

ОПЫТ АВО-НЕСОВМЕСТИМЫХ ТРАНСПЛАНТАЦИЙ ПЕЧЕНИ

Готье С.В., Цирульникова О.М., Аммосов А.А., Лурье Ю.Э., Мойсюк Я.Г., Потцов В.Н., Погребниченко И.В., Порунова А.К., Образцова Н.П., Цирульникова И.Е.

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

Опыт АВО-несовместимых трансплантаций печени, выполненных в ФГУ «ФНЦТО им. акад. В.И. Шумакова» за период с 2008-го по 2010 г., включает 8 случаев, из них была одна экстренная АВО-несовместимая трансплантация трупной печени, выполненная взрослой пациентке по витальным показаниям, и 7 АВО-несовместимых родственных трансплантаций части печени, выполненных детям раннего возраста. Собственный и мировой опыт подтверждает, что барьер АВО-несовместимости может быть с большим успехом преодолен при трансплантации печени, особенно у детей, по сравнению с результатами АВО-несовместимых трансплантаций других солидных органов. Хорошие результаты могут быть получены даже при неагрессивных протоколах медикаментозной иммуносупрессивной терапии. Предварительная подготовка реципиента к АВО-несовместимой трансплантации печени значительно улучшает прогноз таких операций, но, как показал собственный опыт, у детей данная подготовка может не потребоваться, так как анти-АВО-антитела у них в большинстве случаев были в низком титре или вообще отсутствовали до трансплантации и не повышались после нее.

Таким образом, АВО-несовместимая трансплантация печени является целесообразной в urgentных ситуациях, когда экстренно требуется трансплантация печени, и у детей, для которых пул потенциальных родственных доноров части печени ограничен.

Ключевые слова: трансплантация печени, АВО-несовместимая трансплантация печени.

SINGLE-CENTER EXPERIENCE OF ABO-INCOMPATIBLE LIVER TRANSPLANTATION

Gautier S.V., Tsirulnikova O.M., Ammosov A.A., Lurie Y.E., Moysyuk Y.G., Poptsov V.N., Pogrebnychenko I.V., Porunova A.C., Obratsova N.P., Tsirulnikova I.E.

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

Since 2008 up to 2010 eight ABO-incompatible liver transplantations have been performed in our center: one of them was urgent liver transplantation to adult patient from deceased donor, other seven were transplantations of left lateral segment to children from living relative donors. Own experience, as well as world one, proves, that barrier of ABO-incompatibility can be overcome more successfully in liver transplantation, particularly in pediatric population, than in other solid organs transplantation. Good results can be achieved even with less aggressive immunosuppressive therapy. Recipient conditioning before operation can significantly improve results of ABO-incompatible liver transplantation, but as own experience has shown, often there's no need to hold some special preparation of children, because their anti-ABO antibodies are very low or absent before transplantation and do not increase after it. Thereby ABO-incompatible liver transplantation is reasonable in urgent cases and in pediatric population because of the limited pull of living relative donors for children.

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

В настоящее время в мире ежегодно выполняются тысячи операций по трансплантации органов. Однако повсеместно существует проблема нехватки донорских органов, а соответственно, пробле-

ма увеличения числа пациентов, ожидающих пересадку почки, печени, сердца, поджелудочной железы и т. д. Поэтому одной из главных задач трансплантологии является поиск новых путей увели-

Статья поступила в редакцию 28.03.11 г.

Контакты: Лурье Юлия Эдуардовна, врач-эндокринолог отделения абдоминальной хирургии и трансплантации.

Тел. 8-903-584-72-48, e-mail: yulialurie@yahoo.com

чения количества донорских органов. Одним из возможных решений данной проблемы является АВО-несовместимая трансплантация органов.

Распределение групп крови среди потенциальных кандидатов на трансплантацию и доноров неравномерное. Наиболее редкие группы крови В (III) и АВ (IV) составляют примерно 10 и 3% от общей популяции соответственно. Поэтому пул доноров для реципиентов с данными группами крови относительно ограничен.

Антигены А и В присутствуют в мембране эритроцитов, в слюне, моче и других секретах организма, а также экспрессируются на клетках различных органов и тканей (почки, сердце, кожа, костный мозг, печень и др.). Антитела к ним, вырабатываемые или уже существующие в организме реципиента, могут вызывать тяжелое повреждение трансплантата. Агглютиногены А и В, экспрессированные на мембране эндотелиальных клеток трансплантированного органа, вступают в реакцию с агглютинами α , β реципиента. Антитела связывают комплемент, повреждая эндотелиальные клетки внутренней поверхности кровеносных сосудов. В результате этих повреждений сосудистая стенка становится проницаемой для плазмы и клеток, происходит агрегация тромбоцитов и нарушение микроциркуляции, препятствующее кровоснабжению органа, что и приводит в итоге к некрозу клеток и нарушению функции трансплантата.

Первые АВО-несовместимые трансплантации органов были проведены в 1950–1960 годы в США [1, 2]. Однако результаты этих операций были разочаровывающими вследствие опосредованного антителами сверхострого отторжения. В течение 80-х гг. было выполнено несколько АВО-несовместимых трансплантаций почки от живого донора. Так, в Бельгии с 1982-го по 1989 год выполнено 39 АВО-несовместимых трансплантаций почки от живых доноров [3]. При этом в периоперационном периоде проводилась терапия, направленная на снижение титра изоагглютининов системы АВО до 1:4, включавшая 3–5 сеансов плазмафереза, трехкомпонентный протокол иммуносупрессии (кортикостероиды, циклоспорин, азатиоприн), а также спленэктомия.

К 1990 году в мире было проведено восемь АВО-несовместимых трансплантаций сердца, 6 из них закончились реакцией отторжения пересаженного органа [4].

Трансплантация печени всегда занимала особое положение в трансплантологии из-за иммунологической «привилегированности» данного органа. Печень – это орган большей массы по сравнению с почкой или сердцем, обладающий двойной системой кровоснабжения, резистентными к вазоконстрикции сосудами, специализированной системой элиминации антитела, а также высокой спо-

собностью к регенерации и индукции толерантности. Было продемонстрировано в клинических исследованиях, что трансплантат печени способен не только проявлять устойчивость к сверхострому отторжению, но и адсорбировать на себя антитела из системной циркуляции крови. Вследствие всего вышеперечисленного считается, что печень менее подвержена необратимому иммунологическому повреждению, чем другие органы. Но несмотря на многолетний мировой опыт трансплантологии, продолжают сохраняться разногласия по поводу значения АВО-совместимости именно в области трансплантации печени.

В 1980-х годах впервые были опубликованы данные об АВО-несовместимой пересадке печени в Питтсбурге (Пенсильвания, США) [5]. Несмотря на хорошие ближайшие результаты АВО-несовместимых трансплантаций печени от трупного донора, отдаленные результаты оказались значительно хуже, в частности у взрослых реципиентов. В Японии, где особенно актуален дефицит органов от умерших доноров, накоплен большой опыт АВО-несовместимых трансплантаций печени от живых доноров. Принципиальным моментом также стала возможность подготовки реципиента к АВО-несовместимой трансплантации с целью снижения риска гуморального отторжения трансплантата путем уменьшения титра анти-А и анти-В антител у реципиента до операции и предотвращения его восстановления после операции. Способы достижения этой цели включали: плазмаферез [6–10], спленэктомию [8, 10], модификации иммуносупрессивной терапии [7, 8] и другие способы [11, 12]. Наиболее обнадеживающие результаты были получены Nanto [10], который сообщил о 14 трансплантациях части печени от АВО-несовместимых живых доноров, ни одна из которых не осложнилась иммунологическим повреждением трансплантата. При этом ведение реципиентов включало до- и послетрансплантационный плазмаферез с полным замещением всего объема плазмы, спленэктомию и четырехкомпонентную иммуносупрессию.

Таким образом, было продемонстрировано, что барьер АВО-несовместимости может быть успешно преодолен с помощью сеансов плазмафереза и абсорбции, позволяющих снизить титр АВО-антител [13]. В то же время до сих пор отсутствует единый протокол удаления антител; в странах Европы предпочитают отдавать плазмаферезу, тогда как в США и Японии используется антител-специфическая иммуносорбция.

Тем не менее даже при проведении кондиционирования реципиента риск отторжения АВО-несовместимого трансплантата остается относительно высоким. Некоторые трансплантационные центры сообщают о 40–60% ранних потерь трансплантатов

при АВО-несовместимых трансплантациях от живых доноров, несмотря на проводимое кондиционирование реципиента.

Изучение результатов биопсий при АВО-несовместимых трансплантациях печени показало наличие перипортальных инфильтратов с невыраженными явлениями перихолангита на ранних стадиях отторжения, а при прогрессировании – распространение перидуктулярного воспаления на паренхиму и образование очаговых некрозов гепатоцитов. При ретрансплантации у таких пациентов обнаруживались признаки воспаления стенки печеночной артерии и ее основных ветвей, а также тромбозы мелких артерий. Компромитирование печеночной артерии приводит к появлению очагов некроза в паренхиме печени, при том что сама печеночная артерия может быть проходима. Перихолангит, как правило, является следствием ишемического повреждения билиарной системы. Это также сопровождается более высокой частотой развития стриктур внутрипеченочных протоков при АВО-несовместимых трансплантациях. Предпринимались попытки внутрипортального введения метилпреднизолона, простагландина Е1 с целью снижения частоты сосудистых и билиарных осложнений при АВО-несовместимых трансплантациях печени.

Ретроспективный анализ 671 трансплантации печени в Питтсбургском университете (в том числе 91 – АВО-совместимые, но не идентичные, и 31 – АВО-несовместимые) выявил, что частота потерь трансплантата была существенно выше при АВО-неидентичных трансплантациях [14]. В другом исследовании реакции острого отторжения органа после АВО-несовместимых трансплантаций наблюдались в 4 раза чаще, чем после АВО-совместимых [5].

Аналогичные результаты были получены во Франции: в течение 2 лет после АВО-несовместимой трансплантации печени реакции отторжения наблюдали также практически в 4 раза чаще, чем после АВО-совместимых пересадок печени [15].

Другой анализ (400 АВО-несовместимых трансплантаций [16], выполненных за период с 1986-го по 2000 г.) также привел к выводу, что результаты АВО-несовместимых трансплантаций менее успешные, чем при соблюдении АВО-совместимости.

Анализ данных из реестров UNOS (United Network for Organ Sharing) и OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network) также продемонстрировал, что результаты АВО-совместимых и АВО-несовместимых трансплантаций, выполненных с 1995-го по 2000 г., хуже результатов АВО-идентичных трансплантаций. Выживание трансплантатов в течение 6 мес. составило 85% для АВО-идентичных, 76% – для АВО-совместимых и 66% – для АВО-несовместимых транспланта-

ций печени. Через 5 лет после трансплантации различия в выживании трансплантатов оставались приблизительно такими же, на основании чего сделан вывод, что неблагоприятные эффекты АВО-несовместимости реципиента и донора манифестируют рано в течение первого года после трансплантации и дополнительных неблагоприятных эффектов на отдаленных сроках не наблюдается. В целом 5-летнее выживание АВО-несовместимого трансплантата печени на 15% ниже, чем АВО-совместимого.

АВО-несовместимые трансплантации, как правило, выполняют в экстренных ситуациях, когда нет возможности ждать появления АВО-совместимого органа.

Ургентность многих АВО-несовместимых трансплантаций частично объясняет худшие результаты этих операций. Однако при проведении сравнительного исследования результатов АВО-идентичных, АВО-совместимых и АВО-несовместимых трансплантаций печени, выполненных в экстренных ситуациях, то есть когда влияние ургентности операции было уравнено во всех группах, все равно было получено, что 2-летняя выживаемость АВО-несовместимых трансплантатов на 35–45% ниже, чем АВО-идентичных трансплантатов [5, 15]. Более того, потеря АВО-несовместимых трансплантатов происходила на ранних сроках, и при гистохимическом исследовании в трансплантате обнаруживались компоненты иммуноглобулина и комплемента на синусоидальных клетках и эндотелии артериол, что указывает на присутствие гуморального отторжения, как одной из причин утраты трансплантата. В исследовании, выполненном в UCLA (University of California Los Angeles), было показано, что годичная выживаемость АВО-несовместимых трансплантатов на 20% ниже по сравнению с АВО-совместимыми [17].

На основании полученных данных авторы исследований сходятся во мнении, что выполнение АВО-несовместимых трансплантаций целесообразно только для детей, у которых количество родственных доноров ограничено, или для пациентов, которым требуется экстренная трансплантация печени.

Тем не менее неоспоримым остается факт лучшего выживания трансплантатов печени при АВО-несовместимости донора и реципиента по сравнению с результатами выживания трансплантатов других органов в подобной ситуации [18]. В отличие от АВО-несовместимых трансплантаций других солидных органов, сверхострое отторжение при АВО-несовместимой трансплантации печени развивается очень редко [19]. И даже когда оно наблюдается, темпы его развития более медленные, чем, например, при сверхостром отторжении почки. Более того, результаты АВО-несовместимых транс-

плантаций печени могут быть значительно лучше, когда есть возможность подготовить пациента к подобной трансплантации.

Важное замечание исследователи делают по поводу детской популяции реципиентов [16]. Дети до 3 лет оказались исключением из общего правила: у них не отмечалось существенного повышения частоты острого отторжения и потерь трансплантата при АВО-несовместимых трансплантациях, что было объяснено отсутствием антител против АВО-антигенов у многих детей раннего возраста, а также относительной незрелостью иммунной системы, обеспечивающей лучшие условия для развития толерантности к АВО-несовместимому трансплантату.

В то же время известен факт, что анти-АВО-антитела могут восстанавливаться до высокого титра после ОТП, не вызывая при этом повреждения трансплантата. Впервые описал этот феномен Alexandre, назвав его *аккомодацией трансплантата* [13], причем данное явление он наблюдал на примере АВО-несовместимых трансплантатов почки от живых доноров. Под аккомодацией подразумевается отсутствие реакции «антиген – антитело», несмотря на наличие «чужеродного» антигена на эндотелиальных клетках сосудов трансплантата и антител в крови реципиента [20]. Механизмы, лежащие в основе аккомодации, остаются до конца не изученными. Platt предложил три возможных механизма: изменения антигенов под воздействием трансплантата, изменения антител либо развитие резистентности самого трансплантата к повреждающему действию антител [21]. Накопленные к настоящему времени научные данные свидетельствуют в пользу последнего предположения. Известно, что взаимодействие клеток с низкой концентрацией антител быстро приводит к экспрессии ими антиапоптотических генов [22, 23], и «аккомодировавшиеся» трансплантаты приобретают определенный фенотип, характеризующийся экспрессией фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$), SMAD5, протеинкиназы GFRA1 и MUC1 через три или более месяцев после успешной трансплантации [24]. В настоящее время считается, что для аккомодации трансплантата необходимо три условия: во-первых, низкая экспрессия антигена на эндотелиальных клетках трансплантата, во-вторых, низкие титры антител у реципиента до операции пересадки органа, и в-третьих, поддержание низкого титра антител в послеоперационном периоде [25].

Учитывая доказанный повышенный риск острого отторжения АВО-несовместимого трансплантата и в то же время возможность аккомодации трансплантата, принципиально важным становится мониторинг титра антител для динамической оцен-

ки гуморального ответа и сопоставления данных с клинико-лабораторной картиной. Определение титров изоагглютининов системы АВО необходимо для прогноза риска отторжения, выбора тактики и методов предоперационной подготовки и послеоперационного ведения пациента, а также для оценки эффективности проводимой терапии. Большинство исследований подтверждают, что титр антител менее 1:8 позволяет избежать большинства негативных последствий АВО-несовместимости. Однако в настоящее время отсутствуют единые методики определения титра как естественных, так и иммунных изоагглютининов системы АВО, что приводит к разной воспроизводимости результатов тестов мониторинга изоагглютининов.

Антитела системы АВО являются нормальным врожденным свойством плазмы крови, качественно не изменяющимся в течение жизни человека. По происхождению групповые антитела бывают естественные и иммунные. Естественные антитела, агглютинины α , β , относятся к классу IgM и представляют собой изоантитела к антигенам групп крови, возникающие в процессе формирования организма. Иммунные анти-А, анти-В-антитела, относящиеся к классу IgG, появляются в результате иммунизации при парентеральном поступлении в организм не совместимого в групповом отношении антигена А или В, при иногруппной беременности, переливании крови, не совместимой по системе АВО, трансплантации органов, при проведении некоторых прививок и иммунизации, а также при попадании антигена с продуктами животного, растительного или бактериального происхождения [26, 27]. Такие состояния могут сопровождаться также повышением уровня естественных антител в крови пациентов.

Главной проблемой при поиске как естественных, так и иммунных антител системы АВО является выбор адекватных методов исследования. В настоящее время существует несколько методов для определения титров естественных изоагглютининов α , β . Основным общепринятым методом лабораторной диагностики является изогемагглютинирующий тест серийных разведений в солевой среде на плоскости [28–32], также возможно использование иммуноферментного метода [33].

Для выявления иммунных анти-А, анти-В-иммуноглобулинов к антигенам эритроцитов системы АВО существует несколько методов, однако определение иммунных антител системы АВО затруднено из-за одновременного присутствия в сыворотке естественных изогемагглютининов α , β , относящихся к классу IgM. В России часто используют метод параллельного титрования сывороток в коллоидной и солевой среде, инактивированных при температуре 70 °С. Этот метод основан на том, что естествен-

ные антитела, являющиеся холодовыми антителами, лучше проявляют свое действие *in vitro* при низкой температуре (4–6 °С) и слабее реагируют при высокой температуре (37 °С и выше). Иммунные антитела, в отличие от естественных, с трудом поддаются абсорбции и не разрушаются при нагревании. Эти антитела являются тепловыми (наиболее активны при температуре 37 °С) и агглютинируют клетки крови только в коллоидной среде. Различие серологических свойств естественных и иммунных антител используют для их дифференцировки. После прогревания сыворотки в течение 10 мин при температуре 70 °С естественные антитела инактивируются, и дальнейшему исследованию подвергаются иммунные антитела системы АВО.

Однако данные методы не позволяют выявлять иммунные антитела, если они содержатся в сыворотке в низкой концентрации. Выявление иммунных антител АВО в сыворотке после инактивации естественных анти-А, анти-В-антител с помощью унитиола (2,3-димеркаптопропансульфонат Na) является более чувствительным методом. По механизму действия унитиол одинаков с сульфидредукентами 2-меркаптоэтанолом и дитиотрейтолом, используемыми за рубежом [34]. В основе данного метода лежит инактивация IgM антител сульфидредукентом путем разрушения дисульфидных связей в молекулах иммуноглобулинов и дальнейшее выявление антител IgG анти-А, анти-В методом прямой агглютинации с эритроцитами А и В при комнатной температуре на плоскости [35]. Т. Kobayashi предлагает для определения иммунных антител анти-А, анти-В использовать в качестве сульфатредукента дитиотрейтол [34].

Собственный опыт включает 8 АВО-несовместимых трансплантаций печени, выполненных в ФГУ «ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова» за период с 2008-го по 2010 г., из них одна была экстренная АВО-несовместимая трансплантация трупной печени, выполненная взрослой пациентке, остальные – АВО-несовместимые родственные трансплантации левого латерального сегмента печени, выполненные детям раннего возраста.

Пациентка 18 лет поступила в ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова с диагнозом «цирроз печени с синдромом портальной гипертензии» (варикозное расширение вен пищевода III–IV ст, осложненное профузным пищеводно-желудочным кровотечением, спленомегалия); состояние после лапаротомии, тотальной деваскуляризации желудка, гастротомии, прошивания варикозно расширенных вен пищевода и желудка по Пациора. Пациентка была в крайне тяжелом состоянии. По витальным показаниям была выполнена экстренная трансплантация печени от АВО-несовместимого трупного донора. Группа крови донора была В(III)а, группа крови паци-

ентки – А(II)β. Донор был женского пола, 35 лет, совпадающий по одному аллелю HLA-антигенов (HLA A). Интраоперационно проводилась LPS-адсорбция и непрерывная вено-венозная гемофильтрация. Время холодовой ишемии трансплантата составило 420 мин (7 ч). Перед пуском портального кровотока было введено 500 мг Солу-медрола. Начальная функция трансплантата печени была удовлетворительной. Через 2 мин после пуска портального кровотока из устья печеночного протока трансплантата начала выделяться желчь. Учитывая АВО-несовместимость реципиента и донора, после операции проводился сеанс обменного плазмафереза с замещением плазмы в объеме 2,2 л. После завершения плазмафереза было введено 500 мг Солу-медрола внутривенно.

В срочном порядке было проведено исследование на определение титра полных иммунных, термолabileльных и термостабильных, и неполных иммунных антител системы АВО, ни одни из них (агглютинины α и β, анти-А и анти-В-антитела IgG, IgM) не были обнаружены, непрямая проба Кумбса была отрицательной. Тем не менее с целью профилактики острого криза отторжения был проведен еще один сеанс обменного плазмафереза на 1-е сутки после операции, после чего введено 125 мг Солу-медрола внутривенно. Повторное исследование анти-АВО-антител было выполнено на 5-е послеоперационные сутки, были обнаружены только агглютинины α в титре 1:2. На 15-е послеоперационные сутки были выявлены агглютинины β в титре 1:4, при этом во всех пробах анти-В-антитела (IgG, IgM) не обнаруживались.

Течение раннего послеоперационного периода было гладким, биохимические показатели функции печени нормализовались относительно быстро: аминотрансферазы снизились до нормальных показателей на 10-е, билирубин – на 23-и сутки после трансплантации; но отмечалось повышение уровня мочевины и креатинина. Поэтому назначение ингибиторов кальциневрина желательным было отсрочить как минимум до восстановления функции почек, а учитывая крайне тяжелое общее состояние пациентки, медикаментозную иммуносупрессию желательным было не усиливать без необходимости. В раннем послеоперационном периоде у пациентки был риск сразу нескольких серьезных осложнений: острого гуморального отторжения за счет АВО-несовместимости; желудочно-кишечного кровотечения, учитывая анамнез; серьезных инфекционных осложнений на фоне крайне тяжелого общего состояния и медикаментозной иммуносупрессии. Побочные эффекты отдельных иммуносупрессантов в случае их возникновения могли бы существенно усугубить ситуацию. Так как была возможность контролировать состояние иммуноло-

гического ответа на трансплантат (титр анти-АВО-антител) и функцию самого трансплантата, выбор тактики ведения пациентки был сделан в пользу исключения риска, связанного с самой медикаментозной иммуносупрессией. Таким образом, поддерживающая иммуносупрессивная терапия изначально состояла только из кортикостероидов, ингибитор кальциневрина (циклоsporин) был добавлен на 61-е сутки после трансплантации, микофенолат мофетил (Селл-Септ) – на 76-е сутки. В итоге поддерживающая иммуносупрессивная терапия стала трехкомпонентной, как и планировалось изначально. Особенностью было позднее добавление второго и третьего компонентов, не оказавшее негативно влияния на выживание трансплантата в раннем послеоперационном периоде. В частности, признаков отторжения трансплантата не наблюдалось ни на ранних, ни на отдаленных сроках за весь период наблюдения.

На данный момент период наблюдения за ней составляет 1 год и 2 мес. Функция трансплантата печени сохраняется удовлетворительной.

Одной из особенностей данного клинического случая стало широкое применение экстракорпоральных методик с двойной целью: лечение осложнений печеночной недостаточности и профилактика острого отторжения АВО-несовместимого трансплантата.

Остальные 7 АВО-несовместимых трансплантаций фрагмента печени были выполнены детям от живых родственных доноров. Средний возраст пациентов данной группы на момент операции составил 10 мес. (от 4,5 мес. до 2 лет 2 мес.), среди них было 5 мальчиков и 2 девочки. Показаниями к трансплантации печени были: в 6 случаях – билиарный цирроз в исходе атрезии желчевыводящих путей и у одного ребенка – цирроз печени в исходе синдрома Бадда–Киари на фоне тромбофилии (мутации фактора Лейдена, гипергомоцистеинемии). Средний возраст доноров на момент операции составил 26,5 года (от 23 до 36 лет). Во всех семи случаях донор был первой линии родства – родитель, трансплантат был представлен левым латеральным сектором печени. Сроки холодовой ишемии составили при родственной трансплантации в среднем 55 мин (± 5 мин).

Решение о выполнении АВО-несовместимой родственной трансплантации части печени пациенту детского возраста принималось в связи с отсутствием других потенциальных родственных доноров. Плановая подготовка пациентов к родственной АВО-несовместимой трансплантации части печени включала определение титра естественных агглютининов α , β и наличие иммунных анти-А, анти-В-антител системы АВО. Также проводился мониторинг титра антител до 7-х послеоперационных су-

ток ежедневно, затем на 14-е и 28-е сутки после трансплантации и далее 1 раз в месяц.

Для определения титра агглютининов α , β системы АВО использовали изогемагглютинирующий тест серийных разведений в солевой среде на плоскости, рекомендованный Минздравом РФ (Приказ МЗ РФ № 2 от 09.01.1998 г.) и в гелевых ID-картах, содержащих модифицированный Sephadex с нанесенным на него IgG (кролика), C3d-компонент системы комплемента фирмы Diamed (Швейцария).

Иммунные анти-А, анти-В-антитела системы АВО в сыворотке реципиентов выявляли после инактивации естественных агглютининов α , β унитиолом.

В 6 случаях из семи титр антител оказался приемлемым для выполнения трансплантации без предварительной подготовки. Особенностью ведения таких пациентов было то, что при необходимости им проводилась трансфузия свежезамороженной плазмы только АВ(IV) группы.

У одного ребенка, с группой крови О (I), единственным донором которого мог быть отец с группой крови В(III), титр анти-В-антител оказался высоким 1:128, в связи с чем было принято решение о проведении специальной подготовки реципиента с целью элиминации анти-В-антител. Подготовка включала внутривенное введение ритуксимаба в дозе 375 мг/м² (при весе 10,5 кг и росте 81 см расчетная доза составила 187,5 мг) за две недели до планирующейся операции, с усилением на данный период антимикробной терапии, включавшей внутривенную антибактериальную, противовирусную и противогрибковую терапию. После введения ритуксимаба титр анти-В-антител (положительные IgG, IgM, термолабильные) снизился до 1:8. За сутки до операции проводился первый сеанс плазмафереза с полным замещением объема циркулирующей плазмы. Второй сеанс плазмафереза проводился интраоперационно, после пуска кровотока по печеночной артерии, после чего в послеоперационном периоде титр естественных группоспецифических антител не превышал 1:2, а также не определялись иммунные анти-В-антитела.

Схема стартовой иммуносупрессивной терапии в этом наблюдении включала: базиликсимаб (Симулект) 20 мг на 0-е и 4-е сутки после операции, глюкокортикостероиды 10 мг/кг с последующим ранним снижением дозы по схеме, такролимус (Програф) с 4-х послеоперационных суток. Поддерживающая иммуносупрессивная терапия включала такролимус 1 мг/сут и метипред 2 мг/сут. Уровень концентрации такролимуса в крови поддерживался в пределах 4–8 нг/мл в течение первого месяца после операции, далее 3–6 нг/мл. Противомикробная терапия включала комбинированную антибактериальную (меропенем, линезолид), противовирусную

(ганцикловир внутривенно, затем валганцикловир внутрь), противогрибковую (флуконазол) терапию. Начальная функция трансплантата была удовлетворительной во всех случаях родственной АВО-несовместимой трансплантации печени. Выбранная тактика предоперационной подготовки (в 1 наблюдении) и послеоперационного лечения позволила избежать как иммунологических, так и инфекционных осложнений.

Неиммунологические осложнения были представлены тонкокишечным свищом ($n = 1$), несостоятельностью билиодигестивного анастомоза ($n = 1$) и стриктурой билиарного анастомоза ($n = 1$). Общая частота осложнений при АВО-несовместимых трансплантациях оказалась сопоставимой с результатами АВО-совместимых трансплантаций. Во всех случаях АВО-несовместимой трансплантации печени функция трансплантата остается удовлетворительной. Максимальный период наблюдения составил 2 года.

ВЫВОДЫ

Во-первых, необходимо отметить саму возможность успешной АВО-несовместимой трансплантации печени. Причем наш клинический случай АВО-несовместимой трансплантации трупной печени продемонстрировал возможность благоприятного исхода при умеренной медикаментозной иммуносупрессивной терапии, но широко применении экстракорпоральных методов лечения в интра- и раннем послеоперационном периодах.

Во-вторых, при планирующейся АВО-несовместимой трансплантации части печени от живого родственного донора необходимо предварительное обследование иммунологического статуса пациента с целью оценки риска гуморального отторжения. При выявлении высокого титра анти-АВО-антител необходимо проведение специальной подготовки реципиента, которая существенно улучшает прогноз АВО-несовместимой трансплантации печени. В нашем случае протокол подготовки реципиента с высоким титром анти-АВО-антител включал введение препарата «Ритуксимаб» за две недели до трансплантации и сеанс плазмафереза за сутки до операции и интраоперационно. Иммуносупрессивная терапия включала базиликсимаб, такролимус и метипред.

В-третьих, необходимо отметить следующие особенности родственной АВО-несовместимой трансплантации части печени у детей: 1) у 6 из 7 детей титр анти-АВО-антител до трансплантации был в допустимых пределах, 2) у всех детей после АВО-несовместимой трансплантации не отмечалось повышения титра анти-АВО-антител и не наблюда-

лось иммунологических осложнений, 3) функция трансплантата печени была удовлетворительной во всех случаях АВО-несовместимой трансплантации на фоне 2-компонентной ($n = 6$) или трехкомпонентной ($n = 1$) поддерживающей иммуносупрессивной терапии.

Таким образом, результаты АВО-несовместимых трансплантаций печени, выполненных в ФГУ «ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова», позволяют считать данный метод лечения целесообразным в urgentных ситуациях, когда экстренно требуется трансплантация печени, и у детей, для которых пул потенциальных родственных доноров части печени ограничен.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hume D.M., Merrill J.P., Miller B.F. et al. Experience with transplantation in the human: report of nine cases // J. Clin. Invest. 1955. Vol. 34. P. 327–382.
2. Starzl T.E., Marchioro T.L., Holmes J.H. Renal homografts in patients with major donor recipient blood group incompatibilities. 1964. Surgery 48. P. 195–200.
3. Squifflet J.P., De Meyer M., Malaise J. et al. Lessons learned from ABO-incompatible living donor kidney transplantation: 20 years later // Exp. Clin. Transplant. 2004. Vol. 2. P. 208–213.
4. Cooper D.K. Clinical survey of heart transplantation between ABO blood group-incompatible recipients and donors // J. Heart Transplant. 1990. Vol. 9. P. 376–381.
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. 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.
7. Hashimoto T., Kondo S., Suzuki T. et al. Strategy for ABO-incompatible living-related liver transplantation // Transplant. Proc. 2000. Vol. 32. P. 2104–2106.
8. Kawagishi N., Ohkohchi N., Fujimori K. et al. Antibody elimination by apheresis in living donor liver transplant recipients // Ther. Apher. 2001. Vol. 5. P. 449–454.
9. Kozaki K., Kasahara M., Oike F. et al. Apheresis therapy for living-donor liver transplantation: Experience for apheresis use for living-donor liver transplantation at Kyoto University // Ther. Apher. 2002. Vol. 6. P. 478–483.
10. 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.
11. 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.

12. *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.
13. *Alexandre G.P.J., Squifflet J.P., DeBruyere M. et al.* Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts // *Transplant. Proc.* 1987. Vol. 19. P. 4538–4542.
14. *Gordon R.D., Iwatsuki S., Esquivel C.O. et al.* Liver transplantation across ABO blood groups. 1986. *Surgery* 100. P. 342–348.
15. *Gugenheim J., Didier S., Reynes M. et al.* Liver Transplantation across ABO blood group barriers. *Lancet* 336. 1990. P. 519–523.
16. *Rydberg L.* ABO incompatibility in solid organ transplantation // *Transfus. Med.* 2001. Vol. 11. P. 325–242.
17. *Lo C.M., Shaked A., Busuttil R.W.* Risk factors for transplantation across the ABO barrier // *Transplantation*. 1994. Vol. 58. P. 543–547.
18. *Cook D.J., Graver B., Terasaki P.I.* ABO incompatibility in cadaver kidney allograft // *Transplant. Proc.* 1987. Vol. 19. P. 4549–4552.
19. *Starzl T.E., Koep L.J., Halgrimson C.G. et al.* Fifteen years of clinical liver transplantation // *Gastroenterology*. 1979. Vol. 77. P. 375–388.
20. *Takahashi K.A.* New concept of accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation // *Clin. Transplant.* 2005. 19. Suppl 14. P. 76–85.
21. *Platt J.L., Vercellotti G.M., Dalmaso A.P. et al.* Transplantation of discordant xenografts: a review of progress // *Immunol. Today*. 1990. Vol. 11. P. 450–456.
22. *Salama A.D., Delikouras A., Pusey C.D. et al.* Transplant accommodation in highly sensitized patients: A potential role for Bcl-xL and alloantibody // *Am. J. Transplant.* 2001. Vol. 1. P. 260–269.
23. *Soares M.P., Lin Y., Sato K. et al.* Accommodation // *Immunol. Today*. 2003. Vol. 20. P. 434–437.
24. *Park W.D., Grande J.P., Ninova D. et al.* Accommodation in ABO-incompatible kidney allografts, a novel mechanism of self-protection against antibody-mediated injury // *Am. J. Transplant.* 2003. Vol. 3. P. 952–960.
25. *Warner P.R., Nester T.A.* ABO-Incompatible Solid-Organ Transplantation // *Am. J. of Clinical Pathology*. 2006. Vol. 125. P. S87–S94.
26. *Mollison P.J.* Blood transfusion in clinical medicine. London. 1979. 884 p.
27. *Dufour D.R., Monaham W.P.* ABO hemolytic disease of the newborn: a retrospective analysis of 254 cases // *Am. J. Clin. Pathol.* 1980. Vol. 73. N 3. P. 369–370.
28. *Technical manual committee* // V. Vengelen-Tyler, K. Benson, D.R. Branch, et al. (Eds.), *Technical manual*, 12th ed., Bethesda.
29. *American Association of Blood Banks*, 1996. Latest edition.
30. *Brecher M.E.* ed. *Technical manual* 15th ed. Bethesda, American Association of Blood Banks, 2005.
31. *Kobayashi T., Saito K.* A series of surveys on assay for anti-A/B antibody by Japanese ABO-incompatible transplantation committee, *Xenotransplantation* 13. 2006. P. 136–140.
32. *Приказ МЗ РФ № 2 от 09.01.1998 г.*
33. *Stussi G. et al.* Isotype-specific detection of ABO blood group antibodies using a novel flow cytometric method // *Br. J. Haematol.* 2005. Vol. 130. P. 954–963.
34. *Takaaki Kobayashi.* Standardization of the assay method for anti-A/B antibody titers and its problems *Original Research Article International Congress Series*. 2006. Vol. 1292. July. P. 3–7.
35. *Минеева Н.В.* Группы крови человека. Основы иммуногематологии, 1-е изд. 2005. 185 с.