

Преодоление барьера несовместимости по группе крови при трансплантации почки от родственного донора

А.И. Сушков, А.В. Шаршаткин, О.В. Азаренкова, А.С. Ефимкин, А.Г. Малахов, Д.А. Сайдулаев, И.С. Чичкин, М.И. Илжанов, И.Е. Кандидова, Н.Г. Квадратова, Я.Г. Мойсюк

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

Overcoming the ABO incompatibility barrier in living donor kidney transplantation

A.I. Sushkov, A.V. Sharshatkin, O.V. Azarenkova, A.S. Efimkin, A.G. Malakhov, D.A. Saidulaev, I.S. Chichkin, M.I. Ilzhanov, I.E. Kandidova, N.G. Kvadratova, Y.G. Moysyuk Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

Ключевые слова: трансплантация почки, несовместимость по группе крови.

Цель. Провести анализ результатов АВО-несовместимых трансплантаций почки от живого донора и сравнить с результатами трансплантаций почки от живого совместимого по группе крови донора и от трупного донора.

Материалы и методы. В анализ включено 279 последовательно выполненных трансплантаций почки в период с 01.01.2011 по 01.06.2013 г. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от типа донора: АВО-несовместимая трансплантация почки от родственного донора (нАВО, n = 15), АВО-совместимая трансплантация почки от родственного донора (РТП, n = 114), трансплантация почки от трупного донора (ТТП, n = 150). В группе нАВО реципиентам проводили предоперационную подготовку по схеме: ритуксимаб + иммуноадсорбция/плазмаферез + сывороточный человеческий иммуноглобулин в высокой дозе. В посттрансплантационном периоде все реципиенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (ингибитор кальциневрина + препараты микофеноловой кислоты + кортикостероиды).

Результаты. Медиана длительности наблюдения за пациентами после трансплантации в группах нАВО, РТП и ТТП составила 13, 15 и 12 месяцев соответственно. В группах РТП и нАВО смертей реципиентов не было, в группе ТТП на разных сроках после трансплантации умерли 5 пациентов (3,3%). Частота острого отторжения трансплантата в группе нАВО составила 13,3%, что достоверно не отличалось от групп РТП – 6,1% (p = 0,3040) и ТТП – 9,3% (p = 0,6177). Одно- и двухлетняя выживаемость трансплантатов составила соответственно 91,7 и 91,7% – в группе нАВО; 97,3 и 93,1% – в группе РТП; 87,5 и 87,5% – в группе ТТП. Выживаемость трансплантатов в группе нАВО достоверно не отличалась от выживаемости в группах РТП (log-rank test, p = 0,6938) и ТТП (log-rank test, p = 0,4868).

Заключение. Выполнение несовместимых по группе крови трансплантаций почки является перспективным направлением трансплантологии и позволяет расширить пул родственных доноров, а также увеличить доступность трансплантации для ряда пациентов. Результаты несовместимых по группе крови трансплантаций при комплексном, индивидуальном подходе не уступают результатам совместимых по группе крови пересадок почки от родственного донора.

Aim. Analysis of the results of living-related ABO-incompatible kidney transplantations (iABO) and comparison with results of ABO-compatible kidney transplantations from living-related (LD) and deceased donors (DD).

Materials and Methods. 279 patients underwent kidney transplantations at our center between January 2011 and June 2013. The patients were divided into three groups: iABO (n = 15), LD (n = 114) and DD (n = 150). Patients from the iABO group underwent pre-transplant desensitization: Rituximab + Plasmapheresis / Immunoabsorption + High-dose IvIg. Maintenance immunosuppression was the same in all three groups: tacrolimus/cyclosporine A + MMF/ mycophenolic acid + steroids.

Results. Medians of follow-up perion in the iABO, LD and DD groups were 13, 15 and 12 months, respectively. No death cases occurred in the iABO and LD groups. In the DD group five patients (3,3%) died on different times after Tx. Biopsy-proven acute rejection rate in iABO group was 13,3% and there were no significant differences in comparison with LD group (6,1%, p = 0,3040) and DD group (9,3%, p = 0,6177). One- and two-year graft survival in groups was 91,7%

Адрес для переписки: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Сушков Александр Игоревич
E-mail: sushkov.transpl@gmail.com

and 91,7% – iABO; 97,3% and 93,1% – LD; 87,5% and 87,5% – DD. No significant differences in graft survival between iABO vs LD (log-rank test $p = 0,6938$) and between iABO vs DD (log-rank test $p = 0,4868$) were found.

Conclusion. The overcoming the ABO incompatibility barrier in living donor kidney transplantation is perspective trend in transplantology. It is perspective option for increase, at first, the pool of the living donors, and the access for kidney transplantation. The results of ABO-incompatible are non-inferior than in LD group.

Key words: kidney transplantation, blood group incompatibility.

Введение

Число пациентов, нуждающихся в трансплантации почки, ежегодно увеличивается. В условиях дефицита органов для трансплантации параллельно увеличивается и время ожидания пересадки. При этом срок ожидания зависит от группы крови реципиента. По данным Organ Procurement and Transplantation Network (США), среднее время ожидания трансплантации почки пациентами, поставленными в лист ожидания в 2003–2004 гг., составило около 5 лет для кандидатов с 0(I) и В(III) группой крови, а для кандидатов с А(II) и АВ(IV) группой крови – 3,5 и 2,5 года [8] соответственно. Похожая ситуация наблюдается и в России [2].

Один из подходов к решению проблемы – увеличение количества трансплантаций почки от живых доноров, которое может быть достигнуто: 1) за счет преодоления барьера АВО-несовместимости, 2) выполнения трансплантаций при положительном кросс-матче с предшествующей десенсибилизацией реципиента и 3) развитие программ парного обмена органами. Парный обмен органами и построение донорских цепей представляется перспективным направлением, однако противоречит действующему законодательству РФ, согласно которому живым донором может являться только человек, состоящий в генетическом родстве с реципиентом. Кроме того, в рамках программ парного обмена реципиенты с 0(I) группой крови не получают существенных преимуществ, так как нуждаются в пересадки органа только от донора с 0(I) группой крови.

Начиная с середины 1980-х годов, в Европе [4], а далее преимущественно в Японии [10, 13], где крайне ограничен ресурс посмертного донорства, проводились попытки по преодолению барьера групповой несовместимости. Принципиальное значение имеет предоперационная подготовка реципиента, направленная на быструю элиминацию анти-А и/или анти-В антител и угнетение их синтеза *de novo*. Подготовка реципиента включает в себя инфузию сывороточного человеческого иммуноглобулина в высоких дозах, проведение

сеансов плазмафереза или специфической анти-А/В иммуноадсорбции, спленэктомии, в последние годы замененную введением анти-CD20 моноклональных антител (ритуксимаб).

В статье обсуждаются результаты АВО-несовместимых трансплантаций, выполненных в ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова с 2011 года.

Методы

Пациенты и иммуносупрессивный протокол

С 1 января 2011-го по 1 июня 2013 г. в нашем центре выполнено 279 трансплантаций почки. Из них 15 – АВО-несовместимые родственные трансплантации (нАВО), 114 – АВО-совместимые родственные трансплантации (РТП) и 150 трупных трансплантаций почки (ТТП). Реципиенты всех групп после трансплантации получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию: ингибитор кальциневрина: такролимус (Тас) (Програф® или Такролимус-тева®) или циклоспорин А (Неорал®) + препараты микофеноловой кислоты: микофенолата мофетил (ММФ) (Селлсепт®) или микофеноловую кислоту (Майфортик®) + метил-преднизолон (МП). Также всем пациентам для индукции иммуносупрессии дважды (интраоперационно и на 4-й послеоперационный день) вводили препарат моноклональных антител к рецептору IL-2 (базиликсимаб) в дозе 20 мг и метилпреднизолон 500–750 мг перед реперфузией трансплантата.

Предоперационная подготовка реципиентов группы нАВО

«Стокгольмский протокол»

Предоперационную подготовку первым пяти реципиентам группы нАВО проводили в соответствии со «Стокгольмским протоколом» (рис. 1): за 25–30 дней

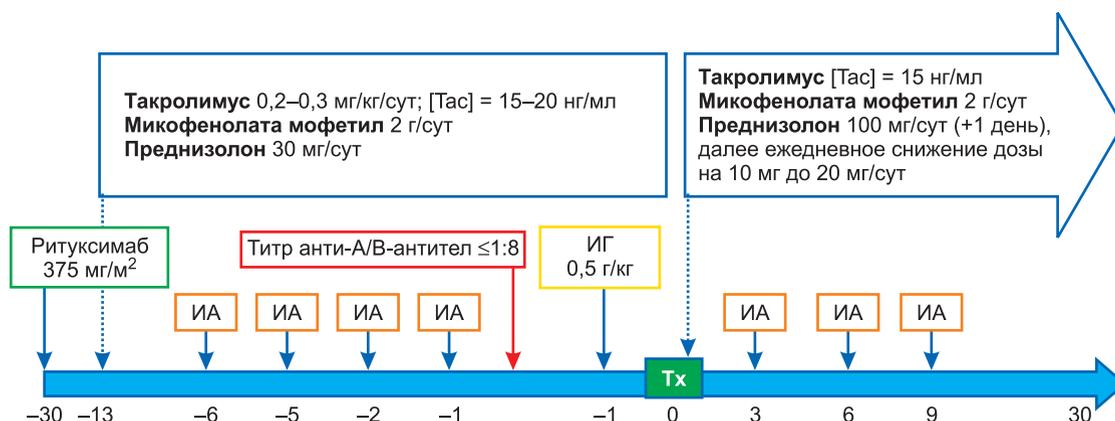


Рис. 1. «Стокгольмский протокол» проведения АВО-несовместимой трансплантации почки по Tyden et al. [12]

до планируемой даты трансплантации вводили ритуксимаб в дозе 375 мг/м². За две недели до пересадки назначали такролимус в дозе 0,2–0,3 мг/кг и корректировали дозу исходя из целевых показателей концентрации 15–20 нг/мл, ММФ 2 г в сутки и преднизолон 30 мг в сутки. Процедуры специфической анти-А/В иммуноадсорбции (ИА) проводили на «–6», «–5», «–2» и «–1» дни. Если после последнего сеанса ИА целевой титр анти-А/В антител не снижался до значения 1:8 или менее, то дату трансплантации откладывали и проводили дополнительные сеансы ИА. За сутки до операции внутривенно вводили сывороточный иммуноглобулин в дозе 0,5 г/кг. Спленэктомию не выполняли ни до, ни после трансплантации.

После трансплантации на 3, 6 и 9-й дни проводили сеансы ИА независимо от титра анти-А/В антител. Также в послеоперационном периоде продолжали назначенную ранее трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию. Целевая концентрация Тас в течение первого месяца – 12–15 нг/мл, далее – 10–12 нг/мл, с третьего месяца после операции – 5–8 нг/мл. Дозу ММФ редуцировали до 1 г в сутки начиная с 3-го месяца или ранее при развитии лейкопении ниже 3000 тыс. клеток/мл.

Анализ результатов предоперационного кондиционирования и трансплантаций с использованием «Стокгольмского» протокола показал эффективность и безопасность данной схемы [3].

Персонализированный протокол подготовки к АВО-несовместимой трансплантации почки

С 2012 года для подготовки реципиентов к АВО-несовместимой трансплантации почки мы используем модифицированный протокол кондиционирования (табл. 1). Длительность подготовки, доза ритуксимаба, выбор между ПФ и ИА осуществляется исходя из исходного титра анти-А/В антител. Также учитываются анамнестические факторы риска иммунологических осложнений: предшествующие трансплантации, многочисленные трансфузии препаратов крови, многократные беременности.

Доноры

Родственные доноры проходили стандартное предоперационное обследование. Все донорские нефрэктомии выполняли лапароскопически с мануальной ассистенцией. В группе ТТП почки были получены от умерших доноров с установленным диагнозом «смерть мозга» или после констатации биологической смерти.

Таблица 1
Персонализированный протокол подготовки к АВО-несовместимой трансплантации почки

Исходный титр анти-А/В антител	Доза RTX	День введения RTX	ПФ	ИА	ИГ	ИА/ПФ после трансплантации
≤1:8	200–300 мг	–7	нет	нет	0,5 г/кг независимо от исходного титра	Только если титр анти-А/В антител ≥1:16
1:16–1:64	500 мг	–10	да	нет		
≥1:128	375 мг/м ²	–14	+/-	да		

Для консервации почек во всех группах использовали раствор НТК.

Плазмаферез и иммуноадсорбция

Объем замещения за одну процедуру плазмафереза составлял 1600–3000 мл. Плазмозамещение проводили свежемороженой плазмой АВ(IV) группы крови. Процедуры проводили через день, до тех пор пока титр анти-А/В антител не снижался до 1:8 или ниже. После трансплантации процедуры плазмафереза проводили только при росте титра анти-А/В антител до 1:16 или выше.

Сеансы специфической иммуноадсорбции проводили с использованием селективных колонок для иммуносорбции Адсопак-А® или Адсопак-В® (НПФ «Покард», Москва). За один сеанс обрабатывали от 2000 до 3500 мл плазмы. Потери белка в течение процедуры компенсировали введением 50 мл 20% раствора альбумина. Первым трем пациентам группы нАВО в послеоперационном периоде проводили по 3 плановые процедуры в течение первой недели после трансплантации независимо от титра анти-А/В антител, в дальнейшем проведение иммуноадсорбции после трансплантации возобновляли только при росте анти-А/В антител до 1:16 или выше.

Определение титра анти-А/В антител

Для определения титров естественных изоагглютининов α и β (IgM) использовали изогемагглютинирующий тест серийных разведений в солевой среде на плоскости [6]. Выявление иммунных антител (IgG) к системе АВО проводили с использованием унитиола и антиглобулинового теста методом прямой агглютинации с эритроцитами А и В при комнатной температуре на плоскости [1]. Сыворотку для определения титра анти-А/В антител собирали по схеме: при поступлении в клинику (исходный титр), на следующий день после введения ритуксимаба, на следующее утро после проведения сеанса ИА или ПФ, утром в день трансплантации, в течение первой послеоперационной недели – 3 раза, в течение следующих трех недель – 2 раза в неделю, через 1, 3, 6 месяцев после трансплантации, далее 1 раз в 6 месяцев.

Диагностика и лечение острого отторжения

Диагноз острого отторжения устанавливался на основе результатов пункционной биопсии трансплантата. Биопсию проводили в случае значимого повышения креатинина (20% и более), медленном восстановлении функции или на 5–7-е сутки при отсутствии первичной функции. При каждой биопсии проводили световую микроскопию (окраска гематоксилином-эозином и по Массону), а также иммуногистохимический анализ на наличие С4d-комплемента комплемента (метод непрямой иммунофлюоресценции). Оценку проводили согласно классификации Banff 2003 [9]. Для лечения острого клеточного отторжения вводили метилпреднизолон в течение трех дней по 500 мг. При

неэффективности пульс-терапии назначали лечение поликлональными антитимоцитарными антителами.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Для описания количественных признаков использовали медиану, нижний и верхний квартили. Для сравнения количественных признаков во всех случаях пользовались непараметрическим критерием Mann–Whitney; качественные номинальные признаки сравнивали критерием χ^2 . Сравнения проводили между группами РТП против нАВО и ТТП против нАВО. Сравнений между группами РТП и ТТП не проводили, так как это не входило в задачи исследования. Выживаемость трансплантатов в группах оценивали по методу Kaplan–Meier и сравнивали между собой, используя log rank тест. Различия признавали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика реципиентов и доноров

В исследование включены результаты 279 последовательно выполненных в период с 01.01.2011 по 01.06.2013 г. трансплантаций почки. Пациентов, перенесших комбинированную трансплантацию почки и поджелудочной железы, почки и печени или почки и сердца, в исследование не включали. Реципиентам и их донорам из группы нАВО до начала предоперационной десенсибилизации подробно разъясняли возможные риски и осложнения, связанные с особенностями подготовки и проведения АВО-несовместимой трансплантации почки.

Демографическая характеристика реципиентов, причина развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности, длительность заместительной почечной терапии (ЗПТ), количество несовпадений по комплексу гистосовместимости НЛА с донором, частота первичных и повторных трансплантаций почки представлены в табл. 2.

Демографическая характеристика доноров, а также расчетная скорость клубочковой фильтрации для родственных доноров (группы РТП и нАВО) представлены в табл. 3.

АВО-несовместимые пары «донор–реципиент»

В группу нАВО включено 15 реципиентов и их доноров. В 7 случаях при

проведении трансплантации был преодолен барьер анти-А, в 8 – анти-В. Сочетания групп крови доноров и их реципиентов представлены в табл. 4.

Реципиентам в предоперационном периоде проводили десенсибилизацию (ритуксимаб + высокие дозы сывороточного иммуноглобулина), которая во всех случаях была эффективной – в день трансплантации титр анти-А/В не превысил целевого значения 1:8. Пять реципиентов исходно имели допустимый титр антигрупповых антител, поэтому сеансы плазмафереза и иммуноадсорбции им не проводили. Если исходный титр был выше 1:8, проводили сеансы плазмафереза

Таблица 2

Характеристика реципиентов

	РТП (n = 114)	p_1	нАВО (n = 15)	p_2	ТТП (n = 150)
<i>Возраст реципиента, лет</i> Медиана [25%–75%]	28 [23–33]	0,1968	25 [19–31]	0,0000	38 [31–51]
<i>Пол реципиента, n (%)</i> Женский Мужской	55 (48,2) 59 (51,8)	0,9084	7 (46,7) 8 (53,3)	0,8040	65 (43,3) 85 (56,7)
<i>Диагноз, n (%)</i> ХГН ФСГС ВАРМС СД I типа Поликистоз Неизвестная этиология Другое	66 (58,1) 2 (1,9) 17 (15,0) 10 (8,9) 5 (4,5) 8 (7,1) 5 (4,5)	0,4095 – 0,0746 – – 0,3899 0,6934	7 (46,7) 0 (0,0) 5 (33,3) 0 (0,0) 0 (0,0) 2 (13,3) 1 (6,7)	0,2052 – 0,0000 – – 0,3431 0,6270	95 (63,3) 2 (1,3) 6 (4,0) 12 (8,0) 9 (6,0) 10 (6,7) 16 (10,7)
<i>Длительность ЗПТ, n (%)</i> Без ЗПТ Менее 12 мес. 13–24 мес. Более 24 мес.	24 (21,1) 55 (48,1) 15 (13,2) 20 (17,6)	0,1852 0,9084 0,4734 0,0415	1 (6,7) 7 (46,6) 1 (6,7) 6 (40,0)	0,0429 0,0068 0,1144 0,1975	1 (0,7) 26 (17,3) 37 (24,7) 86 (57,3)
<i>Количество несовпадений по комплексу НЛА</i> Медиана [25%–75%]	3 [3–3]	0,9103	3 [3–3]	0,0058	4 [3–5]
<i>№ трансплантации, n (%)</i> 1 2 3	110 (96,4) 2 (1,8) 2 (1,8)	0,0894 0,0150 –	13 (86,7) 2 (13,3) 0 (0,0)	0,7393 1,0000 –	125 (83,4) 20 (13,3) 5 (3,3)

Примечание. ХГН – хронический гломерулонефрит; ФСГС – фокальный сегментарный гломерулонефрит; ВАРМС – врожденная аномалия развития мочевыделительной системы; СД I типа – сахарный диабет I типа; ЗПТ – заместительная почечная терапия (перитонеальный или гемодиализ); p_1 – значение p при сравнении РТП против нАВО, p_2 – значение p при сравнении ТТП против нАВО.

Таблица 3

Характеристика доноров

	РТП (n = 114)	p_1	нАВО (n = 15)	p_2	ТТП (n = 150)
<i>Возраст донора, лет</i> Медиана [25%–75%]	48 [40–53]		43 [36–49]		42 [30–49]
<i>Пол донора, n (%)</i> Женский Мужской	70 (61,4) 44 (38,6)	0,1132	6 (40,0) 9 (60,0)	0,1544	35 (22,7) 115 (77,3)
<i>СКФ (Кокрофт–Голт), мл/мин</i> Медиана [25%–75%]	94 [84–110]	0,6844	96 [76–106]	–	–

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации; p_1 – значение p при сравнении РТП против нАВО, p_2 – значение p при сравнении ТТП против нАВО.

Таблица 4
ABO-несовместимости в группе нАВО

Несовместимость	Группа крови		N
	Донор	Реципиент	
Анти-А	А(II)	О(I)	4
	А(II)	В(III)	2
	АВ(IV)	В(III)	1
Анти-В	В(III)	О(I)	4
	В(III)	А(II)	1
	АВ(IV)	А(II)	3

Таблица 5
Потребность в сеансах ПФ и ИА в зависимости от исходного титра анти-А/В антител

Исходный титр анти-А/В	Количество пациентов	Количество сеансов ИА или ПФ	
		До Тх	После Тх
≤1:8	5	0	0
1:16	2	1–2	0
1:32	2	3	0
1:64	2	4–5	0–3
1:128	2	4–5	0–3
1:256	1	5	0
1:1024	1	10	3

(3 наблюдения) или специфической иммуноадсорбции (6 наблюдений), в одном случае проводили сеансы и плазмафереза, и иммуноадсорбции. Серьезных побочных эффектов мы не наблюдали ни у одного из пациентов. Количество процедур ИА и ПФ, потребовавшихся для снижения титра антигрупповых антител, зависит в основном от исходного титра (табл. 5).

Выживаемость пациентов и трансплантатов, частота отторжений

Медиана длительности наблюдения за пациентами после трансплантации в группе нАВО составила 13 месяцев и достоверно не отличалась от длительности наблюдения в группах РТП (15 мес.; $p = 0,4685$) и ТТП (12 мес.; $p = 0,9396$). В течение времени наблюдения в группах РТП и нАВО смертей реципиентов не было, в группе ТТП на разных сроках после трансплантации умерли 5 пациентов (3,3%), трое из-за сердечно-сосудистых осложнений, двое в результате септических осложнений.

У всех реципиентов группы нАВО функция трансплантатов была немедленной, сеансы гемодиализа в послеоперационном периоде не проводились, в группе РТП немедленная функция наблюдалась в 96,6% случаев (нАВО

против РТП, $p = 0,4611$), а среди реципиентов, получивших орган от трупного донора – только у 45,3% (нАВО против ТТП, $p = 0,0001$). Медианы уровня сывороточного креатинина в группах нАВО и РТП достоверно не отличались: 112 и 114 мкмоль/л соответственно, при этом в группе ТТП данный показатель был значимо выше – 143 мкмоль/л ($p = 0,0375$).

Частота острого клеточного отторжения трансплантата в группах РТП, нАВО и ТТП составила 6,1; 13,3; 9,3% соответственно. При сравнении по данному параметру между группами нАВО против РТП и нАВО против ТТП достоверных различий не выявлено, значения p составили соответственно 0,3040 и 0,6177.

Однолетняя и двухлетняя выживаемость трансплантатов в группах РТП, нАВО и ТТП, рассчитанная по Kaplan–Meier, составила 97,3 и 93,1%, 91,7 и 91,7%, 87,5 и 87,5% соответственно (рис. 2).

Обсуждение

По сравнению с пересадкой почки от трупного донора трансплантация почки от живого донора имеет ряд преимуществ: быстрое восстановление функции трансплантата, лучшие отдаленные результаты, возможность провести трансплантацию до начала лечения диализом. При этом число пациентов, ожидающих трансплантацию, постоянно растет, а количество трансплантаций от трупного донора остается примерно на одном уровне. В таких условиях развитие прижизненного донорства является одним из наиболее эффективных путей преодоления дефицита органов. Довольно распространенной является ситуация, когда кандидат на трансплантацию имеет родственника, изъявившего готовность отдать свою почку и не имеющего медицинских противопоказаний к донорству, однако по причине несовместимости групп крови такой родственной паре отказывают в трансплантации. В такой ситуации существует три альтернативных варианта: продолжение лечения диализом, ожидание трупной трансплантации почки или проведение ABO-несовместимой родственной трансплантации почки. Мно-

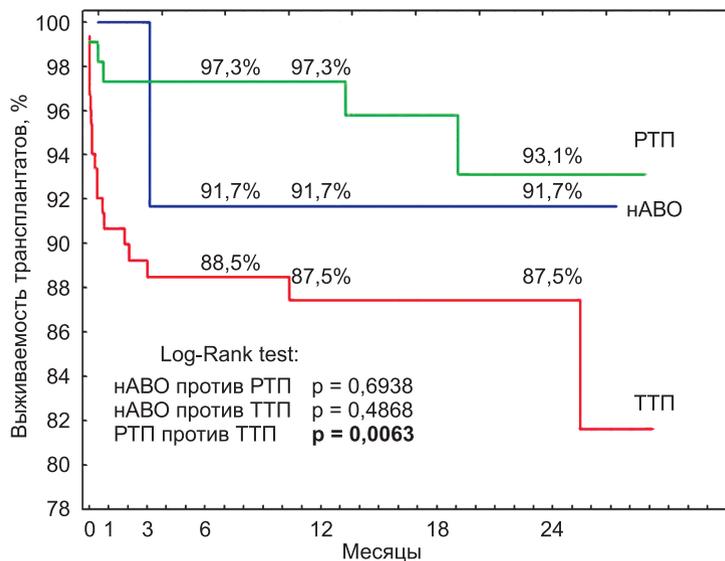


Рис. 2. Выживаемость трансплантатов. Конечные точки: возврат на диализ и смерть пациента

гочисленными исследованиями доказано, что качество жизни и выживаемость пациентов после трансплантации почки значимо выше, чем при лечении диализом. При этом результаты трансплантаций тем лучше, чем короче был период ЗПТ.

40% наших пациентов, которым была выполнена АВО-несовместимая трансплантация почки, получали лечение диализом более 2 лет, хотя пересадка могла быть выполнена гораздо раньше. Считается, что преодоление барьера АВО-несовместимости несет определенные риски для пациента: высокая частота острых отторжений (преимущественно антитело-опосредованных), инфекционные осложнения вследствие усиленной иммуносупрессивной терапии, побочные эффекты от введения ритуксимаба и сывороточного иммуноглобулина, риск трансмиссивных инфекций при проведении плазмаферезов с высокими объемами замещения. Однако и наш собственный опыт, и опыт зарубежных центров показывает, что АВО-трансплантация является безопасной процедурой. В нашей серии наблюдений мы ни разу не отметили серьезных осложнений, как на этапе предоперационного кондиционирования, так и в посттрансплантационном периоде. Как показал наш анализ, непосредственные результаты трансплантаций и выживаемость трансплантатов в группе nABO достоверно не отличаются от результатов и выживаемости в группе РТП. При этом по сравнению с группой ТТП есть явные преимущества: не требуется длительное ожидание трупного органа (в идеальном случае трансплантация может быть выполнена до начала лечения диализом – 1 наблюдение), лучшая совместимость по системе HLA между донором и реципиентом, минимальный срок холодовой ишемии, немедленная и стабильная функция во всех наблюдениях.

Несмотря на то что в нашей серии из 15 наблюдений мы не встретились с серьезными иммунологическими осложнениями, в любой момент после операции должна быть возможность выполнить пункционную биопсию трансплантата и в кратчайшие сроки получить морфологическое заключение, определить уровень анти-А/В и анти-HLA антител. Так, 9 из 15 реципиентов группы nABO на разных сроках после трансплантации мы выполнили биопсии. Частота биопсий по сравнению с группой РТП была достоверно выше ($p = 0,0003$), однако это не говорит о более осложненном течении послеоперационного периода у реципиентов, перенесших АВО-несовместимую пересадку. В настоящее время мы считаем естественным замедленный по сравнению с группой РТП темп снижения азотистых шлаков и подъем уровня креатинина на 10–14-е сутки с последующей нормализацией к концу 3–4-й послеоперационной недели. Большинство пункционных биопсий было выполнено именно на 10–14-е сутки, признаков клеточного отторжения не было обнаружено. Два острых клеточных отторжения (IA и IB по Banff) были диагностированы через 12 и 14 месяцев после трансплантации. При этом в 8 биоптатах из 9 при иммуногистохимическом анализе была отмечена четкая фиксация C4d-компонента комплемента в перитубулярных капиллярах, однако мы не трактовали этот факт как развитие антитело-опосредованного отторжения, так как во всех случаях уровень анти-А/В антител

оставался в пределах допустимых значений, повторные кросс-матч реакции были отрицательными, а при исследовании с использованием технологии Luminex донор-специфические антитела не определялись. Такой феномен описан в литературе [14] и, по-видимому, является проявлением так называемой «иммунологической аккомодации трансплантата» – состояния, когда при наличии в плазме реципиента донор-специфических антител (в нашем случае антител против антигенов системы АВО) не развивается повреждающая трансплантат иммунная реакция [7].

Мировым трендом последних нескольких лет является разумная минимизация предоперационного кондиционирования [5, 11, 15]. В своей работе мы также постепенно модифицируем подходы к предоперационной подготовке и считаем, что ее продолжительность и интенсивность (дозы используемых препаратов, количество процедур плазмафереза или иммуноадсорбции) зависят от исходного титра анти-А/В антител, наличия предсуществующих анти-HLA антител и их специфичности и анамнестических факторов риска иммунологических осложнений (предшествующие трансплантации, многократные трансфузии препаратов крови, беременности, причина основного заболевания). Таким образом, при использовании такого персонализированного подхода в некоторых наблюдениях период подготовки реципиента к трансплантации нам удалось сократить до 5–7 дней.

Следует отметить, что для начала и успешного функционирования программы АВО-несовместимой трансплантации почки от центра трансплантации требуются определенные финансовые затраты на приобретение дорогостоящих препаратов (ритуксимаб, сывороточный иммуноглобулин, альбумин, свежемороженая плазма), расходных материалов для проведения сеансов плазмафереза и иммуноадсорбции, реактивов для определения анти-А/В антител. Однако в большей степени важно наличие мультидисциплинарной команды с большим опытом выполнения «обычных» (совместимых по группе крови) родственных трансплантаций, так как все основные принципы обследования, хирургической техники, иммуносупрессивной терапии, спектр возможных осложнений и пути их коррекции при АВО-несовместимой трансплантации такие же, как и при АВО-совместимой. Методика определения титра анти-А/В антител во многом субъективна, что требует определенных усилий от врачей лаборатории в ее освоении и получении достоверных результатов. Так как расширяется арсенал используемых препаратов, следует обучить работе с ними средний медицинский персонал, объяснить, с какой целью они применяются.

Мы считаем, что АВО-несовместимая трансплантация почки – это реальный путь к увеличению пула живых доноров. Результаты таких трансплантаций ни по одному из критериев не уступают обычной совместимой по группе крови трансплантации почки. Для определенной группы пациентов трансплантация почки от несовместимого по группе крови родственного донора является единственным реальным шансом получить трансплантат.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Минеева М.В. Группы крови человека. Основы иммуногематологии. СПб., 2005.
2. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2012 году. V сообщение регистра Российского трансплантологического общества // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2013. Т. 15, № 2. С. 8–22.
3. Мойсюк Я.Г., Сушков А.И., Пулькова Н.В. et al. Первый отечественный опыт применения иммуноадсорбции при АВО-несовместимой трансплантации почки от живого родственного донора // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2011. Т. 13, № 4. С. 6–18.
4. Alexandre G.P., Squifflet J.P., De Bruyere M. et al. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts // Transplant. Proc. 1987. Vol. 19 (6). P. 4538–4542.
5. Chung B.H., Hong Y.A., Sun I.O. et al. Determination of rituximab dose according to immunologic risk in ABO-incompatible kidney transplantation // Ren. Fail. 2012. Vol. 34 (8). P. 974–979.
6. Kobayashi T., Saito K. A series of surveys on assay for anti-A/B antibody by Japanese ABO-incompatible Transplantation Committee // Xenotransplantation. 2006. Vol. 13 (2). P. 136–140.
7. Lynch R.J., Platt J.L. Accommodation in renal transplantation: unanswered questions // Curr. Opin. Organ Transplant. 2010. Vol. 15 (4). P. 481–485.
8. Matas A.J., Smith J.M., Skeans M.A. et al. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: kidney // Am. J. Transplant. 2013. Vol. 13. Suppl. 1. P. 11–46.
9. Racusen L.C., Halloran P.F., Solez K. Banff 2003 meeting report: new diagnostic insights and standards // Am. J. Transplant. 2004. Vol. 4 (10). P. 1562–1566.
10. Sawada T., Fuchinoue S., Teraoka S. Successful A1-to-O ABO-incompatible kidney transplantation after a preconditioning regimen consisting of anti-CD20 monoclonal antibody infusions, splenectomy, and double-filtration plasmapheresis // Transplantation. 2002. Vol. 74 (9). P. 1207–1210.
11. Shirakawa H., Ishida H., Shimizu T. et al. The low dose of rituximab in ABO-incompatible kidney transplantation without a splenectomy: a single-center experience // Clin. Transplant. 2011. Vol. 25 (6). P. 878–884.
12. Tyden G., Donauer J., Wadstrom J. et al. Implementation of a Protocol for ABO-incompatible kidney transplantation – a three-center experience with 60 consecutive transplantations // Transplantation. 2007. Vol. 83 (9). P. 1153–1155.
13. Uchida J., Kuwabara N., Machida Y. et al. Excellent outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation: a single-center experience // Transplant. Proc. 2012. Vol. 44 (1). P. 204–209.
14. Ushigome H., Okamoto M., Kosbino K. et al. Findings of graft biopsy specimens within 90 days after ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation compared with ABO-identical and non-identical transplantation // Clin. Transplant. 2010. Vol. 24. Suppl. 22. P. 16–21.
15. Yoshimura N., Ushigome H., Matsuyama M. et al. The efficacy and safety of high-dose mizoribine in ABO-incompatible kidney transplantation using anti-CD20 and anti-CD25 antibody without splenectomy treatment // Transplant. Proc. 2012. Vol. 44 (1). P. 140–143.

Дата получения статьи: 12.09.13
Дата принятия к печати: 11.10.13