

УДК 616.127-089.168:617-089.5

Лоскутов О. А., Дружина О. М., Костюкова М. О., *Тодуров Б. М.

ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОСОРБЦІЇ ПРИ АВ0 – НЕСУМІСНІЙ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ОРГАНІВ ВІД ЖИВОГО РОДИННОГО ДОНОРА

Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
*Кафедра кардіохірургії, рентгеноендоваскулярних та екстракорпоральних
технологій НМАПО імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

doclosk@mail.ru

У статті відображено досвід застосування імуносорбції при АВ0-несумісній трансплантації органів від живого родинного донора. Даний спосіб передбачає видалення з плазми антитіл анти-А або анти-В (ізоаглютининів α і β) перед операцією трансплантації органів від АВ0-несумісного живого донора, і відрізняється тим, що використовують специфічний афінний сорбент із іммобілізованим глікокон'югатом А для видалення анти-А антитіл (ізоаглютининів α) та глікокон'югатом В для видалення анти-В антитіл (ізоаглютининів β), які специфічно сорбуються на поверхні колонки без видалення других компонентів крові. Імуносорбції проводилися до досягнення цільового титру анти-А/В-антитіл 1:4.

Базуючись на отриманих нами результатах, вважаємо, що завдяки запропонованій методиці видалення з плазми антитіл анти-А і анти-В (ізоаглютининів α і β) перед операцією трансплантації органів від АВ0-несумісного донора є перспективним напрямком розвитку трансплантології, що відкриває реальний шлях до збільшення пулу живих донорів, та яка може в певній мірі допомогти вирішити проблему гострого дефіциту трупних донорських органів.

Ключові слова: трансплантація нирки; несумісність за групою крові; імуносорбція.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у відповідності з основними напрямками науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО імені П. Л. Шупика «Розробка організаційних та клінічних аспектів підвищення рівня безпеки пацієнтів в анестезіології та інтенсивній терапії», № держ. реєстрації 0114U002223.

Вступ. Кількість пацієнтів, які потребують трансплантації нирки, щорічно збільшується. Це не дивно, бо саме цей метод визнано в усьому світі золотим стандартом лікування термінальної хронічної ниркової недостатності.

У той же час в умовах дефіциту донорських органів збільшується й строк очікування цієї опера-

ції. Згідно зі звітом United States Renal Data System Annual Report 2015 року, у США середній термін очікування донорської нирки залежно від групи крові сягав 4 та більше років [3, 5].

За даними Міністерства охорони здоров'я України, у 2015 року трансплантації органів потребували майже 5,5 тисяч осіб. Із них приблизно 2 тисячам потрібна була пересадка нирки, 1,5 – печінки, ще 1 тисяча чекала на трансплантацію серця. З огляду на те, що трансплантація органів стала звичною та ефективною практикою лікування в усьому світі, ці показники не видаються загрозливими: у сусідніх Білорусі та Польщі, згідно із цифрами Міжнародного реєстру донорства і трансплантації, у 2015 року було зроблено 408 і 1648 операцій відповідно (на кількість населення 9,5 млн. і 38,6 млн. відповідно). А в Іспанії, що є світовим лідером за кількістю проведених пересадок органів, пройшло 6284 операції [2].

В Україні 2014 року було проведено лише 134 трансплантації, у тому числі 16 пересадок нирки (при потребі понад 2500), 17 пересадок печінки (при потребі 1000–1500). Що стосується трансплантацій серця, то їх за останні 20 років в Україні проведено лише 5 (при потребі 1000–1500 на рік) [2, 3].

Одною з об'єктивних причин, що не дозволяє збільшити кількість таких операцій, є відсутність у родині пацієнта сумісного за групою крові донора. Така ситуація не є рідкісною й зустрічається у 20–30% випадків. Виходом з неї міг би стати парний обмін родинними донорами або обмін за принципом доміно, але вони не відповідають чинному в Україні законодавству [3, 4].

Присутність в крові реципієнта ізоаглютининів (антитіл проти АВ0-антигенів) є перешкодою до АВ0-несумісної трансплантації органів. Введення в клінічну практику режимів передопераційного кондиціонування реципієнта, заснованих на застосуванні сучасних імуносупресивних препаратів перед трансплантацією, запобігає лише їх *de novo* утворенню в посттрансплантаційному періоді. І лише застосування імуносорбції в перед- та постопера-

ційному періоді дозволяє видалити з плазми анти-тіла анти-А або анти-В та подолати бар'єр групової несумісності [5].

Для видалення з плазми антитіл анти-А і анти-В (ізоаглютининів α і β) перед операцією трансплантації органів від АВ0-несумісного донора застосовується цілий ряд методів, що можуть бути поділені за ступенем селективності на такі групи: неселективні – плазмаферез; напівселективні – каскадний плазмаферез, імуноадсорбція з протеїном А та Ig-імуноадсорбція [1,7].

Однак жоден з цих методів не отримав визнання в трансплантології. Основним недоліком цих методів є видалення значної кількості білків плазми, що в разі несумісності по групі крові призводить до зменшення ефективності цих методів.

Метою даної роботи стало описання досвіду застосування імуносорбції при АВ0-несумісній трансплантації органів від живого родинного донора на базі відділення екстракорпоральних методів лікування ДУ «Інститут серця МОЗ України».

Матеріали і методи дослідження. Хворий В. О., 38 років, був госпіталізований до Національного інституту хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України відділ трансплантації нирки з термінальною хронічною нирковою недостатністю на ґрунті хронічного гломерулонефриту.

Пацієнт пред'являв скарги на загальну слабкість, підвищення артеріального тиску до 180/100 мм рт. ст., анурію. До госпіталізації, він знаходився на програмному гемодіалізі 6 місяців. Об'єктивно: загальний стан хворого середньої важкості, шкірні покриви та видимі слизові оболонки бліді, тургор шкіри знижений, артеріальний тиск 180/90 мм рт. ст., частота серцевих скорочень 100 уд./хв. Аускультативно тони серця ясні, ритмічні, дихання везикулярне, проводиться однаково з обох сторін.

Титр анти-А/В антитіл визначався за допомогою реакції сольової аглютинації та склав 1:32, результат крос-матча в лімфоцитотоксичному тесті (ЛТТ) був негативним. Початковий рівень В-лімфоцитів (CD20) – 8,3%. Реципієнт – А(II) резус-позитивний, донор – батько з В(III) резус-позитивною групою крові.

Згідно Стокгольмського протоколу передтрансплантаційну підготовку розпочали за місяць до запланованої трансплантації із введення ритуксимабу у дозі 375 мг/м². Після цього аналіз крові зафіксував зменшення кількості В лімфоцитів (CD3-, CD20+, HLA-DR+) із 8,9% до 0,2%.

Імуносупресивна терапія була розпочата за два тижні до оперативного втручання і містила в собі: такролімус в стартовій дозі 0,2 мг на кг маси тіла на добу з послідуною її корекцією до отримання цільової концентрації препарату в крові на

рівні 15–20 нг/мл, мікофенолат натрію – 720 мг/добу та низькі дози стероїдів (метилпреднізолон у дозі 16 мг/добу).

За тиждень до передбачуваної операції на базі відділення екстракорпоральних методів лікування ДУ «Інститут серця МОЗ України» почали проведення сеансів специфічної імуноадсорбції із застосуванням колонок «Адсопак В». Всього до операції було проведено 6 сеансів імуноадсорбції.

Спосіб здійснювався наступним чином: під час проведення процедури імуносорбції, колонка, яка містить афінний сорбент, включається в екстракорпоральний контур кровотоку, який зв'язаний з венозним руслом пацієнта. Кров пацієнта в плазмосепараторі розділяється на клітини і плазму. Потік плазми направляється в колонку, де відбувається сорбція антитіл. Очищена від анти-А або анти-В антитіл плазма з'єднується з клітинами і повертається пацієнту. Використання колонки можливе лише на фоні антикоагулянтної терапії, для запобігання тромбоутворення в імуносорбційній колонці і в екстракорпоральному контурі. В якості антикоагулянта використовувався розчин гепарину.

Під час першої процедури швидкість потоку плазми не перевищувала 15–20 мл/хв., а об'єм обробленої плазми – не більше 1000 мл.

Під час наступних сеансів імуносорбції перші 15 хв. швидкість току плазми підтримувалась на рівні 20 мл/хв., потім поступово швидкість збільшувалась до 30–50 мл/хв., об'єм обробленої плазми 3000–4000 мл.

В кінці сеансу імуносорбції плазма із колонки витіснялась фізіологічним розчином зі швидкістю 40 мл/хв. і поверталася пацієнту.

Результати дослідження та їх обговорення. Отримано заплановане зниження В лімфоцитів (CD3-, CD20+, HLA-DR+) до 0,1%, та титру анти-А/В антитіл до рівня 1:4. Інтра- та післяопераційна імуносупресивна терапія проводилась аналогічно АВ0-сумісним трансплантаціям: базиліксимаб, такролімус, мікофенолат натрію та метилпреднізолон. Ініціальна функція трансплантованої нирки була задовільною і супроводжувалась достатньо високим діурезом та зниженням рівня креатиніну до 133,6 мкмоль/л до кінця першого післяопераційного тижня. Контроль реакції імунної системи реципієнта здійснювався щотижнево протягом першого післяопераційного місяця, а потім один раз на місяць за рівнем анти-А/В антитіл, кількістю В клітин та показниками ЛТТ (**табл.**).

Враховуючи тенденцію до зростання рівню аглютининів протягом перших двох тижнів після операції, було додатково проведено 2 сеанси імуносорбції. Таким чином титр анти-В антитіл в цей період часу не перевищував 1:8.

На даний час можна констатувати, що операція пройшла успішно: функція трансплантованої нирки задовільна, а підтримуюча імуносупресивна терапія складається з прографу в дозі 12 мг на добу, міфортіку в дозі 1080 мг на добу та метилпреднізолону в дозі 4 мг на добу. Із ускладнень у ранньому післятрансплантаційному періоді спостерігали

тільки однократний епізод пілонефриту, який був успішно пролікований курсом антибіотикотерапії.

Висновок. Базуючись на отриманих нами результатах, завдяки запропонованій методиці видалення з плазми антитіл анти-А і анти-В (ізоаглютининів α і β) перед операцією, трансплантації органів від АВ0-несумісного донора є перспективним напрямком розвитку трансплантології, що відкриває реальний шлях до збільшення пулу живих донорів та яка може в певній мірі допомогти вирішити проблему гострого дефіциту трупних донорських органів.

Динаміка реакції імунної системи реципієнта

Період	Показник CD3-, CD20+, HLA-DR+ (%)	Титр анти А/В-антитіл	Результат ЛТТ	Креатинін (мкмоль/л)	Сечовина (ммоль/л)
Перед АТН	8,9	1:32	негативний	449,3	20,6
Кінець 1-го тижня після операції	0,1	1:4	негативний	133,6	11,9
Кінець 2-го тижня після операції	0,2	1:8	негативний	118,9	11,7
Кінець 3-го тижня після операції	0,1	1:4	негативний	126,3	9,4
Через 6 місяців після операції	0,1	1:4	негативний	115,3	7,4

Примітки: АТН – алотрансплантація нирки; ЛТТ – крос-матч в лімфоцитотоксичному тесті; (CD3-,) – маркер Т-лімфоцитів, (CD20+, HLA-DR+) – поверхневий імуноглобулін, маркер В-лімфоцитів.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення нових екстракорпоральних методів, які б дозволили видалити з плазми антитіла анти-А або анти-В та подолати бар'єр групової несумісності при проведенні операцій трансплантації органів від АВ0-несумісного живого родинного донора, під час лікування хворих з термінальною стадією недостатності функції власного органу.

Література

1. Азаренкова О. В. Преодоление барьера несовместимости по группе крови при трансплантации почки от родственного донора / О. В. Азаренкова, А. І. Сушков, А. В. Шаршаткин // Нефрология и диализ. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 286–292.
2. Зограб'ян Р. О. Клінічний випадок АВ0-несумісної трансплантації нирки у Національному інституті хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України / Р. О. Зограб'ян // Український журнал нефрології та діалізу. – 2015. – № 4 (48). – С. 5–10.
3. Зограб'ян Р. О. Трансплантація нирки від АВ0-несумісного живого родинного донора / Р. О. Зограб'ян // Нирки. – 2015. – № 4 (14). – С. 45–49.
4. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab / G. Tyden, G. Kumlien, H. Genberg [et al.] // Am. J. Transplant. – 2005. – Vol. 5, № 1. – P. 145–148.
5. ABO-incompatible kidney transplantation with antigen-specific immunoadsorption and rituximab – insights and uncertainties / M. Geyer, K. G. Fischer, O. Drognitz [et al.] // Contrib. Nephrol. – 2009. – Basel, Karger, 2009. – Vol. 162. – P. 47–60. DOI:10.1159/000170812.
6. Long Term Outcomes of ABO-Incompatible Living Donor Kidney Transplantation: A Comparative Analysis / E. Shin, S. W. Kwon, W. S. Yang, [et al.] // Transpl. Proc. – 2015. – Vol. 47, № 6. – P. 1720–1726.
7. Schnitzler M. ABO-incompatible living donor transplantation: is it economically «compatible»? / M. Schnitzler, G. Machnicki // Transplantation. – 2006. – Vol. 82, № 2. – P. 168–169.

References

1. Azarenkova OV, Sushkov AІ, Sharshatkin AV. Preodoleniye bar'yera nesovmestimosti po gruppe krovi pri transplantatsii pochki ot rodstvennogo donora. Nefrologiya i dializ. 2013;15(4):286–92.
2. Zograb'yan RO. Kлінічний випадок АВ0-несумісної трансплантації нирки у Національному інституті хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України. Український журнал нефрології та діалізу. 2015;4(48):5–10.
3. Zograb'yan RO. Transplantatsiya nirki від АВ0-несумісного живого родинного донора. Nirki. 2015;4(14):45–9.
4. Tyden G, Kumlien G, Genberg H, et al. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. Am J Transplant. 2005;5(1):145–8.
5. Geyer M, Fischer KG, Drognitz O, et al. ABO-incompatible kidney transplantation with antigen-specific immunoadsorption and rituximab – insights and uncertainties. Contrib Nephrol. 2009;162:47–60. DOI:10.1159/000170812.
6. Shin E, Kwon SW, Yang WS, et al. Long Term Outcomes of ABO-Incompatible Living Donor Kidney Transplantation: A Comparative Analysis. Transpl Proc. 2015;47(6):1720–6.

7. Schnitzler M, Machnicki G. ABO-incompatible living donor transplantation: is it economically «compatible»? Transplantation. 2006;82(2):168–9.

УДК 616.127-089.168:617-089.5

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИМУНОСОРБЦИИ ПРИ АВО-НЕСОВМЕСТИМОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ ОТ ЖИВОГО РОДСТВЕННОГО ДОНОРА

Лоскутов О. А., Дружина А. Н., Костюкова М. А., Тодуров Б. М.

Резюме. В статье отражен опыт применения иммуносорбции при АВО-несовместимой трансплантации органов от живого родственного донора. Данный способ предусматривает удаление из плазмы антигенов анти-А или анти-В (изоагглютининов α и β) перед операцией трансплантации органов от АВО-несовместимого живого донора, и отличается тем, что используется специфический аффинный сорбент с иммобилизованным гликоконъюгатом А для удаления анти-А антител (изоагглютининов α) и гликоконъюгатом В для удаления анти-В антител (изоагглютининов β), которые специфически сорбируются на поверхности колонки без удаления других компонентов крови. Иммуносорбции проводились до достижения целевого титра анти-А / В-антител 1:4.

Основываясь на полученных нами результатах, считаем, что благодаря предложенной методике удаления из плазмы антител анти-А и анти-В (изоагглютининов α и β) перед операцией трансплантации органов от АВО-несовместимого донора является перспективным направлением развития трансплантологии, открывает реальный путь к увеличению пула живых доноров, и которая может в определенной степени помочь решить проблему острого дефицита трупных донорских органов.

Ключевые слова: трансплантация почки; несовместимость по группе крови; иммуносорбция.

UDC 616.127-089.168:617-089.5

THE USE OF IMMUNE SORPTION AT ABO-INCOMPATIBLE TRANSPLANTATION OF ORGANS FROM LIVE RELATIVE DONOR

Loskutov O., Druzhyna O., Kostjukova M., Todurov B.

Abstract. The article identifies the experience of immunoabsorption at ABO-incompatible organ transplantation from live donor.

The *aim* of the paper is to describe the use of immunoabsorption at ABO-incompatible organ transplantation from live donor in the Department of extracorporeal methods of treatment of State Institution «Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine».

Materials and methods. Patient who is 38 years old was hospitalized to the department of kidney transplantation with terminal chronic renal failure based on chronic glomerulonephritis. Patient complained of general weakness, high arterial pressure, anuria. General condition of the patient is in moderate severity, skin and superficial mucous linings are pale, skin tightness is decreased, arterial pressure is 180/90 mm, heart contractions rate is 100 per minute.

Primary function of homocellular organ was satisfactory and was accompanied by high diuresis, and decrease level of creatinine to 133,6 $\mu\text{M/l}$ to the end of the first postoperative week. The control of the reaction of immune system of recipient was carried out weekly during the first postoperative month and after that once in month according to the level of anti-A/B of antibodies, the number of B cells and indices of T-cell crossmatching.

Results. This method involves the removal of plasma of anti-A or anti-B antibodies (and isoagglutinins α and β) before organ transplantation from ABO-incompatible live donor, and differs in the use of specific affine sorbent with immobilized glycoconjugates A, for the removal of anti-A antibodies (isoagglutinins α) and glycoconjugates B, for removal of the anti-B antibodies (isoagglutinins β). They are specifically sorbing on the surface of the column, and do not remove other blood components.

Immunoabsorption was carried out to the development of the target titer of anti-A / B antibodies 1: 4.

Conclusions. Based on our results, it was considered that the proposed method of plasma antibodies of anti-A and anti-B (isoagglutinins α and β) of removal before organ transplantation from ABO-incompatible donor is a promising direction of transplantology, which opens the real way to increase pool of live donors and can assist in solving the problem of acute deficiency of deceased donor organ.

Prospects for further investigations. Further investigations will be directed into studying new extracorporeal methods which can assist in removing antibodies (anti-A or anti-B) from the plasma and overpassing the barrier of group incompatibility during surgeries of organ transplantation of ABO-incompatible live donor during the treatment of patients with terminal stage of insufficiency of the function of the organ.

Keywords. kidney transplantation; blood group incompatibility; immunoabsorption.

Стаття надійшла 17.01.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування