

## ПЛАЗМАФЕРЕЗ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ У РЕЦИПИЕНТОВ С АНТИЛЕЙКОЦИТАРНЫМИ АНТИТЕЛАМИ

**Э. Салимов**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**М. Каабак**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**А. Рагимов**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**Н. Дашкова**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**А. Щербюк**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор  
<sup>1</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
<sup>2</sup>Российский научный центр хирургии  
им. акад. Б.В. Петровского, Москва  
**E-mail:** dc13@mail.ru

*Подтверждена высокая эффективность и относительная безопасность плазмафереза в комплексе подготовки пациентов с HLA-антителами к пересадке почки и их послеоперационном ведении.*

**Ключевые слова:** трансплантология, трансфузиология, плазмаферез, почка, трансплантация, антитела, HLA.

Важнейшей проблемой современной трансплантологии является дефицит донорских органов, в связи с чем решающее значение приобретают способы и методы лечения, позволяющие, с одной стороны, сделать трансплантацию доступной всем нуждающимся в ней пациентам, а с другой — максимально продлить жизнь пересаженного трансплантата.

Одним из ограничивающих факторов современной трансплантологии является гуморальный ответ реципиента на аллоантигены донора, представленные в трансплантате [1], что играет основную роль в развитии хронической дисфункции трансплантата и последующей его утрате. Наибольшее клиническое значение имеет иммунная реакция реципиента на антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA — Human Leucocyte Antigens) донора [2]. При этом ведущей причиной развития сверхострого и острого гуморального отторжения пересаженного органа являются предсуществующие в организме реципиента донорспецифические антитела к антигенам трансплантата, которые, взаимодействуя с антигенами сосудов трансплантата и формируя комплекс антиген—антитело через активацию комплемента, вызывают цепь иммуно-биохимических процессов, приводящих к развитию иммунного воспаления [3]. Последующее индуцирование механизмов гемокоагуляции и нарушение кровотока в трансплантате, связанное с отложением фибрина и образованием тромбов в сосудах, приводит к его гибели.

В середине прошлого века существовали 2 основные теории отторжения — клеточная и гуморальная. Сторонники гуморальной теории отторжения считали, что основными медиаторами иммуно-биохимических процессов являются антитела; сторонники клеточной теории видели в этой роли клетки иммунной системы [4]. Принципиальное различие теорий отторжения аллотрансплантата заключается в опреде-

лении повреждающего фактора: гуморальная теория утверждает, что антитела повреждают трансплантат, а клеточная — что прямое цитотоксическое действие оказывают Т-киллеры, NK-клетки [5]. Современная наука утверждает, что оба эти механизма могут быть вовлечены в процесс отторжения по отдельности или одновременно [6].

Антитела к HLA обнаруживаются более чем у 30% населения, что очевидно связано с предшествующей иммунизацией лейкоцитарными антигенами вследствие переливаний донорской крови, беременности или трансплантаций в анамнезе. Наличие анти-HLA-антител является плохим прогностическим признаком, поскольку эти антитела могут стать причиной острого или хронического отторжения трансплантата [7]. Анти-HLA-антитела подразделяются на донорспецифические и недонорспецифические — в зависимости от присутствия целевых антигенов в организме донора.

В 2005 г. Q. Zhang и соавт. [8] провели проспективное исследование 49 случаев трансплантации почки реципиентам с высоким иммунологическим риском, связанным с наличием в анамнезе предыдущих трансплантаций, многочисленных гемотрансфузий и пр. Для обнаружения анти-HLA-антител использовали твердофазные методики: иммуноферментный анализ (ELISA) и мультиплексную технологию Luminex Flow Specific Beads. У всех реципиентов был отрицательный результат предоперационного кросс-матча (стандартный тест перекрестной совместимости по комплементзависимой цитотоксичности). В посттрансплантационном периоде у 22,4% обследованных были обнаружены донорспецифические (у 5 пациентов — класса I, у 3 — II класса, у 3 — I и II класса) и у 38,8% — недонорспецифические анти-HLA-антитела; 10 из 11 пациентов (90,9%) с донорспецифическими анти-HLA-антителами перенесли в послеоперационном периоде острое клеточное и (или) гуморальное отторжение.

Долгое время наличие в сыворотке потенциального реципиента почки анти-HLA-антител являлось противопоказанием к проведению трансплантации. В настоящее время сенсibilизированным пациентам с предсуществующими антителами в большинстве случаев может быть проведена десенсibilизация и далее — успешная пересадка [9]. При подготовке пациентов с анти-HLA-антителами к трансплантации используются те же методы, что и для лечения острого гуморального отторжения. Как правило, это комплекс мер, в котором можно выделить 2 основные составляющие [10, 11]:

- элиминация антител физико-химическими методами (плазмаферез, сорбционные методики);
- иммуномодулирующая терапия, дополненная мероприятиями, направленными на деплецию В-клеток.

Для выведения и уменьшения титра антител выполняют сеансы плазмафереза и (или) внутривенное введение сывороточных иммуноглобулинов.

В качестве анти-В-клеточной терапии до последнего времени проводилась спленэктомия, сегодня гораздо чаще используется введение анти-CD-20 моноклональных антител (ритуксимаб) [12].

Для определения эффективности плазмафереза как основного экстракорпорального метода элиминации анти-HLA-антител на базе кафедры клинической трансфузиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского было проведено обследование реципиентов аллогенных почек в 2 группах (табл. 1):

- в исследуемую (основную) группу вошли 10 реципиентов почек с исходным положительным результатом кросс-матча в предоперационном периоде, которые после соответствующего лечения и десенсибилизации были прооперированы на базе РНЦХ с 2006 по 2014 г.;
- контрольную группу составили 30 реципиентов аллогенных почек с отрицательным результатом предоперационного кросс-матча, прооперированные в РНЦХ в 2013 г.

У пациентов массой тела до 40 кг применяли аппарат «Гемофеникс» с плазменным фильтром «Роса», использующий метод фильтрационного плазмафереза. Выбор аппарата «Гемофеникс» был связан с минимальным объемом экстракорпорального контура, что позволяло использовать его даже у детей первого года жизни.

Пациентам массой тела >40 кг плазмаферез проводили на аппаратах фирмы Naemonetics (США) PCS-2 и MCS. Удаляли 500–4800 мл плазмы за 1 процедуру (не менее 100% объема циркулирующей плазмы – ОЦП) со скоростью 400–1200 мл/ч. В качестве сосудистого доступа использовали артериовенозную фистулу или катетер в подключичной вене.

Удаляемый объем плазмы рассчитывали в соответствии с должным объемом циркулирующей крови (ОЦК), определяемым по таблице Мооге, и гематокриту (Ht) венозной крови на момент начала процедуры:

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

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

Комплексные УЗИ трансплантатов выполняли на диагностических аппаратах Acuson 128 X/P 10 M (США), SSD-5500 Aloka (Япония) и Logiq 700 MR (GE Medical Systems, США) с использованием абдоминальных конвексных и линейных датчиков частотой сканирования 3,5–6,0 и 5–10 МГц. УЗИ проводили с использованием основных стандартных режимов сканирования: 1) серошкальное сканирование, 2) цветное доплеровское картирование скорости и энергии кровотока, 3) спектральное доплеровское исследование.

Для оценки эффективности плазмафереза в контрольной и основной группах сравнивали первичную функцию трансплантата, а также такие отдаленные результаты, как 2-летняя выживаемость трансплантата и реципиента, количество перенесенных отторжений и инфекционных осложнений, частота послеоперационных сеансов гемодиализа.

Было установлено, что такие показатели первичной функции трансплантата, как послеоперационная концентрация натрия и калия в крови и моче пациентов 2 групп в целом совпадают (табл. 2).

В то же время уровень креатинина и мочевины в основной группе были выше в моче и ниже – в крови, что говорит о лучшей фильтрационной функции трансплантата, чем в контроле. Это вывод подтверждает расчет фильтрации по эндогенному креатинину и клиренса креатинина по Шварцу в раннем послеоперационном периоде (табл. 3).

Диурез в раннем послеоперационном периоде (общий объем и минутный диурез в первые послеоперационные сутки) в исследуемой группе также был выше, чем в контрольной (табл. 4).

В то же время на основании показателей раннего послеоперационного периода (протеинурия и УЗИ междолевых артерий трансплантата) можно сделать вывод, что присутствие антилейкоцитарных антител сказывается на первичной функции трансплантата. Так, протеинурия в основной группе была в среднем 1721 мг/сут, а в контрольной – более чем в 2 раза меньше (820 мг/сут). Средняя скорость кровотока (ССК) в междолевой артерии трансплантата в контрольной группе также была выше, чем в основной (табл. 5).

Анализ отдаленных результатов трансплантации почки показал, что количество перенесенных инфекционных осложнений в основной группе составило в среднем 13,7 на 1 человека, в контрольной – 8,3, что, очевидно, связано с более выраженной иммуносупрессивной терапией у пациентов с антилейкоцитарными антителами. Частота случаев острого отторжения в обеих группах была практически одинаковой:

Сравнительные характеристики реципиентов 2 групп

Таблица 1

Параметр	Основная группа	Контрольная группа
Число пациентов	10	30
Возраст, годы	17,12	19,6
Пол, м/ж	6/4	17/13
Трансплантация родственная/трупная	7/3	14/16
HLA-несовпадения (A-B-Dr)	3,1	3,5
Срок консервации, ч (M±m)	18,30±1,53	16,7±1,1
Повторные пересадки, n (%)	6 (60)	6 (20)

Послеоперационная концентрация Na, K, креатинина и мочевины

Таблица 2

Группа	Натрий		Калий		Креатинин		Мочевина	
	ммоль/л				мг/%			
	кровь	моча	кровь	моча	кровь	моча	кровь	моча
Основная	136	106	4,8	21,6	2,8	43	75	882
Контрольная	138	119	4,6	19,3	4,7	26	78	430

Таблица 3

**Фильтрационная функция трансплантата в раннем послеоперационном периоде**

Группа	Фильтрация по эндогенному креатинину, мл/мин	Клиренс креатинина по Шварцу, мл/мин
Основная	48,4	65,8
Контрольная	25,7	45,9

Таблица 4

**Послеоперационный диурез**

Группа	Диурез в 1-е сутки после операции, мл	
	общий	минутный
Основная	4758	4,73
Контрольная	3772	3,35

Таблица 5

**Результаты УЗИ междолевой артерии трансплантата в 1-е сутки после операции**

Группа	ССК, м/с		Резистивный индекс
	в систолу	в диастолу	
Основная	0,18	0,06	0,63
Контрольная	0,3	0,11	0,65

Таблица 6

**2-летняя выживаемость трансплантата и реципиентов, %**

Группа	Трансплантат	Реципиенты
Основная	80	90
Контрольная	90	100

0,50 в основной и 0,55 – в контрольной группе. Некоторое снижение показателя в основной группе связано также с усилением иммуносупрессии.

Результаты 2-летней выживаемости трансплантата и реципиента в 2 группах были сопоставимыми (табл. 6).

При этом в основной группе на 1 реципиента пришлось за 2 года в среднем 1,4 процедуры гемодиализа, а в контрольной – 1,2.

Таким образом, использование плазмафереза в до- и послеоперационном периоде у пациентов с антилейкоцитарными антителами снижает аутоиммунное повреждение трансплантата, что проявляется в сохраненной первичной функции и улучшении фильтрационной способности трансплантата.

**Литература**

1. Хубутия М.Ш., Боровкова Н.В., Доронина Н.В. и др. HLA-антитела и их значение при трансплантации почки // Трансплантология. – 2010; 3–4: 32–6.
2. Ильинский И.М. и др. Патоморфология трансплантированных органов. Трансплантология. Руководство для врачей. Под ред. В.И. Шумакова / М., 2006; с. 472–538.
3. Rebellato L. et al. Clinical and anti-HLA antibody profile of nine renal transplant recipients with failed grafts: donor specific and non-donor-specific antibody development // Clin. Transplant. – 2006; 241–54.
4. Сушков А.И., Абрамов В.Ю., Мойсюк Я.Г. Роль предсуществующих и *de novo* антидонорских антител при трансплантации почки // Вест. транспантол. и искусственных органов. – 2011; XIII (1): 84–91.
5. Terasaki P. Humoral theory of transplantation // Am. J. Transplant. – 2003; 3 (6): 665–73.
6. Зарецкая Ю.М. Роль большого комплекса гистосовместимости в выживаемости аллогенного трансплантата. Клиническая иммуногенетика / М.: Медицина, 1983; с. 108–25.
7. Terasaki P., Ozawa M. Predicting Kidney Graft Failure by HLA Antibodies: A Prospective Trial // Am. J. Transplant. – 2004; 4 (3): 438–43.
8. Zhang. Q. et al. Development of posttransplantation donor HLA antibodies is associated with acute humoral rejection and early graft dysfunction // Transplantation. – 2005; 79 (5): 591–8.
9. Bartel G. et al. Peritransplantation immunoadsorption for positive crossmatch deceased donor kidney transplantation // Am. J. Transplant. – 2010; 10 (9): 2033–42.
10. Hardinger K., Alford K., Murillo D. Bortezomib for acute humoral rejection in two repeat transplant recipients // Clin. Transplant. – 2009; 479–83.
11. Yuan X. et al. Kidney transplant in highly sensitized patients after desensitization with plasmapheresis and low-dose intravenous immunoglobulin // Exp. Clin. Transplant. – 2010; 8 (2): 130–5.
12. Nishikawa K., Terasaki P. Annual trends and triple therapy – 1991–2000 // Clin. Transplant. – 2001; 247–69.

**PLASMAPHERESIS DURING KIDNEY TRANSPLANTATION IN RECIPIENTS WITH ANTI-LEUKOCYTE ANTIBODIES**

*E. Salimov<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; Professor M. Kaabak<sup>2</sup>, MD; Professor A. Ragimov<sup>1</sup>, MD; Professor N. Dashkova<sup>1</sup>, MD; Professor A. Shcherbuk<sup>1</sup>, MD*  
<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
<sup>2</sup>Acad. B.V. Petrovsky Russian Surgery Research Center, Moscow

*The paper provides evidence for the high efficiency and relative safety of plasmapheresis in the complex of preparation in patients with anti-HLA antibodies for kidney transplantation and their postoperative management.*

**Key words:** transplantology, transfusiology, plasmapheresis, kidney, transplantation, antibodies, HLA.