



Несовместимые по группе крови родственные трансплантации почки: отдаленные результаты

Мойсюк Я.Г.¹ • Сушков А.И.²

Актуальность. Трансплантация почки от несовместимого по группе крови родственного донора – один из способов эффективного использования ресурса прижизненного донорства. В России данная технология применяется более 10 лет, однако сообщения об отдаленных результатах трансплантаций в настоящее время отсутствуют. **Цель** – изучить непосредственные и отдаленные результаты АВ0-несовместимых трансплантаций почки от родственного донора. **Материал и методы.** Проанализированы результаты 49 последовательно выполненных АВ0-несовместимых трансплантаций в период с 2011 по 2017 г. Предоперационная подготовка реципиента включала в себя введение ритуксимаба и внутривенного иммуноглобулина, сеансы плазмафереза и/или селективной

иммуноадсорбции, комбинацию такролимуса, микофенолатов и глюкокортикостероидов. Целевой титр анти-А/В антител был равен 1:8. После трансплантации все реципиенты получили стандартную иммуносупрессивную терапию. **Результаты.** Исходный титр антигрупповых антител – иммуноглобулинов класса М составил 1:16 (1:2 – 1:1024), класса G – 1:4 (0 – 1:512), медиана использованной дозы ритуксимаба – 286 мг/м² (94–396). Для достижения целевых значений титра антител требовалось до 10 сеансов плазмафереза и/или иммуноадсорбции (медиана – 2). За время наблюдения летальных исходов не было, утрачено 5 трансплантатов, один из них в результате сверхострого отторжения. Частота подтвержденного биопсией отторжения составила 6%. Одно-, трех- и шестилетняя выживаемость

трансплантатов равнялась 94, 90 и 80% соответственно. **Заключение.** Преодоление барьера несовместимости по группе крови можно признать безопасной и эффективной стратегией в условиях дефицита донорских органов.

Ключевые слова: трансплантация почки, несовместимость по группе крови

Для цитирования: Мойсюк ЯГ, Сушков АИ. Несовместимые по группе крови родственные трансплантации почки: отдаленные результаты. Альманах клинической медицины. 2017;45(7):535–46. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-535-546.

Поступила 27.07.2017;
принята к публикации 29.08.2017

Сегодня выполнение АВ0-несовместимых (нАВ0) трансплантаций почки весьма распространено и все большим количеством центров рассматривается как стандартная процедура. Представления о роли групп крови донора и реципиента при пересадке органов за время своего развития претерпели существенные изменения. На заре эры клинической трансплантации почки (1950–1960-е гг.) значение совместимости по группе крови не было очевидным, и именно к этому периоду относятся сообщения о первых наблюдениях. В 1955 г.,

анализируя результаты серии из 9 операций, D.M. Hume и соавт. сообщили об утрате на седьмые сутки трансплантата В (III) группы крови, пересаженного пациенту с 0 (I) группой крови, в результате тяжелого и резистентного к терапии отторжения [1]. Спустя пять лет J.E. Murray и соавт. при такой же комбинации групп крови донора и реципиента описали быструю потерю трансплантата в результате кортикального некроза [2].

В 1964 г. T.E. Starzl и соавт. опубликовали наблюдение тяжелого отторжения у двух реципиентов 0 (I) группы крови, которым были пересажены



почки от доноров с А (II) группой крови. Учитывая собственные данные, а также результаты D.M. Hume и J.E. Murray, авторы пришли к выводу, что несовместимость по группе крови должна рассматриваться как абсолютное противопоказание к пересадке, так как неизбежно приводит к отторжению и потере трансплантата [3]. С тех пор на протяжении нескольких десятилетий несовместимость по АВ0 считалась абсолютным противопоказанием к трансплантации. Этот постулат неоднократно подтверждался и клиническими наблюдениями, когда в результате ошибочных определений групп крови реципиенты получали несовместимый орган. В 1987 г. D.J. Cook и соавт. выделили из 44 тыс. реципиентов, включенных в базу данных UCLA Kidney Transplant Registry, 25 пациентов, получивших АВ0-несовместимый орган. Через год после операции функционировал всего один трансплантат [4].

Первое сообщение об успешном лечении остро́го гуморального (ускоренного) отторжения пересаженной почки после ошибочной трансплантации пациенту с 0 (I) группой крови органа от донора с А (II) группой крови в январе 1981 г. опубликовали M. Slapak и соавт. из Больницы Святой Мэри (St. Mary's Hospital) (Портсмут, Великобритания). Терапия заключалась в проведении сеансов плазмафереза, и на момент подготовки публикации авторы сообщили, что трансплантат удовлетворительно функционировал в течение 20 месяцев [5].

В марте того же года в Университетской клинике Сен-Люк (Saint-Luc) (Брюссель, Бельгия) также в результате ошибки при определении группы крови донора пациенту была выполнена нАВ0 трансплантация: А (II) → 0 (I). Вероятно, из-за исходно низкого уровня анти-А антител проведения плазмафереза или значимого усиления поддерживающей иммуносупрессии (пациент получал азатиоприн и преднизолон) не потребовалось. Спустя 22 года после операции пациент был жив, а трансплантат нормально функционировал [6]. Именно это наблюдение легло в основу первой программы несовместимых по группе крови трансплантаций почки от живого донора; результаты 26 операций, выполненных после предварительной подготовки реципиентов, направленной на элиминацию антигрупповых антител, были опубликованы бельгийской группой в 1987 г. [7].

В последующие годы наиболее активно направление развивалось в Японии, где по известным причинам крайне ограничен ресурс посмертного донорства: в период с 1989 по 2001 г. была проведена 441 нАВ0 трансплантация. Для

Мойсюк Ян Геннадиевич – д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отделения абдоминальной хирургии гепатологического отдела¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (964) 640 86 16. E-mail: moysyuktrans@list.ru

Сушков Александр Игоревич – канд. мед. наук, заведующий лабораторией новых хирургических технологий Центра хирургии и трансплантологии²

подготовки реципиентов использовались различные протоколы, включающие сеансы плазмафереза и комбинированную иммуносупрессивную терапию. В 98% случаев для снижения уровня анти-А/В антител и предотвращения их образования *de novo* реципиентам выполняли спленэктомия. Одно-, пяти- и девятилетняя выживаемость реципиентов и трансплантатов составила 93, 87, 84 и 84, 71, 59% соответственно [8].

Дальнейший прогресс был связан с включением в протоколы десенсибилизации препарата моноклональных анти-CD20 антител (ритуксимаб) в качестве альтернативы спленэктомии и с использованием высокоселективных методов удаления антител. Впервые в 2003 г. [9] и позднее в 2005 г. [10] G. Tydén и соавт. из клиники Каролинского института (Стокгольм, Швеция) сообщили о результатах применения комбинации ритуксимаба (одно введение в дозе 375 мг/м² за 30 дней до трансплантации), селективной анти-А/В иммуноадсорбции (4 обязательных сеанса до операции и 3 после независимо от уровня антител) и внутривенного иммуноглобулина (одно введение в дозе 0,5 г/кг за сутки до трансплантации). Во всех наблюдениях (суммарно 15 операций) предоперационная подготовка была эффективной – уровень антигрупповых антител не превышал 1:8 к моменту трансплантации. В послеоперационном периоде все трансплантаты функционировали нормально, эпизодов отторжения не было. Такая схема подготовки получила название «Стокгольмский протокол» и сегодня наиболее часто с незначительными модификациями используется в европейских центрах.

Следующим важным этапом в развитии проблемы следует считать разработку и внедрение в клиническую практику персонализированных протоколов десенсибилизации. J. Wilpert и соавт. модифицировали Стокгольмский протокол, предложив отказаться от программных сеансов иммуноадсорбции в послеоперационном периоде и проводить процедуры только при повышении титра анти-А/В антител более 1:8 в течение первой недели после пересадки или более 1:16 в течение второй [11]. Доза и время введения ритуксимаба также стали обсуждаемыми параметрами. В 2011 г. группа исследователей из Токийского женского медицинского университета (Токио, Япония) показала отсутствие различий в исходах нАВ0 трансплантаций в двух группах реципиентов, которым до трансплантации вводили ритуксимаб в стандартных дозах 500 мг или 200 мг независимо от площади поверхности тела [12]. В.Н. Chung и соавт. определяли дозу препарата

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России; 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23, Российская Федерация



исходя из иммунологического риска реципиентов: при уровне предсуществующих анти-HLA антител более 50%, повторной трансплантации и комбинации групп крови АВ → 0 вводили 375 мг/м² ритуксимаба, остальным пациентам – 100 мг/м². Результаты операций в этих группах достоверно не различались, динамика количества В-лимфоцитов периферической крови и уровня антигрупповых антител также была сопоставима [13].

Согласно большинству протоколов, подготовка потенциального реципиента к нАВО трансплантации начинается с введения ритуксимаба. Препарат назначают накануне трансплантации [14] или разделяют дозу на два введения: за 28 и 1 день до пересадки [15]. В большинстве центров применяется стандартная доза 375 мг/м², которая однократно вводится пациенту за 4 недели до операции [16].

Оригинальный подход к десенсибилизации реципиента был предложен А.Н. Varnett и соавт. Авторы рекомендовали выбирать схему подготовки в зависимости от исходного титра анти-А/В антител. Пациентам с титром менее 1:8 операция выполняется без специфической подготовки, при титре 1:8 вводится только ритуксимаб, если уровень антигрупповых антител составляет 1:16 – 1:64 – используется комбинация ритуксимаба и каскадного плазмафереза, при титре выше 1:64 каскадный плазмаферез заменяется сеансами иммуноадсорбции. Всем пациентам вводится базиликсимаб и назначается стандартная поддерживающая трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия [17].

В России несовместимые по группе крови трансплантации почки стали выполняться с 2005 г.: впервые в ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» [18], далее, с 2011 г., – в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России [19], несколько позднее в Научно-исследовательском институте урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, а с 2016 г. – в ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Стоит подчеркнуть, что интерес к этой проблеме имеется не только в трансплантационных центрах Московского региона – единичные операции выполнены в клиниках Санкт-Петербурга, Воронежа, Саратова.

В настоящей публикации представлены результаты, полученные и прослеженные на

протяжении шести лет. Данный анализ служит продолжением и дополнением ранее опубликованных работ [19–23]. Несмотря на то что трансплантации выполнены последовательно в двух учреждениях, все они связаны едиными идеологическими и методологическими подходами.

Материал и методы

В анализ включены результаты последовательно выполненных 49 нАВО родственных трансплантаций почки. Первые 46 операций проведены с марта 2011 по декабрь 2015 г. в хирургическом отделении № 1 отдела клинической трансплантологии ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, следующие три трансплантации – в отделении абдоминальной хирургии гепатологического отдела ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» с ноября 2016 по февраль 2017 г.

Кандидатам на трансплантацию и их потенциальным родственным донорам разъясняли все особенности подготовки и проведения нАВО операций, обсуждали риски, связанные с донорской нефрэктомией и трансплантацией. Все пациенты давали письменное информированное согласие на проведение обследования и хирургического вмешательства, проходили стандартные лабораторные и инструментальные исследования. Принципиальным моментом было завершение обследования родственной пары до начала предоперационной подготовки реципиента.

Уровень антигрупповых антител определяли методом серийных разведений, оценивая агглютинацию стандартных эритроцитов группы крови А и/или В в гелевых колонках. Во всех случаях отдельно учитывали титр иммуноглобулинов класса М (IgM) и класса G (IgG).

Операции у первых 5 пациентов выполнены по Стокгольмскому протоколу [9], далее эта схема была изменена. Модифицированный протокол предоперационной подготовки (рис. 1) во всех случаях включал в себя однократное введение ритуксимаба в различных дозах и внутривенного иммуноглобулина (0,5 г/кг), а также назначение трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии (такролимус, микофенолаты, метилпреднизолон). Для удаления анти-А/В антител при необходимости проводили сеансы плазмафереза и/или иммуноадсорбции. Целевым титром к моменту трансплантации считали значения, не превышающие 1:8.

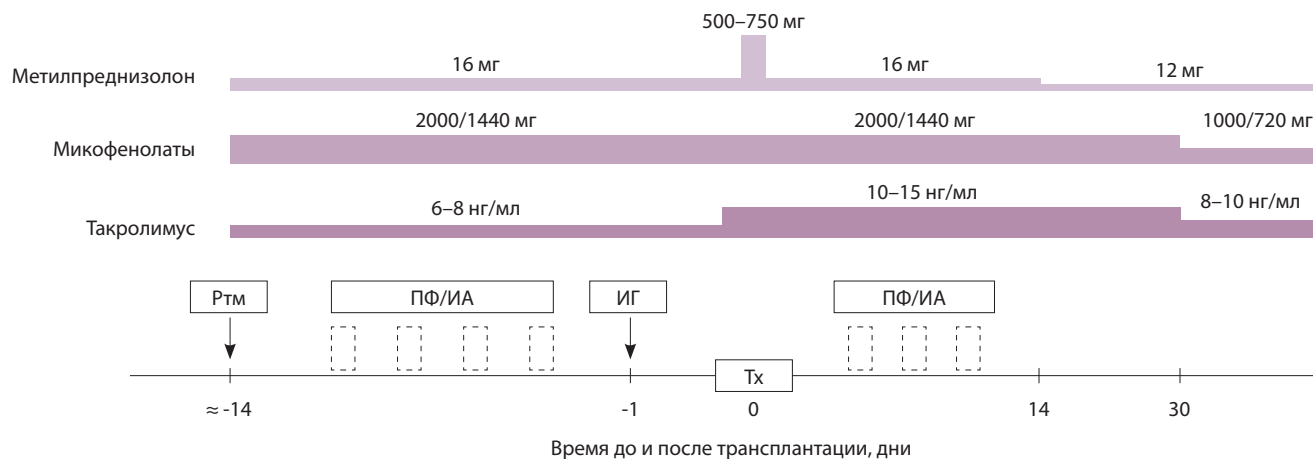


Рис. 1. Модифицированный протокол проведения ABO-несовместимой родственной трансплантации почки; Ртм – ритуксимаб, ПФ – плазмаферез, ИА – селективная иммуноадсорбция, ИГ – внутривенный иммуноглобулин, Тх – трансплантация

Все пациенты получали индукцию иммуносупрессии, включающую метилпреднизолон в дозе 500–750 мг и базиликсимаб или поликлональный антиtimoцитарный глобулин. Перерыва в приеме иммуносупрессивных препаратов в день операции не делали. Профилактику бактериальных, грибковых и вирусных инфекций проводили по общепринятым протоколам в обычных дозах [24].

Статистический анализ выполняли в программе Statistica 8.0 (StatSoft Inc., Талса, США). Качественные переменные приведены в виде абсолютных или относительных частот, выраженных в процентах. Количественные данные представлены в виде медианы с указанием минимального и максимального значений. Сравнение количественных данных проводили с использованием критерия Манна – Уитни, различия признавали статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Выживаемость трансплантатов оценивали по методу Каплана – Мейера.

Результаты

Демографическая характеристика доноров и реципиентов

На момент трансплантации возраст реципиентов составлял от 10 до 49 лет (медиана 27 лет), четверым из них было от 10 до 16 лет. Мужчин и женщин было поровну – 25 и 24. Индекс массы и площадь поверхности тела составили 20,5 (от 13,2 до 32,9) кг/м² и 1,8 (от 1,1 до 2,2) м² соответственно.

Наиболее частыми причинами почечной недостаточности были хронический гломерулонефрит (57%), врожденная аномалия развития мочевыделительной системы (18%) и нефропатия неясного генеза (15%). По одному наблюдению – сахарный диабет 1-го типа, поликистозная болезнь почек,

амилоидоз, хронический пиелонефрит и синдром Альпорта. Четверым пациентам была выполнена додиализная трансплантация, остальные находились на заместительной почечной терапии гемо- (80%) или перитонеальным диализом (12%) в среднем в течение 1 года до пересадки (от 1 месяца до 7 лет). Трое пациентов ранее уже перенесли трансплантацию почки.

В качестве доноров почки чаще всего выступали родители реципиентов (74%) или родные братья и сестры (18%). Возраст доноров составлял от 19 до 64 лет (медиана 49 лет). Мужчин и женщин было 20 и 29 соответственно. Медиана скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), составила 100 мл/мин/1,73 м².

У доноров наиболее часто встречалась А (II) группа крови, у реципиентов – 0 (I). Частоты групп крови реципиентов и доноров показаны на рис. 2.

В данной серии наблюдений встретились все возможные сочетания несовместимых групп крови (рис. 3), при этом преобладали комбинации А → 0 (30%) и В → 0 (25%). В 28 случаях несовместимость была обусловлена анти-А антителами, в 20 – анти-В антителами, одному пациенту с 0 (I) группой крови была выполнена трансплантация от донора с АВ (IV) группой крови.

Медиана исходного титра анти-А/В антител класса IgM составила 1:16 (от 1:2 до 1:1024), класса IgG – 1:4 (от 0 до 1:512). Абсолютные частоты исходного уровня антигрупповых антител приведены на рис. 4.

Во всех наблюдениях перекрестная лимфоцитотоксическая проба была отрицательной. Медиана количества несовпадений по HLA-A, -В

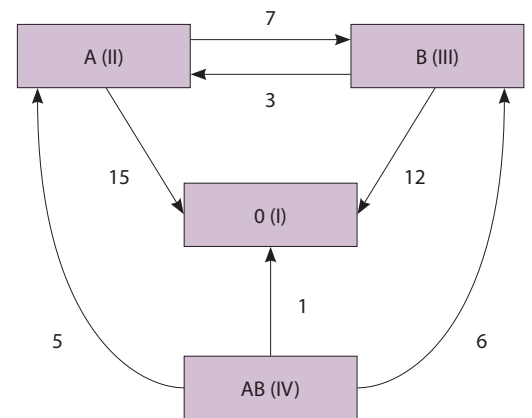
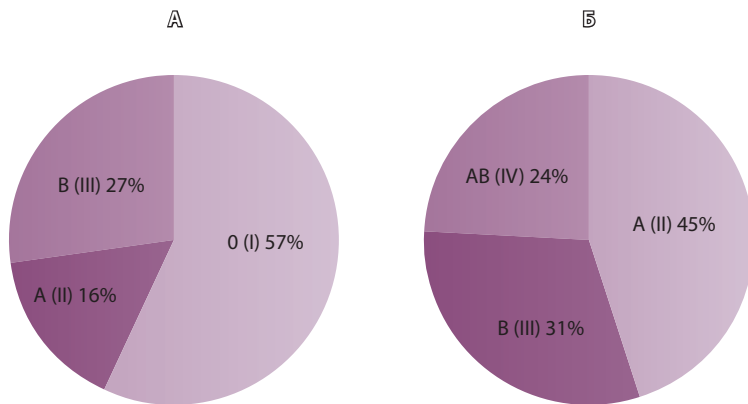


Рис. 3. Частота встречаемости различных комбинаций несовместимых групп крови

и -DR составила 3 (от 0 до 5). Трех пациентов считали сенсibilизированными, так как их текущий и/или максимальный уровень предсуществующих анти-HLA антител превышал 20 и/или 50% соответственно. При исследовании методом Lumineх было установлено, что у этих больных анти-HLA антитела не были специфичны к антигенам их доноров.

Предоперационная десенсибилизация

Подготовка к нАВО трансплантации всегда начиналась с введения ритуксимаба. Медиана дозы препарата во всей серии наблюдений составила 500 мг (от 100 до 700 мг) или, при расчете на площадь поверхности тела, – 286 мг/м² (от 94 до 396 мг/м²).

После перехода от Стокгольмского протокола к персонализированной схеме используемые дозы ритуксимаба у пациентов с уровнем антител не более 1:8 и 1:16 – 1:64 были значимо снижены (рис. 5).

Теоретически снижение дозы ритуксимаба могло влиять на динамику уменьшения количества В-лимфоцитов. Эта гипотеза была проверена на выборке из 11 пациентов. Пять из них проходили предоперационную подготовку по Стокгольмскому протоколу и получали ритуксимаб из расчета 375 мг/м², при этом реальные дозы препарата составили 389, 396, 369, 382 и 370 мг/м². Шести пациентам с исходным титром анти-А/В антител менее 1:128 было введено 294, 255, 154, 190, 147 и 155 мг/м². Концентрацию В-лимфоцитов периферической крови измеряли до введения ритуксимаба, на следующий день, через неделю, в день трансплантации и через 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 и 12 месяцев после инфузии. Значимых различий

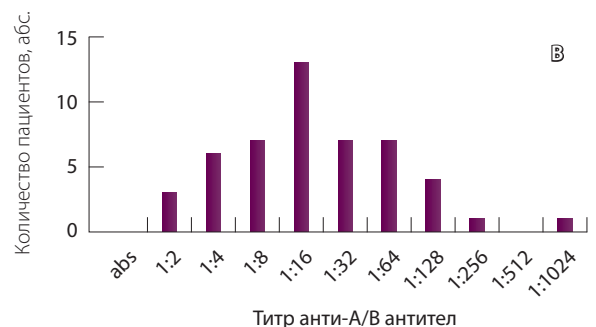
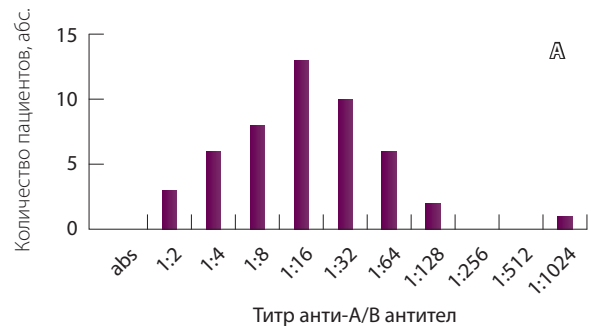


Рис. 4. Исходный уровень анти-А/В антител (указаны абсолютные частоты): А – IgM, Б – IgG, В – большее значение из IgM и IgG

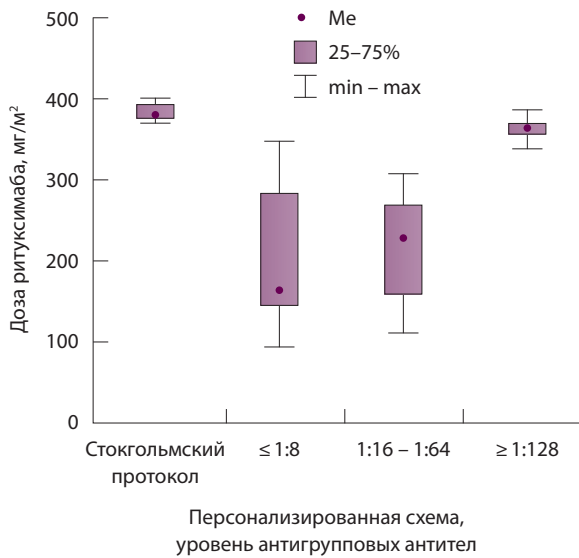


Рис. 5. Использованная доза ритуксимаба у пациентов, получивших лечение по Стокгольмскому протоколу (n = 5) и по персонализированной схеме с уровнем анти-A/B антител не более 1:8 (n = 16), от 1:16 до 1:64 (n = 24) и 1:128 и выше (n = 4); Me – медиана, 25–75% – интерквартильный размах, min – минимальные и максимальные значения

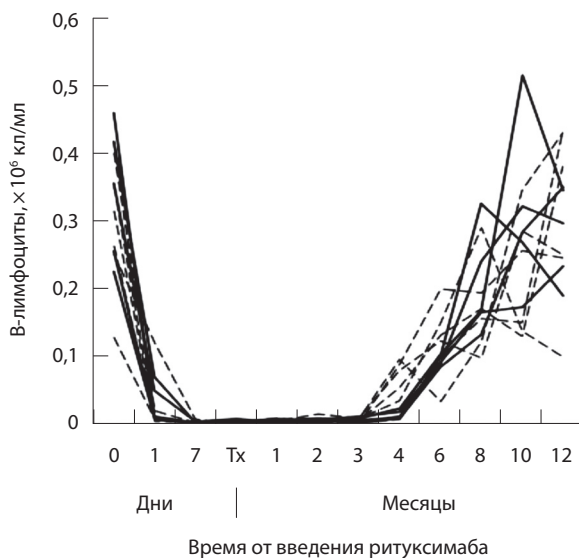


Рис. 6. Динамика концентрации В-лимфоцитов в периферической крови у пациентов, получавших ритуксимаб из расчета 375 мг/м² (сплошные линии) и в сниженной дозе (пунктирные линии); Tx – трансплантация

в динамике количества В-клеток в зависимости от дозы препарата установлено не было (рис. 6).

При использовании Стокгольмского протокола сеансы иммуноадсорбции начинали через 14–16 дней после введения ритуксимаба. В связи с тем, что на протяжении этого времени мы не наблюдали значимой динамики в уровне антигрупповых антител, время до первого сеанса плазмафереза и/или иммуноадсорбции в модифицированной схеме было уменьшено и составило в среднем 2 дня. Такой прием позволил сократить время подготовки (промежуток от введения ритуксимаба до трансплантации) в среднем до 13 дней (от 5 до 17).

Медиана количества сеансов плазмафереза и/или иммуноадсорбции составила 2 (от 1 до 10).

Восьми пациентам с исходным титром антител менее 1:8 процедуры не выполняли. Остальным пациентам всего было проведено 90 сеансов плазмафереза и 39 – иммуноадсорбции. Значимых различий в эффективности этих методов не обнаружено. Медиана снижения титра после одной процедуры составила одно разведение. При этом медиана объема обработанной плазмы за один сеанс иммуноадсорбции была статистически значимо выше, чем при плазмаферезе: 2700 и 2100 мл соответственно, $p < 0,001$. Потребность в свежемороженой плазме и альбумине была существенно выше при плазмаферезе, чем при иммуноадсорбции: 2050 и 100 мл соответственно, $p < 0,001$.

Значимое восстановление уровня анти-A/B антител после эфферентных процедур (*англ.* rebound effect) и потребность в серии дополнительных сеансов плазмафереза или иммуноадсорбции мы наблюдали у двух пациентов: один проходил подготовку по Стокгольмскому протоколу, второй по модифицированной схеме. В обоих случаях к моменту трансплантации титр не превышал целевых значений.

Всем пациентам назначали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию и накануне операции вводили внутривенный иммуноглобулин в дозе 0,5 г/кг, однако объективно оценить эффективность этих мер в контексте снижения уровня антигрупповых антител затруднительно.

За сутки до трансплантации уровень анти-A/B антител у всех пациентов не превышал 1:8. В день операции (результат анализа получали после ее окончания) медиана титра антител класса IgM составляла 1:4, IgG – 0, однако два пациента были оперированы с уровнем IgM антител 1:16.

Непосредственные результаты трансплантаций. Все операции технически выполнялись стандартно. Из особенностей следует отметить склонность к диффузной кровоточивости тканей у некоторых реципиентов, что, вероятно, объясняется нарушениями свертываемости, вызванными интенсивным проведением экстракорпоральных процедур (плазмаферез, иммуноадсорбция, гемодиализ) в предоперационном периоде. Четверым пациентам во время операции выполнена трансфузия одной дозы эритроцитарной массы и одной дозы свежемороженой плазмы.

Сорок шесть (94%) трансплантатов демонстрировали немедленную функцию. В одном наблюдении в послеоперационном периоде потребовалось проведение двух сеансов гемодиализа с последующим быстрым снижением азотистых



шлаков и восстановлением адекватного диуреза. Два трансплантата были утрачены интраоперационно.

В одном случае причиной потери стало хирургическое осложнение – во время донорской нефрэктомии была пересечена неидентифицированная при компьютерной томографии дополнительная почечная артерия. После сосудистой реконструкции и пуска кровотока развилось массивное кровотечение по линии артериальных анастомозов, попытки гемостаза были неэффективны, трансплантат был удален. В последующем выполнена ретрансплантация совместимой по АВ0 почки от трупного донора. К настоящему времени пациентка жива, трансплантат нормально функционирует в течение 4 лет.

Во втором случае у пациентки, оперированной с предоперационным (за сутки до операции) уровнем анти-В антител класса IgM 1:8 и IgG – 0, после реперфузии отмечена картина сверхострого отторжения трансплантата. Экстренно определен титр анти-В антител: IgM – 1:16, IgG – 0. Незамедлительно начата процедура плазмафереза была неэффективна, на следующий день пересаженная почка удалена. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании был подтвержден гуморальный тип отторжения трансплантата. Анти-HLA антитела у этой пациентки не были обнаружены ни до, ни после пересадки. Впоследствии, спустя 5 месяцев, проведена ретрансплантация от трупного донора, функция трансплантата остается стабильной на протяжении 3,5 года.

У двух реципиентов первая неделя после пересадки осложнилась развитием мочевого затека, что потребовало ревизии послеоперационной раны, однако это не повлияло на функцию трансплантатов. Других хирургических осложнений не было.

Семи пациентам в послеоперационном периоде проводили процедуры плазмафереза или иммуноадсорбции. В пяти случаях это были плановые сеансы, предусмотренные Стокгольмским протоколом. У одной пациентки, описанной выше, плазмаферез начали сразу после окончания трансплантации в связи с развитием сверхострого отторжения. У другого больного на 10-й день после операции на фоне стабильной функции трансплантата титр анти-В IgM антител вырос до 1:128, IgG – до 1:32, после проведения четырех сеансов плазмафереза уровень антител снизился до 1:4 и далее не нарастал. У остальных пациентов титр антител класса IgM не превышал 1:8

(медиана 0), класса IgG – 1:16 (медиана 0) и был ниже, чем в день операции.

В течение первого месяца после трансплантации 8 (16%) реципиентам выполнены пункционные биопсии. Поводом к их выполнению было либо медленное снижение, либо значимый рост концентрации сывороточного креатинина. В двух препаратах морфологическая картина соответствовала острому клеточному отторжению IA по классификации Banff, в других признаков отторжения не было. При иммуногистохимическом исследовании во всех случаях отмечалась выраженная линейная фиксация компонента комплемента C4d. Лечение отторжения пульс-терапией метилпреднизолоном проведено пяти реципиентам – в двух случаях отторжение было подтверждено биопсией, в трех – назначалось исходя из клинических и лабораторных признаков.

Инфекционных осложнений на фоне профилактического назначения цефалоспоринов III поколения, валганцикловира и ко-тримоксазола не наблюдали. Дозы и длительность профилактики не отличались от стандартно используемых при родственной трансплантации почки.

Еще одна ранняя потеря трансплантата произошла спустя месяц после пересадки в результате рецидива атипичного гемолитико-уремического синдрома. Диагноз был установлен на основании клинической картины, результатов лабораторных исследований (анемия, тромбоцитопения, рост концентрации лактатдегидрогеназы, наличие большого количества шизоцитов в мазке крови, нормальный уровень металлопротеиназы ADAMTS13) и гистологического исследования биоптата – тромботическая микроангиопатия без признаков отторжения, генетический анализ на мутации факторов комплемента не проводился. В настоящее время пациентка ожидает повторной трансплантации.

Таким образом, в течение первого месяца после операции было утрачено 3 (6%) трансплантата, однако только в одном наблюдении имелась причинно-следственная связь между несовместимостью по группе крови и потерей пересаженной почки. Частота острого отторжения, подтвержденного биопсией, составила 6%, а частота лечения отторжения – 12%. Летальных исходов не было.

Отдаленные результаты трансплантаций

На более поздних сроках течение послеоперационного периода не имело каких-либо особенностей, связанных с несовместимостью по группе крови. При регулярном контроле уровня

антигрупповых антител у большинства пациентов они отсутствовали. В трех наблюдениях спустя 3–6 месяцев после операции титр анти-A/B антител восстанавливался до исходного значения: у двух пациентов – до 1:8, у одного – до 1:16, однако это не сопровождалось дисфункцией пересаженной почки и не требовало изменения терапии. В отдаленном периоде было утрачено два трансплантата – в обоих случаях причиной стало отторжение.

Пациент, оперированный в 2011 г. и подготовленный к трансплантации по Стокгольмскому протоколу, был выписан из клиники с удовлетворительной функцией трансплантата и в течение следующих полутора лет регулярно наблюдался амбулаторно, однако далее перестал посещать прием нефролога и выбыл из-под наблюдения до середины 2013 г., когда поступил в стационар в тяжелом состоянии с нефункционирующим трансплантатом. Оказалось, что в течение последних 6 месяцев он не принимал иммунодепрессанты. Возобновление иммуносупрессии, пульс-терапия, сеансы плазмафереза были неэффективны, пациенту начали лечение программным гемодиализом, а резко увеличенный в размерах трансплантат, представлявший угрозу разрыва, был удален. Это наблюдение интересно тем, что при исследовании сыворотки крови, взятой при поступлении, не были обнаружены антигрупповые антитела, несмотря на то что их исходный титр составлял 1:128 (IgM) и 1:64 (IgG). Однако обнаружены донорспецифические антитела к антигенам HLA I и II классов в высокой концентрации (MFI 10200 – 12900). Пациент был поставлен в лист ожидания трупной трансплантации почки, но из-за высокого уровня анти-HLA антител в течение полутора лет все перекрестные пробы с потенциальными донорами были положительными. В ноябре 2015 г. проведена десенсибилизация: ритуксимаб 375 мг/м²+7 сеансов плазмафереза + внутривенный иммуноглобулин в суммарной дозе 2 г/кг и выполнена пересадка почки. Послеоперационный период протекал без осложнений, в настоящее время трансплантат нормально функционирует.

У другого пациента, перенесшего острое клеточное отторжение в раннем послеоперационном периоде, дважды на сроке 1 и 2,5 года после операции отторжение рецидивировало, но не сопровождалось ростом антигрупповых антител, появлением анти-HLA антител и фиксацией C4d в перитубулярных капиллярах, по тяжести оба эпизода соответствовали IA по Banff. Второй эпизод отторжения был резистентен к пульс-терапии

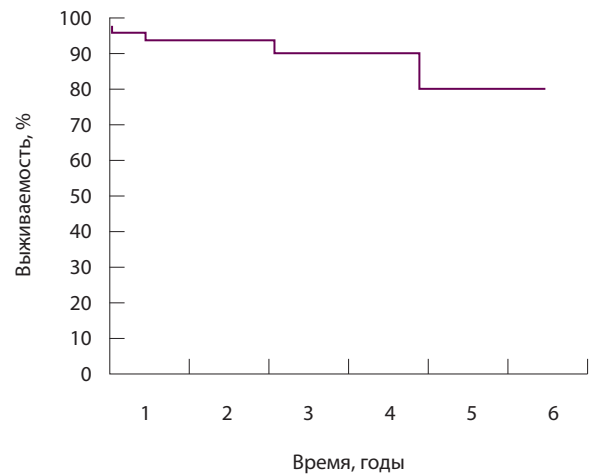


Рис. 7. Выживаемость ABO-несовместимых трансплантатов (метод Каплана – Мейера)

метилпреднизолоном; лечение поликлональными антилимфоцитарными антителами остановило быстрое прогрессирование дисфункции, тем не менее скорость клубочковой фильтрации продолжала снижаться, и через 4,5 года после трансплантации было принято решение начать лечение гемодиализом.

За период наблюдения летальных исходов не было, на разных сроках после пересадки утрачено пять трансплантатов. Выживаемость трансплантатов представлена на рис. 7.

Следует отметить, что качество жизни пациентов после nABO и совместимой по группе крови родственной трансплантации почки вполне сопоставимо. Примером этому служит случай беременности и успешных родов у пациентки из нашей серии наблюдений, которая в феврале 2012 г. перенесла nABO (AB → A) трансплантацию почки от матери, а через 2 года родила здорового ребенка.

Обсуждение

Пересадка почки от несовместимого по группе крови родственного донора на сегодняшний день представляется оправданной и эффективной альтернативой трупной трансплантации. Анализ данных зарубежных центров и собственного опыта позволяет считать эту процедуру безопасной, несмотря на отдельные публикации, в которых приводятся сведения о большем риске развития послеоперационных кровотечений [25, 26] и инфекционных осложнений [27].

Разнообразие применяемых протоколов десенсибилизации, с одной стороны, и примерно одинаковые результаты nABO трансплантаций в разных центрах – с другой говорят о том, что



выбор какой-то конкретной из известных схем подготовки не столь важен. Принципиальным параметром считается достижение к моменту трансплантации и поддержание в течение раннего послеоперационного периода безопасного уровня антигрупповых антител. Вопрос о том, какой титр анти-A/B антител считать безопасным, не имеет однозначного ответа – это значение, по-видимому, лежит в пределах от 1:4 до 1:32, однако большинство центров в качестве целевого рассматривают уровень антител не более 1:8 [28]. Мы придерживаемся той же позиции.

Ключевым моментом следует признать точность определения титра антител. Как правило, используется полуколичественный метод серийных разведений в солевой среде на плоскости или в геле, основанный на феномене гемагглютинации. Главный недостаток метода – высокая вариабельность результатов, что подтверждено в трех крупных исследованиях: различия при определении титра в одной пробе разными лабораториями достигали 3–5 разведений [29–31]. Решение этой проблемы, вероятно, лежит в плоскости максимальной стандартизации техники исследования и взаимодействия между лабораториями различных центров. Спорным также остается вопрос о клинической важности анти-A/B антител класса IgM. До тех пор пока не получены убедительные данные о роли каждого из классов антител в развитии отторжения, нам представляется обоснованным раздельное определение титра IgM и IgG, тем более что это не сопровождается значимым усложнением и затратами при проведении теста, а при принятии клинических решений следует ориентироваться на большее из значений.

Следующий специфический момент, характерный для нАВ0 трансплантатов, – распространенная фиксация компонента комплемента C4d в стенках перитубулярных капилляров, определяемая при иммуногистохимическом исследовании в большинстве биоптатов, полученных в раннем послеоперационном периоде. Такая морфологическая картина не является признаком гуморального отторжения и расценивается некоторыми авторами как феномен иммунологической аккомодации, то есть отсутствие активной иммунной реакции, несмотря на наличие антител, специфичных к антигенам донора [32, 33]. Это следует учитывать при диагностике отторжения, и в отсутствие других его признаков излишне не усиливать иммуносупрессивную терапию.

Частота подтвержденных биопсией эпизодов острого отторжения в нашей серии составила 6%,

что вполне сопоставимо с частотой отторжения при совместимой по группе крови родственной трансплантации. Однако количество пациентов, которым назначалась терапия отторжения, было в 2 раза больше. Ретроспективно оценивая эти случаи, мы приходим к выводу: поводом к назначению лечения было не подтвержденное биопсией отторжение, а убеждение, что риски иммунологических осложнений при нАВ0 трансплантации многократно выше, чем при пересадке от совместимого по группе крови донора.

Анализ потерь трансплантатов и событий, предшествовавших этому, показывает, что только в одном наблюдении утрата обусловлена несовместимостью по АВ0, в остальных случаях причинами были хирургическое осложнение, рецидив основного заболевания, некомплаентность реципиента и рецидивирующее (предположительно хроническое) клеточное отторжение. В большинстве случаев к потере нАВ0 трансплантата приводят известные и «универсальные» причины.

Заключение

Несовместимые по группе крови родственные трансплантации почки характеризуются хорошими непосредственными и отдаленными результатами, не уступающими результатам трансплантаций трупной почки [34]. Основные задачи предоперационной подготовки и ближайшего послеоперационного периода – элиминация антигрупповых антител и поддержание их уровня в пределах безопасных величин. Персонализация схемы подготовки в зависимости от исходного уровня анти-A/B антител представляется рациональной стратегией, которая дает возможность в сжатые сроки проводить эффективную десенсибилизацию без применения высоких доз иммунодепрессантов у пациентов с исходно невысоким (менее 1:128) титром антител. Пациентам, перенесшим нАВ0 трансплантацию почки, не требуется назначение усиленной поддерживающей иммуносупрессивной терапии, и, следовательно, риски инфекционных осложнений могут успешно контролироваться стандартными мерами профилактики. Потери трансплантатов в большинстве случаев не связаны с АВ0-несовместимостью и происходят по тем же причинам, что и при совместимых по группе крови трансплантациях.

Таким образом, выполнение нАВ0 трансплантаций почки позволяет эффективнее использовать дополнительный ресурс прижизненного донорства без ухудшения как непосредственных, так и отдаленных результатов трансплантаций. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и сообщают, что проф. Я.Г. Мойсюк до декабря 2015 г. работал в должности заведующего отделом клинической трансплантологии и хирургическим отделением № 1 ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, а А.И. Сушков работал в должности научного сотрудника отдела клинической трансплантологии того же центра до декабря 2016 г.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



Литература

- Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW. Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J Clin Invest.* 1955;34(2):327–82. doi: 10.1172/JCI103085.
- Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ, Dealy JB Jr, Walter CW, Brooke MS, Wilson RE. Study on transplantation immunity after total body irradiation: clinical and experimental investigation. *Surgery.* 1960;48:272–84.
- Starzl TE, Marchioro TL, Holmes JH, Hermann G, Brittain RS, Stonington OH, Talmage DW, Waddell WR. Renal homografts in patients with major donor-recipient blood group incompatibilities. *Surgery.* 1964;55:195–200.
- Cook DJ, Graver B, Terasaki PI. ABO incompatibility in cadaver donor kidney allografts. *Transplant Proc.* 1987;19(6):4549–52.
- 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;31(1):4–7.
- Squifflet JP, De Meyer M, Malaise J, Latinne D, Pirson Y, Alexandre GP. Lessons learned from ABO-incompatible living donor kidney transplantation: 20 years later. *Exp Clin Transplant.* 2004;2(1):208–13.
- Alexandre GP, Squifflet JP, De Bruyère M, Latinne D, Reding R, Gianello P, Carlier M, Pirson Y. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. *Transplant Proc.* 1987;19(6):4538–42.
- Takahashi K, Saito K, Takahara S, Okuyama A, Tanabe K, Toma H, Uchida K, Hasegawa A, Yoshimura N, Kamiryo Y; Japanese ABO-Incompatible Kidney Transplantation Committee. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant.* 2004;4(7):1089–96. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00464.x.
- Tydén G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation.* 2003;76(4):730–1. doi: 10.1097/01.TP.0000078622.43689.D4.
- 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;5(1):145–8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00653.x.
- Wilpert J, Geyer M, Pisarski P, Drognitz O, Schulz-Huotari C, Gropp A, Goebel H, Gerke P, Teschner S, Walz G, Donauer J. On-demand strategy as an alternative to conventionally scheduled post-transplant immunoadsorption after ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(10):3048–51. doi: 10.1093/ndt/gfm460.
- Shirakawa H, Ishida H, Shimizu T, Omoto K, Iida S, Toki D, Tanabe K. The low dose of rituximab in ABO-incompatible kidney transplantation without a splenectomy: a single-center experience. *Clin Transplant.* 2011;25(6):878–84. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01384.x.
- Chung BH, Hong YA, Sun IO, Piao SG, Kim JI, Moon IS, Choi BS, Park CW, Kim YS, Yang CW. Determination of rituximab dose according to immunologic risk in ABO-incompatible kidney transplantation. *Ren Fail.* 2012;34(8):974–9. doi: 10.3109/0886022X.2012.700892.
- Okumi M, Toki D, Nozaki T, Shimizu T, Shirakawa H, Omoto K, Inui M, Ishida H, Tanabe K. ABO-Incompatible Living Kidney Transplants: Evolution of Outcomes and Immunosuppressive Management. *Am J Transplant.* 2016;16(3):886–96. doi: 10.1111/ajt.13502.
- Gelpi R, Cid J, Lozano M, Revuelta I, Sanchez-Escuredo A, Blasco M, de Souza E, Esforzado N, Torregrosa JV, Cofán F, Ricart MJ, Campistol JM, Oppenheimer F, Diekmann F. Desensitization in ABO-Incompatible Kidney Transplantation With Low ABO Iso-Agglutinin Titers. *Transplant Proc.* 2015;47(8):2340–3. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.08.021.
- Lo P, Sharma A, Craig JC, Wyburn K, Lim W, Chapman JR, Palmer SC, Strippoli GF, Wong G. Preconditioning Therapy in ABO-Incompatible Living Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation.* 2016;100(4):933–42. doi: 10.1097/TP.0000000000000933.
- Barnett AN, Manook M, Nagendran M, Kenchayikoppad S, Vaughan R, Dorling A, Hadjinas-tassiou VG, Mamode N. Tailored desensitization strategies in ABO blood group antibody incompatible renal transplantation. *Transpl Int.* 2014;27(2):187–96. doi: 10.1111/tri.12234.
- Горяинов ВА, Каабак ММ, Бабенко НН, Шишло ЛА, Морозова ММ, Рагимов АА, Дашкова НГ, Салимов ЭЛ. Аллотрансплантация почек от АВО-несовместимых доноров. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013;(12):67–72.
- Мойсюк ЯГ, Сушков АИ, Пулькова НВ, Абрамов ВЮ, Куприянова АГ, Морозов БН, Пороунова АК, Образцова НП, Адамова ИЮ, Готье СВ. Первый отечественный опыт применения иммуноадсорбции при АВО-несовместимой трансплантации почки от живого родственного донора. Вестник трансплантологии и искусственных орга- нов. 2011;13(4):6–18. doi: 10.15825/1995-1191-2011-4-6-18.
- Сушков АИ, Мойсюк ЯГ. Динамика титров анти-А/В-антител в течение предоперационного кондиционирования и после АВО-несовместимой трансплантации почки от живого донора. *Трансплантология.* 2011;(2–3):48–53.
- Сушков АИ, Боровкова НВ, Доронина НВ, Мойсюк ЯГ. Успешная АВО-несовместимая трансплантация почки от живого родственного донора пациенту высокого иммунологического риска. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012;14(2):63–71. doi: 10.15825/1995-1191-2012-2-63-71.
- Сушков АИ, Шаршаткин АВ, Азаренкова ОВ, Ефимкин АС, Малахов АГ, Сайдулаев ДА, Чичкин ИС, Илжанов МИ, Кандидова ИЕ, Квадратова НГ, Мойсюк ЯГ. Преодоление барьера несовместимости по группе крови при трансплантации почки от родственного донора. *Нефрология и диализ.* 2013;15(4):286–92.
- Сушков АИ, Мойсюк ЯГ. Трехлетний опыт выполнения АВО-несовместимых трансплантаций почки. *Трансплантология.* 2014;(2):26–30. doi: 10.23873/2074-0506-2014-0-2-26-30.
- Готье СВ, Мойсюк Я.Г., ред. *Трансплантология. Фармакотерапия без ошибок (руководство для врачей).* М.: Е-нот; 2014. 432 с.
- Kim MH, Jun KW, Hwang JK, Kim JI, Chung BH, Choi BS, Kim YS, Yang CW, Moon IS. Risk factors for postoperative bleeding in ABO-incompatible kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2015;29(4):365–72. doi: 10.1111/ctr.12525.
- de Weerd AE, van Agteren M, Leebeek FW, Ijzermans JN, Weimar W, Betjes MG. ABO-incompatible kidney transplant recipients have a higher bleeding risk after antigen-specific immunoadsorption. *Transpl Int.* 2015;28(1):25–33. doi: 10.1111/tri.12412.
- Schachtner T, Stein M, Reinke P. ABO desensitization affects cellular immunity and infection control after renal transplantation. *Transpl Int.* 2015;28(10):1179–94. doi: 10.1111/tri.12616.
- Böhmgig GA, Farkas AM, Eskandary F, Wekerle T. Strategies to overcome the ABO barrier in kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(12):732–47. doi: 10.1038/nrneph.2015.144.
- Kumlien G, Wilpert J, Säfwenbergh J, Tydén G. Comparing the tube and gel techniques for ABO antibody titration, as performed in three European centers. *Transplantation.* 2007;84(12 Suppl):S17–9. doi: 10.1097/01.tp.0000296019.85986.af.
- Bentall A, Regan F, White J, Milkins C, Rowley M, Ball S, Briggs D. No progress in ABO



titer measurement: time to aim for a reference? *Transplantation*. 2014;97(3):e19–21. doi: 10.1097/01.TP.0000438210.27218.9e.

31. Kobayashi T, Saito K. A series of surveys on assay for anti-A/B antibody by Japanese ABO-incompatible Transplantation Committee. *Xenotransplantation*. 2006;13(2):136–40. doi: 10.1111/j.1399-3089.2006.00296.x.
32. Bröcker V, Pfaffenbach A, Habicht A, Chatzikyrkou C, Kreipe HH, Haller H, Scheffner I, Gwinner W, Zilian E, Immenschuh S, Schwarz A,

Horn PA, Heinemann FM, Becker JU. Beyond C4d: the ultrastructural appearances of endothelium in ABO-incompatible renal allografts. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(12):3101–9. doi: 10.1093/ndt/gft373.

33. Ushigome H, Okamoto M, Koshino K, Nobori S, Okajima H, Masuzawa N, Urasaki K, Yoshimura N. Findings of graft biopsy specimens within 90 days after ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation compared with ABO-identical and

non-identical transplantation. *Clin Transplant*. 2010;24 Suppl 22:16–21. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01278.x.

34. Мойсюк ЯГ, Сушков АИ, Шаршаткин АВ, Бикбов БТ, Азаренкова ОВ. Современные технологии и клинические исследования в трансплантации почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014;16(3):63–75. doi: 10.15825/1995-1191-2014-3-63-75.

References

1. Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW. Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J Clin Invest*. 1955;34(2):327–82. doi: 10.1172/JCI103085.
2. Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ, Dealy JB Jr, Walter CW, Brooke MS, Wilson RE. Study on transplantation immunity after total body irradiation: clinical and experimental investigation. *Surgery*. 1960;48:272–84.
3. Starzl TE, Marchioro TL, Holmes JH, Hermann G, Brittain RS, Stonington OH, Talmage DW, Waddell WR. Renal homografts in patients with major donor-recipient blood group incompatibilities. *Surgery*. 1964;55:195–200.
4. Cook DJ, Graver B, Terasaki PI. ABO incompatibility in cadaver donor kidney allografts. *Transplant Proc*. 1987;19(6):4549–52.
5. 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;31(1):4–7.
6. Squifflet JP, De Meyer M, Malaise J, Latinne D, Pirson Y, Alexandre GP. Lessons learned from ABO-incompatible living donor kidney transplantation: 20 years later. *Exp Clin Transplant*. 2004;2(1):208–13.
7. Alexandre GP, Squifflet JP, De Bruyère M, Latinne D, Reding R, Gianello P, Carlier M, Pirson Y. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. *Transplant Proc*. 1987;19(6):4538–42.
8. Takahashi K, Saito K, Takahara S, Okuyama A, Tanabe K, Toma H, Uchida K, Hasegawa A, Yoshimura N, Kamiryo Y; Japanese ABO-Incompatible Kidney Transplantation Committee. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant*. 2004;4(7):1089–96. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00464.x.
9. Tydén G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation*. 2003;76(4):730–1. doi: 10.1097/01.TP.0000078622.43689.D4.
10. 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;5(1):145–8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00653.x.
11. Wilpert J, Geyer M, Pisarski P, Drognitz O, Schulz-Huotari C, Gropp A, Goebel H, Gerke P, Teschner S, Walz G, Donauer J. On-demand strategy as an alternative to conventionally scheduled post-transplant immunoadsorptions after ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(10):3048–51. doi: 10.1093/ndt/gfm460.
12. Shirakawa H, Ishida H, Shimizu T, Omoto K, Iida S, Toki D, Tanabe K. The low dose of rituximab in ABO-incompatible kidney transplantation without a splenectomy: a single-center experience. *Clin Transplant*. 2011;25(6):878–84. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01384.x.
13. Chung BH, Hong YA, Sun IO, Piao SG, Kim JI, Moon IS, Choi BS, Park CW, Kim YS, Yang CW. Determination of rituximab dose according to immunologic risk in ABO-incompatible kidney transplantation. *Ren Fail*. 2012;34(8):974–9. doi: 10.3109/0886022X.2012.700892.
14. Okumi M, Toki D, Nozaki T, Shimizu T, Shirakawa H, Omoto K, Inui M, Ishida H, Tanabe K. ABO-Incompatible Living Kidney Transplants: Evolution of Outcomes and Immunosuppressive Management. *Am J Transplant*. 2016;16(3):886–96. doi: 10.1111/ajt.13502.
15. Gelpi R, Cid J, Lozano M, Revuelta I, Sanchez-Escuredo A, Blasco M, de Souza E, Esforzado N, Torregrosa JV, Cofán F, Ricart MJ, Campistol JM, Oppenheimer F, Diekmann F. Desensitization in ABO-Incompatible Kidney Transplantation With Low ABO Iso-Agglutinin Titers. *Transplant Proc*. 2015;47(8):2340–3. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.08.021.
16. Lo P, Sharma A, Craig JC, Wyburn K, Lim W, Chapman JR, Palmer SC, Strippoli GF, Wong G. Preconditioning Therapy in ABO-Incompatible Living Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. 2016;100(4):933–42. doi: 10.1097/TP.0000000000000933.
17. Barnett AN, Manook M, Nagendran M, Kenchayikoppad S, Vaughan R, Dorling A, Hadjinas-tassiou VG, Mamode N. Tailored desensitization strategies in ABO blood group antibody incompatible renal transplantation. *Transpl Int*. 2014;27(2):187–96. doi: 10.1111/tri.12234.
18. Goriainov VA, Kaabak MM, Babenko NN, Shishlo LA, Morozova MM, Ragimov AA, Dashkova NG, Salimov ÉL. Kidney allotransplantation from the ABO-incompatible donors. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova [Journal Surgery named after N.I. Pirogov]*. 2013;(12):67–72. Russian.
19. Moysyuk YG, Sushkov AI, Pulkova NV, Abramov VY, Kupriyanova AG, Morozov BN, Porunova AK, Obratsova NP, Adamova IY, Gautier SV. The first Russian experience of ABO-incompatible kidney transplantation with antigen-specific immunoadsorption. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2011;13(4):6–18. doi: 10.15825/1995-1191-2011-4-6-18. Russian.
20. Sushkov AI, Moysyuk YaG. Changes of circulating anti-A/B-antibody titers during the preparation period and after ABO-incompatible living donor kidney transplantation. *Transplantologiya [Transplantology]*. 2011;(2–3):48–53. Russian.
21. Sushkov AI, Borovkova NV, Doronina NV, Moysyuk YG. Successful ABO-incompatible kidney transplantation from living-related donor in high-sensitized patient. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2012;14(2):63–71. doi: 10.15825/1995-1191-2012-2-63-71. Russian.
22. Sushkov AI, Sharshatkin AV, Azarenkova OV, Efimkin AS, Malakhov AG, Saidulaev DA, Chichkin IS, Ilzhanov MI, Kandidova IE, Kvadratova NG, Moysyuk YG. Overcoming the ABO incompatibility barrier in living donor kidney



- transplantation. *Nefrologiya i Dializ [Nephrology and Dialysis]*. 2013;15(4):286–92. Russian.
23. Sushkov AI, Moysiuk YG. A three-year experience of ABO-incompatible kidney transplantations. *Transplantologiya [Transplantology]*. 2014;(2):26–30. doi: 10.23873/2074-0506-2014-0-2-26-30. Russian.
 24. Gautier SV, Moysiuk YG, editors. *Transplantologiya. Farmakoterapiya bez oshibok [Transplantology. Pharmacotherapy without mistakes]*. Moscow: E-noto; 2014. 432 p. Russian.
 25. Kim MH, Jun KW, Hwang JK, Kim JI, Chung BH, Choi BS, Kim YS, Yang CW, Moon IS. Risk factors for postoperative bleeding in ABO-incompatible kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2015;29(4):365–72. doi: 10.1111/ctr.12525.
 26. de Weerd AE, van Agteren M, Leebeek FW, Ijzermans JN, Weimar W, Betjes MG. ABO-incompatible kidney transplant recipients have a higher bleeding risk after antigen-specific immunoabsorption. *Transpl Int*. 2015;28(1):25–33. doi: 10.1111/tri.12412.
 27. Schachtner T, Stein M, Reinke P. ABO desensitization affects cellular immunity and infection control after renal transplantation. *Transpl Int*. 2015;28(10):1179–94. doi: 10.1111/tri.12616.
 28. Böhmig GA, Farkas AM, Eskandary F, Wekerle T. Strategies to overcome the ABO barrier in kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(12):732–47. doi: 10.1038/nrneph.2015.144.
 29. Kumlien G, Wilpert J, Säfwenberg J, Tydén G. Comparing the tube and gel techniques for ABO antibody titration, as performed in three European centers. *Transplantation*. 2007;84(12 Suppl):S17–9. doi: 10.1097/01.tp.0000296019.85986.af.
 30. Bentall A, Regan F, White J, Milkins C, Rowley M, Ball S, Briggs D. No progress in ABO titer measurement: time to aim for a reference? *Transplantation*. 2014;97(3):e19–21. doi: 10.1097/01.TP.0000438210.27218.9e.
 31. Kobayashi T, Saito K. A series of surveys on assay for anti-A/B antibody by Japanese ABO-incompatible Transplantation Committee. *Xenotransplantation*. 2006;13(2):136–40. doi: 10.1111/j.1399-3089.2006.00296.x.
 32. Bröcker V, Pfaffenbach A, Habicht A, Chatzikyriakou C, Kreipe HH, Haller H, Scheffner I, Gwinner W, Zilian E, Immenschuh S, Schwarz A, Horn PA, Heinemann FM, Becker JU. Beyond C4d: the ultrastructural appearances of endothelium in ABO-incompatible renal allografts. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(12):3101–9. doi: 10.1093/ndt/gft373.
 33. Ushigome H, Okamoto M, Koshino K, Nobori S, Okajima H, Masuzawa N, Urasaki K, Yoshimura N. Findings of graft biopsy specimens within 90 days after ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation compared with ABO-identical and non-identical transplantation. *Clin Transplant*. 2010;24 Suppl 22:16–21. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01278.x.
 34. Moysiuk YG, Sushkov AI, Sharshatkin AV, Bikbov BT, Azarenkova OV. Current technologies and clinical trials in kidney transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2014;16(3):63–75. doi: 10.15825/1995-1191-2014-3-63-75. Russian.

ABO-incompatible living donor kidney transplantation: the long-term outcomes

Moysiuk Ya.G.¹ • Sushkov A.I.²

Background: ABO-incompatible kidney transplantation is one of the ways to effectively expand the pool of living donors. In Russia, this technology has been used for more than 10 years, but until now there have been no reports on its long-term results. **Aim:** To evaluate the short- and long-term outcomes of the living-related ABO-incompatible kidney transplantations. **Materials and methods:** We analyzed the results of 49 consecutive ABO-incompatible kidney transplantations, performed from 2011 to 2017. Preoperative management of recipients included administration of rituximab and intravenous immunoglobulin, plasmapheresis and/or selective immunoabsorption, and combination of tacrolimus, mycophenolates and steroids. The target of anti-A/B antibody levels were 1:8. All patients received standard immunosuppression after transplantation. **Results:** At baseline, median anti-A/B titer was 1:16 (1:2 to 1:1024) for IgM and 1:4 (0 to 1:512) for IgG. Median rituximab dose was 286 mg/m² (range, from 94 to 396).

To achieve target antibody levels, up to 10 plasmapheresis and/or immunoabsorption sessions (median, 2) were required. There were no deaths during the follow-up. Five grafts were lost, one of them due to hyperacute rejection. The incidence of biopsy-proven rejection was 6%. One-, three- and six-year graft survival was 94%, 90% and 80%, respectively. **Conclusion:** Kidney transplantation across the ABO-incompatibility barrier is a safe, successful and reasonable option to reduce the organ shortage.

Key words: kidney transplantation, ABO-incompatibility

For citation: Moysiuk YaG, Sushkov AI. ABO-incompatible living donor kidney transplantation: the long-term outcomes. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(7):535–46. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-535-546.

Received 27 July 2017; Accepted 29 August 2017

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest and inform that before December 2015, Prof. Ya.G. Moysiuk had worked as the Head of Department of Clinical Transplantology and Surgical Department No. 1 of the V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation); and A.I. Sushkov had worked as a Senior Research Fellow in the Department of Clinical Transplantology of the above mentioned Center till December 2016.

Moysiuk Yan G. – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Abdominal Surgery Unit, Department of Hepatology¹
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (964) 640 86 16.
E-mail: moysiuktrans@list.ru

Sushkov Alexander I. – MD, PhD, Head of New Surgical Technologies Laboratory, Surgery and Transplantation Center²

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² Burnasyan Federal Medical Biophysical Center; 23 Marshala Novikova ul., Moscow, 123098, Russian Federation