

## АВО-НЕСОВМЕСТИМАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ: АНАЛИЗ МИРОВОГО ОПЫТА

*Цирульникова И.Е., Шевченко О.П.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», кафедра трансплантологии и искусственных органов, г. Москва

В обзоре представлен анализ данных мировой научной литературы по результатам проведения АВО-несовместимой трансплантации печени у детей и взрослых. Описаны применявшиеся ранее, а также современные протоколы ведения АВО-несовместимых реципиентов из разных трансплантологических центров. Проведение АВО-несовместимой трансплантации печени взрослым реципиентам по-прежнему сопряжено с повышенным риском иммунологических осложнений, в то время как ближайшие и отдаленные результаты АВО-несовместимой трансплантации печени у детей не уступают таковым при АВО-совместимой трансплантации. Таким образом, АВО-несовместимая трансплантация печени является целесообразной для реципиентов любой возрастной группы в экстренных ситуациях, а также у детей при отсутствии АВО-совместимых потенциальных родственников доноров.

*Ключевые слова:* трансплантация печени, АВО-несовместимая трансплантация печени у детей.

## ABO-INCOMPATIBLE PEDIATRIC LIVER TRANSPLANTATION: THE ANALYSIS OF WORLD EXPERIENCE

*Tsirulnikova I.E., Shevchenko O.P.*

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of transplantology and artificial organs

In the review we present the world scientific literature data analysis of the results of ABO-incompatible liver transplantation in children and adults. Used previously and modern protocols of pre- and postoperative management of ABO-incompatible recipients from different transplant centers are described. While adult ABO-incompatible liver transplantation is still linked with increased risk of immune complications, short and long-term results of ABO-incompatible liver transplantation in children are similar to those of ABO-compatible transplantation. We conclude that ABO-incompatible liver transplantation is reasonable in urgent cases for recipients of all age groups and for children without possible ABO-compatible living related donors.

*Key words:* liver transplantation, pediatric ABO-incompatible liver transplantation.

В условиях значительного дефицита донорских органов трансплантация печени от живого родственного донора зачастую является единственным возможным методом лечения детей с необратимыми заболеваниями печени. Потенциальный родственник донор фрагмента печени должен отвечать ряду требований, среди которых одним из ведущих

на протяжении многих лет являлась совместимость по системе АВО. Трансплантация от донора, не совместимого по группе крови, исторически приводила к более низкой выживаемости трансплантатов и реципиентов из-за значительного увеличения частоты развития отторжения, а также сосудистых и билиарных осложнений.

*Статья поступила в редакцию 11.10.12 г.*

*Контакты:* Цирульникова Ирина Евгеньевна, врач-педиатр отделения абдоминальной хирургии и трансплантации  
Тел. 8 903 739 43 92, e-mail: irish7@inbox.ru

## **АВО-НЕСОВМЕСТИМАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ: ИСТОРИЯ ВОПРОСА**

По данным исследований 1960-х гг., трансплантация солидных органов, особенно почек, от АВО-несовместимого донора связана с высоким риском сверхострого отторжения и низкой выживаемостью трансплантата [4, 41, 42]. АВО-несовместимая трансплантация печени проводилась исключительно в случае экстренной необходимости при отсутствии совместимого органа. Однако в первых же сообщениях о трансплантации печени от донора, не совместимого с реципиентом по группе крови, было показано неожиданно большее количество успешных случаев по сравнению с трансплантацией других солидных органов; предполагалось, что это связано с меньшей подверженностью печени сверхострому отторжению [5, 14, 15]. Результаты АВО-несовместимых трансплантаций печени от трупного донора разочаровывали: отмечался высокий риск тяжелого гуморального и клеточного отторжения трансплантата, сосудистых тромбозов и билиарных осложнений. У пациентов часто развивались ишемические холангиты, ведущие к формированию абсцессов печени и потере трансплантата [5, 10, 15]. Высокая частота подобных тяжелых билиарных осложнений объяснялась тем, что клетки желчных протоков могут экспрессировать АВО-антигены и служить мишенью для антителоопосредованного повреждения [20]. Несколько реже выявлялись признаки сверхострого отторжения (острый перипортальный отек). Сверхострое отторжение, как правило, развивается в течение первой недели после трансплантации как следствие тяжелых иммунологических реакций и ведет к массивным некрозам гепатоцитов и гибели трансплантата [16, 18].

По данным клиники Mayo (Миннесота, США), 1993 г., также показано значительное увеличение числа билиарных осложнений при АВО-несовместимой трансплантации печени (82 против 6% в случае АВО-совместимой трансплантации). Проводилось иммунопероксидазное окрашивание биоптатов печени для выявления АВО-антигенов, экспрессированных на клетках эндотелия желчных протоков и сосудов, и было установлено, что донорские АВО-антигены могут экспрессироваться на поверхности вышеуказанных клеток до 150 дней после трансплантации, что обуславливает высокий риск осложнений. Тромбоз печеночной артерии развился в 24% наблюдений при АВО-несовместимой трансплантации, тогда как в группе АВО-совместимых пар таких случаев не было. Кроме того, частота клеточного отторжения была выше (65% против 28% в контрольной группе), а выживаемость трансплантата в течение первого года – ниже (44% против 78% в контрольной группе) [35].

Sheil и соавт. проанализировали опыт трансплантации печени в Австралии в 1985–1990 гг. В течение указанного периода было выполнено 90 трансплантаций печени 100 реципиентам (21% – дети). Выживание реципиентов в течение первого года составило 73%. У 8 больных, которым была выполнена трансплантация по поводу фульминантной печеночной недостаточности, имело место 100% выживание. Среди этих 8 пациентов трое получили АВО-несовместимый трансплантат, из них двоим впоследствии потребовалась ретрансплантация. Авторы заключают, что в случае экстренной необходимости АВО-несовместимая трансплантация печени может быть выполнена по жизненным показаниям, хотя впоследствии высок риск потребности в проведении АВО-совместимой ретрансплантации [38]. Схожие результаты представлены и бельгийскими специалистами (клиника Сент-Люк, Брюссель) при анализе 70 трансплантаций печени (из них 16 АВО-несовместимых), выполненных по экстренным показаниям в 1984–1989 гг. Так, в АВО-несовместимой группе выживание пациентов в течение первого года составило 43%, а частота ретрансплантаций – 36% [32].

## **СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ПРЕОДОЛЕНИЯ АВО-БАРЬЕРА**

До начала 1990-х гг. АВО-несовместимая трансплантация печени рассматривалась лишь как «метод отчаяния», временная мера продления жизни в безвыходных ситуациях, «мост» к АВО-совместимой трансплантации. Неприемлемо низкое выживание АВО-несовместимых трансплантатов требовало разработки новых терапевтических стратегий. В 1990-х гг. началась активная разработка этого направления, преимущественно в азиатских странах, в связи с невозможностью посмертного донорства и частым отсутствием совместимого по группе крови живого родственного донора [28]. Принципиальным преимуществом трансплантации печени от живого донора является возможность предоперационной подготовки реципиента с целью снижения титра группоспецифических антител перед операцией, предотвращения повышения их титра в послеоперационном периоде и снижения риска острого гуморального отторжения. Так, Yandza с соавт. (1995 г.) на основании собственного опыта АВО-несовместимых трансплантаций печени у детей показали, что отсутствие группоспецифических антител у реципиента во время и после АВО-несовместимой трансплантации имеет большее значение для ближайших и отдаленных результатов, так как является условием предотвращения гуморального отторжения, как сверхострого, так и хронического. В данном исследовании для сниже-

ния титров анти-А/В антител авторы применяли внутривенную инфузию специфических растворимых антигенов группы крови донора [50].

Параллельно разрабатывались различные методики элиминации группоспецифических антител, в том числе: плазмаферез и иммуноадсорбция [12, 17, 19, 25, 28, 44], спленэктомия [48], модификации иммуносупрессивной терапии [8, 19] и другие способы. Применялось внутривенное введение метилпреднизолона, простагландина Е, антикоагулянтов (через печеночную артерию или воротную вену) [26, 46, 48]. Обнадёживающие результаты среди взрослых пациентов были получены Nanto с соавт. (Цинциннати, США) [17], которые сообщили о 14 трансплантациях части печени от АВО-несовместимых живых доноров, ни одна из которых не осложнилась иммунологическим повреждением трансплантата. При этом ведение реципиентов включало плазмаферез до и после трансплантации с полным замещением всего объема плазмы, спленэктомию и четырехкомпонентную иммуносупрессию.

По данным Skogsberg с соавт. (Швеция), трансплантация печени реципиентам 0(I) группы крови от доноров с группой крови А(II) является более безопасной и сопряжена с меньшей частотой отторжения по сравнению с другими вариантами АВО-несовместимых трансплантаций, поскольку динамика титров анти-А антител не играет существенной роли в течении послеоперационного периода [39]. Описано 10 наблюдений со 100% выживанием пациентов и 80% выживанием трансплантатов. Аналогичные данные приводят и Kluger с соавт. на основании анализа национального трансплантологического регистра США [27].

Fang с соавт. описывают случай 59-летней женщины, перенесшей АВО-несовместимую пересадку печени; в послеоперационном периоде пациентка получала такролимус, микофенолата мофетил, ОКТЗ, стероиды и простагландин Е1, а также ежедневные сеансы плазмафереза в течение 9 дней [8].

Goralcyk с соавт. (Германия, 2009 г.) представили опыт трех АВО-несовместимых родственных трансплантаций печени взрослым реципиентам, выполненных с 2001-го по 2007 г. Во всех случаях как в пред-, так и в послеоперационном периоде применялся плазмаферез с целью снижения титра группоспецифических антител до 1:16 или ниже. Иммуносупрессия была представлена такролимусом (два пациента начали прием за 3 дня до трансплантации, третий – на 4-й день после трансплантации в связи с нарушением функции почек), стероидами, микофенолата мофетилом или сиролимусом, а также проводилась индукционная терапия (даклизумаб или антитимоцитарный глобулин). Двум пациентам была выполнена спленэктомия. У одно-

го из пациентов послеоперационный период протекал без осложнений, в течение года не было отмечено признаков отторжения или дисфункции трансплантата. В другом случае у пациента сформировалась стриктура билиарного анастомоза, по поводу чего ему было успешно выполнено эндоскопическое стентирование, далее функция трансплантата стабильно оставалась удовлетворительной. Третий пациент перенес тяжелый желчный перитонит, септический шок и в дальнейшем умер от полиорганной недостаточности. По данным морфологических исследований, ни у одного из пациентов не отмечалось признаков гуморального или клеточного отторжения [13].

Аналогичные результаты приводят и Saliba с соавт. из Франции. Описывается опыт трех трупных АВО-несовместимых трансплантаций печени взрослым реципиентам с применением 4-компонентной иммуносупрессии (такролимус, микофенолата мофетил, стероиды и индукция базиликсимабом или антитимоцитарным иммуноглобулином) и антиген-специфической иммуноадсорбции; спленэктомию не выполнялись. У двух пациентов получены хорошие результаты: длительное выживание с нормальной функцией трансплантата. Третий пациент умер спустя месяц после трансплантации с функционирующим трансплантатом от септических осложнений. Клинических и гистологических признаков отторжения не было выявлено ни в одном случае [36].

Kawagishi с соавт. (Япония, 2009) описывают 11 родственных АВО-несовместимых трансплантаций печени, проведенных в период с 1991-го по 2008 г. Длительное выживание (период наблюдения 3,7–13,9 года) отмечено у 9 из 11 больных. В предоперационном периоде плазмаферез проводился 7 реципиентам, 8 пациентов перенесли острое отторжение, из которых 6 – стероид-резистентное отторжение (терапия деоксипергуалином, плазмаферез). 1 больной умер в раннем послеоперационном периоде от быстро прогрессирующего, устойчивого к лечению отторжения, приведшего к печеночной недостаточности. Однако ни у одного из 3 больных, получивших ритуксимаб, не было отмечено случаев отторжения [25].

Имеется также множество других публикаций [1, 2, 26, 40, 45], показывающих существенное улучшение результатов АВО-несовместимой трансплантации печени с момента введения в протокол иммуносупрессивной терапии профилактики отторжения ритуксимабом (с 1998-го по 2003 г., по данным разных центров) в сочетании с элиминацией группоспецифических антител при помощи экстракорпоральных методов детоксикации (плазмаферез, иммуноадсорбция). Данную методику предоперационной подготовки реципиентов в со-

четании с 3- или 4-компонентной иммуносупрессивной терапией в послеоперационном периоде можно назвать современным протоколом ведения АВО-несовместимых реципиентов печени в большинстве центров всего мира. Некоторые клиники также включают в протокол инфузии внутривенного иммуноглобулина [24, 45].

Ритуксимаб представляет собой препарат химерных моноклональных мышьяковых антител, которые специфически связываются с трансмембранным антигеном CD20. Этот антиген расположен на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах, но отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, про-В-клетках, здоровых плазматических клетках и здоровых клетках других тканей. Молекулы ритуксимаба связываются с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициируют иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток (комплемент-зависимую цитотоксичность и антитело-зависимую клеточную цитотоксичность), что приводит к состоянию так называемой «транзиторной биологической спленэктомии». Свойство ритуксимаба избирательно снижать содержание В-лимфоцитов в крови используют в качестве индукции иммуносупрессии при АВО-несовместимой трансплантации. В связи с появлением в арсенале трансплантологов ритуксимаба хирургическая спленэктомия при АВО-несовместимой трансплантации стала применяться все реже, учитывая ее травматичность и побочные эффекты (тромбоцитоз, эритроцитоз, лейкоцитоз, как следствие – изменение реологических свойств крови, повышенный риск тромботических осложнений) [24, 26, 28, 40]. По данным исследования Raut et al. (2006–2012 гг.), проведение спленэктомии не приносит никаких дополнительных положительных иммунологических эффектов АВО-несовместимым реципиентам печени, получавшим ритуксимаб и плазмаферез (сравнение групп ритуксимаб + плазмаферез + спленэктомия и ритуксимаб + плазмаферез не выявило существенных различий результатов) [31]. Локальная внутрипеченочная инфузионная терапия также не получила широкого распространения в современной мировой практике [24, 40].

Так, Song и соавт., специалисты из Южной Кореи, описывают одну из наибольших групп наблюдений: 100 АВО-несовместимых трансплантаций части печени взрослым реципиентам от живых доноров (в период с 2008-го по 2012 г.). Все пациенты в предоперационном периоде получали инфузию ритуксимаба и плазмаферез; первым 20 также проводилась локальная внутрипеченочная инфузионная терапия, которая впоследствии была исключена из протокола. Из всей группы ни один трансплантат не был потерян вследствие иммунологических осложнений. Один пациент перенес острое гумо-

ральное отторжение, которое было успешно купировано плазмаферезом и курсом внутривенного иммуноглобулина. Инфекционные осложнения имели место у 15% больных и привели к летальному исходу у 2 пациентов. Осложнения, связанные с проведением локальной инфузионной терапии, были отмечены у 27,2% из первых 20 пациентов. Частота развития билиарных осложнений составила 12%. Выживание пациентов в течение 1, 2 и 3 лет существенно не отличалось от такового среди реципиентов, получивших АВО-совместимый трансплантат в тот же период времени [40].

Таким образом, барьер АВО-несовместимости может быть успешно преодолен с помощью сеансов плазмафереза и абсорбции, позволяющих снизить титр АВО-антител. Значительное усиление протоколов иммуносупрессивной терапии, а также пролонгированный плазмаферез, как правило, требуются при трансплантации АВО-несовместимого трансплантата печени взрослым реципиентам.

## АВО-НЕСОВМЕСТИМАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

По сравнению со взрослыми реципиентами АВО-несовместимых трансплантатов дети обладают рядом существенных преимуществ. По предположению Rydberg с соавт., именно у детей раннего возраста (до 3 лет) АВО-барьер может быть преодолен наиболее успешно [34].

Еще в 1995 г. Cacciarelli с соавт. (Калифорния) описали результаты 144 трансплантаций печени детям, 14 из которых – АВО-несовместимые. Несмотря на более высокую частоту развития острого клеточного отторжения, выживание АВО-несовместимых реципиентов в течение 1 и 3 лет составило 71%, что в то время считалось приемлемым. Авторы делают вывод, что АВО-несовместимые трансплантации могут успешно выполняться реципиентам детского возраста [3].

С другой стороны, одни из первых данных по АВО-несовместимой трансплантации печени у детей опубликовали трансплантологи из Далласа, штат Техас (1992 г.). Уже тогда в США при ведении таких пациентов (7 наблюдений за 6 лет) применялись такие методы, как плазмаферез с двукратным замещением объема циркулирующей крови при выявлении анти-А/В антител в титре 1:8 или выше, а при неэффективности плазмафереза (в 1 случае) – иммуноадсорбция на колонках, содержащих синтетический групповой антиген А. Далее применялась трехкомпонентная иммуносупрессия: циклоспорин А, преднизолон и азатиоприн; спленэктомии не проводились. Однако полученные результаты оставляли желать лучшего. Частота выживания пациентов составила 57%, частота развития оттор-

жения – 60% [33]. Вероятно, подобные результаты определялись отсутствием современных иммунодепрессантов (такролимуса, микофенолатов, моноклональных антител к CD20 и CD25), несмотря на возможность проведения экстракорпоральных методов детоксикации.

Так, уже в 1994 г. Tanaka с соавт. (Япония) представили результаты 13 трансплантаций печени детям от АВО-несовместимых живых родственных доноров (родителей). Применялась экстракорпоральная элиминация группоспецифических антител перед трансплантацией, в послеоперационном периоде иммуносупрессия базировалась на такролимусе, также с профилактической целью назначался ОКТ3. Выживание реципиентов в течение 1 года составило 77%. Частота острого отторжения существенно не отличалась от таковой среди АВО-совместимых пациентов [47].

В 2004 г. Egawa с соавт. заключают, что АВО-несовместимые трансплантации печени детям в возрасте до 1 года могут быть выполнены абсолютно безопасно при использовании стандартного протокола иммуносупрессии. В то же время в данном исследовании показывается более низкое длительное выживание трансплантатов у детей старше 1 года [6]. Исследователи объясняют данный феномен отсутствием антител против АВО-антигенов у многих детей раннего возраста, а также относительной незрелостью их иммунной системы, обеспечивающей условия развития толерантности к АВО-несовместимому трансплантату. В эксперименте получены доказательства наличия иммунологической толерантности к группоспецифическим антигенам у детей, перенесших АВО-несовместимую трансплантацию печени [30].

Те же авторы в исследовании, опубликованном в 2007 г., анализируют большую группу пациентов, как взрослых, так и детей (291 больной из различных японских центров). Пятилетнее выживание пациентов в детской группе составило 85%, тогда как во взрослой – 52%. Однако с появлением локальной внутрипеченочной инфузионной терапии (с 2000 г.) и профилактики гуморального отторжения ритуксимабом (2003) выживание взрослых АВО-несовместимых реципиентов стало значительно выше, а частота развития отторжения – ниже [7].

По данным Farges с соавт., усиление иммуносупрессии и применение плазмафереза в послеоперационном периоде с целью снижения титра анти-А/В антител имеет незначительное влияние на частоту развития сверхострого отторжения, сосудистых тромбозов и билиарных осложнений [9, 10].

Исследование Neffron с соавт. (Атланта, США) также демонстрирует возможность успешной АВО-несовместимой трансплантации печени детям при

использовании стандартного протокола иммуносупрессивной терапии. Проанализированы результаты 138 трансплантаций печени у 121 ребенка, из которых 16 являлись АВО-несовместимыми. У последних описана 100% выживаемость пациентов в течение первого года (против 93% в группе АВО-совместимых трансплантаций); выживание АВО-несовместимых трансплантатов составило 92,3% против 83,4% АВО-совместимых. Частота кризов отторжения, а также сосудистых и билиарных осложнений среди не совместимых по группе крови трансплантаций также была достоверно ниже. При этом в предоперационном периоде плазмаферез не применялся, в послеоперационном периоде потребовался лишь одному ребенку. Спленэктомии не проводились ни в одном случае. Пациенты после трансплантации получали стандартную иммуносупрессивную терапию: однократное введение даклизумаба, стероиды, такролимус и микофенолата мофетил. Также интересно, что 6 из 16 пациентов были старше 13 лет, что позволяет авторам предположить возможность успешного проведения АВО-несовместимой трансплантации печени с последующим применением стандартного протокола послеоперационного ведения у детей более старшей возрастной группы [22].

Те же авторы в другом исследовании анализируют опыт трансплантации печени детям при острой печеночной недостаточности. Проводились трансплантации как от трупных, так и от живых родственных доноров. В исследование включены 33 ребенка, 12 из которых получили АВО-несовместимый трансплантат. Выживаемость реципиентов и трансплантатов, а также частота развития отторжения, сосудистых тромбозов и билиарных осложнений в группах АВО-совместимых и АВО-несовместимых трансплантаций различалась незначительно [21]. В обеих группах применялся стандартный протокол иммуносупрессивной терапии, включавший такролимус, микофенолата мофетил, стероиды и индукцию даклизумабом, без плазмафереза и спленэктомии. Интересно, что, несмотря на тяжесть исходного состояния больных и urgency необходимого оперативного вмешательства, результаты трансплантаций печени по поводу острой печеночной недостаточности (как АВО-совместимых, так и несовместимых) существенно не уступали результатам трансплантаций по поводу хронических заболеваний печени.

Не менее интересны данные метаанализа результатов АВО-несовместимых трансплантаций печени, проведенного Jian Wu и соавторами (Китай, 2011) на основании 14 исследований из медицинских центров по всему миру. Показано, что выживание реципиентов как взрослого, так и детского возраста, а также выживание трансплантатов у детей досто-

верно не различалось между АВО-совместимой и АВО-несовместимой группами. Однако во взрослых группах выживание АВО-несовместимых трансплантатов оказалось значительно хуже, чем АВО-совместимых. Авторы заключают, что для детей несовместимость с донором по группе крови в настоящее время не является противопоказанием к трансплантации. Что касается взрослых реципиентов, АВО-несовместимая трансплантация печени также может выполняться по жизненным показаниям в экстренных случаях, однако выживаемость трансплантатов в подобных случаях не столь высока; в данной группе в дальнейшем возрастает необходимость ретрансплантации [49].

Stewart Z.A. и соавт. представили результаты АВО-несовместимой трупной трансплантации печени в США на основании анализа данных национального регистра. Проанализированы 1003 АВО-несовместимые трансплантации, проведенные в период с 1990-го по 2006 г., из них 156 было выполнено детям менее 2 лет жизни, 170 – детям 2–17 лет. Во всех возрастных группах выживание органов, пересаженных после 2000 г., в так называемую «эру современной иммуносупрессии», было выше, чем в 1990-х гг. В группе взрослых АВО-несовместимых трансплантаций выживание трансплантатов было значительно ниже, чем среди АВО-совместимых пациентов, тогда как в обеих детских группах (0–1 года и 2–17 лет) данный показатель не уступал таковому в аналогичных по возрасту АВО-совместимых группах. Наилучшие результаты и наиболее низкий риск потери трансплантата показан в младшей возрастной группе при выполнении трансплантации не ранее 2000 г. и возрасте донора не более 9 лет [43].

Gelas, McKiernan, Kelly с соавт. (2011 г.) описывают опыт АВО-несовместимой трупной трансплантации печени детям с массой тела менее 5 кг в Бирмингеме (Великобритания). Для таких детей часто трудно подобрать совместимый по группе крови и подходящий по размеру трансплантат, особенно в случае экстренной необходимости при острой печеночной недостаточности. Из 29 детей с массой тела менее 5 кг, которым была выполнена пересадка печени, 5 получили АВО-несовместимый трансплантат. Ни у одного из них в предоперационном периоде не выявлялись анти-А/В антитела, в послеоперационном периоде повышение титра группоспецифических антител наблюдалось только у одного реципиента. Все 5 пациентов получали индукционную терапию (3 введения даклизумаба), такролимус и стероиды, у двоих был добавлен микофенолата мофетил. Плазмаферез проводился лишь в одном случае интраоперационно, несмотря на отсутствие группоспецифических антител в крови, в связи с тяжелой гипербилируби-

немией. Спленэктомии не выполнялись. В группе АВО-несовместимых трансплантаций показано 100% выживание реципиентов и трансплантатов в течение периода наблюдения (7–55 мес.). Сосудистых и билиарных осложнений в этой группе не было. У 3 из 5 пациентов были диагностированы эпизоды острого отторжения (60 против 18,2% в группе АВО-совместимых трансплантаций), однако частота хронического отторжения в двух группах существенно не различалась (19–20%). Таким образом, авторы заключают, что трансплантация фрагментов печени реципиентам наименьшего возраста и веса от АВО-несовместимых доноров зачастую является единственно доступным методом лечения, может достаточно безопасно выполняться с применением стандартного протокола иммуносупрессии и имеет ближайшие и отдаленные результаты, не уступающие таковым при АВО-совместимой трансплантации [11].

Японские специалисты, так же как и некоторые другие трансплантологические центры, активно применяют плазмаферез и у детей при АВО-несовместимой трансплантации печени, особенно у реципиентов старше 1 года, и описывают эффективное снижение титров группоспецифических антител и отсутствие каких-либо осложнений [1, 2, 37].

Markiewicz-Kijewska с соавт. (Варшава, Польша, 2010 г.) описывают 2 успешные АВО-несовместимые трансплантации печени детям по экстренным показаниям (в одном случае – при декомпенсации хронического заболевания печени, в другом – при острой печеночной недостаточности). В обоих случаях протокол ведения включал индукцию базиликсимабом, такролимус, микофенолата мофетил и кортикостероиды, а также 3 сеанса иммуноадсорбции. Ни у одного из детей не отмечалось эпизодов острого отторжения. Единственной проблемой в послеоперационном периоде являлась легкая анемия вследствие слабо выраженного гемолиза. Показано удовлетворительное состояние и хорошая функция трансплантатов в течение 20 и 26 месяцев наблюдения. Авторы рекомендуют иммуноадсорбцию как безопасный и эффективный метод элиминации анти-А/В антител при трансплантации АВО-несовместимой печени у детей [29].

Hussein с соавт. (Япония, 2011 г.) провели сравнительное исследование уровня цитокинов в сыворотке крови детей, перенесших АВО-совместимую (36 пациентов) и АВО-несовместимую (7 пациентов) трансплантацию печени, в процессе плановых контрольных послеоперационных обследований. Общее состояние и статус, а также функция трансплантата у всех детей, включенных в исследование, оставались удовлетворительными. Однако в АВО-несовместимой группе отмечалось статистически значимое повышение сывороточных уров-

ней TGF- $\beta$ 1, IFN- $\gamma$  и IL-2 по сравнению с ABO-совместимой группой. Уровень IL-10 в 2 группах не различался. Авторы заключают, что более высокий уровень данных маркеров у детей, перенесших трансплантацию печени от ABO-несовместимого донора, свидетельствует о повышенном риске развития клеточного отторжения трансплантата в данной группе [23].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ABO-несовместимая трансплантация печени применяется в мировой практике с 1960-х гг. Первые подобные операции выполнялись только по жизненным показаниям в безвыходных urgentных ситуациях, результаты были неудовлетворительными вследствие высокой частоты развития сверхострого и острого отторжения, а также билиарных и сосудистых осложнений. Далее, совершенствование протоколов ведения ABO-несовместимых реципиентов печени, оптимизация иммуносупрессии и применение экстракорпоральных методов элиминации группоспецифических антител (плазмафереза, иммуноадсорбции) позволили существенно улучшить результаты ABO-несовместимых трансплантаций печени. Однако проведение ABO-несовместимой трансплантации печени взрослым реципиентам по-прежнему сопряжено с повышенным риском иммунологических осложнений.

К началу 2000-х годов были получены доказательные результаты наибольшей безопасности проведения ABO-несовместимой трансплантации печени у детей, особенно первого года жизни. По данным опубликованных исследований из разных стран мира, ближайшие и отдаленные результаты ABO-несовместимой трансплантации печени у детей не уступают таковым при ABO-совместимой трансплантации. Эффективное выполнение ABO-несовместимой трансплантации у детей возможно даже без существенного усиления иммуносупрессивной терапии. Многие авторы рекомендуют применение экстракорпоральных методов детоксикации (плазмаферез, иммуноадсорбция) и у детей с целью снижения титров группоспецифических антител в случае их наличия.

Таким образом, ABO-несовместимая трансплантация печени является целесообразной для реципиентов любой возрастной группы в экстренных ситуациях, а также у детей при отсутствии ABO-совместимых потенциальных родственных доноров.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готье С.В., Константинов Б.А., Цирульникова О.М. и соавт. Трансплантация печени // М.: Мед. информационное агентство. 2008. 246 с.
2. Готье С.В., Цирульникова О.М., Аммосов А.А. и соавт. Опыт ABO-несовместимых трансплантаций печени // Вест. транспл. и искусств. орг. 2011. № 2. С. 21–28.
3. Cacciarelli T.V., So S.K., Lim J. et al. A reassessment of ABO incompatibility in pediatric liver transplantation // Transplantation. 1995 Oct 15. Vol. 60 (7). P. 757–760.
4. Dausset J., Rapaport F.T. Role of ABO erythrocyte groups in human histocompatibility reactions // Nature. 1966. Vol. 209 (5019). P. 209–211.
5. Demetris A.J., Jaffe R., Tzakis A. et al. Antibody-mediated rejection of human orthotopic liver allografts. A study of liver transplantation across ABO blood group barriers // Am. J. Pathol. 1988. Vol. 132. P. 489–502.
6. Egawa H., Oike F., Buhler L. et al. Impact of recipient age on outcome of ABO-incompatible living-donor liver transplantation. Transplantation. 2004. Vol. 77. P. 403–411.
7. Egawa H., Teramukai S., Haga H. et al. Present Status of ABO-Incompatible Living Donor Liver Transplantation in Japan // Hepatology. 2008. Vol. 47 (1). P. 143–152.
8. Fang W.C., Saltzman J., Rososhansky S. et al. Acceptance of an ABO-incompatible mismatched (AB (+) to O (+)) liver allograft with the use of daclizumab and mycophenolate mofetil // Liver Transpl. 2000. Vol. 6. P. 497–500.
9. Farges O., Nocchi Kalil A., Samuel D. et al. Long-term results of ABO-incompatible liver transplantation. Transplant Proc. 1995. Vol. 27. P. 1701–1702.
10. Farges O., Nocchi Kalil A., Samuel D. et al. The use of ABO incompatible grafts in liver transplantation: a life-saving procedure in highly selected patients // Transplantation. 1995. Vol. 59. P. 1124–1133.
11. Gelas T., McKiernan P.J., Kelly D.A. et al. ABO-incompatible pediatric liver transplantation in very small recipients: Birmingham's experience // Pediatr Transplantation. 2011. Vol. 15. P. 706–711.
12. Genberg H., Kumlien G., Wennberg L. et al. Isoagglutinin adsorption in ABO-incompatible transplantation // Transfus Apher Sci. 2010 Oct. Vol. 43 (2). P. 231–235.
13. Goralczyk A.D., Obed A., Schnitzbauer A. et al. Adult living donor liver transplantation with ABO-incompatible grafts: a german single center experience // J. of Transpl. 2009. Article ID 759581. P. 1–8.
14. Gordon R.D., Iwatsuki S., Esquivel C.O. et al. Liver transplantation across ABO blood groups // Surgery. 1986. Vol. 100 (2). P. 342–348.
15. Gugenheim J., Samuel D., Reynes M. et al. Liver transplantation across ABO blood group barriers // The Lancet. 1990. Vol. 336 (8714). P. 519–523.
16. Haga H., Egawa H., Shirase T. et al. Periportal edema and necrosis as diagnostic histological features of early humoral rejection in ABO-incompatible liver transplantation // Liver Transpl. 2004. Vol. 10. P. 16–27.
17. Hanto D.W., Fecteau A.H., Alonso M.N. et al. ABO-incompatible liver transplantation with no immunological graft losses using total plasma exchange, splenectomy and quadruple immunosuppression: evidence for accommodation // Liver Transpl. 2003. Vol. 9. P. 22–30.

18. *Hanto D.W., Snover D.C., Sibley R.K. et al.* Hyperacute rejection of a human orthotopic liver allograft in a presensitized recipient // *Clin. Transplant.* 1987. Vol. 1. P. 304–310.
19. *Hashimoto T., Kondo S., Suzuki T. et al.* Strategy for ABO-incompatible living-related liver transplantation // *Transplant. Proc.* 2000. Vol. 32. P. 2104–2106.
20. *Hayashi S., Noguchi K., Yagihashi A. et al.* Expression of blood group antigen (A, B, H, Le(a), Le(b)) on liver allografts // *Transplant Proc.* 1992. Vol. 24. P. 2567–2568.
21. *Heffron T.G., Pillen T., Smallwood G. et al.* Pediatric liver transplantation for acute liver failure at a single center: a 10-yr experience // *Pediatr Transplantation.* 2010. Vol. 14. P. 228–232.
22. *Heffron T., Welch D., Pillen T et al.* Successful ABO-incompatible pediatric liver transplantation utilizing standard immunosuppression with selective postoperative plasmapheresis // *Liver Transpl.* 2006. Vol.12. P. 972–978.
23. *Hussein M.H., Hashimoto T., AbdEl-Hamid Daoud G. et al.* Pediatric patients receiving ABO-incompatible living related liver transplantation exhibit higher serum transforming growth factor- $\beta$ 1, interferon- $\gamma$  and interleukin-2 levels // *Pediatr Surg Int.* 2011 Mar. Vol. 27 (3). P. 263–268.
24. *Ikegami T., Taketomi A., Soejima Y. et al.* Rituximab, IVIG, and plasma exchange without graft local infusion treatment: a new protocol in ABO incompatible living donor liver transplantation // *Transplantation.* 2009 Aug 15. Vol. 88 (3). P. 303–307.
25. *Kawagishi N., Takeda I., Miyagi S. et al.* Long-term outcome of ABO-incompatible living-donor liver transplantation: a single-center experience // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2009. Vol. 16 (4). P. 468–472.
26. *Kim B.W., Park Y.K., Kim Y.B. et al.* Effects and problems of adult ABO-incompatible living donor liver transplantation using protocol of plasma exchange, intra-arterial infusion therapy, and anti-CD20 monoclonal antibody without splenectomy: case reports of initial experiences and results in Korea // *Transplant Proc.* 2008 Dec. Vol. 40 (10). P. 3772–3777.
27. *Kluger M.D., Guarrera J.V., Olsen S.K. et al.* Safety of Blood Group A2-to-O Liver Transplantation: An Analysis of the United Network of Organ Sharing Database // *Transplantation.* 15 Sep 2012. Vol. 94 (5). P. 526–531.
28. *Kozaki K., Egawa H., Ueda M. et al.* The role of apheresis therapy for ABO incompatible living donor liver transplantation: the Kyoto University experience // *Therapeutic Apheresis and Dialysis.* 2006. Vol. 10 (5). P. 441–448.
29. *Markiewicz-Kijewska M., Kaliciński P., Teisseyre J. et al.* Liver transplantation with ABO incompatible graft under immunoadsorption protocol – case report // *Ann Transplant.* 2010 Oct-Dec. Vol. 15 (4). P. 68–71.
30. *Ohdan H., Zhou W., Tanaka Y. et al.* Evidence of immune tolerance to blood group antigens in a case of ABO-incompatible pediatric liver transplantation // *Am. J. Transplant.* 2007 Sep. Vol. 7 (9). P. 2190–2194.
31. *Raut V., Mori A., Kaido T. et al.* Splenectomy does not offer immunological benefits in ABO-incompatible liver transplantation with a preoperative rituximab // *Transplantation.* 15 Jan 2012. Vol. 93 (1). P. 99–105.
32. *Reding R., Veyckemans F., de Ville de Goyet J. et al.* ABO-incompatible orthotopic liver allografting in urgent indications // *Surg Gynecol Obstet.* 1992 Jan. Vol. 174 (1). P. 59–64.
33. *Renard T.H., Andrews W.S.* An approach to ABO-incompatible liver transplantation in children // *Transplantation.* 1992 Jan. Vol. 53 (1). P. 116–121.
34. *Rydberg L.* ABO-incompatibility in solid organ transplantation // *Transfus. Med.* 2001. Vol. 11. P. 325–342.
35. *Sanchez-Urdazpal L., Bafts K.P., Gores G.J. et al.* Increased bile duct complications in liver transplantation across the ABO barrier // *Annals of surgery.* 1993. Vol. 218 (2). P. 152–158.
36. *Saliba F., Ichai Ph., Azoulay D. et al.* Successful long-term outcome of ABO-incompatible liver transplantation using antigen-specific immunoadsorption columns // *Therapeutic Apheresis and Dialysis.* 2010. Vol. 14 (1). P. 116–123.
37. *Sanada Y., Mizuta K., Urahashi T. et al.* Role of apheresis and dialysis in pediatric living donor liver transplantation: a single center retrospective study // *Ther. Apher. Dial.* 2012 Aug. Vol. 16 (4). P. 368–375.
38. *Sheil A.G., McCaughan G.W., Thompson J.F. et al.* Liver transplantation: an Australian experience // *Clin. Transpl.* 1990. P. 145–155.
39. *Skogsberg U., Breimer M.E., Mjörnstedt L. et al.* Successful ABO-incompatible liver transplantation using A2 donors // *Transplant Proc.* 2006 Oct. Vol. 38 (8). P. 2667–2670.
40. *Song G.-W., Lee S.-G., Hwang S. et al.* No immunological failure in 100 cases of ABO-incompatible adult living donor liver transplantation under rituximab prophylaxis // in 24<sup>th</sup> International Congress of The Transplantation Society. 2012, Berlin, Germany.
41. *Starzl T.E., Lerner R.A., Dixon F.J. et al.* Shwartzman reaction after human renal homotransplantation // *The New England Journal of Medicine.* 1968. Vol. 278 (12). P. 642–648.
42. *Starzl T.E., Marchioro T.L., Holmes J.H. et al.* Renal homografts in patients with major donor-recipient blood group incompatibilities. *Surgery.* 1964. Vol. 55 (2). P. 195–200.
43. *Stewart Z.A., Locke J.E., Montgomery R.A. et al.* ABO-incompatible deceased donor liver transplantation in the United States: a national registry analysis // *Liver Transpl.* 2009 Aug. Vol. 15 (8). P. 883–893.
44. *Takayama J., Ohkohchi N., Oikawa T. et al.* Living related liver transplantation in patients with ABO incompatibility // *Transplant. Proc.* 1998. Vol. 30. P. 3504–3506.
45. *Tanabe M., Kawachi S., Obara H. et al.* Current progress in ABO-incompatible liver transplantation // *Eur. J. Clin. Invest.* 2010 Oct. Vol. 40 (10). P. 943–949.
46. *Tanabe M., Shimazu J., Wakabayashi G. et al.* Intraportal infusion therapy as a novel approach to adult ABO-incompatible liver transplantation // *Transplantation.* 2002. Vol. 73. P. 1959–1961.

47. *Tanaka A., Tanaka K., Kitai T. et al.* Living related liver transplantation across ABO blood groups // *Transplantation*. 1994 Sep 15. Vol. 58 (5). P. 548–553.
48. *Usui M., Isaji S., Mizuno S. et al.* Experiences and problems pre-operative anti-CD20 monoclonal antibody infusion therapy with splenectomy and plasma exchange for ABO-incompatible living-donor liver transplantation // *Clin. Transplant*. 2007. Vol. 21 (1). P. 24–31.
49. *Wu J., Ye S., Xu X. et al.* Recipient outcomes after ABO-incompatible liver transplantation: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2011 Jan 25. 6 (1): e16521.
50. *Yandza Th., Lambert Th., Alvarez F. et al.* Outcome of ABO-incompatible liver transplantation in children with no specific alloantibodies at the time of transplantation // *Transplantation*. 15 Jul 1994. Vol. 58 (1). P. 46–50.

**УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!**

Подписку на журнал «Вестник трансплантологии и искусственных органов» можно оформить в ближайшем к вам почтовом отделении.

**Подписной индекс** нашего издания в каталоге «Газеты и журналы» – 80248

Ф. СП-1

**ВЕСТНИК**  
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ  
И ИСКУССТВЕННЫХ  
ОРГАНОВ

80248

(индекс издания)

количество комплектов	
-----------------------	--

**на 2013 год по месяцам**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

**Куда** \_\_\_\_\_

(почтовый индекс)

\_\_\_\_\_

(адрес)

**Кому** \_\_\_\_\_

(фамилия, инициалы)

---

Ф. СП-1

**ВЕСТНИК**  
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ  
И ИСКУССТВЕННЫХ  
ОРГАНОВ

80248

(индекс издания)

количество комплектов	
-----------------------	--

**на 2013 год по месяцам**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

**Куда** \_\_\_\_\_

(почтовый индекс)

\_\_\_\_\_

(адрес)

**Кому** \_\_\_\_\_

(фамилия, инициалы)

✂