

## СТАТЬЯ

УДК 616.61-089.84-06:576.8

**РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ВОЗНИКНОВЕНИИ  
ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ****Кабанова С.Н., Ануфриева Е.И., Макеева А.В., Болотских В.И.***ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»,  
Воронеж, e-mail: kabanovasvetlana606@gmail.com*

В настоящее время трансплантология активно развивается, прослеживается тенденция к росту количества проводимых операций. Несмотря на большой процент выживаемости пациентов в течение одного года жизни, большое влияние на функционирование трансплантата оказывает развитие осложнений в отдаленном послеоперационном периоде. На фоне приема иммуносупрессивных препаратов действие клеток иммунной системы подавляется, что должно замедлять отторжение трансплантата с одной стороны, но при этом снижается резистентность организма к инфекциям и появляется предрасположенность к развитию онкологических процессов, что с другой стороны приводит к стимулированию реакций отторжения. Целью данной статьи является изучение механизмов отторжения трансплантата для возможного его предупреждения и лечения. Патогенез клеточно-опосредованного отторжения заключается в активации адаптивной иммунной системы за счет формирования Т-клеток памяти, которая приведет к снижению толерантности организма реципиента к аллотрансплантату и ухудшению его функционирования. Механизм гуморального отторжения основан на синтезе донор-специфичных антител, которые активируя систему комплемента, запускают воспалительные процессы, приводящие к интерстициальному фиброзу и атрофии канальцев. Данная статья будет полезна студентам медицинских вузов, молодым специалистам, а также опытным врачам для полного понимания этио-патогенетических особенностей развития отторжения почечного трансплантата.

**Ключевые слова:** аллотрансплантация почки, осложнение, отторжение, Т-лимфоциты, В-лимфоциты**THE ROLE OF THE IMMUNE SYSTEM IN THE OCCURRENCE  
OF COMPLICATIONS AFTER KIDNEY ALLOTRANSPLANTATION****Kabanova S.N., Anufrieva E.I., Makeeva A.V., Bolotskikh V.I.***Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,  
Voronezh, e-mail: kabanovasvetlana606@gmail.com*

Currently, transplantation is actively developing, there is a tendency to increase the number of operations performed. Despite the high percentage of patient survival during one year of life, the development of complications in the long-term postoperative period has a great impact on the functioning of the transplant. Against the background of taking immunosuppressive drugs, the action of cells of the immune system is suppressed, which should slow down the rejection of the transplant on the one hand. But at the same time, the body's resistance to infections decreases and a predisposition to the development of oncological processes appears, which on the other hand leads to stimulation of rejection reactions. This article is devoted to the study of the mechanisms of graft rejection, with a view to its possible prevention and treatment. The pathogenesis of cell-mediated rejection consists in the activation of the adaptive immune system due to the formation of memory T cells, which will lead to a decrease in the recipient's body's tolerance to the allograft and deterioration of its functioning. The mechanism of humoral rejection is based on the synthesis of donor-specific antibodies, which, by activating the complement system, trigger inflammatory processes leading to interstitial fibrosis and tubular atrophy. This article will be useful for students of medical universities, young specialists, as well as experienced doctors to fully understand the etio-pathogenetic features of the development of kidney transplant rejection.

**Keywords:** allotransplantation kidney, complication, rejection, T-lymphocytes, B-lymphocytes**Введение**

В настоящее время трансплантология является одной из наиболее перспективных отраслей медицины, позволяющей добиваться успехов в лечении многих заболеваний. Эта область медицины постоянно развивается благодаря достижениям как в медицинской, так и в хирургической сферах. Одними из наиболее часто трансплантируемых

органов являются почки. Трансплантация почки (ТП) – лучший способ лечения терминальной стадии почечной недостаточности. По данным регистра Российского трансплантологического общества в 2023 г. в России было выполнено 3057 трансплантаций органов (рис. 1) [1]. По сравнению с 2018 годом количество трансплантаций выросло на 25% [2].



Рис. 1. Количество трансплантируемых органов за 2023 год

В настоящее время выживаемость людей, которые перенесли пересадку почки, спустя год после операции составляет около 96%. Однако развитие осложнений существенно влияет на функционирование пересаженного органа и качество жизни реципиентов. По частоте возникновения осложнений ведущим является отторжение почечного трансплантата. Несмотря на то, что на рынке появляются новые модифицированные иммуносупрессивные препараты, вероятность возникновения осложнений после трансплантации, которые проявляются в отдаленном периоде остается высокой [3]. На фоне приема препаратов, подавляющих иммунитет зачастую присоединяются различные инфекции. Грамотрицательная флора несколько преобладает над грамположительной. При этом чаще всего обнаруживаются на бактериологическом посеве *Enterococcus spp* и *E. coli* [4].

В 2018 году Zhang J. и соавт. показали, что по прошествии шести месяцев после трансплантации в отношении инфекционных заболеваний пациенты делятся на три категории. В первой группе пациенты переводятся на длительную иммуносупрессивную терапию с минимальными дозами при хорошей функции аллотрансплантата. Во второй группе пациенты имеют хронические или прогрессирующие инфекции. Особую роль отводят иммуномодулирующим вирусам, например, цитомегаловирус, HCV,

HBV, вирус Эпштейна-Барра. Они способствуют нарушению экспрессии медиаторов воспаления, что приводит к сенсibilизации организма к оппортунистическим инфекциям [5]. Среди пациентов третьей группы необходимо введение иммуносупрессоров в прежних высоких дозах, так как у них возникают повторяющиеся кризы отторжения (хроническое отторжение) – это приводит к хронизации вирусных инфекций.

Развитие онкологических заболеваний характерно примерно для 5% случаев и вероятность их возникновения пропорциональна дозе препаратов, угнетающих иммунитет, а также длительности их применения [6].

Несмотря на то, что достижения в области иммуносупрессивных препаратов и протоколов лечения значительно снизили частоту и серьезность отторжения, на исход трансплантации почки по-прежнему существенно влияет развитие хронического клеточного или гуморального отторжения.

**Целью данного исследования** является изучение механизмов, лежащих в основе отторжения для минимизации вероятности возникновения осложнений и возможности их предупреждения.

#### Материалы и методы исследования

По данной теме был проведен анализ обзорной литературы, в том числе из баз данных Web of Science, PubMed, eLibrary.

### Результаты исследования и их обсуждение

ТП представляет собой хирургическую операцию, которая состоит в пересадке почки от донора реципиенту. Такой вид оперативного вмешательства используется в качестве метода заместительной терапии при терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) [2,7]. Сейчас ТП считается «золотым стандартом» в лечении пациентов с ХБП [8, 9]. Необходимо упомянуть, что ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>, курение, артериальная гипертензия, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, болезнь Бехтерева, ревматоидный артрит могут повышать риск отторжения и обеспечивать замедление функции трансплантата [10, 11]. Реакция отторжения пересаженных тканей или органов обычно возникает на 7-10-е сутки. При этом время, в течение которого трансплантат не будет вызывать этой реакции, зависит от его типа. Самым оптимальным будет являться ауто трансплантат (в этом случае донор и реципиент – один человек) и изотрансплантат (донор будет являться близнецом реципиента). Реакция отторжения при пересадке аллотрансплантата (донор и реципиент отличаются генетически и иммунологически) и ксенотрансплантата (донор и реципиент принадлежат к разным биологическим видам) будет протекать значительно быстрее [8]. По отношению к трансплантации почки применяется только изо- и аллотрансплантация. Но даже тщательный подбор донора органа не исключает вероятность возникновения осложнений.

Все осложнения, возникающие после трансплантации органа, можно разделить на 2 группы (хирургические и нехирургические). Среди хирургических осложнений выделяют сосудистые, урологические и раневые [12-14]. Зачастую причинами их развития служат ошибки в действиях врача или исходно сниженная резистентность организма к инфекциям. Основные нехирургические осложнения связаны с иммунологической реакцией и ведут к отторжению трансплантата, а из-за применения иммуносупрессивных препаратов резко возрастает количество инфекционных осложнений и возникают предпосылки для развития онкологических процессов [15].

Существуют два эффекторных механизма развития реакций отторжения. Первый будет носить название «хозяин против трансплантата». В этом случае, если организм способен реализовать иммунный ответ, то он распознает чужеродные антигены и приводит к отторжению трансплантата. Второй механизм будет работать, если у па-

циента имеются дефекты иммунной системы. Тогда пересаженные лимфоциты будут обеспечивать реакцию, заключающуюся в распознавании антигенов тканей реципиента. Чаще встречается первый механизм, в результате которого будут повреждаться клетки трансплантата [16, 17]. Также можно выделить врожденный и адаптивный иммунитет в качестве форм иммунного ответа на чужеродные патогены. Их различие состоит в том, что в формировании врожденного иммунитета принимают участие НК-киллеры, макрофаги, нейтрофилы, цитокины и система комплимента, которые обеспечивают неспецифический иммунитет и не формируют долговременную память об антигене [18]. В- и Т-лимфоциты участвуют в основном в развитии адаптивного иммунитета, при формировании которого организм запоминает и распознает антигены. Это приводит к возникновению устойчивых иммунных реакций при повторном воздействии одних и тех же антигенов.

На данный момент принято считать, что при появлении аллоантигена появляется основная клетка, свидетельствующая о развивающемся иммунном ответе – зрелый девственный CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцит. Она будет взаимодействовать с иммунокомпетентными клетками (в том числе антигенпрезентирующими) и запускать цепочку клеточных и гуморальных реакций, которые и будут приводить к отторжению трансплантата. Антигенпрезентирующие клетки распознают аллоантигены и включают их в молекулу главного комплекса гистосовместимости. В-лимфоциты так же могут поглощать, а затем передавать связанные с иммуноглобулинами антигены Т-лимфоцитам через главный комплекс гистосовместимости. Это запускает клеточную пролиферацию и образование клонов CD4<sup>+</sup> Т-клеток, т.е. активацию Т-лимфоцитов. Затем под влиянием IL-2, IL-7 и IL-15 и других цитокинов CD4<sup>+</sup> лимфоциты будут дифференцироваться на две субпопуляции – Т-хелперов первого (Th1) и второго типов (Th2). Th1 будут обеспечивать развитие клеточного иммунного ответа, а Th2- гуморального [19].

Клеточно-опосредованное отторжение играет большую роль в реакциях острого отторжения. Основным механизмом заключается в усилении адаптивной иммунной системы из-за увеличения площади повреждения эпителиальных клеток. Из-за формирования иммунологической памяти будет снижаться толерантность организма реципиента к аллотрансплантату и, как следствие, ухудшаться качество функционирования трансплантата [20]. Выделяют два пути формирования иммуноло-

гической памяти: сенсбилизация реципиента после гемотрансфузий, беременностей и трансплантаций и процесс, запускаемый лимфопенией для восстановления популяции Т-лимфоцитов (гомеостатическая пролиферация). После ограничения процесса снижения количества белых кровяных клеток с помощью химиотерапии будет происходить восстановление аллореактивных девственных Т-клеток и Т-клеток памяти – популяции иммунокомпетентных клеток [21]. Отличительная черта Т-клеток памяти в том, что для их активации не нужен будет второй со-стимулирующий сигнал. Внутри группы этих клеток выделяют две субпопуляции: центральные и эффекторные. Первые локализуются в слизистых оболочках и периферических лимфатических узлах. В отличие от эффекторных, центральная субпопуляция Т-клеток памяти синтезирует цитокины в очень малых количествах, но поддерживает состояние иммунологической памяти за счет высокой способности к пролиферации.

Эффекторные Т-клетки образуют на своей поверхности хемокиновые рецепторы, с помощью которых клетки поступают в ткани, где происходит реализация их функций [22]. Кроме того, выделяют еще один тип Т-лимфоцитов – регуляторные

Т-клетки. Они способствуют возникновению иммунной толерантности, а также поддерживают ее, что играют решающую роль в аутоиммунитете и трансплантации [23].

Несмотря на то, что Т-клетки являются частью адаптивной иммунной системы, врожденная иммунная система за счет индукции воспалительных реакций, выработки веществ, которые направляют миграцию клеток помогают в осуществлении контакта Т-хелперов с антигеном. Так проявляется тесная взаимосвязь между двумя иммунными системами.

Реакции гуморального иммунитета больше характерны для хронического антитело-опосредованного отторжения почечного трансплантата. Оно является основной причиной потери трансплантата на поздней стадии. Активация В-лимфоцитов во многом схожа с активацией Т-лимфоцитов, но их процесс дифференцировки сопровождается перестройкой сегментов иммуноглобулинов. Внешние факторы, такие как интерлейкины и поверхностные белки будут способствовать эволюции В-клеток от про-В-клеток до незрелых В-клеток, которые мигрируют в лимфатические узлы и селезенку для дальнейшего созревания в плазматические клетки, продуцирующие антитела.

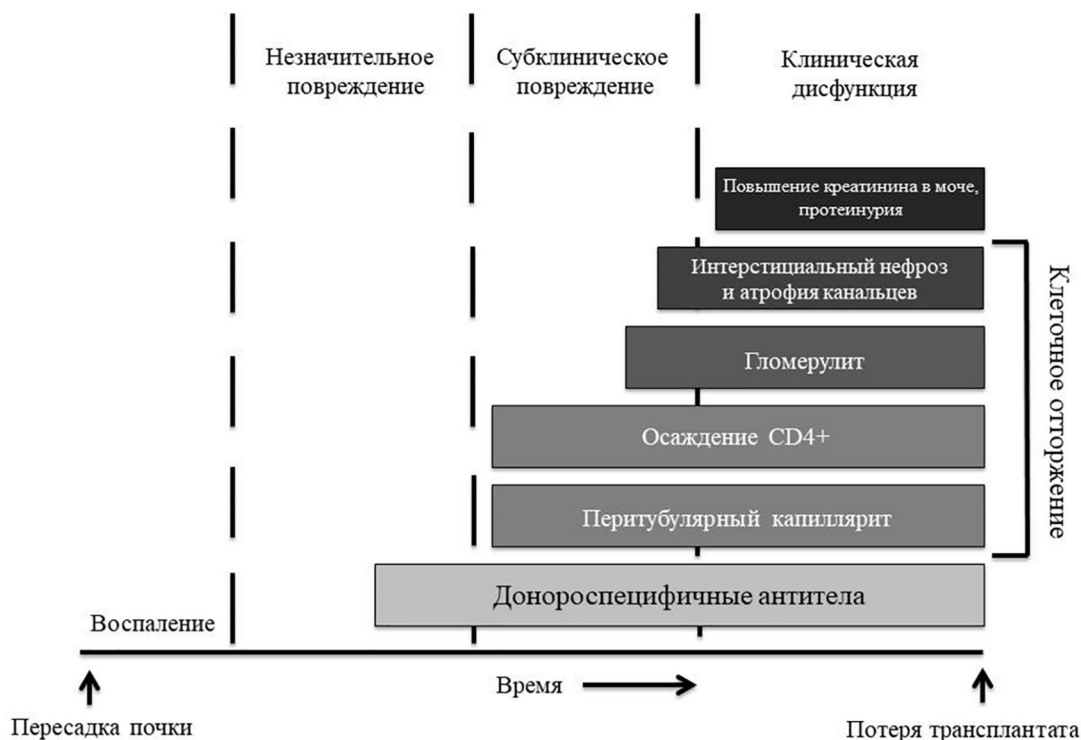


Рис. 2. Антитело-опосредованное отторжение трансплантата (Hajime Sasaki, Tatsu Tanabe, Takahiro Tsuji, Kiyohiko Hotta. Mechanism and treatment for chronic antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients. 2023)

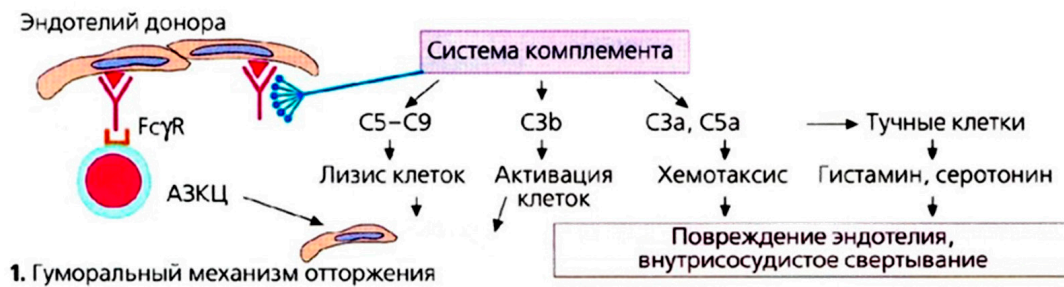


Рис. 3. Роль системы комплемента в гуморальном механизме отторжения трансплантата

Сначала девственный В-лимфоцит взаимодействует с антигеном, который связан с рецептором В-клетки. Это приводит к активации процессинга антигена и его презентации на главный комплекс гистосовместимости. После этого Т-хелперы запускают дифференцировку В-лимфоцитов либо в плазматические клетки, продуцирующие низкоаффинные антиген-специфические антитела, либо в В-клетки памяти. Донор-специфические антитела (ДСА) являются основной причиной антитело-опосредованного отторжения (рис. 2).

Для образования ДСА необходимо развитие воспалительного процесса, например, появление инфекционного агента в тканях трансплантата. Это приведет к повышению экспрессии антигенов гистосовместимости на эндотелии сосудов, что поспособствует дифференцировке В-клеток в плазматические клетки на фоне ускорения их аллогенного ответа. Следующей стадией будет синтез плазматическими клетками ДСА. Пока ДСА не провзаимодействует с эндотелием сосудов, повреждая его с помощью активации комплемента (рис. 3), патология будет клинически не выражена. Воспалительные процессы в микрососудистом русле, например васкулиты, перитубулярные капилляриты, приведут к развитию интерстициального фиброза и атрофии канальцев за счет прогрессирующего нарастания соединительной ткани. Эти процессы в конечном итоге будут ухудшать функцию трансплантата.

Трансплантация является наиболее оптимальным методом почечно-заместительной терапии при ХБП. Однако ввиду генотипических различий между донором и реципиентом возможно развитие реакции отторжения и дисфункции трансплантата, что может привести к возникновению гломерулита, перитубулярного капиллярита, васкулита, трансплантационной гломерулопатии, интерстициального фиброза и атрофии канальцев. Неблагоприятный исход этих патологий будет заключаться в заме-

щении функциональной ткани соединительной и развитию склероза. Характер течения осложнений зависит от объема, длительности иммуносупрессивной терапии, которая увеличивает риск онкоосложнений, устойчивости организма к инфекционным агентам.

### Заключение

Таким образом, проведя анализ научной литературы по теме исследования, можно выявить необходимость дальнейшего совершенствования фармакологических препаратов, влияющих на иммунитет. Также важно уделять внимание появлению инфекций у больных с определенными факторами риска, что возможно позволит улучшить результаты аллотрансплантации почек.

### Список литературы

1. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2023 году. XVI сообщение регистра Российского трансплантологического общества // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2024. № 26(3). С. 8-31.
2. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020. № 22(2). С. 8-34.
3. Chancharoenthana W., Traitanon O., Leelahavanichkul A., Tasanarong A. Molecular immune monitoring in kidney transplant rejection: a state-of-the-art review // Front Immunol. 2023. Vol. 14. No. 1. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1206929.
4. Agrawal A., Ison M.G., Danziger-Isakov L. Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation // Clin J Am Soc Nephrol. 2022. Vol. 17. No. 2. P. 286-295. DOI: 10.2215/CJN.15971020.
5. Zhang J., Qiu J., Chen G.D., Wang Ch., Wang Ch., Yu Sh., Chen L.Z. Etiological analysis of graft dysfunction following living kidney transplantation: a report of 366 biopsies. Ren Fail. 2018. Vol. 40. No. 1. P. 219-225. DOI: 10.1080/0886022X.2018.1455592.
6. Земко В.Ю., Окулич В.К., Дзядзько А.М. Значимость сыровоточного лизоцима в прогнозировании бактериальных осложнений у пациентов после трансплантации почки // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2022. № 3. С. 83-89.
7. Price I.N., Wood A.F. Chronic kidney disease and renal replacement therapy: an overview for the advanced clinical practitioner // Br J Nurs. 2022. Vol. 31. No. 3. P. 124-134. DOI: 10.12968/bjon.2022.31.3.124.

8. Данович М.Г. Трансплантация почки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 848 с.
9. Khadjibaev F., Sharipova V., Sultanov P., Anvarov K., Ergashev D., Ruzibakieva M. The First Successful Kidney Transplant to a Child With Abnormality of Urinary Tract in Uzbekistan: Case Report // *Exp Clin Transplant*. 2020. Vol. 18. No. 1. P. 44-46. DOI: 10.6002/ect.TOND-TDTD2019.O22.
10. Horta-Baas G., Camargo-Coronel A., Miranda-Hernández D.G., González-Parra L.G., Romero-Figueroa M.D.S., Pérez-Cristóbal M. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus: Comparison of graft survival with other causes of end-stage renal disease // *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019. Vol. 15. No. 3. P. 140-145. DOI: 10.1016/j.reuma.2017.07.006.
11. Кириченко М.И., Виляев А.В., Мазур А.П. Дистанционная доноризирующая прекодиционирования для повышения выживаемости трансплантата в организме реципиента при трансплантации почки от живого родственного донора // *Wiad Lek*. 2022. № 2. С. 397-403.
12. Gunawardena T. Update on Vascular Complications After Renal Transplantation // *Exp Clin Transplant*. 2022. Vol. 20. No. 4. P. 333-341. DOI: 10.6002/ect.2021.0303.
13. Lefaucheur C., Louis K., Morris A.B., Taupin J.L., Nickerson P., Tambur A.R., Gebel H.M., Reed E.F., STAR 2022 Working Group. Clinical recommendations for posttransplant assessment of anti-HLA (Human Leukocyte Antigen) donor-specific antibodies: A Sensitization in Transplantation: Assessment of Risk consensus document // *Am J Transplant*. 2023. Vol. 23. No. 1. P. 115-132. DOI: 10.1016/j.ajt.2022.11.013.
14. Breza J. Jr., Chrastina M., Mihalova M., Breza J. Sr., Zilinska Z. Overview of urological complications before, during and after kidney transplantation // *Bratisl Lek Listy*. 2022. Vol. 123. No. 8. P. 560-567. DOI: 10.4149/BLL\_2022\_089.
15. Siskind E., Huntoon K., Shah K., Villa M.M., Blood A.J., Lumerman L., Fishbane L., Goncharuk E., Oropallo A., Bhas-karan M., Sachdeva M., Jhaveri D.K., Calderon K., Nicastro, Coppa G., Molmenti E.P. Partial Closure of Skin Wounds after Kidney Transplantation Decreases the Incidence of Postoperative Wound Infections // *IntAngiol*. 2012. Vol. 21. No. 2. P. 85-88. DOI: 10.1055/c-0032-1315797.
16. Голощапов О.В., Моисеев И.С., Певцов Д.Э. Посттрансфузионная реакция трансплантат против хозяина // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016. № 5. С. 58-65.
17. Жерносеченко А.А., Новикова М.А., Исайкина Я.И. Современные представления о роли различных субпопуляций Т-лимфоцитов в механизме развития реакции «трансплантат против хозяина» // *Вестник ВГМУ*. 2024. № 1. С. 25-33.
18. Van Laecke S., Malfait T., Schepers E., Van Biesen W. Cardiovascular disease after transplantation: an emerging role of the immune system // *Transpl Int*. 2018. Vol. 31. No. 7. P. 689-699. DOI: 10.1111/tri.13160.
19. Rodrigo E., Chedid M.F., Segundo D.S., Millán J.C.R.S., López-Hoyos M. Acute Rejection Following Kidney Transplantation: State-of-the-Art and Future Perspectives // *Curr Pharm Des*. 2020. Vol. 26. No. 28. P. 3468-3496. DOI: 10.2174/1381612826666200610184433.
20. Nguyen Q.P., Deng T.Z., Witherden D.A., Goldrath A.W. Origins of CD4<sup>+</sup> circulating and tissue-resident memory T-cells // *Immunology*. 2019. Vol. 157. No. 1. P. 3-12. DOI: 10.1111/imm.13059.
21. Turner D.L., Gordon C.L., Farber D.L. Tissue-resident T cells, in situ immunity and transplantation // *Immunol Rev*. 2014. Vol. 258. No. 1. P. 150-166. DOI: 10.1111/imr.12149.
22. Mueller S.N. et al. Memory T-Cell Subsets, Migration Patterns, and Tissue Residence // *Ann. Rev. Immunol*. 2013. Vol. 31, No. 1. P. 137-161. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-095954.
23. Ohkura N., Kitagawa Y., Sakaguchi S. Development and maintenance of regulatory T cells // *Immunity*. 2013. Vol. 38. No. 3. P. 414-423. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.03.002.