

Зограб'ян Р.О., Закордонець В.П., Малик А.І., Харченко С.Є.

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України», м. Київ, Україна

АВО-несумісна трансплантація нирки: історичні аспекти та актуальні шляхи вирішення проблеми (огляд літератури)

For cite: *Pochki*. 2018;7(4):295-297. doi: 10.22141/2307-1257.7.4.2018.148520

Актуальність

Кількість пацієнтів із термінальною хронічною нирковою недостатністю (ТХНН), які потребують замісної ниркової терапії (ЗНТ), щорічно зростає. На сьогодні в Україні приблизно 5600 пацієнтів знаходиться на хронічному діалізі та приблизно 120 хворим щорічно проводиться операція трансплантації нирки, яка в усьому світі вважається оптимальним методом лікування ТХНН. Але число хворих, які потребують ЗНТ, значно більше. В умовах практичної відсутності трупних донорських органів трансплантація нирки від живого родинного донора є одним з найбільш реальних та ефективних методів лікування. Однак далеко не в усіх пацієнтів в родині є сумісний за групою крові донор. Така ситуація не є рідкісною і зустрічається, за даними різних авторів, у 10–30 % випадків [1].

Історичні аспекти проблеми

В 1955 році Hume і співавт. повідомили про результати 9 трансплантацій нирки від трупного донора, одна з яких була АВО-несумісною (АВО-н): донор мав групу крові В (III), реципієнт — О (I). На 7-му післяопераційну добу розвинулося тяжке, гостре, резистентне до терапії відторгнення трансплантата, що призвело до його швидкої втрати. Автори припустили, що саме несумісність за групою крові стала причиною невдачі [7]. Через п'ять років Muggau і співавт. при такій самій комбінації груп крові донора та реципієнта описали швидку втрату ниркового трансплантата в результаті кортикального некрозу [12]. Все це призвело до того, що несумісність донора і реципієнта за антигенами АВО стала вважатися протипоказанням для трансплантації.

Дві успішні АВО-н трансплантації були виконані в 1964 році Starzl і співавт., проте в обох випадках ранній післяопераційний період супроводжувався тяжким відторгненням [18]. Автори показали, що донор з О (I)

групою крові — універсальний донор, орган від такого донора може бути безпечно пересаджений реципієнту з будь-якою групою крові. Реципієнт з АВ (IV) групою крові — універсальний реципієнт, йому може бути безпечно пересаджений орган від донора з будь-якою групою крові. При пересадці органа від донора з А (II) групою крові реципієнту, який не має антигена А, існує вкрай великий ризик надгострого відторгнення. Аналогічно неприпустима трансплантація органа від донора з групою крові В (III) реципієнту, який не має антигена В: групи крові О (I) і А (II). Органи, отримані від донора з АВ (IV) групою крові, повинні пересаджуватись тільки реципієнтам з АВ (IV) групою крові. Протягом декількох наступних років з'явилися поодинокі повідомлення про АВО-несумісні трансплантації нирки, однак, як і раніше, більшість з них були невдалими [4, 5, 11]. Окремий інтерес представляє дослідження Cook і співавт., які виділили з 44 000 реципієнтів, включених в базу даних UCLA Kidney Transplant Registry, 25 пацієнтів, отримавших АВО-н орган. Однорічна виживаність трансплантатів в цій групі реципієнтів становила 4 % [3].

Надгостре відторгнення запускається в той момент, коли присутні в крові реципієнта анти-А і/або анти-В антитіла зв'язуються відповідно з антигенами А і/або В, що експресовані на ендотеліальних клітинах трансплантата. Далі відбувається практично миттєва активація системи комплемента, руйнування ендотеліальних клітин, викид прозапальних цитокінів, залучення нейтрофілів і тромбоцитів в зону пошкодження, тромбоз капілярів і більш великих судин трансплантата. Таким чином, протягом максимум кількох годин припиняється ефективне кровопостачання трансплантата, що призводить до незворотної втрати його функції [4, 5].

В 1981 році Slapak і співавт. повідомили про першу успішну трансплантацію нирки від АВО-несумісного

трупного донора. У процесі підготовки до операції була допущена помилка при визначенні групи крові донора: пацієнтові з O (I) групою крові був пересаджений орган групи крові A (II). Через 2 дні після операції були відзначені клінічні і лабораторні ознаки внутрішньосудинної коагуляції крові. негайно було виконано кілька процедур плазмаферезу, які виявилися ефективними, та протягом декількох днів нормалізувалися лабораторні параметри, покращилася функція трансплантата. Також було відзначено швидке зниження рівня циркулюючих анти-A антитіл. Далі була виконана серія біопсій трансплантата, які в жодному випадку не виявили внутрішньосудинних тромбозів або порушення мікроциркуляції. Через 20 місяців після трансплантації пацієнт мав нормальний рівень азотемії і адекватний діурез [16]. Однак очевидно, що виконання АВО-несумісних трансплантацій нирки від трупного донора не дає ніякої вигоди в боротьбі з глобальним дефіцитом органів для трансплантації.

В 1967 році Economidou і співавт. показали, що у людей з групою крові A₂ (II) експресія антигена A на поверхні еритроцитів значно нижча, ніж у індивідуумів з групою крові A₁ (II) [6]. Практично в той самий час Visetti і Serpellini в роботах з трансплантації шкіри показали, що трансплантати шкіри від донорів з групою крові A (II) або B (III) при персадці реципієнту з групою крові O (I) негайно відторгаються. Однак якщо шкірний клапоть отримували від донора з групою крові A₂ (II), то при трансплантації реципієнту з першою групою крові відторгнення не відбувалося [2, 24]. У своїй роботі Serpellini припустив можливість успішної трансплантації солідних органів від донорів з групою A₂ (II) реципієнтам з групою крові O (I) [2]. На початку 1970-х років кількість пацієнтів з O (I) групою крові, які очікують на трансплантацію нирки, стала неухильно зростати. Частково це було пов'язано з тим, що нерідко органи від донорів з першою групою крові персаджували пацієнтам з другою, третьою або четвертою групами крові. Такий стан справ стимулював дискусію про можливість і доцільність трансплантації органів від донорів з групою крові A₂ (II) пацієнтам з O (I) групою крові.

Грунтуючись на перерахованих вище фактах, в 1974 році в Гетеборзі було розпочато клінічне дослідження результатів трансплантації нирок від донорів з групою крові A₂ (II) реципієнтам з групою крові O (I). Реципієнти отримували імуносупресивну терапію за стандартною схемою, ніякого додаткового лікування, спрямованого на елімінацію анти-A антитіл, не проводилося. З 20 таких трансплантацій 8 трансплантатів було втрачено протягом першого місяця після операції, інші функціонували протягом тривалого часу [14, 15].

Актуальні протоколи десенсибілізації перед АВО-н трансплантацією нирки

Незважаючи на те, що на сьогодні досягнуто значних успіхів в проведенні несумісних за групою крові трансплантацій, пошук оптимального протоколу триває, кожен центр тою чи іншою мірою модифікує раніше створені схеми. Багато протоколів ідеологічно

схожі, тому, згідно з Beimler і Zeier, можна виділити три основних підходи: японський, американський та європейський [1].

В Японії з 1989 по 2001 рік було виконано 494 АВО-несумісні трансплантації нирки. Для проведення цих операцій використовувався ряд протоколів підготовки, що включали плазмаферез і різні комбінації імуносупресивних препаратів. У 98 % випадків для зниження рівня анти-A/B антитіл і запобігання їх *de novo* утворенню виконувалася спленектомія. Після трансплантації призначалась трьохкомпонентна підтримуюча імуносупресивна терапія: інгібітори кальциневрину, азатіоприн, глюкокортикоїди. Деякі центри на додаток до базової імуносупресії використовували антитимокітарний глобулін. У ранньому післяопераційному періоді планові сеанси плазмаферезу, як правило, не проводили. Із впровадженням у 2001 році в клінічну практику мікофенолату і анти-CD25 моноклональних антитіл (базіліксимаб, даклізумаб) результати операцій покращилися: одно- і дворічне виживання трансплантатів становило 96 і 94 % відповідно. Грунтуючись на цих позитивних результатах, більшість центрів трансплантації, в яких виконуються АВО-несумісні трансплантації нирки, вважають спленектомію невід'ємною частиною протоколу десенсибілізації [20].

У США поширена думка про те, що необхідність симультанного виконання спленектомії є серйозною перешкодою до значного поширення АВО-несумісних трансплантацій, значно збільшує кількість післяопераційних ускладнень. Застосування моноклональних анти-CD20 антитіл значно та на тривалий час зменшує кількість в крові реципієнта В-лімфоцитів, які є попередниками плазматичних клітин, продукуючих антитіла, та викликає так званий стан транзиторної біологічної спленектомії. Це дозволяє уникнути втрати трансплантата в ранньому післяопераційному періоді, знизити ризик розвитку гострого гуморального відторгнення і в той же час не провокує розвиток віддалених побічних ефектів, які виникають після видалення селезінки. Одна з провідних північноамериканських клінік — Johns Hopkins University Hospital — запропонувала власний протокол проведення АВО-несумісних трансплантацій нирки від живого донора [17]. Для проведення передопераційного кондиціонування, індукції імуносупресії і підтримуючої імуносупресивної терапії використовуються наступні фармакологічні препарати і еферентні процедури: плазмаферез, ритуксимаб, анти-CD25 моноклональні антитіла (даклізумаб), такролімус, мікофенолат і глюкокортикоїди. За 10 днів до запланованої дати трансплантації починають сеанси плазмаферезу, заміщення плазми крові проводять 5% альбуміном або свіжозамороженою плазмою АВ (IV) групи крові. Прийнятним для проведення трансплантації вважають титр анти-A/B антитіл 1 : 16 і менше. Якщо після п'яти сеансів плазмаферезу не вдалося досягти цільового титру антитіл, трансплантацію відкладають і продовжують лікування плазмаферезом.

Особливістю європейського підходу до передопераційної десенсибілізації є широке застосування се-

лективних методів видалення антигрупових антитіл за допомогою анти-А- або анти-В-імуносорбційних колонок. Так само, як і в США, перевага віддається введенню ритуксимабу, а не спленектомії. Сироватковий імуноглобулін вводиться внутрішньовенно одноразово в дозі 0,5 г/кг маси тіла. Стокгольмська група під керівництвом G. Tyden вперше в Європі повідомила про успішну серію АВО-несумісних трансплантацій нирки з використанням антиген-специфічної імуноадсорбції і ритуксимабу, без виконання спленектомії [21, 22]. Максимальний термін спостереження в цій групі становив 4 роки. Серйозних ускладнень або побічних ефектів від проведеного лікування не спостерігалось, всі пацієнти мали нормальний рівень сироваткового креатиніну. У жодному разі в посттрансплантаційному періоді не спостерігалось зростання титру антигрупових антитіл.

На даний час в Україні АВО-н трансплантації нирки від родинного донора проводяться рідко і тільки в Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова. Однак наведені вище результати та досвід закордонних фахівців, а також відсутність трупного органного донорства свідчать на користь поширення практики таких операцій в нашій країні.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Рецензенти: Котенко Олег Геннадійович — д.м.н., керівник відділу трансплантації та хірургії печінки ДУ «НІХТ ім. О.О. Шалімова НАМНУ»; Дудар Ірина Олександрівна — д.м.н., професор, керівник відділу еферентних технологій ДУ «Інститут нефрології НАМНУ».

References

1. Beimler J, Zeier M. ABO-incompatible transplantation – a safe way to perform renal transplantation? *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Jan;22(1):25-7. doi: 10.1093/ndt/gfl557.
2. Ceppellini R, Bigliani S, Curtoni ES, Leigheb G. Experimental allotransplantation in man. II. The role of A 1, A 2, and B antigens. 3. Enhancement by circulating antibody. *Transplant Proc*. 1969 Mar;1(1):390-4.
3. Cook DJ, Graver B, Terasaki PI. ABO incompatibility in cadaver donor kidney allografts. *Transplant Proc*. 1987 Dec;19(6):4549-52.
4. Couch NP, Wilson RE, Hager EB, Murray JE. Transplantation of cadaver kidneys: experience with 21 cases. *Surgery*. 1966 Feb;59(2):183-8.
5. Dunea G, Nakamoto S, Straffon RA, et al. Renal Homotransplantation in 24 Patients. *Br Med J*. 1965 Jan 2;1(5426):7-13.
6. Economidou J, Hughes-Jones NC, Gardner B. Quantitative measurements concerning A and B antigen sites. *Vox Sang*. 1967 May;12(5):321-8.
7. Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW. Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J Clin Invest*. 1955 Feb;34(2):327-82. doi: 10.1172/JCI103085.
8. Kimura S, Yurugi K, Segawa H, et al. Rapid quantitation of immunoglobulin G antibodies specific for blood group antigens A and B by surface plasmon resonance. *Transfusion*. 2005 Jan;45(1):56-62.
9. Krishnan NS, Fleetwood P, Higgins RM, et al. Application of flow cytometry to monitor antibody levels in ABO incompatible kidney transplantation. *Transplantation*. 2008 Aug 15;86(3):474-7. doi: 10.1097/TP.0b013e31817c4c4c.
10. Lindberg L, Johansson SM, Liu J, Grufman P, Holgersson J. Is there a clinical need for a diagnostic test allowing detection of chain type-specific anti-A and anti-B? *Transfusion*. 2011 Mar;51(3):494-503. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02870.x.
11. Murnaghan GF, Jeremy D, Tracy GD, Farnsworth RH, McCredie KB. Successful human cadaveric renal homograft with major blood-group incompatibility. *Lancet*. 1967 Oct 21;2(7521):852-4.
12. Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ, et al. Study on transplantation immunity after total body irradiation: clinical and experimental investigation. *Surgery*. 1960 Jul;48:272-84.
13. Rieben R, Buchs JP, Flückiger E, Nydegger UE. Antibodies to histo-blood group substances A and B: agglutination titers, Ig class, and IgG subclasses in healthy persons of different age categories. *Transfusion*. 1991 Sep;31(7):607-15.
14. Rydberg L. ABO-incompatibility in solid organ transplantation. *Transfus Med*. 2001 Aug;11(4):325-42.
15. Rydberg L, Breimer ME, Samuelsson BE, Brynner H. Blood group ABO-incompatible (A2 to O) kidney transplantation in human subjects: a clinical, serologic, and biochemical approach. *Transplant Proc*. 1987 Dec;19(6):4528-37.
16. Slapak M, Naik RB, Lee HA. Renal transplant in a patient with major donor-recipient blood group incompatibility: reversal of acute rejection by the use of modified plasmapheresis. *Transplantation*. 1981 Jan;31(1):4-7.
17. Sonnenday CJ, Warren DS, Cooper M, et al. Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy. *Am J Transplant*. 2004 Aug;4(8):1315-22. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00507.x.
18. Starzl TE, Marchioro TL, Holmes JH, et al. Renal homografts in patients with major donor-recipient blood group incompatibilities. *Surgery*. 1964 Feb;55:195-200.
19. Stussi G, Huggel K, Lutz HU, Schanz U, Rieben R, Seebach JD. Isotype-specific detection of ABO blood group antibodies using a novel flow cytometric method. *Br J Haematol*. 2005 Sep;130(6):954-63. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05705.x.
20. Takahashi K, Saito K, Takahara S, et al. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant*. 2004 Jul;4(7):1089-96. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00464.x.
21. Tydén G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation*. 2003 Aug 27;76(4):730-1. doi: 10.1097/01.TP.0000078622.43689.D4.
22. Tydén G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, Fehrman I. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Am J Transplant*. 2005 Jan;5(1):145-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00653.x.
23. Yurugi K, Kimura S, Ashihara E, et al. Rapid and accurate measurement of anti-A/B IgG antibody in ABO-unmatched living donor liver transplantation by surface plasmon resonance. *Transfus Med*. 2007 Apr;17(2):97-106. doi: 10.1111/j.1365-3148.2007.00737.x.
24. Visetti M, Leigheb G, Scudeller G, Ceppellini R. The importance of subgroups A1-A2 and cross reactions A-B for the survival of skin allografts. *Minerva Dermatol*. 1967 Dec;42(12):563-9. (in Italian).

Отримано 25.09.2018,
прийнято до друку 01.10.2018 ■