

# Трансплантация почки от однояйцевого близнеца: состояние вопроса и клиническое наблюдение

А.И. Сушков<sup>1,2</sup>, Т.А. Астрелина<sup>2</sup>, Е.В. Шестеро<sup>1</sup>, В.А. Никитина<sup>2</sup>, А.С. Осташкин<sup>2</sup>, Я.Г. Мойсюк<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, 129110, ул. Щепкина 61/2, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ Государственный научный центр Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 123098, ул. Маршала Новикова, д. 23, Москва, Россия

## Kidney transplantation in identical twins: the state of art and a case report

A.I. Sushkov<sup>1,2</sup>, T.A. Astrelina<sup>2</sup>, E.V. Shestero<sup>1</sup>, V.A. Nikitina<sup>2</sup>, A.S. Ostashkin<sup>2</sup>, Y.G. Moysyuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), 61/2, Shchepkina Str., Moscow, Russia, 129110

<sup>2</sup> State Research Center Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, 23, Marshal Novikov Str., Moscow, Russia, 123098

**Ключевые слова:** трансплантация почки, однояйцевые близнецы, короткие tandemные повторы

### Реферат

Трансплантация почки, при которой в качестве донора выступает однояйцевый близнец пациента, исключает развитие отторжения трансплантата. Несмотря на то, что в такой ситуации возможен полный отказ от назначения иммуносупрессивных препаратов, по данным зарубежных исследователей более 70% пациентов получали иммуносупрессию на момент выписки, а у 33% терапию продолжали спустя год после операции. Ключевыми вопросами при планировании пересадки почки от близнеца следует считать подтверждение монозиготности близнецов, оценку рисков для донора и выбор стратегии иммуносупрессивной терапии.

Рождение в один день, одинаковый пол, идентичные группы крови, отсутствие несовпадений по А-, В- и DR локусам главного комплекса гистосовместимости (HLA) – обязательные, но недостаточные для подтверждения монозиготности признаки при планировании родственной трансплантации. Всему вышеперечисленному с вероятностью около 16% могут соответствовать разнояйцевые однополые сиблинги.

В геноме человека широко распространен тип полиморфизма ДНК, который представляет собой tandemно расположенные блоки из 2-10 нуклеотидов с высоким уровнем гетерозиготности. Они легко поддаются генотипированию, а идентичность их вариантов у двух близнецов доказывает их монозиготность.

В представленном наблюдении, прежде чем минимизировать и далее отменить иммуносупрессию пациентам был выполнен анализ коротких tandemных повторов ДНК. Через 1,5 года после операции, из которых последние 9 месяцев реципиент не принимает иммуносупрессию функция трансплантата удовлетворительная, лабораторные признаки отторжения или рецидива IgA-нефропатии отсутствуют.

### Abstract

Kidney transplantation among two identical twins precludes graft rejection. Despite this fact, according to recent reports, more than 70% of recipients received immunosuppression at the discharge and 33% therapy was continued a year after transplant. The key issues in planning a renal transplant from twins are confirmation of monozygosity, risk assessment for the donor and choice of immunosuppressive strategy.

Адрес для переписки: Александр Игоревич Сушков

Тел.: +7 (916) 177-89-24 e-mail: sushkov.transpl@gmail.com

Corresponding author: Alexander Sushkov

e-mail: sushkov.transpl@gmail.com

Same date of birth, gender, identical blood groups, and A-, B- DR- HLA antigens are mandatory, but insufficient to confirm monozygosity when planning transplantation. All of the above with a 16% probability may correspond to dizygotic twins.

A type of DNA polymorphism consisted of tandemly arranged blocks of 2 to 10 nucleotides with a high level of heterozygosity, is widespread in the human genome. They are easy to genotype, and the identity of their variants in two twins proves monozygosity.

In the presented case, before minimizing and further discontinuation of immunosuppression, donor and recipient were analyzed for short tandem DNA repeats. 1.5 years after transplant, of which the recipient does not receive immunosuppression for the last 9 months, the graft function is stable and there are no laboratory signs of rejection or IgA-nephropathy recurrence.

**Key words:** *kidney transplantation, monozygotic twins, microsatellite repeats*

## Введение

Пересадка почки, выполненная 23 декабря 1954 года группой врачей под руководством Joseph Murray в бостонской клинике Peter Bent Brigham, открыла эру современной клинической трансплантации органов. Несмотря на то, что в течение двух предшествующих этому событию десятилетий трансплантации органов проводились не только рамках экспериментальных работ, но и в клинике без последующей иммуносупрессии, именно эта операция вошла в историю медицины как первая успешная. Пересаженная почка функционировала длительное время – реципиент прожил 9 лет без потребности в диализе и скончался в результате инфаркта миокарда. Трансплантат был получен от однояйцевого брата-близнеца пациента – генетическая идентичность донора и реципиента исключила реакцию отторжения, что во многом и определило успех операции.

В наши дни, когда количество ежегодно выполняемых в мире трансплантаций почки приближается к 90 тысячам [1], проблема длительного функционирования органа не менее актуальна, несмотря на современную иммуносупрессивную терапию, а различные варианты отторжения трансплантата, обусловленные тканевой несовместимостью, по-прежнему являются одной из главных причин утраты пересаженных органов. Таким образом, и сегодня наличие у пациента потенциального донора близнеца представляется идеальным вариантом выполнения трансплантации. В теории это действительно так, однако практическое планирование и выполнение такой пересадки неизбежно ставит ряд вопросов, ответы на которые не всегда очевидны:

- результаты каких исследований необходимы и достаточны для доказательства монозиготности (генетической идентичности) близнецов?
- имеются какие-либо дополнительные риски для донора, имеющего однояйцевого близнеца с хронической болезнью почек? Требуется ли дополнительное обследование потенциального донора?
- необходимо ли назначение иммуносупрессивных препаратов после пересадки от однояйце-

вого близнеца? Если да, то в каких случаях и чем определяется выбор схемы?

Подготовка к трансплантации почки от возможного однояйцевого близнеца заставила нас обратиться к литературе прежде, чем принять решение о выполнении операции.

## Подтверждение монозиготности

Однояйцевые близнецы развиваются из одной яйцеклетки, оплодотворенной одним сперматозоидом. Традиционно они считаются генетически идентичными, но практически всегда имеющими фенотипические различия, обусловленные факторами окружающей среды и эпигенетической изменчивостью. Частота появления однояйцевых близнецов составляет около 1 случая на 250 новорожденных [2].

Рождение в один день, одинаковый пол, идентичные группы крови, отсутствие несовпадений по A-, B- и DR-локусам главного комплекса гистосовместимости (HLA) – обязательные, но недостаточные для подтверждения монозиготности признаки при планировании родственной трансплантации. Всему вышперечисленному могут соответствовать и разнояйцевые однополые сиблинги. Наиболее достоверным клиническим критерием однояйцевости является наличие у близнецов общей плаценты [3], однако часто эта информация не документирована или не доступна, а объективно восстановить ее либо крайне трудно, либо невозможно в принципе. В связи с этим интересны результаты исследования Krishnan et al. [4], в котором авторы анализировали записи регистра Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) о трансплантациях почки от живого донора, выполненных в США с 1987 по 2006 год. Для идентификации возможных однояйцевых пар донор-реципиент требовалось совпадение следующих параметров: возраст, пол, раса, группа крови, HLA-фенотип. Указанным критериям соответствовали 194 пары. Не исключая возможности случайного совпадения данных параметров у некоторых неоднойцевых пар, авторы, произведя соответствующие расчеты, установили, что вероятность ошибочного признания пары монозиготной составляет 16%. В статье подчеркивается, что такая вероятность

ошибки очень велика для принятия решения о полном отказе от иммуносупрессии, с чем невозможно не согласиться.

В ряде публикаций последних лет, посвященных трансплантации органов между близнецами, для определения монозиготности предлагается использовать анализ коротких tandemных повторов (short tandem repeats, STR) [4-6]. STR представляют собой широко распространенный в геноме человека тип полиморфизма ДНК и состоят из tandemно расположенных блоков из 2-10 нуклеотидов, характеризуются высоким уровнем гетерозиготности, а их генотипирование легко поддается автоматизации [7]. STR-анализ также широко используется для анализа генетического сцепления, изучения генетических процессов в популяциях, идентификации личности в криминалистике, установлении отцовства и т.д. Именно такой метод был использован нами. Расширенное генотипирование, использующееся при трансплантации костного мозга, также может служить инструментом для подтверждения монозиготности. Следует учитывать, что отсутствие несовпадений между донором и реципиентом при стандартном HLA-типировании, выполняемом при пересадке органов, не означает однойцевости близнецов – как известно, в 25% случаев dizиготные близнецы будут иметь одинаковые результаты теста.

### Оценка рисков для донора-близнеца

Риски, связанные с нефрэктомией, для живого донора, имеющего однойцевого близнеца, нуждающегося в пересадке почки складываются из трех компонентов: риск интра- и послеоперационных хирургических осложнений, риск развития почечной дисфункции в отдаленном послеоперационном периоде и риск манифестации того же, что и у реципиента почечного заболевания. Первые два компонента универсальны для каждого живого донора, их оценка проводится на основании результатов общепринятого набора предоперационных инструментальных и лабораторных исследований, а решение о возможности донорства почки принимается независимо от генетической связи с потенциальным реципиентом. При обследовании любого родственного донора и последующем ведении, на наш взгляд, оптимально руководствоваться клиническими рекомендациями KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors [8]. Глава 14 этих рекомендаций посвящена предоперационному обследованию потенциального живого донора на наличие наследственных заболеваний почек. Обсуждаются такие болезни как аутосомно-доминантный поликистоз, атипичный гемолитико-уремический синдром, синдром Альпорта, болезнь Фабри, семейная форма фокального и сегментарного гломерулосклероза (ФСГС),

аутосомно-доминантная тубуло-интерстициальная болезнь почек. Наследственные заболевания с рецессивным типом наследования в семейном анамнезе (цистиноз, некоторые формы ФСГС), как правило, не рассматриваются как противопоказание к донорству. Скрининг донора на ряд известных мутаций, ассоциированных с некоторыми наследственными заболеваниями, может быть включен в план обследования. Однако эти исследования не определяются как обязательные – вероятно, из-за сложности клинической интерпретации как положительного, так и отрицательного результатов. Принципиальным является максимально подробный сбор семейного анамнеза потенциального донора. В сочетании с результатами лабораторных и инструментальных исследований это в подавляющем большинстве случаев позволяет идентифицировать наследственное заболевание и отказаться от нефрэктомии.

Интерес представляют результаты масштабной работы Muzaale и соавт. [9], в которой изучалась когорта из 96217 живых доноров почки, оперированных в США с апреля 1994 г. по ноябрь 2011 г. Целью исследования была оценка риска развития терминальной ХБП после донорства почки. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий ( $p = 0,15$ ), 15-летняя кумулятивная частота терминальной ХБП у родственных доноров была вдвое выше, чем у неродственных доноров: 0,34% и 0,15%, соответственно. Авторы не выделяли подгрупп среди родственных доноров в зависимости от генетической близости по отношению к реципиенту, поэтому сделать какие-либо по этому поводу не представляется возможным. При обсуждении рисков предстоящей операции с потенциальным донором почки полезными будут следующие результаты этого исследования: расчетные риски развития терминальной ХБП в течении жизни составляет 90 на 10000 доноров, 326 на 10000 необследованных людей, не являющихся донорами и 14 на 10000 среди здоровых обследованных людей, не ставшими донорами почки.

Вопрос о целесообразности выполнения биопсии почки потенциальному донору дискуссионен. Современные рекомендации предполагают биопсию в двух случаях: если при лабораторном обследовании обнаружены отклонения (микрогематурия, протеинурия и т.п.), однако в этой ситуации результат морфологического исследования скорее будет определять лечебную тактику в отношении обследуемого, а не решение о нефрэктомии, от которой следует отказаться. Другая ситуация – исключение болезни в семьях с аутосомно-рецессивным вариантом синдрома Альпорта. Биопсия выполняется если у потенциального донора нет гипертензии и протеинурии и нормальная скорость клубочковой фильтрации. При нормальной морфологической картине обследуемый считается здоровым и может выступить в качестве донора почки.

Таким образом, на сегодняшний день объективных данных о большем донорском риске, связанном с нефрэктомией для трансплантации монозиготному реципиенту-близнецу, нет.

### Иммуносупрессия

Доказанная генетическая идентичность сиблингов означает, что иммунная система реципиента воспринимает пересаженный орган как "свой", субстрата для реакции отторжения нет, а, следовательно, потребность в назначении иммуносупрессивных препаратов отсутствует. С позиции трансплантационной иммунологии такая операция аналогична аутотрансплантации. Отказ от назначения иммунодепрессантов значительно снижает риск (по сравнению с реципиентами, получающими иммуносупрессию) специфических осложнений: инфекций, онкологических заболеваний, метаболических нарушений, а также исключает токсические побочные эффекты препаратов. Однако по данным Krishnan et al. [4] 71% реципиентов почки от донора однояйцевого близнеца на момент выписки из клиники получали иммуносупрессивную терапию (61% – глюкокортикостероиды, 31% – ингибитор кальциневрина). Спустя три года после пересадки 33% пациентов по-прежнему получали иммуносупрессию, а у 13% применялся трехкомпонентный протокол. Схожие результаты были получены и в ретроспективном анализе Kessar и соавт. [10]. Такой диссонанс между теорией и реальной клинической практикой не может не вызывать удивления, однако имеет ряд объяснений. Назначение глюкокортикостероидов незамедлительно после реперфузии трансплантата и в раннем послеоперационном периоде целесообразно для профилактики неспецифического иммунного повреждения трансплантата, развивающегося в ответ на ишемическую и реперфузионную травмы органа, выброс провоспалительных цитокинов [11]. Есть данные о том, что оксидативный стресс, который переживает трансплантат, может приводить к перестройке ДНК донора и изменять нормальную экспрессию генов, что в ряде случаев может иметь существенное значение для исхода трансплантации [12]. Другой предпосылкой для назначения и длительного приема иммуносупрессивной терапии может быть профилактика рецидива в трансплантате аутоиммунных или системных заболеваний (гломерулонефриты, системная красная волчанка и т.д.). При этом убедительных аргументов в пользу такой стратегии нет. В группе пациентов, получивших почечный трансплантат от однояйцевого близнеца (объединенные данные центров США и Великобритании,  $n = 122$ ) было показано, что назначение иммуносупрессивной терапии для профилактики рецидива исходного заболевания не влияет на выживаемость трансплантатов. Авторы полагают, что реальный риск рецидива ниже

предполагаемого, а назначение иммунодепрессантов в этом случае часто избыточно [10]. Еще одним поводом для назначения и сохранения иммуносупрессии может быть следование протоколу лечения, принятому в конкретном центре трансплантации, если в нем отдельно не выделяется ситуация пересадки почки от донора-близнеца. В актуальных международных рекомендациях вопрос назначения иммуносупрессии в такой ситуации либо не обсуждается вовсе – European Association of Urology Guidelines on Renal Transplantation: Update 2018 [13], United Kingdom Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation [14], либо как в KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients [15] ограничивается одной фразой: "Все реципиенты почки для предотвращения отторжения нуждаются в назначении иммуносупрессивных препаратов, за исключением, возможно, трансплантации между идентичными близнецами".

В отсутствие результатов рандомизированных контролируемых исследований и рекомендаций, сформулированных на принципах доказательной медицины, вопрос относительно назначения иммуносупрессии, выбора препаратов и доз решается каждым центром по-своему.

### Клиническое наблюдение

*Пациентка С.Н., 46 лет в декабре 2017 года обратилась в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского для консультации по вопросу трансплантации почки. Из анамнеза известно, что в 2012 году отметила потемнение мочи, при обследовании выявлена протеинурия до 2,2 г/сут, микрогематурия – 80 п/зр, уровень сывороточного креатинина в пределах референсных значений. Установлен диагноз: хронический гломерулонефрит гематурического типа. Биопсия почки не выполнялась. Также выявлена мультифокальная форма тромбофилии. Далее в течение пяти лет наблюдалась у нефролога, получала консервативную нефропротективную терапию. К августу 2017 года хроническая болезнь почек соответствовала 5 стадии при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-ЕРІ 2009 – 14 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.*

*Родная сестра-близнец пациентки выразила желание выступить в качестве донора почки. После проведения стандартного набора исследований абсолютных противопоказаний к донорству и трансплантации выявлено не было. Обе сестры имели ожирение: реципиент – 2 степени (индекс массы тела 36 кг/м<sup>2</sup>), донор – 3 степени (индекс массы тела 45 кг/м<sup>2</sup>). Морбидное ожирение донора рассматривалось как относительное противопоказание к донорству. При этом артериальное давление потенциального донора не превышало 130/70 мм рт.ст. без приема гипотензивных препаратов, пациентка имела нормальный гликемический и липидный профиль, СКФ = 96 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и нормальный анализ мочи. Кроме того, не было получено никаких данных в пользу наследственного характера заболевания у потенциального*

реципиента, а также за возможную скрытую болезнь почек у ее сестры – потенциального донора. Принято решение выполнить операцию.

Несмотря на то, что пациентки имели одинаковую группу крови, идентичные результаты HLA типирования по локусам A, B, DR, DQ без достоверной информации о том, имели ли они при родах одну плаценту, считать их однойцевыми близнецами было невозможно. Поэтому при выборе стартовой схемы иммуносупрессивной терапии решено использовать общепринятый трехкомпонентный протокол (такролимус, микофеноловая кислота, глюкокортикостероиды) с индукцией базиликсимабом, а дальнейшие изменения проводить с учетом результата STR-анализа, который на момент пересадки известен не был.

15 января 2018 года донору выполнена мануально-ассистированная нефрэктомия слева, реципиенту – нефрэктомия справа и трансплантация почки в правую подвздошную область. Несмотря на избыточную массу тела пациентов и связанные с этим технические трудности интраоперационных осложнений не было. Послеоперационный период протекал гладко. Функция трансплантата немедленная.

Ретроспективно, при гистологическом исследовании удаленной почки реципиента (световая микроскопия, окраски: гематоксилин-эозин, ШИК-реакция, трихром по Массону) обнаружено, что препарат содержит шесть клубочков, из которых три полностью склерозированы, а еще в двух определяются участки сегментарного склероза капиллярных петель. Оставшийся клубочек увеличен

в размерах, выглядит гиперклеточным за счет выраженной мезангиальной и сегментарной пролиферации. Стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные.

Диффузно-очаговый фиброз интерстиция и атрофированные канальцы занимают более 50% почечной паренхимы. В зонах склероза отмечается диффузно-очаговая инфильтрация, преимущественно лимфоцитарная. Большое количество интерстициальных "пенистых клеток". Многие атрофичные канальцы содержат белковые цилиндры по типу "щитовидной почки". Сохранные канальцы гипертрофированы. Также отмечен слабовыраженный артериосклероз, артериолы – без особенностей.

При иммунофлуоресцентном анализе фиксации IgG, IgM, C1q, C3, Карра, фибриногена – не обнаружено; IgA – в мезангии (+), Lambda (+)

**Заключение:** IgA-нефропатия с картиной диффузного склерозирующего гломерулонефрита. Нефросклероз.

Гистологическое исследование трансплантата: при световой микроскопии (окраски: гематоксилин – эозин, ШИК-реакция, трихром по Массону) обнаружено, что из 59 клубочков, содержащихся в препарате, один полностью склерозирован. Остальные клубочки немного увеличены в размерах, без пролиферативных изменений. Стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные. Минимальный очаговый фиброз интерстиция, занимающий не более 10% площади паренхимы. Артерии и артериолы – без особенностей.

При иммунофлуоресцентном анализе фиксации IgG, IgA, IgM, C1q, C3, Карра, Lambda, фибриногена – не обнаружено.

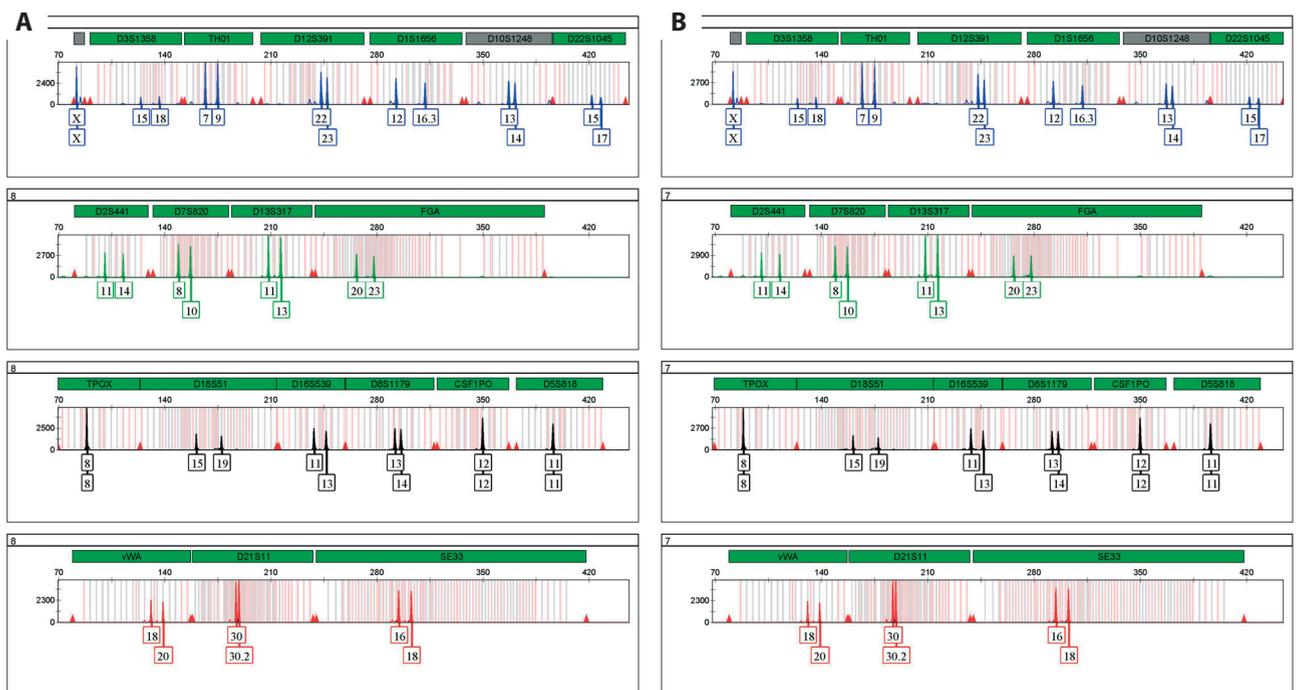


Рис. 1. Электрофореграммы разделения продуктов мультиплексной реакции донора (А) и реципиента (В).

По оси абсцисс – размер фрагментов в п.н., по оси ординат – условные единицы флуоресценции

Fig. 1. Electrophoregrams of the multiplex reaction products separation of the donor (A) and the recipient (B).

X-axis: fragments size (base pairs); Y-axis: units of fluorescence

*Заключение: данных за гломерулярную патологию нет.*

Через две недели после операции СКФ донора – 66 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, реципиента – 56 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, пациентки выписаны из клиники и перешли под амбулаторное наблюдение.

Спустя три месяца после операции получен результат STR-анализа: для подтверждения монозиготности близнецов был использован метод мультиплексной амплификации коротких tandemных повторов с несвязанными аутосомными локусами. Анализ результатов проводили методом капиллярного электрофореза с лазер-индуцированной флуоресцентной детекцией на генетическом анализаторе ABI PRISM, APPLIED BIOSYSTEMS, (США). Генотипирование 19-ти STR маркеров (13 локусов стандартной панели CODIS (Системы Комбинированного Индекса ДНК), 5 – ENFSI (Европейской Сети Институтов Криминалистики), а также одного дополнительного высокополиморфного локуса, SE33) и локуса амелогенина человека проводили с использованием набора реагентов "CoDIS Plus" (Гордиз, Россия). На основе полученных электрофореграмм, демонстрирующих полное совпадение всех 19-ти аутосомных STR маркеров и локуса амелогенина половых хромосом (Рис. 1А и В), было сделано заключение об идентичности генетических признаков близнецов, что доказывает монозиготность донора и реципиента (Рис. 1).

Учитывая такой результат, стабильную функцию трансплантата было начато постепенное снижение дозы иммунодепрессантов. К концу третьего месяца

после трансплантации были отменены метил-преднизолон и микофеноловая кислота. Одновременно остановлен профилактический прием валганцикловира и котримоксазола. Монотерапия такролимусом продолжена еще в течение полугода с плавным снижением суточной дозы препарата и регулярным контролем функции пересаженной почки. При суточной дозе 1 мг и концентрации такролимуса в крови 0,8 нг/мл на сроке 9 месяцев после трансплантации иммуносупрессия полностью отменена (Рис. 2).

Значения основных лабораторных параметров донора и реципиента приведены в Таблице 1. На момент подготовки публикации после пересадки прошло 1,5 года, из них последние 9 месяцев реципиент не принимает иммуносупрессивную терапию. Функция трансплантата стабильная: СКФ – 71 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, белка в суточной пробе мочи не обнаружено. После отмены иммуносупрессии отмечено увеличение концентрации гемоглобина с 90 г/л до 128 г/л при последнем контроле. Соблюдение пациентом медицинских рекомендаций позволило добиться значимого снижения веса до 80 кг (на момент пересадки – 98 кг), в чем немаловажную роль могла сыграть и отмена глюкокортикостероидов.

## Заключение

Трансплантация почки между однояйцевыми близнецами – редкая, однако не уникальная клиническая ситуация. Ключевым моментом для принятия решения об отказе от иммуносупрессивной терапии

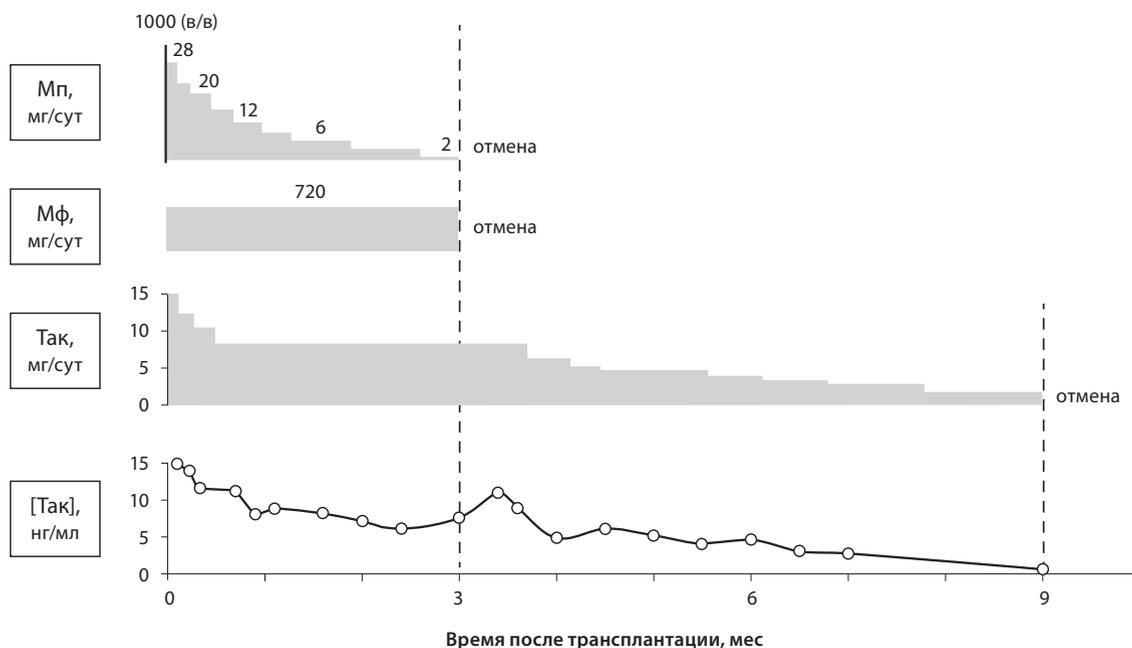


Рис. 2. Иммуносупрессивная терапия после трансплантации почки от донора однояйцевого близнеца.

Мп – метилпреднизолон, Мф – микофеноловая кислота, Так – такролимус

Fig. 2. Immunosuppressive regimen after kidney transplantation from identical twin.

Mp – methylprednisolone, Mf – mycophenolic acid, Tak – tacrolimus

Таблица 1 | Table 1

Результаты основных лабораторных исследований реципиента и донора до операции (10.01.2018), при выписке (29.01.2018) и при последнем амбулаторном визите (30.07.2019)  
Donor and recipient lab values before surgery (10.01.2018), at the discharge (29.01.2018) and at last follow-up examination (30.07.2019)

Лабораторные параметры	Реципиент			Донор		
	До операции	При выписке	Последний визит	До операции	При выписке	Последний визит
<b>Биохимический и общий анализ крови</b>						
Креатинин, мкмоль/л	320	111	85	66	89	78
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	14	51	71	96	67	79
Мочевина, ммоль/л	13,3	6,2	3,5	3,8	3,5	3,7
Мочевая к-та, мкмоль/л	312	267	258	246	274	252
Глюкоза, ммоль/л	5,2	5,4	5,1	5,5	5,7	5,3
Общий белок, г/л	65	67	74	78	77	76
Альбумин, г/л	32	33	34	36	35	36
Холестерин, ммоль/л	4,6	4,6	4,1	3,9	5,2	4,1
Триглицериды, ммоль/л	1,3	1,0	1,2	1,1	1,1	1,0
Гемоглобин, г/л	93	92	128	140	126	142
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	3,16	2,93	3,82	4,43	4,24	4,51
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	5,9	11,3	7,0	5,2	9,5	6,2
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	249	303	321	243	408	370
<b>Анализ мочи</b>						
Отн. плотность	1,006	1,014	1014	1016	1013	1015
pH	5,0	6,0	5,5	5,5	5,5	5,5
Белок, г/л	2,2	0,126	abs	abs	0,1	abs
Глюкоза, ммоль/л	5,6	abs	abs	abs	abs	abs
Эритроциты в п/зр	40-50	1-2	0-1	1-2	1-2	0-1
Лейкоциты в п/зр	10-12	1-2	1-2	1-2	1-2	0-1
Эпителий в п/зр	1-2	abs	abs	abs	abs	abs

или ее отмене после уже выполненной операции является подтверждение монозиготности близнецов. Объективным и наиболее достоверным методом представляется анализ коротких tandemных повторов ДНК (STR-анализ) донора и реципиента. Такое исследование не является рутинным и не входит в диагностический арсенал центров трансплантации органов. Для его выполнения требуется взаимодействие со специализированными лабораториями, что и было выполнено в представленном клиническом наблюдении. Прекращение иммуносупрессивной терапии без проведения генетического теста, подтверждающего монозиготность, по нашему мнению, представляет неоправданный риск для реципиента.

В случае, если сиблинги действительно являются однояйцевыми близнецами, то спектр возможных вариантов назначения иммуносупрессии очень широк: от полного отказа до применения стандартного трехкомпонентного протокола с индукцией. В приведенном наблюдении мы придерживались относительно консервативной стратегии: до получения результата STR-анализа не рассматривали эту родственную пару как однояйцевых близнецов, а после подтверждения монозиготности (к исходу третьего месяца после пересадки) ступенчато снизили дозу глюкокортикоидов до полной отмены и остановили прием

микофенолатов, полагая, что отмена именно этих компонентов принесет большую пользу пациентке, учитывая имеющееся ожирение и сохраняющуюся анемию. Ретроспективно анализируя это наблюдение, мы склоняемся к мнению, что продолжение монотерапии такролимусом в течение последующих шести месяцев было избыточным. Постепенное, длительное снижение дозы было обусловлено опасениями пациентки быстрой отмены препарата, а также осторожным подходом, наблюдающего ее нефролога.

На сегодняшний день нет данных, что риск развития болезни почек у донора-близнеца после операции выше, чем у доноров иной степени родства. Поэтому для принятия решения об операции и при последующем наблюдении целесообразно следовать актуальным международным рекомендациям. Интраоперационно может быть выполнена "нулевая" биопсия трансплантата – ее результат может быть полезен для последующего ведения родственной пары.

#### *Благодарности*

*Авторы выражают благодарность и глубокую признательность д.м.н. Екатерине Сергеевне Столяревич за проведенное гистологическое исследование.*

**Никто из авторов не имеет конфликтов интересов**

*Authors declare no conflict of interests*

### Список литературы

1. Organ Donation and Transplantation Activities 2016. Global Observatory on Donation and Transplantation. <http://www.transplant-observatory.org/download/2016-activity-data-report/>
2. Hall JG. Twins and twinning. *Am J Med Genet.* 1996 Jan 22;61(3):202-4. Review. PubMed PMID: 8741863.
3. Machin G. Non-identical monozygotic twins, intermediate twin types, zygosity testing, and the non-random nature of monozygotic twinning: a review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2009 May 15;151C(2):110-27. doi: 10.1002/ajmg.c.30212.
4. Krishnan N, Buchanan PM, Džebisashvili N, Xiao H, Schnitzler MA, Brennan DC. Monozygotic transplantation: concerns and opportunities. *Am J Transplant.* 2008 Nov;8(11):2343-51. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02378.x. Epub 2008 Sep 19. PubMed PMID: 18808409.
5. Day E, Kearns PK, Taylor CJ, Bradley JA. Transplantation between monozygotic twins: how identical are they? *Transplantation.* 2014 Sep 15;98(5):485-9. doi: 10.1097/TP.0000000000000274.
6. Rao Z, Huang Z, Song T, Lin T. A lesson from kidney transplantation among identical twins: Case report and literature review. *Transpl Immunol.* 2015 Sep;33(1):27-9. doi: 10.1016/j.trim.2015.07.004.
7. Gymrek M. A genomic view of short tandem repeats. *Curr Opin Genet Dev.* 2017 Jun;44:9-16. doi: 10.1016/j.gde.2017.01.012.
8. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Baker MA, Gallon L, Garvey CA, Guleria S, Li PK, Segev DL, Taler SJ, Tanabe K, Wright L, Zeier MG, Cheung M, Garg AX. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation.* 2017 Aug;101(8S Suppl 1):S1-S109. doi: 10.1097/TP.0000000000001769.
9. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, Segev DL. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA.* 2014 Feb 12;311(6):579-86. doi: 10.1001/jama.2013.285141.
10. Kassaris N, Mukherjee D, Chandak P, Mamode N. Renal transplantation in identical twins in United States and United Kingdom. *Transplantation.* 2008 Dec 15;86(11):1572-7. doi: 10.1097/TP.0b013e31818bd83d.
11. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science.* 2002 Apr 12;296(5566):301-5. PubMed PMID: 11951032.
12. Pratt JR, Parker MD, Affleck LJ, Corps C, Hostert L, Michalak E, Lodge JP. Ischemic epigenetics and the transplanted kidney. *Transplant Proc.* 2006 Dec;38(10):3344-6. PubMed PMID: 17175268.
13. Rodríguez Faba O, Boissier R, Budde K, Figueiredo A, Taylor CF, Hevia V, Lledó García E, Regele H, Zakari RH, Olsburgh J, Breda A. European Association of Urology Guidelines on Renal Transplantation: Update 2018. *Eur Urol Focus.* 2018 Mar;4(2):208-215. doi: 10.1016/j.euf.2018.07.014.
14. Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation. Fourth Edition. March 2018. British Transplantation Society. [https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2018/07/FINAL\\_LDKT-guidelines\\_June-2018.pdf](https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2018/07/FINAL_LDKT-guidelines_June-2018.pdf)
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.

Дата получения статьи: 12.08.2019

Дата принятия к печати: 20.10.2019

Submitted: 12.08.2019

Accepted: 20.10.2019