

УДК 616.61-089.843



ЗОГРАБ'ЯН Р.О.,

ШЕЛЕСТ В.В.

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМН України, м. Київ, Україна

ХРОНІЧНЕ ВІДТОРГНЕННЯ НИРКОВОГО АЛОТРАНСПЛАНТАТА

Алотрансплантація нирки тепер стала загально-визнаним методом лікування термінальної хронічної ниркової недостатності. Однак прогрес клінічної нефротрансплантології стосується головним чином перших років після операції, тоді як втрати трансплантатів у віддаленому посттрансплантаційному періоді все ще залишаються досить значними. Якщо до кінця першого року після операції число функціонуючих трансплантатів сягає 90 % і більше, то до 10–15 років воно становить лише близько 50 % і нижче [1].

Основними причинами втрат ниркових алотрансплантатів (НАТ) у віддалені строки після трансплантації є смерть реципієнта з функціонуючим трансплантатом та прогресуюча хронічна дисфункція ниркового алотрансплантата (ХДНА). Під ХДНА розуміють необоротне ураження донорського органа, основними проявами якого є поступове, протягом не менше трьох місяців, прогресуюче зниження функції НАТ із розвитком хронічної ниркової недостатності за відсутності інших можливих причин останньої (стенозу артерії трансплантата або обструкції сечоводу) [2]. Уявлення про природу та патогенетичні механізми ХДНА широко обговорюються в літературі. Вважається, що вона є наслідком широкого спектра патологічних процесів, різних за своєю природою, які мають різні механізми розвитку і можуть бути діагностовані в кожному конкретному випадку за даними гістологічних та інших лабораторних досліджень. Серед останніх провідну роль відіграє хронічне відторгнення (ХВ), на долю якого, за даними різних авторів, випадає від 20 до 80 % випадків [3]. Тому визначення факторів ризику та механізмів розвитку цього усклад-

нення, методів його профілактики, діагностики та лікування є надзвичайно актуальним для сучасної трансплантології.

Фактори ризику розвитку ХВ НАТ

Питання про зв'язок між долею трансплантованої нирки та тканинною несумісністю між донором та реципієнтом тривалий час залишається предметом дискусії. І все ж тепер більшість авторів схильні розглядати цей фактор як один із важливих пускових механізмів ХВ. Його значення не викликає сумнівів при трансплантації нирки від живого донора. Так, Р. Terasaki і співавтори показали, що період напівжиття трансплантатів у HLA-ідентичних сиблінгів майже в 2 рази більший, ніж у гаплосумісних (більше 20 і 10 років відповідно). Цікавим є те, що в останніх він виявився тільки на 2–3 роки більше періоду напівжиття трупних трансплантатів, не сумісних за усіма антигенами системи HLA [4, 5].

Вирішальне значення для долі пересаженої трупною нирки за повної сумісності або несумісності за всіма 6 антигенами системи HLA підтверджують також і J. Thorogood та співавт. За їх спостереженнями, у першому випадку 5-річне виживання трансплантатів сягає 79 %, а в другому — тільки 51 %. Період напівжиття при цьому

Адреса для листування з авторами:
Зограб'ян Рубен Овакимович
E-mail: rubenz@mail.ru

© Зограб'ян Р.О., Шелест В.В., 2016

© «Нирки», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

відрізняється приблизно в 1,7 раза і становить відповідно 13,2 та 7,8 року [6].

За даними Євротранспланта та UCLA, сумісність за різними антигенами системи HLA має неоднакове значення. Зокрема, є підстави вважати, що співпадіння за HLA-DR особливо значущі для 1-річного виживання трансплантованої трупної нирки, а сумісність за антигенами HLA-B впливає в основному на віддалений період функціонування НАТ. Разом із тим J. Pirsch і співавт. стверджують, що сумісність за HLA-DR має значення і для пізніх результатів трансплантації трупної нирки. За даними цих авторів, 5-річне виживання, розраховане для трансплантатів, що функціонували не менше 1 року, при повній сумісності за HLA-DR сягає 95 %, а при повній несумісності — 79 % ($p = 0,005$) [7].

Однак результатам багатоцентричних досліджень суперечать дані ряду окремих центрів трансплантації, що заперечують значення гістосумісності для віддалених результатів трансплантації трупної нирки. Це протиріччя можна пояснити різними причинами, але найважливішими з них, мабуть, є відмінності в обсязі проаналізованого матеріалу і так званий ефект центру, що означає специфіку роботи останнього, яка визначає властиві даному центру результати операцій [8].

Незалежно від причини зазначене протиріччя заслуговує на особливу увагу. Воно дає підставу вважати, визнаючи гістосумісність безперечним патогенетичним механізмом розвитку хронічного відторгнення аlogenної нирки, що при трансплантації трупного донорського органа вона все ж не має вирішального значення. Це переконливо підтверджують результати трансплантації від живого неродинного донора. За даними реєстру США, 3-річне виживання нирок, трансплантованих від чоловіка чи дружини, сягає 85 %, при трансплантації від живого нерідного донора — 81 %, при трансплантації нирки від батьків — 82 %, але воно сягає лише 70 % при трансплантації трупного донорського органа [9]. Цікаво те, що результати трансплантації трупної нирки виявилися найбільш низькими навіть при найкращому індексі сумісності за HLA-A, B і DR. І хоча останнє, безсумнівно, впливало на результат пересадки від живого нерідного донора та кількість розбіжностей за HLA-DR корелювала з частотою кризів відторгнення, проте результати пересадки трупної нирки були менш ефективними, ніж трансплантація від живого нерідного донора. Більш докладний аналіз показав, що таку відмінність можна було поставити у зв'язок тільки з певною частотою шоку в донорів в агональному періоді [10].

Більш вагомим аргументом на користь антигензалежної природи ХВ є зв'язок між кризами відторгнення і віддаленою долею трансплантованої нирки, що неодноразово продемонструва-

ли дослідження різних авторів. Так, A. Lindholm і співавт. [11], A. Matas і співавт. [12] встановили, що кризи відторгнення скорочують майже в 2 рази період напівжиття трупних трансплантатів нирки. Аналогічні дані, але при трансплантації нирки від живого донора отримали A. Lindholm і співавт. [13]. Установлено також, що для реципієнтів, які перенесли епізоди відторгнення, на відміну від тих, які не мали цього ускладнення, характерно порівняно раннє (вже через 4 роки після операції) прогресуюче зниження здатності до осмотичного концентрування сечі з появою ХНН, що означало маніфестацію ХВ [14].

Однак, на думку ряду авторів, негативний вплив на віддалену долю трансплантата справляють не всі кризи. Так, за даними Y. Vanrenterghem, 5-річне виживання трансплантатів практично однакове при післяопераційному перебігу без кризів або з одним кризом відторгнення, тоді як після повторних кризів воно знижується з 78 до 51,9 % ($p < 0,0005$). Більш вагомих негативний вплив повторних кризів відторгнення на виживання та період напівжиття ниркових трансплантатів відмітили також A. Matas і співавт. [15].

Значення кризів відторгнення в патогенезі ХВ НАТ переконливо доведено й морфологічно. S. Yilmaz та P. Naugy в експерименті продемонстрували значиму кореляцію між інтенсивністю проліферації інтими артерій та кількістю кризів відторгнення [16]. Результати вивчення біоптатів трансплантованих нирок у клініці повністю узгоджуються з цими даними. Так, G. Basadonna і співавт. [17], Y. Vanrenterghem і співавт. [18] показали, що частота ХВ, за даними гістоморфологічного дослідження, прямо залежить від кількості перенесених реципієнтом кризів відторгнення. Зокрема, Y. Vanrenterghem і співавт. констатували патоморфологічну картину ХВ тільки в 14 % випадків при перебігу з одним кризом відторгнення або без нього і в 35,7 %, якщо кризи були повторними ($p = 0,035$). Ці дані дозволили Y. Vanrenterghem і співавт. зробити висновок про те, що найбільш серйозну загрозу для «життя» пересадженої нирки спричиняють не поодинокі ранні, а саме множинні епізоди відторгнення [19].

За даними різних дослідників, існують і інші характеристики кризів відторгнення, що впливають на розвиток у подальшому ХВ, а саме термін виникнення кризи, його тяжкість, здатність піддаватися стероїдній терапії. Так, S. Flechner і співавт. та G. Basadonna і співавт. на матеріалі трупних і родинних трансплантацій показали, що ХВ НАТ розвивається значно частіше в результаті пізніх кризів, а J. Сеска і співавт. виявили вірогідний вплив тяжкості кризів на частоту розвитку ХВ [20]. Також рядом авторів було показано, що частота ХВ НАТ значно зростає після кризів, що погано піддаються терапії та не супроводжуються відновленням докризового рівня креатинінемії

[21]. Також доведено, що персистенція викликаного кризом ізольованої каналцевої дисфункції, навіть при повному відновленні кліренсу креатиніну, є важливим предиктором розвитку ХВ.

Таким чином, розглядаючи кризи відторгнення як важливий антигензалежний фактор ризику та патогенетичний механізм розвитку ХВ НАТ, слід мати на увазі, що найбільш значущі щодо цього повторні, переважно пізні, та особливо тяжкі кризи.

Ще одним вагомим аргументом на користь значення імунологічних, антигензалежних механізмів у патогенезі ХВ є зв'язок між його виникненням і неадекватністю імуносупресії. Зниження рівня циклоспорину А (ЦсА) нижче порогового різко підвищує ймовірність ХВ. За даними досліджень, 5-річна функція виживання трансплантатів у таких випадках становила 9 %, тоді як при стабілізації рівня ЦсА вона була значно вищою та становила 52 % ($p < 0,004$) [22].

Іншою умовою, недотримання якої істотно підвищує ймовірність розвитку ХВ, є варіабельність концентрації ЦсА в крові. Спеціальні дослідження В. Kahan [23] свідчать про те, що частота ХВ протягом 4–9 років після трансплантації нирки нижче 15 % при порівняно стабільному рівні ЦсА в крові та зростає до 30 % із підвищенням коефіцієнта варіації концентрації препарату ($p = 0,008$) і сягає 50 % при максимальній її варіабельності ($p < 0,0001$). Така ж закономірність прослідковується і при нестабільності концентрації такролімусу [51].

Значимість неадекватності імуносупресії як антигензалежного патогенетичного механізму розвитку ХВ стає більш очевидною при конверсії ЦсА, якщо її проводять без превентивного посилення традиційної імуносупресивної терапії.

Важливим аргументом на користь значимості імунологічних патогенетичних механізмів ХВ є покращення віддалених результатів трансплантації нирки у зв'язку з впровадженням у клінічну практику нових ефективних імуносупресантів, таких як мікофенолату мофетил (селлсепт) і такролімус. У європейському багатоцентровому дослідженні було встановлено, що застосування мікофенолату мофетилу приблизно на 7 % підвищує 3-річну виживаність ниркових трансплантатів.

При ретроспективному аналізі з'ясувалося, що період напівжиття трансплантата при застосуванні такролімусу (544 трансплантації) становив 15,3 року, а при застосуванні ЦсА (35 147 трансплантацій) — 8,5 року [24].

Фактори, що сприяють прогресуванню дисфункції ниркового алотрансплантата при хронічному відторгненні

Спеціальні дослідження показали, що між віком донора і віддаленими результатами трансплантації трупної нирки є певна криволінійна залежність. Так, G. Chertow і співавт., проаналізу-

вавши результати 31 437 трансплантацій трупної нирки бази даних Об'єднаної мережі розподілу органів США (UNOS), встановили, що найбільш високе 3-річне виживання трупних трансплантатів (77,7 %) спостерігається при пересадці від донора віком 20–24 роки і найнижче — при віці донора молодше 4 (60 %) або старше 60–65 (59–58 %) років [25].

В іншій серії досліджень автори простежили таку ж закономірність для трансплантації нирки від родинного донора. За матеріалами 10-річних спостережень 8582 реципієнтів вони встановили, що ризик втрати трансплантата мінімальний, якщо вік донора знаходиться в межах від 30 до 49 років, і значно зростає, якщо донор старший за 59 років [26].

Таким чином, тепер є підстави вважати, що пересадка нирки від донорів молодше 10 і старше 50 років знижує віддалені результати операції.

За сучасними уявленнями, число нефронів у жіночій нирці менше, ніж у чоловічій. Ці дані послужили підставою для дослідження зв'язку між статтю донора і віддаленими результатами трансплантації нирки [27]. Як з'ясувалося, трансплантати від осіб жіночої статі, особливо літнього віку, при пересадці чоловікам відрізняються зниженою здатністю до виживання. Установлено, що вплив статі не залежить від інших характеристик донора, зокрема при однаковому віці донора — у діапазоні від 35 до 49 років — 3-річне виживання трансплантованої жіночої нирки становило 68,6–68 %, тоді як чоловічої — 70,1–74,1 % [28].

Результати багатофакторного аналізу показали, що трансплантація трупної нирки найбільш успішна, якщо донором є чоловік віком від 15 до 35 років. До того ж 3-річне виживання трансплантатів сягає 76,5–78,5 % [29].

Ішемічне пошкодження трансплантата виникає не тільки у зв'язку з його вилученням і тимчасовим виключенням із системи кровообігу. Воно можливе також і на всіх інших етапах трансплантації, починаючи з агонального періоду донора. Р. Terasaki і співавт. [30] вважають головною причиною зниження віддаленого виживання трансплантованої трупної нирки шок, що мав місце в донора. G. Chertow і співавт. [31] за матеріалами аналізу 31 437 трансплантацій трупної нирки встановили, що 3-річне виживання трансплантатів сягає 76 %, якщо причиною смерті донора була ДТП, але воно знижується до 71 %, якщо причиною смерті донора був геморагічний інсульт або інші захворювання ($p < 0,0001$).

Проте зв'язок між віддаленою долею трансплантованої нирки та її початковим ішемічним пошкодженням дотепер залишається предметом дискусії. Беручи до уваги те, що при пересадці трупної нирки тяжкість ішемічної нефропатії не може визначатися тільки тривалістю періоду теплової та холодової ішемії, більшість дослідни-

ків характеризують її за функціональним станом трансплантованої нирки безпосередньо після ре-васкуляризації. Ішемічну нефропатію оцінюють як тяжку, якщо в найближчому післяопераційному періоді розвивається гострий каналцевий некроз із типовою олігоанурією, або як помірну, якщо функція трансплантата ініціюється відразу після включення в кровоток.

Результати ряду досліджень свідчать про те, що неминучим наслідком тяжкої первинної ішемічної нефропатії є зниження віддаленого виживання трансплантатів. За даними O. Koning і співавт. [32], A. Ojo і співавт. [33], через 4–5 років після трансплантації воно становить приблизно 10–11 % ($p < 0,001$), а у випадках, коли тубулоне-кроз ускладнюється кризами відторгнення, 5-річне виживання трансплантатів знижується до 35 %.

За деякими спостереженнями, максимальне відновлення функції трансплантата завершується протягом перших 4 місяців після операції, та при повному відновленні клубочкової фільтрації подальша динаміка його дисфункції не залежить від тяжкості початкового ішемічного пошкодження [34].

Дисфункція трансплантата після завершення періоду післяопераційного відновлення також може впливати на його виживання. Між рівнем креатиніну в плазмі крові через півроку після трансплантації та подальшою маніфестацією ХВ прослідковується тісна кореляція. За даними S. Flechner і співавт. [20], ймовірність розвитку ХВ протягом перших 5 років зростає в 3 рази, якщо до 6-го місяця після операції креатинін плазми крові підвищений до 2 мг/дл і більше.

Як відомо, концентрація креатиніну в плазмі крові відображає величину клубочкової фільтрації — визнаного показника МФН. Таким чином, підвищення цього показника означає зменшення МФН. Відповідно тісна кореляція між рівнем креатинінемії та віддаленою долею пересащеної нирки може розглядатися як ще один доказ значимості зменшення МФН у патогенезі ХВ НАТ.

Природа зменшення МФН може бути різною. Якщо в одних випадках воно є наслідком необоротного ішемічного ушкодження донорського органа, то в інших — може бути результатом тяжких, рефрактерних до терапії кризів відторгнення. У деяких спостереженнях зв'язок між дисфункцією трансплантата до 6 міс. після операції та тяжкістю ішемічного ушкодження донорського органа був відсутній [35].

Ще одним фактором, що може сприяти прогресуванню дисфункції трансплантата, є артеріальна гіпертензія (АГ), яка має складну природу та спостерігається в 60–75 % реципієнтів [36]. Її причинами є побічна дія кортикостероїдів та ЦсА, зниження МФН трансплантата, стеноз артерії трансплантата, відторгнення, пресорний ефект власних нирок реципієнта. До того ж підвищення артеріального тиску пов'язують із ре-

тенцією натрію, гіперсекрецією реніну, джерелом якого можуть бути власні нирки пацієнта або ало-трансплантат, із дисбалансом пресорної та депресорної систем нирок, а також із спадковою схильністю до АГ [37].

За даними G. Opelz і співавт. [38], 7-річне виживання трансплантатів при нормальному систолічному АТ протягом першого року після трансплантації на 19 % вище, ніж при його підвищенні до 180 мм рт.ст., причому ризик ХВ зростає вже при підвищенні артеріального тиску до 140/90 мм рт.ст. На думку E. Ritz [39], важливе прогностичне значення має навіть мінімальне підвищення діастолічного АТ; якщо останній не перевищує 60 мм рт.ст., 6-річне виживання пересащеної нирки на 15 % вище, ніж при діастолічному АТ, що становить 90 мм рт.ст.

Зв'язок між рівнем АТ і швидкістю прогресування ХВ є очевидним. Домінуючий вплив артеріальної гіпертонії на темп прогресування ХВ підтвердили клініко-морфологічні дослідження. Виявилось, що при порівнянні вираженості ступеня нефросклерозу та морфологічних ознак активності відторгнення загибель трансплантата настає значно швидше, якщо ХВ протікає з вираженою артеріальною гіпертензією. І навпаки, при нормальному або незначно підвищеному АТ стабілізація початкової ХНН тривала (аж до декількох років) [40].

АГ можна розглядати як важливий предиктор, а також як один із механізмів прогресування ХВ НАТ.

Ще одним фактором прогресування ХВ є протеїнурія. Вона також є і одним із симптомів ХВ. Між підвищеною екскрецією білка і наступним розвитком ХВ виявлено високозначиму кореляцію. На тлі стабільної задовільної функції НАТ і при перебігу посттрансплантаційного періоду, не ускладненого ХВ, протеїнурію виявили лише в 5 % реципієнтів. У той же час вона виникала в 23 % випадків серед пацієнтів, у яких пізніше розвивалася ХВ ($p < 0,05$) [41]. Таким чином, протеїнурія, як і АГ, може розглядатися як один із предикторів розвитку ХВ НАТ.

За даними багатоцентрового дослідження, представленого G. Opelz [42], ймовірність 10-річного виживання трансплантата тим нижче, чим молодший реципієнт. Вона становить близько 50 % у пацієнтів віком від 16 до 40 років, приблизно 60 % — у віковій групі від 41 до 50 років, 65 % — в осіб від 51 до 60 років і 70 % — в осіб старше 60 років. За матеріалами J. Pirsch і співавт. [43], 5-річне виживання трансплантатів у пацієнтів молодше 30 років дорівнює приблизно 60 %, а в осіб, старших 30 років, — перевищує 80 %. J. Peeters [44] у багатофакторній регресійній моделі Кокса також виявив зворотну кореляцію між виживанням трансплантатів і віком реципієнтів. G. Chertow і співавт. [45] виявили таку ж законо-

мірність і при трансплантації нирки від живого родинного донора. На думку G. Opelz [46], «парадоксальний» ефект віку пов'язаний із більш високою активністю імунних реакцій у молодому віці.

Так звана «непіддатливість» пацієнта, його неготовність виконувати всі медичні призначення вкрай негативно позначаються на віддалених результатах трансплантації нирки. Унаслідок цієї особливості пацієнти порушують режим імуносупресії, відмовляються від її регулярного моніторингу, що в кінцевому підсумку різко підвищує ймовірність ХВ трансплантата [47].

Патогенетичні механізми розвитку хронічної реакції відторгнення НАТ

Хронічне відторгнення алотрансплантата є передусім судинним. Якщо при гострому кризі відторгнення кінцевим результатом є необоротне пошкодження трансплантата, то при хронічному відторгненні кінцевим результатом є необоротне пошкодження ендотелію судин, проліферація клітин гладкої мускулатури судин і поступова оклюзія артерій трансплантата. Цей процес, що має назву «артеріосклероз трансплантата», очевидно, відрізняється від звичайного атеросклерозу: звичайний атеросклероз є переважно фокальним і ексцентричним, а артеріосклероз трансплантата є концентричним і генералізованим [48].

Під час розвитку хронічного відторгнення прозапальні медіатори стимулюють реплікацію гладкої мускулатури. Ряд факторів може звільнитися з судинного ендотелію трансплантата внаслідок необоротного пошкодження, і ці молекули, зокрема вазоактивні гормони й фактори росту, справляють значний ефект на клітини гладкої мускулатури судин. Такі фактори росту можуть містити, наприклад, фактор росту, одержаний із тромбоцитів, особливо ланцюг β , фібропластичний фактор росту [49].

На користь участі гуморальної ланки імунітету в розвитку хронічного відторгнення свідчать результати ряду досліджень. Так, в роботі S. Mauiyuedi та ін. повідомлялося, що в 61 % випадків із типовим хронічним відторгненням було виявлено відкладення C4d у капілярах, а в більшості C4d-позитивних випадків ХВ у крові реципієнтів виявлялися циркулюючі антидонорські HLA-антитіла [50]. Аналогічні дані отримані іншими дослідниками [51, 52]. R. Smith провів в експерименті на мавпах аналіз серійних біопсій НАТ та виявив 4 прогресивні стадії розвитку хронічного антитілоопосередкованого відторгнення (АОВ):

- продукція донорспецифічних антитіл;
- депозиція C4d-компонента комплементу в перитубулярних капілярах;
- розвиток трансплантаційної гломерулопатії;
- підвищення рівня креатиніну сироватки крові та розвиток ХДНА [53].

M. Koch показав, що анти-HLA-антитіла можуть викликати пошкодження НАТ та хронічне відторгнення без наявності Т-лімфоцитів [54].

Дослідження біоптатів НАТ дозволили визначити характер лімфоцитарної інфільтрації трансплантата та зупинити увагу на клінічному значенні співвідношення Тх1-/Тх2-лімфоцитів щодо напрямку трансплантаційних реакцій [55].

Клітини, що опосередковують антигенне-специфічні реакції, становлять собою домінуючу популяцію в запальних інфільтратах і є основним джерелом цитокінів, що можуть викликати активацію Т-клітин через незалежні від антигенів механізми. Диференціювання клітин на Т-лімфоцити-хелпери I типу (Тх1) або Т-лімфоцити-хелпери II типу (Тх2) залежить від цитокінів, преобладаючих на місці початкової презентації антигенів, від антигенпрезентуючих клітин, природи коstimулюючих клітин і дози стимулюючих антигенів [56]. Було виявлено кореляцію експресії ІФ- γ у ниркових трансплантатах із випадками відторгнення. Продукування ІФ- γ та ІЛ-5 у клонах Т-клітин, одержаних у реципієнтів, підтвердило, що Тх1 є головними продуцентами цитокінів при відторгненні ниркового трансплантата. Крім того, в біоптатах НАТ у хворих із підтвердженим ХВ виявлене значне підвищення експресії гланзима В, що свідчить про участь цитотоксичних лімфоцитів у розвитку цього ускладнення [57]. Дослідниками припускається, що Тх2 в основному через секрецію ІЛ-4 та ІЛ-10 відіграють важливу роль у приживленні трансплантата в організмі реципієнта [58]. Проте існують і протилежні дані. Так, A. Ghafari не виявив різниці в концентрації цитокінів Т-хелперів I та II типів (ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10 та ІФ- γ) у крові реципієнтів із ГВ та без нього [59]. A. Nosera показав, що в НАТ, що були видалені внаслідок ХВ, цитокіни Тх2 були експресовані значно більше [60].

Було виявлено значну кореляцію між півкілісною оцінкою клітинної інфільтрації трансплантата (за класифікацією Banff) і рівнем продукції ІФ- γ на клональному рівні. ІФ- γ активує макрофаги та сприяє їх накопиченню в трансплантаті, викликає активацію цитотоксичних Т-лімфоцитів і посилює імунну реакцію шляхом регулювання експресії як HLA, так і коstimулюючих молекул на паренхіматозних клітинах трансплантата і клітинах, що представляють антиген. ІФ- γ сприяє диференціації клітин Тх1 як *in vitro*, так і *in vivo* і передає Т-клітинам сигнал для значного продукування ІФ- γ і цитолітичної активності [61]. Однак, за даними K. Famulski, ІФ- γ може гальмувати активацію макрофагів за альтернативним шляхом [62].

При АОВ алоантитіла атакують переважно перитубулярні та гломерулярні капіляри. Навпаки, при Т-клітинно-опосередкованому відторгненні

спостерігається інфільтрація клітинами запалення каналців, інтерстицію та інтими. Хронічне АОВ характеризується пошкодженням базальної мембрани клубочків та каналців. Пошкодження капілярів вважається ініціюючою подією, про що свідчить підвищення рівня ендотеліального антигену РV1 (протеїн, асоційований із міхурцями плазмалеми) [63]. Гломерулярні порушення носять назву «трансплантаційна гломерулопатія» та характеризуються ущільненням і подвоєнням контурів капілярних петель. На електронній мікроскопії виявляються подвоєння та розщеплення гломерулярної базальної мембрани. Виявляються багаточарові перитубулярні базальні мембрани з маргіналією мононуклеарних лейкоцитів (скупчення мононуклеарних лейкоцитів по краю ділянки). У результаті перитубулярні капіляри руйнуються, що призводить до атрофії каналців та інтерстиційного фіброзу [64].

Трансплантаційна гломерулопатія описана як тетрада: антидонорські антитіла, багаточаровість базальних мембран капілярів, С4d-депозити та подвоєння базальної мембрани клубочків [65]. С4d-депозити можуть бути наявними або відсутніми при хронічному АОВ, а концентрація донорспецифічних антитіл, як правило, коливається.

Окрім перелічених ознак, комплемент-незалежні механізми, індуковані антитілами, специфічними до антигенів 2-го класу (експресуються на ендотелії капілярів нирки людини), або суміш анти-НLA-антитіл 1-го та 2-го класів також асоціюються з АОВ [66]. Активація тромбоцитів підвищує експресію антигенів 1-го та 2-го класу на ендотеліальних клітинах, що, зі свого боку, виділяють фактори, які активують Т-клітини [67]. Підвищення зв'язаних з ендотелієм та молекулами адгезії транскриптів генів та антитіл проти ГБМ бере участь у виникненні проявів трансплантаційної гломерулопатії.

Модель трансплантації серця на дрібних тваринах часто використовується через простоту хірургічного відтворення та вираженості відторгнення, хоча концепція АОВ при трансплантації серця є предметом дискусії. Моделі на тваринах дозволяють припускати, що порушення розвиваються внаслідок хронічного пошкодження ендотелію, а в мишей із дефектом В-клітин не розвивається фіброзна хронічна нефропатія трансплантата [68]. Однак значення цих моделей обмежене антигенними відмінностями між органами миші та людини [69].

Клінічний перебіг та діагностика ХВ НАТ

Як впливає із визначення, основною ознакою хронічного відторгнення трансплантованої нирки є поступове і неухильно прогресуюче зниження її функцій.

Як правило, його констатують при першому виявленні початкової ХНН, якщо інші ренальні або екстраренальні причини останньої виключаються [70]. Однак результати досліджень свідчать, що більш ранньою ознакою ХВ, що нерідко виявляють за 6 міс. і більше до підвищення креатиніну плазми крові, є порушення здатності до осмотичного концентрування сечі [71].

Дисфункція трансплантата може виникати безсимптомно або супроводжуватися появою протеїнурії та/або артеріальної гіпертонії [72].

У ряду хворих (за відсутності адекватної гіпотензивної терапії) АТ може підвищуватися до рівня злоякісного. Іноді підвищення АТ слугує єдиним клінічним проявом ХРВ [73]. Рідкісною, але прогностично вельми серйозною ознакою останньої є гематурія, що вимагає, однак, ретельного обстеження пацієнта для виключення інших причин [74].

Перебіг хронічного відторгнення характеризується неухильним прогресуванням із результатом виходу в термінальну ХНН. До того ж швидкість прогресування може варіювати від декількох місяців до 3–5 років і навіть більше. За даними Р. Rossmann, J. Jirka [75], характер перебігу відторгнення залежить значною мірою від його морфологічної картини. Прогресування процесу сповільнено при домінуванні тубулоінтерстиційних змін і прискорено при тяжкому ангіїті.

Діагностика ХВ базується як на виявленні описаної вище симптоматики, так і на даних пункційної біопсії, що вважається золотим стандартом у діагностиці даної патології [76], однак існує ризик виникнення ускладнень, частота яких становить 10–20 % [77]. Диференційна діагностика ХВ та інших причин дисфункції НАТ потребує виключення стану дегідратації, неконтрольованої гіпертензії та інфекції, артеріальної та сечової обструкції, можливого нефротоксичного впливу інгібіторів кальциневрину та супутніх медикаментів [78].

Терапевтичні аспекти ХВ НАТ

Сенсибілізація до НLA-антигенів обмежує доступність та успішність трансплантації. Передтрансплантаційні десенсибілізуючі протоколи зробили можливим переведення позитивних анти-НLA крос-матчів у негативні, дозволяючи, таким чином, трансплантацію в пацієнтів, для яких вона раніше була неможливою. Ці пацієнти можуть одержати десенсибілізуючу терапію до трансплантації, а також лікування антитілоопосередкованого відторгнення, що вже виникло після операції [79]. Протоколи, що включають аферез та внутрішньовенний імуноглобулін, можуть перевести позитивний лімфцитотоксичний крос-матч у негативний до операції. Ці протоколи підвищили число трансплантацій та покращили короткострокове виживання трансплантатів. Однак, незважаючи на такі протоколи, багато

хворих продовжує переносити після трансплантації реакції АОВ, що клінічно проявляються або є субклінічними [80].

Протоколи, що застосовуються для передтрансплантаційної десенсибілізації та посттрансплантаційного лікування АОВ, аналогічні та базуються на таких концептуальних положеннях:

1. Видалення або зменшення кількості циркулюючих антитіл.
2. Інгібування резидуальних антитіл.
3. Пригнічення або видалення продукуючих антитіла В-лімфоцитів та плазматичних клітин.
4. Пригнічення Т-клітинної відповіді.

Плазмаферез може зменшити всі IgG-HLA-антитіла. В одному дослідженні пацієнти отримували від 15 до 30 сеансів плазмаферезу, що чергувалися з введенням внутрішньовенного імуноглобуліну, для суттєвого зниження титру антитіл [81]. Однак таке лікування видаляє також і фактори згортання та вимагає заміщення свіжо-замороженою плазмою та альбуміном.

Можливе також проведення імуносорбції, для якої використовують колонки із стафілококовим протеїном А, що має високу афінність для зв'язування IgG. Цей метод є більш специфічним порівняно з плазмаферезом і не вимагає заміщення великих об'ємів плазми [82]. Однак анти-HLA-антитіла можуть відновитися до попереднього або навіть вищого рівня вже через декілька тижнів після як плазмаферезу, так і імуносорбції.

Внутрішньовенний імуноглобулін (ВВІГ) пригнічує імунну відповідь кількома шляхами, включаючи нейтралізацію анти-HLA-антитіл та пригнічення комплекменту [83]. Для пригнічення антитіл були випробувані декілька протоколів. Montgomery та співавтори застосували малі дози ВВІГ (100 мг/кг/д), чергуючи їх із плазмаферезом [84]. Протокол Університету Мериленд застосовує 6 сеансів плазмаферезу, трикомпонентну імуносупресію та низькі дози ВВІГ після кожного сеансу плазмаферезу при трансплантації від живого родинного донора [85]. Jordan та співавт. використовували високі дози ВВІГ по 2 г/кг/міс до одержання негативного крос-матчу. Однак пізніше вони змінили протокол на 2 дози ВВІГ та ритуксимаб. Перевагою цього методу є можливість його застосування в пацієнтів, які перебувають в листку очікування трупного донорського органа. У повідомленні про застосування високих доз ВВІГ у двох високосенсибілізованих реципієнтів говорилось про відсутність відторгнення в обох реципієнтів та відмінні функції ниркового алотрансплантата через 15 та 19 місяців [86].

Однак навіть при застосуванні таких десенсибілізуючих протоколів частота АОВ залишається високою протягом першого року після алотрансплантації нирки, оскільки це лікування не впливає на В-клітини пам'яті.

Ритуксимаб є химерним гуманізованим моноклональним антитілом проти поверхневого клітинного маркера CD20, що експресований на пре-В- та зрілих В-клітинах. Ритуксимаб руйнує CD20-позитивні клітини декількома шляхами, включаючи антитілозалежну клітинно-опосередковану цитотоксичність, комплемент-опосередковану цитотоксичність та апоптоз. Ритуксимаб, як правило, поєднується з плазмаферезом та ВВІГ або обома, оскільки він, якщо використовується один, не впливає на антитілопродукуючі плазматичні клітини [87]. Відповідь на ритуксимаб при хронічному АОВ різна, та на сьогодні не існує способу відрізнити респондера від нонреспондера [88].

Спленектомія відразу ж знижує кількість плазматичних та В-клітин та застосовувалась як останній засіб для порятунку ниркового алотрансплантата [89]. Вона також застосовувалась у тих високосенсибілізованих пацієнтів, у котрих десенсибілізуюча терапія виявлялась не-ефективною.

Інгібітор протеасом бортезоміб ефективний проти антитілопродукуючих плазматичних клітин, викликаючи їх апоптоз, та успішно застосовувався в поєднанні з плазмаферезом та ритуксимабом [90]. Плазмаферез видаляє тільки деякі з алоантитіл, а їх кількість поступово відновлюється за рахунок екстравазальних антитіл вже через 48–72 години. Ритуксимаб блокує CD20-позитивні клітини, але плазматичні клітини не експресують цей маркер. Тому доцільно введення бортезомібу для блокування продукції анти-HLA-антитіл. Однак одного бортезомібу може бути недостатньо для зниження рівня анти-HLA-антитіл, оскільки для нього потрібні активовані плазматичні клітини [91]. До того він може бути недостатньо ефективним проти В-клітин пам'яті.

Екулізумаб є гуманізованим мишачим моноклональним антитілом проти C5 компонента комплекменту, яке запобігає утворенню комплексу мембранної атаки. Його застосування базується на даних про те, що термінальний компонент комплекменту необхідний для розвитку гострого АОВ. Він застосовувався як терапія відчаю в пацієнтів, які не відповідали на інші види терапії АОВ [92]. Stegall та співавт. повідомили про зниження частоти гострого та хронічного АОВ після застосування екулізумабу [93]. Екулізумаб не впливає на донорспецифічні антитіла або C4d-депозиції, але він знижує пошкодження тканини та дисфункцію трансплантата [94]. Однак досвід застосування цього препарату в трансплантації нирки сьогодні обмежений.

З огляду на вищесказане можна зробити висновок, що провідною причиною втрат ниркових алотрансплантатів є хронічна реакція відторгнення (20–30 %). Хронічне відторгнення алотрансплантованої нирки обумовлено розви-

тком імунологічних, антигензалежних реакцій, однак існує і ряд антигеннезалежних факторів, що сприяють прогресуванню хронічної дисфункції НАТ у посттрансплантаційному періоді, яка, зі свого боку, є «фоном» для розвитку ХРВ. Серед перших важливу роль відіграють механізми, що ініціюються неадекватною імуносупресією та маніфестованими або субклінічними кризами відторгнення. На сьогодні залишаються недостатньо вивченими патогенетичні механізми розвитку хронічної реакції відторгнення ниркового алотрансплантата, тому дослідження в цій галузі є перспективними. У галузі діагностики ХВ НАТ існує необхідність пошуку нових, неінвазивних методів. Через дефіцит досліджень патогенетичних механізмів розвитку ХВ НАТ не до кінця з'ясованими залишаються діагностичні критерії та терапевтичні аспекти даної патології.

Список літератури

1. Данович Г.М. Руководство по трансплантации: Пер. с англ. / Под ред. Я.Г. Мойсюка. — Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2004. — С. 373-417.
2. Fuggle S.V., Taylor C.J. *Histocompatibility in renal transplantation // Kidney Transplantation: Principles and Practice.* — Philadelphia: Saunders Elsevier. — 2008. — 140-57.
3. Hariharan S., Johnson C.P., Bresnahan B.A. et al. *Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996 // N. Engl. J. Med.* — 2000. — 342(9). — 605-12.
4. Zhou Y.C., Cecka J.M. *Effect of HLA matching on renal transplant survival // Clin. Transpl.* — 1993. — 499-510.
5. Taylor C.J., Kosmoliapis V., Summers D.M., Bradley J.A. *Back to the future: application of contemporary technology to long-standing questions about the clinical relevance of human leukocyte antigen-specific alloantibodies in renal transplantation // Hum. Immunol.* — 2009. — 70(8). — 563-8.
6. Fuggle S.V., Martin S. *Tools for human leukocyte antigen antibody detection and their application to transplanting sensitized patients // Transplantation.* — 2008. — 86(3). — 384-90.
7. Terasaki P.I. *Humoral theory of transplantation // Am. J. Transplant.* — 2003. — 3(6). — 665-73.
8. Kissmeyer-Nielsen F., Olsen S., Petersen V.P., Fjeldborg O. *Hyperacute rejection of kidney allografts, associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells // Lancet.* — 1966. — 2(7465). — 662-5.
9. Pirsch J.D., Miller J., Deierhoi M.H., Vincenti F. et al. *A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group // Transplantation.* — 1997. — 63(7). — 977-83.
10. Loupy A., Hill G.S., Jordan S.C. *The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure // Nat. Rev. Nephrol.* — 2012. — 8(6). — 348-57.
11. Halloran P.F., Wadgymar A., Ritchie S., Falk J. et al. *The significance of the anti-class I antibody response. I. Clinical and pathologic features of anti-class I-mediated rejection // Transplantation.* — 1990. — 49(1). — 85-91.
12. Halloran P.F., Schlaut J., Solez K., Srinivasa N.S. *The significance of the anti-class I response. II. Clinical and pathologic features of renal transplants with anti-class I-like antibody // Transplantation.* — 1992. — 53(3). — 550-5.
13. Takemoto S.K., Zeevi A., Feng S., Colvin R.B. et al. *National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation // Am. J. Transplant.* — 2004. — 4(7). — 1033-41.
14. Mauiyyedi S., Colvin R.B. *Humoral rejection in kidney transplantation: new concepts in diagnosis and treatment // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2002. — 11(6). — 609-18.
15. Marfo K., Lu A., Ling M., Akalin E. *Desensitization protocols and their outcome // Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2011. — 6(4). — 922-36.
16. Van den Berg-Loonen E.M., Billen E.V., Voorter C.E., van Heurn L.W. et al. *Clinical relevance of pretransplant donor-directed antibodies detected by single antigen beads in highly sensitized renal transplant patients // Transplantation.* — 2008. — 85(8). — 1086-90.
17. Reinsmoen N.L., Lai C.H., Vo A., Cao K. et al. *Acceptable donor-specific antibody levels allowing for successful deceased and living donor kidney transplantation after desensitization therapy // Transplantation.* — 2008. — 86(6). — 820-5.
18. Riethmuller S., Ferrari-Lacraz S., Muller M.K., Raptis D.A. et al. *Donor-specific antibody levels and three generations of crossmatches to predict antibody-mediated rejection in kidney transplantation // Transplantation.* — 2010. — 90(2). — 160-7.
19. Fehr T., Gaspert A. *Antibody-mediated kidney allograft rejection: therapeutic options and their experimental rationale // Transpl. Int.* — 2012. — 25(6). — 623-32.
20. Billing H., Rieger S., Susal C., Waldherr R. et al. *IVIg and rituximab for treatment of chronic antibody-mediated rejection: a prospective study in paediatric renal transplantation with a 2-year follow-up // Transpl. Int.* — 2012. — 25(11). — 1165-73.
21. Rees L. *Long-term outcome after renal transplantation in childhood // Pediatr. Nephrol.* — 2009. — 24(3). — 475-84.
22. Colvin R.B. *Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis // J. Am. Soc. Nephrol.* — 2007. — 18(4). — 1046-56.
23. Eng H.S., Leffell M.S. *Histocompatibility testing after fifty years of transplantation // J. Immunol. Methods.* — 2011. — 369(1-2). — 1-21.
24. Cecka J.M. *Calculated PRA (CPRA): the new measure of sensitization for transplant candidates // Am. J. Transplant.* — 2010. — 10(1). — 26-9.
25. Nikaein A., Cherikh W., Nelson K., Baker T. et al. *Organ procurement and transplantation network/united network for organ sharing histocompatibility committee collaborative study to evaluate prediction of crossmatch results in highly sensitized patients // Transplantation.* — 2009. — 87(4). — 557-62.
26. Valentini R.P., Nehlsen-Cannarella S.L., Gruber S.A., Mattoo T.K. et al. *Intravenous immunoglobulin, HLA allele typing and HLAMatchmaker facilitate successful transplantation in highly sensitized pediatric renal allograft recipients // Pediatr. Transplant.* — 2007. — 11(1). — 77-81.
27. Duquesnoy R.J., Askar M. *HLA Matchmaker: a molecularly based algorithm for histocompatibility determination // Hum. Immunol.* — 2007. — 68(1). — 12-25.
28. Vasilescu E.R., Ho E.K., Colovai A.I., Vlad G. et al. *Alloantibodies and the outcome of cadaver kidney allografts // Hum. Immunol.* — 2006. — 67(8). — 597-604.
29. Ginevri F., Nocera A., Comoli P., Innocente A. et al. *Posttransplant de novo donor-specific HLA antibodies identify pediatric kidney recipients at risk for late antibody-mediated rejection // Am. J. Transplant.* — 2012. — 12(12). — 3355-62.
30. Baldwin W.M., Valujskikh A., Fairchild R.L. *Antibody-mediated rejection: emergence of animal models to answer clinical questions // Am. J. Transplant.* — 2010. — 10(5). — 1135-42.
31. Sutherland S.M., Chen G., Sequeira F.A., Lou C.D. et al. *Complement-fixing donor-specific antibodies identified by a novel C1q assay are associated with allograft loss // Pediatr. Transplant.* — 2012. — 16(1). — 12-7.
32. Dragun D. *Humoral responses directed against non-human leukocyte antigens in solid-organ transplantation // Transplantation.* — 2008. — 86(8). — 1019-25.
33. Racusen L.C., Haas M. *Antibody-mediated rejection in renal allografts: lessons from pathology // Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — 1(3). — 415-20.
34. Trpkov K., Campbell P., Pazderka F., Cockfield S. et al. *Pathologic features of acute renal allograft rejection associated with donor-specific antibody. Analysis using the Banff grading schema // Transplantation.* — 1996. — 61(11). — 1586-92.

35. Mauiyyedi S., Crespo M., Collins A.B., Schneeberger E.E. et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation. Morphology, immunopathology, and pathologic classification // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — 13(3). — 779-87.
36. Platt J.L. C4d and the fate of organ allografts // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — 13(3). — 2417-9.
37. Sund S., Hovig T., Reisaeter A.V., Scott H. et al. Complement activation in early protocol kidney graft biopsies after living-donor transplantation // *Transplantation.* — 2003. — 75(8). — 1204-13.
38. Kuypers D.R., Lerut E., Evenepoel P., Maes B. et al. C3D deposition in peritubular capillaries indicates a variant of acute renal allograft rejection characterized by a worse clinical outcome // *Transplantation.* — 2003. — 76(1). — 102-8.
39. Regele H., Bohmig G.A., Habicht A., Gollowitzer D. et al. Capillary deposition of complement split product C4d in renal allografts is associated with basement membrane injury in peritubular and glomerular capillaries: a contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — 13(9). — 2371-80.
40. Mengel M., Bogers J., Bosmans J.L., Seron D. et al. Incidence of C4d stain in protocol biopsies from renal allografts: results from a multicenter trial // *Am. J. Transplant.* — 2005. — 5(5). — 1050-6.
41. Loupy A., Hill G.S., Suberbielle C., Charron D. et al. Significance of C4d Banff scores in early protocol biopsies of kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies (DSA) // *Am. J. Transplant.* — 2011. — 11(1). — 56-65.
42. Solez K., Colvin R.B., Racusen L.C., Haas M. et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions // *Am. J. Transplant.* — 2008. — 8(4). — 75-60.
43. Tang A.H., Platt J.L. Accommodation of grafts: implications for health and disease // *Hum. Immunol.* — 2007. — 68(8). — 645-51.
44. Yamamoto I., Horita S., Takahashi T., Tanabe K. et al. Glomerular expression of plasmalemmal vesicle-associated protein-1 in patients with transplant glomerulopathy // *Am. J. Transplant.* — 2007. — 7(8). — 1954-60.
45. Sis B., Campbell P.M., Mueller T., Hunter C. et al. Transplant glomerulopathy, late antibody-mediated rejection and the ABCD tetrad in kidney allograft biopsies for cause // *Am. J. Transplant.* — 2007. — 7(7). — 1743-52.
46. Cosio F.G., Gloor J.M., Sethi S., Stegall M.D. Transplant glomerulopathy // *Am. J. Transplant.* — 2008. — 8(3). — 492-6.
47. Denton M.D., Davis S.F., Baum M.A., Melter M. et al. The role of the graft endothelium in transplant rejection: evidence that endothelial activation may serve as a clinical marker for the development of chronic rejection // *Pediatr. Transplant.* — 2000. — 4(4). — 252-60.
48. Morrell C.N., Murata K., Swaim A.M., Mason E. et al. In vivo platelet-endothelial cell interactions in response to major histocompatibility complex alloantibody // *Circ. Res.* — 2008. — 102(7). — 777-85.
49. Joosten S.A., Sijpkens Y.W., van Ham V., Trouw L.A. et al. Antibody response against the glomerular basement membrane protein agrin in patients with transplant glomerulopathy // *Am. J. Transplant.* — 2005. — 5(2). — 383-93.
50. Vanhove T., Vermeulen T., Annaert T. et al. High intrapatient variability of tacrolimus concentrations predicts accelerated progression of chronic histologic lesions in renal recipients // *American Journal of Transplantation.* — 2016. — Volume 16, Issue 5. — P. 1348-1355.

Отримано 09.04.16 ■