

Значимость предсуществующих и de novo образованных анти-HLA-антител при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы

И.В. Дмитриев^{✉1}, Н.В. Боровкова¹, С.П. Щелькалина²,
Н.В. Доронина¹, Н.С. Журавель¹, А.В. Пинчук^{1,3,4}

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

² Кафедра медицинской кибернетики и информатики
МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ,
117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

³ Кафедра трансплантологии и искусственных органов
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ,
127473, Россия, Москва, Делегатская ул., д. 20, стр. 1;

⁴ ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ»,
115184, Россия, Москва, Большая Татарская ул., д. 30

✉ Автор, ответственный за переписку: Илья Викторович Дмитриев, канд. мед. наук, заведующий отделением трансплантации почки и поджелудочной железы НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, DmitrievIV@sklif.mos.ru

Аннотация

Введение. На сегодняшний день опубликовано не так много результатов исследований, посвященных оценке клинической значимости определения уровня предсуществующих и вновь образованных анти-HLA-антител у пациентов после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы.

Цель. Изучение частоты, сроков образования и специфичности предсуществующих и вновь образованных анти-HLA-антител у пациентов после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы.

Материал и методы. Нами проведено проспективно-ретроспективное исследование, посвященное изучению частоты, сроков образования и специфичности предсуществующих и вновь образованных анти-HLA-антител у 55 пациентов, перенесших сочетанную трансплантацию почки и поджелудочной железы в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в период с 2008 по 2022 г.

Результаты. Предсуществующие анти-HLA-антитела были обнаружены у 4 пациентов (7%). Синтез вновь образованных анти-HLA-антител после трансплантации наблюдали у 17 пациентов (31%). У 5 пациентов – к антигенам класса I HLA, у 3 пациентов – к антигенам класса II HLA, у 3 пациентов – к антигенам HLA I и II классов, у 5 пациентов – анти-MICA-антитела и у 1 пациента – к антигенам обоих классов HLA и анти-MICA-антител. Синтез вновь образованных анти-HLA-антител в нашем исследовании статистически значимо повышал частоту развития острого отторжения пересаженных органов (47% по сравнению с 13%, $p=0,014$).

Заключение. Частота выявления предсуществующих анти-HLA-антител и вновь образованных анти-HLA-антител у пациентов, перенесших трансплантацию в нашем центре, сопоставимы с опубликованными данными других трансплантационных центров. Получены убедительные данные в пользу влияния синтеза вновь образованных анти-HLA-антител на повышение частоты развития острого отторжения пересаженных органов после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы.

Ключевые слова: сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы, трансплантационная иммунология, предсуществующие анти-HLA-антитела, вновь образованные антитела против HLA, de novo анти-HLA-антитела, острое отторжение

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Дмитриев И.В., Боровкова Н.В., Щелькалина С.П., Доронина Н.В., Журавель Н.С., Пинчук А.В. Значимость предсуществующих и de novo образованных анти-HLA-антител при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы. *Трансплантология*. 2022;14(3):254–264. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-3-254-264>

© Дмитриев И.В., Боровкова Н.В., Щелькалина С.П., Доронина Н.В., Журавель Н.С., Пинчук А.В., 2022

Significance of pretransplant and de novo anti-HLA antibody detection after simultaneous pancreas-kidney transplantation

I.V. Dmitriev^{✉1}, N.V. Borovkova¹, S.P. Shchelykalina², N.V. Doronina¹, N.S. Zhuravel¹, A.V. Pinchuk^{1,3,4}

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

² Department of Medical Cybernetics and Computer Science, Faculty of Medicine and Biology,
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanov St., Moscow 117997 Russia;

³ Department of Transplantation and Artificial Organs,
A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
20 Bldg. 1 Delegatskaya St., Moscow 127473 Russia;

⁴ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management,
30 Bolshaya Tatarskaya St., Moscow 115184 Russia

✉ Corresponding author: Ilya V. Dmitriev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, DmitrievIV@sklif.mos.ru

Abstract

Introduction. Nowadays, there are few studies concerning assessment of the clinical significance of determining the level of pretransplant and de novo anti-HLA antibodies in patients after simultaneous pancreas-kidney transplantation.

Aim. The study of the incidence, timing of formation and specificity of pretransplant and de novo anti-HLA antibodies in patients after simultaneous pancreas-kidney transplantation.

Material and methods. We conducted a prospective and retrospective research to study the incidence, timing of formation and specificity of pretransplant and de novo anti-HLA antibodies in 55 patients after simultaneous pancreas-kidney transplantation performed at the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine from 2008 to 2022.

Results. There were 4 patients with preformed anti-HLA antibodies (7%). The formation of de novo anti-HLA antibodies after simultaneous pancreas-kidney transplantation was observed in 17 patients (31%). There were 5 patients with anti-HLA class I, 3 patients with anti-HLA class II, 3 patients with anti-HLA class I and II, 5 patients with anti-MICA and 1 patient with both classes of anti-HLA and anti-MICA. The formation of de novo anti-HLA antibodies significantly increased the incidence of acute rejection (47% compared with 13%, $p=0.014$).

Conclusion. The frequency of pretransplant and de novo anti-HLA antibody detection in the recipients at our Center is comparable to published data from other transplant centers. We obtained evidence that the formation of de novo anti-HLA antibodies increases the incidence of acute rejection after simultaneous pancreas-kidney transplantation.

Keywords: simultaneous pancreas-kidney transplantation, transplant immunology, de novo anti-HLA antibodies, pretransplant anti-HLA antibodies, acute rejection

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Dmitriev IV, Borovkova NV, Shchelykalina SP, Doronina NV, Zhuravel NS, Pinchuk AV. Significance of pretransplant and de novo anti-HLA antibody detection after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2022;14(3):254–264. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-3-254-264>

ГД – гемодиализ
ГКС – глюкокортикостероиды
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ИМТ – индекс массы тела
ОНМК – острая недостаточность мозгового кровообращения
ПАТ – почечный аллотрансплантат
ПГД – программный гемодиализ
ПДТ – панкреато-дуоденальный трансплантат
ПЖ – поджелудочная железа
СД – сахарный диабет
СТПИПЖ – сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы

ТПЖ – трансплантат поджелудочной железы
ЧМТ – черепно-мозговая травма
CAPD – continuous ambulatory peritoneal dialysis
DSA – donor-specific antibodies
HLA – human leukocyte antigen
МНС – major histocompatibility complex – главный комплекс гистосовместимости
MICA – major histocompatibility complex class I chain-related gene A
MICB – major histocompatibility complex class I chain-related gene B

Введение

Несмотря на наблюдаемое в последнее время улучшение показателей выживаемости трансплантатов и реципиентов после трансплантации поджелудочной железы (ПЖ), происходящее за счет совершенствования методов периоперационного ведения пациентов и используемых протоколов иммуносупрессивной терапии, частота среднесрочной утраты трансплантата поджелудочной железы (ТПЖ) все еще остается достаточно высокой [1]. Аллоиммунная сенсбилизация после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы (СТПиПЖ) сильнее, чем после изолированной трансплантации почки по причине наличия большего количества иммуногенной ткани (ткань почечного трансплантата, экзокринная и эндокринная части паренхимы аллогенной поджелудочной железы, сегмент двенадцатиперстной кишки донора) на фоне меньшей, по вполне понятным организационным причинам, степени гистосовместимости по антигенам системы HLA [2–4]. Диагностика отторжения трансплантата ПЖ достаточно сложна, и при лабораторном выявлении гипергликемии поражение ТПЖ, как правило, является уже необратимым [5]. На сегодняшний день опубликовано сравнительно мало работ, посвященных влиянию выявления повышенного уровня антител к антигенам системы человеческих лейкоцитарных антигенов (анти-HLA-антител) на исходы трансплантации ПЖ. Согласно данным одних ученых, результаты лечения реципиентов с предсуществующими анти-HLA-антителами хуже, чем у несенсибилизированных пациентов, а образование de novo анти-HLA-антител после трансплантации повышает частоту утраты трансплантатов [1–3, 6–9]. Согласно данным других исследователей, выявление анти-HLA-антител статистически значимо не влияет на исходы трансплантации ПЖ, в том числе и в виде сочетанной трансплантации с почкой [10, 11].

Цель исследования. Изучение частоты и специфичности предсуществующих анти-HLA-антител, а также частоты, специфичности и сроков синтеза вновь образованных анти-HLA-антител у пациентов после сочетанной трансплантации почки и ПЖ.

Материал и методы

Нами было проведено одноцентровое исследование, в рамках которого мы изучили частоту

и специфичность предсуществующих анти-HLA-антител, а также частоту, сроки выработки и специфичность de novo донор-специфических антител, оценили их непосредственное влияние на исходы лечения у пациентов, перенесших СТПиПЖ в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в период с 2008 по 2022 год.

Критерии включения в исследование:

- наличие «нулевой» точки, то есть определение уровня анти-HLA-антител до трансплантации (n=74);
- живой пациент с функционирующим панкреатодуоденальным трансплантатом на момент выписки из стационара (n=59);
- живой пациент на момент контрольного исследования (n=57);
- возможность и согласие на участие в исследовании (n=55).

Таким образом, из 79 пациентов, перенесших СТПиПЖ в нашем центре с 2008 года по 2022 год, лишь 55 реципиентов соответствовали критериям включения в исследование.

Общая характеристика исследуемых реципиентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика исследуемых реципиентов
Table 1. Characteristics of the studied recipients

Возраст*, лет	31 [31;39] (22;51)
Мужчины/женщины n (%)/n (%)	22 (40)/33 (60)
Группа крови	
O(I), n (%)	20 (36)
A(II), n (%)	23 (42)
B(III), n (%)	11 (20)
AB(IV), n (%)	1 (2)
ИМТ*, кг/м ²	20,1 [19,2;22,5] (16,8;43,2)
Возраст манифестации СД*, лет	11 [7;14] (4;39)
Продолжительность течения СД*, лет	24 [20;28] (4;39)
Продолжительность диализной ЗПТ СД*, лет	2 [1;3] (0;10)
CARD, n (%)	16 (29)
ПГД, n (%)	36 (65)
без ГД, n (%)	3 (6)

Примечания: * Me [25%;75%] (min;max), ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ПГД – программный гемодиализ, ГД – гемодиализ, CARD – continuous ambulatory peritoneal dialysis

Аллогенные трансплантаты были получены в ходе мультиорганного изъятия у посмертных доноров с констатированной смертью головно-

го мозга. Характеристики посмертных доноров представлены в табл. 2.

Таблица 2. Характеристика доноров
Table 2. Characteristics of donors

Возраст*, лет	27 [23;32] (18;41)
Мужчины/женщины, n (%) / n (%)	50 (91) / 5 (9)
ОНМК/ЧМТ, n (%) / n (%)	19 (35) / 36 (65)
Креатинин сыворотки крови*, мкмоль/л	96 [75;110] (50;180)
Мочевина крови*, ммоль/л	4,9 [3,8;6,5] (1,4;9,3)

Примечания: * Me [25%;75%] (min;max), ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЧМТ – черепно-мозговая травма

Медиана сроков консервации почечного и панкреатодуоденального трансплантатов составила 7,5 [5,5;9] часов и 9 [8;10] часов соответственно. Трансплантации характеризовались высокой степенью несовместимости по антигенам системы HLA: медиана процента несовместимости по классу I составила 100 [75;100]%, по классу II – 100 [50;100]%

Все пациенты получали 3-компонентную базисную иммуносупрессивную терапию (ингибиторы кальциневрина, препараты микофеноловой кислоты, кортикостероиды) с индукцией моноклональными или лимфоцит-истощающими антителами. Характеристика проводимой иммуносупрессивной терапии представлена в табл. 3.

Таблица 3. Характеристика иммуносупрессивной терапии
Table 3. Characteristics of immunosuppressive therapy

Индукционная иммуносупрессивная терапия	
Моноклональные антитела (базиликсимаб), n (%)	44 (80)
Поликлональные антитела, n (%)	11 (20)
– АТГАМ, n (%)	4 (7)
– Тимоглобулин, n (%)	7 (13)
Базовый компонент иммуносупрессивной терапии	
Ингибиторы кальциневрина: такролимус/циклоспорин, n (%)	53 (96) / 2 (4)

HLA-типирование и определение антител к HLA

До трансплантации у доноров и реципиентов проводили типирование антигенов главного комплекса гистосовместимости I класса (локусы A и B) и II класса (локус DRB1). Для ДНК-типирования использовали полимеразную цепную

реакцию методом специфических олигонуклеотидов (SSO) с помощью наборов Lifecodes HLA SSO Typing Kit на платформе Luminex (Immucor, США). В паре «донор–реципиент» определяли несовместимость по антигенам HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1 в количестве от 0 до 2 в каждой аллели или в количестве от 0 до 6 суммарно по всем аллелям.

У реципиентов при постановке в лист ожидания определяли анти-HLA-антитела против I и II классов, а также MICA с помощью наборов LABScreen (ONE LAMBDA, США) на платформе Luminex (xMAP-технология). Данные исследования выражали в средней интенсивности флуоресценции (MFI). При значениях MFI менее 500 у.е. результат оценивали как отрицательный. После СТПиПЖ наличие антител оценивали на 15–22-е сутки в плановом порядке, ранее – при подозрении на развитие отторжения. Кроме того, в отдаленном периоде уровень антител определяли спустя 6 и 12 месяцев после трансплантации. Контрольное исследование проводили в период с 15.07.2021 по 06.12.2021, сроки его проведения после СТПиПЖ варьировали от 14 суток до 12,3 года, медиана сроков составила 7,3 [1,9;9,2] года. В дальнейшем определение уровня антител к HLA проводили при возникновении значимых клинических проявлений, как то отторжение трансплантатов или присоединение инфекционных осложнений. Выделяли предсуществующие анти-HLA-антитела и образованные de novo в посттрансплантационном периоде. Предсуществующими считали анти-HLA-антитела, которые выявляли до трансплантации. Под de novo анти-HLA-антителами понимали антитела против антигенов HLA, которые отсутствовали до проведения трансплантации, но появлялись после СТПиПЖ, а также при увеличении уровня предсуществующих анти-HLA-антител после трансплантации более, чем на 10% от исходного уровня. De novo анти-HLA-антитела, образовавшиеся в посттрансплантационном периоде, но не выявлявшиеся при контрольном исследовании, относили к «преходящим». De novo анти-HLA-антитела, образовавшиеся после трансплантации и уже обнаруженные при контрольном исследовании, относили к «стойким».

В зависимости от выявления de novo анти-HLA-антитела пациенты были разделены на две группы. Группу I составили пациенты, у которых не наблюдалось образования de novo анти-HLA-антител, группу II – пациенты с анти-HLA-антителами, выявленными de novo.

Реципиенты обеих групп были сопоставимы по основным факторам (табл. 4).

Ранним послеоперационным сроком считали первые 3 месяца или 90 дней после СТПИПЖ, отдаленным – более 3 месяцев или 90 дней после СТПИПЖ.

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью статистического программирования на языке R. Сравнение по количественным признакам проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни. Влияние качественного бинарного признака на исход оценивали с помощью точного критерия Фишера (Fisher's

exact test). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Предсуществующие анти-HLA-антитела

Наличие предсуществующих анти-HLA-антител было выявлено только у 4 пациентов (7%). У 2 из них определялись антитела к антигенам только I класса HLA, у 1 – к антигенам HLA только II класса. Еще в одном случае наблюдали наличие антител к антигенам I, и II классов HLA. У остальных реципиентов антител к антигенам МНС (главного комплекса гистосовместимости – major histocompatibility complex)

Таблица 4. Характеристики пациентов группы I и II
Table 4. Characteristics of group I and group II patients

Фактор	Группа I (n=38)	Группа II (n=17)	p*
Реципиенты			
Возраст**, лет	34 [31;38,8] (26;51)	33 [31;38] (22;40)	0,523
Мужчины/женщины, n (%) / n (%)	15 (40)/23 (60)	7 (41)/10 (59)	0,567
Группа крови			
O (I), n (%)	16 (42)	4 (23,5)	0,154
A (II), n (%)	14 (37)	9 (53)	0,205
B (III), n (%)	7 (18)	4 (23,5)	0,460
AB (IV), n (%)	1 (3)	0 (0)	0,691
ИМТ**, кг/м ²	20,2 [19,3;21,7] (16,8;43,2)	20,1 [19,3;23,2] (16,9;25,7)	0,809
Возраст манифестации СД**, лет	11,5 [8,3;14] (5;35)	9 [7;13] (3;16)	0,116
Длительность СД**, лет	22 [20;27,8] (4;39)	25 [21;28] (18;32)	0,371
Продолжительность ЗПТ**, лет	2 [1;3] (0;10)	2 [1;4] (0;10)	0,873
Доноры			
Возраст**, лет	28,5 [24;32] (19;38)	25 [23;29] (18;41)	0,196
Мужчины/женщины, n (%) / n (%)	36 (95)/2 (5)	14 (82)/3 (18)	0,165
ОНМК/ЧМТ, n (%) / n (%)	15 (40)/23 (60)	4 (24)/13 (76)	0,201
Креатинин сыворотки крови**, мкмоль/л	92,6 [75;109] (50;155)	101 [82;113] (59;180)	0,358
Мочевина крови**, ммоль/л	4,7 [3,8;6,5] (1,4;9,3)	5,4 [4;6,7] (2,9;9)	0,278
СТПИПЖ			
Miss-match I***, %	100 [75;100]	100 [75;100]	0,134
Miss-match II***, %	100 [50;100]	100 [50;100]	0,635
Консервация ПАТ**, часы	7,3 [6;9,8] (1,5;14)	7,5 [5,5;8,5] (3,5;10)	0,572
Консервация ПДТ**, часы	9 [8;10] (6;12)	9 [8,10,5] (6,5;12,5)	0,750
Иммуносупрессивная терапия			
Такролимус/циклоsporин, n (%) / n (%)	36 (95)/2 (5)	17 (100)/0 (0)	0,473
Моноклональные/поликлональные антитела, n (%) / n (%)	29 (76)/9 (24)	15 (88)/2 (12)	0,262

Примечания: * – точный критерий Фишера для качественных признаков, критерий Манна–Уитни для количественных; ** – Me [25%;75%] (min;max); *** – Me [25%;75%]; ПАТ – почечный аллотрансплантат; ПДТ – панкреато-дуоденальный трансплантат

до трансплантации выявлено не было. В посттрансплантационном периоде у одного из этих 4 пациентов антитела против HLA не выявлялись при контрольном исследовании и в течение всего периода наблюдения. У 3 реципиентов в раннем посттрансплантационном периоде (10-е, 7-е и 17-е сутки послеоперационного периода) наблюдали повышение предсуществующего уровня анти-HLA-антител. В 2 наблюдениях отмечали кратное нарастание титра анти-HLA-антител, что у одного реципиента сопровождалось развитием острого отторжения почечного трансплантата по сосудисто-клеточному типу, 2В категории тяжести по Banff, потребовавшим проведения комбинированной противокризовой терапии – пульс-терапии глюкокортикостероидами (ГКС) и введением лимфоцит-истощающих антител. На момент контрольного исследования у всех этих реципиентов наблюдали удовлетворительную функцию обоих пересаженных органов.

Вновь образованные анти-HLA-антитела (de novo анти-HLA-антитела)

У 17 пациентов (группа II) в посттрансплантационном периоде отмечали образование de novo анти-HLA-антител. Специфичность антител представлена на рисунке.

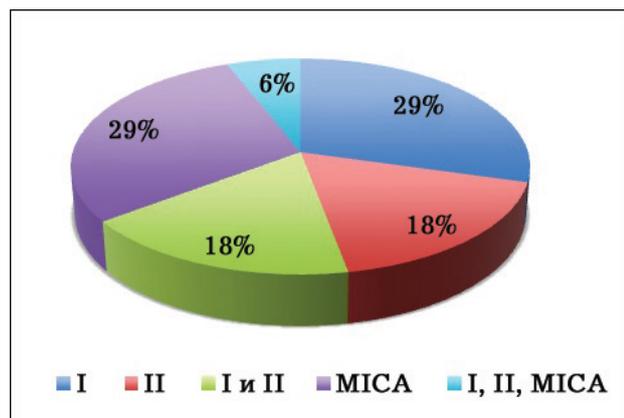


Рисунок. Распределение пациентов в зависимости от специфичности de novo анти-HLA-антител

Figure. Distribution of patients depending on the specificity of de novo anti-HLA antibodies

У 8 реципиентов de novo анти-HLA-антитела были «преходящими», у 4 – «стойкими», у 5 пациентов определялись лишь при контрольном исследовании.

В раннем послеоперационном периоде появление de novo анти-HLA-антител наблюдали у 8 пациентов на 7–32-е сутки после СТПиПЖ.

Медиана сроков их выявления составила 16,5 [10;22] суток. У 3 пациентов de novo анти-HLA-антитела были выявлены к антигенам класса I, у 2 пациентов – к антигенам класса II, еще у 3 пациентов – к антигенам обоих классов HLA. В отдаленном периоде de novo анти-HLA-антитела были выявлены у 9 пациентов в сроки от 2,9 до 8,9 года, медиана сроков составила 6,1 [3,8;7,8] года. К антигенам класса I de novo анти-HLA-антитела образовались у 2 пациентов; к антигенам класса II – у одного пациента; к антигенам класса MICA – у 5 пациентов; к антигенам всех трех классов (I, II и MICA) – у одного пациента.

Частота и сроки развития отторжения

Развитие иммунологического конфликта (реакции отторжения) было отмечено у 13 пациентов (24%) из 55. Большая часть пациентов, перенесших отторжение, представляла группу II (n=8, 61%), меньшая – группу I (n=5, 39%). Частота развития отторжения в группе II (n=8, 47%) была статистически значимо выше по сравнению с частотой развития отторжения у реципиентов I группы (n=5, 13%) (p=0,014).

У пациентов с впервые выявленными (de novo) анти-HLA-антителами в раннем послеоперационном периоде наблюдали развитие 4 эпизодов отторжения. В 3 наблюдениях диагностировали острое отторжение ПАТ (на 7-е, 10-е и 14-е сутки), еще в 1 случае – острое отторжение панкреатодуоденального трансплантата (на 13-е послеоперационные сутки). Все эпизоды отторжения были успешно купированы: одному пациенту с отторжением ПАТ была проведена пульс-терапия кортикостероидами с положительным клиническим эффектом, в 3 прочих наблюдениях была проведена комбинированная противокризовая терапия (пульс-терапия ГКС и введение поликлональных антитимоцитарных антител).

У пациентов с выявлением de novo анти-HLA-антител в поздние сроки после СТПиПЖ (n=9) не наблюдали лабораторных и/или клинических признаков активного отторжения на момент выявления антител. Однако следует отметить, что у 4 реципиентов ранее наблюдались эпизоды острого отторжения в раннем послеоперационном периоде. Так, у одного реципиента с выявленными de novo анти-HLA-антителами по II классу ранее наблюдался эпизод острого отторжения ПАТ на 17-е послеоперационные сутки. Так же, у 1 пациентки с de novo выявленными антителами к HLA I класса ранее наблюдали развитие эпизода острого отторже-

ния ПДТ на 20-е п/о сутки. В двух наблюдениях у пациентов, у которых в дальнейшем были выявлены анти-MICA-антитела, в раннем посттрансплантационном периоде диагностировали: в одном случае – острое отторжение ПДТ на 25-е сутки послеоперационного периода, еще в одном наблюдении – сочетанное отторжение ПАТ и ПДТ на 5-е сутки посттрансплантационного периода. У одного пациента с острым отторжением ПАТ эффективной оказалась пульс-терапия ГКС, у второго реципиента с отторжением ПАТ, а также у пациента с отторжением ПДТ реакция отторжения была успешно купирована пульс-терапией ГКС с последующими инфузиями лимфоцит-истощающих поликлональных антилимфоцитарных антител. В случае комбинированного отторжения ПАТ и ПДТ противокризисная терапия включала пульс-терапию стероидами, инфузии поликлональных антител и проведение трех сеансов плазмафереза. На момент контрольного исследования у 2 пациентов из этой подгруппы ПДТ уже не функционировал, а пациенты получали инсулинотерапию.

У 5 пациентов группы I ранний послеоперационный период осложнился развитием острого отторжения. Так, у одного пациента было отмечено развитие острого изолированного отторжения ПДТ на 35-е сутки послеоперационного периода, у двух пациентов – острого изолированного отторжения ПАТ на 15-е и 51-е сутки после трансплантации. В 2 случаях наблюдали острое отторжение обоих трансплантатов на 19-е и 37-е послеоперационные сутки. У 4 пациентов криз был купирован пульс-терапией кортикостероидами в суммарной дозировке 1000–1250 мг. Лишь в одном случае потребовалось проведение комбинированной противокризисной терапии – инфузии лимфоцит-истощающих антител (10 введений) и 3 процедур плазмафереза.

Заключение

Развитие иммунологического конфликта является одной из основных причин утраты панкреатодуоденального трансплантата. В литературе опубликовано немало работ относительно влияния *de novo* образованных антител против антигенов главного комплекса гистосовместимости на исходы трансплантации таких органов, как почка, печень и сердце. Однако число исследований, посвященных влиянию как существующих, так и *de novo* анти-HLA-антител на исходы трансплантации ПЖ до сих пор срав-

нительно невелико. В нашей стране результатов таких исследований пока и вовсе не было опубликовано.

В результате проведенной нами работы мы получили результаты, сопоставимые с данными, опубликованными другими авторами [1–3, 5, 6]. Так, предсуществующие анти-HLA-антитела были обнаружены у 4 пациентов из 55 (7%). Следует отметить, что у 3 из них в посттрансплантационном периоде было отмечено образование *de novo* анти-HLA-антител. Ни в одном случае мы не наблюдали утраты трансплантатов, которые на момент контрольного исследования функционировали адекватно. Образование *de novo* анти-HLA-антител было отмечено у 17 пациентов (31%), у 8 из которых ранний послеоперационный период осложнился развитием острого криза отторжения: у 4 пациентов – отторжения ПАТ, у 3 пациентов – отторжения ПДТ и у одного – сочетанного отторжения ПАТ и ПДТ. Особенно интересным представляется выявление *de novo* антител против MICA-антигенов у 5 пациентов. Специфичные к MICA антитела выявляли через 3–8 лет после СТПИПЖ. В 2 случаях образование анти-MICA антител наблюдали у пациентов, у которых в раннем посттрансплантационном периоде наблюдали эпизоды отторжения ПДТ, что в одном наблюдении закончилось утратой функции панкреатодуоденального комплекса. Гены MICA, название которых происходит от MHC I Class chain-related genes – цепи, связанной с генами MHC (главного комплекса гистосовместимости) I класса, были открыты в 1994 году. Они располагаются на 6-й хромосоме в области генов HLA I класса В-локуса [12, 13]. Известно 7 локусов генов MICA, из которых наибольшим полиморфизмом обладают MICA (более 60 аллельных вариантов) и MICB (около 25). Продукты генов MICA и MICB участвуют в иммунном ответе, обеспечивая ко-стимуляцию NK-клеток и Т-лимфоцитов, они представлены на поверхности эпителиальных клеток, кератиноцитов и моноцитов [12, 13]. Антигены MICA относят к наиболее значимым не-HLA-антигенам, которые вызывают образование антител и могут влиять на исход трансплантации. В клинических исследованиях было продемонстрировано, что антитела к MICA коррелируют с повышенной частотой отторжения и сниженной выживаемостью аллогенных трансплантатов почки и сердца, а также связаны с развитием хронического отторжения легких [12]. Таким образом, мы предполагаем, что помимо анти-HLA-антител на исход трансплантации ПЖ

может оказывать влияние формирование *de novo* антител к антигенам МІСА, что следует учитывать при развитии дисфункции трансплантата через 3–8 лет после пересадки органа. Однако это заключение, несомненно, требует дальнейшего изучения.

Обнаружение у пациентов *de novo* анти-НІА-антител статистически значимо коррелирует с повышением частоты развития отторжения пересаженных органов. Так, в группе I частота отторжения составила 13% (n=5), а в группе II – 47% (n=8) (p=0,014). Проведенная противокризисовая терапия продемонстрировала высокую эффективность – ни один из реципиентов не утратил функцию пересаженных органов в раннем послеоперационном периоде. Однако у 2 реципиентов через 2,8 и 6,9 года после трансплантации мы наблюдали утрату функции панкреатодуоденального трансплантата, что, вероятно, было обусловлено иммунологическими причинами. Обследование показало повышенный уровень анти-МІСА антител (MFI=16368) у одного реципиента и повышенный уровень анти-НІА-антител к антигенам II класса (MFI=1850) у другого реципиента. Это, в свою очередь, подтверждает важность определения содержания анти-НІА-антител до трансплантации и регулярного мониторинга уровня *de novo* анти-НІА-антител – после. Это касается

не только раннего послеоперационного периода, но и их рутинного ежегодного определения при неосложненном течении посттрансплантационного периода. Или же – чаще, при развитии значимых клинических проявлений, также как отторжение трансплантатов или присоединения инфекционных осложнений.

Выводы

1. Частота выявления предсуществующих анти-НІА-антител после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы составила 7% (n=4).
2. Частота образования *de novo* анти-НІА-антител после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы составила 31% (n=17).
3. У 5 пациентов *de novo* анти-НІА-антитела образовались к антигенам класса I НІА, у 3 пациентов – к антигенам класса II НІА, у 3 пациентов – к антигенам НІА I и II классов, у 5 пациентов – анти-МІСА-антитела и у 1 пациента – к антигенам обоих классов НІА и анти-МІСА-антителам.
4. Образование *de novo* анти-НІА-антител сопровождало статистически значимо более высокую частоту острого отторжения (47% по сравнению с 13%, p=0,014).

Список литературы / References

1. Parajuli S, Alagusundaramoorthy S, Aziz F, Garg N, Redfield RR, Sollinger H, et al. Outcomes of pancreas transplant recipients with de novo donor-specific antibodies. *Transplantation*. 2019;103(2):435–440. PMID: 29994978 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002339>
2. Malheiro J, Martins LS, Tafulo S, Dias L, Fonseca I, Beirão I, et al. Impact of de novo donor-specific anti-HLA antibodies on grafts outcomes in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transpl Int*. 2016;29(2):173–183. PMID: 26404891 <https://doi.org/10.1111/tri.12687>
3. Cantarovich D, De Amicis S, Akl A, Devys A, Vistoli F, Karam G, et al. Post-transplant donor-specific anti-HLA antibodies negatively impact pancreas transplantation outcome. *Am J Transplant*. 2011;11(12):2737–2746. PMID: 21906255 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03729.x>
4. Aziz F, Mandelbrot D, Parajuli S, Al-Qaoud T, Redfield R, Kaufman D, et al. Alloimmunity in pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2020;25(4):322–328. PMID: 32692039 <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000776>
5. Mittal S, Page SL, Friend PJ, Sharples EJ, Fuggle SV. De novo donor-specific HLA antibodies: biomarkers of pancreas transplant failure. *Am J Transplant*. 2014;14(7):1664–1671. PMID: 24866735 <https://doi.org/10.1111/ajt.12750>
6. Ladowski JM, Mullins H, Romine M, Kloda D, Young C, Hauptfeld-Dolejssek V, et al. Eplet mismatch scores and de novo donor-specific antibody development in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Hum Immunol*. 2021;82(3):139–146. PMID: 33390268 <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2020.12.009>
7. Khan SM, Sumbal R, Schenk AD. Impact of anti-HLA de novo donor specific antibody on graft outcomes in pancreas transplantation: a meta-analysis. *Transplant Proc*. 2021;53(10):3022–3029. PMID: 34772490 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2021.08.052>
8. Bouquegneau A, Loheac C, Aubert O, Bouatou Y, Viglietti D, Empana JP, et al. Complement-activating donor-specific anti-HLA antibodies and solid organ transplant survival: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2018;15(5):e1002572. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002572> Erratum in: *PLoS Med*. 2018;15(7):e1002637. PMID: 29799874.
9. Perosa M, Vidigal AC, Danziere F, De Marco R, Malheiros D, Branez J, et al. 306.5: a prospective study of donor-specific anti-HLA antibody monitoring in pancreas transplantation. *Transplantation*. 2021;105(12Suppl 1):S20. PMID: 34908324 <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000804388.98141.6e>
10. Chaigne B, Geneugelijk K, Bédât B, Ahmed MA, Höniger G, De Seigneux S, et al. Immunogenicity of anti-HLA antibodies in pancreas and islet transplantation. *Cell Transplant*. 2016;25(11):2041–2050. PMID: 27196533 <https://doi.org/10.3727/096368916X691673>
11. Mujtaba MA, Fridell JA, Higgins N, Sharfuddin AA, Yaqub MS, Kandula P, et al. Early findings of prospective anti-HLA donor specific antibodies monitoring study in pancreas transplantation: Indiana University Health Experience. *Clin Transplant*. 2012;26(5):E492–499. PMID: 22938159 <https://doi.org/10.1111/ctr.12005>
12. Baranwal AK, Mehra NK. Major histocompatibility complex class I chain-related A (MICA) molecules: relevance in solid organ transplantation. *Front Immunol*. 2017;8:182. PMID: 28293239 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00182>
13. Зайцева Г.А., Киселева А.Н., Парамонов И.В. Полиморфизм генов MICA и MICB в комплексе MHC. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(2):100–104. Zaitseva GA, Kiseleva AN, Paramonov IV. Major histocompatibility complex class I chain-related gene A (MICA) and B (MICB) polymorphism. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2016;61(2):100–104. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-2-100-104>

Информация об авторах

**Илья Викторович
Дмитриев**

канд. мед. наук, заведующий отделением трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
<https://orcid.org/0000-0002-5731-3310>, DmitrievIV@sklif.mos.ru
25% – анализ литературы, разработка дизайна исследования, сбор и обработка результатов, анализ полученных данных, интерпретация данных, корректировка статьи

**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>, BorovkovaNV@sklif.mos.ru
20% – разработка дизайна исследования, сбор и обработка результатов, анализ полученных данных, корректировка и утверждение текста статьи

**Светлана Павловна
Щелькалина**

канд. мед. наук, доцент кафедры медицинской кибернетики и информатики медико-биологического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ,
<https://orcid.org/0000-0003-3292-8949>
15% – статистическая обработка данных, интерпретация данных

**Наталья Викторовна
Доронина**

канд. мед. наук, заведующая лабораторией иммунологического типирования тканей и клеток ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
<https://orcid.org/0000-0001-6809-4654>, DoroninaNV@sklif.mos.ru
5% – сбор и обработка результатов

**Никита Сергеевич
Журавель**

младший научный сотрудник отделения трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
<https://orcid.org/0000-0002-0156-2107>, ZhuravelNS@sklif.mos.ru
15% – анализ литературы, анализ данных

**Алексей Валерьевич
Пинчук**

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», <https://orcid.org/0000-0001-9019-9567>, PinchukAV@sklif.mos.ru
20% – разработка дизайна исследования, корректировка и утверждение окончательной версии статьи

Information about the authors

Ilya V. Dmitriev

Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0002-5731-3310>, DmitrievIV@sklif.mos.ru
25%, literature analysis, research design development, collection and processing of results, data analysis, data interpretation, article correction

Natalya V. Borovkova

Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Biotechnologies and Transfusiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0002-8897-7523>, BorovkovaNV@sklif.mos.ru
20%, research design development, collection and processing of results, analysis of the data obtained, correction and approval of the article

Svetlana P. Shchelykalina

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Medical Cybernetics and Computer Science, Faculty of Medicine and Biology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-3292-8949>
15%, statistical data processing, data interpretation

Natalya V. Doronina

Cand. Sci. (Med.), Head of the Tissue and Cell Typing Laboratory, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0001-6809-4654>, DoroninaNV@sklif.mos.ru
5%, collection and processing of results

Nikita S. Zhuravel

Junior Researcher, Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0002-0156-2107>, ZhuravelNS@sklif.mos.ru
15%, literature analysis, data analysis

Aleksey V. Pinchuk

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 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>, PinchukAV@sklif.mos.ru
20%, research design development, correction and approval of the final version of the article

*Статья поступила в редакцию 22.03.2022;
одобрена после рецензирования 13.04.2022;
принята к публикации 29.06.2022*

*The article was received on March 22, 2022;
approved after reviewing April 13, 2022;
accepted for publication June 29, 2022*