

# Влияние острого отторжения в ранние сроки после повторной трансплантации почки на выживаемость нефротрансплантата

А.В. Пинчук<sup>1,2,3</sup>, Н.В. Шмарина<sup>✉1</sup>, И.В. Дмитриев<sup>1</sup>, Е.С. Столяревич<sup>4,5</sup>,  
Н.В. Загородникова<sup>1</sup>, К.Е. Лазарева<sup>1</sup>

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

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

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

<sup>4</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ»,  
123182, Россия, Москва, Пехотная ул., д. 3;

<sup>5</sup> Центр персонифицированных трансляционных технологий лечения критических состояний  
ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» МЗ РФ,  
123182, Россия, Москва, Щукинская ул., д. 1

✉ Автор, ответственный за переписку: Нонна Валерьевна Шмарина, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения трансплантации почки и поджелудочной железы НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, ShmarinaNV@sklif.mos.ru

## Аннотация

**Введение.** Увеличение числа повторных трансплантаций почки и связанных с ними рисков острого отторжения, несмотря на улучшение иммуносупрессивной терапии, делает актуальным исследование влияния острого отторжения в раннем послеоперационном периоде на отдаленную выживаемость трансплантатов почки.

**Цель исследования.** Оценить частоту, клинические проявления и результаты лечения острого отторжения в ранние сроки после повторной трансплантации почки, определить влияние эпизодов острого отторжения на отдаленную выживаемость почечного трансплантата.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ выживаемости трансплантата после 121 повторной трансплантации почки, выполненной в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» в период с 2007 по 2018 г. I группу составили 96 реципиентов почки без острого отторжения трансплантата в ранние сроки. Во II группу включили 25 реципиентов, имевших в ранние сроки острое отторжение трансплантата почки. Была выполнена оценка влияния острого отторжения на выживаемость трансплантатов почки в сравнении с выживаемостью трансплантатов у реципиентов с гладким течением. Статистическую обработку осуществляли непараметрическими методами. Выживаемость оценивали по кривым Каплана-Мейера.

**Результаты.** В I группе 1-летней и 3-летней выживаемость трансплантатов почки составила 90,3% (95%, ДИ 85–95) и 85,4% (95%, ДИ 79–91), во II группе – 72% (95%, ДИ 58–86) и 60% (95%, ДИ 46–76). Отмечены статистически значимые отличия в 1-летней и 3-летней выживаемости почечных трансплантатов между пациентами групп I и II ( $P=0,0022$  и  $P=0,0065$ ).

**Выводы.** У пациентов, перенесших острое отторжение в ранние сроки после трансплантации почки, выживаемость трансплантатов почки статистически значимо ниже, чем у пациентов без отторжения в анамнезе.

**Ключевые слова:** острое отторжение трансплантата почки, повторная трансплантация почки, выживаемость трансплантата почки

**Конфликт интересов** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Финансирование** Исследование проводилось без спонсорской поддержки

**Для цитирования:** Пинчук А.В., Шмарина Н.В., Дмитриев И.В., Столяревич Е.С., Загородникова Н.В., Лазарева К.Е. Влияние острого отторжения в ранние сроки после повторной трансплантации почки на выживаемость нефротрансплантата. *Трансплантология*. 2021;13(3):260–271. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-3-260-271>

## The impact of early acute rejection on kidney graft survival after repeat kidney transplantation

A.V. Pinchuk<sup>1,2,3</sup>, N.V. Shmarina<sup>✉1</sup>, I.V. Dmitriev<sup>1</sup>, E.S. Stolyarevich<sup>4,5</sup>,  
N.V. Zagorodnikova<sup>1</sup>, K.E. Lazareva<sup>1</sup>

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

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

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

<sup>4</sup> City Clinical Hospital № 52,  
3 Pekhotnaya St., Moscow 123182 Russia;

<sup>5</sup> The Center for Personalized Translational Technologies for the Treatment of Critical Conditions,  
Academician V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs,  
1 Shchukinskaya St., Moscow 123182 Russia

Corresponding author: Nonna V. Shmarina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ShmarinaNV@sklif.mos.ru

### Abstract

**Introduction.** Despite the improvements in immunosuppressive therapy, the growing number of repeat kidney transplantations and associated risks of acute rejection make it relevant to assess the impact of early acute rejection on a long-term kidney graft survival.

**Objective.** The aim of the study was to evaluate the rate, the clinical aspects of early acute rejection after repeat kidney transplantation and the outcomes of its treatment, to perform the assessment of the impact of rejection episodes on a long-term kidney graft survival.

**Material and methods.** We carried out the retrospective analysis of kidney graft survival after 121 repeat kidney transplantations performed in N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine in the period from 2007 to 2018. Group I included 96 recipients after kidney transplantation without acute rejection in postoperative period. Group II consisted of 25 patients with early acute rejection after kidney transplantation. We performed the assessment of the impact of early acute rejection on the kidney graft survival in comparison with recipients with uncomplicated postoperative period. Statistical processing was carried out by nonparametric methods. Survival was assessed using the Kaplan–Meier curves.

**Results.** 1-year and 3-year kidney graft survival rates amounted to 90.3% (95%, confidence interval 85–95) and 85.4% (95%, CI 79–91), respectively, in recipients of Group I; and 72% (95%, CI 58–86) and 60% (95%, CI 46–76) in patients of Group II. Significant differences in 1-year and 3-year kidney graft survival between patients of Group I and II have been noticed ( $P=0.0022$  and  $P=0.0065$ , respectively).

**Conclusions.** Patients with early acute rejection after kidney transplantation had poorer kidney graft survival in comparison with patients without rejection episodes in postoperative period.

**Keywords:** acute rejection of the kidney graft, repeat kidney transplantation, kidney graft survival

**CONFLICT OF INTERESTS** Authors declare no conflict of interest  
**FINANCING** The study was performed without external funding

**For citation:** Pinchuk AV, Shmarina NV, Dmitriev IV, Stolyarevich ES, Zagorodnikova NV, Lazareva KE. The impact of early acute rejection on kidney graft survival after repeat kidney transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2021;13(3):260–271. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-3-260-271>

АОО – антител-опосредованное отторжение  
АТГ – антилимфоцитарный глобулин  
ДСА – донор-специфические антитела  
ПАТ – почечный аллотрансплантат

ТП – трансплантация почки  
УЗДГ – ультразвуковое и доплеровское исследование  
ХПН – хроническая почечная недостаточность  
HLA – главный комплекс гистосовместимости

## Введение

Трансплантация почки (ТП) является методом выбора в лечении пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, поскольку улучшает качество жизни и имеет преимущества в выживаемости больных в сравнении с диализными методами заместительной почечной терапии [1]. Несмотря на применение современных протоколов иммуносупрессивной терапии, отторжение все еще является ведущей причиной развития ранней дисфункции и утраты почечного трансплантата [2].

J. Sellarés et al. в 2012 г. провели проспективное исследование, в котором проанализировали причины утраты почечных трансплантатов. Они пришли к выводу о том, что изолированное Т-клеточное отторжение крайне редко приводило к потере функции почечного аллотрансплантата (ПАТ), тогда как утрата его функции при антител-опосредованном отторжении (АОО) была распространенным явлением. Аналогичные результаты были получены P. Halloran et al. в крупномасштабном канадском исследовании, проведенном в 2014 г., где, кроме того, было показано, что острое АОО при отрицательном результате исследования на С4d нередко не диагностируется, но в то же время является основной причиной утраты ПАТ [3].

N. Larpparisuth et al. в 2014 г. описали результаты лечения острого АОО в клинике Таиланда у 25 реципиентов ПАТ. Все пациенты в составе противокризисовой терапии получили от 1 до 5 сеансов плазмафереза и инфузии иммуноглобулина, кроме того, у 64% реципиентов был использован ритуксимаб. Однолетняя выживаемость ПАТ у реципиентов с развившимся острым АОО составила 80%, 3-летняя – 64%, тогда как в группе реципиентов без отторжения 1- и 3-летняя выживаемость ПАТ была 96% и 80% соответственно. Также было отмечено, что у 33% реципиентов повторно наблюдалось развитие АОО, в среднем через 25 месяцев [4].

J. Gubensek et al. из Словении в 2016 г. провели анализ исходов 75 случаев АОО за период с 2000 по 2015 г. Для лечения АОО у большинства пациентов использовали плазмообмен и пульс-терапию метилпреднизолоном, 20% реципиентов вводили бортезомиб и 13% – ритуксимаб. Эффект от лечения наблюдали в 91% случаев, 1- и 3-летняя выживаемость трансплантата составила 71% и 57% соответственно. Кроме того, было выявлено, что хроническое активное АОО ассоциировалось

с худшей выживаемостью трансплантата, чем острое АОО (logrank  $P=0,06$ ). Таким образом, интенсивное лечение с помощью плазмафереза и дополнительной иммуносупрессии оказалось эффективным для купирования АОО, однако долгосрочная выживаемость трансплантата оставалась существенно ниже, особенно при хроническом активном АОО [5].

В том же году R. Cubillo et al. (Испания) оценили результаты биопсии ТП у 1004 реципиентов, выполненной в период с 1998 по 2014 г. В результате исследования у 32,9% больных было выявлено острое отторжение: в 57% случаев – Т-клеточное, в 27% случаев – гуморальное сосудистое, еще в 16% – Т-клеточное сосудистое. Спустя 5 лет выживаемость ПАТ у пациентов с гуморальным сосудистым отторжением была ниже, чем у пациентов с Т-клеточным сосудистым отторжением (72,3% по сравнению с 83,2%;  $P=0,010$ ). Выживаемость ПАТ у пациентов, перенесших опосредованное Т-клетками отторжение без васкулита, статистически значимо не отличалась от таковой у реципиентов без отторжения (89,3% по сравнению с 89,2%;  $P=0,698$ ) [6].

В 2019 г. K. Nanmoku (Япония) опубликовал данные по лечению АОО антитимоцитарным глобулином (АТГ) кролика. Кроличий АТГ широко используется в качестве анти-Т-клеточного агента для лечения острого Т-клеточного отторжения. Однако в данном случае эффект от лечения объясняли тем, что АТГ – поликлональное антитело, нацеленное не только на различные поверхностные антигены Т-клеток, но и содержащее антитела против естественных антигенов клеток-киллеров, антигенов В-клеток, антигенов плазматических клеток, молекул адгезии и хемокиновых рецепторов. Перед введением АТГ реципиентам с острым АОО и высоким уровнем донор-специфических антител (ДСА) проводили плазмаферез для их удаления. Остальных пациентов лечили только АТГ. Результатом было снижение уровня креатинина крови и нормализация функции трансплантата. Однако исследователи не оценивали отдаленную выживаемость ПАТ [7].

В 2019 г. опубликовано исследование, в котором были проанализированы результаты 13 614 первичных ТП. Данные были получены из Австралийского и Новозеландского регистра диализа и трансплантации. Частота развития острого отторжения составила 21,4%. Дополнительно было выявлено негативное влияние острого отторжения на выживаемость трансплантатов, частоту развития рецидивов отторжения и смертельных

исходов у реципиентов с функционирующим ПАТ вследствие развития сердечно-сосудистой и/или онкологической патологии [8].

Новые технологии, включающие геномные исследования и определение уровня ДСА, позволяют получить важные сведения о патофизиологии и диагностике острого АОО [9]. Высокая эффективность используемых в последние 20 лет протоколов иммуносупрессивной терапии и снижение частоты развития раннего отторжения требуют пересмотра его влияния на выживаемость трансплантатов.

**Цель:** оценить частоту, клинические проявления и результаты лечения острого отторжения в ранние сроки после повторной ТП, определить влияние эпизодов острого отторжения на отдаленную выживаемость ПАТ.

### Материал и методы

Исследование основано на ретроспективном анализе выживаемости ПАТ после 121 повторной ТП, выполненной в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» в период с 2007 по 2018 г. Критерием включения наблюдения в исследование являлась перенесенная повторная (вторая) ТП от посмертного донора. Критериями исключения – сочетанные ТП и экстраренальных органов, ТП от прижизненного родственного донора. Критерием распределения по группам служило наличие или отсутствие острого отторжения в ранние сроки (госпитальный период) после трансплантации почки.

**Период наблюдения.** Длительность наблюдения составляла 3 года с момента проведения ТП. Утрата функции ПАТ или смерть реципиента – оконченное наблюдение; потеря связи с реципиентом – цензурируемое наблюдение.

**Исследуемые группы.** I исследуемую группу составили 96 реципиентов ПАТ, у которых эпизодов острого отторжения трансплантата отмечено не было. II группа была представлена 25 реципиентами, у которых в ранние сроки было зарегистрировано острое отторжение ПАТ.

Реципиенты обеих групп статистически значимо не различались по полу, индексу массы тела и числу сенсibilизированных к главному комплексу гистосовместимости пациентов (HLA) (табл. 1). Статистически значимое различие между группами было выявлено в отношении возраста пациентов ( $P=0,007$ ). Так, пациенты с эпизодом острого отторжения в ранние сроки после повторной трансплантации были статистически значимо моложе пациентов, у которых отторжения не наблюдали.

Среди заболеваний, приведших к терминальной почечной недостаточности, у реципиентов ПАТ обеих групп наиболее часто встречались хронический гломерулонефрит, инфекции мочевыводящих путей и системные заболевания. При проведении сравнительной оценки структуры заболеваний между группами статистически значимых различий выявлено не было (табл. 2).

Статистически значимые различия в группах по донорскому фактору были отмечены по времени консервации трансплантата (табл. 3). Как видно из таблицы, в группе II длительность консервации трансплантата, в среднем, была на 2,5 часа больше. По гендерному распределению, возрасту, иммунологической совместимости донора и реципиента различий в группах выявлено не было.

**Иммуносупрессивная терапия.** У всех пациентов в качестве базовой иммуносупрессии использовали ингибиторы кальцинейрина, кортикостероиды, препараты микофеноловой кис-

Таблица 1. Основные характеристики реципиентов I и II группы

Table 1. Main characteristics of recipients of groups I and II

Реципиенты, n	Все, 121	I группа, 96	II группа, 25	P
Возраст, m (25–75%), годы	43,6 (34;54)	45,2 (34,5;56)	37,4 (29;44)	0,007
Диапазон возраста, годы	20–71	22–71	20–54	
Мужской пол, % (n)	52,1 (63)	52,1 (50)	52 (13)	1,00
Женский пол, % (n)	47,9 (58)	47,9 (46)	48 (12)	
Индекс массы тела, m (25–75%), кг/м <sup>2</sup>	24,3 (21,1; 27,1)	24,5 (21,3; 27,6)	23,6 (20,8; 26,2)	0,27
Сенсibilизированные к HLA, % (n)	62 (75)	57,3 (55)*	80 (20)*	0,07
Нет данных, % (n)	13,2 (16)	14,6 (14)	8 (2)	

\* – расчет без пациентов с отсутствием данных



Таблица 2. Структура заболеваний, приведших к терминальной стадии хронической почечной недостаточности у реципиентов исследуемых групп

Table 2. Structure of the diseases leading to end-stage chronic renal disease in recipients of the study groups

Основное заболевание, приведшее к хронической почечной недостаточности	Реципиенты, n			P
	Все, 121	I группа, 96	II группа, 25	
Хронический гломерулонефрит, % (n)	50,4 (61)	51 (49)	48 (12)	0,75
Поликистоз почек, % (n)	3,3 (4)	4,2 (4)	0 (0)	
Сахарный диабет, % (n)	3,3 (4)	3,1 (3)	4 (1)	
Гипертоническая болезнь, % (n)	1,7 (2)	2,1 (2)	0 (0)	
Хронический пиелонефрит, % (n)	17,3 (21)	15,6 (15)	24 (6)	
Системные заболевания, % (n)	12,4 (15)	12,5 (12)	12 (3)	
Другие, % (n)	11,6 (14)	11,5 (11)	12 (3)	

Таблица 3. Характеристика донорских органов

Table 3. Characteristics of donor organs

Почечные аллотрансплантаты, n	Все 121	I группа 96	II группа 25	P
Пол донора*: Мужской, % (n) Женский, % (n)	68,6 (83) 24,8 (30)	67,7 (65) 26 (25)	72 (18) 20 (5)	0,79
Возраст донора*, лет: m, (25–75%) Возрастной диапазон	42 (34;51) 20–67	43,4 (33;54) 20–67	42 (34;51) 22–59	0,56
Критерии донора*: Стандартные, % (n) Расширенные, % (n)	69,4 (84) 24 (29)	68,7 (66) 25 (24)	72 (18) 20 (5)	0,79
Консервация ПАТ, часы: m, (25–75%)	13 (10;5;16)	12,5 (10;15;5)	15 (12;18)	0,038
HLA несовместимость: m, (25–75%)	4 (3;4)	4 (3;5)	3 (2;4)	0,17

\* Отсутствуют данные по 8 донорам: n=6 – I группа и n=2 – II группа

лоты или ингибиторы mTor (табл. 4). В качестве индукции применяли химерные моноклональные анти-CD25-антитела (базиликсимаб, даклизумаб) и/или поликлональные антитела – анти timoцитарный иммуноглобулин (Атгам, Тимоглобулин). В единичных случаях у пациентов с отсутствием сенсibilизации к HLA индукцию не использовали.

Как видно из таблицы, статистически значимых различий в составе проводимой иммуносупрессивной терапии в исследуемых группах отмечено не было.

**Обследование.** Для оценки состояния и функции ТП применяли инструментальные и лабораторные методы диагностики: ультразвуковое и доплеровское исследование (УЗДГ) ПАТ, динамическую ангиофлюорографию, биохимические, клинические, иммунологические показатели. Для верификации причины дисфункции трансплантата при отсутствии противопоказаний проводили биопсию ПАТ с последующей

световой микроскопией и иммуногистохимическим исследованием. Все биоптаты оценивали в соответствии с актуальной классификацией гистопатологии ТП Banff [10–12]. Если проведение биопсии было противопоказано (риск кровотечения на фоне отека ПАТ и приема антикоагулянтов), то при проявлениях дисфункции ПАТ острое отторжение диагностировали по наличию комплекса клинических, инструментальных и лабораторных проявлений – увеличения размеров ПАТ, ухудшения артериального кровотока, прогрессивного повышения уровня креатинина крови на фоне немедленной начальной функции ПАТ, повышения уровня анти-HLA-антител и появления ДСА, при исключении других возможных причин дисфункции трансплантата.

**Статистический анализ** полученных данных осуществляли с использованием пакета программного обеспечения Statistica for Windows v.12.0, StatSoft Inc. (США). Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро–Уилка.

Таблица 4. Характеристика групп по используемой иммуносупрессивной терапии  
Table 4. Characteristics of the groups by the used immunosuppressive therapy

Количество реципиентов/трансплантаций		I группа (исследуемая) 96	II группа (сравнения) 25	P
Базовая иммуносупрессия				
Ингибиторы кальцинейрина	циклоспорин А, % (n)	12,5 (12)	0 (0)	0,07
	такролимус, % (n)	87,5 (84)	100 (25)	
Антипролиферативные агенты	селективный ингибитор IMPDN: MMF, EC-MPS, % (n)	96,9 (93)	100 (25)	1,00
	ингибитор mTOR: эверолимус, % (n)	3,1 (3)	0 (0)	
Кортикостероиды	метилпреднизолон	100 (96)	100 (25)	
Индукция				
Моноклональные антитела	анти-CD25 (базиликсимаб, даклизумаб), % (n)	35,4 (34)	16 (4)	0,17
Поликлональные антитела	антиtimoцитарный глобулин, % (n)	43,7 (42)	68 (17)	
Моно- и поликлональные антитела одновременно		9,4 (9)	8 (2)	
Без индукции, % (n)		11,5 (11)	8 (2)	

Для сравнения групп использовали тест Манна–Уитни, точный критерий Фишера (двусторонний), критерий  $\chi^2$  для произвольных таблиц. Для оценки выживаемости использовали метод анализа Каплана–Мейера, логарифмический ранговый критерий. Доверительные интервалы в выживаемости оценивали по распределению Вейбулла. Статистически значимыми считали различия  $p < 0,05$ .

## Результаты

Общая частота развития острого отторжения на госпитальном этапе после повторной трансплантации почки в нашей клинике составила 20,7% ( $n=25$ ), включая 2,5% ( $n=3$ ) наблюдений развития сверхострого отторжения ПАТ.

Длительность наблюдения реципиентов без отторжения (группа I) в стационаре была статистически значимо менее продолжительна, чем реципиентов с развившимся отторжением (группа II) – 27 (22;38) и 42,6 (29;54) дня соответственно ( $P=0,001$ ). Максимальный срок стационарного лечения составил 104 сут (для пациента группы II). Контрольной точкой оценки ранней выживаемости ПАТ у реципиентов считали 60 сут (2 мес).

Двухмесячная выживаемость ПАТ после повторной ТП без развития острого отторжения составила 92,7% (95%, ДИ 88–96), а в случаях перенесенного отторжения – 80% (95%, ДИ 66–91), что не являлось статистически значимым различием ( $P=0,078$ ). В группе I случаи утраты

трансплантатов в этот период были обусловлены преимущественно отсутствием восстановления функции ПАТ и развитием первично-нефункционирующих трансплантатов в результате исходной донорской патологии (нефроангиосклероз) – 6,25% ( $n=6$ ) и одного смертельного исхода, обусловленного тромбоэмболией легочной артерии – 1,05% ( $n=1$ ). Утрата ТП у реципиентов II группы в госпитальном периоде была связана с развитием острого отторжения в 20% случаев ( $n=5$ )<sup>1</sup> и в 4% – со смертельным исходом ( $n=1$ ).

Развитие сверхострого антитело-опосредованного отторжения после повторной ТП было отмечено у 12% ( $n=3$ ) реципиентов II группы. Не было выраженной клинической манифестации в виде увеличения размеров и болезненности трансплантата, а также повышения температуры тела. Признаками стремительно развивающегося иммунологического неблагополучия было быстрое прогрессирующее ухудшение кровотока в трансплантате при отсутствии признаков тромбоза почечных сосудов по данным УЗДГ, внезапная анурия при немедленной начальной функции ПАТ. В двух случаях после проведенной в день трансплантации ревизии, биопсии и подтверждения нежизнеспособности ПАТ трансплантаты были удалены (рис. 1). Еще в одном наблюдении нефротрансплантатэктомия была выполнена через 2 недели после безуспешной терапии лимфоцит-истощающими антителами в сочетании с повторяющимися процедурами плазмообмена. Диагноз сверхострого отторжения был установ-

<sup>1</sup> При расчетах учитывали сроки потери функции ПАТ: у одного пациента позднее 60 суток в стационаре.

лен на основании биопсии, выполненной спустя час после реперфузии ПАТ.



**Рис.1. Внешние изменения паренхимы трансплантата почки при сверхостром отторжении (увеличение размеров, повышение тургора, синюшный цвет)**

**Fig. 1. Changes in the appearance of the kidney graft parenchyma in hyperacute rejection (increase in size, increased turgor, bluish color)**

У 28% реципиентов (n=7) II группы клинические признаки отторжения были отмечены на 6–7-е сутки после трансплантации. У 5 пациентов было отмечено увеличение размеров ПАТ, в 3 наблюдениях оно сопровождалось выраженным болевым синдромом, а в 2 – субфебрильной гипертермией. По данным УЗДГ, у всех реципиентов регистрировали ухудшение артериального кровотока в трансплантате и повышение индексов сосудистого сопротивления. У 3 реципиентов с немедленной начальной функцией ПАТ отмечали подъем креатинина крови в 2 раза и более на фоне резкого снижения диуреза. В 4 наблюдениях был зафиксирован рост антител к HLA. Биопсия трансплантата была выполнена только двум реципиентам: в одном случае подтвердилось клеточное сосудистое отторжение, в другом – острое АОО. У 5 реципиентов отторжение было диагностировано на основании комплекса признаков. Лечение проводили с применением пульс-терапии кортикостероидами, курса поликлональных антител длительностью 15–21 день и серии плазмаферезов (от 3 до 5 процедур). У одного пациента, несмотря на проводимую противокризисную терапию, ранний послеоперационный период осложнился разрывом ТП с внутренним кровотечением. Паренхима ПАТ была успешно ушита в ходе повторного оперативного вмешательства, с последующей эффективной комплексной противокризисной терапией. У всех

реципиентов с отторжением, развившимся позже 5–7-х суток, удалось сохранить и нормализовать функцию трансплантата.

У 48% пациентов (n=12) II группы острое отторжение развилось на 14–42-е послеоперационные сутки. В 5 наблюдениях отмечалось значительное увеличение размеров ПАТ, при этом повышения температуры тела и появления болей в области ПАТ ни в одном случае выявлено не было. У 4 пациентов наблюдали внезапное резкое снижение суточного диуреза. При УЗДГ у всех реципиентов отмечали повышение индексов резистивности, в лабораторных показателях – повышение уровня сывороточного креатинина. Появление анти-HLA-антител наблюдали у 7 реципиентов. У пациентов, которым была выполнена пункционная биопсия, диагностировали АОО в 75% случаев (n=9), а смешанное острое отторжение – в 25% наблюдений (n=3). Трех пациентам провели лечение пульс-терапией метипредом с немедленным положительным эффектом. У 7 пациентов в качестве противокризисовой терапии использовали введение поликлональных антител и проведение плазмафереза. У двух пациентов на фоне рефрактерной к терапии лейкопении наблюдали развитие бронхопневмонии. Лечение отторжения у этих пациентов<sup>2</sup> не проводили в связи с высоким риском смертельного исхода, по жизненным показаниям иммуносупрессивная терапия была незамедлительно отменена с проведением отсроченной трансплантатэктомии. Один реципиент погиб от инфекционно-токсического шока в результате инфицирования вирусом Varicella zoster. У остальных 9 реципиентов функция трансплантата после лечения была восстановлена.

12% пациентов (n=3) II группы за время госпитализации перенесли по 2 эпизода острого отторжения. Первый эпизод отторжения развивался на 10–14-е послеоперационные сутки и сопровождался увеличением ПАТ в размерах, ухудшением индексов резистивности по данным УЗДГ и повышением содержания креатинина в крови. Биопсию трансплантата не выполняли, проводили пульс-терапию кортикостероидами с положительным клиническим эффектом. На 35–47-е сутки вновь наблюдали прогрессивный рост уровня креатинина в крови на фоне снижения темпов диуреза. По результатам проведенных биопсий диагностировали гуморальное отторжение либо изолированно, либо в сочета-

<sup>2</sup> При расчетах учитывали сроки потери функции ПАТ: у одного пациента позднее 60 суток в стационаре.

нии с клеточным компонентом или возвратной патологией (возвратный волчаночный нефрит). Лечение проводили поликлональными антителами, повторными процедурами плазмафереза, внутривенным введением иммуноглобулина. В 1 наблюдении использовали ритуксимаб. Все пациенты были выписаны с удовлетворительной функцией ПАТ.

При оценке отдаленной выживаемости трансплантатов почки однолетняя выживаемость ПАТ у реципиентов, не имевших острого отторжения в ранние сроки после второй трансплантации, составила 90,3% (95%, ДИ 85–95), 3-летняя – 85,4% (95%, ДИ 79–91). У реципиентов, перенесших острое отторжение, однолетняя выживаемость ПАТ составила 72% (95%, ДИ 58–86), 3-летняя – 60% (95%, ДИ 46–76). При сравнении 1- и 3-летней выживаемости ПАТ в исследуемых группах были выявлены статистически значимые отличия ( $p=0,0022$  и  $p=0,0065$ ) (рис. 2):

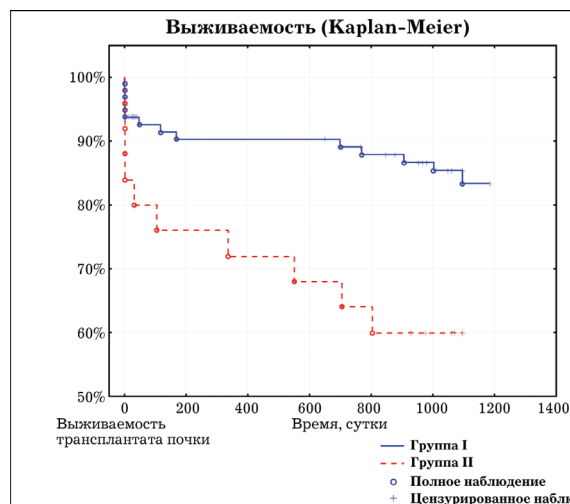


Рис. 2. Выживаемость трансплантатов почки I и II группы после повторной трансплантации

Fig. 2. Survival of kidney grafts in groups I and II after repeated transplantation

Таким образом, после перенесенного в ранние сроки острого отторжения у реципиентов ПАТ при повторной трансплантации отдаленная выживаемость ПАТ оказалась значительно ниже, чем у реципиентов ПАТ без отторжения.

Учитывая отсутствие морфологической верификации острого отторжения у некоторых реципиентов II группы, было решено оценить выживаемость ПАТ у реципиентов с острым отторжением, подтвержденным биопсией. В 48% наблюдений ( $n=12$ ) у пациентов II группы были выполнены биопсии трансплантата, подтвердившие наличие

острого изолированного или смешанного с клеточным АОО. Результаты выживаемости ПАТ у реципиентов с острым АОО представлены на рис. 3.

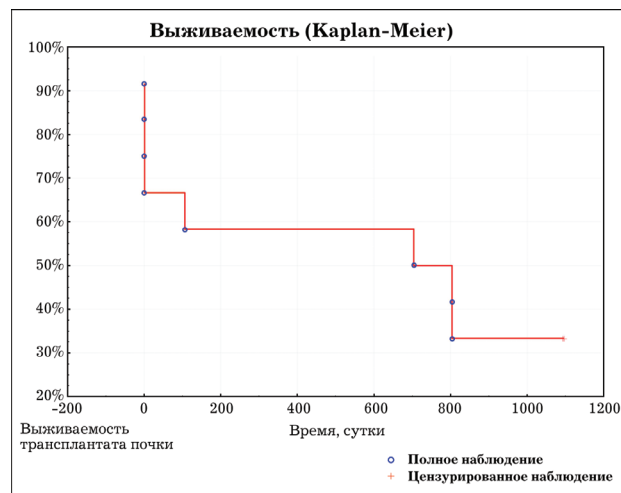


Рис. 3. Выживаемость трансплантатов у пациентов с повторной трансплантацией почки и подтвержденным биопсией острым антител-опосредованным/смешанным отторжением в ранние сроки

Fig. 3. Graft survival in patients after repeated kidney transplantation with a biopsy-confirmed acute antibody-mediated/mixed rejection at early stages

Госпитальная, 1- и 3-летняя выживаемость ПАТ у реципиентов с острым отторжением, подтвержденным биопсией, составила 67% (95%, ДИ 47–87), 58% (95%, ДИ 39–81) и 33% (95%, ДИ 18–60) соответственно, в ранние сроки после повторной трансплантации.

Таким образом, показатели долговременной выживаемости у реципиентов, перенесших острое антител-опосредованное и смешанное отторжение в ранние сроки после повторной ТП, являются очень низкими.

## Обсуждение

По данным проведенного исследования, острое отторжение ПАТ у реципиентов при повторной трансплантации в раннем послеоперационном периоде существенно снижает отдаленную выживаемость трансплантатов. Частота острого отторжения при повторной ТП в нашей клинике не превышает частоту острого отторжения при первичных трансплантациях в Австралии и Новой Зеландии [8], что наиболее вероятно связано с адекватной профилактикой отторжения – применением поликлональных антител.



Острое отторжение обычно развивается на 5–7-е сутки после трансплантации или несколько позднее, но преимущественно в течение первых 3 месяцев. Клиническими и лабораторными предвестниками острого отторжения являются повышение уровня креатинина крови, увеличение веса, лихорадка и болезненность трансплантата. При использовании ингибиторов кальцинейрина температура и болезненность трансплантата наблюдаются сравнительно редко [13]. У реципиентов, ранний послеоперационный период которых осложнился развитием подтвержденного биопсией острого отторжения, мы наблюдали как стертую клиническую картину, так и выраженную клиническую манифестацию иммунологического конфликта (лихорадка, отек трансплантата, снижение диуреза).

Несмотря на активное развитие иммуносупрессии, острое АОО остается актуальной проблемой в ТП и признано значимой причиной дисфункции и потери трансплантата [14]. Предварительно сформированные донор-специфические антитела у сенсibilизированных пациентов могут вызвать гиперактивное отторжение, ускоренное острое отторжение и раннее острое АОО. De novo образованные донор-специфические антитела связаны с поздним острым АОО, хроническим АОО и трансплантационной гломерулопатией [15].

Большинство современных протоколов лечения острого АОО основано на трех положениях: удаление ДСА из кровотока, снижение синтеза ДСА и ингибирование взаимодействия ДСА с антигенами лейкоцитов человека на донорских клетках [14]. За последние десятилетия достигнутые успехи в подавлении трансплантационного компонента иммунитета привели к значительному снижению частоты развития острого отторжения у реципиентов ТП. Тем не менее, настороженность в отношении этого осложнения должна оставаться высокой при любой дифференциальной диагностике необъяснимой дисфункции трансплантата из-за потенциального негативного влияния на его долгосрочную выживаемость. Адекватная оценка факторов риска развития острого отторжения до и после трансплантации может помочь спрогнозировать вероятность иммунологического повреждения органа, а точная идентификация типа и тяжести острого отторжения – способствовать выбору оптимальной тактики лечения. Биопсия остается золотым стандартом для оценки иммунологиче-

ского повреждения трансплантата, а гистологическое определение острого отторжения в последние годы эволюционировало [16].

Для лечения острого отторжения мы применяли стероиды внутривенно, и когда отторжение было Т-клеточным, то данная терапия была эффективна. Плазмообмены и внутривенное введение Ig, с поликлональными антителами или ритуксимабом, или без него, использовали для лечения острого АОО. Лечение не всегда было эффективным, 33% ТП было утрачено в результате острого АОО, подтвержденного биопсией, в первые 2 месяца после ТП. Аналогичные данные были опубликованы R. Cubillo, в исследовании которого 27,7% реципиентов, перенесших острое АОО, утратили ПАТ в течение первых 5 месяцев после трансплантации, несмотря на проведенное лечение [6].

## Заключение

Достижения в области иммуносупрессивной терапии значительно снизили частоту развития острого отторжения и существенно улучшили госпитальную выживаемость трансплантата почки. Однако отсроченная и долговременная выживаемость почечных трансплантатов все еще оставляет желать лучшего. Особенно это актуально для реципиентов, перенесших острое отторжение в ранние сроки после трансплантации. Наше исследование показывает, что развитие антитело-опосредованного отторжения остается важным барьером на пути улучшения долгосрочных результатов трансплантации почки, а особенно – при повторных трансплантациях.

## Выводы

1. Частота развития острого отторжения после повторной трансплантации почки на госпитальном этапе составила 20,7%.
2. Клинические проявления острого отторжения в ранние сроки после трансплантации почки отмечали как стертые, так и выраженные: с яркой клинической манифестацией иммунологического конфликта в виде лихорадки, отека трансплантата, снижения диуреза.
3. Результаты лечения острого антитело-опосредованного отторжения, подтвержденного биопсией, в ранние сроки после трансплантации показали 67% эффективность.

4. Острое отторжение почечного трансплантата, развившееся в ранние сроки после трансплантации, приводит к статистически значимому снижению выживаемости трансплантатов в

отдаленном периоде (госпитальная, 1- и 3-летняя выживаемость почечного аллотрансплантата – 67%, 58% и 33% соответственно).

### Список литературы / References

1. Naik RH, Shawar SH. Renal Transplantation Rejection. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. PMID: 3197171* Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31971715/> [Accessed April 9, 2021].
2. Djamali A, Kaufman DB, Ellis TM, Zhong W, Matas A, Samaniego M. Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: current status and novel approaches. *Am J Transplant.* 2014;14(2):255–721. PMID: 24401076 <https://doi.org/10.1111/ajt.12589>
3. Halloran PF, Reeve JP, Pereira AB, Hidalgo LG, Famulski KS. Antibody-mediated rejection, T cell-mediated rejection, and the injury-repair response: new insights from the Genome Canada studies of kidney transplant biopsies. *Kidney Int.* 2014;85(2):258–264. PMID: 23965521 <https://doi.org/10.1038/ki.2013.300>
4. Larpparisuth N, Vongwiwatana A, Vareesangthip K, Cheunsuchon B, Parichatikanon P, Premasathian N. Clinicopathologic features and treatment response of early acute antibody-mediated rejection in Thai kidney transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2014;46(2):474–476. PMID: 24655992 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.12.022>
5. Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Kandus A, Arnol M, Lindic J, Kovac D, et al. Treatment of antibody-mediated rejection after kidney transplantation – 10 years' experience with apheresis at a single center. *Ther Apher Dial.* 2016;20(3):240–245. PMID: 27312908 <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12430>
6. Rodríguez Cubillo B, Pérez Flores I, Calvo N, Pascual A, Cortés JA, Moreno MA, et al. Antibody-mediated acute vascular rejection of kidney allografts: fifteen-year follow-up. *Transplant Proc.* 2016;48(9):2917–2919. PMID: 27932107 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.09.015>
7. Nanmoku K, Shinzato T, Kubo T, Shimizu T, Yagisawa T. Effect of rabbit antithymocyte globulin on acute and chronic active antibody-mediated rejection after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2019;51(8):2602–2605. PMID: 31324482 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.02.051>
8. Clayton PA, McDonald SP, Russ GR, Chadban SJ. Long-term outcomes after acute rejection in kidney transplant recipients: an ANZDATA analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(9):1697–1707. PMID: 31308074 <https://doi.org/10.1681/ASN.2018111101>
9. Davis S, Cooper JE. Acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando).* 2017;31(1):47–54. PMID: 28126347 <https://doi.org/10.1016/j.trre.2016.10.004>
10. Solez K, Racusen LC. The Banff classification revisited. *Kidney Int.* 2013;83(2):201–206. PMID: 23235566 <https://doi.org/10.1038/ki.2012.395>
11. Roufosse C, Simmonds N, Groningen MC-van, Haas M, Henriksen KJ, Horsfield C, et al. A 2018 reference guide to the Banff classification of renal allograft pathology. *Transplantation.* 2018;102(11):1795–1814. PMID: 30028786 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002366>
12. Banff foundation for allograft pathology. Available at: <https://banfffoundation.org> [Accessed April 9, 2021].
13. Morris PJ, Knechtle SJ. Kidney transplantation: principles and practice. 7<sup>th</sup> ed. Elsevier Science; 2013.
14. Comai G, Ravaioli M, Baraldi O, Cuna V, Gasperoni L, D'Arcangelo GL, et al. Treatment of Acute Antibody-Mediated Rejection. *Contrib Nephrol.* 2017;190:156–167. PMID: 28535527 <https://doi.org/10.1159/000468962>
15. Zhang R. Donor-specific antibodies in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(1):182–192. PMID: 28446536 <https://doi.org/10.2215/CJN.00700117>
16. Cooper JE. Evaluation and treatment of acute rejection in kidney allografts. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(3):430–438. PMID: 32066593 <https://doi.org/10.2215/CJN.11991019>

Информация об авторах

<b>Алексей Валерьевич Пинчук</b>	д-р 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 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ; заведующий организационно-методическим отделом по трансплантологии ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ», <a href="https://orcid.org/0000-0001-9019-9567">https://orcid.org/0000-0001-9019-9567</a> 20% – концепция, коррекция работы, утверждение версии для публикации
<b>Нонна Валерьевна Шмарина</b>	канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <a href="https://orcid.org/0000-0002-8199-905X">https://orcid.org/0000-0002-8199-905X</a> 30% – дизайн работы, сбор материала, анализ и интерпретация полученных данных для работы, написание статьи
<b>Илья Викторович Дмитриев</b>	канд. мед. наук, заведующий клиническим отделением трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <a href="https://orcid.org/0000-0002-5731-3310">https://orcid.org/0000-0002-5731-3310</a> 20% – анализ и интерпретация полученных данных для работы, написание статьи
<b>Екатерина Сергеевна Столяревич</b>	проф., д-р мед. наук, врач-патологоанатом ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», старший научный сотрудник центра персонифицированных трансляционных технологий лечения критических состояний ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» МЗ РФ, <a href="https://orcid.org/0000-0002-0402-8348">https://orcid.org/0000-0002-0402-8348</a> 20% – анализ и интерпретация полученных данных для работы, написание статьи
<b>Наталья Валерьевна Загородникова</b>	канд. мед. наук, врач-нефролог отделения трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <a href="https://orcid.org/0000-0002-2521-9565">https://orcid.org/0000-0002-2521-9565</a> 5% – анализ и интерпретация полученных данных для работы, написание статьи
<b>Ксения Евгеньевна Лазарева</b>	канд. мед. наук, врач-эндокринолог отделения трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; ассистент кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, <a href="https://orcid.org/0000-0002-0473-9932">https://orcid.org/0000-0002-0473-9932</a> 5% – анализ и интерпретация полученных данных для работы, написание статьи

Information about the authors

<b>Aleksey V. Pinchuk</b>	Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Associate Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Head of the Organizational and Methodological Department for Transplantology, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, <a href="https://orcid.org/0000-0001-9019-9567">https://orcid.org/0000-0001-9019-9567</a> 20%, concept, revision of the draft manuscript, approval of the manuscript version for publication
<b>Nonna V. Shmarina</b>	Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <a href="https://orcid.org/0000-0002-8199-905X">https://orcid.org/0000-0002-8199-905X</a> 30%, study design, collection of material, analysis and interpretation of the data obtained in the study, writing the article manuscript
<b>Ilya V. Dmitriev</b>	Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <a href="https://orcid.org/0000-0002-5731-3310">https://orcid.org/0000-0002-5731-3310</a> 20%, analysis and interpretation of the data obtained in the study, writing the article manuscript
<b>Ekaterina S. Stolyarevich</b>	Prof., Dr. Sci. (Med.), Pathologist at the City Clinical Hospital № 52; Senior Researcher at the Center for Personalized Translational Technologies for the Treatment of Critical Conditions, Academician V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, <a href="https://orcid.org/0000-0002-0402-8348">https://orcid.org/0000-0002-0402-8348</a> 20%, analysis and interpretation of the data obtained in the study, writing the article manuscript
<b>Natalya V. Zagorodnikova</b>	Cand. Sci. (Med.), Nephrologist of the Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <a href="https://orcid.org/0000-0002-2521-9565">https://orcid.org/0000-0002-2521-9565</a> 5%, analysis and interpretation of the data obtained in the study, writing the article manuscript
<b>Kseniya E. Lazareva</b>	Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist of the Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Assistant at the Department of Transplantology and Artificial Organs, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, <a href="https://orcid.org/0000-0002-0473-9932">https://orcid.org/0000-0002-0473-9932</a> 5%, analysis and interpretation of the data obtained in the study, writing the article manuscript

Статья поступила в редакцию 31.05.2021;  
одобрена после рецензирования 26.06.2021;  
принята к публикации 30.06.2021

The article was received on May 31, 2021;  
approved after reviewing June 26, 2021;  
accepted for publication June 30, 2021