

УДК: 616.61.-089.843 (“312”)

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ



Абдугафуров Зафарбек Улугбекович

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. академика В.Вахидова, Республика Узбекистан, г. Ташкент

БУЙРАК ТРАНСПЛАНТАТИНИ РАД ЭТИЛИШНИ ДАВОЛАШГА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВЛАР

Абдугафуров Зафарбек Улугбекович

Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт Маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF KIDNEY TRANSPLANT REJECTION

Abdugafurov Zafarbek Ulugbekovich

Republican Specialized Scientific - Practical Medical Center of Surgery named after academician V.Vakhidov, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: zafarbek1992@gmail.com

Резюме. Иммуносупрессив терапиядаги сезиларли ютуқларга қарамай, буйрак трансплантатининг рад этилиши графтнинг узоқ муддатли фаолиятига таъсир қилувчи жиддий муаммо бўлиб қолмоқда. Ушбу мақолада ўтқир Т-ҳужайравий рад этилиши (Т-ХРЭ) ва Антитанача воситали рад этиши (А-ВРЭ) диагностикаси, жорий даволаш усуллари ва даволаш стратегиялари ҳақида умумий маълумот берилган. Кортикостероидлар Т-ХРЭ учун асосий даво ҳисобланади, оғир ҳолатларда ёки стероидга таъсирчанлик кузатилмаганда Тимоглобулин каби Т ҳужайраларини йўқ қилувчи воситалар талаб қилиниши мумкин. А-ВРЭ графтнинг эндотелиал ҳужайраларига антитаначаларнинг боғлиниши туфайли юзага келади. Антитанача воситали рад этишининг энг кенг тарқалган даволаш усули плазмаферездир, аммо унинг самарадорлиги ҳали ҳам мунозарали масала. Вена ичига иммуноглобулинлар, анти-CD20 антитаначалар, комплемент ва протеазома ингибиторлари каби бошқа замонавий даволаш усуллари ҳам турли даражада қўлланилади, аммо уларнинг самарадорлиги исботсиз бўлиб қолмоқда. Бироқ, янги даволаш усуллари ўрганиши ва уларнинг самарадорлигини баҳолаш учун кўпроқ тадқиқотлар талаб этилади.

Калим сўзлар: рад этиши; буйрак трансплантацияси; иммуносупрессия; десенсибилизация.

Abstract. The kidney graft rejection is still one of the serious problem, which effect to the long-term graft survival, even the modern immunosuppressive treatment is significantly developing. This paper is about the review of diagnostics, modern methods and tactics of treatment of Antibody mediated and T-cell mediated graft rejection. Corticosteroids are the main treatment for the TCMR patients, meanwhile the steroid resistance cases can require T-cell-depleting treatment such as antithymocyte globulin. ABMR is occurs on the reaction of antibodies with graft endothelial cells. Plasmapheresis is the most common treatment of ABMR, even though the effect of it is still not proven as much as the various methods as inhibitors of proteasomes and complements, intravenous injection of immunoglobulin, anti-CD20 antibodies. However, the additional researches is required to contribute new effective treatment and its benefit.

Key words: rejection; kidney transplantation; immunosuppression; desensitization.

1. Введение. Трансплантация почки считается лучшим вариантом лечения для людей с терминальной стадией хронической болезни почек (ТСХПН) [26]. Последние тенденции показали увеличение средней выживаемости аллотрансплантатов почек и по данным «Объединенной сети по совместному использованию органов» (United Network for Organ Sharing), годовая выживаемость при трансплантации почек составляет примерно 95%, а пятилетняя и десятилетняя выживаемость. составляют примерно 85% и 65% соответствен-

но [21,26]. Несмотря на достижения в хирургических методах, иммуносупрессивные препараты и улучшения в ведении пациентов, отторжение трансплантата почки остается серьезной проблемой, влияющей на долгосрочную выживаемость трансплантата [10]. Даже если проводится максимальное лечение против отторжения, некоторые аллотрансплантаты почек могут не восстановить функцию. Более того, эпизоды острого отторжения могут отрицательно повлиять на долгосрочную

выживаемость трансплантата у тех, кто выздоравливает [29].

Методы наблюдения для выявления субклинического отторжения различаются в зависимости от центра; в некоторых используются только рутинные лабораторные исследования, в то время как в других используется комбинация тонкоигольной биопсии, оценки DSA и мониторинга биомаркеров. Консенсус относительно оптимального подхода к наблюдению за субклиническим отторжением еще не достигнут. Напротив, клиническое отторжение может проявляться снижением функции почек, протеинурией или может быть симптоматическим и вызывать лихорадку, боль в области трансплантата, гематурию или снижение диуреза в дополнение к упомянутым лабораторным отклонениям. Диагностика отторжения обычно требует оценки патологии почечного трансплантата, результаты которой классифицируются по классификации Banff.

Классификация Banff представляет собой стандартизированную систему, которая классифицирует и делит на категории отторжение трансплантата почки на основе гистологических данных. Первоначально

созданная в 1991 году, классификация претерпела множество изменений с целью повышения ее точности и клинической значимости [14]. Система классификации Banff классифицирует отторжение на острое, опосредованное Т-клетками; хроническое активное отторжение, опосредованное Т-клетками; активное отторжение, опосредованное антителами; хроническое активное и хроническое (неактивное). Однако, у пациентов часто наблюдается более одного типа отторжения одновременно. В систему также включены конкретные критерии изменения границ, не соответствующие критериям активной деятельности Т-клеточно опосредованного отторжения.

2. Т-клеточно - опосредованное отторжение (Т-клеточное отторжение)

2.1. Диагностика. Золотым стандартом диагностики острого Т - клеточного отторжения является гистологическое исследование образцов биопсии почки. В образце биопсии обычно обнаруживают инфильтрацию мононуклеарными клетками в интерстиции, канальцах и/или сосудах (t, i, или v).

Таблица 1. Активное Т-клеточно опосредованное и Антитело - опосредованное отторжение

Активное Т-КОО	
	Минимальные патологические данные, необходимые для постановки диагноза:
Степень IA	t2+(i2 или i3)
Степень IB	t3 + (i2 или i3)
Степень IIA	v1 с интерстициальным воспалением и/или тубулитом или без него.
Степень IIB	v2 с интерстициальным воспалением и/или тубулитом или без него.
Степень III	v3 с интерстициальным воспалением и/или тубулитом или без него.
Хронически активное ТКОО	
	Минимальные патологические данные, необходимые для постановки диагноза:
Степень IA	Интерстициальное воспаление, поражающее более 25% склеротической кортикальной паренхимы и более 25% всей кортикальной паренхимы (ti2 или ti3) с t2
Степень IB	Интерстициальное воспаление, поражающее более 25% склеротической кортикальной паренхимы И более 25% всей кортикальной паренхимы (ti2 или ti3) И t3
Степень II	Хроническая артериопатия аллотрансплантата (артериальный фиброз интимы с воспалением мононуклеарных клеток при фиброзе и образованием неоинтимы)

Таблица 2. Критерии диагностики активного А-ОО (все 3 критерия должны встречаться).

Критерий 1 - Гистологическое доказательство острого повреждения тканей, включая 1 или более из следующих:
<ul style="list-style-type: none"> • Микрососудистое воспаление ($g > 0$ и/или $ptc > 0$) при отсутствии рецидивирующего или de novo гломерулонефрита • Интимальный или трансмуральный артериит ($v > 0$) • Острая тромботическая микроангиопатия при отсутствии какой-либо другой причины • Острое канальцевое повреждение при отсутствии какой-либо другой очевидной причины
Критерий 2 - Доказательства текущего/недавнего взаимодействия антител с сосудистым эндотелием, включая 1 или более из следующих:
<ul style="list-style-type: none"> • Линейное окрашивание C4d в перитубулярных капиллярах или медуллярных прямых сосудов. • По крайней мере умеренное микрососудистое воспаление ($[g + ptc] \geq 2$) при отсутствии рецидивирующего или de novo гломерулонефрита • Повышенная экспрессия транскриптов генов/классификаторов в биопсийной ткани, тесно связанная с ABMR, если тщательно проверено.
Критерий 3 - Серологическое подтверждение циркулирующих донор-специфических антител (DSA к HLA или другим антигенам); окрашивание C4d или экспрессия проверенных транскриптов/классификаторов, как указано выше в критерии 2, может заменить DSA

Хроническое активное Т-КОО характеризуется хроническими изменениями, которые включают поражения *сt*, *сi* и/или *сv*, в дополнение к острым воспалительным изменениям (*t*, *i*, или *v*) [12]. Тяжесть активного Т-КОО классифицируется как IA, IB, IIА, IIВ и III, которые описываются следующим образом, согласно классификации Banff 2019 [12] (табл. 1).

Большинство подтвержденных биопсией острых отторжений, возникающих в течение первого года после трансплантации, обычно представляют собой Т-КОО [29].

2.2. Современные методы лечения.

2.2.1. Кортикостероиды. Кортикостероиды являются препаратами первой линии лечения острого воспаления при Т-КОО. Обычно метилпреднизолон внутривенно вводится болюсно в дозе 5–10 мг/кг в течение двух - трех дней подряд с последующим снижением дозы и переводом на пероральный метилпреднизолон. Кортикостероиды действуют путем ингибирования транскрипции цитокинов путем блокирования факторов транскрипции, таких как NF- κ B и белок-активатор-1. Это приводит к последующим эффектам истощения Т - клеток (через ингибирование IL-2), ингибированию дифференцировки и апоптоза Т-Хелпера 1, апоптозу эозинофилов и дисфункции макрофагов [30]. Ответ на лечение Т-КОО может варьироваться в зависимости от тяжести состояния. Хотя в литературе и руководствах не могут быть четко определены критерии ответа на терапию, обычно понимается, что ответ на терапию в контексте Т-КОО обычно оценивается наблюдения за разрешением гистологических данных и улучшением функции почек [21]. Одно исследование показало, что активный Т-КОО II степени по Banff имело более низкий ответ на стероидную терапию, что приводило к плохой выживаемости аллотрансплантата по сравнению с Т-КОО степени IA по Banff. В этом исследовании только стероидная терапия смогла обратить вспять отторжение в 36% случаев. Однако 86% пациентов, не поддавшихся лечению были успешно вылечены антилимфоцитарными антителами [20].

2.2.2. Агенты, истощающие Т-клетки. KDIGO рекомендует использовать препараты, разрушающие Т-клетки, при лечении стероидорезистентного клеточного отторжения [8]. Тимоглобулин, который представляет собой поликлональный агент, содержащий антитела против нескольких антигенов, является наиболее широко используемым агентом, истощающим Т-клетки. Он может взаимодействовать с несколькими рецепторами Т-клеток, а также с некоторыми общими рецепторами В-клеток, моноцитов и нейтрофилов. Основным механизмом действия является истощение лимфоцитов посредством комплементзависимого лизиса и индукции апоптоза, индуцированного активацией Т-клеток [8]. Доступны два препарата: тимоглобулин, который получают путем иммунизации кроликов тимоцитами человека, и антилимфоцитарный глобулин (rATG), который получают путем иммунизации кроликов лимфоцитами Юркат (Jurkat) линии Т-клеточной лейкемии. Оба продукта индуцируют высвобождение цитокинов за счет содержащихся в них иммуноглобулинов, не принадлежащих человеку,

посредством активации NK-клеток и макроцитов/моноцитов, которые связываются с рецептором Fc, также, как клеточная цитотоксичность. Тимоглобулин обычно используется в дозах от 1 до 1,5 мг/кг, всего от 4 до 6 доз [8]. Часто обнаруживают лейкопению и тромбоцитопению. Периферийное количество CD3 можно использовать для мониторинга ответа. У пациентов, у которых вырабатываются антитела к тимоглобулину, АТГАМ (лошадиный антилимфоцитарный глобулин) можно применять в дозе 1 гр. внутривенно в течение 10 дней с дальнейшей коррекцией дозы на основании измерения CD2-положительных периферических Т-клеток. Однако использование АТГАМ связано со значительными побочными эффектами, включая сывороточную болезнь и выброс цитокинов, и переносится хуже, чем тимоглобулин.

3. Антитело-опосредованное отторжение (А-ОО)

3.1. Диагностика. Антитело-опосредованное отторжение обусловлено связыванием антител, циркулирующих в крови реципиента, с донорскими аллоантигенами на эндотелиальных клетках трансплантата [19]. Наиболее распространенными аллоантигенами, участвующими в А-ОО, являются антигены человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) класса I и класса II, а также антигены группы крови ABO у ABO-несовместимых реципиентов трансплантатов. В дополнение к этим аллоантигенам главного комплекса гистосовместимости (МНС) также можно нацеливаться на другие антигены эндотелия, такие как рецептор типа I ангиотензина II, рецептор эндотелина А и антитела к гену А, связанному с цепью МНС класса I (MICA). [15, 1]. Критерии диагностики активного А-ОО перечислены в Таблице 2 [1]. Хроническое активное А-ОО - патологический процесс, возникающий вследствие непрерывного повреждения антителами, приводящий к хроническому повреждению эндотелиальных клеток и ремоделированию матрикса аллотрансплантата [2]. Диагностические критерии хронического активного А-ОО аналогичны критериям активного А-ОО, но добавляется наличие хронических изменений *сg*, многослойности перитубулярных капилляров базальной мембраны или хронического утолщения интимы артериол *сv*. Хроническое (неактивное) хроническое активное А-ОО характеризуется наличием этих хронических изменений без активного воспаления. В дополнение к фенотипам А-ОО, упомянутым в таблице, на встрече в Банфе в 2022 году были представлены два дополнительных подтипа. К ним относятся вероятное А-ОО, характеризующееся наличием циркулирующего DSA и отдельных очагов микрососудистого воспаления (MVI), уровень которых ниже гистологического порога для MVI ($g+pts < 2$). Второй подтип — MVI, который превышает гистологический порог, но не имеет циркулирующего DSA и имеет отрицательное окрашивание C4d в перитубулярных капиллярах [19].

3.2. Современные методы лечения.

3.2.1. Плазмаферез. Плазмаферез или плазмаобмен являются наиболее распространенным методом лечения А-ОО. Этот метод используется с

1979 года у пациентов с А-ОО. Плазмаферез напрямую удаляет DSA из сыворотки предсказуемым образом. Однако, поскольку DSA удаляется только из сосудистого отсека, со временем происходит восстановление равновесия с интерстицием, снова увеличивая уровни DSA в сыворотке. Поскольку этот процесс уравнивания длится примерно 48 часов, плазмаферез обычно проводится каждые 48 часов, хотя его можно проводить последовательно в течение первых нескольких дней после постановки диагноза А-ОО, чтобы быстро устранить существующие антитела [23]. Исследования показали, что плазмаферез оказывает иммуномодулирующее действие, уменьшая количество В-клеток и NK-клеток и повышая функцию регуляторных Т-клеток и Т-супрессоров [11, 22].

3.2.2. Иммуноадсорбция. Иммуноадсорбция (ИА) – еще один метод, основанный на прямом удалении белков IgG из сыворотки с использованием высокоаффинных сорбентов на адсорбционных колонках. Рандомизированное контролируемое исследование Bohmig et al. сравнили эффективность традиционной тройной иммуноадаптации с использованием CNI, микофенолата и стероидов при лечении тяжелого А-ОО. В каждую группу случайным образом были распределены по пять пациентов, и все пациенты в группе ИА находились на диализе по сравнению с четырьмя из пяти пациентов в контрольной группе. Все пациенты, получившие ИА, клинически ответили на лечение через 3 недели, в то время как четыре пациента из контрольной группы продолжали находиться на диализе. Исследование было преждевременно прекращено из-за высокой потери трансплантата в контрольной группе, что указывает на эффективную роль в обращении С4d-положительного тяжелого А-ОО [17, 25].

3.2.3. Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ). ВВИГ обычно используется в сочетании с плазмаферезом для контроля А-ОО, при этом дозы варьируются в зависимости от центра. Обычно используемые схемы включают низкие дозы ВВИГ (100 мг/кг) или высокие дозы ВВИГ (2 г/кг) с кортикостероидами; низкие дозы ВВИГ ингибируют отскок эндогенных антител после удаления плазмаферезом и восстанавливают защитные антимикробные IgG [4]. В высоких дозах ВВИГ оказывает иммуномодулирующее действие на Т- и В-клетки, индуцируя апоптоз В-клеток и модулируя передачу сигналов В-клеток [16]. Чтобы определить, улучшает ли лечение ВВИГ при позднем А-ОО (>6 месяцев после трансплантации) исходы аллотрансплантата, Lee et al. провели ретроспективное исследование и обнаружили, что пациенты, получившие ВВИГ, имели лучшую выживаемость трансплантата по сравнению с теми, кто его не получал [13]. В небольшом ретроспективном исследовании высокие дозы ВВИГ сравнивали с плазмаобменом / ВВИГ / анти-CD20-терапией при лечении подтвержденного биопсией А-ОО, при этом выживаемость трансплантата была выше в группе плазмаобмен / ВВИГ. Выживаемость трансплантата составила 50% в группе ВВИГ по сравнению с 91,7% в группе плазмаобмен/ВВИГ/анти-CD20 ($p = 0,02$) через 36 месяцев [9]. Из-за неоднородности предыдущих исследований, с различиями в дозах, результатах биопсии, времени после трансплантации и

поддерживающей депрессии, трудно сравнивать исследования [5, 7].

3.2.4. Анти - CD20 Моноклональные антитела. Ритуксимаб иногда используется для лечения А-ОО, и рекомендации KDIGO рекомендуют (уровень 2С) его использование в качестве варианта лечения [22]. Ритуксимаб действует путем истощения В-клеток, которые являются предшественниками плазматических клеток, продуцирующих DSA. Однако консенсус относительно оптимального режима дозирования ритуксимаба отсутствует. Побочные эффекты включают инфузионные реакции, лимфопению, нейтропению, инфекции и развитие прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. Может произойти реактивация гепатита В с фульминантным гепатитом, печеночной недостаточностью и смертью, поэтому перед началом лечения ритуксимабом пациенты должны пройти обследование на гепатит В [21].

Ретроспективные исследования показали некоторые преимущества ритуксимаба в лечении антитело-опосредованного отторжения. Одно исследование, в котором ритуксимаб применялся наряду с другими методами лечения, привело к успешному лечению у 24 из 27 пациентов [22]. Другое исследование, оценивающее 54 пациента с А-ОО, показало, что те, кто получал плазмаферез в сочетании с ритуксимабом, имели значительно более высокую двухлетнюю выживаемость трансплантата по сравнению с теми, кто получал только плазмаферез (90% против 60%) [18]. Однако систематические обзоры не смогли предоставить четких доказательств эффективности ритуксимаба в улучшении результатов А-ОО [28].

3.2.5. Ингибиторы комплемента. Активация классического пути системы комплемента отвечает за последующие эффекты DSA и является важным фактором проявления А-ОО [4]. Экулизумаб, моноклональное антитело, нацеленное на ингибиторы эстеразы комплемента 5 и комплемента 1 (C1 INH), является примером ингибиторов комплемента, которые использовались для профилактики и лечения устойчивости к противомикробным препаратам с различной степенью эффективности. Экулизумаб блокирует активацию системы комплемента, конкретно воздействуя на белок комплемента C5. Потенциальные побочные эффекты лечения экулизумабом включают инфузионные реакции, а также повышенный риск инфекций, вызванных инкапсулированными бактериями, такими как пневмококк, гемофильная палочка и нейссерия [3]. Следовательно, пациенты, получающие его, должны получить необходимые вакцины против этих возбудителей и/или получать профилактические антибиотики.

В единственном рандомизированном контролируемом исследовании, оценивающем эффективность экулизумаба для лечения антител к СА, экулизумаб сравнивали в течение 6 месяцев с наблюдением. Различий между группами лечения не было, но в группе экулизумаба наблюдалось улучшение функции почек в группе лечения [11]. В целом, несмотря на несколько сообщений о случаях применения экулизумаба по этому показанию,

доступная в настоящее время литература не предоставляет достаточных доказательств рутинного использования экулизумаба при лечении А-ОО. Потенциальная польза комплемента в персонализированных подходах к лечению, таких как А-ОО с С1q-связывающим DSA или С4d-положительное А-ОО, требует дальнейших исследований и доказательств. С1 INH изучался при лечении А-ОО [4]. В пилотном исследовании по оценке использования С1 INH для лечения антителоопосредованного отторжения, не отвечающего на стандартное лечение в течение 3 месяцев, у шести пациентов наблюдалось улучшение средней рСКФ после 6 месяцев лечения [14].

3.2.6. Ингибиторы протеасом. Бортезомиб, ингибитор протеасом, обычно используемый при лечении множественной миеломы, также применяется при лечении А-ОО. Эффективность бортезомиба против дифференцированных плазматических клеток обусловлена его высокой скоростью синтеза белка, на который бортезомиб воздействует и индуцирует апоптоз плазматических клеток [10]. Впервые он был использован в 2008 году, и в нескольких сообщениях о случаях заболевания указывается его эффективность при А-ОО при применении с другими методами лечения. Побочные эффекты включают желудочно-кишечные симптомы, периферическую нейропатию и тромбоцитопению [6]. Бортезомиб продемонстрировал эффективность в ретроспективных исследованиях [6,10].

3.2.7. Спленэктомия. Хотя хирургическая спленэктомия обычно не выполняется у пациентов с А-ОО, некоторые центры рассматривают ее как спасательную процедуру в случаях, рефрактерных к плазмаферезу и/или ВВИГ. В серии случаев из четырех пациентов с тяжелым А-ОО в трансплантационной лапароскопической спленэктомии привела к немедленному улучшению диуреза и снижению сывороточного креатинина в течение 48 часов [27]. Аналогичным образом, в другой серии случаев из пяти пациентов, перенесших трансплантацию почки от живого донора после десенсибилизации и впоследствии развивших А-ОО, спленэктомия с последующим плазмаферезом и ВВИГ привела к восстановлению функции трансплантата в течение 48 часов после процедуры [14]. Однако, учитывая отсутствие доказательств, подтверждающих безопасность и эффективность спленэктомии по сравнению с медикаментозным лечением, ее обычно не рекомендуют [23].

3.3. Подход к лечению. Подобно Т-клеточному отторжению, А-ОО можно диагностировать клинически с помощью биопсии причины или субклинически с помощью протокольной биопсии. Лечение А-ОО, будь то клиническое или субклиническое, различается в зависимости от трансплантационного центра и часто включает в себя комбинацию методов лечения, обычно включающих высокие дозы стероидов, плазмаферез и ВВИГ. Однако существуют значительные различия в использовании других методов лечения. Трансплантологическое общество установило консенсусные руководящие принципы, которые мы представляем в этом подходе. Время и наличие хронических изменений при А-ОО

имеют важное значение для принятия управленческого решения. Стоит отметить, что плазмаферез, хотя и иногда рассматривается, не воздействует непосредственно на основную причину А-ОО, и к нему следует подходить с осторожностью [23]. Согласно систематическому обзору, опубликованному в 2018 году, несмотря на неопределенность доказательств, плазмаферез и ВВИГ стали стандартом лечения А-ОО. Ритуксимаб неэффективен, и существует неопределенность в отношении роли бортезомиба и ингибиторов комплемента [28]. Рисунок 2 представляет собой алгоритм, который включает в себя как консенсусные рекомендации, так и наш собственный клинический опыт.

Ранние отторжения, как правило, более позитивно реагируют на лечение, и медицинские центры в таких случаях часто применяют настойчивый подход. Раннее отторжение обычно происходит из-за восстановления ранее существовавшего DSA у сенсibilизированных пациентов и, реже, из-за DSA DeNovo, который не развился в течение достаточно длительного периода, чтобы вызвать необратимые повреждения.

Если А-ОО происходит позже в ходе трансплантации, важно оценить наличие хронических изменений, которые обычно указывают на плохой прогноз, поскольку не было доказано, что агрессивная терапия останавливает прогрессирование таких изменений. Кроме того, также важно определить тип присутствующего DSA. DeNovo DSA может быть с трудом искоренён по сравнению с ранее существовавшими DSA, возможно, из-за того, что пациенты с уже существующим DSA обычно находятся под более тщательным наблюдением. Учитывая трудности лечения позднего А-ОО и ограниченность имеющихся данных, следует использовать индивидуальный подход. Потенциальные преимущества различных методов лечения необходимо сопоставлять с риском инфекции и злокачественных новообразований.

Как и в случае с Т-КО, как в ранних, так и в поздних случаях А-ОО важно оптимизировать поддержание иммуносупрессии, если нет противопоказаний. Кроме того, важно обеспечить соблюдение пациентами режима лечения и помочь им преодолеть препятствия на пути к соблюдению режима лечения, поскольку несоблюдение режима лечения является частой причиной А-ОО [9,23].

4. Выводы. Таким образом, отторжение остается серьезной проблемой при трансплантации почки и оказывает значительное влияние на долгосрочные результаты трансплантации. Подход к лечению варьируется в зависимости от типа отторжения, будь то отторжение Т – клеточно – опосредованное, или антитело – опосредованное. Система классификации Банфа обычно используется для диагностики и различения различных типов отторжения на основе гистологических данных. Варианты лечения Т-клеточно-опосредованного отторжения обычно включают использование кортикостероидов и средств, истощающих Т-клетки, таких как тимоглобулин. Тяжесть Т-КОО определяет конкретный подход к лечению. В случае А-ОО происходит вследствие связывания антител с

эндотелиальными клетками трансплантата. Лечение А-ОО обычно включает комбинацию методов лечения, таких как кортикостероиды, плазмаферез, ВВИГ и другие дополнительные методы лечения. Важно признать, что эффективность многих из этих методов лечения может быть сомнительной. Во всех видах отторжения, оптимизация иммуносупрессии имеет решающее значение для предотвращения дальнейших эпизодов отторжения. Кроме того, появляются новые методы лечения, такие как ингибиторы IL-6; новые ингибиторы плазматических клеток, такие как Карфилзомиб и Даратумумаб. Поскольку отторжение контролируется множеством иммунологических путей, для предотвращения отторжения часто необходима достоверная комбинация методов лечения. Однако использование этих методов лечения должно тщательно проводиться посредством рандомизированных контролируемых исследований, чтобы гарантировать, что потенциальный повышенный риск инфицирования сбалансирован пользой лечения.

Литература:

1. Abuzeineh, M.; Kyeso, Y.; Philogene, M.C.; Alachkar, N.; Alasfar, S. Presentation and Outcomes of Antibody - Mediated Rejection Associated With Angiotensin II Receptor 1 Antibodies Among Kidney Transplant Recipients. *Transpl. Proc.* 2021, 53, 1501 - 1508.
2. Aziz, F.; Parajuli, S.; Garg, N.; Mohamed, M.; Zhong, W.; Djamali, A.; Mandelbrot, D. How Should Acute T - cell Mediated Rejection of Kidney Transplants Be Treated: Importance of Follow - up Biopsy. *Transpl. Direct.* 2022, 8, e1305.
3. Benamu, E.; Montoya, J.G. Infections associated with the use of eculizumab: Recommendations for prevention and prophylaxis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2016, 29, 319 - 329.
4. Bhalla, A.; Alachkar, N.; Alasfar, S. Complement - Based Therapy in the Management of Antibody - Mediated Rejection. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2020, 27, 138 - 148.
5. Caliskan, Y.; Mirioglu, S.; Dirim, A.B.; Ozluk, Y.; Yegit, O.; Aksoy, E.; Safak, S.; Guller, N.; Demir, E.; Artan, A.S.; et al. A comparison of methods of plasmapheresis for the treatment of late antibody mediated rejection in kidney transplant recipients. *Ther. Apher. Dial.* 2023, 27, 428-434.
6. Cengiz Seval, G.; Beksac, M. The safety of bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Expert. Opin. Drug Saf.* 2018, 17, 953 - 962.
7. Chandran, S.; Mannon, R.B. T cell - mediated rejection in kidney transplant recipients: The end (point) is also the beginning. *Am. J. Transpl.* 2022, 22, 683 - 684.
8. De Castro, M.C.; Deboni, L.; Esmeraldo Rde, M.; Matuk, T.A.; Pacheco, A.; Saitovitch, D.; Salomão, A.; Silva Junior, H.T.; Villaça, S. Use of Thymoglobulin® (antithymocyte immunoglobulin) in renal transplantation: Practical guide. *J. Bras. Nefrol.* 2015, 37, 228 - 240.
9. Djamali, A.; Kaufman, D.B.; Ellis, T.M.; Zhong, W.; Matas, A.; Samaniego, M. Diagnosis and management of antibody - mediated rejection: Current status and novel approaches. *Am. J. Transpl.* 2014, 14, 255 - 271.
10. Eskandary, F.; Regele, H.; Baumann, L.; Bond, G.; Kozakowski, N.; Wahrman, M.; Hidalgo, L.G.; Haslacher, H.; Kaltenecker, C.C.; Aretin, M.B.; et al. A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody - Mediated Kidney Transplant Rejection. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018, 29, 591 - 605.
11. Kulkarni, S.; Kirkiles - Smith, N.C.; Deng, Y.H.; Formica, R.N.; Moeckel, G.; Broecker, V.; Bow, L.; Tomlin, R.; Pober, J.S. Eculizumab Therapy for Chronic Antibody - Mediated Injury in Kidney Transplant Recipients: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Am. J. Transpl.* 2017, 17, 682 - 691.
12. Lamarche, C.; Côté, J.M.; Sénécal, L.; Cardinal, H. Efficacy of Acute Cellular Rejection Treatment According to Banff Score in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review. *Transpl. Direct.* 2016, 2, e115.
13. Lee, C.Y.; Lin, W.C.; Wu, M.S.; Yang, C.Y.; Yeh, C.C.; Tsai, M.K. Repeated cycles of high - dose intravenous immunoglobulin and plasmapheresis for treatment of late antibody - mediated rejection of renal transplants. *J. Formos. Med. Assoc.* 2016, 115, 845 - 852.
14. Loupy, A.; Haas, M.; Roufosse, C.; Naesens, M.; Adam, B.; Afrouzian, M.; Akalin, E.; Alachkar, N.; Bagnasco, S.; Becker, J.U.; et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell - and antibody - mediated rejection. *Am. J. Transpl.* 2020, 20, 2318 - 2331.
15. Luo, L.; Li, Z.; Wu, W.; Luo, G.; Xu, C.; Sun, Z.; Mei, H. Role of MICA antibodies in solid organ transplantation. *Clin. Transpl.* 2014, 28, 152 - 160.
16. Mehta, R.; Bhusal, S.; Randhawa, P.; Sood, P.; Cherukuri, A.; Wu, C.; Puttarajappa, C.; Hoffman, W.; Shah, N.; Mangiola, M.; et al. Short - term adverse effects of early subclinical allograft inflammation in kidney transplant recipients with a rapid steroid withdrawal protocol. *Am. J. Transpl.* 2018, 18, 1710 - 1717.
17. Montgomery, R.A.; Orandi, B.J.; Racusen, L.; Jackson, A.M.; Garonzik - Wang, J.M.; Shah, T.; Woodle, E.S.; Sommerer, C.; Fitts, D.; Rockich, K.; et al. Plasma - Derived C1 Esterase Inhibitor for Acute Antibody - Mediated Rejection Following Kidney Transplantation: Results of a Randomized Double - Blind Placebo - Controlled Pilot Study. *Am. J. Transpl.* 2016, 16, 3468 - 3478.
18. Moreso, F.; Crespo, M.; Ruiz, J.C.; Torres, A.; Gutierrez - Dalmau, A.; Osuna, A.; Perelló, M.; Pascual, J.; Torres, I.B.; RedondoPachón, D.; et al. Treatment of chronic antibody mediated rejection with intravenous immunoglobulins and rituximab: A multicenter, prospective, randomized, double - blind clinical trial. *Am. J. Transpl.* 2018, 18, 927 - 935.
19. Naesens, M.; Roufosse, C.; Colvin, R.B.; Haas, M.; Lefaucheur, C.; Mannon, R.B.; Adam, B.; Aubert, O.; Böhmig, G.A.; Callemeyn, J.; et al. The Banff 2022 Kidney Meeting Report: Re - Appraisal of Microvascular Inflammation and the Role of Biopsy - Based Transcript Diagnostics. Available online: <https://ssrn.com/abstract=4447700> (accessed on 13 May 2023).
20. Orandi, B.J.; Zachary, A.A.; Dagher, N.N.; Bagnasco, S.M.; Garonzik - Wang, J.M.; Van Arendonk, K.J.; Gupta, N.; Lonze, B.E.; Alachkar, N.; Kraus, E.S.; et al. Eculizumab and splenectomy as salvage therapy for severe antibody - mediated rejection after HLA - incompatible kidney transplantation. *Transplantation* 2014, 98, 857 - 863.
21. Poggio, E.D.; Augustine, J.J.; Arrigain, S.; Brennan, D.C.; Schold, J.D. Long - term kidney transplant graft sur-

vival—Making progress when most needed. Am. J. Transpl. 2021, 21, 2824 - 2832.

22. Sautenet, B.; Blancho, G.; Büchler, M.; Morelon, E.; Toupan, O.; Barrou, B.; Ducloux, D.; Chatelet, V.; Moulin, B.; Freguin, C.; et al. One - year Results of the Effects of Rituximab on Acute Antibody - Mediated Rejection in Renal Transplantation: RITUX ERAH, a Multicenter Double - blind Randomized Placebo - controlled Trial. Transplantation 2016, 100, 391 - 399.

23. Schinstock, C.A.; Mannon, R.B.; Budde, K.; Chong, A.S.; Haas, M.; Knechtle, S.; Lefaucheur, C.; Montgomery, R.A.; Nickerson, P.; Tullius, S.G.; et al. Recommended Treatment for Antibody - mediated Rejection After Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus From the Transplantation Society Working Group. Transplantation 2020, 104, 911 - 922.

24. Smith, B.; Kumar, V.; Mompoin - Williams, D.; Reed, R.D.; MacLennan, P.A.; Stegner, K.; Locke, J.E. Dosing Eculizumab for Antibody - Mediated Rejection in Kidney Transplantation: A Case Report. Transpl. Proc. 2016, 48, 3099 - 3105.

25. Tan, E.K.; Bentall, A.; Dean, P.G.; Shaheen, M.F.; Stegall, M.D.; Schinstock, C.A. Use of Eculizumab for Active Antibody - mediated Rejection That Occurs Early Post - kidney Transplantation: A Consecutive Series of 15 Cases. Transplantation 2019, 103, 2397 - 2404.

26. United Network for Organ Sharing. Data Reports. Available online: <https://www.unos.org/data/transplant-trends/> (accessed on 14 April 2023).

27. Viglietti, D.; Gosset, C.; Loupy, A.; Deville, L.; Verine, J.; Zeevi, A.; Glotz, D.; Lefaucheur, C. C1 Inhibitor in Acute Antibody Mediated Rejection Nonresponsive to Conventional Therapy in Kidney Transplant Recipients: A Pilot Study. Am. J. Transpl. 2016, 16, 1596 - 1603.

28. Wan, S.S.; Ying, T.D.; Wyburn, K.; Roberts, D.M.; Wyld, M.; Chadban, S.J. The Treatment of Antibody - Mediated Rejection in Kidney Transplantation: An Updated Systematic Review and Meta - Analysis. Transplantation 2018, 102, 557 - 568.

29. Wiebe, C.; Rush, D.N.; Gibson, I.W.; Pochinco, D.; Birk, P.E.; Goldberg, A.; Blydt - Hansen, T.; Karpinski,

30. M.; Shaw, J.; Ho, J.; et al. Evidence for the alloimmune basis and prognostic significance of Borderline T cell - mediated rejection. Am. J. Transpl. 2020, 20, 2499 - 2508.

Wiseman, A.C. Immunosuppressive Medications. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2016, 11, 332 - 343.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ

Абдугафуров З.У.

Резюме. Несмотря на значительные успехи в иммуносупрессивной терапии, отторжение трансплантата почки продолжает представлять собой серьезную проблему, влияющую на долгосрочную выживаемость трансплантата. В этой статье представлен обзор диагностики, современных методов лечения и стратегий лечения острого Т-клеточно-опосредованного отторжения (Т-КОО) и антитело-опосредованного отторжения (А-ОО). Кортикостероиды служат основным средством лечения Т-КОО, тогда как в тяжелых случаях или при стероидорезистентности могут потребоваться средства, истощающие Т-клетки, такие как Тимоглобулин. А-ОО происходит вследствие связывания антител с эндотелиальными клетками трансплантата. Наиболее распространенным методом лечения антитело-опосредованного отторжения является плазмаферез, хотя его эффективность до сих пор остается предметом споров. Другие современные методы лечения, такие как внутривенное введение иммуноглобулинов, антитела против CD20, ингибиторы комплемента и ингибиторы протеасом, также используются в разной степени, но их эффективность остается под вопросом. Однако необходимы дополнительные исследования для изучения новых методов лечения и оценки их эффективности.

Ключевые слова: отторжение; трансплантация почки; иммуносупрессия; десенсибилизация.