продемонстрировал проточноцитометрический кросс-матч (flow cytometry crossmatch). Стоит отметить, что внедрение этого метода в клиническую трансплантацию сопровождалось энергичными дебатами. Многие считали, что этот тест «слишком чувствительный» для постановки кросс-матча у несенсибилизированных пациентов и при рутинном применении может исключать подходящие пары «донор – реципиент». Однако проведенные исследования убедительно показали: результаты трансплантации в группе пациентов с положительным проточноцитометрическим кросс-матчем хуже, чем в группе, где этот тест был отрицательным [10].

В 1998 г. было объявлено о создании новой мультиплексной технологии определения анти-HLA-антител, основанной на применении очищенных молекул HLA, сорбированных на микросферах (HLA-coated microspheres) [36]. Если микросферы помечены флюорохромами, их можно регистрировать проточноцитометрическим методом. Эта технология позволяет проводить кросс-матч между сывороткой реципиента и HLA-антигенами донора, сорбированными на микросферах. Также данный метод позволяет определять процент панель-реактивных антител (ПРА) и специфичность анти-HLA-антител. Кроме высокой чувствительности этот метод обладает еще одним важным преимуществом: отсутствует необходимость в клетках донора. Однако он не способен заменить классическую перекрестную пробу с использованием донорских лимфоцитов, так как не регистрирует антитела к не-HLA-антигенам, которые присутствуют на мембране клеток донора [35].

Достоинства и недостатки каждого из трех методов определения анти-HLA-антител приведены в табл. 2.

Таким образом, мультиплексная технология с применением микросфер с сорбированными на них HLA-антигенами является наиболее приемлемой техникой для определения ПРА и, что особенно важно, ДС анти-HLA-антител и может быть использована в качестве скринингового теста для выявления в «листе ожидания» пациентов с высоким иммунологическим риском [39].

Заметим, что уровень предсуществующих анти-HLA-антител и их специфичность не являются стабильными, а способны изменяться с течением времени, причем нередко такие колебания имеют

Таблица 2

Методы определения анти-HLA-антител

| Метод | | Достоинства | Недостатки | |
|----------------|--|---|--|-----------------------|
| Серологический | Микролимфоцитотоксический тест и его модификации | Доступная и простая техника постановки реакции. «Золотой стандарт» постановки кросс-матча | Необходимы жизнеспособные лимфоциты донора. Определение только антител, активирующих комплемент. Относительно невысокая чувствительность | |
| | Протоchno-цитометрический | Более высокая чувствительность по сравнению с микролимфоцитотоксическим тестом. Позволяет определять и комплемент-зависимые, и комплемент-независимые антитела. Возможно использование для постановки кросс-матча | Необходимы жизнеспособные лимфоциты донора. Из-за высокой чувствительности при использовании для постановки кросс-матча существует высокая вероятность ложноположительных результатов | |
| Твердофазный | Имуноферментный анализ | Наивысшая чувствительность. Отсутствует необходимость в жизнеспособных лимфоцитах донора. Позволяет определять антитела к антигенам HLA I и II класса, активирующие и неактивирующие комплемент антитела | При постановке перекрестной пробы определяются только анти-HLA-антитела. Возможно незначительное искажение результатов из-за различий между концентрациями антигена на поверхности мембраны лимфоцита и на микросфере или микролунке | |
| | Мультиплексный | | | Протоchnая цитометрия |
| | | | | Luminex |

волнообразный, сезонный характер [1]. Следовательно, определение уровня предсуществующих антител и их HLA-специфичности должно периодически повторяться в течение всего времени пребывания пациента в «листе ожидания».

De novo донор-специфические и не-донор-специфические анти-HLA-антитела

В период с 1987 по 2010 гг. было выполнено более 20 исследований, целью которых было установить влияние *de novo* антител, появившихся у несенсибилизированных до трансплантации пациентов, на частоту отторжений и выживаемость трансплантатов. Однако в силу того, что в каждом из них были использованы разные методы идентификации антител, выбраны разные конечные точки и исследования проводились на разных сроках после трансплантации, частота обнаружения *de novo* анти-HLA-антител (речь идет как о ДС антителах, так и о не-ДС анти-HLA-антителах) лежала в чрезвычайно широких пределах: от 1,6% [48] до 56% [13].

Особенный интерес представляют работа Hourmant et al. В это исследование было включено 1229 реципиентов почки, не сенсибилизированных до трансплантации и имевших отрицательный предоперационный кросс-матч, выполненный по методике микролимфоцитотоксического теста. Присутствие в сыворотке реципиентов ДС антител определялось с помощью микролимфоцитотоксического теста и твердофазных методик: иммуноферментного анализа (ELISA), мультиплексной технологии (Luminex Flow Specific Beads). ДС анти-HLA-антитела были обнаружены у 68 (6,2%). ДС антитела к HLA-антигенам I класса были обнару-

жены у 1 обследуемого, II класса – у 67. У 140 пациентов были обнаружены *de novo* не-ДС анти-HLA-антитела. Пациенты без ДС анти-HLA-антител имели достоверно лучшую функцию трансплантатов и их выживаемость при сроках от 1 года до 30 лет после пересадки [22].

Ряд исследований показал четкую связь между развитием острого отторжения и наличием *de novo* ДС анти-HLA-антител [41]. В проспективном исследовании Piazza et al [37] участвовали 120 несенсибилизированных до трансплантации реципиентов почки. Сыворотку у больных собирали в течение 1 года после трансплантации и проводили протоchno-цитометрический кросс-матч и идентификацию антител с помощью FlowPRA. У 24,2% пациентов были обнаружены ДС анти-HLA-антитела, и в большинстве случаев они появлялись в течение первых 3 месяцев после трансплантации. Пациенты с анти-HLA антителами (и ДС, и не-ДС) по сравнению с пациентами без анти-HLA антител достоверно чаще переносили острое отторжение (62% против 13%), у них чаще происходили утраты трансплантатов (34% против 1%) и имелся более высокий уровень сывороточного креатинина ($2,5 \pm 1,3$ мг/дл против $1,7 \pm 0,5$ мг/дл).

Zhang et al [50] провели проспективное исследование, в которое включили 49 реципиентов почки высокого иммунологического риска. Для обнаружения анти-HLA-антител использовали твердофазные методики: иммуноферментный анализ (ELISA) и мультиплексную технологию Luminex Flow Specific Beads. Все реципиенты имели отрицательный предоперационный кросс-матч (микролимфоцитотоксический тест), флоуцитометрический Т- и В-кросс-матчи, за исключением одного пациента, который имел положительный флоуцитометриче-

ский Т-кросс-матч. В посттрансплантационном периоде у 22,4% (11 пациентов; 5 – класс I, 3 – класс II, 3 – и класс I, и класс II) обследуемых были обнаружены ДС анти-HLA-антитела, а у 38,8% – не-ДС анти-HLA-антитела. 10 из 11 пациентов (90,9%) с ДС анти-HLA-антителами перенесли в послеоперационном периоде острое клеточное и/или гуморальное отторжение.

В течение многих лет предпринимались попытки обнаружить анти-HLA антитела в биопсийном материале трансплантатов почки во время острого отторжения. Поиск IgG или IgM антител с помощью иммунофлюоресцентного анализа был безуспешен. Прорыв был совершен в 1993 году, когда Feucht et al. [14] показали, что конечный продукт активации системы комплемента – фракция C4d – может быть идентифицирован в перитубулярных капиллярах. Молекулы C4d были обнаружены в 51 из 93 трансплантатов почки с дисфункцией. Через 8 лет – в 2001 году – та же исследовательская группа представила убедительное доказательство, что антитела вызывают раннее повреждение трансплантата [26]. Было показано, что выживаемость трансплантатов с наличием C4d компонента комплемента в перитубулярных капиллярах достоверно ниже, чем без него. У 14 из 18 пациентов с C4d были обнаружены антитела к DR-антигенам; у 30 пациентов без антител к HLA-антигенам только у 11 был выявлен C4d-компонент комплемента в биоптатах ($p = 0,008$). Таким образом, можно говорить о связи между присутствием анти-HLA-антител в сыворотке реципиента почки и C4d в трансплантате.

Интересен факт, что в сыворотке реципиентов, отторгающих почечный трансплантат, довольно редко обнаруживаются ДС анти-HLA-антитела, гораздо чаще это не-донор-специфическая популяция. Как правило, ДС анти-HLA-антитела можно обнаружить в сыворотке пациента уже после отторжения [27].

Согласно гипотезе R. Pei и соавт., в течение процесса отторжения донор-специфическая часть анти-HLA-антител фиксируется на антигенах трансплантата, и поэтому их обнаружение в периферической крови невозможно. Наличие не-ДС анти-HLA-антител в сыворотке больного отражает активацию плазматических клеток. Таким образом, не-ДС-антитела, напрямую не участвуя в процессе отторжения и не повреждая трансплантат, могут служить своего рода маркером активации иммунной системы реципиента, и такое состояние должно обращать на себя внимание врача [35].

В уже упомянутой работе Hourmant, в которой обследовано 1229 реципиентов почки на сроках более 1 года после трансплантации, было показано, что независимо от донор-специфичности пациенты с анти-HLA-антителами имели достоверно более

низкую выживаемость трансплантатов, худшую функцию и более высокую частоту острых отторжений, чем пациенты без анти-HLA-антител [22].

В 2004 году было проведено мультицентровое проспективное исследование влияния анти-HLA-антител на выживаемость трансплантата почки [47]. У 14,7% из 2185 несенсибилизированных до операции пациентов в течение первого года после трансплантации были обнаружены *de novo* анти-HLA-антитела. 8,6% пациентов с *de novo* анти-HLA-антителами потеряли свои трансплантаты в течение 1 года, и только 3,0% трансплантатов у реципиентов без антител были утрачены в течение 1 года.

Предсуществующие и *de novo* не-анти-HLA-антитела

Редко острое гуморальное отторжение возникает у реципиентов почки, у которых в сыворотке крови отсутствуют ДС анти-HLA-антитела. В части этих случаев при использовании более чувствительных методов удается обнаружить ДС анти-HLA-антитела. Однако иногда обнаруживаются не-анти-HLA-антитела, которые могут быть направлены против поверхностных структур эндотелиальных клеток, моноцитов или рецепторов ангиотензина II. Так, Opelz [33] анализировал результаты трансплантаций почки от HLA-идентичных сиблингов. Реципиенты, у которых отсутствовали предсуществующие ПРА, имели достоверно более высокую (72,4%) 10-летнюю выживаемость трансплантатов, чем реципиенты с уровнем ПРА от 1 до 50% (63,3%) и чем реципиенты с ПРА > 50% (55,5%). Это наблюдение показывает участие ДС не-анти-HLA-антител в процессе хронического отторжения трансплантата. Было доказано, что антиэндотелиальные/антимonoцитарные антитела могут вызывать сверхострое отторжение, однако это довольно редкая ситуация [40].

Антигены MICA и MICB (MHC class I chain-related antigen A и MHC class I chain-related antigen B) – продукты высокополиморфных генов HLA I класса, которые расположены в близости от В-локуса HLA, кодируют поверхностные клеточные гликопротеины на эндотелиальных клетках, моноцитах, эпителиальных клетках кишечника и фибробластах, но не на лимфоцитах [43]. Экспрессия MICA и MICB обнаружена в биоптатах трансплантированной почки в случае острого или хронического отторжения [19]. Mizutani et al. проведено сравнение 39 несенсибилизированных до трансплантации пациентов, которые пережили острое отторжение, с 26 также несенсибилизированными до пересадки пациентами без острого отторжения в анамнезе. Выживаемость трансплантатов в обеих группах была не менее 1000 дней. Анти-HLA-антитела определя-

ли с помощью проточноцитометрического метода (FlowPRA), а антитела к МІСА – с помощью реакции цитотоксичности на рекомбинантных линиях клеток. Комбинация «IgG анти-НІА-антитела + антитела к МІСА» достоверно чаще определялась в группе пациентов, перенесших отторжение (77% против 42% в группе без отторжений). Комбинация «IgG или IgM анти-НІА-антитела + антитела к МІСА» также чаще встречалась в группе с отторжениями, чем в группе без отторжений (95% против 58% соответственно). Авторы предполагают, что в связи с высокой полиморфностью МІСА и МІСВ и их экспрессией на эндотелиальных клетках они могут быть мишенью для антител, индуцирующих отторжение [15, 38].

В силу того что эндотелиальные антигены отсутствуют на мембране лимфоцитов, то присутствие в сыворотке реципиента ДС антиэндотелиальных антител даже в высоком титре не влияет на результат перекрестной пробы. Weimer et al. [9] предложили метод определения ДС антител к эндотелиальным клеткам донора. Для выделения циркулирующих предшественников эндотелиальных клеток из периферической крови донора используются микросферы с сорбированными на них антителами к поверхностному эндотелиальному антигену Tie-2. Далее проводили стандартный кросс-матч с лимфоцитами донора и дополнительно ставили перекрестную пробу между сывороткой реципиента и выделенными предшественниками эндотелиальных клеток донора. Эта методика представляется перспективной, и, возможно, ее применение позволит сократить количество гуморальных отторжений [24].

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Долгое время наличие в сыворотке потенциального реципиента почки ДС анти-НІА-антител являлось определенным барьером к проведению трансплантации. Сейчас сенсibilизированным пациентам с предсуществующими антителами в большинстве случаев может быть проведена десенсibilизация и далее – успешная пересадка [8]. Более того, для лечения острого гуморального отторжения используются те же методы. Как правило, это комплекс мер, в котором можно выделить два принципиальных направления: 1) элиминация антител физико-химическими методами (плазмаферез, сорбционные методики); 2) иммуномодулирующая терапия, дополненная мероприятиями, направленными на деплецию В-клеток.

Для элиминации или уменьшения титра антител используются сеансы плазмафереза и внутривенное введение сывороточных иммуноглобулинов. В качестве анти-В-клеточной терапии может быть проведена спленэктомия или введение анти-CD-20

моноклональных антител – ритуксимаб (rituximab). Это эффективные средства, которые дают неплохие результаты, однако они не могут считаться универсальной терапией [7, 49].

Известно, что В-клетки могут дифференцироваться в долгоживущие плазматические клетки (их часто называют «клетками памяти»), которые мигрируют в костный мозг. Ни спленэктомия, ни анти-CD-20 моноклональные антитела не влияют на популяцию плазматических клеток. Предполагается, что лекарственный агент, целенаправленно действующий на «клетки памяти», будет эффективен как в случае предтрансплантационной десенсibilизации, так и для лечения гуморального отторжения [21].

Ингибитор протеасом бортезомиб (bortezomib), изначально созданный как антиретровирусный препарат, позже показал свои противоопухолевые свойства и в настоящее время используется в гематологии для лечения множественной миеломы. В отличие от ритуксимаба, бортезомиб обладает про-апоптотическим действием, направленным на секретирующие антитела плазматические клетки. Этот механизм может быть использован для индукции апоптоза в плазматических клетках – продуцентах анти-НІА-антител [21, 25].

С 2009 года некоторые зарубежные центры трансплантации почки включили бортезомиб в свои протоколы предоперационной десенсibilизации и лечения острого гуморального отторжения. В связи с тем, что опыт применения данного препарата небольшой, нельзя делать далеко идущих выводов. Однако в ряде работ была показана его высокая эффективность [18, 20, 30].

Очевидно одно: не зависимо от комбинаций лекарственных агентов, доз препаратов, режимов их введения и количества сеансов плазмафереза мониторинг предсуществующих или *de novo* анти-НІА-антител – ключевой момент в контроле эффективности и десенсibilизации, а также лечения гуморального отторжения. Раннее обнаружение *de novo* анти-НІА-антител у реципиентов почки позволяет начать соответствующую терапию в упреждающем режиме, не дожидаясь развития клинических признаков отторжения.

Кроме того, еще в момент постановки в «лист ожидания» и непосредственно во время ожидания донорского органа определение предсуществующих анти-НІА-антител и их донор-специфичности позволяет распределить пациентов по уровню иммунологического риска, если необходимо провести десенсibilизирующую терапию, проводить подбор органа, ориентируясь не только на максимальное совпадение НІА-фенотипов донора и потенциального реципиента, но и на наличие у последнего антител к определенным лейкоцитарным антигенам. Также это позволяет определить режим индукционной и,

может быть, поддерживающей иммуносупрессивной терапии в посттрансплантационном периоде.

По мнению многих авторов, наиболее приемлемой с точки зрения чувствительности, специфичности и достоверности результатов методикой определения преexistentующих и *de novo* анти-НLA-антител является метод с применением микросфер с сорбированными на них очищенными НLA-антигенами (Flow Specific Beads) [11, 28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение уровня преexistentующих антител и их донор-специфичности – один из ключевых моментов в предтрансплантационной подготовке пациентов. Тем более что в последнее время все чаще и чаще приходится выполнять повторные трансплантации, и именно для этой когорты пациентов мониторинг преexistentующих антител особенно важен. Однако наличие в сыворотке потенциального реципиента как ДС, так и не-ДС антител, не должно становиться абсолютным противопоказанием к трансплантации. Это лишь означает, что иммунологический мониторинг в послеоперационном периоде должен быть более интенсивным, чем в случае несенсибилизированного пациента. Кроме того, в настоящее время существуют методики и разрабатываются протоколы предоперационной подготовки таких пациентов: плазмаферез, внутривенное введение иммуноглобулинов, применение моно- и поликлональных антилимфоцитарных антител.

Обнаружение *de novo* ДС антител у реципиентов почки со стабильной функцией является прогностическим признаком развития хронического отторжения – основной причины поздних дисфункций и утраты трансплантированной почки. В этом случае также существуют способы поддержания функции пересаженной почки: модификация иммуносупрессии, применение сорбционных методик. Определение *de novo* антител должно быть включено в протокол послеоперационного наблюдения за реципиентом почки, носить скрининговый характер и периодически повторяться в зависимости от времени, прошедшего с момента трансплантации и функции органа.

Таким образом, определение преexistentующих антител и при необходимости десенсибилизация улучшают краткосрочные результаты, а мониторинг в посттрансплантационном периоде и основанная на его результатах коррекция иммуносупрессии являются многообещающим подходом к улучшению отдаленных результатов трансплантации почки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Абрамов В.Ю. и соавт.* Ретроспективный анализ изменений в течение одного года содержания и специфичности преexistentующих антител // Международный нефрологический симпозиум «Современные аспекты заместительной терапии при почечной недостаточности». М. 1998. С. 105–106.
2. *Зарецкая Ю.М.* Роль большого комплекса гистосовместимости в выживаемости аллогенного трансплантата // Клиническая иммуногенетика. М.: Медицина, 1983. С. 108–125.
3. *Морозова В.В. и соавт.* Более половины больных, ожидающих повторной пересадки почки, одновременно сенсибилизированы против антигенов НLA класса I и класса II // Клиническая трансплантация органов (актуальные вопросы). М. 2007. С. 163–164.
4. *Ильинский И.М. и соавт.* Патоморфология трансплантированных органов // Трансплантология. Руководство для врачей / Под ред. В.И. Шумакова. М. 2006. С. 472–538.
5. *Снелл Д., Доссе Ж., Нэтенсон С.* Совместимость тканей. М.: «Мир». 1979. 501 С.
6. *Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Белецкая Л.В.* Отторжение гуморального типа при аллотрансплантации сердца. Тверь: ООО «Издательство «Триада». 2003.
7. *Akalin E. et al.* Addition of plasmapheresis decreases the incidence of acute antibody-mediated rejection in sensitized patients with strong donor-specific antibodies // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 3 (4). P. 1160–1167.
8. *Bartel G. et al.* Peritransplant immunoadsorption for positive crossmatch deceased donor kidney transplantation // Am. J. Transplant. 2010. Vol. 10 (9). P. 2033–2042.
9. *Breimer M.E. et al.* Multicenter evaluation of a novel endothelial cell crossmatch test in kidney transplantation // Transplantation. 2009. Vol. 87 (4). P. 549–556.
10. *Bryan C.F. et al.* Long-term graft survival is improved in cadaveric renal retransplantation by flow cytometric crossmatching // Transplantation. 1998. Vol. 66 (12). P. 1827–1832.
11. *Cinti P. et al.* Alloantibodies and outcomes of deceased donor kidney allografts // Hum. Immunol. 2009. Vol. 70 (8). P. 651–654.
12. *Dausset J., H. Brecy.* Identical nature of the leucocyte antigens detectable in monozygotic twins by means of immune iso-leuco-agglutinins // Nature. 1957. Vol. 180 (4599). P. 1430.
13. *Davenport A. et al.* Development of cytotoxic antibodies following renal allograft transplantation is associated with reduced graft survival due to chronic vascular rejection // Nephrol. Dial. Transplant. 1994. Vol. 9 (9). P. 1315–1319.
14. *Feucht H.E. et al.* Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss // Kidney Int. 1993. Vol. 43 (6). P. 1333–1338.
15. *Gautier A.C. et al.* MICA compatibility and immunization in third kidney transplantations // Transplant. Proc. 2009. Vol. 41 (2). P. 663–665.
16. *Gebel H.M., Lebeck L.K.* Crossmatch procedures used in organ transplantation // Clin. Lab. Med. 1991. Vol. 11 (3). P. 603–620.
17. *Gorer P.A., Amos D.B.* Passive immunity in mice against C57BL leukosis E.L. 4 by means of iso-immune serum // Cancer Res. 1956. Vol. 16 (4). P. 338–343.

18. *Hamawi K. et al.* Use of bortezomib for treatment of antibody mediated rejection in kidney transplant recipients-case report // *Clin. Transpl.* 2009. P. 407–414.
19. *Hankey K.G. et al.* MIC expression in renal and pancreatic allografts // *Transplantation.* 2002. Vol. 73 (2). P. 304–306.
20. *Hardinger K.L., Alford K., Murillo D.* Bortezomib for acute humoral rejection in two repeat transplant recipients // *Clin. Transpl.* 2009. P. 479–483.
21. *Heidt S. et al.* Bortezomib affects the function of human B cells: possible implications for desensitization protocols // *Clin. Transpl.* 2009. P. 387–392.
22. *Hourmant M. et al.* Frequency and clinical implications of development of donor-specific and non-donor-specific HLA antibodies after kidney transplantation // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16 (9). P. 2804–2812.
23. *Iwaki Y. et al.* Flow cytometry crossmatching in human cadaver kidney transplantation // *Transplant. Proc.* 1987. Vol. 19 (1 Pt 1). P. 764–746.
24. *Jordan S.C. et al.* Advances in diagnosing and managing antibody-mediated rejection // *Pediatr. Nephrol.* 2010. Vol. 25 (10). P. 2035–2045; quiz 2045–2048.
25. *Lachmann N. et al.* Antihumoral rejection therapy by proteasome inhibitor bortezomib: a case series // *Clin. Transpl.* 2009. P. 351–358.
26. *Lederer S.R. et al.* Impact of humoral alloreactivity early after transplantation on the long-term survival of renal allografts // *Kidney Int.* 2001. Vol. 59 (1). P. 334–341.
27. *Lee P.C. et al.* All chronic rejection failures of kidney transplants were preceded by the development of HLA antibodies // *Transplantation.* 2002. Vol. 74 (8). P. 1192–1194.
28. *Lee P.C. et al.* HLA-specific antibodies developed in the first year posttransplant are predictive of chronic rejection and renal graft loss // *Transplantation.* 2009. Vol. 88 (4). P. 568–574.
29. *Lefaucheur C. et al.* Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 21 (8). P. 1398–1406.
30. *Mai H.L. et al.* Bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection—a report of 3 cases // *Clin. Transpl.* 2009. P. 361–368.
31. *Meier-Kriesche H.U., Schold J.D., Kaplan B.* Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? // *Am. J. Transplant.* 2004. Vol. 4 (8). P. 1289–1295.
32. *Nishikawa K., Terasaki P.I.* Annual trends and triple therapy – 1991–2000 // *Clin. Transpl.* 2001. P. 247–269.
33. *Opelz G.* Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies // *Lancet.* 2005. Vol. 365 (9470). P. 1570–1576.
34. *Patel R., Terasaki P.I.* Significance of the positive cross-match test in kidney transplantation // *N. Engl. J. Med.* 1969. Vol. 280 (14). P. 735–739.
35. *Pei R. et al.* Single human leukocyte antigen flow cytometry beads for accurate identification of human leukocyte antigen antibody specificities // *Transplantation.* 2003. Vol. 75 (1). P. 43–49.
36. *Pei R. et al.* Simultaneous HLA Class I and Class II antibodies screening with flow cytometry // *Hum. Immunol.* 1998. Vol. 59 (5). P. 313–322.
37. *Piazza A. et al.* Posttransplant donor-specific antibody characterization and kidney graft survival // *Transpl. Int.* 2000. Vol. 13. Suppl. 1. P. S439–S443.
38. *Racca A.L. et al.* Expression of HLA-G and MICA mRNA in renal allograft // *Transpl. Immunol.* 2009. Vol. 21 (1). P. 10–12.
39. *Riethmuller S. et al.* Donor-specific antibody levels and three generations of crossmatches to predict antibody-mediated rejection in kidney transplantation // *Transplantation.* 2010. Vol. 90 (2). P. 160–167.
40. *Rodriguez P.C. et al.* Detection of alloantibodies against non-HLA antigens in kidney transplantation by flow cytometry // *Clin. Transplant.* 2000. Vol. 14 (5). P. 472–478.
41. *Sanchez-Fructuoso A.I. et al.* De novo anti-HLA antibodies in renal allograft recipients: a cross-section study // *Transplant. Proc.* 2010. Vol. 42 (8). p. 2874–2876.
42. *Solez K. et al.* Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions // *Am. J. Transplant.* 2008. Vol. 8 (4). P. 753–760.
43. *Sumitran-Holgersson S. et al.* Identification of the non-classical HLA molecules, mica, as targets for humoral immunity associated with irreversible rejection of kidney allografts // *Transplantation.* 2002. Vol. 74 (2). P. 268–277.
44. *Terasaki P.I.* Humoral theory of transplantation // *Am. J. Transplant.* 2003. Vol. 3 (6). P. 665–673.
45. *Terasaki P.I., Kreisler M., Mickey R.M.* Presensitization and kidney transplant failures // *Postgrad. Med. J.* 1971. Vol. 47 (544). P. 89–100.
46. *Terasaki P.I., McClelland J.D.* Microdroplet assay of human serum cytotoxins // *Nature.* 1964. Vol. 204. P. 998–1000.
47. *Terasaki P.I., Ozawa M.* Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial // *Am. J. Transplant.* 2004. Vol. 4 (3). P. 438–443.
48. *Worthington J.E. et al.* Posttransplantation production of donor HLA-specific antibodies as a predictor of renal transplant outcome // *Transplantation.* 2003. Vol. 75 (7). P. 1034–1040.
49. *Yuan X.P. et al.* Kidney transplant in highly sensitized patients after desensitization with plasmapheresis and low-dose intravenous immunoglobulin // *Exp. Clin. Transplant.* 2010. Vol. 8 (2). P. 130–135.
50. *Zhang, Q. et al.* Development of posttransplant antidonor HLA antibodies is associated with acute humoral rejection and early graft dysfunction // *Transplantation.* 2005. Vol. 79 (5). P. 591–598.