

*На правах рукописи*

**Усманова Ирина Закиевна**

**ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ У ДЕТЕЙ  
В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН**

**14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук**

**Уфа – 2012**

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации и Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Республиканская детская клиническая больница» Республики Башкортостан.

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
**Хайруллина Раиса Масгутовна**

**Официальные оппоненты:** **Веселов Станислав Юрьевич**  
доктор биологических наук, профессор,  
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный университет» Министерства образования Российской Федерации, профессор кафедры физиологии растений;

**Викторова Татьяна Викторовна**  
доктор медицинских наук, профессор,  
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, заведующая кафедрой биологии.

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Государственная педиатрическая медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 21 мая 2012 года в 10-00 часов на заседании Объединенного диссертационного совета ДМ208.006.05 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2012 года.

Учёный секретарь

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность проблемы.** По данным Всемирной организации здравоохранения терминальная почечная недостаточность у детей составляет от 5 до 14 человек на 1 млн. населения в год (Diseth T.H. et al., 2011, Wanner et al., 2002). Ежегодно в России на 150 млн. жителей регистрируется 45–210 детей с терминальной почечной недостаточностью. В Республике Башкортостан на 1 млн. жителей выявляется 150 больных взрослых и детей с хронической почечной недостаточностью, нуждающихся в программном гемодиализе и пересадке почки (Курбангулов И.Р. и др., 2010).

В трансплантации почки в России нуждаются около 10 тыс. больных, при этом из расчета на 1 млн. населения пересадок выполняется в 10 раз меньше, чем в большинстве европейских стран (Готье С.В., 2011).

Проблема лечения детей с хронической почечной недостаточностью в России не решена, одной из причин является отсутствие достаточного количества отделений, специализирующихся на трансплантации почки детям (Каабак М.М., 2010).

По данным Российского центра пересадки почки, функциональная пятилетняя выживаемость трансплантатов у детей ниже, чем у взрослых и составляет 74%. Большинство исследователей сходятся во мнении, что такие результаты в первую очередь обусловлены биологическими особенностями детского организма. Иммунная система детей требует более дифференцированного, чем у взрослых, применения иммуносупрессивных средств (Каабак М.М., 2009; Молчанова Е.А. и др., 2003). К факторам, определяющим продолжительность функционирования трансплантата, наряду с совершенствованием техники операции, относятся биологическая совместимость тканей донора и реципиента и предсуществующие антидонорские антитела, детерминирующие выраженность специфического ответа на аллотрансплантат (Абрамов В.Ю., 2006).

Успехи трансплантологии двух последних десятилетий привели к заметному повышению эффективности трансплантации почки. Однако достигнутый прогресс относится в основном к результатам первого года после операции, от-

даленные же исходы трансплантации почки остаются неудовлетворительными (Волынчик Е.П. и др., 2009). Недостаточно исследованы до настоящего времени такие вопросы, как характер иммунного ответа, аллельный полиморфизм генов HLA-системы и их роль в функциональной активности пересаженных трансплантатов и актуальной выживаемости в течение нескольких лет (Зарецкая Ю.М., 2002; Абрамов В.Ю., 2010).

В связи с этим актуальными направлениями исследований в клинической иммунологии являются оптимизация селекции донора по тканевой совместимости, рациональное использование современных методов диагностики, мониторинг состояния иммунной системы пациентов после аллотрансплантации почки, профилактика возможных осложнений у реципиента и оценка отдаленных результатов.

**Цель исследования.** Определение иммуногенетических особенностей у детей при пересадке почки и выявление факторов, определяющих длительность функционирования почечного трансплантата.

**Задачи исследования:**

1. Провести анализ совместимости по антигенам HLA в парах донор-реципиент для разработки объективных критериев эффективности трансплантации почки.

2. Проанализировать ранние и отдаленные результаты трансплантации почек, полученных от родственных и кадаверных доноров с различной степенью совместимости HLA-антигенов.

3. Изучить ассоциации HLA-аллелей с выживаемостью почечного трансплантата для определения факторов прогнозирования длительности функционирования трансплантата.

4. На основе иммунологического мониторинга оценить иммунный статус детей в раннем и отдаленном посттрансплантационном периоде.

**Научная новизна.** Впервые на основе анализа выживаемости аллотрансплантата почки у детей установлено положительное влияние совместимости HLA-антигенов в паре донор – реципиент по локусам HLA-A и HLA-DR на продолжительность функции пересаженного органа. Благоприятное течение

посттрансплантационного периода сопровождалось сочетаниями аллелей HLA A2, A11, B35, DR3, а развитие криза отторжения вплоть до потери трансплантата – с HLA A1, A10, A19, B17, DR2, DR7. Впервые по показателям иммунологического мониторинга и анализа результатов аллотрансплантации установлен критический период риска развития отторжения вплоть до потери пересаженной почки: третий и четвертый годы после трансплантации.

**Научно-практическая значимость работы.** Обобщен четырнадцатилетний опыт работы отделения трансплантации почки ГБУЗ ДРКБ г. Уфы, научно-практическая значимость которого определяется тем, что установленные в процессе HLA-типирования сочетания аллелей могут быть использованы в качестве прогностических маркеров течения посттрансплантационного периода. Определена необходимость подбора пар донор – реципиент по совместимости HLA A- и HLA DR-локусам. Разработаны объективные критерии лабораторного мониторинга в отдаленный посттрансплантационный период: содержание лейкоцитов крови, показатели клеточного звена системы иммунитета ( $CD4^+$ ,  $CD3^+$ ,  $CD8^+$ ), естественных киллеров  $CD16^+$ , клеток с маркерами активации  $CD25^+$ , HLA-DR, концентрация иммуноглобулинов классов M и G, циркулирующих иммунных комплексов.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Продолжительность функционирования трансплантата при пересадке почки у детей увеличивается при совпадениях в парах донор – реципиент по локусам HLA A и HLA DR.

2. Определены сочетания аллелей главного комплекса гистосовместимости, оказывающие благоприятное или отрицательное влияние на течение посттрансплантационного периода.

3. В посттрансплантационном периоде в сроки от трех до четырех лет на фоне иммуносупрессивной терапии установлены активация клеточного и гуморального звеньев иммунитета и наиболее высокий уровень потери почечного трансплантата.

**Внедрение результатов работы в практику.** Результаты исследований используются в повседневной работе отделения пересадки почки ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» г. Уфы. Материалы комплексных исследова-

дований используются на циклах повышения квалификации врачей клинической лабораторной диагностики Института последипломного образования (ИПО) при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России).

**Апробация работы.** Основные положения диссертации были представлены на Всероссийской конференции с международным участием «Главный комплекс гистосовместимости – к 50-летию открытия» (Санкт-Петербург, 2009); XIV Всероссийском научном форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2011). Диссертация доложена и обсуждена на совместном заседании кафедр лабораторной диагностики ИПО, терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии ИПО, пропедевтики внутренних болезней с курсом физиотерапии, терапии и сестринского дела с уходом за больными, оториноларингологии с курсом ИПО, биологии, фундаментальной и прикладной микробиологии, патологической физиологии, эпидемиологии (протокол от 27 марта 2012 г.).

Диссертация апробирована на заседании Объединенного диссертационного совета ДМ208.006.05 при ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России (протокол № 5 от 28 марта 2012 г.).

**Публикации по материалам диссертации.** По теме диссертации опубликовано 16 работ, в том числе 3 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена на 122 страницах. Состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. В работе содержится 11 таблиц, 35 рисунков. Список литературы включает 186 источника, из них 110 отечественных и 76 зарубежных авторов.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** Настоящая работа выполнена на базе отделения пересадки почки ГБУЗ Республиканской детской клинической больницы г. Уфы.

Проанализированы результаты 47 аллотрансплантаций почки, выполненных за период с 1996 по 2010 годы, из них – 17 от живых родственных доноров, 30 – трупные аллотрансплантаты. Сроки наблюдения составили от 1 года до 13 лет. Возраст реципиентов от 9 до 19 лет, возраст доноров от 20 до 55 лет.

В случаях родственной трансплантации донорами являлись родители реципиентов. Почки для трансплантации в случаях трупной аллотрансплантации были получены от доноров, причиной смерти которых были повреждения головного мозга, несовместимые с жизнью, – тяжелые черепно-мозговые травмы, нарушения мозгового кровообращения, злокачественные новообразования головного мозга. Забор почек у доноров данной группы осуществляли после остановки сердца или констатации смерти мозга.

Клинико-лабораторные обследования пациентов проводили на 1–3–7-е сутки, 1-, 3-, 6-й месяцы и затем 1 раз в год после операции.

Вне зависимости от типа донора селекция пар донор – реципиент осуществлялась по подбору системы АВО, результатам прямой перекрестной пробы (cross-match) и тканевого типирования по системе HLA (A, B, DR). Степень HLA-совместимости оценивали по числу антигенов HLA-донора, совпадающих с антигенами HLA-реципиента.

Трансплантат считался утраченным в случае трансплантатэктомии или смерти реципиента, в том числе с функционирующим трансплантатом.

Для серологического HLA-типирования и определения присутствия анти-HLA-антител в сыворотке крови больных применяли стандартный лимфоцитотоксический тест по методу Тerasаки (Terasaki, McClelland, 1964). Лимфоциты выделяли из гепаринизированной крови на градиенте плотности (смесь фиколла и веро-

графина) с удельной плотностью 1,077 г/мл или с использованием магнитных частиц Dynabeads фирмы «Dyna» (Норвегия). Серологическое типирование локусов HLA-A, B, DR проводили с помощью гистотипирующих сывороток фирм «Гисанс» (г. Санкт-Петербург), «Fresenius» (Германия) и «Ochner» (США).

HLA-ДНК-типирование осуществлялось методом полимеразной цепной реакции с аллельспецифическими праймерами (PSR-SSP) фирм «Protrans» (Германия) и «Invitrogen» (Великобритания). Полимеразная цепная реакция выполнялась по методике, предложенной производителем. ДНК выделяли из ядросодержащих клеток периферической крови после селективного лизиса эритроцитов с использованием колоночных фильтров фирмы «Protrans». Полимеразную цепную реакцию выполняли по методикам, предложенным производителями, используя амплификатор «GENIUS 500310».

Иммунологическое обследование пациентов проводили с использованием комплекса стандартизированных тестов, включающих оценку: клеточного звена системы иммунитета на проточном цитофлуориметре FACSCalibur с программным обеспечением SimulSet с использованием моноклональных антител фирмы «Becton Dickinson» (США) и определением относительного содержания основных популяций и субпопуляций иммунокомпетентных клеток ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD25^+$ , HLA-DR); концентрации сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G, определяемых методом радиальной иммунодиффузии в геле (Manchini G. et al., 1965); уровня циркулирующих иммунных комплексов осаждением полиэтиленгликолем (Имельбаева Э.А. и др., 2006).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с формированием базы данных и использованием пакета компьютерных программ «Statistica 6.0.». Отдаленные результаты трансплантации в группах больных оценивали путем анализа кривых актуриальной выживаемости трансплантатов, построенных по методике Каплан-Мейера.

Для статистических показателей, имеющих нормальное распределение признака, вычисляли среднее арифметическое значение (M) и стандартная ошибка среднего значения (m). Достоверность различий количественных параметров в двух



группах определяли по критерию Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнялся по методу Спирмена с определением коэффициента ранговой корреляции (К). В качестве уровня статистической значимости принимали значение  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Среди причин развития у реципиентов терминальной стадии хронической почечной недостаточности в 46,8% случаев установлены нефриты различной этиологии, в 53,2% случаев – аномалии мочевыводящей системы.

Все больные до аллотрансплантации почки получали заместительную почечную терапию в виде гемодиализа или перитонеального диализа, после операции индивидуальную медикаментозную и иммуносупрессивную терапию.

В соответствии с целью и задачами исследования проведено диагностическое HLA-типирование реципиентов и потенциальных доноров почки методом полимеразной цепной реакции.

У реципиентов почки, состоящих на листе ожидания трансплантации, чаще встречались аллели HLA 1-го класса: A2 (59%), A3 (21%), A19 (23%), B5 (23%), B7 (34%), B35 (21%) и аллели HLA2-го класса: DR2 (34%), DR4 (27%), DR5 (32%), DR6 (21%), DR7 (32%).

По результатам сравнения частоты встречаемости аллелей у реципиентов почки в терминальной стадии хронической почечной недостаточности ( $n=47$ ) и группы здоровых детей ( $n=118$ ) статистически значимые различия обнаружены для аллелей HLA1 ( $p=0,029$ ), HLAA10 ( $p=0,023$ ), HLAB7 ( $p=0,029$ ), HLAB8 ( $p=0,024$ ), HLAB48 ( $p=0,012$ ), HLA DR1 ( $p=0,009$ ) (рис. 1).

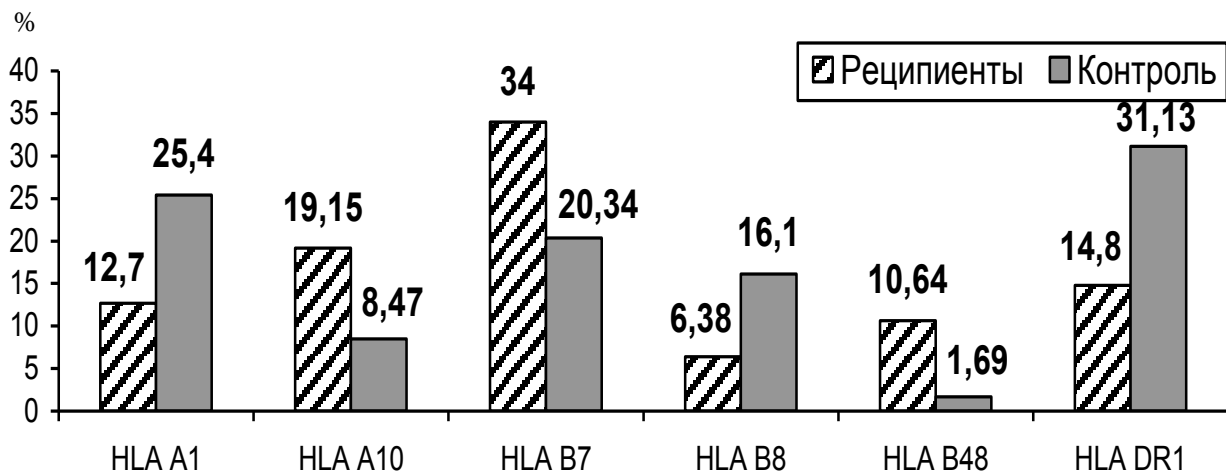


Рис. 1. Распределение аллелей HLA, выявленных у реципиентов

с хронической почечной недостаточностью

Среди потенциальных доноров результаты диагностического HLA-типирования позволили выявить наиболее часто встречающиеся аллели HLA 1-го класса: A1 (27%), A2 (64%), B12 (22%), B40 (14%) и аллели HLA 2-го класса: DR2 (29%), DR1 (27%), DR6 (21%), DR7 (23%).

Следующим этапом работы была оценка клинической эффективности трансплантации в зависимости от совместимости по антигенам HLA в парах донор – реципиент. Согласно современным положениям в трансплантологии при анализе результатов использовался параметр «число несовпадений», который рассчитывался по несовпадающим антигенам HLA A, B, DR в паре донор – реципиент с учетом перекрестных реакций. Как видно из рисунка 2, основная доля трансплантации в ГБУЗ Республиканской детской клинической больнице г. Уфы осуществлялась по трем несовпадениям HLA-антигенов (рис. 2).

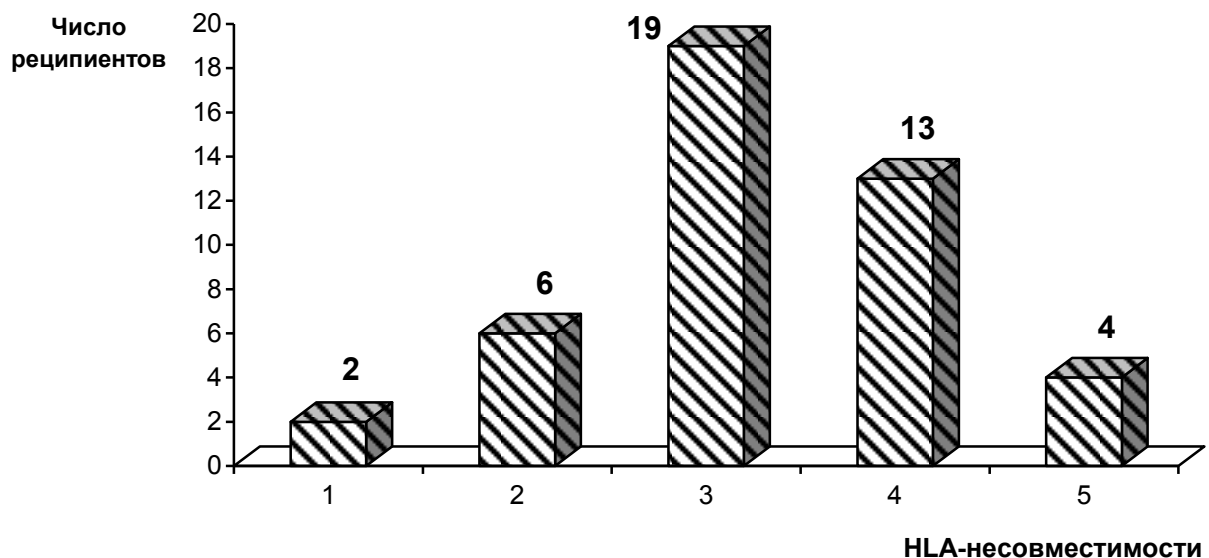
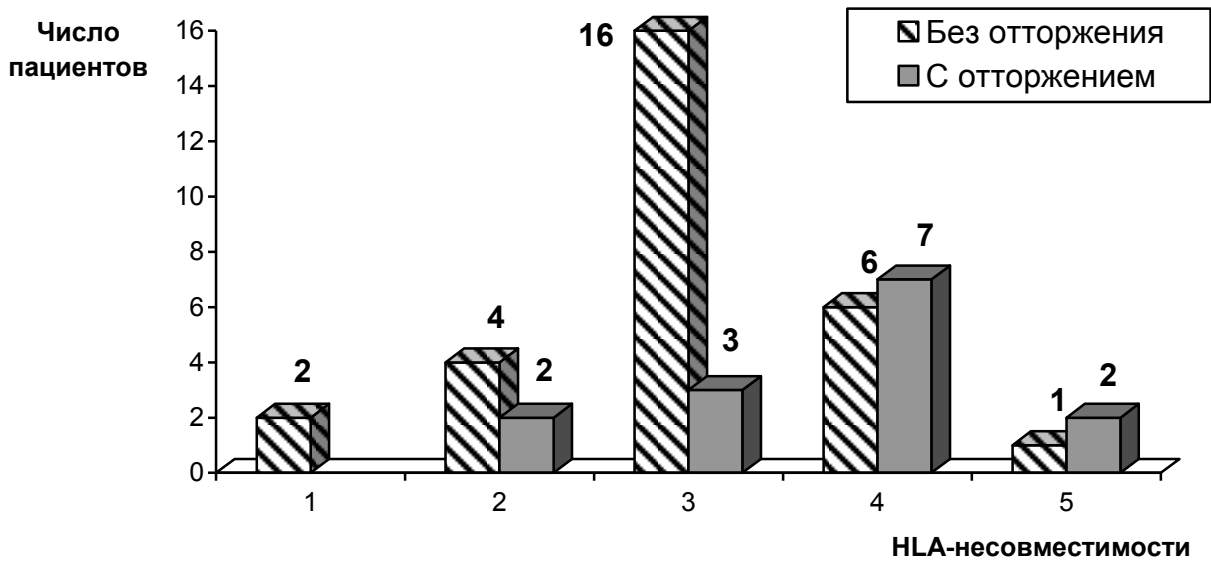


Рис. 2. Распределение реципиентов почки по несовместимости HLA-антигенов

По результатам анализа продолжительности функционирования трансплантатов в зависимости от числа несовпадений антигенов гистосовместимости в паре донор – реципиент было установлено, что выживаемость трансплантата увеличивается пропорционально степени совместимости донора и реципиента по антигенам системы HLA (рис. 3).

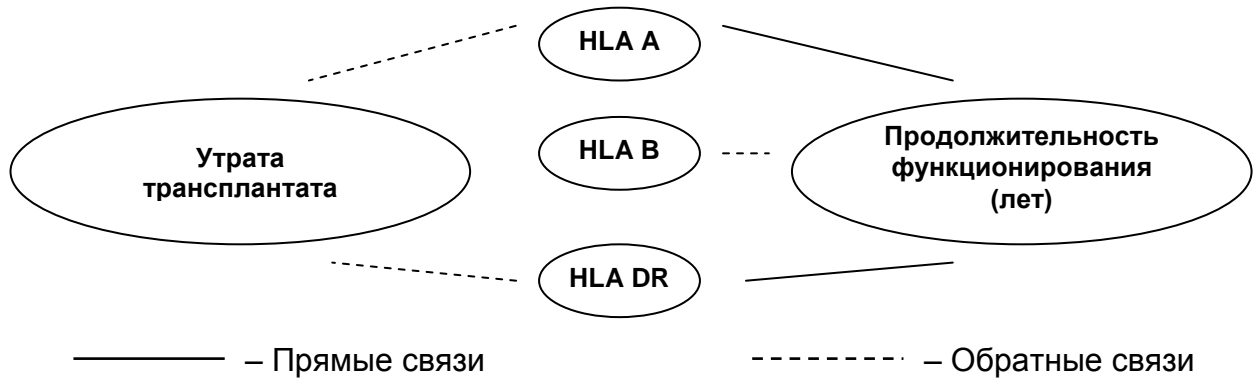


*Рис. 3.* Показатели выживаемости аллотрансплантатов в зависимости от количества несовпадений HLA-антигенов

Анализ функциональной выживаемости почки в группах больных с различной степенью совместимости HLA-антигенов показал, что наилучшие результаты были получены у реципиентов, которым удалось подобрать доноров, несовместимых по 1 антигену HLA. При этом в течение 5 лет наблюдения выживаемость трансплантата составила 100%. Выживаемость функционирования аллотрансплантата в группе пациентов с числом несовпадений по трем антигенам составила 82%; по четырем – 50% и по пяти – 33%.

По мнению большинства исследователей, наиболее благоприятным является прогноз выживаемости трансплантата при совместимости в парах доноров-реципиентов локусов HLA-B и HLA-DR (Абрамов В.Ю. и др., 2009; Томилина Н.А., 2000).

По результатам нашего исследования более высокая выживаемость выявлена в парах донор – реципиент при совпадениях по локусам HLA-A и HLA-DR. Подтверждением тому являются данные корреляционного анализа, в ходе которого были выявлены сопряженность сочетаний HLA-A и HLA-DR локусов с продолжительностью функционирования трансплантата и обратная зависимость с утратой пересаженной почки (рис. 4).



*Рис. 4.* Корреляционные взаимосвязи между HLA-локусами и результатами трансплантации почки

В последние годы в Республике Башкортостан, как и по всей Российской Федерации, остро стоит проблема нехватки донорских органов. С учетом актуальности проблемы проведена оценка выживаемости трансплантата в группах больных с различными органными донорами (родственные и кадаверные) и степенью совместимости HLA-антигенов. Впервые трансплантация от живого родственного донора произведена в ГБУЗ Детской республиканской клинической больнице г. Уфы в 2000 году. За последние 6 лет доля трансплантации от живых родственных доноров составляет 75% от общего количества выполняемых в отделении операций.

При сравнительном анализе показателей выживаемости аллотрансплантата между различными группами органного донорства было отмечено, что в группе от живых родственных доноров эффективность трансплантации намного выше – 94,1%, в то время как у реципиентов с кадаверными донорами она составила лишь 53,3% ( $p=0,004$ ) (рис. 5).

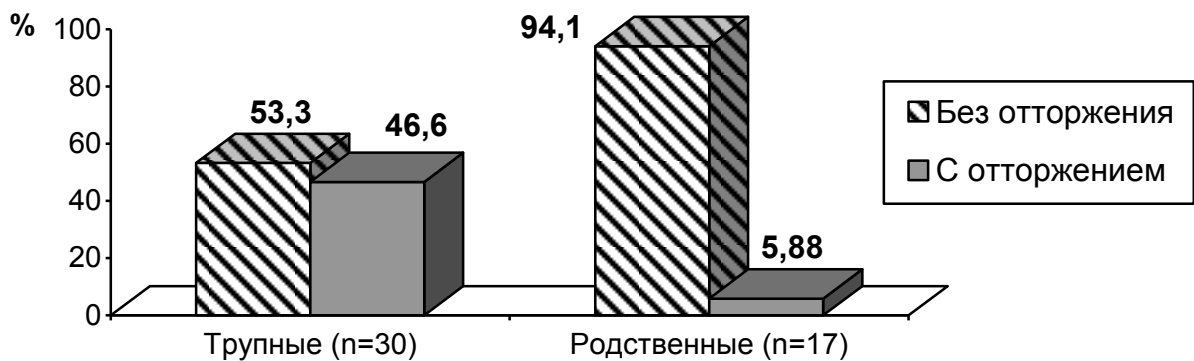


Рис. 5. Результаты трансплантации почек у детей за период наблюдения

Кумулятивная доля выживших при этом составила для родственные пересадки почки – 0,7 и для пересадки от кадаверных доноров – 0,09 на момент окончания периода наблюдения после трансплантации (рис. 6).

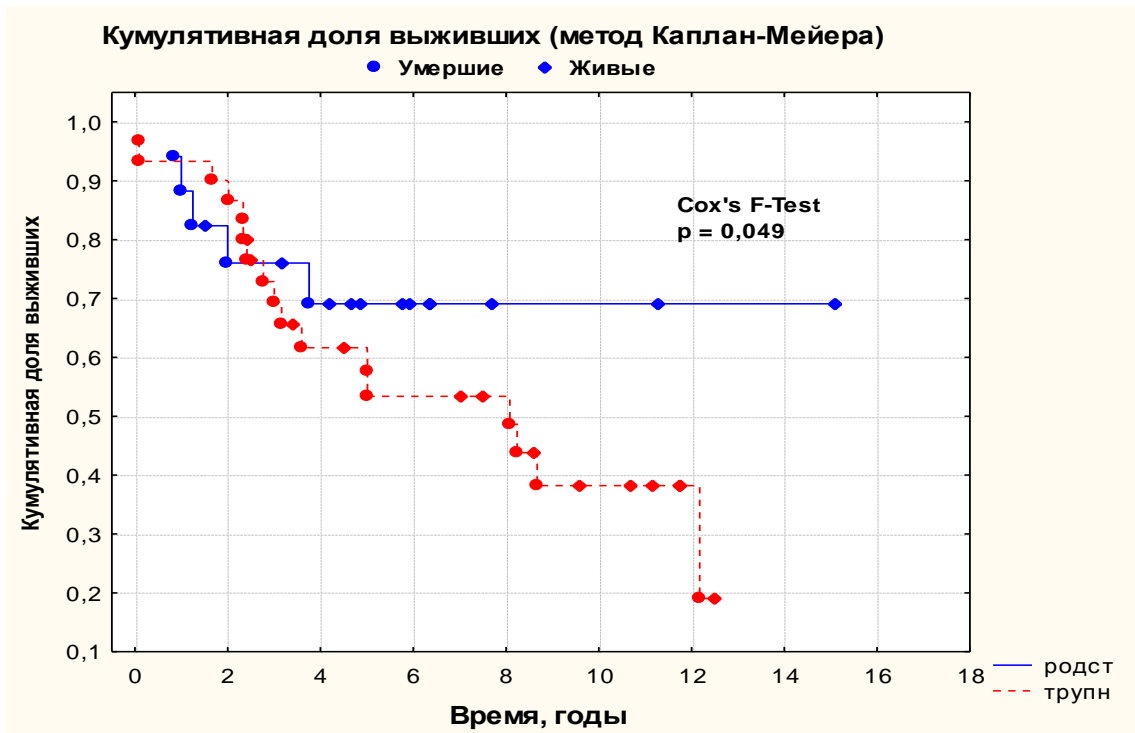


Рис. 6. Анализ выживаемости почечного трансплантата у детей в зависимости от типа донора

В последние годы улучшение результатов трансплантации почки связывают с применением современных иммуносупрессивных препаратов и со значительным прогрессом в области тканевого типирования. Использование высокоспецифичных и высокочувствительных молекулярных методов позволяет выявить аллельные различия антигенов гистосовместимости при подборе пар донор – реципиент. Как известно, частота встречаемости антигенов различна для регионов проживания и, в связи с этим, одной из задач нашей работы было выявление прогностической значимости HLA-аллелей при трансплантации почки у детей в нашем центре. В ходе исследования для характеристики ассоциаций HLA-аллелей с выживаемостью трансплантата пациенты были разделены на две группы: группа с утратой трансплантата и группа с сохранением функции

трансплантата в течение наблюдаемого периода. По результатам анализа частоты встречаемости аллелей в данных группах значимыми для первой группы были HLA A2, для второй – HLA A10, A19 (рис. 7).

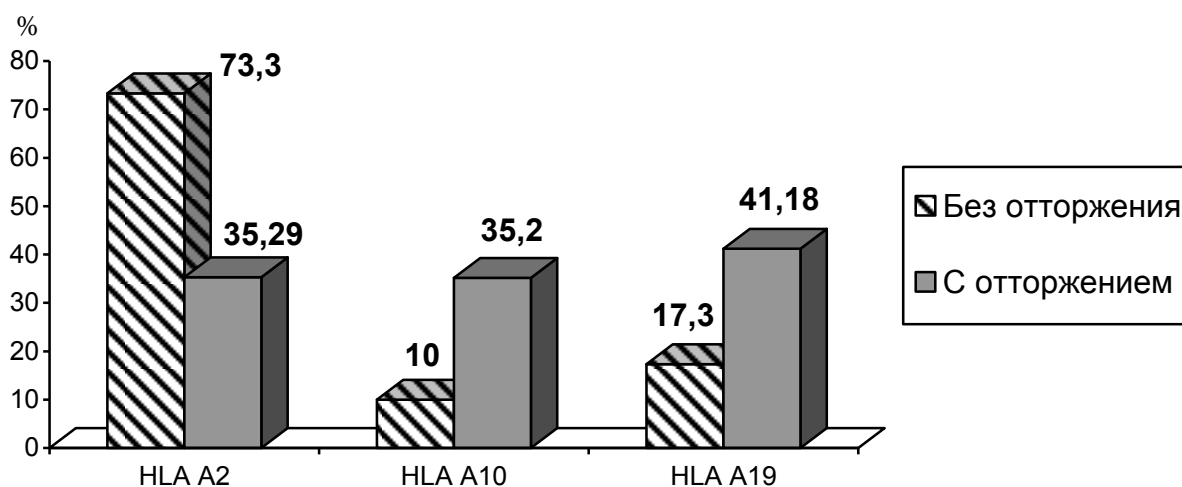


Рис. 7. Распределение HLA-аллелей среди пациентов в группах с различным исходом трансплантации

На основе корреляционного анализа случаев потери трансплантата с HLA-аллелями установлены антигены, которые встречаются только при благоприятном течении посттрансплантационного периода. Это – HLA A2; A11; B35; DR3 и сочетания антигенов, которые регистрировались в группах с потерей трансплантата – HLA A1, A10, A19, B17, DR2, DR7 (рис. 8, 9)

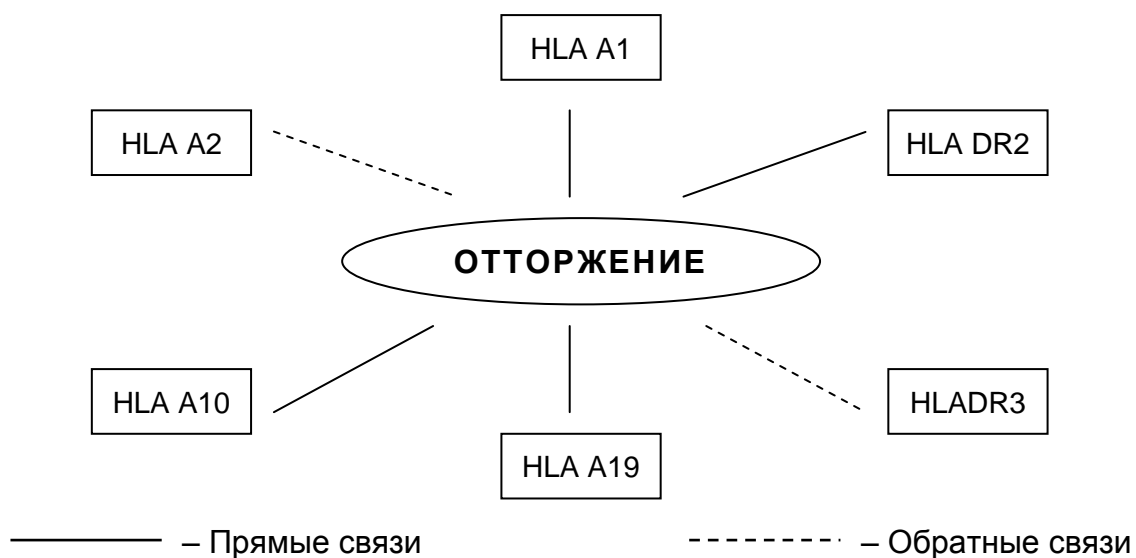


Рис. 8. Корреляционные взаимосвязи HLA-аллелей

со случаями потери трансплантата

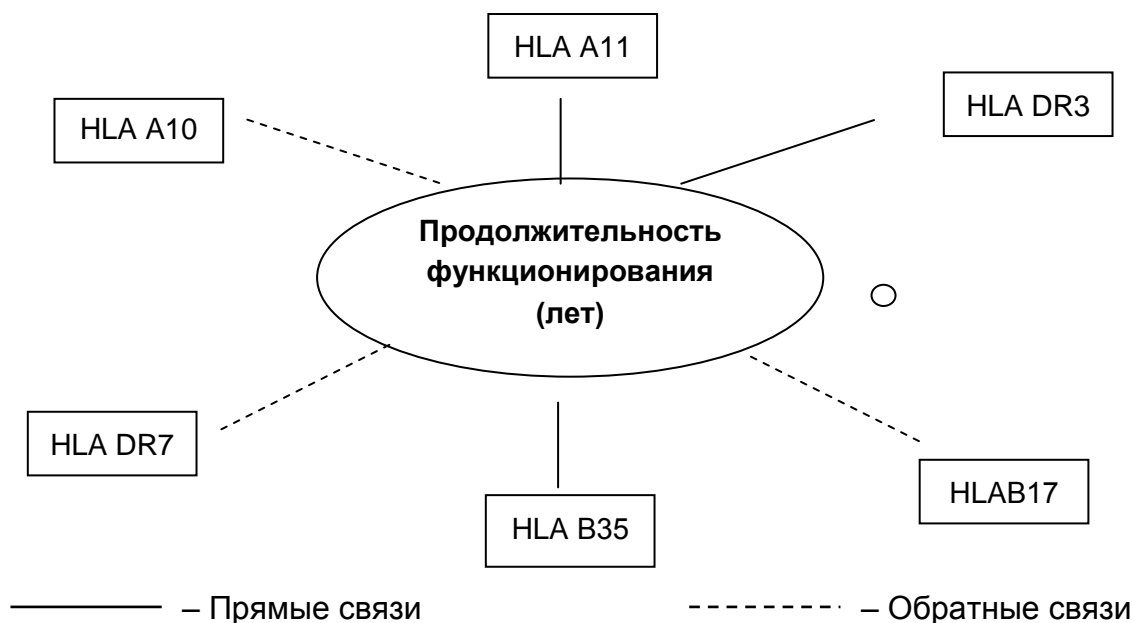


Рис. 9. Корреляционные взаимосвязи HLA-аллелей с продолжительностью функции трансплантата

Одной из важнейших задач обследования реципиентов до пересадки почки является оценка иммунной реактивности для прогнозирования силы иммунного ответа на трансплантат и возможности планирования уровня иммуносупрессивной терапии (Готье С.В., Цирульникова О.М., 2009).

Для решения этой задачи было проведено иммунологическое обследование реципиентов до аллотрансплантации почки, основную группу которых составляли больные в терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Комплексное лечение, направленное на поддержание жизни пациента в ожидании трансплантации и оптимизацию его физического состояния к моменту выполнения операции, включало базовую гормональную терапию.

По результатам сравнительного анализа иммунологических показателей основной группы с показателями практически здоровых детей (Кальметьева Л.Р., 2003) установлены особенности иммунологической реактивности в виде недостаточности Т-клеточного звена системы иммунитета ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ), естественных киллерных клеток, В-лимфопении (см. таблицу).

**Иммунологические показатели реципиентов до пересадки почки**

Показатели	Реципиенты до пересадки почки (n=47), Ме	Показатели нормы, Ме
Лейкоциты, тыс.	5,00 (4,40–6,00)	5,80 (5,30–6,60)
CD 3, <sup>+</sup> %	51,00 (42,50–57,50)	62,00 (58,00–67,00)
CD 4 <sup>+</sup> , %.	31,50 (25,00–34,50)	38,00 (33,00–39,00)
CD 8 <sup>+</sup> , %	30,00 (25,00–33,00)	37,00 (31,00–41,00)
CD 16 <sup>+</sup> , %	9,00 (8,00–11,00)	22,00 (18,00–28,00)
CD 25 <sup>+</sup> , %	3,00 (1,00–5,00)	17,00 (15,00–20,00)
CD 20 <sup>+</sup> , %	8,00 (7,00–8,00)	15,00 (12,00–17,00)
HLA DR, %	12,00 (9,00–18,00)	9,00 (7,00–12,00)
IgA, г/л	0,98 (0,58–1,82)	0,86 (0,75–1,09)
IgM, г/л	0,85 (0,68–1,40)	0,91 (0,70–1,44)
IgG, г/л	8,60 (5,60–11,20)	10,00 (9,00–12,50)
ЦИК, у. е.	36,50 (29,00–45,00)	31,00 (25,00–35,00)

Снижение уровня индукторных Т-лимфоцитов CD4<sup>+</sup> сопровождалось угнетением экспрессии маркера активации CD25<sup>+</sup>. Наряду с подавлением клеточных механизмов иммунной защиты отмечались дисиммуноглобулинемия и достоверное по сравнению с группой контроля превышение уровня циркулирующих иммунных комплексов крови.

В ходе исследования был проведен ретроспективный анализ состояния иммунной системы пациентов в различные периоды после аллотрансплантации почки на фоне иммуносупрессивной и симптоматической терапии

Результаты исследования в раннем послеоперационном периоде характеризовались более глубоким, чем до трансплантации, подавлением всех звеньев системы иммунитета, что является следствием интенсивной иммуносу-



прессивной терапии и способствует нормальному функционированию трансплантата.

В более поздний период, а именно от трех до четырех лет после операции, состояние иммунологической реактивности на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии характеризовалось: повышением количества лейкоцитов крови, уровня циркулирующих иммунных комплексов, уровня иммуноглобулинов классов М и G, процентного содержания популяции Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ), уровня естественных киллерных клеток ( $CD16^+$ ), содержания клеток с маркерами активации ( $CD25^+$ ), снижением числа HLA-DR-позитивных лимфоцитов по мере увеличения срока после аллотрансплантации (рис. 10).

При анализе результатов потерь трансплата установлено, что наибольшее количество пересаженных органов было утрачено в период от трех до четырех лет (рис. 11).

В связи с этим можно сделать заключение о том, что период от трех до четырех лет после аллотрансплантации почки у детей является критическим и сопровождается увеличением числа потерь трансплантата и активацией клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Таким образом, на основании многолетнего опыта работы отделения детской трансплантации почки в Республике Башкортостан определены оптимальные аспекты селекции пар донор – реципиент по локусам и аллелям HLA-антигенов и прогностические факторы, наличие которых является основанием для своевременной диагностики и проведения профилактики кризов отторжения и потери трансплантата.

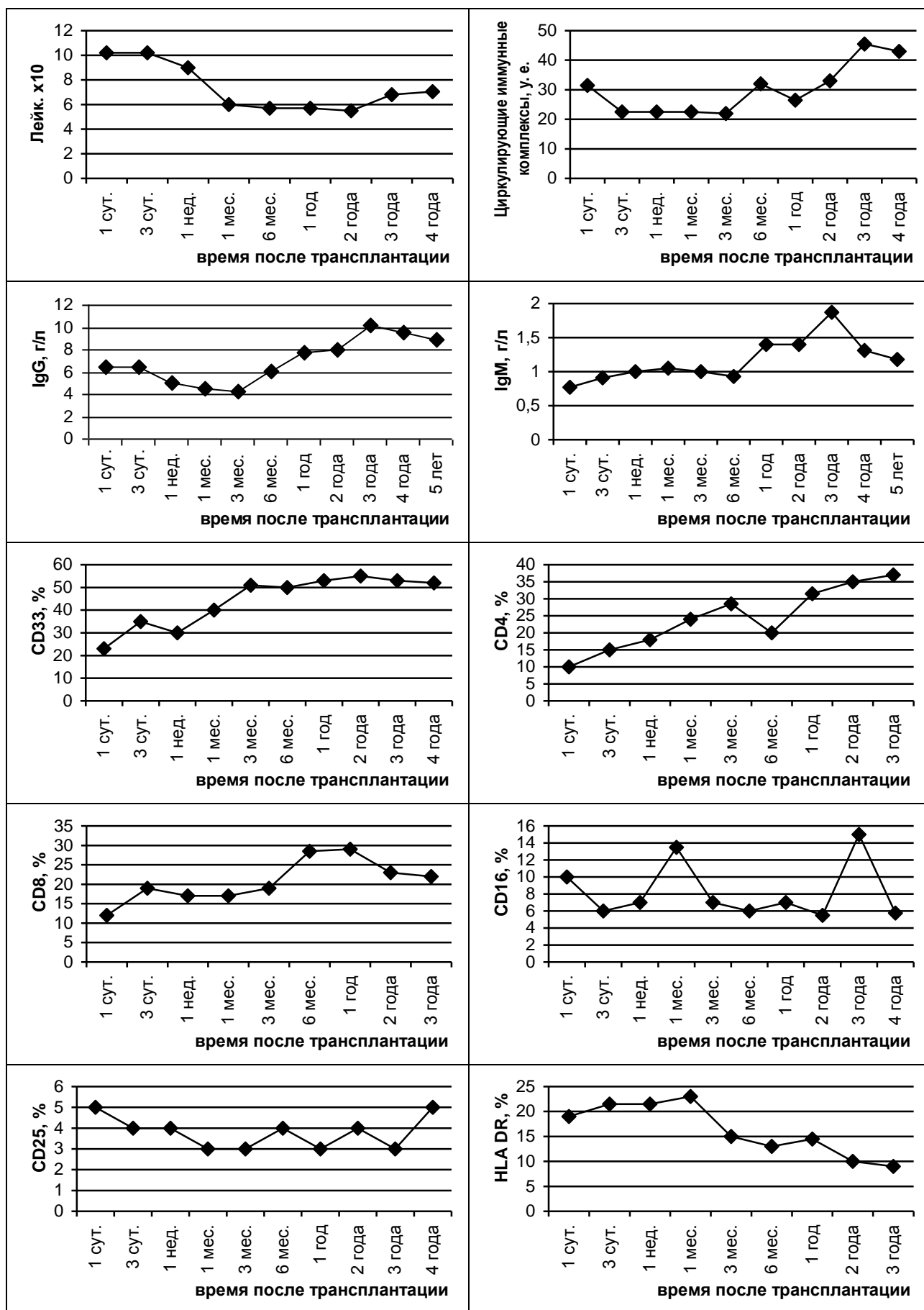


Рис. 10. Динамика показателей иммунологического мониторинга у детей после трансплантации почки

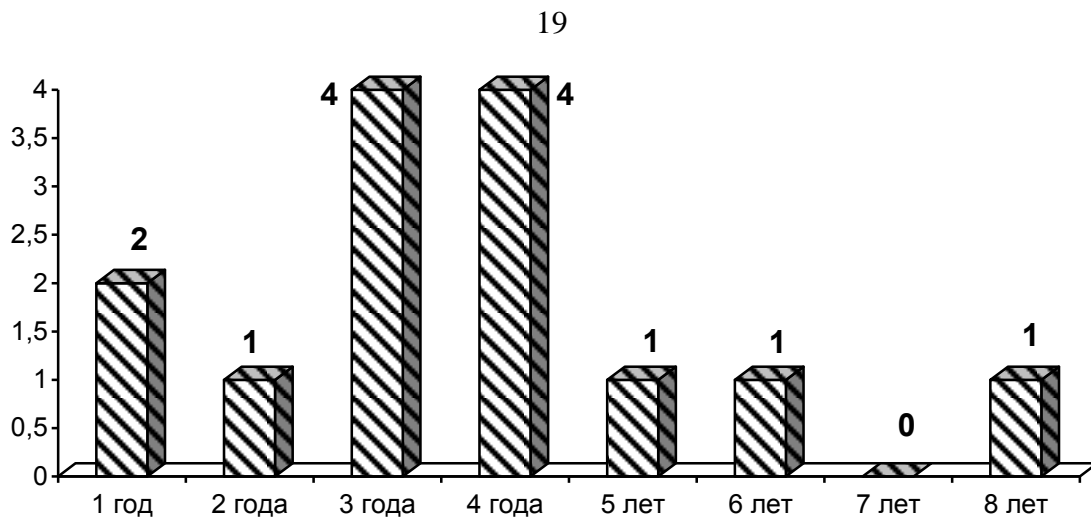


Рис. 11. Количество отторжений транспланта за период наблюдения

## ВЫВОДЫ

1. Установлено влияние на выживаемость трансплантата числа совпадений по HLA-антигенам донора и реципиента: при несовпадении по 1–3 антигенам потеря трансплантата регистрируется в 4,2%, при несовпадении по 4 и более антигенам – в 25% случаев. Продолжительность функционирования почечного трансплантата возрастает при наличии совпадений в парах донор – реципиент по HLA-A- и HLA-DR- локусам.

2. Эффективность выживаемости трансплантатов у детей от родственных доноров составила 94,1% от кадаверных доноров – 53,3%.

3. Благоприятное течение посттрансплантационного периода установлено при наличии HLA-аллелей A2, A11, B35, DR3. Развитие криза отторжения с последующей потерей трансплантата связано с HLA аллелями A1, A10, A19, B17, DR2, DR7.

4. Показатели иммунологического мониторинга у детей в посттрансплантационном периоде от 3 до 4 лет характеризуются повышением уровня лейкоцитов крови, Т-лимфоцитов и их субпопуляции ( $CD4^+$ ,  $CD3^+$ ,  $CD8^+$ ), естественных киллерных клеток ( $CD16^+$ ), клеток с маркерами активации ( $CD25^+$ ), уровня иммуноглобулинов классов M и G, циркулирующих иммунных комплексов, снижением уровня HLA DR-позитивных лимфоцитов в крови.

5. В отдаленном посттрансплантационном периоде третий и четвертый годы являются критическими, что подтверждается увеличением числа потерь трансплантата, а по данным мониторинга – повышением иммунологической реактивности.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Наличие у реципиента HLA-антигенов A1, A10, A19, B17, DR2, DR7 и совпадение менее 3 антигенов HLA в паре донор-реципиент следует рассматривать как факторы риска высокой вероятности отторжения трансплантата.

2. Для своевременного выявления изменений в системе иммунитета у детей на фоне иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки необходимо проведение иммунологического мониторинга в раннем и отдаленном посттрансплантационном периоде.

### **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**

1. Усманова, И.З. Иммунологическое обеспечение трансплантации почки / И.З. Усманова, З.М. Еlicheва // Материалы научно-практической конференции, посвященной 25-летию РДКБ. – Уфа, 1997. – С. 225–226.

2. Иммуногенетические маркеры врожденных пороков развития / Р.З. Ахметшин, Р.А. Байбурун, С.А. Коновалов, И.З. Усманова, З.М. Еlicheва // Материалы Всероссийского симпозиума детских хирургов-урологов. – Казань, 1998. – С. 58

3. Распределение антигенов HLA-системы у здоровых лиц, жителей Башкортостана / Р.М. Файзуллина, Т.Б. Хайретдинова, Р.Г. Галимова, И.З. Усманова, З.М. Еlicheва // Материалы конференции, посвященной 20-летию ЦНИЛ БГМУ. – Уфа, 1999. – С. 92–93.

4. Первый результат применения HLA-DNA-типирования методом ПЦР в практике РДКБ / З.М. Еlicheва, И.З. Усманова, С.Н. Куликова // Материалы научно-практической конференции, посвященной 30-летию РДКБ. – Уфа, 2002. – С. 74–75.

5. Опыт работы лаборатории гемодиализа и трансплантации органов РДКБ / З.М. Еlicheва, И.З. Усманова, С.Н. Куликова // Материалы научно-практической конференции, посвященной 30-летию РДКБ. – Уфа, 2002. – С. 72–73.

6. HLA-типирование в диагностике и прогнозировании патологических состояний у детей: методическое пособие для врачей / Л.Р. Кальметьева, З.М. Еlicheва, И.З. Усманова, С.Н. Куликова, Г.М. Галиева, Р.З. Ахметшин. – Уфа, 2003. – 37 с.

**7. Вопросы организации работы отделения пересадки почки в Республиканской детской клинической больнице Республики Башкортостан / Р.Ш. Хасанов, А.А. Гумеров, Р.З. Ахметшин, Ш.С. Смаков, З.М. Еlicheва, И.З. Усманова, А.Р. Латыпова, Р.А. Байбуурин // Детская больница. – 2005. – № 4. – С. 46–47.**

8. Результаты применения HLA-DNA-типирования методом PCR-SSP в практике лаборатории гемодиализа и трансплантации органов РДКБ / З.М. Еlicheва, И.З. Усманова, С.Н. Куликова // Материалы республиканской научно-практической конференции, посвященной 10-летию пересадки почки в РБ. – Уфа, 2006. – С. 22–24.

9. Сравнительный анализ серологического и молекулярно-генетического метода HLA-типирования / З.М. Еlicheва, И.З. Усманова, С.Н. Куликова // Вестник гематологии. – 2009. – № 4. – С. 29–30.

10. Иммуногенетические особенности хронической почечной недостаточности у детей / С.Н. Куликова, И.З. Усманова, З.М. Еlicheва // Материалы конгресса детских врачей Союзного государства. – М., 2011. – С. 168–169.

**11. Усманова, И.З. Значение совместимости HLA-антигенов при трансплантации почек у детей в Республике Башкортостан / И.З. Усманова, З.М. Еlicheва, С.Н. Куликова // Медицинская иммунология. – 2011. – № 4–5: Материалы XIV Всероссийского научного форума с международным участием. – С. 490–491.**

12. Иммуногенетические аспекты трансплантации почки у детей Республики Башкортостан / И.З. Усманова, З.М. Еlicheва, С.Н. Куликова, Ш.С. Сма-

ков, А.Р. Латыпова // Материалы II съезда детских урологов-андрологов. – М., 2011. – С. 84–88.

**13. Усманова, И.З. Значение совместимости HLA-антигенов при трансплантации почек у детей в Республике Башкортостан / И.З. Усманова, З.М. Еlicheва, С.Н. Куликова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 2. – С. 119.**

14. Усманова, И.З. Иммуногенетические особенности трансплантации почки у детей в Республике Башкортостан / И.З. Усманова, З.М. Еlicheва, С.Н. Куликова // Материалы конгресса детских врачей Союзного государства. – М., 2011. – С. 168–169.

15. Трансплантация почки у детей в Республике Башкортостан. Влияние HLA-совместимости и органного донорства на результаты выживаемости почечного трансплантата / И.З. Усманова, З.М. Еlicheва, С.Н. Куликова, Ш.С. Смаков, А.Р. Латыпова // Здоровоохранение и социальное развитие Башкортостана. – 2011. – № 3. – С. 206–208.

16. Куликова, С.Н. Распределение генов HLA A-, B-, DR1-локусов у детей с хронической почечной недостаточностью / С.Н. Куликова, И.З. Усманова, З.М. Еlicheва // Здоровоохранение и социальное развитие Башкортостана. – 2011. – № 3. – С. 151.

**Усманова Ирина Закиевна**

**ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ У ДЕТЕЙ  
В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Издательская лицензия № 06788 от 01.11.2001 г.

ООО «Издательство «Здравоохранение Башкортостана»

450000, РБ, г. Уфа, а/я 1293, тел. (347) 250-81-20, тел./факс (347) 250-13-82.

Подписано в печать 17.04.2012 г.

Формат 60×84/16. Гарнитура Times New Roman.

Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе.

Усл. печ. л. 1,4. Уч.-изд. л. 1,5.

Тираж 100. Заказ № 697.

