

УСПЕШНАЯ АВО-НЕСОВМЕСТИМАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ ОТ ЖИВОГО РОДСТВЕННОГО ДОНОРА ПАЦИЕНТУ ВЫСОКОГО ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА

Сушков А.И.¹, Боровкова Н.В.², Доронина Н.В.², Мойсюк Я.Г.¹

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»

Минздравсоцразвития России, г. Москва

² Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, г. Москва

В статье приводится описание случая АВО-несовместимой трансплантации почки пациенту с экстремально высоким исходным титром анти-В IgM (1:1024), IgG (1:512) и высоким уровнем предсуществующих анти-HLA антител (60%), трансплантацией почки от трупного донора в анамнезе. Основное внимание уделено вопросам иммунологического мониторинга в течение предоперационного кондиционирования и в посттрансплантационном периоде.

Ключевые слова: трансплантация почки, несовместимость по группе крови, анти-HLA антитела.

SUCCESSFUL ABO-INCOMPATIBLE KIDNEY TRANSPLANTATION FROM LIVING-RELATED DONOR IN HIGH-SENSITIZED PATIENT

Sushkov A.I.¹, Borovkova N.V.², Doronina N.V.², Moysyuk Y.G.¹

¹ Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

² N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow

This case report describes a patient initially found to have an extremely high anti-B IgM (1:1024) and IgG (1:512) titres. Additionally, patient had previous diseased donor kidney transplantation and high level of anti-HLA panel-reactive antibodies (60%). We focused on immunological monitoring during the pretransplant conditioning and posttransplant period.

Key words: kidney transplantation, blood group incompatibility, anti-HLA antibodies.

ВВЕДЕНИЕ

Тенденцией последних двух десятилетий является прогрессивный рост количества пациентов с хроническими заболеваниями почек, нуждающихся в заместительной почечной терапии, и повсеместный дефицит донорских органов [1]. По данным Российского регистра заместительной почечной терапии, в 2009 году в Российской Федерации заместительную почечную терапию получали 24 195 больных. И только 21,6% из этих пациентов живут с функционирующим трансплантатом почки [2]. Один из подходов к решению проблемы дефицита органов

для трансплантации – интенсивное развитие прижизненного донорства. Однако даже при наличии живого донора, изъявившего желание отдать свою почку и не имеющего медицинских противопоказаний к донорству, трансплантация не всегда возможна. Основные препятствия – несовместимость донора и реципиента по группе крови и/или наличие у реципиента предсуществующих антител к HLA-антигенам донора [4, 26].

Антигены системы групп крови АВО экспрессированы не только на эритроцитах, но и на поверхности клеточных мембран других тканей, в том числе

Статья поступила в редакцию 03.04.12 г.

Контакты: Сушков Александр Игоревич, м. н. с. отделения трансплантации почки и печени.

Тел. 8 916 177 89 24, e-mail: sushkov.transpl@gmail.com

на эндотелиальных клетках гломерулярных капилляров и клетках почечных канальцев [7]. При пересадке почки от не совместимого по группе крови донора А/В-антигены являются мишенью не только для «естественных» (IgM), но и для «иммунных» (IgG) антител, титр которых может стремительно возрасти в течение нескольких часов или дней после трансплантации. Анти-А/В антитела являются комплемент-активирующими и способны запустить каскад иммунных реакций, приводящих к сверхострому отторжению трансплантата, которое вызывает тромбоз пересаженной почки и необратимую утрату ее функции. В связи с этим несовместимость донора и реципиента по группе крови долгое время считалась абсолютным противопоказанием к трансплантации.

Если элиминировать из плазмы реципиента уже существующие анти-А/В антитела и заблокировать синтез новых, то сверхострого отторжения трансплантата возникнуть не должно. Опираясь на эту гипотезу в 1980-х годах, в Бельгии под руководством G. Alexandre было выполнено 39 успешных АВО-несовместимых трансплантаций почки от живого донора. Для удаления антител использовался плазмаферез (ПФ). *De novo* синтез блокировали, выполняя до пересадки почки спленэктомию и назначая иммуносупрессивную терапию антилимфоцитарными поликлональными антителами, циклоспорином А, азатиоприном и глюкокортикостероидами [6]. Далее программа АВО-несовместимых трансплантаций почки получила широкое распространение в Японии [19]. Краткосрочные и отдаленные результаты выполненных пересадок были впечатляющими [19, 20]. Спленэктомия как обязательный компонент подготовки представляет собой дополнительный риск хирургических и инфекционных осложнений [13], поэтому многие центры, считая риски неоправданно высокими, отказались от идеи несовместимых трансплантаций почки. Эффективное использование в США ритуксимаба (анти-CD20 моноклональных антител) при трансплантации органов сначала для лечения гуморального отторжения, а после для предтрансплантационной подготовки пациентов высокого иммунологического риска позволило рассматривать применение ритуксимаба как альтернативу спленэктомии при АВО-несовместимых трансплантациях [10, 18]. В начале 2000-х годов в Стокгольме группой под руководством G. Tyden был разработан новый протокол кондиционирования [22], применение которого позволило добиться наилучших результатов АВО-несовместимых трансплантаций почки за всю историю выполнения таких операций. Многие европейские центры с минимальными изменениями внедрили этот протокол подготовки в свою клиническую практи-

ку [11, 16, 21, 24, 25]. «Стокгольмский протокол» представляет собой комбинацию: ритуксимаб (Ртм) (375 мг/м^2) + специфическая анти-А/В иммуноадсорбция (ИА) (до достижения целевого титра анти-А/В антител $\leq 1:8$ к моменту трансплантации) + сывороточный человеческий иммуноглобулин (ИГ) ($0,5 \text{ г/кг}$) + базиликсимаб (20 мг интраоперационно и на 4-й послеоперационный день) + такролимус (Тас) + мофетила микофенолат (ММФ) + метилпреднизолон (МП). Помимо высокой эффективности «Стокгольмский протокол» является еще и наиболее безопасным. Из более чем 90 пациентов, перенесших АВО-несовместимую трансплантацию до 2009 года, только у двух отмечены серьезные осложнения: у одного реципиента развилось острое гуморальное отторжение, которое было купировано соответствующей терапией, и один реципиент умер от бактериального сепсиса через 4 месяца после трансплантации [14, 16, 21, 24].

Отметим, что по-прежнему дискуссионным остается вопрос о максимально допустимом титре анти-А/В антител в момент трансплантации, который гарантированно не приведет к развитию сверхострого отторжения: в настоящее время различными центрами накоплен достаточно большой опыт успешных трансплантаций при титрах от 1:4 до 1:32 [8].

Основываясь на успешном зарубежном опыте, в 2011 году программа трансплантации почки от живого родственного донора ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова была расширена за счет выполнения АВО-несовместимых трансплантаций. В основу предоперационного кондиционирования и послеоперационной иммуносупрессивной терапии лег адаптированный «Стокгольмский протокол» [3]. К настоящему моменту выполнено 9 АВО-несовместимых трансплантаций почки от живого родственного донора. Сроки наблюдения составляют от 1 до 15 месяцев. Все пациенты живы, трансплантаты функционируют удовлетворительно.

В данной статье мы анализируем результаты предоперационного кондиционирования и течение послеоперационного периода у одного из пациентов, перенесших АВО-несовместимую трансплантацию. Отличительной особенностью данного наблюдения является экстремально высокий исходный титр анти-В антител (IgM – 1:1024, IgG – 1:512), наличие предсуществующих анти-HLA антител (PRA 60%), трансплантации почки от трупного донора, многочисленных гемо- и плазматрансфузий в анамнезе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исходные данные реципиента и донора

Реципиент – мужчина, 25 лет. Группа крови O (I). Болен с рождения. Аплазия левой почки, нейро-

мышечная дисплазия мочеточника. В детстве выполнена левосторонняя нефрэктомия. В 1996 году оперирован по поводу карбункула правой почки. С 2004 года отмечаются частые обострения хронического пиелонефрита правой почки. В 2006 году уровень сывороточного креатинина 700 мкмоль/л, анемия, артериальная гипертензия. В июне 2007 года начата заместительная почечная терапия программным гемодиализом. 1 июня 2008 года в другом центре выполнена аллотрансплантация трупной почки справа при уровне предсуществующих анти-HLA антител 15%. Интраоперационных осложнений не отмечалось, функция трансплантата немедленная. На 5-е послеоперационные сутки развилась олигоанурия, возобновлено лечение гемодиализом. По результатам серии пункционных биопсий – прогрессирование ишемического некроза трансплантата. 1 июля 2008 года – трансплантат-эктомия. Послеоперационный период осложнился аррозивным кровотечением из правой наружной подвздошной артерии, что потребовало хирургической ревизии раны, ушивания дефекта артерии и многочисленных гемо- и плазматрансфузий. Продолжено лечение программным гемодиализом. При поступлении в клинику ФНЦТИО исходный титр анти-В антител составил: IgM 1:1024, IgG 1:512, уровень анти-HLA 60% (табл.).

Донор – женщина (мать реципиента), 49 лет. Группа крови В(III). Практически здорова. Прошла обследование в качестве потенциального донора почки – медицинских противопоказаний к донорству не выявлено. Скорость клубочковой фильтрации по Cockcroft-Gault 96 мл/мин (табл.).

Определение анти-В антител

Для определения титров естественных изоагглютининов α и β (IgM) использовали общепри-

нятый в лабораторной диагностике метод – изоагглютинирующий тест серийных разведений в солевой среде на плоскости [11, 12]. Выявление иммунных антител (IgG) к системе ABO проводили с использованием унитиола и антиглобулинового теста методом прямой агглютинации с эритроцитами А и В при комнатной температуре на плоскости [13]. Сыворотку для определения титров анти-А/В антител собирали по следующей схеме: при поступлении в клинику (исходный титр), перед введением ритуксимаба, перед каждым сеансом ИА или ПФ, через сутки после каждого сеанса ИА или ПФ, утром в день трансплантации, далее 2 раза в неделю в течение первого месяца.

Определение анти-HLA антител

Определение не донор-специфических антител к I и II классам HLA и MICA проводили на платформе Luminex (xMAP-технология) с помощью наборов LABScreen фирмы ONELAMBDA (США). Тестируемые сыворотки инкубировали с LABScreen микросферами, покрытыми очищенными HLA и MICA антигенами. Антитела к HLA и MICA, присутствующие в тестируемых сыворотках, связывались с антигенами на поверхности микросфер. Несвязавшиеся компоненты удалялись путем трехкратной промывки буфером. Затем комплексы «антиген–антитело» метили при помощи античеловеческих антител, связанных с R-фикоэритрином. Детекцию света, излучаемого фикоэритрином от каждой микросферы, проводили на приборе Luminex. Реактивность каждой сыворотки оценивали по интенсивности флуоресцентного сигнала от каждой микросферы после коррекции неспецифического связывания по микросфере с негативным контролем. Результаты исследования выражали в условных единицах (у. е.).

Таблица

Основные демографические и исходные клинические данные донора и реципиента

Показатели	Реципиент	Донор
Возраст, лет	25	49
Пол	мужской	женский
Группа крови	О (I)	В (III)
Титр анти-В антител	IgM – 1:1024 IgG – 1:512	–
HLA-типирование	A 1,2; B 7,44; DR 7,15	A 2,10; B 7,7; DR 1,15
Анти-HLA антитела:		
• PRA (MLTT)	60%	–
• ИФА	I и II классы – положит.	–
• Luminex	I класс – 54,1 у. е. II класс – 86,8 у. е.	–
Кросс-матч (MLTT)	отрицательный	

Примечание: PRA, panel-reactive antibodies – панель-реактивные антитела; MLTT – микролимфоцитотоксический тест; ИФА – иммуноферментный анализ.

В норме содержание антител к антигенам HLA и MICA составляет до 1,6 у. е.

Определение донор-специфических антител проводили на платформе Lumineх с помощью набора Life Codes Donor Specific Antibodies (DSA) фирмы GenProbe (США). Донорские лимфоциты выделяли из цельной крови и использовали как источник HLA антигенов. Изолированные клетки растворяли в детергенте, затем их инкубировали с частицами Lumineх, конъюгированными с моноклональными антителами к HLA 1-го и 2-го классов. Таким образом, получали частицы, нагруженные донорскими HLA-молекулами. Полученные частицы инкубировали с сывороткой реципиента, после чего добавляли вторичные антитела, меченные фикоэритрином, и помещали для анализа в Lumineх-анализатор.

Предоперационное кондиционирование

Учитывая высокие титры анти-В и анти-HLA антител, стандартный протокол кондиционирования был дополнен сеансами плазмафереза (ПФ).

Подготовка к трансплантации началась за 30 дней до предполагаемой даты операции с введения ритуксимаба в дозе 500 мг. Далее проведено 3 сеанса плазмафереза с объемом замещения 2500–3000 мл. С 24-го дня пациент стал получать трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию: Тас (стартовая доза 0,2 мг/кг/сут, целевая минимальная концентрация препарата 6–8 нг/мл), ММФ (стартовая доза 2 г/сут, с 15-го дня доза ММФ снижена в 2 раза в связи с развитием побочных гастроинтестинальных явлений) и МП (стартовая доза 24 мг/кг, на 15-й день суточная доза снижена до 20 мг). На 17, 15, 10 и 8-й дни выполнены сеансы специфической анти-В иммуноадсорбции на колонке многократного использования Адсопак-В®. С 5-го дня возобновлены процедуры плазмафереза (5, 3 и 1-й день). После окончания последнего сеанса плазмафереза внутривенно введен ИГ в высокой дозе (35,0 г, или 0,55 г/кг). Схема кондиционирования представлена на рис. 1. За целевое значение титра анти-В антител для IgM и IgG было выбрано значение не более 1:8.

Индукционная и поддерживающая иммуносупрессивная терапия

Для индукции иммуносупрессии использовали анти-CD25 моноклональные антитела (базиликсимаб) в дозе 20 мг/день 0 и день +4 и МП внутривенно: 500 мг – день 0 и 125 мг – день +1. С первых послеоперационных суток возобновлен прием Тас и ММФ, пероральный прием МП продолжен со 2-х суток. Для достижения целевой минимальной концентрации такролимуса в крови потребовалось увеличение суточной дозы препарата с 14 мг (до трансплантации) до 20 мг. Через три недели после трансплантации уровень Тас составил 8–10 нг/мл. Начальная суточная доза ММФ 1 г. На пятые сутки доза ММФ была увеличена вдвое в связи с тенденцией к росту титра анти-В антител. На 20-е послеоперационные сутки произведено плановое снижение дозы до 1,0 г/сут. Доза метилпреднизолона ступенчато снижалась с 20 мг/сут до 16 мг/сутки на 5-й день, далее до 12 мг/сут на 21-й день и до 8 мг/сут на 90-й день.

В связи с изначально высокими титрами анти-В антител и тенденцией к восстановлению титра в период кондиционирования на 4, 6 и 8-й дни после операции проведены плановые сеансы специфической анти-В иммуноадсорбции. Кроме того, в связи с ростом титра анти-В антител на 21-й и 25-й дни выполнено еще два сеанса иммуноадсорбции (рис. 3). Схема иммуносупрессивной терапии в раннем посттрансплантационном периоде представлена на рис. 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Предоперационное кондиционирование

Предоперационная подготовка была эффективна, ко дню трансплантации было достигнуто целевое значение титра анти-В антител, что позволило выполнить операцию. К особенностям предоперационного кондиционирования в данном наблюдении стоит отнести, во-первых, сочетанное применение двух эфферентных методик (плазмаферез и иммуноадсорбция) для элиминации анти-В и анти-HLA

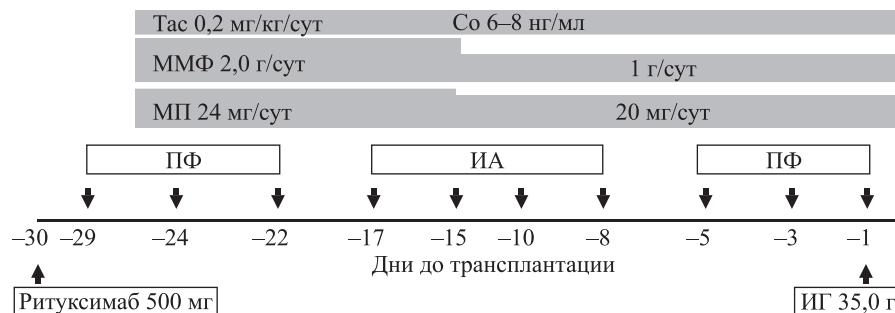


Рис. 1. Схема предоперационного кондиционирования

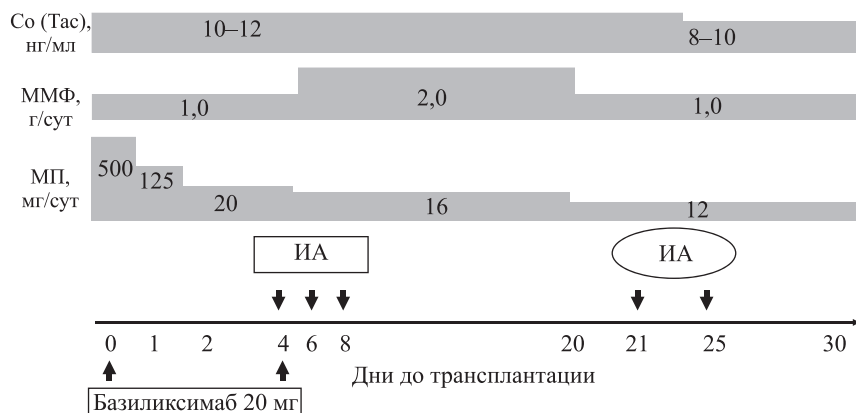


Рис. 2. Иммуносупрессивная терапия в раннем посттрансплантационном периоде

антител, во-вторых, само количество процедур – 10 сеансов, и в-третьих, нетипичную, по сравнению с нашими предыдущими наблюдениями, динамику снижения титра антигрупповых антител (рис. 3). Несколько раз в течение периода подготовки мы отмечали восстановление титра анти-В антител в дни между процедурами ПФ или ИА.

Операция трансплантации и ранний послеоперационный период

28 октября 2011 года донору выполнена левосторонняя мануально-ассистированная нефрэктомия. Тепловая ишемия 2 мин. Срок консервации трансплантата 45 минут. Трансплантация почки реципиенту выполнена по стандартной методике. Хирургических и инфекционных осложнений не отмечено. Функция трансплантата немедленная. Динамика снижения азотистых шлаков и титра анти-В антител представлена на рис. 4. В раннем

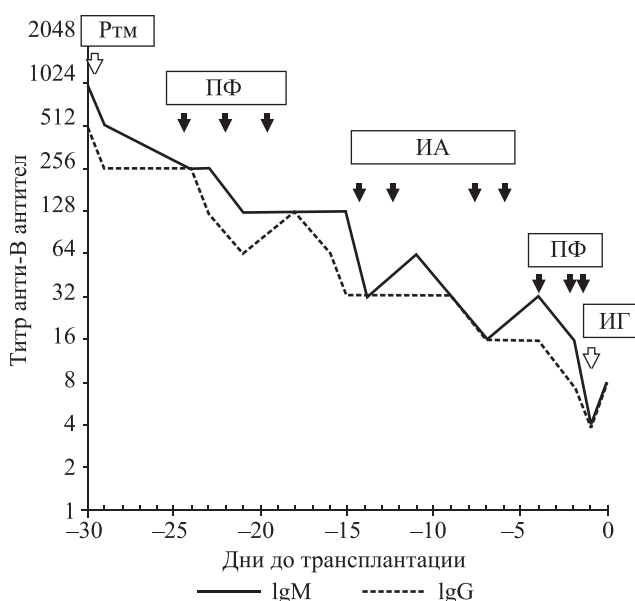


Рис. 3. Динамика титра анти-В антител в течение периода кондиционирования

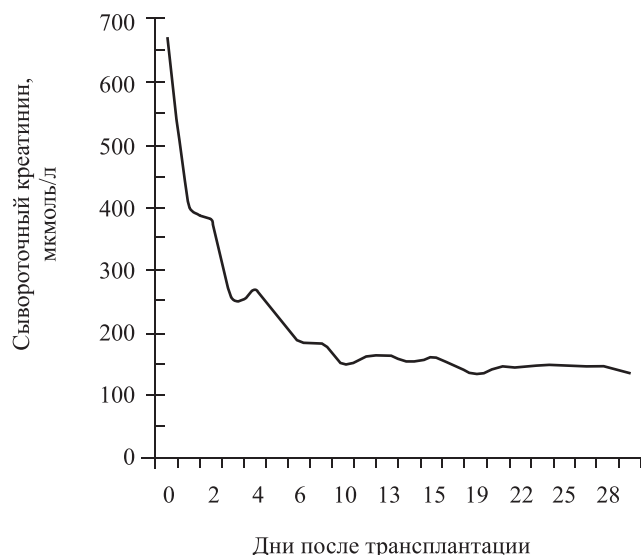


Рис. 4. Динамика уровня сывороточного креатинина и анти-В антител в течение первого месяца после трансплантации. Черными стрелками отмечены сеансы специфической анти-В иммуноадсорбции

послеоперационном периоде пациент получал стандартную профилактическую антибактериальную терапию цефалоспорином III поколения, противогрибковую терапию флуконазолом 50 мг/сут в течение 7 дней, противовирусную терапию валганцикловиром в дозе 900 мг/сут, профилактику пневмоцистной инфекции ко-тримоксазолом в дозе 480 мг/сут.

В связи с высоким риском гуморального отторжения еженедельно в течение первого месяца повторяли кросс-матч (микролимфоцитотоксический тест) – все результаты отрицательные. Клинических и лабораторных данных за острое отторжение не было, поэтому пункционную биопсию трансплантата не выполняли. На 19-е посттрансплантационные сутки отмечен рост титра, анти-В антител, однако это никак не отразилось на функции трансплантата (рис. 4). На 19-е и 25-е послеоперационные сутки были проведены сеансы анти-В иммуноадсорбции. На 29-е сутки пациент в удовлетворительном состоянии со стабильной функцией трансплантата выписан из клиники. Уровень сывороточного креатинина при выписке 140 мкмоль/л, титр анти-В антител IgM 1:64, IgG 1:32.

3 месяца после трансплантации

Через три месяца после трансплантации почечный трансплантат функционирует стабильно. Уровень сывороточного креатинина 125 мкмоль/л, мочевины 7,1 ммоль/л. Концентрация такролимуса в крови 10,0 нг/мл. Выполнено плановое снижение доз иммунодепрессантов: суточная доза ММФ – 1 г, метилпреднизолона – 8 мг, доза такролимуса подобрана так, чтобы минимальная концентрация препарата в крови составляла 8–10 нг/мл. Побочных явлений от приема иммуносупрессии пациент не отмечает.

На 97-е сутки после трансплантации в клинике Центра больному выполнена протокольная пункционная биопсия. При световой микроскопии признаков ни острого, ни хронического отторжения нет. При иммуногистохимическом анализе биоптата отмечается фиксация C4d-компонента комплемента по ходу перитубулярных капилляров.

Титр анти-В антител IgM – 1:2, IgG – отсутствуют.

5 месяцев после трансплантации

Через 5 месяцев после АВО-несовместимой трансплантации почки состояние пациента стабильное, удовлетворительное. Признаков отторжения нет. Трансплантат функционирует удовлетворительно. Уровень сывороточного креа-

тиниана 125 мкмоль/л, титр анти-В антител IgM – 1:4, IgG – 1:8. Пациент ведет активный образ жизни.

Анти-HLA антитела до и после трансплантации

В связи с наличием в анамнезе трансплантации почки и множественных гемо- и плазматрансфузий особое внимание в период подготовки и после АВО-несовместимой трансплантации было уделено исследованию уровня анти-HLA антител и их донор-специфичности.

Исходный уровень предрасполагающих панель-реактивных анти-HLA антител составил 60%. Перекрестная лимфоцитотоксическая проба с донором отрицательная как до начала подготовки к трансплантации, так и непосредственно в день операции. По результатам качественного иммуноферментного анализа обнаружены антитела к I и II классам HLA. Сыворотка пациента была дополнительно исследована с помощью технологии Lumiplex. До начала предоперационного кондиционирования были обнаружены антитела к I классу HLA – 54,6 у. е. и антитела ко II классу HLA – 86,8 у. е. (норма до 1,6 у. е.). Антитела к MICA не обнаружены.

После предоперационного кондиционирования провели повторное количественное определение уровня анти-HLA антител: к I классу – 80,9 у. е., ко II классу – 62,7 у. е. (норма до 1,6 у. е.). Антитела к MICA не обнаружены. При этом обнаруженные антитела не являлись донор-специфичными.

В течение первого месяца после трансплантации еженедельно повторяли перекрестную лимфоцитотоксическую пробу – все результаты отрицательные. На 30-е посттрансплантационные сутки выполнен количественный анализ содержания анти-HLA антител в сыворотке пациента: к I классу – 90,1 у. е., ко II классу – 69,3 у. е., к MICA – не обнаружено. Антител, специфичных к HLA-антигенам донора, не обнаружено.

Через 3 месяца после трансплантации перекрестная лимфоцитотоксическая проба отрицательная. Качественный иммуноферментный анализ положительный на анти-HLA антитела к I и II классам. Количественное определение показало стабильный уровень анти-HLA антител к I классу – 92,9 у. е. и практически двукратный рост уровня антител ко II классу – 117,0 у. е. Также были обнаружены ранее отсутствовавшие антитела к MICA – 2,5 у. е. Анализ антител на специфичность к HLA-антигенам донора отрицательный для антител к I классу HLA и положительный для антител ко II классу HLA. Динамика уровня антител к антигенам HLA I класса, HLA II класса и MICA представлена на рис. 5.

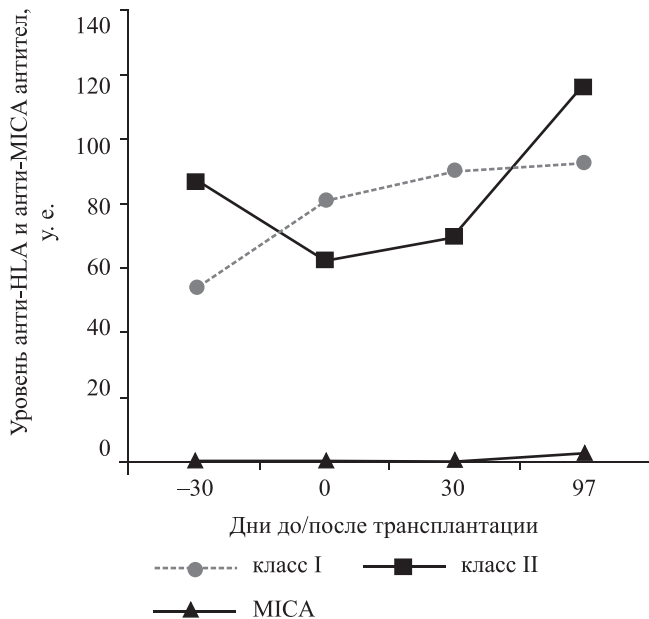


Рис. 5. Динамика уровня анти-HLA и анти-MICA антител до и после трансплантации

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы АВО-несовместимые трансплантации почки выполняются многими центрами по всему миру. Краткосрочные и долгосрочные результаты этих операций не хуже результатов пересадок при совместимых группах крови донора и реципиента. В то же время АВО-несовместимость является серьезным фактором риска развития острого отторжения трансплантата преимущественно по гуморальному типу и требует обязательной предоперационной подготовки реципиента, направленной на элиминацию анти-A/B антител и угнетение их *de novo* синтеза, а также тщательного иммунологического контроля в раннем посттрансплантационном периоде. Аналогичная тактика применяется при трансплантации почки пациентам, сенсibilизированным к антигенам главного комплекса гистосовместимости. В описанном нами наблюдении имело место сочетание АВО-несовместимости и значимого уровня анти-HLA антител. Во время предоперационного обследования было установлено, что анти-HLA антитела не являются специфичными к антигенам потенциального донора, а перекрестная лимфоцитотоксическая проба — отрицательная. Поэтому формально при выполнении данной трансплантации предстояло преодолеть только один иммунологический барьер — несовместимость донора и реципиента по группе крови. Однако установлено, что наличие не донор-специфических анти-HLA антител также повышает риски и может приводить к развитию гуморального отторжения [5, 12]. Поэтому в протокол подготовки к операции включили процедуры ПФ с целью элиминации из крови анти-HLA антител.

В течение предоперационной подготовки мы отметили, что титр анти-B антител в дни, когда не проводились сеансы иммуноадсорбции или плазмафереза, имел тенденцию к восстановлению. Поэтому кривая, отражающая изменение титра анти-B антител (рис. 3), имеет пилообразный вид. Вероятно, похожим образом менялся и уровень анти-HLA антител. В день трансплантации уровень антител к HLA I класса был даже выше исходного значения: 80,9 у. е. в «день 0», 54,1 у. е. — исходно. Учитывая отрицательный предоперационный кросс-матч и присутствие только не донор-специфических антител, было принято решение о выполнении операции.

В раннем послеоперационном периоде проводился мониторинг титра анти-B антител. Принимая во внимание тенденцию к восстановлению антигрупповых антител в течение кондиционирования, мы решили отклониться от использовавшейся при предыдущих АВО-несовместимых трансплантациях тактики выполнения иммуноадсорбции «по требованию» (когда процедура выполняется только при возрастании титра анти-A/B антител выше, чем 1:8) и провели 3 плановых сеанса — на 4, 6 и 8-е сутки [24]. Такая упреждающая тактика была эффективна — в течение двух недель титр анти-B не превышал порогового значения 1:8. Однако на 19-е и 25-е сутки послеоперационного периода отмечено возрастание титра анти-B антител, что потребовало проведения двух дополнительных сеансов иммуноадсорбции. Одной из возможных причин роста титра антигрупповых антител могло быть плановое снижение доз иммунодепрессантов. Несмотря на рост титра, функция трансплантата оставалась стабильно удовлетворительной (рис. 4).

Трансплантация от живого донора позволяет в любой момент после операции получить жизнеспособные донорские лимфоциты и повторно поставить перекрестную пробу. Пользуясь этим, в послеоперационном периоде мы еженедельно ставили кросс-матч. Несмотря на то что микролимфоцитотоксический тест обладает ограниченной чувствительностью, он вполне может быть использован в качестве скрининга в раннем посттрансплантационном периоде. В случае если отмечается значимая дисфункция трансплантата, необходимо выполнить пункционную биопсию, определить уровень анти-HLA антител и их специфичность вне зависимости от результата перекрестной пробы. Положительный кросс-матч даже при абсолютно стабильной функции пересаженной почки также является показанием для выполнения биопсии и более детального исследования спектра анти-HLA антител. Количественный мониторинг и определение специфичности анти-HLA антител необходимо проводить и на отдаленных сроках после трансплантации. Единого

мнения о периодичности, с которой следует проводить мониторинг уровня и специфичности анти-HLA антител после операции, не существует. Наиболее распространенная схема: 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев, 1 год и далее ежегодно.

В нашем наблюдении на сроке 3 месяца после трансплантации помимо количественного увеличения содержания анти-HLA антител были обнаружены донор-специфичные антитела ко II классу HLA. Также была выполнена пункционная биопсия трансплантата, при иммуногистохимическом анализе которой была отмечена выраженная фиксация C4d-компонента комплемента в стенках подавляющего числа перитубулярных капилляров. По данным световой микроскопии признаков отторжения нет. Руководствуясь формальными критериями диагностики гуморального отторжения [17], данное состояние следует расценивать как субклиническое острое гуморальное отторжение. Однако значимость фиксации C4d в диагностике гуморального отторжения в случае АВО-несовместимой трансплантации значительно ниже, чем при пересадке почки от совместимого по группе крови донора. У большинства стабильных пациентов после АВО-несовместимой трансплантации почки без эпизодов отторжения и без наличия в сыворотке анти-HLA антител в течение долгого времени в стенках перитубулярных капилляров сохраняется фиксация C4d-компонента комплемента [23]. Поэтому мы не склонны расценивать такой результат как проявление активации гуморального звена иммунитета у данного пациента. Полученные результаты больше укладываются в приобретающую популярность в последние годы концепцию «аккомодации» трансплантата. Данный феномен представляет собой отсутствие морфологического и функционального повреждения трансплантата, на поверхности которого экспрессированы аллоантигены, а в сыворотке пациента присутствуют антитела, специфичные к ним [9, 15]. При этом, однако, взаимодействия «антиген–антитело» не происходит. Механизмы такого сосуществования аллотрансплантата и иммунной системы реципиента в настоящее время не выяснены. Существует ряд гипотез, объясняющих данное явление, но четких подтверждений ни одной из них не получено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанные в 2000-х годах протоколы подготовки реципиента к не совместимой по группе крови трансплантации почки позволили, во-первых, окончательно отказаться от спленэктомии перед трансплантацией, а во-вторых, достигнуть результатов, сравнимых с результатами АВО-совместимых трансплантаций от живого донора. Несомненно,

выполнение АВО-несовместимой пересадки почки связано с дополнительными расходами, повышенным риском иммунологических осложнений и требует более пристального наблюдения за пациентом в посттрансплантационном периоде. Но для многих пациентов пересадка почки от несовместимого по группе крови родственного донора является единственным шансом получить трансплантат. Выполнение таких операций во многом позволяет увеличить доступность трансплантации как вида заместительной почечной терапии.

Приведенное нами наблюдение демонстрирует не только хороший результат АВО-несовместимой трансплантации, но и возможность выполнять такие операции сенсibilизированным пациентам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Organ Donation and Transplantation Activities 2010. 2011; Available from: <http://www.transplant-observatory.org/Data%20Reports/Basic%20slides%202010.pdf>.
2. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2009 гг. // Нефрология и диализ. 2011. Т. 13 (3). С. 150–264.
3. Мойсюк Я.Г., Сушков А.И., Пулькова Н.В. и др. Первый отечественный опыт применения иммуноадсорбции при АВО-несовместимой трансплантации почки от живого родственного донора // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2011. Т. XIII, № 4. С. 6–18.
4. Шаршаткин А.В. Клинические и хирургические аспекты трансплантации почки от живого родственного донора: Дис. ... докт. мед. наук. 2009. Москва.
5. Akalin E., Pascual M. Sensitization after kidney transplantation // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2006. Vol. 1 (3). P. 433–440.
6. Alexandre G.P., et al. Human ABO-incompatible living donor renal homografts // Neth. J. Med. 1985. Vol. 28 (6). P. 231–234.
7. Breimer M.E., et al. Blood group A and B antigen expression in human kidneys correlated to A1/A2/B, Lewis, and secretor status // Transplantation. 2006. Vol. 82 (4). P. 479–485.
8. Crew R.J., Ratner L.E. ABO-incompatible kidney transplantation: current practice and the decade ahead // Curr. Opin Organ Transplant. 2010. Vol. 15 (4). P. 526–530.
9. Delikouras A., Dorling A. Transplant accommodation // Am. J. Transplant. 2003. Vol. 3 (8). P. 917–918.
10. Gloor J.M., et al. A Comparison of splenectomy versus intensive posttransplant antidonor blood group antibody monitoring without splenectomy in ABO-incompatible kidney transplantation // Transplantation. 2005. Vol. 80 (11). P. 1572–1577.
11. Haidinger M., et al. Vienna experience of ABO-incompatible living-donor kidney transplantation // Wien. Klin. Wochenschr. 2009. Vol. 121 (7–8). P. 247–255.
12. Hourmant M., et al. Frequency and clinical implications of development of donor-specific and non-donor-specific

- fic HLA antibodies after kidney transplantation // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16 (9). P. 2804–2812.
13. Ichimaru N., Takahara S. Japan's experience with living-donor kidney transplantation across ABO barriers // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2008. Vol. 4 (12). P. 682–692.
 14. Kumlien G. *et al.* Clinical experience with a new apheresis filter that specifically depletes ABO blood group antibodies // *Transfusion.* 2006. Vol. 46 (9). P. 1568–1575.
 15. Lynch R.J., Platt J.L. Accommodation in renal transplantation: unanswered questions // *Curr. Opin. Organ. Transplant.* 2010. Vol. 15 (4). P. 481–485.
 16. Oettl T. *et al.* ABO blood group-incompatible living donor kidney transplantation: a prospective, single-centre analysis including serial protocol biopsies // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24 (1). P. 298–303.
 17. Racusen L.C. *et al.* Antibody-mediated rejection criteria – an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection // *Am. J. Transplant.* 2003. Vol. 3 (6). P. 708–714.
 18. Sonnenday C.J. *et al.* Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy // *Am. J. Transplant.* 2004. Vol. 4 (8). P. 1315–1322.
 19. Takahashi K. *et al.* Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan // *Am. J. Transplant.* 2004. Vol. 4 (7). P. 1089–1096.
 20. Tanabe K. *et al.* Long-term results of ABO-incompatible living kidney transplantation: a single-center experience // *Transplantation.* 1998. Vol. 65 (2). P. 224–228.
 21. Tyden G. *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.
 22. Tyden G. *et al.* ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab // *Am. J. Transplant.* 2005. Vol. 5 (1). P. 145–148.
 23. Ushigome H. *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.
 24. Wilpert J. *et al.* On-demand strategy as an alternative to conventionally scheduled post-transplant immunoadsorptions after ABO-incompatible kidney transplantation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22 (10). P. 3048–3051.
 25. Wilpert J. *et al.* ABO-incompatible kidney transplantation-proposal of an intensified apheresis strategy for patients with high initial isoagglutinine titers // *J. Clin. Apher.* 2007. Vol. 22 (6). P. 314–322.
 26. Zachary A.A., Leffell M.S. Barriers to successful transplantation of the sensitized patient // *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2010. Vol. 6 (3). P. 449–460.