

В.А. Горяйнов, М.М. Каабак, Н.Н. Бабенко, Л.А. Шишло, М.М. Морозова, А.А. Рагимов, Н.Г. Дашкова, Э.Л. Салимов

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского РАМН, Москва, Российская Федерация

Аллотрансплантация АВО-несовместимых почек у детей

Контактная информация:

Горяйнов Виктор Андреевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки Российского научного центра хирургии им. академика Б.В. Петровского РАМН

Адрес: 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2, тел.: (499) 248-13-44, e-mail: vik-kid@mail.ru

Статья поступила: 11.03.2012 г., принята к печати: 20.08.2012 г.

В настоящее время остается нерешенной проблема нехватки донорских органов для трансплантации. Сохраняется настороженное, неоднозначное отношение к пересадке несовместимых почек, применение которых могло бы значительно сократить время ожидания реципиентом донорского органа. В статье проанализирован опыт 19 аллотрансплантаций АВО-несовместимых почек у детей. Для сравнительного анализа выбрана группа из 14 больных, которым выполнены пересадки АВО-совместимых почек. Для оценки результатов использованы такие параметры, как оценка функции аллотрансплантационных почек, сравнение характера морфологии биоптатов аллопочек в обеих группах, оценка актуарной выживаемости реципиентов с функционирующими аллотрансплантатами. Сравнение вышеперечисленных параметров показало практически одинаковые результаты, что дает нам право утверждать: пересадки почек от АВО-несовместимых доноров имеют право на существование.

Ключевые слова: почки, трансплантация, АВО-несовместимость, анти-АВ антитела.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (5): 59–64)

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация органов стала методом выбора для лечения детей с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН). На протяжении всего периода существования клинической трансплантологии ее преследует серьезная проблема — нехватка донорских органов, как трупных, так и родственных. Для решения этой задачи стали прибегать к различным способам: пересаживать почки от доноров старше 60 лет, трансплантаты с множественными артериями и прочими аномалиями, наконец, начали использовать АВО-несовместимые органы. Первые пересадки АВО-несовместимых почек были выполнены в США в 1950–60-е годы [1, 2]. Плачевные результаты первых попыток стали основанием считать, что

АВО-несовместимость между донором и реципиентом служит явным противопоказанием к трансплантации. Было признано, что связывание антител с эндотелием трансплантата активизирует систему комплемента, приводя к коагуляции, тромбозу сосудов и инфаркту [3].

Из этого следует, что уменьшение уровня антител, направленных против донорской ткани, может предупредить развитие отторжения из-за АВО-несовместимости. Идея была осуществлена в 1981 г., когда реципиенту пересадили АВО-несовместимую почку — у него развилось сверхострое отторжение, которое было подавлено при помощи плазмафереза [4].

С тех пор в медицинской литературе можно было встретить публикации, посвященные данному вопросу, причем с весьма разноречивыми мнениями [5–8].

V.A. Goryaynov, M.M. Kaabak, N.N. Babenko, L.A. Shishlo, M.M. Morozova, A.A. Ragimov, N.G. Dashkova, E.L. Salimov

Petrovskiy Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, RAMS, Russian Federation

Allotransplantation of ABO-incompatible kidneys in children

At present the problem of donor organs for transplantation shortage remains unsolved. Cautious and mixed attitude towards the transplantation of incompatible kidneys remains, while it could considerably reduce the donor organ waiting time for a recipient. Experience of 19 allotransplantations of ABO-incompatible kidneys in children is analyzed in the article. A group of 14 patients who received ABO-compatible kidneys was chosen for the comparative analysis. Such parameters as the assessment of function of allotransplanted kidneys, morphology character comparison of biopsy materials of allo-kidneys in both groups, actuarial survival rate of the recipients with functioning allografts are used to assess the results. Comparison of the aforementioned parameters showed practically the same results, and that enables us to assert that transplantations of kidneys of ABO-incompatible donors have the right to exist.

Key words: kidneys, transplantation, ABO-incompatibility, anti-AB antibodies.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (5): 59–64)

Именно поэтому трансплантации АВО-несовместимых органов старались избегать. Однако, успешное преодоление данного барьера может способствовать расширению числа доноров и, следовательно, донорских органов. Кроме того, внедрение в практику пересадки АВО-несовместимых органов должно привести к сокращению продолжительности периода ожидания трансплантации.

В связи с вышеизложенным, принято решение опубликовать наши данные по вопросу пересадки АВО-несовместимых родственных почек у детей. Мы поставили перед собой две цели: 1) показать, что АВО-несовместимые трансплантации почки имеют право на существование; 2) продемонстрировать способы, с помощью которых удалось получить удовлетворительные результаты АВО-несовместимых пересадок, сопоставимые с результатами АВО-совместимых трансплантаций.

Для этого был проведен сравнительный анализ между двумя группами больных: с АВО-несовместимыми (группа 1) и АВО-совместимыми пересадками почек (группа 2).

Работа предполагала решение следующих задач:

- проследить динамику функции трансплантированных почек в группах 1 и 2;
- сравнить результаты морфологического исследования почечных биоптатов в группах 1 и 2;

- сравнить актуарную выживаемость реципиентов с функционирующими трансплантатами.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С 09.12.2005 по 17.03.2011 г. в отделении трансплантации почки Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского (РНЦХ) РАМН были выполнены 305 пересадок почки как от живого родственного, так и от трупного донора. Из 305 пересадок 28 (9,18%) были выполнены при АВО-несовместимости между донором и реципиентом, в том числе АВО-несовместимые трансплантации были выполнены 19 детям (группа 1).

Группа 1.

У всех детей данной группы была терминальная стадия ХПН, им проводилась экстракорпоральная детоксикация. Возраст больных составлял от 4 до 18 лет ($10,74 \pm 3,89$). Мальчиков было 8, девочек — 11. Причины развития терминальной стадии ХПН у больных представлены в табл. 1.

Донорами почек были: мать (у 15), бабушка (у 3), отец (у 1). Число несовместимостей по антигенам системы HLA-A, B, Dr между донором и реципиентом варьировало от 1 до 5 (в среднем $2,96 \pm 1,07$).

Виды АВО-несовместимостей, наблюдавшиеся при пересадке почки в нашем Центре, представлены в табл. 2.

Таблица 1. Причины развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности у больных группы 1

Диагноз	Число больных	%
Хронический гломерулонефрит	2	10,52
Врожденный пузырно-мочеточниковый рефлюкс	7	36,84
Двусторонняя гипоплазия почек	4	21,05
Гемолитико-уремический синдром	2	10,52
Обструктивная уропатия	1	5,26
Нейрофиброматоз	1	5,26
Дисплазия печени и почек	1	5,26
Нефротический синдром	1	5,26
Итого	19	100

Таблица 2. Характер АВО-несовместимостей, имевших место при пересадке почки в РНЦХ РАМН

АВО и резус-фактор у донора	АВО и резус-фактор у реципиента	Число наблюдений	%
A+	O+	8	42,1
A+	O-	1	5,26
A+	B+	2	10,53
A+	AB+	1	5,26
B+	O+	2	10,53
B+	A+	2	10,53
AB+	A+	2	10,53
AB+	B+	1	5,26
Итого		19	100,00

Из табл. 2 видно, что в 63,15% случаев донор имел А-группу крови, в 21,06% — В-группу крови, в 15,79% — АВ-группу крови.

Группа 2.

Все больные данной группы также были в терминальной стадии ХПН. Возраст больных — от 4 до 18 лет ($10,57 \pm 4,88$). Мальчиков было 9, девочек — 5.

Донорами почек были: мать (у 2), отец (у 3), бабушка (у 3), труп (у 5). Число несовместимостей по антигенам системы HLA-A, B, D_r между донором и реципиентом — от 1 до 6 (в среднем, $3,32 \pm 1,23$). Причины развития терминальной стадии ХПН представлены в табл. 3.

Для большей наглядности сведения о больных обеих групп представлены в табл. 4.

Критерии оценки функции трансплантированной почки:

- 1) день нормализации креатинина крови;
- 2) величина клубочковой фильтрации через 1 мес после пересадки;
- 3) суточная экскреция белка с мочой.

Для оценки морфологического состояния пересаженных почек проводили пункционную биопсию транс-

плантата. Характер морфологии оценивали по Vanff. Были определены следующие состояния паренхимы трансплантата: «норма», «острое отторжение», «пограничные изменения», «хроническая трансплантационная нефропатия».

Для оценки результатов использовано вычисление актуарной выживаемости реципиентов с функционирующими трансплантатами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка функции трансплантированных почек по вышеперечисленным параметрам представлена в табл. 5.

Анализ показателей (см. табл. 5) продемонстрировал, что по всем параметрам в группе 1 ситуация складывалась благоприятнее: у больных гораздо раньше наступала нормализация уровня креатинина крови, была выше величина клубочковой фильтрации и значительно ниже экскреция белка с мочой, пациентам потребовалось гораздо меньшее количество гемодиализов в посттрансплантационном периоде. Разница впечатляющая, однако, математический анализ показал, что во всех случаях она была статистически недостоверной ($t = 0,71-0,84$; $p > 0,05$) (рис. 1).

Таблица 3. Причины развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности у больных группы 2

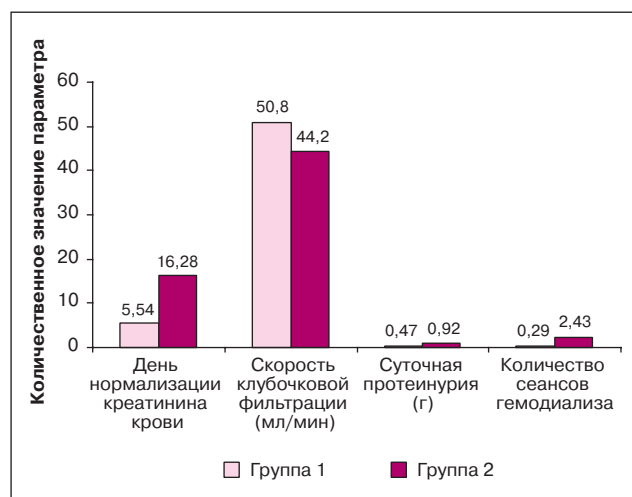
Диагноз	Число больных	%
Хронический гломерулонефрит	1	7,14
Врожденный пузырно-мочеточниковый рефлюкс	1	7,14
Двусторонняя гипоплазия почек	3	21,43
Поликистоз почек	1	7,14
Обструктивная уропатия	1	7,14
Нефротический синдром	6	42,86
Синдром Фрейзера	1	7,14
Итого	14	100

Таблица 4. Характеристика групп больных

Параметры	Группа 1	Достоверность (p)	Группа 2
Число больных	19		14
Возраст больных	4–18 ($10,74 \pm 3,89$)	$> 0,05$	4–18 ($10,57 \pm 4,88$)
М/Ж	8/11	$> 0,1$	9/5
Число HLA-A, B, D _r несовпадений	$2,96 \pm 1,07$	$> 0,1$	$3,32 \pm 1,23$

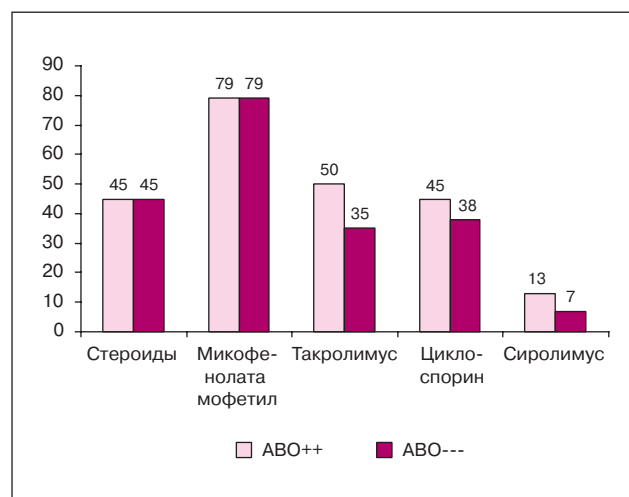
Таблица 5. Сравнительная оценка функции трансплантированных почек

Параметры	Группа 1	Достоверность (p)	Группа 2
День нормализации креатинина крови	$3,42 \pm 5,54$ (1–17)	$> 0,05$	$8,92 \pm 27,02$ (1–95)
Величина клубочковой фильтрации (мл/мин)	$45,2 \pm 20,27$ (11,9–92,8)	$> 0,05$	$34,64 \pm 12,69$ (14,0–51,3)
Суточная экскреция белка с мочой (г/24 ч)	$0,47 \pm 0,71$ (0,08–3,21)	$> 0,05$	$0,92 \pm 2,6$ (0,016–15,13)
Количество сеансов гемодиализа после пересадки	$0,49 \pm 1,15$ (0–17)	$> 0,05$	$1,43 \pm 8,81$ (0–50)

Рис. 1. Сравнение параметров функции аллопочек

Одним из проявлений иммунной «напряженности» является развитие эпизодов отторжения. Такие эпизоды отторжения в группе 1 наблюдалось у 2 больных из 19 (10,53%), а в группе 2 — у 1 из 14 (7,14%). Как показала математическая обработка с использованием критерия Фишера, разница и в этом случае была статистически недостоверна ($t = 0,73$; $p > 0,1$). Сравнение результатов морфологического исследования почечных биоптатов представлено в табл. 6.

Результаты, представленные в таблице, свидетельствуют о том, что частота острого отторжения в группе АВО-несовместимых пересадок выше (18,8%), чем в группе АВО-совместимых пересадок (6,7%). Однако, как показала математическая обработка с использованием критерия Фишера, эта разница статистически недостоверна ($p = 0,23$). Что касается процентного соотношения биоптатов без морфологических признаков отторжения (норма), то он был практически одинаков.

Рис. 2. Число пациентов (в %), принимающих тот или иной иммунодепрессант

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Для сравнительного анализа клинических результатов были выбраны следующие параметры: удельный вес пациентов с функционирующими трансплантатами, число умерших больных и число потерянных трансплантатов. Для математического анализа использовали критерий Фишера. Результаты математического анализа, представленные в табл. 7, свидетельствуют о том, что процент функционирующих трансплантатов и летальности в обеих группах практически одинаков.

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Индукционная иммуносупрессия. При пересадке почек от АВО-несовместимых доноров (группа 1) проведение индукционной иммуносупрессии начинали за 21–28 дней до трансплантации. У 16 больных из 19 (84,2%) для проведения индукционной иммуносупрессии был использован Кэмпас; у 3 (16,8%) — даклик-

Таблица 6. Сравнительные морфологические изменения в биоптатах у реципиентов 1 и 2-й групп

Типы морфологических изменений	Изменения в биоптатах в АВО-совместимой группе	Достоверность (p)	Изменения в биоптатах в АВО-несовместимой группе
Без отторжения (%)	27 (60)	$> 0,1$	19 (59,34)
Пограничные изменения (%)	13 (28,9)	$> 0,5$	6 (18,75)
Острое отторжение 1а, 2а (%)	3 (6,7)	$> 0,1$	4 (12,5)
Хроническое отторжение (%)	2 (4,4)	$> 0,1$	3 (9,375%)
Итого (%)	45 (100)		32 (100)

Таблица 7. Результаты сравнительного математического анализа

Группы	АВО-совместимые трансплантации	Достоверность разницы (p)	АВО-несовместимые трансплантации
Функционирующие трансплантаты (%)	16 (84,2)	$> 0,5$	12 (85,7)
Умершие больные (%)	2 (10,5)	$> 0,5$	2 (14,3)
Число потерянных трансплантатов (%)	1 (5,3)	$> 0,5$	0 (0,0)

Таблица 8. Среднесуточные дозы иммунодепрессивных препаратов, использованных в обеих группах

Иммунодепрессивные препараты	Группа 1 Дозировка препарата	Достоверность (p)	Группа 2 Дозировка препарата
Кортикостероиды	5,35 ± 3,26	0,13	13,34 ± 20,84
Микофенолаты	938,26 ± 631,7	0,15	1187,53 ± 588,64
Такролимус	4,43 ± 2,15	0,17	6,22 ± 4,69
Циклоспорин А	75,0 ± 58,09	< 0,01	187,6 ± 88,33
Сиролимус	2,5 ± 2,12	0,81	2,02 ± 1,39

симаб (Зенапакс): 20 мг препарата вводили перед пересадкой, 20 мг — интраоперационно.

Плановая иммуносупрессия. Для плановой иммуносупрессии были использованы следующие препараты: кортикостероиды, микофенолата мофетил, такролимус, циклоспорин А, сиролимус. Частота назначения того или иного препарата была различной. Сопоставление этих частот по каждой группе, показано на рис. 2.

На рис. 2 видно, что распределение частоты назначения того или иного препарата в обеих группах идентично. Средняя дозировка каждого из препаратов в обеих группах отличалась незначительно, за исключением циклоспорина А (табл. 8).

ПЛАЗМАФЕРЕЗ

Плазмаферез проводили на аппаратах «PCS2» и «MCS+» (Haemonetics, USA). Удаляли около 100% объема циркулирующей плазмы: 500–4800 мл за одну процедуру (38–56 мл/кг массы тела пациента) со скоростью 400–1200 мл/ч. В качестве сосудистого доступа использовали артериовенозную фистулу или катетер в подключичной вене. У пациентов с весом тела до 10 кг использовали отечественный аппарат «Гемофеникс» с фильтрационной системой «Роса» (объем заполнения экстракорпорального контура 50 мл).

Удаляемый объем плазмы рассчитывали согласно должному объему циркулирующей крови, определяемому по таблице Мооге и гематокриту на момент начала процедуры:

$$\text{ОЦП} = \frac{\text{ОЦК} \times (100\% - 0,91 \times \text{Ht})}{100\%},$$

где ОЦП — объем циркулирующей плазмы (мл); ОЦК — объем циркулирующей крови (мл); Ht — гематокрит венозной крови (%).

Как правило, на момент процедуры гематокрит колебался в пределах 25–35%. Заместительная терапия составляла 70–150% объема удаленной плазмы. Объем и характер замещения определялся состоянием гемодинамики, величиной диуреза, характером и темпом отделяемого по дренажу. У реципиентов моложе 15 лет около 50% объема заместительной терапии составлял 5% раствор альбумина, 10–25% — свежемороженая донорская плазма, около 25% объема — растворы кристаллоидов. У взрослых реципиентов: 70% — свежемороженая донорская плазма, 30% — растворы

кристаллоидов (обычно физиологический раствор или раствор Рингера).

Показанием к проведению плазмафереза в предтрансплантационном периоде при АВО-несовместимых аллотрансплантациях служило наличие в крови потенциального реципиента титра анти-АВ антител не ниже 1:8. Продолжительность курса предтрансплантационного плазмафереза определяли по ответной реакции со стороны титра анти-А и анти-В антител.

Для анализа динамики титра анти-АВ антител были взяты величины перед началом проведения плазмафереза, непосредственно перед трансплантацией и в различные сроки после пересадки. Длительность предтрансплантационной подготовки колебалась от 1 до 62 нед (в среднем 15,12 ± 16,54). В посттрансплантационном периоде титр анти-АВ антител контролировали на протяжении 0,79–65,61 мес после пересадки (в среднем 26,78 ± 15,80).

Динамика титра анти-АВ антител на протяжении всего периода наблюдения представлена на рис. 3.

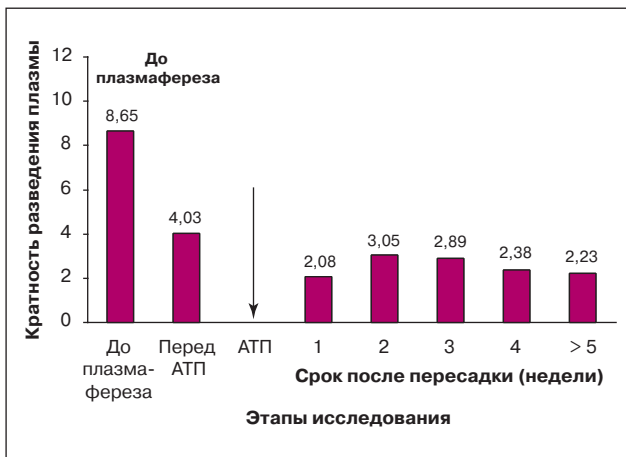
Актурная выживаемость и летальность

В группе 1 погибли 2 больных в сроки 1,5 и 29 мес после трансплантации почки. Через 1 мес после аллотрансплантации погибла пациентка в возрасте 1 года от массивной антибиотико-резистентной пневмонии. Через 2,5 года после операции погибла больная 10 лет, причина смерти — неконтролируемая пневмония. У одного больного через 2 года 8 мес после пересадки в результате необратимого отторжения произошла потеря трансплантата.

В группе 2 погибли 2 больных в сроки 14 и 18 мес после трансплантации почки. Больной 6 лет погиб от нарушения мозгового кровообращения через 18 мес после пересадки органа. Больная 7 лет погибла через 14 мес по месту жительства, причина смерти неясна. В данной группе ни один больной не потерял трансплантат. Результаты вычисления актуарной выживаемости пациентов с функционирующими трансплантатами представлены на рис. 4.

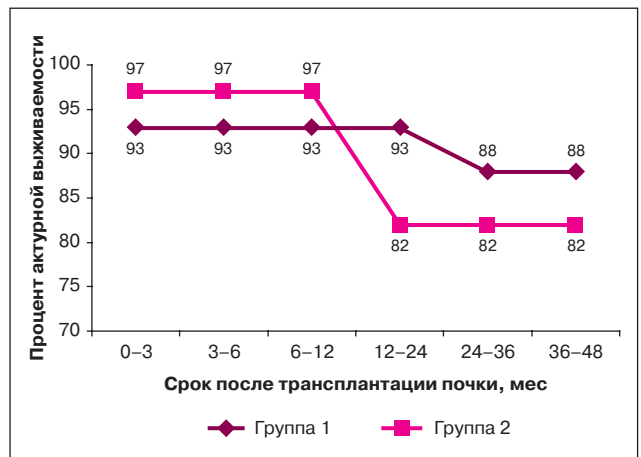
В сроки от 0 до 12 мес после трансплантации актуарная выживаемость реципиентов с функционирующими трансплантатами в группе 1 была ниже, чем в группе 2. Однако, как показала статистическая обработка с применением формулы Greenwood, разница была статистически недостоверной ($p > 0,05$). Через 15 мес после пересадки в группе 2 был потерян еще один трансплантат, в результате чего актуарная выживаемость в этой

Рис. 3. Динамика титра анти-AB антител до и после аллотрансплантации почки (АТП)



группе оказалась ниже, чем в группе 1. Но и в данном случае разница также была статистически недостоверной ($p > 0,05$). Таким образом, можно утверждать, что актуарная выживаемость пациентов с функционирующими трансплантатами в обеих группах была практически одинаковой.

Рис. 4. Актуарная выживаемость пациентов с функционирующими аллопочками



Проведенный сравнительный анализ между двумя группами больных — с АВО-несовместимыми (группа 1) и АВО-совместимыми пересадками почек (группа 2) — и полученные при этом результаты позволяют нам утверждать, что АВО-несовместимые трансплантации имеют право на существование.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hume D. M., Merrill J. P., Miller D. E., Thorn G. W. Experience with renal homotransplants in the human: report of nine cases. *J Clin Invest.* 1955; 34: 327–382.
- Starzl T. E., Marchioro T. L., Holmes J. H., Hermann G., Brittain R. S., Waddell W. R. Renal homografts in patients with major donor-recipient blood-group incompatibilities. *Surgery.* 1964; 55: 195–200.
- Colvin R. B., Smith R. N. Antibody-mediated organ-allograft rejection. *Nat Rev Immunol.* 2005; 5: 807–817.
- Slapak M., Neil R. B., Lee H. A. Renal transplant in a patient with major donor-recipient blood-group incompatibility: reversal of acute rejection by the use of modified plasmapheresis. *Transplantation.* 1981; 31: 4–7.
- Gloor J. M., Stegal M. D. ABO-incompatible kidney retransplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007; 16 (6): 529–534.
- Crew Russell J., Ratner Lloyd E. ABO-incompatible kidney transplantation: current practice and the decade ahead. *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2010; 15 (4): 526–530.
- Arias M., Lypez-Hoyos M. ABO-incompatible living-donor kidney transplantation. *Nephrologia.* 2010; 30 (1): 10–14.
- Flint S. M., Walker R. G., Hogan C., Haeusler M. N., Robertson A., Francis D. M., Finlay M., Landgren A., Cohny S. J. Successful ABO-incompatible kidney transplantation with antibody removal and standard immunosuppression. *Amer J Transplant.* 2011; 11 (5): 1016–1024.
- Warner P. R., Nester T. A. ABO-incompatible solid-organ transplantation. *Amer J Clin Pathol.* 2006; 125 (Suppl. 1): 87–94.

Информация для педиатров



МРТ

Исследование проводится на современном томографе 1,5 Тесла с высоким разрешением (8 каналов).

Для детей и взрослых пациентов:

- МРТ головного мозга.
- МРТ спинного мозга и позвоночника с возможностью визуализации сосудов шеи.
- МР ангиография головного мозга (как с контрастным усилением, так и без введения контрастного препарата).

- МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства.
- МРТ малого таза.
- МРХПГ — неинвазивная безконтрастная визуализация билиарной системы.
- МР урография — неинвазивная безконтрастная визуализация чашечно-лоханочной системы, мочеточников и мочевого пузыря.
- МРТ суставов.
- МРТ детям раннего возраста с анестезиологическим пособием (применение масочного наркоза для медикаментозного сна).

Кроме того, проводятся исследования минеральной плотности костной ткани на современном денситометре Lunar Prodigy:

- Денситометрия поясничного отдела позвоночника.
- Денситометрия тазобедренных суставов.
- Денситометрия предплечья.
- Денситометрия по программе Total Body.

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62. Отдел лучевой диагностики КДЦ НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН
Тел.: 8 (499) 134-10-65.