

© Зограб'ян Р.О., Закордонєць В.П., Малик А.І., Закрутько., О.В., Тарасенко Л.В., 2015

УДК 616.61-089.843

Р.О. ЗОГРАБ ЯН, В.П. ЗАКОРДОНЕЦЬ, А.І. МАЛИК, О.В. ЗАКРУТЬКО, Л.В. ТАРАСЕНКО

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК АБО НЕСУМІСНОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ У НАЦІОНАЛЬНОМУ ІНСТИТУТІ ХІРУРГІЇ ТА ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ ІМЕНІ О.О. ШАЛІМОВА НАМН УКРАЇНИ*R. ZOGRABIAN, V. ZAKORDONETS, A. MALIK, O. ZAKRUTKO, L. TARASENKO***CLINICAL CASE OF ABO INCOMPATIBLE KIDNEY TRANSPLANT AT THE O. SHALIMOV'S NATIONAL INSTITUTE OF SURGERY AND TRANSPLANTOLOGY IN UKRAINE**

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМН України

*O. Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantology, Ukraine***Ключові слова:** АВО-несумісна трансплантація нирки.**Key words:** ABO incompatible kidney transplant.

Резюме. Трансплантація почки во всем мире считается оптимальным методом лечения терминальной хронической почечной недостаточности. Отсутствие трупного органного донорства в Украине делает эту операцию доступной только для пациентов, имеющих живого родственного донора. Отсутствие в семье совместимого по группе крови живого донора встречается в 20 - 30% случаев. В такой ситуации могла бы помочь АВО-несовместимая трансплантация, но она сопряжена с повышенным риском острого отторжения и требует специальной предтрансплантационной подготовки. В статье приводится описание первого в Украине случая успешной АВО-несовместимой трансплантации почки в Национальном институте хирургии и трансплантологии имени А.А. Шалимова.

Summary. Kidney transplantation is the gold standard for treating end-stage kidney disease. But the lack of cadaveric organ donation in Ukraine makes this operation available only for patients with living related donor. The absence of ABO-compatible living donor in the family is found in 20 - 30% of cases. This is the case for ABO-incompatible transplantation, but it is associated with an increased risk of acute rejection and requires special pre-transplant management. The article describes the first in Ukraine successful case of ABO-incompatible kidney transplantation in A.A. Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantology.

Алотрансплантація нирки (АТН) в усьому світі визнана оптимальним методом лікування хворих з термінальною хронічною нирковою недостатністю (ТХНН). Однак кількість пацієнтів, які потребують трансплантації, щорічно збільшується. В той же час збільшується і термін очікування цієї операції. Згідно звіту United States Renal Data System Annual Report 2013 року в США середній термін очікування донорської нирки залежно від групи крові сягав 4 та більше років [8]. В Україні, де трупне органне донорство практично відсутнє, пересадка нирки від живого родинного донора є одним з найбільш реальних та ефективних методів лікування хворих з ТХНН [1]. Одною з об'єктивних причин, яка не дозволяє збільшити кількість таких операцій, є відсутність в родині пацієнта сумісного по групі крові донора. Така ситуація не є рідкісною і зустрічається у 20 – 30% випадків. Виходом з неї міг би стати парний обмін родинними донорами або обмін за «принципом доміно», але вони не відповідають діючому в Україні законодавству. Тому в таких випадках пацієнту залишається або продовження лікування діалізом як кінцевим методом терапії, або виконання АВО-несумісної трансплантації нирки.

АВО-несумісна трансплантація нирки раніше вважалася абсолютно протипоказаною для хворих з ТХНН оскільки більшість перших таких операцій, що були виконані у США у 50-х – 60-х роках, супроводжувалися відторгненням та закінчилися невдало [3,6]. Однак спроби подолання бар'єру групової несумісності не припинялися. Базуючись на першому позитивному досвіді, отримано-

му бельгійськими вченими у 80-х [2], в 1989 році в Японії стартувала найбільш масштабна на той час програма АВО несумісної трансплантації нирки. Великий інтерес японських трансплантологів до цієї теми був викликаний вкрай малою кількістю трупних донорських органів. Були виконані 494 АВО-несумісні трансплантації нирки від живого родинного донора. Для проведення цих операцій використовувався ряд протоколів підготовки, що включали плазмаферез і різні комбінації імуносупресивних препаратів. У 98% випадків для зниження рівня анти-А/В антитіл та запобігання їх de novo утворенню виконувалась спленектомія. Після трансплантації призначалася трикомпонентна підтримуюча імуносупресивна терапія: інгібітори

Зограб'ян Рубен Овакимович
rubenz@mail.ru

кальциневрину, азатиоприн, глюкокортикостероїди. Деякі центри в доповнення до базової імуносупресії використовували антитимоцитарний глобулін, циклофосфамід. В ранньому післяопераційному періоді планові сеанси плазмаферезу як правило не проводили. Із запровадженням у 2001 році в клінічну практику мікофенолатів і анти-CD25 моноклональних антитіл (базиліксимаб, даклізумаб) покращились результати операцій: одно- та дворічне виживання трансплантатів склали 96% та 94%, відповідно. Грунтуючись на цих позитивних результатах ряд центрів трансплантації, в яких виконуються АВО-несумісні трансплантації нирки, вважають спленектомію невід'ємною частиною протоколу десенсибілізації [9].

На відміну від японських дослідників в США поширена думка про те, що необхідність симультанного виконання спленектомії та трансплантації є серйозною перешкодою до широкого поширення АВО-несумісної трансплантації як з боку пацієнтів, так і з боку медичного співтовариства. Застосування моноклональних анти-CD20 антитіл (ритуксимаб) здатне викликати так званий стан «транзитornoї біологічної спленектомії», це дозволяє в ранньому післяопераційному періоді уникнути втрати трансплантата, знизити ризик розвитку гострого гуморального відторгнення і в той же час не має віддалених побічних ефектів, які виникають після спленектомії. Одна з провідних північноамериканських клінік - Johns Hopkins University Hospital - запропонувала власний протокол проведення АВО- несумісних трансплантацій нирки від живого донора [7]. Для проведення передопераційної підготовки, індукційної та підтримувальної імуносупресивної терапії використовувалися наступні фармакологічні препарати і еферентні процедури: плазмаферез, людський ЦМВ-гіперімунний імуноглобулін в низьких дозах (100 мг/кг), ритуксимаб (анти-CD20 моноклональне антитіло), анти-CD25 моноклональні антитіла (даклізумаб), такролімус, мікофенолат і глюкокортикостероїди. За 10 днів до запланованої дати трансплантації починали сеанси плазмаферезу, заміщення плазми крові проводили 5% альбуміном або свіжозамороженою плазмою від донорів з АВ (IV) групою крові. Прийнятним для проведення трансплантації вважали титр анти-А/В антитіл 1:16 і менше. Якщо після п'яти сеансів плазмаферезу не вдавалося досягти цільового титру антитіл, трансплантацію відкладали і продовжували лікування плазмаферезом.

Особливістю європейського підходу до передопераційної десенсибілізації є широке застосування селективних методів видалення антигрупових антитіл з допомогою анти - А або анти - В імуноадсорбційних колонок. Як і в США, перевага віддається введенню ритуксимаба, а не виконанню спленектомії. Сироватковий імуноглобулін вводиться одноразово у високій дозі - 0,5 г/кг. Стокгольмська група під керівництвом G. Tyden уперше в Європі повідомила про успішну серію АВО-несумісних

трансплантацій нирки з використанням антигенспецифічної імуноадсорбції і ритуксимаба, без виконання спленектомії [10,11].

Більшість центрів трансплантації, в яких виконуються АВО-несумісні трансплантації нирки, повідомляють про хороші результати цих операцій і відзначають практичну відсутність достовірних відмінностей за такими параметрами як виживання пацієнтів і виживання трансплантатів при порівнянні з сумісними по групі крові трансплантаціями нирки від живого донора. Незважаючи на це, частота імунологічних ускладнень (гостре клітинне і гостре гуморальне відторгнення) при АВО-несумісних трансплантаціях дещо вища [5].

Відторгнення при АВО-несумісній трансплантації нирки розвивається по типу надгострого або швидко прогресуючого кризу та запускається в той момент, коли присутні в крові реципієнта анти-А або анти-В антитіла, зв'язуються відповідно з антигенами А або В, які експресовані на ендотеліальних клітинах трансплантата. Далі відбувається практично миттєва активація системи комплекменту, руйнування ендотеліальних клітин, викид прозапальних цитокінів, залучення нейтрофілів і тромбоцитів в ділянку пошкодження, тромбоз капілярів і більш великих судин трансплантата. Таким чином, протягом кількох годин припиняється ефективне кровопостачання трансплантата, що призводить до незворотньої втрати його функцій.

Однією з головних задач при проведенні АВО-несумісної трансплантації є передопераційне видалення анти-А/В антитіл до безпечного рівня та підтримання його протягом, принаймні, раннього післяопераційного періоду. Для вирішення цієї задачі застосовується цілий ряд методів, які можуть бути розділені за ступенем селективності на такі групи: не селективні – плазмаферез; полу-селективні – каскадний плазмаферез, імуноадсорбція з протеїном А та Іg-імуноадсорбція; селективні – специфічна анти-А/В імуноадсорбція.

У відділенні трансплантації нирки та гемодіалізу Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова 19 серпня 2014 року була виконана перша операція трансплантації нирки від АВО-несумісного донора (донор – батько с В(III) резус-позитивною групою крові, реципієнт – А(II) резус-позитивний син з термінальною хронічною нирковою недостатністю на ґрунті хронічного гломерулонефриту). Титр анти-А/В антитіл визначався за допомогою реакції сольової аглютинації та склав 1:32, результат крос-матча в лімфоцитотоксичному тесті (ЛГТ) був негативним. 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 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 почали проведення сеансів специфічної імуноадсорбції із застосуванням колонок «Адсопак В», всього проведено до операції 6 сеансів імуноадсорбції з введенням після кожного 100 мл 5%-ного розчину альбуміну та введенням внутрішньовенного імуноглобуліну в дозі 0,5 г на кг маси тіла після останнього сеансу. 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 АВО-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. 1).

Таблиця 1

Динаміка реакції імунної системи реципієнта

	CD3-, CD20+, HLA-DR+	Титр анти А/В антитіл	Результат ЛТТ	Креатинін	Сечовина
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	-	115,3	7,4
Через 12 місяців після операції	0,2	1:8	-	109,3	6,9

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, після року від проведеної операції, 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 пієлонефриту, який був успішно пролікований курсом антибіотикотерапії.

Наведене описання клінічного випадку свідчить про те, що в Україні існують умови для успішного виконання АВО-несумісної трансплантації нирки від живого родинного донора, яка може в певній мірі допомогти розв'язати проблему гострого дефіциту трупних донорських органів.

Основним недоліком АВО-несумісної трансплантації нирки від живого донора являється коштовність, яка суттєво перевищує таку при АВО-сумісній трансплантації у зв'язку з необхідністю додаткового придбання високоартісних медикаментів та витратних матеріалів (ритуксимаб, внутрішньовенний імуноглобулін, колонка для специ-

фічної анти-А/В імуноадсорбції), однак економічні переваги перед іншими методами замісної ниркової терапії, зокрема гемодіалізом, залишаються. Так, за даними закордонних авторів у довготривалій перспективі витрати на лікування пацієнтів за допомогою такої операції були на 15% менше, ніж на лікування гемодіалізом [4].

ЛІТЕРАТУРА:

1. А.І. Сушков., Шаршаткин А.В., О.В. Азаренкова. Преодоление барьера несовместимости по группе крови при трансплантации почки от родственного донора // Нефрология и диализ. – 2013, – Т 15, – №4 – С. 286-292
2. Alexandre G.P., Squifflet J.P., De Bruy re M., et al. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. Transplant Proc. – 1987. – V. 19. – № 6. – P. 4538-4542.
3. Hume D. M., Merrill J. P., Miller B. F., et al. Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases // J Clin Invest. – 1955. – V. 34. – № 2. – P. 327-382.
4. Schnitzler M., Machnicki G. ABO-incompatible living donor transplantation: is it economically “compatible”? // Transplantation. – 2006. – V. 82. – № 2. – P. 168-169.
5. Stel V. S., van de Luitgaarden M. W., Wanner C., et al. The 2008 ERA-EDTA Registry Annual Report // NDT Plus. – 2011. – V. 4. – № 1. – P. 1-13.

6. Starzl T. E., Marchioro T. L., Holmes J. H., et al. Renal Homografts in Patients with Major Donor-Recipient Blood Group Incompatibilities // Surgery. – 1964. – V. 55. – № 1. – P. 195-200.
 7. Sonnenday C. J., Warren D. S., Cooper M., et al. Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy // Am. J. Transplant. – 2004. – V. 4. – № 8. – P. 1315-1322.
 8. SYSTEM U. S. R. D. 2013 Annual Data Report, 2013.
 9. Takahashi K., Saito K., Takahara S., et al. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan // Am. J. Transplant. – 2004. – V. 4. – № 1. – P. 1089-1096.
 10. Tyden G., Kumlien G., Genberg H., et al. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab // Am. J. Transplant. – 2005. – V. 5. – № 1. – P. 145-148.
 11. Tyden G., Kumlien G., Genberg H., et al. The Stockholm experience with ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy // Xenotransplantation. – 2006. – V. 13. – № 2. – P. 105-107.
- Надійшла до редакції 28.09.2015
Прийнята до друку 20.11.2015

© Могильник А. І., 2015

УДК: 616.12–008.331.4–071–084–08

А. І. МОГИЛЬНИК

ІНТРАДІАЛІЗНА АРТЕРІАЛЬНА ГІПОТЕНЗІЯ: ПРИЧИНИ, МЕТОДИ ПРОФІЛАКТИКИ ТА СПОСОБИ КОРЕКЦІЇ

I. MOGILNIK

INTRADIALYSIS HYPOTENSION: CAUSES, METHODS OF PREVENTION AND WAYS OF CORRECTION

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

HSEEU “Ukrainian Medical Stomatological Academy”, Poltava.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, ускладнення, інтрадіалізна артеріальна гіпотензія, причини, профілактика, корекція.

Keywords: chronic kidney disease, hemodialysis, complications, intradialysis hypotension, causes, prevention, correction.

Резюме: В мире отмечается рост числа больных хронической болезнью почек. В Украине в 2013 году её распространённость составила 1026,3 на 100000 населения. Почечную заместительную терапию получали 7214 пациентов; из них методом гемодиализа – 74%, причем почти 90% пациентов трудоспособного возраста. Несмотря на постоянное совершенствование диализных технологий смертность среди пациентов диализной популяции существенно превышает эти показатели в общей популяции. В Украине смертность пациентов на гемодиализе за 2013 составила 8,2%, причиной смерти в 60,5% стали сердечно-сосудистые осложнения. В развитии этих осложнений важную роль играют возникающие в ходе сеансов гемодиализа эпизоды интрадиализной артериальной гипотензии, которая приводит к ишемии миокарда, увеличивает риск тромбоза сосудистого доступа, значительно снижает качество жизни больных, уменьшает продолжительность жизни и является фактором риска летального исхода. В работе приведены наиболее распространённые причины, методы профилактики и способы коррекции этого осложнения процедуры гемодиализа.

Summary: There is a marked increase in the number of patients with chronic kidney disease worldwide. In Ukraine in 2013 its prevalence was 1026,3 per 100000 population. 7214 patients in total have received a renal replacement therapy; 74% of them had hemodialysis. Statistically, almost 90% of patients on hemodialysis were of a working age. Despite the continuous improvement of the dialysis technologies, mortality among patients remains significantly higher than in general population. In Ukraine, the mortality rate for patients on hemodialysis in 2013 was 8,2%, where cardiovascular complications were the cause of death in 60,5%. Intradialysis episodes of hypotension can lead to myocardial ischemia and vascular thrombosis, which, in turn, are reducing the quality of life and life expectancy, and are significant risk factors for the death. The article describes most common causes, methods of prevention and ways of correction of the most known complications of hemodialysis.

Антон Могильник
antonmogilnik@gmail.com

У світі відмічається постійне зростання числа хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН). В Україні, за даними 2013 року, поширеність ХХН становила 1026,3, а захворюваність – 62,2 на 100000 населення. Ниркову замісну терапію (НЗТ) у 2013 році отримували 7214 пацієнтів; з них методом