Опыт использования полиметилметакрилатных мембран для удаления антител к HLA методом гемодиализа у реципиентов почечного трансплантата

Э.И. Первакова^{*1}, В.В. Василец¹, О.Н. Ржевская^{1,2}, Н.В. Боровкова¹, А.В. Пинчук^{1,2,3}

¹ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3;

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ,
127473, Россия, Москва, Делегатская ул., д. 20, стр. 1;

³ ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ»,
115184, Россия, Москва, Большая Татарская ул., д. 30

*Контактная информация: Эльза Ибрагимовна Первакова, канд. мед. наук,
заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии с методами диализа для больных после
трансплантации органов НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, e-mail: p-elza@yandex.ru

Введение. У реципиентов с предрасполагающей сенсibilизацией несовместимыми антигенами главного комплекса гистосовместимости выживаемость почечного трансплантата при повторных пересадках напрямую зависит от уровня в венозной крови анти-HLA-антител. Несмотря на многолетний опыт использования различных методов: плазмаферез, каскадная фильтрация, иммуносорбция, внутривенное введение иммуноглобулинов, использование поликлональных антилимфоцитарных препаратов, поиск более доступных способов снижения уровня анти-HLA-антител непосредственно перед и после трансплантации почки остается актуальным до настоящего времени.

Цель исследования. Оценить влияние диализаторов на основе полиметилметакрилатных мембран на снижение титра анти-HLA-антител у реципиентов почечных трансплантатов.

Материал и методы. В исследование были включены 20 реципиентов трансплантата почки. Основную группу составили 10 больных, которым в ранние сроки после операции с целью снижения титра анти-HLA-антител проводили гемодиализ с использованием диализаторов на основе полиметилметакрилатных мембран. Всего выполнено 53 процедуры гемодиализа, в среднем 5,3 на 1 больного. Ретроспективно проанализированы результаты обследования 10 реципиентов группы сравнения, которым в те же сроки после трансплантации почки с целью снижения титра анти-HLA-антител проводили плазмаферез. Всего проведено 38 сессий плазмафереза, в среднем 3,8 на 1 пациента.

Результаты. В основной группе через сутки после процедуры гемодиализа с использованием диализаторов на основе полиметилметакрилатных мембран у 60% пациентов (у 6 больных из 10) отметили снижение уровня анти-HLA-антител (в среднем на 28,3%), а в 4 случаях – его повышение. В то же время в группе сравнения после сеанса плазмафереза снижение уровня анти-HLA-антител отмечали у 80% больных (у 8 из 10) в среднем на 44,6%, а в 2 случаях, напротив, наблюдали его увеличение. Отметим, что статистически значимых различий между пациентами сравниваемых групп как по количеству положительных результатов ($p > 0,05$, точный критерий Фишера), так и по величине снижения содержания анти-HLA-антител ($p > 0,05$, критерий Манна-Уитни) выявлено не было.

На 2-е и 5-е сутки, как после процедуры гемодиализа с использованием диализаторов на основе полиметилметакрилатных мембран, так и после сеанса плазмафереза, в 50% случаев у пациентов отмечали увеличение содержания анти-HLA-антител по сравнению с исходными показателями. В остальных случаях уровень антител к антигенам главного комплекса гистосовместимости в обеих группах по сравнению с исходными значениями уменьшался.

Заключение. Использование диализаторов с полиметилметакрилатными мембранами представляется перспективным у реципиентов почечного аллотрансплантата с высоким уровнем предрасполагающих анти-HLA-антител на период олигоанурии, до восстановления функции почечного аллотрансплантата, поскольку осуществляется одновременно и гемодиализ, и сорбция предрасполагающих (а также вновь синтезируемых) антител.

Ключевые слова: трансплантация почки, анти-HLA-антитела, гемодиализ, полиметилметакрилат, плазмаферез

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Первакова Э.И., Василец В.В., Ржевская О.Н., Боровкова Н.В., Пинчук А.В. Опыт использования полиметилметакрилатных мембран для удаления антител к HLA методом гемодиализа у реципиентов почечного трансплантата. Трансплантология. 2019;11(3):201–208. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-3-201-208>

Experience of using polymethyl methacrylate membranes for anti-HLA antibodies' elimination by hemodialysis in renal transplant recipients

E.I. Pervakova^{*1}, V.V. Vasilets¹, O.N. Rzhevskaya^{1,2}, N.V. Borovkova¹, A.V. Pinchuk^{1,2,3}

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia;

² Department of Transplantation and Artificial Organs,
A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
1 Bldg. 20 Delegatskaya St., Moscow 127473 Russia;

³ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management,
30 Bolshaya Tatarskaya St., Moscow 115184 Russia

*Correspondence to: Elsa I. Pervakova, Cand. Med. Sci., Head of the Intensive Care Unit with Dialysis Methods for Patients after Organ Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
e-mail: p-elza@yandex.ru

Introduction. In recipients with pre-existing sensitization with incompatible antigens of the main histocompatibility complex, the kidney graft survival after retransplantations directly depends on the level of anti-HLA antibodies. Despite many years of experience in using various methods: plasmapheresis, cascade filtration, immunosorption, intravenous administration of immunoglobulins, the use of polyclonal anti-lymphocytic agents, the search for more acceptable ways to reduce the level of anti-HLA antibodies still remains relevant nowadays.

The purpose of the study was to assess the effect of polymethyl methacrylate membrane-based dialyzers on the decrease in anti-HLA antibody level in renal transplant recipients.

Material and methods. The study included 20 kidney transplant recipients. The main study group consisted of 10 patients who underwent early postoperative hemodialysis using polymethyl methacrylate membrane-based dialyzers to decrease anti-HLA antibody level. A total of 53 hemodialysis procedures were performed, an average of 5.3 per patient. The comparison group included 10 recipients in whom plasmapheresis had been performed at similar timing after kidney transplantation aimed at reducing the anti-HLA antibody titers and whose data were studied retrospectively. A total of 38 plasmapheresis sessions were performed, an average of 3.8 per patient.

Results. In the main study group, a day after the hemodialysis procedure using polymethyl methacrylate membrane-based dialyzers the level of anti-HLA antibodies decreased by an average of 28.3% in 6 of 10 patients (60%), and increased in 4 cases. Meanwhile, in the comparison group, the level of anti-HLA antibodies in venous blood after a plasmapheresis session decreased average by 44.6% in 8 patients of 10 (80%), and increased in 2 cases, on the contrary. Of note, there were no significant differences between the patients of the two compared groups either in the number of positive results ($p > 0.05$, Fisher's exact test), or in terms of the decrease in anti-HLA antibody level ($p > 0.05$, Mann – Whitney test).

On days 2 and 5, in 50% of cases both after the hemodialysis procedure using polymethyl methacrylate membrane-based dialyzers and after the plasmapheresis session, the patients showed an increase in the anti-HLA antibodies level compared to the baseline values. In the remaining cases, the level of anti-HLA antibodies in both groups was recorded at a lower range compared to the baseline values.

Conclusion. The use of polymethyl methacrylate membrane-based dialyzers in the renal allograft recipients having a high level of preexisting anti-HLA antibodies seems promising for the period of oligoanuria until the renal allograft function is restored, since both hemodialysis and the sorption of pre-existing (and also newly synthesized) antibodies take place simultaneously.

Keywords: kidney transplantation, anti-HLA antibodies, hemodialysis, polymethyl methacrylate, plasmapheresis

CONFLICT OF INTERESTS

Authors declare no conflict of interest

FINANCING

The study was performed without external funding

Pervakova EI, Vasilets VV, Rzhevskaya ON, Borovkova NV, Pinchuk AV. Experience of using polymethyl methacrylate membranes for anti-HLA antibodies' elimination by hemodialysis in renal transplant recipients. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2019;11(3):201–208. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-3-201-208>

АДд	– диастолическое артериальное давление
АДс	– систолическое артериальное давление
АДср	– среднее гемодинамическое артериальное давление
АТП	– аллотрансплантация трупной почки
ГД-ПММА	– гемодиализ с использованием диализаторов на основе полиметилметакрилатной мембраны
ИСТ	– иммуносупрессивная терапия
ЛО	– лист ожидания
ОКО	– острый криз отторжения
ПАТ	– почечный аллотрансплантат
ПММА	– полиметилметакрилат
ПА	– плазмаферез

ТХПН	– терминальная хроническая почечная недостаточность
ФСГН	– фокально-сегментарный гломерулонефрит
ЭГ	– экстракорпоральная гемокоррекция
aHLAa	– анти-HLA-антитела – антитела к комплексу гистосовместимости HLA
FLCs	– плазменные уровни легких цепей свободного иммуноглобулина у пациентов с ТХПН
HLA	– человеческие лейкоцитарные антигены
Ig	– иммуноглобулин
MFI	– средняя интенсивность флюоресценции
β_2 M	– β_2 -микроглобулин

Актуальность

В последнее время в Листе ожидания (ЛО) трансплантации почки значительно увеличилось количество пациентов с наличием предсуществующих антител к HLA. По данным различных авторов, более чем у 30% реципиентов из ЛО изначально определяются анти-HLA-антитела (aHLAa). При этом более 50% пациентов, ожидающих повторной пересадки почки, одновременно сенсibilизированы против HLA класса I и класса II [1]. Образование aHLAa обусловлено предсуществующей сенсibilизацией несовместимыми антигенами главного комплекса гистосовместимости в результате гемотрансфузий, прошлых трансплантаций, беременностей в анамнезе и т.д. [1]. Анти-HLA-антитела представляют собой иммуноглобулины (Ig) класса G с молекулярной массой около 160 кДа, которые синтезируются зрелыми В-лимфоцитами и плазматическими клетками и составляют основную массу Ig сыворотки крови. На их долю приходится 70–80% всех сывороточных Ig, при этом около 50% содержится в тканевой жидкости.

Наличие у реципиента предсуществующих антител к HLA является основным этиологическим фактором развития отсроченного восстановления функции трансплантата, а в более тяжелых случаях причиной потери трансплантата почки в раннем посттрансплантационном периоде вследствие сверхострого или острого криза отторжения (ОКО) [2]. Тем не менее, высокий уровень aHLAa у реципиентов не является абсолютным противопоказанием к пересадке почки. В связи с этим первоочередное значение для выживания и полноценного восстановления функции почечного аллотрансплантата (ПАТ) у сенсibilизированных реципиентов имеет возможность снизить титр aHLAa. В настоящее время десенсибилизацию проводят в плановом порядке как на этапе нахождения потенциального реципиента в ЛО, так и при подготовке к трансплантации почки от живого донора. Также

десенсибилизацию проводят по срочным показаниям непосредственно перед выполнением аллотрансплантации трупной почки (АТП). В таких случаях, как правило, десенсибилизацию продолжают и в послеоперационном периоде. С этой целью в большинстве клиник перед АТП и в раннем послеоперационном периоде проводят методы экстракорпоральной гемокоррекции (ЭГ) с доказанной эффективностью: плазмаферез (ПА), каскадная фильтрация, иммуносорбция, а также внутривенное введение Ig [1, 3–6]. Однако высокая стоимость методов ЭГ, необходимость многократного проведения, а в ряде случаев и ограниченные технические возможности не позволяют использовать данный арсенал в рутинной практике. С другой стороны, использование поликлональных антилимфоцитарных препаратов (АТГАМ®, тимоглобулин® и др.) с целью профилактики ОКО у сенсibilизированных реципиентов ограничено формированием антител к этим препаратам [7]. Поэтому поиск более доступных способов снижения уровня предсуществующих aHLAa до настоящего времени остается чрезвычайно актуальным. С этой точки зрения интересными представляются данные по эффективности гемофильтров на основе полиметилметакрилатных (ПММА) мембран по элиминации связанного с белком уремического токсина фуран-2-карбоновой кислоты [8], удалению β_2 -микроглобулина (β_2 M) [9], плазменного гомоцистеина [10], общего пентосидина, белковых карбониллов, продуктов белкового окисления и цитокинов (интерлейкина IL-1 β , IL-6 и фактора некроза опухоли α) [11] из плазмы у диализных пациентов. Причем показано, что модель ВК-Ф отличается максимальной способностью к выведению β_2 M, большей, чем у известных полиакрилонитрила (AN-69 или PAN) и полисульфона, а полученный эффект обусловлен в значительной степени адсорбцией β_2 M на диализной поверхности ПММА-мембраны [12]. Последние исследования обнаружили, что у диализных пациентов при помощи ПММА-мембраны адсорбцией можно удалять различные белковые

комплексы [13, 14], высвобождающие гистамин-компоненты с молекулярным весом в 160 кДа [15], а также снижать плазменные уровни легких цепей свободного Ig (FLCs) [16] и уровень растворимого сывороточного CD40 [17]. Показано также, что ПММА-мембраны оказывают более низкую стимулирующую активность в отношении системы комплемента [18].

Все это послужило основанием для использования нами диализаторов на основе ПММА-мембран у пациентов с высоким титром антител к HLA.

Материал и методы

Обследованы 10 реципиентов, сенсibilизированных к антигенам главного комплекса гистосовместимости в период ожидания трансплантации почки. Эти пациенты включены в I группу (ГД-ПММА) (таблица). Перед АТП у всех реципиентов в венозной крови определялись aHLAa как к I, так и ко II классу со средней интенсивностью флюоресценции (MFI) от 2500 до 17 000 у.е. В связи с отсроченной функцией ПАТ всем реципиентам в ранние сроки после пересадки проводили гемодиализ с использованием диализаторов на основе ПММА-мембран (ГД-ПММА). Всего выполнено 53 процедуры ГД-ПММА.

Таблица. Характеристика реципиентов почечного трансплантата

Table. Renal transplant recipient characteristics

Показатель	Всего N=20	I группа (ГД-ПММА) N=10	II группа (ПА) N=10
Пол, м/ж	9/11	4/6	5/5
Возраст, лет	45,9±5,1	43,1±4,7	48,8±5,9
Генез ТХПН			
Хронический гломеруло-нефрит	9	6	4
Системная красная волчанка	3	1	2
Хронический пиелонефрит, МКБ	2	1	1
Врожденная аномалия развития мочеполовой системы	3	2	1
Нефропатия неясной этиологии	2	-	2
Повторные АТП	17	9	8

Примечания: ТХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность; МКБ – международная классификация болезней

Гемодиализ проводили на аппарате «Искусственная почка» (Fresenius 5008, Германия).

Режимы проведения гемодиализа:

- тип диализатора ВК-2,1 FTORAY;
- скорость кровотока 200–250 мл/мин;
- скорость потока диализирующей жидкости 500 мл/мин;
- сосудистый доступ (артериовенозная фистула, 2-ходовой центральный катетер 12,5 F);
- длительность процедуры 4 ч;
- количество процедур – от 3 до 8 сеансов (в среднем 5,3 на 1 больного);
- антикоагуляция: гепарин 10–12 (ед/кг/ч).

Для сравнения ретроспективно проанализированы результаты обследования 10 реципиентов (II группа, которым в раннем посттрансплантационном периоде с целью снижения титра aHLAa проводили ПА на аппарате Multi Filtrate (см. таблицу). Всего проведено 38 сеансов ПА.

Режим проведения ПА:

- набор Multi Filtrate Kit 6 IS MPS 2;
- доступ: (артериовенозная фистула, 2-ходовой центральный катетер 12,5 F);
- длительность процедуры 2–2,5 ч;
- количество процедур от 2 до 5 сеансов (в среднем 3,8 на одного больного);
- скорость кровотока 100–120 мл/мин;
- скорость удаления плазмы 650–900 мл/ч;
- объем эксфузии плазмы 1200–1600 мл (25–30 мл на кг веса больного);
- замещение: свежзамороженная плазма, альбумин, кристаллоиды;
- антикоагуляция: гепарин 10–20 (ед/кг/ч).

Послеоперационное ведение больных, как в основной, так и в группе сравнения, осуществлялось по единой лечебно-диагностической тактике. Схемы иммуносупрессивной терапии (ИСТ) у больных обеих групп были однотипными. В качестве индукционной ИСТ использовали поликлональные анти timоцитарные антитела (тимоглобулин или АТГАМ). В протокол поддерживающей ИСТ входили ингибиторы кальцинейрина (такролимус или циклоспорин), лимфоцитоселективные ингибиторы пуринового синтеза – производные микофеноловой кислоты и стероидные гормоны. В течение первых 2 суток после АТП стероидные гормоны вводили внутривенно (по 250 мг/сут), а затем назначали перорально. Обследование больных включало: определение уровня антител к HLA и стандартные клинико-лабораторные исследования: содержание в крови гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, общего белка, креатинина, мочевины, электролитов и

оценку кислотно-основного состояния до и после проведения ЭГ по общепринятым методикам. Также осуществлялся мониторинг гемодинамических показателей со своевременной коррекцией изменений. Состояние центральной гемодинамики определяли по артериальному давлению систолическому (АДс), диастолическому (АДд) и среднему гемодинамическому ($АДср = (АДс + 2 \cdot АДд) / 3$). У всех пациентов также проводили рентгенологические, ультразвуковые, доплеровские исследования, динамическую нефросцинтиграфию. Для оценки адекватности получаемой дозы ИСТ у всех реципиентов 3 раза в неделю определяли концентрацию ингибиторов кальцинейрина в цельной крови.

Анти-HLA-антитела в сыворотке крови реципиентов определяли до гемодиализа и через 1, 2 и 5 суток после процедуры (ПА или ГД-ПММА). Детекцию антител к HLA проводили с помощью мультитеплексного анализа на платформе Lumineх с использованием наборов Lab Screen Mixed (фирма One Lambda, США). Реактивность сыворотки оценивали по флуоресцентному сигналу от каждой микросферы после коррекции неспецифического связывания по микросфере с негативным контролем. Если MFI не превышала 500 ед. результат оценивали как отрицательный, при значениях MFI 500–3000 у.е. регистрировали среднюю степень сенсибилизации к HLA, более 3000 у.е. – высокую степень.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Группы сравнивали с применением точного критерия Фишера и критерия Манна–Уитни. Пороговый уровень значимости принят равным 0,05.

Результаты

В основной группе через сутки после процедуры ГД-ПММА у 60% пациентов (у 6 больных из 10) отметили снижение уровня аНЛАа в среднем на 28,3%, а в 4 случаях – его повышение. В то же время в группе сравнения после сеанса ПА снижение уровня аНЛАа в венозной крови отмечали у 80% (у 8 больных из 10) в среднем на 44,6%, а в 2 случаях, напротив, наблюдали увеличение содержания антител. Отметим, что статистически значимых различий в сравниваемых группах как по количеству положительных результатов ($p > 0,05$, точный критерий Фишера), так и по величине снижения содержания аНЛАа ($p > 0,05$, критерий Манна–Уитни) выявлено не было.

На 2-е и 5-е сутки, как после процедуры ГД-ПММА, так и после сеанса ПА в 50% случаев у пациентов отмечали увеличение содержания аНЛАа по сравнению с исходными показателями. В остальных случаях уровень антител к антигенам главного комплекса гистосовместимости в обеих группах оказался более низким по сравнению с исходными значениями. Приводим клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Больная Г., 25 лет с диагнозом: «Фокально-сегментарный гломерулонефрит (ФСГН) с хронической почечной недостаточностью, терминальная стадия. Состояние после повторной АТП (2007 и 2011 гг). Хроническая трансплантационная нефропатия 2 ст. А., Острый криз отторжения по гуморальному типу. Перенесенный гепатит С (de novo) в 2013 г. Вторичная артериальная гипертензия (контролируемая). Вторичная анемия. Хронический гастрит».

В анамнезе: болеет с 3-месячного возраста, когда впервые в анализах мочи была выявлена протеинурия. Неоднократно лечилась в стационаре. В 1999 г. выполнена биопсия почки, выявлен ФСГН. В июле 2007 г. в связи с высокими показателями азотистых шлаков госпитализирована, начата заместительная почечная терапия. В сентябре этого же года выполнена родственная трансплантация почки (донор – отец). Отмечена немедленная функция трансплантата. В мае 2008 г. – ОКО (подтвержденный биопсией), проведена пульс-терапия метилпреднизолоном с одновременной конверсией ингибиторов кальцинейрина с циклоспорина А на такролимус. В 2009 г. в связи с возвратной ТХПН трансплантата и нарастающей азотемией возобновлен программный гемодиализ. В августе 2011 г. в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского выполнена повторная АТП (от посмертного донора). В раннем посттрансплантационном периоде наблюдалась отсроченная функция ПАТ, проводилась заместительная почечная терапия. Восстановление диуреза с 11-х суток после АТП. С целью профилактики ОКО в качестве индукционной ИСТ назначали двукратно базиликсимаб (симулект) по 20 мг интраоперационно и на 4-е сутки после АТП. Проводили трехкомпонентную поддерживающую ИСТ (такролимус пролонгированного действия, микофенолата мофетил, преднизолон). В связи с высоким титром аНЛАа и резким увеличением размеров ПАТ при ультразвуковом исследовании на фоне ухудшения внутриорганного кровотока в течение 15 дней (со 2-х по 17-е сутки после АТП) проводили терапию АТГАМом и также обменный ПА 5 сеансами. На момент выписки функция ПАТ удовлетворительная. В дальнейшем пациентку наблюдали в Московском городском нефрологическом центре ГКБ № 52.

Настоящая госпитализация в мае 2016 г. была обусловлена необходимостью дифференциальной диагностики между ОКО и нефротоксичностью ингибиторов кальцинейрина в связи с нестабильной концентрацией такролимуса. Выполнена пункционная биопсия ПАТ – выявлены признаки гуморального отторжения, проведена пульс-терапия (трехдневная метипредом), назначен тимоглобулин в течение 6 суток по 25–50 мг ежедневно, усилена базовая ИСТ. В связи с высоким уровнем аHLAa (класса I – 1465 у.е. и класса II – 5637 у.е.) и азотемией больной начат гемодиализ с использованием гемодиализаторов на основе ПММА-мембран (BK-2,1 F). На фоне проведения трех процедур ГД-ПММА отмечено снижение антител обоих классов (класса I – до 948 у.е. и класса II – до 2672 у.е.). На 23-и сутки пациентка была выписана с удовлетворительной функцией ПАТ (снижение уровня креатинина с 255 мкмоль/л до 209 мкмоль/л, мочевины – с 17,34 ммоль/л до 13,73 ммоль/л, диурез – 1800–3400 мл соответственно). При выписке из стационара было отмечено некоторое повышение уровня аHLAa (класса I – до 1238 у.е. и класса II – до 3948 у.е.), однако эти показатели не достигали исходных значений (рисунок).

Рисунок. Динамика уровня анти-HLA-антител в крови у больной Г.

Figure. Changes in the level of anti-HLA antibodies in blood over time in patient G

Обсуждение

Гемодиализ – основной метод лечения больных ТХПН на предтрансплантационном этапе. Проведение гемодиализа обеспечивает удаление через полупроницаемую мембрану низкомолекулярных веществ (мочевина, креатинин и др.). Внедрение в клиническую практику диализаторов с синтетическими биосовместимыми мембранами (AN-69, PAN и полисульфон) с высо-

кой проницаемостью для воды и веществ с более высоким молекулярным весом сделало возможным повышение общей эффективности гемодиализа по удалению «средних» молекул, некоторых ферментов, бактериального эндотоксина [19], а также так называемых мелких белков ($\beta 2M$, миоглобин) [20], однако проницаемость этих мембран для высокомолекулярных веществ остается весьма ограниченной. Описанная рядом исследователей способность диализаторов с ПММА-мембраной адсорбцией удалять из крови диализных пациентов различные комплексы молекулярным весом в 160 кДа [15], а также снижать плазменные уровни легких цепей свободного Ig (FLCs) [16] явилась основанием для использования нами подобных диализаторов (прежде всего модели BK-F) у пациентов, сенсibilизированных к антигенам HLA-системы.

После процедуры гемодиализа с использованием диализаторов BK-F с ПММА-мембраной у 60% обследованных больных отмечено отчетливое снижение уровня антител к HLA обоих классов по сравнению с исходными показателями. При этом данный положительный эффект сопоставим с результатами, зафиксированными при удалении антител путем ПА. Снижение уровня аHLAa в 50% случаев сохранялось до момента выписки больных из стационара. Полученные нами на этом этапе предварительные результаты показывают, что у пациентов с отсроченной функцией ПАТ использование диализаторов BK-F с ПММА-мембраной при проведении гемодиализа, очевидно, предпочтительней. Это связано с необходимостью проведения этим пациентам методов заместительной почечной терапии на период олигоанурии до восстановления функции ПАТ. Использование гемодиализаторов с ПММА-мембраной после трансплантации почки у сенсibilизированных реципиентов имеет и экономическую целесообразность в сравнении с гемодиализом с использованием обычных диализаторов, поскольку осуществляется одновременно и гемодиализ, и сорбция предсуществующих (а также вновь синтезируемых) антител.

Дальнейшие исследования в этом направлении вероятнее всего дадут более полное представление о возможности использования ПММА-диализаторов у реципиентов из ЛО на амбулаторном этапе. В рамках данного исследования мы не ставили перед собой задачу определения механизмов элиминации антител. Для нас принципиально было ответить на вопрос: могут ли диализаторы с вышеперечисленными характе-

Вывод

ристикami в принципе способствовать снижению уровня аНЛАа. Тем не менее, с учетом молекулярной массы антител к HLA (~160 кДа), можно предположить превалирование процессов адсорбции последних на ПММА-мембране, что несомненно требует дополнительного исследования на большой группе пациентов.

Использование диализаторов с полиметилметакрилатными мембранами представляется перспективным у реципиентов почечного аллотрансплантата с высоким уровнем предсуществующих анти-HLA-антител на период олигоанурии до восстановления функции почечного аллотрансплантата, поскольку осуществляется одновременно и гемодиализ, и сорбция предсуществующих (а также вновь синтезируемых) антител.

Литература / References

1. Lachmann N, Terasaki PI, Schone-mann C. Donor-specific HLA antibodies in chronic renal allograft rejection: a prospective trial with a four-year follow-up. *Clin Transpl.* 2006; 171–199. PMID: 18365377
2. Mizutani K, Shibata L, Ozawa M, Esquenazi V, Rosen A, Miller J, et al. Detection of HLA and MICA antibodies before kidney graft failure. *Clin Transpl.* 2006; 255–264. PMID: 18365383
3. Tanabe K, Ishida H, Omoto K, Shimizu T, Shirakawa H. Antibody-mediated rejection: a single center experience at Tokyo Women's Medical University. *Clin Transpl.* 2006; 363–369. PMID: 18365390
4. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C, et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(8):1398–1406. PMID: 20634297 <https://doi.org/10.1681/ASN.2009101065>
5. Terasaki PI. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am J Transpl.* 2004;4:438–443. PMID: 14961999
6. Akalin E, Dinavahi R, Friedlander R, Ames S, de Boccardo G, Sehgal V, 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;3(4):1160–1167. PMID: 18337549 <https://doi.org/10.2215/CJN.05321107>
7. Belitsky P, MacDonald AS, Lawen J, McAlister V, Bitter-Suermann H, Kiberd B. Use of rabbit antithymocyte globulin for induction immunosuppression in high-risk kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 1997;29(7 Suppl 1):16S–17S. PMID: 9366920 [https://doi.org/10.1016/S0041-1345\(97\)80003-6](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(97)80003-6)
8. Niwa T, Miyazaki T, Maeda K. Removal of furancarboxylic acid, a protein-bound uremic toxin, by hemodialysis using large – pore membrane dialyzer. *Jpn J Artif Organs.* 1995;24(3):694–696. <https://doi.org/10.11392/jsao1972.24.694>
9. Kunitomo T, Takeyama T, Kataoka H. Development of a PMMA membrane which can remove beta 2-microglobulin and its clinical significance. *Contrib Nephrol.* 1995;112:145–155. PMID: 7554986 <https://doi.org/10.1159/000424103>
10. Galli F, Benedetti S, Buoncristiani U, Piroddi M, Conte C, Canestrari F, et al. The effect of PMMA-based protein-leaking dialyzers on plasma homocysteine levels. *Kidney Int.* 2003;64(2):748–755. PMID: 12846775 <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00134.x>
11. Galli F, Benedetti S, Floridi A, Canestrari F, Piroddi M, Buoncristiani E, et al. Glycooxidation and inflammatory markers in patients on treatment with PMMA- based protein-leaking dialyzers. *Kidney Int.* 2005;67(2):750–759. PMID: 15673326 <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.67138.x>
12. Aoike I. Long-term clinical experience with PMMA membrane. In: Ronco C. (ed.) *Polymethylmethacrylate. A flexible membrane for a tailored dialysis. Contributions to Nephrology.* Basel, Karger, 1999; 125. p. 205–212.
13. Ishikawa I, Chikazawa Y, Sato K, Nakagawa M, Imamura H, Hayama S, et al. Proteomic analysis of serum, out-flow dialysate and adsorbed protein onto dialysis membranes (polysulfone and PMMA) during hemodialysis treatment using SELDI- TOF-MS. *Am J Nephrol.* 2006;26(4):372–380. PMID: 16873993 <https://doi.org/10.1159/000094779>
14. Birk HW, Kistner A, Wizemann V, Schiitterle G. Protein adsorption by artificial membrane materials under filtration condition. *Artif Organs.* 1995;19:411–415. PMID: 7625919
15. Lin HH, Liu YL, Liu JH, Chou CY, Yang YF, Kuo HL, et al. Uremic pruritus, cytokines, and polymethylmethacrylate artificial kidney. *Artif Organs.* 2008;32(6):468–472. PMID: 18422797 <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2008.00568.x>
16. Cohen G, Rudnicki M, Schmal-dienst S, Horl WH. Effect of dialysis on serum/plasma levels of free immunoglobulin light chains in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:879–883. PMID: 11981077
17. Contin C, Pitard V, Delmas Y, Pelletier N, Defrance T, Moreau JF, et al. Potential role of soluble CD40 in the humoral immune response impairment of uremic patients. *Immunology.* 2003;110(1):131–140. PMID: 12941150
18. Hakim RM, Fearon DT, Lazarus JM. Biocompatibility of dialysis membranes: effects of chronic complement activation. *Kidney Int.* 1984;26(2):194–200. PMID: 6334194
19. Vaslaki L, Major L, Berta K, Karatson A, Misz M, Pethoe F, et al. On-Line Haemodiafiltration versus Haemodialy-

sis: Stable Haematocrit with Less Erythropoietin and Improvement of Other Relevant Blood Parameters. *Blood Purif.* 2006;24(2):163–173. PMID: 16352871

<https://doi.org/10.1159/000090117>
20. Jirka T. The impact of Online Haemodiafiltration (HDF) on patient survival: results from a large network database.

In: *XLII ERA-EDTA Congress, (Turkey, June 4–7, 2005)*. Abs. SO44

Информация об авторах

Ельза Ибрагимовна Первакова	канд. мед. наук, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии с методами диализа для больных после трансплантации органов ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-2163-5537
Владимир Васильевич Василец	врач анестезиолог–реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии с методами диализа для больных после трансплантации органов ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-5975-2907
Ольга Николаевна Ржевская	д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГБУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, https://orcid.org/0000-0001-6849-1457
Наталья Валерьевна Боровкова	д-р мед. наук, заведующая научным отделением биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-8897-7523
Алексей Валерьевич Пинчук	канд. мед. наук, заведующий научным отделением трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГБУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, заведующий организационно-методического отдела по трансплантологии ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ», https://orcid.org/0000-0001-9019-9567

Information about authors

Elza I. Pervakova	Cand. Med. Sci., Head of the Intensive Care Unit with Dialysis Methods for Patients after Organ Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-2163-5537
Vladimir V. Vasilets	Anesthesiologist–Critical Care Physician of the Intensive Care Unit with Dialysis Methods for Patients after Organ Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-5975-2907
Olga N. Rzhevskaya	Dr. Med. Sci., Leading Researcher of the Kidney and Pancreas Transplantation Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Professor of the Department of Transplantation and Artificial Organs, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, https://orcid.org/0000-0001-6849-1457
Natalya V. Borovkova	Dr. Med. Sci., Head of the Scientific Department of Biotechnologies and Transfusiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-8897-7523
Aleksey V. Pinchuk	Cand. Med. Sci., Head of the Scientific Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Assistant Professor of the Department of Transplantation and Artificial Organs, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Head of the Organizational and Methodological Department for Transplantation, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, https://orcid.org/0000-0001-9019-9567

Статья поступила: 23.05.2019

Received: May 23, 2019

Статья принята в печать: 19.06.2019

Accepted for publication: June 19, 2019