

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ  
И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»

---

**На правах рукописи**

**ЦИРУЛЬНИКОВА Ирина Евгеньевна**

**ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ ДЕТЯМ  
ОТ АВО-НЕСОВМЕСТИМЫХ ДОНОРОВ**

**14.01.24 - Трансплантология и искусственные органы**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

**на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор О.П. Шевченко**

**Москва - 2014**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ .....	7
ГЛАВА 1. АВО-НЕСОВМЕСТИМАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ	
У ДЕТЕЙ: АНАЛИЗ МИРОВОГО ОПЫТА (обзор литературы) .....	14
1.1. АВО-несовместимая трансплантация печени: история вопроса.....	14
1.2. Совершенствование методов преодоления АВО-барьера.....	16
1.3. Мировой опыт успешной АВО-несовместимой трансплантации печени у взрослых реципиентов. Варианты протоколов ведения.....	19
1.4. Мировой опыт проведения АВО-несовместимой трансплантации печени у детей .....	23
1.5. Биомаркеры как индикаторы взаимоотношений организма реципиента и трансплантата в условиях АВО-несовместимой трансплантации печени.....	32
1.5.1. Неоптерин.....	34
1.5.2. Растворимая форма CD30 (sCD30).....	35
1.5.3. Растворимая форма лиганда CD40 (sCD40L).....	36
1.5.4. Трансформирующий фактор роста $\beta$ (TGF- $\beta$ ).....	37
1.5.5. Инсулиноподобный фактор роста-1.....	39
1.5.6. Антитела против антигенов системы HLA.....	40
1.6. Заключение.. ..	42
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	45
2.1. Общая характеристика реципиентов, включенных в исследование.....	45
2.2. Обследование перед трансплантацией.....	47
2.3. Характеристика доноров левого латерального сектора печени.....	48
2.4. Обследование потенциальных доноров левого латерального сектора печени перед трансплантацией.....	49
2.5. Предоперационная подготовка реципиентов.....	51
2.6. Послеоперационное ведение реципиентов.. ..	52

2.7. Группа АВО-несовместимых трансплантаций (АВОн).....	56
2.7.1. Общая характеристика группы АВОн .....	56
2.7.2. Предоперационное обследование пациентов из группы АВОн.....	57
2.7.3. Особенности предоперационной подготовки реципиентов группы АВОн.....	59
2.7.4. Особенности послеоперационного ведения реципиентов группы АВОн.....	61
2.8. Группа АВО-идентичных и АВО-совместимых трансплантаций (АВОс)..	62
2.8.1. Общая характеристика группы АВОс.....	62
2.8.2. Предоперационное обследование пациентов группы АВОс .....	64
2.8.3. Особенности предоперационной подготовки реципиентов группы АВОс.....	65
2.9. Исследование концентрации биомаркеров и факторов роста.....	65
2.10. Статистическая обработка результатов исследования.....	67
<b>ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ</b>	
<b>ДЕТЯМ ОТ РОДСТВЕННОГО ДОНОРА, СОВМЕСТИМОГО</b>	
<b>И НЕ СОВМЕСТИМОГО ПО ГРУППЕ КРОВИ.....</b>	
	<b>69</b>
3.1. Результаты трансплантации печени у пациентов группы АВОн.....	69
3.2. Реципиенты группы АВОн: особенности ведения послеоперационного периода, иммуносупрессивная терапия.....	75
3.3. Результаты трансплантации печени у пациентов группы АВОс.....	86
3.4. Реципиенты группы АВОс: особенности ведения послеоперационного периода, иммуносупрессивная терапия.....	91
3.5. Отдаленные результаты.....	94
<b>ГЛАВА 4. ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ БИОМАРКЕРОВ АКТИВАЦИИ</b>	
<b>ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ФАКТОРОВ РОСТА</b>	
<b>ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ДЕТЯМ ОТ РОДСТВЕННОГО ДОНОРА,</b>	
<b>СОВМЕСТИМОГО И НЕ СОВМЕСТИМОГО ПО ГРУППЕ КРОВИ.....</b>	
	<b>96</b>
4.1. Сравнительный анализ динамики факторов роста при трансплантации печени детям от родственного донора, совместимого и не совместимого	

по группе крови. ....	97
4.1.1. Динамика содержания инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1)..	97
4.1.2. Динамика трансформирующего фактора роста (TGF-β).....	100
4.2. Динамика содержания биомаркеров активации иммунной системы при трансплантации печени детям от родственного донора, совместимого и не совместимого по группе крови. ....	102
4.2.1. Динамика содержания биомаркера активации макрофагов неоптерина.....	102
4.2.2. Динамика содержания биомаркера активации Тх2-лимфоцитов sCD30.....	106
4.2.3. Динамика содержания sCD40L - биомаркера системы костимуляции Т-клеток (CD40/CD40L).....	109
4.3. Анализ содержания антител против антигенов системы HLA.....	116
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	119
ВЫВОДЫ .....	132
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	134
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	138

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека  
ВРВП – варикозное расширение вен пищевода  
ВЭБ – водно-электролитный баланс  
ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза  
ГКС – глюкокортикостероиды  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1  
КЩС – кислотно-щелочное состояние  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция  
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии  
ПТИ – протромбиновый индекс  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
СЗП – свежезамороженная плазма  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СРБ – С-реактивный белок  
ТП – трансплантация печени  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХПН – хроническая почечная недостаточность  
ЦВК – центральный венозный катетер  
ЦМВ – цитомегаловирус  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЩФ – щелочная фосфатаза  
ЭГДС – эзофаго астродуоденоскопия  
ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота  
ЭКГ – электрокардиография  
Эхо-КГ – эхокардиографическое исследование  
анти-НLA – антитела против антигенов системы НLA  
HBV – вирус гепатита В  
HCV – вирус гепатита С  
НLA – лейкоцитарный антиген человека  
IFN- $\gamma$  – интерферон- $\gamma$   
IgG – иммуноглобулин G  
IL-2 – интерлейкин-2

IL-10 – интерлейкин-10

MARS – молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система

sCD30 – растворимая форма CD30

sCD40L – растворимая форма лиганда CD40

TGF- $\beta$  – трансформирующий фактор роста  $\beta$

## **ВВЕДЕНИЕ**

Проблема трансплантации печени детям раннего возраста традиционно решается использованием левого латерального сектора печени взрослого донора. Чаще всего имеет место прижизненное родственное донорство при наличии совместимости по системе АВО.

В условиях нарастания печеночной недостаточности, при наличии императивных показаний к трансплантации у детей при отсутствии АВО-идетичных или АВО-совместимых потенциальных доноров использование АВО-несовместимых доноров становится единственно возможным вариантом спасения жизни.

Исторически считается, что трансплантация органов от донора, не совместимого по группе крови, приводит к более низкой выживаемости трансплантатов и реципиентов из-за значительного увеличения частоты развития отторжения, а также сосудистых и других осложнений. Принципиальным преимуществом трансплантации печени от живого донора является возможность предоперационной подготовки реципиента с целью снижения титра группоспецифических антител перед операцией, предотвращения повышения их титра в послеоперационном периоде и снижения риска острого гуморального отторжения. Отсутствие группоспецифических антител у реципиента во время и после АВО-несовместимой трансплантации имеет большое значение для ближайших и отдаленных результатов, так как является условием предотвращения гуморального отторжения, как сверхострого, так и хронического. Для снижения титров анти-А/В антител проводились попытки применения внутривенной инфузии специфических растворимых антигенов группы крови донора (Yandza и соавт.) [145]. Более широкое применение получили экстракорпоральные методы элиминации группоспецифических антител – плазмаферез и иммуноадсорбция [56, 64, 86].

Начиная с 1990-х годов, совершенствование протоколов ведения АВО-

несовместимых реципиентов печени, оптимизация иммуносупрессивной терапии и применение плазмафереза и иммуноадсорбции позволили существенно улучшить результаты трансплантаций печени [64, 66, 81, 129]. К началу 2000-х годов появились сведения о наибольшей безопасности проведения АВО-несовместимой трансплантации печени именно у детей, особенно первого года жизни [42, 99, 106].

В настоящее время проводятся исследования состояния иммунной, свертывающей, эндокринной и других важнейших систем поддержания гомеостаза реципиентов в условиях АВО-несовместимой трансплантации печени, однако опубликованные данные немногочисленны и противоречивы.

В Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФНЦТИО им. ак. В.И.Шумакова) накоплен уникальный для мировой практики опыт успешных трансплантаций печени детям, в т.ч. от живого родственного донора, не совместимого по группе крови.

#### **Цель исследования:**

Обосновать целесообразность, эффективность и безопасность трансплантации печени детям от АВО-несовместимых доноров при невозможности получения АВО-идентичного или АВО-совместимого трансплантата.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить непосредственные и отдаленные результаты АВО-несовместимой трансплантации печени у детей раннего возраста.
2. На основании анализа данных дооперационного обследования и течения послеоперационного периода разработать критерии готовности потенциальных реципиентов АВО-несовместимых трансплантатов печени к



- трансплантации.
3. Разработать протокол предоперационной подготовки потенциальных реципиентов АВО-несовместимых трансплантатов печени.
  4. Провести сравнительный анализ динамики биомаркеров иммунной системы, факторов роста, титров антилейкоцитарных антител у детей при АВО-несовместимой и АВО-совместимой трансплантации печени.
  5. Разработать протокол послеоперационного динамического наблюдения и лечения реципиентов АВО-несовместимых трансплантатов печени, направленный на минимизацию риска развития отторжения и других причин дисфункции трансплантата.

### **Научная новизна исследования**

Впервые на основании изучения клинических и лабораторных данных, анализа ближайших и отдаленных результатов трансплантации, а также исследования динамики концентрации биомаркеров иммунной системы, факторов роста, антилейкоцитарных антител доказана эффективность и целесообразность использования АВО-несовместимых трансплантатов печени у детей при отсутствии потенциальных АВО-идентичных и АВО-совместимых доноров.

Принципы предтрансплантационной подготовки реципиентов, протоколы обследования, критерии готовности реципиентов и доноров к АВО-несовместимой трансплантации сформулированы впервые и не имеют аналогов в мировой практике. Впервые выработаны и апробированы схемы ведения и лечения пациентов раннего возраста после АВО-несовместимой трансплантации печени, учитывающие наличие и динамику группоспецифических антител, риск инфекционных осложнений.

Разработан оригинальный способ определения титров группоспецифических антител в крови пациентов.

Новыми являются данные о динамике биомаркеров активации

макрофагов (неоптерин), Тх2-лимфоцитов и В-клеток (sCD30), костимуляции Т-клеток (sCD40L) при трансплантации печени детям раннего возраста и об отсутствии достоверных различий в концентрации этих показателей при АВО-совместимой и АВО-несовместимой трансплантации.

Впервые охарактеризованы динамика уровней факторов роста ИФР-1 и TGF- $\beta$ , частота встречаемости антилейкоцитарных антител при трансплантации печени детям и доказано отсутствие достоверных различий этих показателей при АВО-совместимой и несовместимой трансплантации.

### **Практическая значимость исследования**

Практическое значение имеют разработанная в ходе исследования и обоснованная концепция целесообразности АВО-несовместимой трансплантации печени детям с терминальными стадиями заболеваний печени при невозможности получения АВО-совместимого трансплантата; разработанные алгоритмы до- и послеоперационного обследования и лечения АВО-несовместимых реципиентов печени – детей раннего возраста.

Результатом исследования являются рекомендации по пред- и послеоперационному ведению детей-реципиентов при трансплантации печени от АВО-несовместимых доноров. Рекомендации имеют практическую значимость для врачей-педиатров и врачей-трансплантологов, принимающих участие в проведении родственной трансплантации печени в педиатрической практике.

Практическое значение имеет разработанный в ходе выполнения исследования метод определения титров группоспецифических антител в крови пациентов, который может быть использован в учреждениях практического здравоохранения.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Трансплантация печени от АВО-несовместимого донора является безопасным и эффективным методом лечения терминальных стадий цирроза у детей раннего возраста при невозможности получения трансплантата от донора, совместимого по группе крови. Ближайшие и отдаленные результаты (выживаемость реципиента и трансплантата, частота осложнений иммунного и неиммунного генеза) при АВО-несовместимой трансплантации не уступают таковым при АВО-совместимой трансплантации.
2. Выполнение АВО-несовместимой трансплантации печени у детей раннего возраста не требует усиления фоновой иммуносупрессивной терапии по сравнению с таковой у реципиентов АВО-совместимых трансплантатов при условии регулярного исследования уровня группоспецифических антител как до, так и после трансплантации, и поддержания титра последних в пределах безопасных значений (естественных антигрупповых антител – не более 1:8, иммунных – не более 1:4). В случае выявления повышенных титров группоспецифических антител показано проведение мероприятий, направленных на их снижение: трансфузии свежезамороженной плазмы группы АВ(IV), плазмаферез, инфузия ритуксимаба и сочетания указанных методик.
3. Величина и динамика концентрации биомаркеров риска осложнений иммунной природы (sCD30, sCD40L, неоптерина) и фиброза (TGF- $\beta$ ) достоверно не различаются у детей после АВО-совместимой и АВО-несовместимой трансплантации печени, что является дополнительным подтверждением безопасности последней. Отсутствие различий в динамике ИФР-1, отражающей восстановление молекулярных механизмов гормональной регуляции роста, указывает на эффективность АВО-несовместимой, как и АВО-совместимой трансплантации печени.

## **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практическую работу: отделения хирургического №2 (абдоминальной хирургии и трансплантации) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, клинико-диагностической лаборатории ГУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», отделения урологического ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» г. Уфы; а также в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

## **Личный вклад автора**

Автор принимала непосредственное участие в планировании, постановке задач и выполнении всех этапов исследования. Разработку диагностического алгоритма, обследование и ведение детей до и после трансплантации автор осуществляла самостоятельно. Самостоятельно выполнила обработку и статистический анализ результатов исследования.

## **Апробация работы**

Апробация работы состоялась 30 июня 2014 года на конференции научных и клинических подразделений ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на VI Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 2012 г.), Всероссийском симпозиуме молодых учёных «Современные проблемы хирургии и хирургической онкологии» (Москва, 2012 г.), конгрессе международной педиатрической трансплантологической ассоциации (International Pediatric Transplant

Association) в Варшаве (2013 г.), конгрессе европейского трансплантологического общества (European Society for Organ Transplantation) в Вене (2013 г.), научно-практической конференции «Инновации в современном федеральном мультидисциплинарном центре» (Санкт-Петербург, 2013 г.), VII Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 2014 г.), конгрессе международного общества трансплантации печени (2014 Joint International Congress of ILTS, ELITA & LICAGE) в Лондоне (2014 г.).

### **Публикации**

По материалам исследования опубликованы 33 научные работы, из них 11 статей в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, 8 работ в зарубежной печати, 2 главы в книгах, получен патент на изобретение.

### **Объем и структура работы**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных и методов исследования, двух глав собственных исследований, обсуждения, семи выводов, практических рекомендаций и указателя используемой литературы, включающего 21 отечественный и 124 зарубежных источников. Работа изложена на 147 страницах машинописного текста, иллюстрирована 21 таблицей и 25 рисунками.

## **Глава 1. АВО-НЕСОВМЕСТИМАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ: АНАЛИЗ МИРОВОГО ОПЫТА (обзор литературы)**

В условиях значительного дефицита донорских органов трансплантация печени от живого родственного донора зачастую является единственно возможным методом лечения детей с необратимыми заболеваниями печени. Потенциальный родственный донор фрагмента печени должен отвечать ряду требований, среди которых одним из ведущих на протяжении многих лет являлась совместимость по системе АВО. Трансплантация от донора, не совместимого по группе крови, исторически приводила к более низкой выживаемости трансплантатов и реципиентов из-за значительного увеличения частоты развития отторжения, а также сосудистых и билиарных осложнений.

### **1.1. АВО-несовместимая трансплантация печени: история вопроса**

По данным исследований 1960-х гг., трансплантация солидных органов, особенно почек, от АВО-несовместимого донора связана с высоким риском сверхострого отторжения и низкой выживаемостью трансплантата [35, 122, 123, 124]. АВО-несовместимая трансплантация печени проводилась исключительно в случае экстренной необходимости при отсутствии совместимого органа. Однако, в первых же сообщениях о трансплантации печени от донора, не совместимого с реципиентом по группе крови, было показано неожиданно большее количество успешных случаев по сравнению с трансплантацией других солидных органов; предполагалось, что это связано с меньшей подверженностью печени сверхострому отторжению [40, 59, 61]. Результаты АВО-несовместимых трансплантаций печени от трупного донора разочаровывали: отмечался высокий риск тяжелого гуморального и клеточного отторжения трансплантата, сосудистых тромбозов и билиарных осложнений. У пациентов часто развивались ишемические холангиты, ведущие к формированию абсцессов печени и потере трансплантата [40, 49, 61]. Высокая частота подобных тяжелых билиарных осложнений объяснялась тем, что

клетки желчных протоков могут экспрессировать АВО-антигены и служить мишенью для антитело-опосредованного повреждения [67]. Несколько реже выявлялись признаки сверхострого отторжения (острый перипортальный отек). Сверхострое отторжение, как правило, развивается в течение первой недели после трансплантации как следствие тяжелых иммунологических реакций и ведет к массивным некрозам гепатоцитов и гибели трансплантата [63, 65].

По данным клиники Mayo (Миннесота, США), 1993 г., также показано значительно увеличение числа билиарных осложнений при АВО-несовместимой трансплантации печени (82% против 6% в случае АВО-совместимой трансплантации). Проводилось иммунопероксидазное окрашивание биоптатов печени для выявления АВО-антигенов, экспрессированных на клетках эндотелия желчных протоков и сосудов, и было установлено, что донорские АВО-антигены могут экспрессироваться на поверхности вышеуказанных клеток до 150 дней после трансплантации, что обуславливает высокий риск осложнений. Тромбоз печеночной артерии развился в 24% наблюдений при АВО-несовместимой трансплантации, тогда как в группе АВО-совместимых пар таких случаев не было. Кроме того, частота клеточного отторжения была выше (65% против 28% в контрольной группе), а выживаемость трансплантата в течение первого года – ниже (44% против 78% в контрольной группе) [107].

A.G. Sheil и соавт. проанализировали опыт трансплантации печени в Австралии в 1985-1990 гг. В течение указанного периода было выполнено 90 трансплантаций печени 100 реципиентам (21% - дети). Выживание реципиентов в течение первого года составило 73%. У 8 больных, которым была выполнена трансплантация по поводу фульминантной печеночной недостаточности, имело место 100% выживание. Среди этих 8 пациентов трое получили АВО-несовместимый трансплантат, из них двоим впоследствии потребовалась ретрансплантация. Авторы заключают, что в случае экстренной необходимости АВО-несовместимая трансплантация печени может быть выполнена по жизненным показаниям, хотя впоследствии высок риск потребности в

проведении АВО-совместимой ретрансплантации [112]. Схожие результаты представлены и бельгийскими специалистами (клиника Saint-Luc, Брюссель) при анализе 70 трансплантаций печени (из них 16 АВО-несовместимых), выполненных по экстренным показаниям в 1984-1989 гг. Так, в АВО-несовместимой группе выживание пациентов в течение первого года составило 43%, а частота ретрансплантаций – 36% [104].

## **1.2. Совершенствование методов преодоления АВО-барьера**

До начала 1990-х гг. АВО-несовместимая трансплантация печени рассматривалась лишь как «метод отчаяния», временная мера продления жизни в безвыходных ситуациях, «мост» к АВО-совместимой трансплантации. Неприемлемо низкое выживание АВО-несовместимых трансплантатов требовало разработки новых терапевтических стратегий. В 1990-х гг. началась активная разработка этого направления, преимущественно в азиатских странах, в связи с невозможностью посмертного донорства и частым отсутствием совместимого по группе крови живого родственного донора [86]. Принципиальным преимуществом трансплантации печени от живого донора является возможность предоперационной подготовки реципиента с целью снижения титра группоспецифических антител перед операцией, предотвращения повышения их титра в послеоперационном периоде и снижения риска острого гуморального отторжения. Так, Yandza с соавт. (1995 г.) на основании собственного опыта АВО-несовместимых трансплантаций печени у детей показали, что отсутствие группоспецифических антител у реципиента во время и после АВО-несовместимой трансплантации имеет большое значение для ближайших и отдаленных результатов, так как является условием предотвращения гуморального отторжения. В данном исследовании для снижения титров анти-А/В антител авторы применяли внутривенную инфузию специфических растворимых антигенов группы крови донора [145].

Параллельно разрабатывались различные методики элиминации группоспецифических антител, в том числе: плазмаферез и иммуноадсорбция



[56, 64, 66, 81, 86, 92, 115, 120, 129], спленэктомия [115, 120, 139], модификации иммуносупрессивной терапии [47, 66] и другие способы. Применялось внутривенное введение метилпреднизолона, простагландина E, антикоагулянтов (через печеночную артерию или воротную вену) [82, 120, 115, 132, 139]. Обнадёживающие результаты среди взрослых пациентов были получены Nanto с соавторами (Цинциннати, США) [64], которые сообщили о 14 трансплантациях части печени от АВО-несовместимых живых доноров, ни одна из которых не осложнилась иммунологическим повреждением трансплантата. При этом ведение реципиентов включало плазмаферез до и после трансплантации с полным замещением всего объема плазмы, спленэктомию и четырехкомпонентную иммуносупрессию. Целевыми значениями титров термолabileльных и термостабильных антигрупповых антител в данном центре считали 1:8 или менее, однако в экстренных случаях трансплантация выполнялась и при более высоких значениях. Авторы отмечают значимое влияние спленэктомии на снижение выработки группоспецифических антител в послеоперационном периоде.

Интересно, что, по данным U. Skogsberg с соавт. (Швеция), трансплантация печени реципиентам 0(I) группы крови от доноров с группой крови A<sub>2</sub>(II) является более безопасной и сопряжена с меньшей частотой отторжения по сравнению с другими вариантами АВО-несовместимых трансплантаций поскольку динамика титров анти-A антител не играет существенной роли в течении послеоперационного периода [117]. Описано 10 наблюдений, со 100% выживанием пациентов и 80% выживанием трансплантатов. Аналогичные данные приводят и Kluger с соавт. на основании анализа национального трансплантологического регистра США [85].

Конец 1990-х – начало 2000-х гг. можно назвать началом «новой эры» в АВО-несовместимой трансплантации, что было обусловлено введением в протоколы ведения АВО-несовместимых реципиентов нового препарата – ритуксимаба. Ритуксимаб представляет собой препарат химерных моноклональных мышиных антител, которые специфически связываются с

трансмембранным антигеном CD20. Этот антиген расположен на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах, но отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, про-В-клетках, здоровых плазматических клетках и здоровых клетках других тканей. Молекулы ритуксимаба связываются с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициируют иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток (комплемент-зависимую цитотоксичность и антитело-зависимую клеточную цитотоксичность), что приводит к состоянию так называемой «транзиторной биологической спленэктомии». Свойство ритуксимаба избирательно снижать содержание В-лимфоцитов в крови позволяет использовать этот препарат в качестве одного из дополнительных компонентов иммуносупрессии при АВО-несовместимой трансплантации. В связи с появлением в арсенале трансплантологов ритуксимаба хирургическая спленэктомия при АВО-несовместимой трансплантации стала применяться все реже, учитывая ее травматичность и побочные эффекты (тромбоцитоз, эритроцитоз, лейкоцитоз, как следствие – изменение реологических свойств крови, повышенный риск тромботических осложнений) [73, 82, 86, 119]. По данным исследования Raut et al. (2006-2012 гг.), проведение спленэктомии не приносит никаких дополнительных положительных иммунологических эффектов АВО-несовместимым реципиентам печени, получавшим ритуксимаб и плазмаферез (сравнение групп ритуксимаб + плазмаферез + спленэктомия и ритуксимаб + плазмаферез не выявило существенных различий результатов) [103]. Локальная внутривенная инфузионная терапия также не получила широкого распространения в современной мировой практике [73, 119].

Имеется множество публикаций [напр., 2, 4, 30, 82, 83, 119, 128, 131, 138], показывающих существенное улучшение результатов АВО-несовместимой трансплантации печени с момента введения в протокол иммуносупрессивной терапии профилактики отторжения ритуксимабом (с 1998-2003 г., по данным разных центров) в сочетании с элиминацией группоспецифических антител при помощи экстракорпоральных методов детоксикации (плазмаферез, иммуноадсорбция). Данную методику предоперационной подготовки

реципиентов в сочетании с 3- или 4-компонентной иммуносупрессивной терапией в послеоперационном периоде можно назвать современным протоколом ведения АВО-несовместимых реципиентов печени в большинстве центров всего мира. Некоторые клиники также включают в протокол инфузии внутривенного иммуноглобулина [30, 73, 131].

Необходимо отметить, что аналогичные способы преодоления барьера групповой несовместимости применяются и при трансплантации почки. К настоящему времени в отечественной [6, 9, 11-15, 76, 77] и мировой [22, 24, 27, 97, 114, 121, 127, 136, 137] практике накоплен солидный опыт успешной АВО-несовместимой трансплантации почки, однако проведение последней, как правило, влечет за собой необходимость более агрессивной иммуносупрессивной терапии. Большинство протоколов включают, помимо стандартной комплексной иммуносупрессии, экстракорпоральные методы детоксикации, инфузии ритуксимаба, иммуноглобулина, различные варианты индукционной терапии. Целевые титры группоспецифических антител при АВО-несовместимой трансплантации почки в большинстве центров составляют 1:8 или менее [6, 9, 11, 13, 27], однако некоторые специалисты считают, к примеру, допустимым значения 1:16 [121] или 1:32 [114].

### **1.3. Мировой опыт успешной АВО-несовместимой трансплантации печени у взрослых реципиентов. Варианты протоколов ведения**

Имеется ряд публикаций, описывающих серии успешных трансплантаций печени взрослым пациентам от АВО-несовместимого донора. В различных центрах варьируются протоколы предоперационной подготовки и послеоперационного ведения реципиентов, тактика в отношении группоспецифических антител.

Так, Fang с соавторами (2000 г.) описывают случай 59-летней женщины, перенесшей АВО-несовместимую пересадку печени; в послеоперационном периоде пациентка получала такролимус, микофенолата мофетил, антиtimoцитарный глобулин, стероиды и простагландин E1, а также

ежедневные сеансы плазмафереза в течение 9 дней [47].

A.D. Goralcyk с соавт. (Германия, 2009 г.) представили опыт трех АВО-несовместимых родственных трансплантаций печени взрослым реципиентам, выполненных с 2001 по 2007 г. Во всех случаях как в пред-, так и в послеоперационном периоде применялся плазмаферез с целью снижения титра группоспецифических антител до 1:16 или ниже. Иммуносупрессия была представлена такролимусом (два пациента начали прием за 3 дня до трансплантации, третий – на 4-й день после трансплантации в связи с нарушением функции почек), стероидами, микофенолата мофетиллом или сиролимусом, а также проводилась индукционная терапия (даклизумаб или антитимоцитарный глобулин). Двум пациентам была выполнена спленэктомия. У одного из пациентов послеоперационный период протекал без осложнений, в течение года не было отмечено признаков отторжения или дисфункции трансплантата. В другом случае у пациента сформировалась стриктура билиарного анастомоза, по поводу чего ему было успешно выполнено эндоскопическое стентирование, далее функция трансплантата стабильно оставалась удовлетворительной. Третий пациент перенес тяжелый желчный перитонит, септический шок и в дальнейшем умер от полиорганной недостаточности. По данным морфологических исследований, ни у одного из пациентов не отмечалось признаков гуморального или клеточного отторжения [58].

Аналогичные результаты приводят и Saliba с соавт. из Франции. Описывается опыт трех АВО-несовместимых трансплантаций печени взрослым реципиентам от посмертных доноров с применением 4-компонентной иммуносупрессии (такролимус, микофенолата мофетил, стероиды и индукция базиликсимабом или антитимоцитарным иммуноглобулином) и антиген-специфической иммуноадсорбции; спленэктомии не выполнялись. Сеансы иммуноадсорбции проводились при повышении титров антигрупповых антител до 1:16 и выше (т.е., более 1:8). У двух пациентов получены хорошие результаты: длительное выживание с нормальной функцией трансплантата.

Третий пациент умер спустя месяц после трансплантации с функционирующим трансплантатом от септических осложнений. Клинических и гистологических признаков отторжения не было выявлено ни в одном случае [108].

J. Fronek с соавт. (Чехия, Прага) рекомендуют проведение АВО-несовместимой трансплантации печени от посмертных доноров в случае развития у пациента фульминантной печеночной недостаточности. Авторами описано 7 подобных наблюдений, 2 из которых закончились летальным исходом (вследствие неиммунологических осложнений). В оставшихся 5-ти случаях показано выживание реципиентов в течение года и более, один из них был ретрансплантирован на 16-е сутки п/о. С целью снижения титров группоспецифических антител применялся плазмаферез [50].

Kawagishi с соавт. (Япония, 2013) описывают 13 родственных АВО-несовместимых трансплантаций печени, проведенных в период с 1991 по 2012 г. пациентам разных возрастных категорий (6 детям, 5 подросткам и 2 взрослым). В предоперационном периоде плазмаферез проводился 7 реципиентам при исходных титрах естественных или иммунных группоспецифических антител более 1:16. 8 пациентов перенесли острое отторжение, из которых 6 – стероид-резистентное отторжение (терапия деоксипергуалином, плазмаферез). 1 больной умер в раннем послеоперационном периоде от быстро прогрессирующего, резистентного к терапии отторжения, приведшего к печеночной недостаточности. Однако, ни у одного из 5 больных, получивших ритуксимаб, не было отмечено случаев отторжения [80, 81]. Длительное выживание (период наблюдения 1,5-18,6 лет) показано у 11 из 13 больных, что, по мнению авторов, является вполне удовлетворительным показателем, несмотря на большое количество осложнений.

Shinoda с соавт. (Япония, 2014 г.) приводят результаты 24 родственных АВО-несовместимых трансплантаций печени взрослым реципиентам по поводу острой печеночной недостаточности. В данном центре протокол ведения таких пациентов включает инфузию ритуксимаба за 1-3 недели до трансплантации,

плазмаферез СЗП АВ(IV), спленэктомия, и в послеоперационном периоде – трехкомпонентную иммуносупрессивную и внутривенную инфузионную терапию. При наличии экстренных показаний к трансплантации (в 3 случаях) ритуксимаб вводился за 1-2 суток до операции, либо интраоперационно, либо в течение первых 3 суток п/о. У таких пациентов авторы отмечают более высокие титры группоспецифических антител в послеоперационном периоде, однако случаев антитело-опосредованного отторжения не было. Несмотря на повышенную частоту кровотечений, ЦМВ-инфекции и тромботической микроангиопатии в послеоперационном периоде, показано отсутствие статистически значимых различий между 5-летним выживанием между группами АВ0-несовместимой и АВ0-совместимой трансплантации по поводу острой печеночной недостаточности. Авторы заключают, что успешное проведение АВ0-несовместимой трансплантации возможно даже при изменении сроков введения ритуксимаба [115].

J.M. Kim с соавт. опубликовали серию из 20 успешных родственных АВ0-несовместимых трансплантаций печени взрослым пациентам. Иммуносупрессивный протокол включал ритуксимаб, плазмаферез (проводилось снижение титров анти-А/В антител до значений менее, чем 1:32), базиликсимаб, такролимус, микофенолата мофетил и стероиды. Показано 100% выживание реципиентов и трансплантатов, отсутствие острого отторжения [83].

G.-W. Song и соавт., специалисты из Южной Кореи, описывают одну из наибольших групп наблюдений: 230 АВ0-несовместимых трансплантаций части печени взрослым реципиентам от живых доноров (в период с 2008 по 2013 г.). Все пациенты в предоперационном периоде получали инфузию ритуксимаба и плазмаферез; первым 20-ти также проводилась локальная внутривенная инфузионная терапия, которая впоследствии была исключена из протокола. Некоторым пациентам также была выполнена спленэктомия. Из всей группы ни один трансплантат не был потерян вследствие иммунологических осложнений. Один пациент перенес острое гуморальное отторжение, которое было успешно купировано плазмаферезом и

курсом внутривенного иммуноглобулина. Инфекционные осложнения имели место у 15% больных и привели к летальному исходу у 2 пациентов. Осложнения, связанные с проведением локальной инфузионной терапии, были отмечены у 27,2% из первых 20 пациентов. Частота развития билиарных осложнений составила 12%. Выживание пациентов в течение 1, 2 и 3 лет существенно не отличалось от такового среди реципиентов, получивших АВО-совместимый трансплантат в тот же период времени [119, 120].

В исследование Takatsuki с соавт. [128] включено 17 взрослых реципиентов АВО-несовместимых родственных трансплантатов печени с периодом наблюдения более 1 года. Всем пациентам перед трансплантацией проводился плазмаферез, 16 из 17 получили инфузию ритуксимаба. Авторы демонстрируют не только отличные отдаленные результаты трансплантации, но и (у реципиентов с группой крови 0(I)) снижение титров группоспецифических антител против группового антигена донора по сравнению с таковыми против второго группового антигена.

Таким образом, барьер АВО-несовместимости может быть успешно преодолен с помощью сеансов плазмафереза и абсорбции, позволяющих снизить титр АВО-антител. Значительное усиление протоколов иммуносупрессивной терапии, а также пролонгированный плазмаферез, как правило, требуются при трансплантации АВО-несовместимого трансплантата печени взрослым реципиентам.

#### **1.4. Мировой опыт проведения АВО-несовместимой трансплантации печени у детей**

По сравнению с взрослыми реципиентами АВО-несовместимых трансплантатов, у детей имеется ряд существенных преимуществ. По предположению Rydberg с соавт., именно у детей раннего возраста (до 3 лет) АВО-барьер может быть преодолен наиболее успешно [106].

Еще в 1995 г. T.V. Sacchiarelli с соавт. (Калифорния) описали результаты 144 трансплантаций печени детям, 14 из которых – АВО-несовместимые.

Несмотря на более высокую частоту развития острого клеточного отторжения, выживание АВО-несовместимых реципиентов в течение 1 и 3 лет составило 71%, что в то время считалось приемлемым. Авторы делают вывод, что АВО-несовместимые трансплантации могут успешно выполняться реципиентам детского возраста [28].

С другой стороны, одни из первых данных по АВО-несовместимой трансплантации печени у детей опубликовали трансплантологи из Далласа, штат Техас (1992 г.). Уже тогда в США при ведении таких пациентов (7 наблюдений за 6 лет) применялись такие методы, как плазмаферез с двукратным замещением объема циркулирующей крови при выявлении анти-А/В антител в титре 1:8 или выше, а при неэффективности плазмафереза (в 1 случае) – иммуноадсорбция на колонках, содержащих синтетический групповой антиген А. Далее, применялась трехкомпонентная иммуносупрессия: циклоспорин А, преднизолон и азатиоприн; спленэктомии не проводились. Однако, полученные результаты оставляли желать лучшего. Частота выживания пациентов составила 57%, частота развития отторжения – 60% [105]. Вероятно, подобные результаты определялись отсутствием современных иммунодепрессантов (такролимуса, микофенолатов, моноклональных антител к CD20 и CD25), несмотря на возможность проведения экстракорпоральных методов детоксикации.

Так, уже в 1994 г. А. Танака с соавт. (Япония) представили результаты 13 трансплантаций печени детям от АВО-несовместимых живых родственных доноров (родителей). Применялась экстракорпоральная элиминация группоспецифических антител перед трансплантацией, в послеоперационном периоде иммуносупрессия базировалась на такролимусе, также с профилактической целью назначался антитимоцитарный глобулин. Выживание реципиентов в течение 1 года составило 77%. Частота острого отторжения существенно не отличалась от таковой среди АВО-совместимых пациентов [133].

В 2004 г. Egawa с соавт. заключают, что АВО-несовместимые



трансплантации печени детям в возрасте до 1 года могут быть выполнены абсолютно безопасно при использовании стандартного протокола иммуносупрессии. В то же время, в данном исследовании показывается более низкое длительное выживание трансплантатов у детей старше 1 года [42]. Исследователи объясняют данный феномен отсутствием антител против АВО-антигенов у многих детей раннего возраста, а также относительной незрелостью их иммунной системы, обеспечивающей условия развития толерантности к АВО-несовместимому трансплантату.

Также, по данным публикации Н. Ohdan с соавт., в эксперименте получены доказательства наличия иммунологической толерантности к группоспецифическим антигенам у детей, перенесших АВО-несовместимую трансплантацию печени [99].

Упомянутые выше Egawa с соавт. в исследовании, опубликованном в 2007 г., анализируют большую группу пациентов, как взрослых, так и детей (291 больной из различных японских центров). Пятилетнее выживание пациентов в детской группе составило 85%, тогда как во взрослой – 52%. Однако, с появлением локальной внутripеченочной инфузионной терапии (с 2000 г.) и профилактики гуморального отторжения ритуксимабом (2003), выживание взрослых АВО-несовместимых реципиентов стало значительно выше, а частота развития отторжения – ниже. Допустимым для проведения трансплантации уровнем группоспецифических антител в большинстве центров считали 1:16 или ниже [43].

По данным Farges с соавт., усиление иммуносупрессии и применение плазмафереза в послеоперационном периоде с целью снижения титра анти-А/В антител имеет незначительное влияние на частоту развития сверхострого отторжения, сосудистых тромбозов и билиарных осложнений [48, 49].

Исследование Neffron с соавт. (Атланта, США) [69] также демонстрирует возможность успешной АВО-несовместимой трансплантации печени детям при использовании стандартного протокола иммуносупрессивной терапии. Проанализированы результаты 138 трансплантаций печени у 121 ребенка, из

которых 16 являлись АВО-несовместимыми. У последних описана 100% выживаемость пациентов в течение первого года (против 93% в группе АВО-совместимых трансплантаций); выживание АВО-несовместимых трансплантатов составило 92,3% против 83,4% АВО-совместимых. Частота кризов отторжения, а также сосудистых и билиарных осложнений среди не совместимых по группе крови трансплантаций также была достоверно ниже. При этом в предоперационном периоде плазмаферез не применялся (несмотря на исходные титры группоспецифических антител до 1:64). Спленэктомии не проводились ни в одном случае. Пациенты после трансплантации получали стандартную иммуносупрессивную терапию: однократное введение даклизумаба, стероиды, такролимус и микофенолата мофетил. Плазмаферез после трансплантации проводился лишь одному ребенку, у которого отмечалось повышение титров антител максимально до 1:4096, что сопровождалось значительной отрицательной динамикой биохимических показателей крови, появлением признаков гемолиза; на фоне курса плазмафереза в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном иммунологический конфликт был купирован. Впоследствии (через 3 и 5,5 мес. п/о) этот пациент перенес еще 2 эпизода острого клеточного отторжения трансплантата, которые также были купированы стероидами. По мнению авторов, показанием к проведению плазмафереза является повышение титров антигрупповых антител только в сочетании с признаками отторжения и/или дисфункции трансплантата.

Также интересно, что 6 из 16 пациентов, описанных Neffron с соавт., были старше 13 лет, что позволяет авторам предположить возможность успешного проведения АВО-несовместимой трансплантации печени с последующим применением стандартного протокола послеоперационного ведения у детей более старшей возрастной группы.

Те же авторы в другом исследовании анализируют опыт трансплантации печени детям при острой печеночной недостаточности. Проводились трансплантации как от посмертных, так и от живых родственных доноров. В

исследование включены 33 ребенка, 12 из которых получили АВО-несовместимый трансплантат. Выживаемость реципиентов и трансплантатов, а также частота развития отторжения, сосудистых тромбозов и билиарных осложнений в группах АВО-совместимых и АВО-несовместимых трансплантаций различалась незначительно [68]. В обеих группах применялся стандартный протокол иммуносупрессивной терапии, включавший такролимус, микофенолата мофетил, стероиды и индукцию даклизумабом, без плазмафереза и спленэктомии. Интересно, что, несмотря на тяжесть исходного состояния больных и urgency необходимость оперативного вмешательства, результаты трансплантаций печени по поводу острой печеночной недостаточности (как АВО-совместимых, так и несовместимых) существенно не уступали результатам трансплантаций по поводу хронических заболеваний печени.

По данным A.A.S. Dick с соавт., (США, Сиэтл), описавших 12 АВО-несовместимых трансплантаций печени от посмертного донора пациентам в возрасте менее 18 лет, выживание в течение 1-го и 3-х лет составило 87,5% и 81,3%, соответственно. Авторы во всех случаях применяли индукцию антиtimoциатриным глобулином и трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию на базе такролимуса, плазмаферез до и после трансплантации, инфузии внутривенного иммуноглобулина и (в некоторых случаях) ритуксимаб. Летальность в раннем послеоперационном периоде в одном случае была обусловлена развитием кровотечения, во втором – грибкового сепсиса. Один случай поздней летальности имел место вследствие рецидива исходного заболевания [41].

Имеются и публикации с неудовлетворительными результатами АВО-несовместимых родственных трансплантаций печени у детей. Так, К. Н. Seo с соавт. (Сеул, Корея), в серии из 13 таких наблюдений (1996-2011 гг., дети от 7 мес. до 11 лет) демонстрируют существенно худшее 1- и 5-летнее выживание по сравнению с АВО-совместимой группой пациентов. Пациенты получали ритуксимаб и плазмаферез предоперационно, в 6 случаях повышение титров группоспецифических антител после трансплантации потребовало

дополнительного курса плазмафереза. Сверхострого и антителоопосредованного отторжения не было отмечено, однако 8 из 13 пациентов перенесли по несколько кризов острого клеточного отторжения, у двух развилось хроническое отторжение. Также описана высокая частота тромбозов портального анастомоза трансплантата (30,8%), билиарных осложнений (46,2%), развития сепсиса (30,8%). Общая летальность в данной группе составила 38,5% [110].

Большая группа пациентов в возрасте от 2 мес. до 21 года представлена в публикациях P. Kalicinski с соавт., анализирующих результаты трансплантаций, выполненных в Польше за период с 1997 по 2012 гг. Сравниваются 2 группы: 84 АВО-совместимых (но не идентичных) и 55 АВО-несовместимых трансплантаций. Раннее выживание при АВО-несовместимой трансплантации оказалось ниже, что авторы объясняют более тяжелым исходным состоянием реципиентов (71% больных из этой группы были оперированы в экстренном порядке). Однако показатели функции трансплантата на протяжении всего периода наблюдения, а также отдаленные результаты трансплантации в обеих группах были схожими [78, 89].

Не менее интересны данные мета-анализа результатов АВО-несовместимых трансплантаций печени, проведенного Jian Wu и соавторами (Китай, 2011) на основании 14 исследований из медицинских центров по всему миру. Показано, что выживание реципиентов как взрослого, так и детского возраста, а также выживание трансплантатов у детей достоверно не различалось между АВО-совместимой и АВО-несовместимой группами. Однако, во взрослых группах выживание АВО-несовместимых трансплантатов оказалось значительно хуже, чем АВО-совместимых. Авторы заключают, что для детей несовместимость с донором по группе крови в настоящее время не является противопоказанием к трансплантации. Что касается взрослых реципиентов, АВО-несовместимая трансплантация печени также может выполняться по жизненным показаниям в экстренных случаях, однако выживаемость трансплантатов в подобных случаях не столь высока; в данной

группе в дальнейшем возрастает необходимость ретрансплантации [144].

Z.A. Stewart и соавт. представили результаты АВО-несовместимой трупной трансплантации печени в США на основании анализа данных национального регистра. Проанализированы 1003 АВО-несовместимые трансплантации, проведенные в период с 1990 по 2006 г., из них 156 было выполнено детям менее 2 лет жизни, 170 – детям 2-17 лет. Во всех возрастных группах выживание органов, пересаженных после 2000 г., в так называемую «эру современной иммуносупрессии», было выше, чем в 1990-х гг. В группе взрослых АВО-несовместимых трансплантаций выживание трансплантатов было значительно ниже, чем среди АВО-совместимых пациентов, тогда как в обеих детских группах (0-1 года и 2-17 лет) данный показатель не уступал таковому в аналогичных по возрасту АВО-совместимых группах. Наилучшие результаты и наиболее низкий риск потери трансплантата показан в младшей возрастной группе при выполнении трансплантации не ранее 2000 г. и возрасте донора не более 9 лет [125].

T.Gelas, P.J.McKiernan, D.A.Kelly с соавт. (2011 г.) описывают опыт АВО-несовместимой трупной трансплантации печени детям с массой тела менее 5 кг в Бирмингеме (Великобритания). Для таких детей часто трудно подобрать совместимый по группе крови и подходящий по размеру трансплантат, особенно в случае экстренной необходимости при острой печеночной недостаточности. Из 29 детей с массой тела менее 5 кг, которым была выполнена пересадка печени, 5 получили АВО-несовместимый трансплантат. Ни у одного из них в предоперационном периоде не выявлялись анти-А/В антитела, в послеоперационном периоде повышение титра группоспецифических антител (до 1:32) наблюдалось только у одного реципиента, в течение 2 недель после трансплантации титры антител самостоятельно (без проведения плазмафереза) снизились до 1:2. Плазмаферез проводился лишь в одном случае интраоперационно, несмотря на отсутствие группоспецифических антител в крови, в связи с тяжелой гипербилирубинемией. Спленэктомии не выполнялись. Все 5 пациентов

получали индукционную терапию (3 введения даклизумаба), такролимус и стероиды, у двоих был добавлен микофенолата мофетил. В группе АВО-несовместимых трансплантаций показано 100% выживание реципиентов и трансплантатов в течение периода наблюдения (7-55 мес.). Сосудистых и билиарных осложнений в этой группе не было. У 3 из 5 пациентов были диагностированы эпизоды острого отторжения (60% против 18,2% в группе АВО-совместимых трансплантаций), однако частота хронического отторжения в двух группах существенно не различалась (19-20%). Таким образом, авторы заключают, что трансплантация фрагментов печени реципиентам наименьшего возраста и веса от АВО-несовместимых доноров зачастую является единственно доступным методом лечения, может достаточно безопасно выполняться с применением стандартного протокола иммуносупрессии и имеет ближайшие и отдаленные результаты, не уступающие таковым при АВО-совместимой трансплантации [54, 55].

В ряде трансплантологических центров, в т.ч. (см.выше) в Атланте [69], Бирмингеме [55], повышение титров антигрупповых антител после трансплантации не является обязательным показанием к проведению экстракорпоральных методов их элиминации. Аналогичной стратегии придерживаются и в Центре трансплантации органов в Саудовской Аравии [111]. Shagrani с соавт. описывают опыт 10 АВО-несовместимых трансплантаций печени детям в возрасте от 5 мес. до 5 лет. 9 из них получили трансплантат от живого родственного донора и 1 – от посмертного. Титры группоспецифических антител регулярно определялись как в пред-, так и в послеоперационном периоде и перед трансплантацией у 4-х больных составляли 1:16 и ниже, у одного – 1:32, у двух – 1:64, еще у одного – 1:128 и у двух оставшихся – 1:256. После трансплантации у двух больных отмечался подъем уровня антигрупповых антител (до 1:64 и 1:128). Протокол иммуносупрессивной терапии включал базиликсимаб, метилпреднизолон, такролимус и микофенолата мофетил. Показаниями к проведению плазмафереза авторы считали подъем титров группоспецифических антител в

сочетании с признаками дисфункции трансплантата, гемолиза либо морфологической картиной антитело-опосредованного отторжения трансплантата. В данной группе наблюдений плазмаферез не проводился ни в одном случае ни до, ни после трансплантации. Пациент, исходные титры антител у которого составляли 1:128, через 2 месяца после трансплантации перенес стероид-резистентный криз антитело-опосредованного отторжения трансплантата, однако значительного подъема уровня антигрупповых антител авторы не отмечали, ввиду чего плазмаферез также не проводился, проводилась пульс-терапия глюкокортикостероидами (без эффекта), повышение дозы такролимуса, однократная инфузия ритуксимаба и трехкратная – внутривенного иммуноглобулина. Выживание пациентов и трансплантатов в данной серии наблюдений составило 100%, сосудистых или билиарных осложнений не было. Авторы заключают, что АВО-несовместимая трансплантация печени детям, как от живого родственного, так и от посмертного донора, имеет аналогичные или даже лучшие результаты, чем АВО-совместимая трансплантация в данной возрастной группе, даже без использования плазмафереза.

Японские специалисты, так же как и некоторые другие трансплантологические центры, активно применяют плазмаферез и у детей при АВО-несовместимой трансплантации печени, особенно у реципиентов старше 1 года, и описывают эффективное снижение титров группоспецифических антител и отсутствие каких-либо осложнений [2, 4, 109].

Markiewicz-Kijewska с соавт. (Варшава, Польша, 2010 г.) описывают 2 успешных АВО-несовместимых трансплантации печени детям по экстренным показаниям (в одном случае – при декомпенсации хронического заболевания печени, в другом – при острой печеночной недостаточности). В обоих случаях протокол ведения включал индукцию базиликсимабом, такролимус, микофенолата мофетил и кортикостероиды, а также 3 сеанса иммуноадсорбции. Ни у одного из детей не отмечалось эпизодов острого отторжения. Единственной проблемой в послеоперационном периоде являлась легкая

анемия вследствие слабо выраженного гемолиза. Показано удовлетворительное состояние и хорошая функция трансплантатов в течение 20 и 26 месяцев наблюдения. Авторы рекомендуют иммуноадсорбцию как безопасный и эффективный метод элиминации анти-А/В антител при трансплантации АВО-несовместимой печени у детей [91].

M.Gurevich и соавт. (клиника Saint-Luc, Бельгия) на основании анализа результатов 11 АВО-несовместимых трансплантаций печени реципиентам детского возраста, выполненных в 1993-2012 гг., также делают вывод о возможности безопасного проведения подобных операций. В случаях, когда титры группоспецифических антител составляли 1:16 или менее, трансплантация выполнялась без какой-либо дополнительной подготовки. Пациентам с более высокими титрами антител (5 чел.) для снижения последних проводился плазмаферез, а также инфузии ритуксимаба и внутривенного иммуноглобулина. В послеоперационном периоде двум из них проводилась повторная инфузия ритуксимаба и плазмаферез (в связи с ростом титров антигрупповых антител). В остальном иммуносупрессивная терапия не отличалась от таковой в группах АВО-идентичных и АВО-совместимых пациентов. В основной группе показано 100% выживание в течение 1 и 5 лет, отсутствие сосудистых осложнений и аналогичная группам сравнения частота билиарных осложнений [62].

### **1.5. Биомаркеры как индикаторы взаимоотношений организма реципиента и трансплантата в условиях АВО-несовместимой трансплантации печени**

Результаты клинических исследований АВО-несовместимой трансплантации органов с использованием индивидуальных растворимых или связанных с клеткой биомаркеров активации иммунной системы, воспаления и др. малочисленны, а доступных исследований при трансплантации печени почти нет.

H. Ischida et al. (2011), анализируя экспрессию поверхностных маркеров



активации В-клеток в условиях АВО-несовместимой трансплантации почки, установили, что при отторжении трансплантата происходит активация субпопуляции клеток В-2, в то время как Т-независимая активация клеток В-1 (CD5-положительных) происходит во всех случаях – и при отторжении трансплантата, и без такового [75].

L.Demandt et al. (2013) анализировали динамику цитокинов IL-10, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$  при АВО-несовместимой трансплантации почки с целью выяснения механизма действия ритуксимаба на В- и Т-клетки [39]. Комплексный анализ экспрессии антигенов и цитокинов до и в течение года после трансплантации позволил авторам сделать квалифицированное заключение о влиянии препарата не только на клеточный, но и на гуморальный иммунный ответ в условиях профилактики и лечения отторжения.

Hussein M.N. с соавт. (Япония, 2011 г.) провели сравнительное исследование уровня цитокинов в сыворотке крови детей, перенесших АВО-совместимую (36 пациентов) и АВО-несовместимую (7 пациентов) трансплантацию печени, в процессе плановых контрольных послеоперационных обследований. Общее состояние и статус, а также функция трансплантата у всех детей, включенных в исследование, оставались удовлетворительными. Однако, в АВО-несовместимой группе отмечалось статистически значимое повышение сывороточных уровней TGF- $\beta$ 1, IFN- $\gamma$  и IL-2 по сравнению с АВО-совместимой группой. Уровень IL-10 в 2 группах не различался. Авторы заключают, что более высокий уровень данных маркеров у детей, перенесших трансплантацию печени от АВО-несовместимого донора, отражающих более высокую степень активации Т-клеток, свидетельствует о повышенном риске развития клеточного отторжения трансплантата в данной группе [71].

Иных данных о роли растворимых биомаркеров и поверхностных маркеров клеток иммунной системы при АВО-несовместимой трансплантации печени в доступной литературе обнаружить не удалось.

Ниже приведены данные о биомаркерах, отражающих активность различных процессов регуляции иммунной, эндокринной и других систем поддержания гомеостаза, используемых в клинической трансплантологии при АВО-совместимой трансплантации печени. Уровень этих биомаркеров является потенциальным индикатором реакции организма на присутствие трансплантата и в перспективе может быть объективным критерием течения посттрансплантационного периода при АВО-несовместимой трансплантации печени.

### **1.5.1. Неоптерин**

По химической природе это производное гуанозинтрифосфата, продуцируется преимущественно моноцитами/макрофагами в результате их активации интерфероном- $\gamma$ . Последний, в свою очередь, вырабатывается активированными в процессе иммунного ответа Т-лимфоцитами. В меньших количествах неоптерин образуется в активированных клетках эндотелия сосудов. Купферовские клетки печени, представляющие собой тканевые макрофаги, также обладают способностью продуцировать неоптерин. Неоптерин является индикатором активации макрофагов, стимулированных, в первую очередь, интерфероном- $\gamma$  и действием провоспалительных цитокинов, выделяемых Т-клеткой. Таким образом, концентрация неоптерина в крови опосредованно отражает степень активации Т-клеток, а измерение уровня неоптерина используют для оценки клеточного звена иммунного ответа.

Увеличение содержания неоптерина в плазме крови пациентов обнаружено при заболеваниях, связанных с активацией клеточного иммунитета, в том числе остром отторжении трансплантата, а также острых и хронических инфекциях [74]. Выявление повышенных уровней неоптерина в клинической практике используется не только для диагностики инфекционных заболеваний и дифференциальной диагностики бактериальных и вирусных инфекций, но также и для снижения риска инфицирования при проведении гемотрансфузий. Измерение уровня неоптерина у пациентов с

иммунодефицитом, у которых инфекционные осложнения зачастую протекают без выраженной клинической картины, но приводят к тяжелым осложнениям (в том числе сепсису и полиорганной недостаточности), позволяет своевременно диагностировать и назначить необходимое лечение [29].

Преимущество неоптерина как биомаркера посттрансплантационных осложнений состоит в возможности с его помощью не только диагностировать, но и прогнозировать их развитие у реципиентов, включая отторжение и инфекции. Повышение уровня неоптерина не только сопровождает реакцию отторжения, но в ряде случаев увеличение содержания неоптерина предшествует появлению ее клинических проявлений [45].

Ежедневное измерение уровня неоптерина после трансплантации рекомендуется с целью дифференцирования инфекционных осложнений, а также для прогнозирования острого отторжения, что позволяет сократить количество биопсий [60]. Стабильно нормальный уровень неоптерина является показателем того, что развитие иммунологического конфликта маловероятно.

У реципиентов печени уровень неоптерина в плазме крови выше, чем у реципиентов других органов, что связывают со способностью купферовских клеток печени синтезировать указанный маркер. Тем не менее, установлено, что повышение концентрации неоптерина в крови реципиентов печени имеет место при отторжении и инфекции [5, 16].

### **1.5.2. Растворимая форма CD30 (sCD30)**

CD30 представляет собой трансмембранный гликопротеин, относящийся к суперсемейству фактора некроза опухоли. В периферической крови здорового человека CD30 присутствует на поверхности активированных Т-лимфоцитов (CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>) и CD45RO(+) Т-клетках памяти. CD30 представлен на Т-клетках, которые секретируют цитокины, характерные для иммунного ответа по Th2-типу, под действием которых происходит активация В-клеток [70, 84]. sCD30 является внеклеточной частью, которая после активации Т-клеток отщепляется с помощью фермента мембранная металлопротеиназа от молекулы

CD30 и попадает в кровотоки. Незначительный базовый уровень sCD30 повышается после активации соответствующих Т-лимфоцитов, в связи с чем, sCD30 считают лабораторным маркером активации Т-клеток [38].

В трансплантологии клиническое значение sCD30 определяется возможностью использовать его в качестве предиктора развития острого и хронического отторжения трансплантата. Установлено, что измерение концентрации sCD30 в плазме крови реципиентов может быть использовано для раннего выявления отторжения почки, легкого, сердца, оценки риска развития посттрансплантационной инфекции, а также для оценки результатов коррекции иммуносупрессивной терапии [23, 102, 135].

У детей после трансплантации печени измерение уровня sCD30 может быть полезным при оценке риска последующего развития лимфопролиферативных заболеваний [44]. Уровень sCD30 в крови повышается при отторжении трансплантата печени, и тест на sCD30 может быть использован при мониторинге реципиентов для ранней диагностики острого отторжения [21, 46, 84].

### **1.5.3. Растворимая форма лиганда CD40 (sCD40L)**

Особое место среди биомаркеров, позволяющих эффективно осуществлять мониторинг посттрансплантационного периода, занимает лиганд CD40 (CD40L), который является маркером активации клеток иммунной системы, непосредственно участвующий в ключевых механизмах взаимоотношений трансплантата и организма реципиента.

В первичной активации Т-лимфоцитов принимают участие несколько механизмов, в число которых входят костимулирующие сигналы. Одной из наиболее важных и изученных сигнальных систем является система CD40/CD40L, играющая важную роль в стимуляции Т-лимфоцитов, антигенпрезентирующих и эндотелиальных клеток [17, 20, 88, 100]. CD40 представляет собой фосфорилированный трансмембранный гликопротеин, входящий в состав семейства рецепторов факторов некроза опухолей. CD40

преимущественно содержится в В-лимфоцитах, но также экспрессируется и другими клетками, в том числе макрофагами, дендритными и эндотелиальными клетками [141]. В печени CD40 продуцируется гепатоцитами и эндотелиальными клетками синусоидов печени [101, 113].

Лиганд рецептора CD40 также относится к трансмембранным гликопротеинам, членам семейства факторов некроза опухолей. Описаны две формы лиганда CD40: одна из них связана с клеточной мембраной (CD40L или CD154), другая – растворимая, циркулирует в крови. Эта форма является фрагментом CD40L (soluble CD40L, sCD40L) и образуется путем отщепления матриксной металлопротеиназой фрагмента молекулы CD40L на поверхности активированных Т-клеток и тромбоцитов. Растворимая форма CD40L биологически активна: связываясь с рецептором CD40, она может регулировать специфический иммунный ответ [31].

Показано, что костимулирующий путь CD40/CD40L играет ключевую роль в патогенезе острого и хронического отторжения трансплантата сердца, почки. Взаимодействие CD40 и CD40L участвует в развитии клеточного отторжения, так как регулирует продукцию антител и активацию Т-клеток, антигенпрезентирующих клеток и эндотелиальных клеток [33, 34].

CD40L (CD154) участвует в патогенезе хронического отторжения трансплантата печени, а антитела против CD40L подавляют отторжение трансплантата печени в эксперименте. При хроническом отторжении трансплантата печени CD40L обнаруживается на поверхности купферовских клеток и макрофагов [52, 53, 98, 141].

#### **1.5.4. Трансформирующий фактор роста $\beta$ (TGF- $\beta$ )**

Трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) относится к суперсемейству трансформирующих факторов и представляет собой цитокин, который регулирует процессы пролиферации и дифференцировки клеток, в том числе эпителиальных, мезенхимальных и иммунокомпетентных. Гиперпродукция TGF- $\beta$  является важным механизмом развития фиброза паренхимы печени,

почек, легких [25, 72].

TGF- $\beta$  – полипептид, который вырабатывают практически все клетки организма, в том числе эпителиальные, эндотелиальные, гемопоэтические, нервные, соединительнотканые, макрофаги. Описано три изоформы: TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3; причем под TGF- $\beta$ , как правило, подразумевают TGF- $\beta$ 1 [93, 116]. В кровяное русло TGF- $\beta$  поступает в неактивной форме, в виде комплекса с одним из двух других полипептидов. В сыворотке крови с помощью протеиназ (например, плазмина) TGF- $\beta$  освобождается из указанного комплекса, причем часто это происходит на поверхности макрофагов. Макрофаги могут захватывать комплекс неактивного TGF- $\beta$ , связанного с IgG, и секретировать во внеклеточную жидкость свободный активный TGF- $\beta$ . При воспалении, стимулирующем макрофаги, содержание свободного TGF- $\beta$  увеличивается за счет активации плазмина [25, 94].

TGF- $\beta$  оказывает иммуносупрессивное действие. TGF- $\beta$ , который образуется в лейкоцитах, повышает их дифференцировку и угнетает пролиферацию. Считается, что TGF- $\beta$  блокирует активацию лимфоцитов и фагоцитов (производных моноцитов). По результатам пилотного исследования связи уровней биомаркеров иммунной реактивности с функцией трансплантированной печени у детей Briem-Richter A. и соавт. высказали предположение о возможности выявления детей-реципиентов, которым показано снижение дозы иммуносупрессантов, в зависимости от концентрации TGF- $\beta$  в сыворотке крови [26].

В печени TGF- $\beta$ , который продуцируется синусоидальными, эндотелиальными, Купферовскими клетками и липоцитами, подавляет пролиферацию гепатоцитов, ингибируя процессы регенерации. В то же время, TGF- $\beta$  стимулирует пролиферацию фибробластов, что приводит к фиброзу печени. Показано также, что TGF- $\beta$  индуцирует апоптоз клеток печени за счет подавления синтеза ДНК клетками печени. S. Такиуа и соавт. показали, что TGF- $\beta$ 1 играет важную роль в развитии таких заболеваний, как фульминантный гепатит, за счет того, что блокируется регенерация клеток печени и происходит

атипичная пролиферация желчных протоков [130].

### **1.5.5. Инсулиноподобный фактор роста-1**

Одним из регуляторных факторов, продуцируемых почти исключительно клетками печени, является инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1). Хотя ИФР-1 продуцируется многими тканями, до 95% циркулирующего в системном кровотоке ИФР-1 синтезируется в печени [104]. После резекции печени уровень ИФР-1 в плазме крови может снижаться почти на 75% [51].

Инсулиноподобный фактор роста-1 представляет собой пептидный гормон, который входит в состав суперсемейства инсулина. По аминокислотному составу ИФР-1 почти на 50% совпадает с инсулином. Группа инсулиноподобных факторов роста участвует в регуляции пролиферации, выживания и апоптоза клеток. Синтез ИФР-1 регулируется гормоном роста, который вырабатывают клетки передней доли гипофиза. В крови ИФР-1 циркулирует в виде комплекса с белком и взаимодействует со специфическими рецепторами на поверхности клеток различных органов и тканей: мышцы, кости, кишечник и другие. ИФР-1 угнетает секрецию гормона роста, действуя непосредственно на клетки гипофиза, а также стимулируя секрецию гипоталамусом соматостатинов, которые, в свою очередь, ингибируют секрецию гормона роста. ИФР-1 принимает участие в периферической регуляции роста у детей и является основным посредником действия на ткани гормона роста, регулирующего рост у детей и отвечающего за анаболические эффекты у детей и взрослых [18, 20, 36, 118].

ИФР-1 проявляет свойства неспецифического иммуномодулятора: стимулирует лимфопоэз, синтез иммуноглобулинов, дифференцировку Т-клеток; сниженный уровень ИФР-1, наблюдающийся при ряде заболеваний, сопровождается состоянием иммунодепрессии [95, 140].

Возможности применения ИФР-1 как прогностического и диагностического маркера активно изучаются при многих других заболеваниях ввиду плейотропности действия этого гормона. У пациентов с циррозом печени

уровень ИФР-1 в плазме крови меняется в ранней стадии, когда еще не выявляются других изменений, характерных для этого заболевания (снижение уровня альбумина, гипербилирубинемия и др.) [32].

### **1.5.6. Антитела против антигенов системы HLA**

Идентификация и изучение антител к антигенам системы HLA (Human Leucocyte Antigens) имели большое значение для развития в 60-70-х годах XX века трансплантационной иммунологии, а использование простого и практичного анализа определения донор-специфических антител методом комплемент-зависимой цитотоксичности (кросс-матч тест) – для осуществления клинической трансплантации органов. В 80-е и 90-е годы благодаря совершенствованию иммуносупрессии, методов контроля реактивности Т-клеток, протокола обследования и ведения пациентов стало возможным существенно улучшить клинические результаты трансплантации органов, уменьшить число случаев острого отторжения и потери трансплантата. Значительным шагом вперед стало использование твердофазного иммунохимического анализа, основанного на связывании находящихся в плазме крови молекул антител против антигенов системы HLA (анти-HLA) с соответствующими антигенами системы HLA, иммобилизованными на поверхности микропланшета или полистироловых частиц (мультиплексный анализ), и обладающего высокой чувствительностью и специфичностью. Клиническая эффективность тестов на выявление анти-HLA и высокочувствительной идентификации донорспецифических анти-HLA у реципиентов солидных органов с целью оценки риска посттрансплантационных осложнений является предметом активного изучения [126].

На основании результатов первых работ по изучению влияния анти-HLA на результаты трансплантации сложилось мнение, что трансплантат печени менее восприимчив к повреждению, чем трансплантаты других солидных органов. Данные клинических исследований, проведенных ранее у реципиентов



печени, немногочисленны и противоречивы и не позволяли сделать однозначное заключение о влиянии предсуществующих анти-HLA на выживание трансплантата. В связи с этим, тест на наличие анти-HLA в течение длительного времени не считался обязательным для потенциальных реципиентов печени. Результаты некоторых исследований последних лет показали, что наличие у пациентов до трансплантации печени донор-специфических антител связано с отторжением и потерей трансплантата [79, 143].

В 2010 году А. Goh и соавт. опубликовали результаты ретроспективного исследования 139 пациентов, которым была проведена ретрансплантация печени в 9 специализированных центрах Италии. Было установлено, что у взрослых реципиентов антитела к HLA I класса негативно влияют на выживаемость трансплантата печени, хотя влияния антител к HLA II класса выявить не удалось. В то же время, не установлено связи между выживаемостью трансплантата у детей и выявлением у них анти-HLA [57].

К. Waki и соавт. провели ретроспективное исследование результатов 40 трансплантаций печени детям от живого родственного донора. Показано, что анти-HLA, выявленные у детей после операции, влияют на результаты трансплантации, а именно – уменьшают толерантность к трансплантату [142].

А.І. Musat и соавт. в 2013 г. опубликовали результаты изучения влияния предсуществующих анти-HLA на функцию трансплантата печени. Проведен сравнительный анализ результатов биопсии печени у пациентов с биохимическими признаками дисфункции и обнаружением предсуществующих донорспецифических антител. Установлено, что у реципиентов с предсуществующими антителами к HLA I или II класса риск развития дисфункции трансплантата и острого клеточного отторжения значительно выше, чем у реципиентов без антител [96].

М. Markiewicz-Kijewska и соавт. на основании сравнительного ретроспективного анализа результатов трансплантации печени детям от живого родственного донора установили, что эпизоды острого отторжения

коррелируют с наличием HLA-антител [90].

A. Del Bello и соавт. изучили значение донорспецифических антител в отдаленные сроки (от 6 до 220 месяцев) после трансплантации печени, проведя скрининг у 267 реципиентов. Полученные результаты показали, что мониторинг содержания антител в крови реципиентов печени не только помогает при диагностике дисфункции трансплантата, но и позволяет выявить пациентов с повышенным риском развития фиброза печени [37].

Авторы обзора литературы, опубликованного в 2014 году, суммируя результаты проведенных к настоящему времени клинических исследований, посвященных роли донор-специфических анти-HLA у реципиентов печени, приходят в выводу, что делать окончательное заключение преждевременно. Полученные разными исследователями результаты зачастую противоречат друг другу, и для лучшего понимания роли HLA-антител в повреждении трансплантата печени необходимо продолжить исследования в этом направлении [134].

### **1.6. Заключение**

Анализ представленных в настоящем обзоре данных показал, что АВО-несовместимая трансплантация печени применяется в мировой практике с 1960-х гг. Первые подобные операции выполнялись только по жизненным показаниям в безвыходных ургентных ситуациях, результаты были неудовлетворительными вследствие высокой частоты развития сверхострого и острого отторжения, а также билиарных и сосудистых осложнений. Далее, совершенствование протоколов ведения АВО-несовместимых реципиентов печени, оптимизация иммуносупрессии и применение экстракорпоральных методов элиминации группоспецифических антител (плазмафереза, иммуноадсорбции) позволили существенно улучшить результаты АВО-несовместимых трансплантаций печени. Однако проведение АВО-несовместимой трансплантации печени взрослым реципиентам по-прежнему сопряжено с повышенным риском иммунологических осложнений.

К началу 2000-х годов появились сведения о наибольшей безопасности проведения АВО-несовместимой трансплантации печени у детей, особенно первого года жизни. По данным опубликованных исследований из разных стран мира, ближайшие и отдаленные результаты АВО-несовместимой трансплантации печени у детей не уступают таковым при АВО-совместимой трансплантации. Эффективное выполнение АВО-несовместимой трансплантации у детей возможно даже без существенного усиления иммуносупрессивной терапии. Многие авторы рекомендуют применение экстракорпоральных методов детоксикации (плазмаферез, иммуноадсорбция) у детей с целью снижения титров группоспецифических антител в случае их наличия.

В последние годы появились публикации, в которых анализируются механизмы регуляции взаимоотношений трансплантата и реципиента, способные оказывать влияние на ближайшие и отдаленные результаты трансплантации печени у детей. Однако эти исследования немногочисленны, их результаты противоречивы и, по мнению авторов, требуют дальнейшего продолжения и развития. Исследования, посвященные клиническим, биологическим, в том числе иммунологическим, аспектам АВО-несовместимой трансплантации печени у детей, единичны.

Резюмируя данные опубликованных исследований, можно заключить, что АВО-несовместимая трансплантация печени является целесообразной для реципиентов любой возрастной группы в экстренных ситуациях, а также у детей при отсутствии АВО-совместимых потенциальных родственных доноров. В то же время, вопросы безопасности и эффективности трансплантации печени детям от не совместимого по группе крови родственного донора еще только подлежат изучению.

В связи с этим, было предпринято настоящее исследование, включающее:

- сравнительную оценку результатов трансплантации печени детям раннего возраста от родственного донора, совместимого и не

совместимого по группе крови;

- разработку алгоритмов до- и послеоперационного обследования, наблюдения и лечения детей-реципиентов АВО-несовместимых трансплантатов печени;
- сравнительный анализ динамики биомаркеров, потенциально значимых в формировании взаимоотношений трансплантата и реципиента при трансплантации печени от доноров, совместимых и не совместимых по группе крови.

## **ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследование включено 160 детей, перенесших операцию первичной трансплантации левого латерального сектора печени в 2010-2013 гг. в ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова» Минздрава России. В 159 случаях был использован трансплантат, взятый у живого родственного донора, и в одном – левый латеральный сектор печени посмертного донора (split-трансплантация). Двум пациентам была выполнена одномоментная трансплантация левого латерального сектора печени и почки от живого родственного донора.

### **2.1. Общая характеристика реципиентов, включенных в исследование**

Среди оперированных детей было 70 мальчиков и 90 девочек в возрасте от 3 месяцев до 6 лет (медиана – 8 мес., интерквартильный размах: [25%; 75%] – [6; 12 мес.]), массой тела от 4 до 16,3 кг (медиана – 7 кг, интерквартильный размах: [25%; 75%] – [6; 8,2 кг]).

В абсолютном большинстве случаев показанием к трансплантации печени у детей явился цирроз. Ведущее место в структуре причин, приведших к формированию цирроза печени, занимала билиарная атрезия. Среди прочих причин, у детей были диагностированы: несиндромальная билиарная гипоплазия, билиарная гипоплазия в составе синдрома Аладжиля, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 1, 2 и 3 типов, синдром Кароли, недостаточность альфа-1-антитрипсина, синдром Бадда-Киари, аномалии строения воротной вены. В четырех случаях этиология цирроза печени осталась неуточненной. Также среди показаний к трансплантации печени были: фульминантная печеночная недостаточность, синдром Криглера-Найяра I типа, болезнь Гирке (гликогеноз Ia типа), гепатобластома (таблица 1).

**Таблица 1. Нозологические формы поражения печени**

Заболевание	Общее число пациентов	Мальчики	Девочки
Цирроз в исходе билиарной атрезии	100	41	59
Цирроз в исходе несиндромальной билиарной гипоплазии	13	8	5
Цирроз в исходе билиарной гипоплазии. Синдром Аладжиля.	6	2	4
Цирроз в исходе прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза 1, 2, 3 типов	15	8	7
Цирроз в исходе синдрома Кароли	12	3	9
Цирроз в исходе недостаточности альфа-1-антитрипсина	2	1	1
Цирроз в исходе синдрома Бадда-Киари	1	0	1
Цирроз в исходе врожденных аномалий строения воротной вены	2	1	1
Криптогенный цирроз	4	2	2
Фульминантный гепатит	2	2	0
Синдром Криглера-Найяра 1 типа	1	0	1
Болезнь Гирке	1	1	0
Гепатобластома	1	1	0
<b>Всего:</b>	<b>160</b>	<b>70</b>	<b>90</b>

158 больным была выполнена гепатэктомия с сохранением нижней полой вены и последующая имплантация левого латерального сектора печени в ортотопическую позицию по принятой в Центре методике [1, 2].

Одномоментная трансплантация левого латерального сектора печени и почки была выполнена пациентам с синдромом Кароли, у которых кистозная дисплазия печени и почек привела к формированию цирроза печени и ХБП 4-5 степени.

Среди включенных в исследование пациентов были дети со всеми представленными в системе АВО группами крови. Распределение реципиентов по принадлежности к группам крови изложено в таблице 2. Резус-принадлежность не учитывалась в связи с отсутствием влияния на иммунологическую совместимость доноров и реципиентов.

**Таблица 2. Группы крови реципиентов, включенных в исследование**

Группа крови	n
0 (I)	58
A (II)	52
A <sub>2</sub> (II)	6
B (III)	32
AB (IV)	8
A <sub>2</sub> B (IV)	4

### **2.2. Обследование перед трансплантацией**

Всем пациентам проводилось клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, которое включало:

1. Сбор анамнеза.
2. Физикальное обследование.
3. Лабораторное обследование:
  - Биохимический анализ крови (определение уровня общего билирубина и его фракций, общего белка и альбумина, глюкозы, холестерина, креатинина, мочевины, активности щелочной фосфатазы, гамма-ГТ, АСТ, АЛТ, уровня кальция, фосфора, железа);
  - Клинический анализ крови (количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, определение лейкоцитарной формулы, уровень гемоглобина);
  - Коагулограмма (уровень фибриногена, антитромбина-III, плазминогена, протромбиновый индекс, АЧТВ);
  - Исследование кислотно-щелочного состояния, а также газового и электролитного состава крови;
  - Определение группы крови и резус-фактора;
  - Вирусологические исследования (маркеры гепатитов В, С, ВИЧ, ПЦР ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр); реакция Вассермана;
  - Иммунологическое обследование: HLA-типирование (определение антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II классов; проводилось как реципиентам, так и потенциальным родственным донорам), перекрестная лимфоцитотоксическая проба с кровью потенциальных родственников доноров;
  - В случаях, когда рассматривалась возможность трансплантации от АВО-несовместимого донора, пациентам производилось исследование естественных и иммунных группоспецифических антител.

Кроме того, по показаниям (для уточнения этиологии поражения печени)

пациентам проводилось определение уровня органических кислот и аминокислот, альфа-1-антитрипсина в сыворотке крови, активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы в эритроцитах, концентрации сукцинилацетона в моче; генетическое обследование на предмет дефицита альфа-1-антитрипсина, прогрессирующего семейного внутривенного холестаза, галактоземии; определение онкомаркеров (уровень альфа-фетопротеина).

#### 4. Инструментальные исследования:

- Комплексное УЗИ органов брюшной полости;
- Рентгенография органов грудной клетки;
- Эзофагогастродуоденоскопия;
- Эхо-КГ;
- ЭКГ;
- МСКТ головного мозга с внутривенным контрастированием;
- МСКТ органов грудной полости;
- МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Также, при наличии показаний пациентам проводились дополнительные исследования: МРТ головного мозга, динамическое рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта с пероральным контрастированием.

#### 5. Осмотр невролога.

6. Дополнительные консультации специалистов при необходимости (кардиолога, кардиохирурга, уролога, офтальмолога, генетика и др.).

### **2.3. Характеристика доноров левого латерального сектора печени**

Донорами левого латерального сектора печени стали родственники [7] пациентов (50 мужчин и 109 женщин) в возрасте от 18 до 56 лет (медиана – 28 лет, интерквартильный размах: [25%; 75%] – [24; 33 года]). В одном случае был использован трансплантат, полученный при разделении печени посмертного донора (мужчины 25 лет).

Все родственные доноры были обследованы согласно принятому в ФНЦИО протоколу, приведенному ниже.



## 2.4. Обследование потенциальных доноров левого латерального сектора печени перед трансплантацией

### *Лабораторные обследования*

- Группа крови и резус-фактор.
- Реакция Вассермана, маркеры гепатитов В и С, ВИЧ.
- Биохимический анализ крови (определение уровня общего билирубина и его фракций, общего белка и альбумина, глюкозы, общего холестерина, креатинина, мочевины, активности щелочной фосфатазы, гамма-ГТ, АСТ, АЛТ, амилазы, липидограмма);
- Клинический анализ крови (количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, определение лейкоцитарной формулы, уровень гемоглобина, СОЭ);
- Коагулограмма (уровень фибриногена, протромбиновый индекс, АЧТВ);
- Общий анализ мочи;
- HLA-типирование и перекрестная лимфоцитотоксическая проба с реципиентом

### *Инструментальные обследования*

- ЭКГ
- Эхо-КГ
- УЗИ органов брюшной полости, поджелудочной железы и почек
- ЭГДС
- Рентгенография органов грудной клетки
- МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, МРТ-холангиография
- По показаниям – МСКТ головного мозга, органов грудной полости, исследование функции внешнего дыхания

### *Консультации специалистов*

- Осмотр стоматолога
- Осмотр гинеколога (для женщин)
- По показаниям – осмотр оториноларинголога, офтальмолога, уролога и др. специалистов

*Всем донорам старше 45 лет, а также донорам младше 45 лет – при наличии показаний, дополнительно:*

- Консультация кардиолога
- Холтеровское мониторирование ЧСС
- Суточное мониторирование АД
- Нагрузочные пробы (велозергометрия, тредмил-тест)

- МСКТ сердца
- Коронарография (по показаниям)

На этапе обследования потенциальных родственных доноров предпочтение отдавалось родителям, являющимся идентичными либо совместимыми с реципиентами по системе групп крови АВО. В случае отсутствия таковых либо в случае выявления у них медицинских противопоказаний к донорству проводилось обследование более дальних АВО-идентичных или АВО-совместимых родственников. При отсутствии последних либо при их недостаточной совместимости с реципиентом по системе HLA (5 и более несовпадений из 6 антигенов) приступали к обследованию АВО-несовместимых родственников. Все родственные доноры не имели каких-либо существенных расстройств здоровья, имели нормальные биохимические показатели крови и данные ультразвукового исследования печени. При наличии показаний проводилась пункционная биопсия печени – морфологическое исследование, подтверждающее отсутствие каких-либо отклонений от нормы. Окончательное решение о выборе кандидатуры родственного донора принималось с учетом анатомических особенностей строения печени (по данным МСКТ) и данных HLA-типирования. В случае наличия групповой несовместимости также изучались титры группоспецифических антител у реципиента.

Степень родства 159 доноров к реципиентам указана в таблице 3. Большинство доноров (126) являлись родителями реципиента.

**Таблица 3. Степень родства доноров и реципиентов**

Степень родства	Общее число доноров	Мужчины	Женщины
Родители	126	40	86
Тетка/дядя	19	4	15
Сиблинги	4	3	1
Бабка	4	-	4
Двоюродная тетка/дядя	3	1	2
Двоюродный брат	1	1	-
Двоюродная бабка	1	-	1
Троюродный дед	1	1	-
<b>Всего:</b>	<b>159</b>	<b>50</b>	<b>109</b>

## **2.5. Предоперационная подготовка реципиентов**

Всем детям в предоперационном периоде проводилась консервативная терапия, лечение и профилактика осложнений основного заболевания, а также лечение сопутствующих заболеваний, санация очагов инфекции. Во всех случаях с профилактической целью назначалась гастропротективная терапия (блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов); в случае выявления эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и/или появления признаков желудочно-кишечного кровотечения гастропротективная терапия усиливалась (ингибиторы протонной помпы, антациды). При отсутствии противопоказаний пациенты получали урсодезоксихолевую кислоту 25-30 мг/кг/сут. Также, в зависимости от клинической картины и результатов проведенного комплексного обследования, при наличии показаний назначалась антибактериальная, противогрибковая, противовирусная, инфузионная, заместительная трансфузионная (в т.ч. свежезамороженная плазма, растворы альбумина, отмые эритроциты, тромбоконцентрат), диуретическая (спиронолактон, фуросемид, диакарб) терапия, коррекция водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия, а также гипогликемии; симптоматическая терапия. При развитии тяжелой нейтропении или агранулоцитоза (на фоне гиперспленизма) проводились инъекции филграстима. Пациентам с диуретикорезистентным асцитом проводился лапароцентез. При появлении признаков печеночной энцефалопатии назначался L-орнитин L-аспартат (гепа-мерц), пяти больным потребовалось проведение альбуминового диализа (MARS-терапии – 1-3 сеанса). Из прочих экстракорпоральных методов детоксикации применялся перитонеальный диализ (у пациента с ХПН), плазмаферез (в рамках подготовки к трансплантации от АВО-несовместимого донора – см. ниже, а также одному реципиенту с повторно положительными результатами перекрестной лимфоцитотоксической пробы с донором). Одному ребенку в связи с развитием анурии на фоне гепаторенального синдрома в течение 4 суток проводилась постоянная низкопоточная вено-венозная гемодиализация.

Всем пациентам за 3 суток до трансплантации (а при наличии показаний – раньше) назначалась деконтаминация ЖКТ с целью профилактики диссеминации кишечной микрофлоры (гентамицин, метронидазол, нистатин, бактериофаг, ванкомицин per os в различных комбинациях в зависимости от результатов бактериологических исследований).

## **2.6. Послеоперационное ведение реципиентов**

В первые 2 недели после трансплантации проводилось постоянное мониторирование жизненно важных функций организма, контроль газового, электролитного и кислотно-щелочного состава крови до 4-8 раз в сутки. Контроль клинического, биохимического анализов крови, коагулограммы, а также титров группоспецифических антител – у детей, перенесших трансплантацию от АВО-несовместимого донора, проводился в течение первой недели после трансплантации – ежедневно, далее 1 раз в 1-2 дня. С момента начала приема такролимуса определение его сывороточной концентрации также проводилось 1 раз в 1-2 дня. УЗИ печеночного трансплантата в течение первой недели выполнялось 2 раза в сутки, далее – 1 раз в сутки (при необходимости – чаще). При этом оценивали размеры трансплантата и селезенки, текстуру печени, наличие и характеристики артериального, портального и кавального кровотока. С 3-й недели после операции, при условии гладкого течения послеоперационного периода, лабораторный контроль (в т.ч. определение титров антигрупповых антител – после АВО-несовместимой трансплантации) проводился дважды в неделю, ультразвуковой – 1 раз в 1-2 дня. С 4-й недели после операции и до выписки пациентов, перенесших трансплантацию от АВО-несовместимого донора, из стационара считали достаточным определение группоспецифических антител 1 раз в неделю.

Кроме того, в первые дни после трансплантации рутинно, а далее – при наличии показаний, пациентам проводилась рентгенография органов грудной клетки. По показаниям проводились и другие инструментальные исследования

(МСКТ, МРТ, ЭГДС и др.).

Всем пациентам после трансплантации проводилась стандартная консервативная терапия согласно принятому в ФНЦТИО протоколу. Рутинно проводилась инфузионно-трансфузионная, комплексная антибактериальная, противогрибковая, противовирусная, гастропротективная, антиагрегантная, антикоагулянтная, вазодилатирующая, симптоматическая терапия, коррекция КЩС и ВЭБ. При наличии показаний проводилось парентеральное питание, а также иммуномодулирующая терапия (инфузии внутривенного иммуноглобулина).

С 5-х послеоперационных суток, после восстановления функции ЖКТ, начиналось энтеральное кормление с дальнейшим постепенным переводом всех препаратов на пероральный прием в течение 3-4 недель (при необходимости – позже).

*Иммуносупрессивная терапия (стандартная схема) включала в себя:*

1. Инфузию базиликсимаба 10 мг в/в интраоперационно и на 4-е послеоперационные сутки.
2. Инфузию метилпреднизолона 10 мг/кг в/в интраоперационно перед портальной реперфузией трансплантата с дальнейшим пятикратным уменьшением дозировки с 1-х послеоперационных суток и далее снижением на 5 мг ежедневно до 15-25 мг/сут (в зависимости от массы тела). В такой дозировке метилпреднизолон вводился ежедневно в течение 2-3 недель, пока энтеральное питание ребенка не расширялось до полного объема по возрасту, после чего пациент переводился на пероральный прием 2 или 4 мг метилпреднизолона 1 раз в сутки в утренние часы.
3. Прием такролимуса с конца 4-х послеоперационных суток в начальной дозе 0,1-0,2 мг/кг/сут внутрь с дальнейшей коррекцией дозировки в зависимости от сывороточной концентрации препарата,

а также артериального давления, уровня сывороточной мочевины, креатинина, наличия или отсутствия признаков инфекционных осложнений. Целевая концентрация такролимуса в течение первого полугодия после трансплантации составляла 7-12 нг/мл, далее – 6-10 нг/мл.

4. При наличии показаний, не ранее 3-й недели после трансплантации, после нормализации функции ЖКТ и купирования исходной цитопении, к терапии добавлялись микофенолаты: микофеноловая кислота 900 мг/м<sup>2</sup> или микофенолата мофетил 1200 мг/м<sup>2</sup>. Показаниями к назначению микофенолатов считались: перенесенный криз отторжения трансплантата; признаки недостаточности иммуносупрессии на фоне адекватной сывороточной концентрации такролимуса; целесообразность поддержания низкой концентрации такролимуса по причине сопутствующих заболеваний (неврологических заболеваний и/или поражения почек).

В случае развития в послеоперационном периоде осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (эрозивно-язвенное поражение, перфорации полых органов, несостоятельность межкишечного или билиодигестивного анастомозов, неполный наружный желчный и/или тонкокишечный свищ) либо тяжелых септических осложнений глюкокортикостероиды отменялись в ранние сроки.

В плановом порядке отмена метилпреднизолона выполнялась через год или более после трансплантации – при отсутствии показаний к продолжению их приема.

В случаях, когда у пациентов после трансплантации отмечался быстрый существенный рост маркеров цитолиза и холестаза, в дифференциально-диагностический поиск включали прежде всего острое отторжение трансплантата. Данный диагноз ставился на основании исключения всех прочих возможных причин данной клинико-лабораторной картины. По данным

УЗИ и МРТ исключали билиарные осложнения (стриктуру или несостоятельность билиодигестивного анастомоза, билиарный затек, острый холангит и др.). По результатам клинических, микробиологических и прочих лабораторных исследований исключали инфекционный процесс бактериальной, вирусной либо грибковой природы. В случае исключения перечисленных патологических состояний клиничко-лабораторная картина расценивалась нами как криз отторжения. Для проведения пункционной биопсии печени мы считали необходимым наличие крайне императивных показаний, так как риск осложнений (кровотечений – на фоне плановой профилактической антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, холангитов – у пациентов с билиодигестивным анастомозом) в абсолютном большинстве случаев превышал ценность морфологического исследования. Пациентам назначалась пульс-терапия метилпреднизолоном 20 мг/кг/сут в течение 3 дней с дальнейшим снижением дозировки по стандартной схеме (см. выше) и дальнейшим плановым переходом на пероральный прием дозировки, на 2 мг бóльшей, чем исходная пероральная дозировка (получаемая ребенком до пульс-терапии). Кроме того, при отсутствии противопоказаний пациенту повышалась дозировка такролимуса (до целевой концентрации 10-13 нг/мл) и назначались микофенолаты. Биохимические показатели крови и маркеры инфекционно-воспалительного процесса в крови мониторировались ежедневно в процессе проведения пульс-терапии. Как правило, быстрая и значительная положительная динамика маркеров цитолиза и холестаза подтверждала диагноз отторжения.

---

*Все клинические наблюдения были разделены на две группы согласно соотношению групп крови доноров и реципиентов. Группа АВОн представлена 29 наблюдениями АВО-несовместимых трансплантаций. Группа АВОс включает в себя 108 наблюдений АВО-идентичных и 23 наблюдения АВО-*

совместимых трансплантаций – всего 131 наблюдение.

## **2.7. Группа АВО-несовместимых трансплантаций (АВОн)**

### **2.7.1. Общая характеристика группы АВОн**

Группа АВОн включает 29 реципиентов, перенесших трансплантацию левого латерального сектора печени от АВО-несовместимого живого родственного донора. Среди них 12 мальчиков и 17 девочек в возрасте от 4 мес. до 2 лет 5 мес. (медиана – 8 мес., интерквартильный размах: [25%; 75%] – [7; 14 мес.]), с массой тела от 5 до 14 кг (медиана – 7 кг, интерквартильный размах: [25%; 75%] – [6,2; 9,0 кг]).

Основным показанием к трансплантации, так же как и в других группах, был цирроз печени в исходе билиарной атрезии (17 наблюдений). Более редко имели место цирроз печени в исходе синдрома Кароли, цирроз печени в исходе прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза и др. (таблица 4).

**Таблица 4. Нозологические формы поражения печени у реципиентов группы 1**

Заболевание	Общее число пациентов	Мальчики	Девочки
Цирроз в исходе билиарной атрезии	18	8	10
Цирроз в исходе билиарной гипоплазии. Синдром Аладжиля.	1	0	1
Цирроз в исходе прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза 1, 2, 3 типов	3	1	2
Цирроз в исходе синдрома Кароли	4	1	3
Цирроз в исходе недостаточности альфа-1-антитрипсина	1	1	0
Цирроз в исходе синдрома Бадда-Киари	1	0	1
Фульминантный гепатит	1	1	0
<b>Всего:</b>	<b>29</b>	<b>12</b>	<b>17</b>

В качестве родственных доноров в большинстве случаев выступали родители пациентов (n=23), реже – более дальние родственники (таблица 5).



**Таблица 5. Степень родства доноров и реципиентов при АВО-несовместимой трансплантации**

Степень родства	Общее число доноров	Мужчины	Женщины
Родители	23	11	12
Тетка/дядя	3	1	2
Сестра	1	-	1
Двоюродная тетка	1	-	1
Двоюродный брат	1	1	-
<b>Всего:</b>	<b>29</b>	<b>13</b>	<b>16</b>

Среди родственных доноров в группе АВОн было 16 женщин и 13 мужчин в возрасте от 18 до 41 года (медиана – 28 лет, интерквартильный размах: [25%; 75%] – [24; 33 года]).

### **2.7.2. Предоперационное обследование пациентов из группы АВОн**

Все родственные пары перед трансплантацией проходили обследование согласно принятому в ФНЦТИО протоколу (см. выше). У 28 детей был подтвержден диагноз цирроза печени, у 1 – фульминантной печеночной недостаточности, верифицированы абсолютные показания к трансплантации.

Пациентке Ш., 1 года 2 мес., с синдромом Аладжиля в связи с признаками гипоплазии ствола и ветвей легочной артерии с легочной гипертензией для исключения противопоказаний к трансплантации печени была выполнена катетеризация правых отделов сердца и вентрикулография с пульмонографией. По результатам исследования определено, что оперативное лечение врожденного порока сердца не показано, противопоказаний к трансплантации нет.

Сочетания групп крови доноров и реципиентов представлены в таблице 6 и были самыми разнообразными.

**Таблица 6. Сочетания групп крови доноров и реципиентов**

Группа крови донора	Группа крови реципиента	n
A <sub>1</sub> (II)	0 (I)	6
A <sub>2</sub> (II)	0 (I)	3
B (III)	0 (I)	11
B (III)	A <sub>1</sub> (II)	2
B (III)	A <sub>2</sub> (II)	1
AB (IV)	A <sub>1</sub> (II)	2
A <sub>2</sub> B (IV)	A <sub>2</sub> (II)	1
AB (IV)	B (III)	3
<b>Всего:</b>		<b>29</b>

По результатам HLA-типирования у большинства родственных пар (n=26) отмечалась хорошая тканевая совместимость: не более трех несовпадений из 6 исследованных антигенов (таблица 7). У трех пар было выявлено 4 несовпадения по системе HLA.

**Таблица 7. Совместимость доноров и реципиентов группы АВOn по системе HLA**

Число несовпадений	Число пациентов
0	1
1	6
2	6
3	13
4	3

Всем родственным парам при первичном обследовании проводилась предварительная перекрестная лимфоцитотоксическая проба (cross-match), а непосредственно перед трансплантацией – заключительная. Во всех наблюдениях как предварительная, так и заключительная пробы были отрицательными.

Кроме того, всем реципиентам еженедельно (а при проведении плазмафереза – чаще) проводилось исследование уровня группоспецифических антител: агглютининов  $\alpha/\beta$  и иммунных анти-A/B антител по оригинальной методике. В ходе выполнения настоящей работы был усовершенствован и оптимизирован рекомендуемый Приказом МЗ РФ № 2 от 09.01.1998 г. метод

титрования антител в солевой среде на плоскости [8, 10]. Предложенная модификация стандартного метода составила предмет изобретения (патента №2013117950/15(026535) от 20.02.2014 г.) [3] и использовалась при обследовании пациентов. Разработанная нами методика имеет следующие преимущества:

- большая чувствительность (разница в титре на 1-3 степени разведения), что позволяет на более ранних этапах выявить изоиммунизацию групповыми факторами системы АВО;
- большая наглядность – на гелевых ID-картах исключаются трудно интерпретируемые результаты, особенно при низких исходных титрах антител у детей раннего возраста;
- для исследования достаточно незначительного количества сыворотки (что немаловажно в педиатрии);
- меньшая продолжительность выполнения анализа.

У 23 из 29 реципиентов исходные титры группоспецифических антител были в пределах значений, которые мы считали допустимыми (агглютинины – не более 1:8, иммунные антитела – не более 1:4), какой-либо специальной предоперационной подготовки не требовалось. Необходимо отметить, что у 4 из этих 23 больных титры антител при поступлении были несколько повышенными и снизились на фоне трансфузии СЗП АВ(IV). У 6 пациентов, несмотря на трансфузионную терапию, отмечался высокий уровень антигрупповых антител (максимальный уровень как естественных, так и иммунных антител – до 1:256).

### **2.7.3. Особенности предоперационной подготовки реципиентов группы АВ0н**

Важно заметить, что всем больным с коагулопатией независимо от их группы крови проводились трансфузии исключительно СЗП АВ(IV), не содержащей группоспецифических антител. Из тех же соображений для

коррекции анемии реципиентам проводились трансфузии только обедненной лейкоцитами и тромбоцитами эритроцитарной массы (отмытых эритроцитов). Трансфузии тромбоконцентрата пациентам не проводились даже при выраженной тромбоцитопении в связи с невозможностью полного отделения тромбоцитарной массы от СЗП.

У пациентов с исходно повышенными титрами антигрупповых антител (естественных – более 1:8, иммунных – более 1:4) стандартный протокол предоперационной подготовки включал введение ритуксимаба (препарата химерных моноклональных мышинных антител к трансмембранному антигену CD20) и несколько сеансов плазмафереза до снижения титров группоспецифических антител.

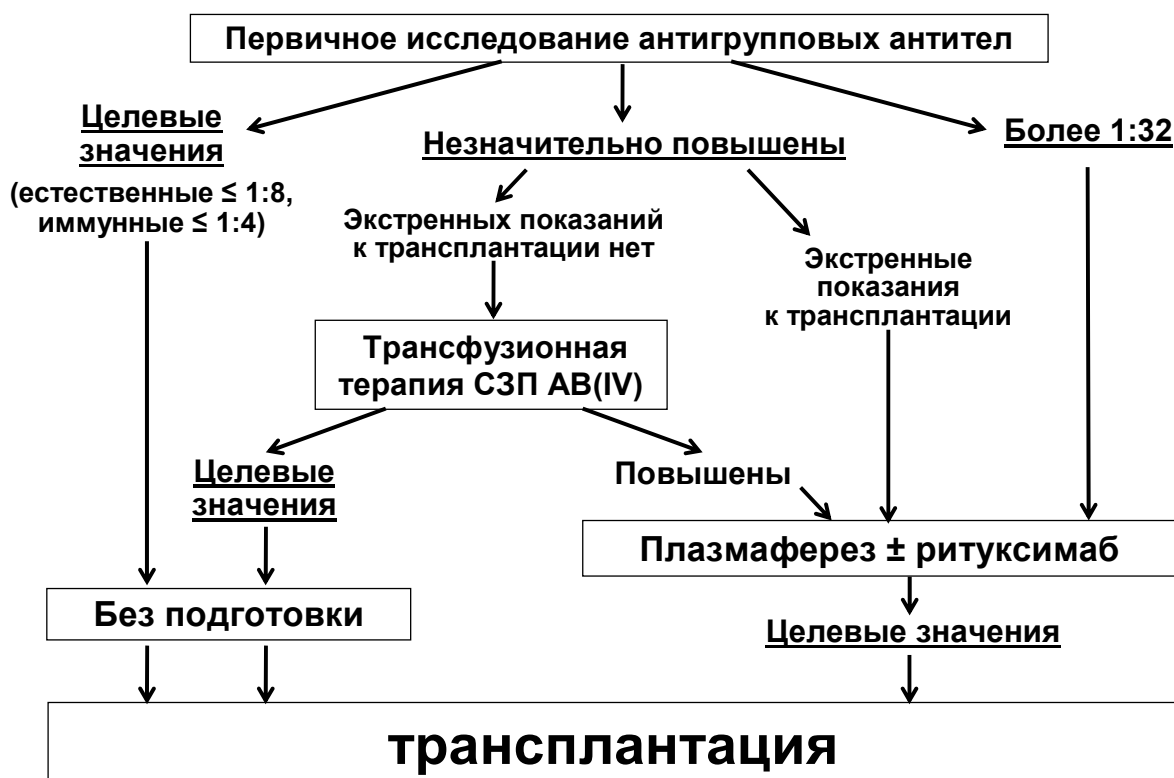
*Стандартный протокол подготовки реципиентов с исходно повышенными титрами антигрупповых антител к ABO-несовместимой трансплантации печени*

После подтвержденной клиническими и лабораторными методами санации всех очагов инфекции, за 14-20 суток до планируемой даты трансплантации детям вводили ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup>. Введение препарата предварялось премедикацией (глюконат кальция, тавегил, солун-медрол 15 мг в/в, нурофен-сироп per os), учитывая частое развитие нежелательных реакций на его введение (лихорадка, озноб, высыпания на коже). Ввиду вызываемого ритуксимабом существенного иммуносупрессивного эффекта с профилактической целью параллельно назначалась 2- или 3-компонентная антибактериальная, а также противогрибковая и противовирусная терапия в сочетании с охранительным режимом (максимально возможная изоляция, ношение маски и т.д.). Далее проводился курс плазмафереза с полным замещением объема циркулирующей плазмы свежесзамороженной плазмой АВ(IV). После каждого сеанса контролировался уровень группоспецифических антител.

У пациентов с высоким риском инфекционных осложнений введение

ритуксимаба не считалось целесообразным, в связи с чем специфическая предоперационная подготовка у этих больных включала только плазмаферез – несколько сеансов до достижения допустимых титров антигрупповых антител.

*Разработанный нами алгоритм подготовки реципиентов к АВО-несовместимой трансплантации представлен на рисунке 1.*



**Рисунок 1. Алгоритм подготовки реципиентов к АВО-несовместимой трансплантации**

#### **2.7.4. Особенности послеоперационного ведения реципиентов группы АВОн**

Пациентам, у которых отмечалось повышение титров группоспецифических антител в раннем послеоперационном периоде, проводился плазмаферез с полным замещением объема циркулирующей плазмы свежезамороженной плазмой АВ(IV), приводивший к быстрой эффективной элиминации антител. В трех наблюдениях было достаточно одного сеанса плазмафереза, в четвертом потребовалось проведение трех сеансов. В дальнейшем также проводилась стандартная иммуносупрессия.

## **2.8. Группа АВО-идентичных и АВО-совместимых трансплантаций (АВОс)**

### **2.8.1. Общая характеристика группы АВОс**

Группа АВО-идентичных и АВО-совместимых пар включает 131 реципиента, перенесшего трансплантацию левого латерального сектора печени от живого родственного донора, идентичного либо совместимого с реципиентом по системе АВО. Среди них 58 мальчиков и 73 девочки в возрасте от 3 мес. до 5 лет (медиана – 8 мес., интерквартильный размах: [25%; 75%] – [6; 12 мес.]), с массой тела от 4 до 16,3 кг (медиана – 7 кг, интерквартильный размах: [25%; 75%] – [6; 8,2 кг]).

Не выявлено статистически достоверных различий между детьми, включенными в группы АВОн и АВОс, по возрасту ( $p=0,2112$ ) и весу ( $p=0,7047$ ).

Показанием к трансплантации у 82 детей явился цирроз печени в исходе билиарной атрезии. Прочие нозологические формы исходного поражения печени представлены в таблице 8.

**Таблица 8. Нозологические формы поражения печени у реципиентов группы АВОс**

Заболевание	Общее число пациентов	Мальчики	Девочки
Цирроз в исходе билиарной атрезии	82	33	49
Цирроз в исходе несиндромальной билиарной гипоплазии	13	8	5
Цирроз в исходе билиарной гипоплазии. Синдром Аладжиля	5	2	3
Цирроз в исходе прогрессирующего семейного внутripеченочного холестаза 1, 2, 3 типов	12	7	5
Цирроз в исходе синдрома Кароли	8	2	6
Цирроз в исходе недостаточности альфа-1-антитрипсина	1	0	1
Цирроз в исходе врожденных аномалий строения воротной вены	2	1	1
Криптогенный цирроз	4	2	2
Фульминантный гепатит	1	1	0
Синдром Криглера-Найяра 1 типа	1	0	1
Болезнь Гирке	1	1	0
Гепатобластома	1	1	0
<b>Всего:</b>	<b>131</b>	<b>58</b>	<b>73</b>

В качестве родственных доноров в 103 из 130 случаев выступали родители пациентов, реже – более дальние родственники (таблица 9).

Среди доноров было 93 женщины и 38 мужчин в возрасте от 18 до 56 лет (медиана – 28 лет, интерквартильный размах: [25%; 75%] – [24; 33 года]). Между донорами левого латерального сектора печени для детей, включенных в группы АВОн и АВОс, по возрасту ( $p=0,7847$ ) статистически достоверных различий также не было.

**Таблица 9. Степень родства живых родственных доноров и реципиентов группы АВОс**

Степень родства	Общее число доноров	Мужчины	Женщины
Родители	103	29	74
Тетка/дядя	16	3	13
Брат	3	3	-
Бабка	4	-	4
Двоюродный дядя/тетка	2	1	1
Двоюродная бабка	1	-	1
Троюродный дед	1	1	-
<b>Всего:</b>	<b>130*</b>	<b>37</b>	<b>93</b>

\* В 131-м наблюдении был использован трансплантат левого латерального сектора печени от посмертного донора.

### **2.8.2. Предоперационное обследование пациентов группы АВОс**

Все родственные пары перед трансплантацией проходили обследование согласно принятому в ФНЦТИО протоколу (см. выше). У всех реципиентов по результатам обследования были верифицированы абсолютные показания к трансплантации.

Протокол обследования реципиентов, включенных в группу АВОс, отличался от такового для реципиентов из группы АВОн только отсутствием регулярного исследования группоспецифических антител. Протокол обследования доноров был идентичным во всех группах.

По результатам HLA-типирования у большинства родственных пар (n=116), так же как и в группе АВОн, отмечалась хорошая тканевая совместимость: не более трех несовпадений из 6 исследованных антигенов (таблица 10). Однако, имели место и пары с 5 и 6 несовпадениями по антигенам системы HLA, чего не было при АВО-несовместимой трансплантации.



**Таблица 10. Совместимость доноров и реципиентов группы АВОс по системе HLA**

Число несовпадений	Число пациентов
0	4
1	22
2	42
3	48
4	9
5	5
6	1
<b>Всего:</b>	<b>131</b>

Всем родственным парам при первичном обследовании проводилась предварительная перекрестная лимфоцитотоксическая проба (cross-match), а непосредственно перед трансплантацией – заключительная. В группе 2 предварительная перекрестная лимфоцитотоксическая проба была положительной в одном случае (у девочки Р., 6 мес., в серии повторных исследований), ввиду чего был проведен сеанс плазмафереза, после чего трижды был получен отрицательный результат. Заключительный cross-match был отрицательным у всех пар «донор-реципиент».

### **2.8.3. Особенности предоперационной подготовки реципиентов группы АВОс**

Основным отличием предоперационной подготовки реципиентов в группе АВОс от таковых в группе АВОн являлось переливание одногруппной свежезамороженной плазмы в случае необходимости коррекции коагулопатии. При наличии тяжелой тромбоцитопении и проявлений геморрагического синдрома пациенты получали трансфузии тромбоконцентрата.

### **2.9. Исследование концентрации биомаркеров и факторов роста**

Из числа биомаркеров иммунной системы и факторов роста для исследования были выбраны и исследованы перед трансплантацией, через

месяц и через год после трансплантации следующие показатели:

- неоптерин;
- sCD30;
- sCD40L;
- трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$ );
- инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1).

Кроме того, был исследован уровень антител против антигенов системы HLA I и II классов в плазме крови пациентов до и через год после трансплантации.

В качестве материала для исследования концентрации биомаркеров использовали венозную кровь, взятую до трансплантации печени, в раннем посттрансплантационном периоде (на 28-32-е сутки после операции), а также спустя год после трансплантации (при амбулаторном наблюдении).

Кровь собирали в одноразовые пробирки (BD Vacutainer, Becton Dickinson, США) с добавлением ЭДТА и центрифугировали в течение 10 минут при 2500 оборотах при комнатной температуре. Полученная плазма была отделена от клеточного осадка и незамедлительно заморожена. Образцы плазмы хранились не более 24 часов при 2-8°C. Для длительного хранения (до 6 месяцев) образцы замораживались при температуре -20°C.

Измерение концентрации биомаркеров в плазме крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием специфических наборов реагентов в соответствии с инструкцией производителя. После проведения процедуры анализа измеряли оптическую плотность с помощью микропланшетного спектрофотометра «Zenyth 340» («Biochrom», Англия) при длине волны 450 нм.

Уровень растворимой формы лиганда CD40 в плазме крови определяли с помощью наборов реагентов производства фирмы «BenderMedSystems» (Австрия). Аналитическая чувствительность метода составила 0,095 нг/мл, диапазон определяемых концентраций - от 0,03 до 3,98 нг/мл.

Для измерения концентрации sCD30 в плазме крови использовали наборы

реагентов фирмы «BenderMedSystems» (Австрия). Аналитическая чувствительность метода составила 0,33 нг/мл, диапазон определяемых концентраций – от 0 до 100 нг/мл.

Определение концентрации неоптерина производили с использованием наборов фирмы «IBL» (Германия). Аналитическая чувствительность метода составила 0,7 нмоль/л, диапазон определяемых концентраций – 0,7-111 нмоль/л.

Концентрацию ИФР-1 измеряли с использованием наборов фирмы Immunodiagnostic System (США). Аналитическая чувствительность метода составила 3,1 мкг/л, диапазон определяемых концентраций – 16-1137 мкг/л.

Концентрацию TGF- $\beta$  измеряли с использованием наборов фирмы «BenderMedSystems» (Австрия). Аналитическая чувствительность метода составила 9 пкг/мл, диапазон определяемых концентраций – 31-2000 пкг/мл.

Иммуноглобулины G к антигенам HLA I и II класса в сыворотке пациентов определяли качественным твердофазным иммуноферментным методом, используя специфические наборы реагентов QuikScreen (анти-HLAI) и B-Screen (анти-HLAI), GTi Diagnostics (США). Значение оптической плотности расценивалось как положительный результат, если оно было равно или в 2 раза превышало среднее значение оптической плотности отрицательного контроля.

## **2.10. Статистическая обработка результатов исследования**

Полученные данные обрабатывали на компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft, США) и MS Office Excel (Microsoft, США). Данные представлены как медиана, интерквартильный размах с указанием минимальных и максимальных значений, либо как среднее арифметическое и стандартное отклонение ( $M \pm S.D.$ ). Достоверность различий количественных параметров в двух группах определялась по U-критерию Манна-Уитни либо точному критерию Фишера. Для сравнения зависимых переменных применяли парный критерий Вилкоксона. Достоверность различий качественных признаков определялась путем построения таблиц

сопряженности и их анализа с помощью критерия  $\chi$ -квадрат. Для оценки связи количественных и качественных порядковых признаков рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Выживаемость оценивалась по методу Каплана-Майера. Различия в выживаемости между двумя группами оценивали с помощью Log-rank теста. Статистически значимыми считали различия, при которых вероятность ошибки составляла менее 0,05 ( $p < 0,05$ ).

## **ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ДЕТЯМ ОТ РОДСТВЕННОГО ДОНОРА, СОВМЕСТИМОГО И НЕ СОВМЕСТИМОГО ПО ГРУППЕ КРОВИ**

### **3.1. Результаты трансплантации печени у пациентов группы АВОн**

Приступая к анализу результатов трансплантации у реципиентов группы АВОн, следует отметить некоторые изменения иммунного статуса, наступавшие в результате проводившейся подготовки, описанной в главе 2.

Так, на фоне проведения трансфузии СЗП АВ(IV) в некоторых наблюдениях (n=4) титры группоспецифических антител снижались с уровня 1:32 и менее до целевых значений без проведения каких-либо дополнительных мероприятий.

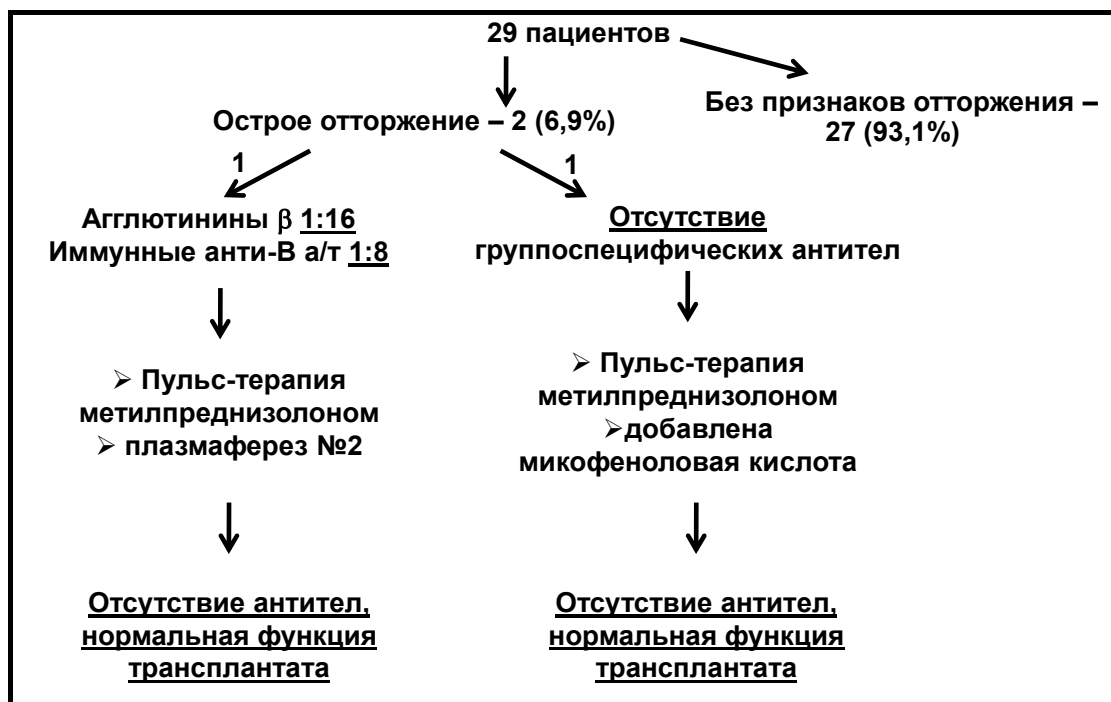
Три пациента с исходно повышенными титрами антигрупповых антител получили предоперационную подготовку по стандартному протоколу (ритуксимаб + плазмаферез). Для снижения титров антител до минимальных значений этим пациентам потребовалось 3, 5 и 6 сеансов плазмафереза. Накануне трансплантации титры естественных группоспецифических антител были в диапазоне от 1:1 до 1:8, иммунных – от 1:1 до 1:4.

Еще у трех больных с исходно высокими титрами антигрупповых антител введение ритуксимаба не проводилось, преимущественно ввиду высокого риска инфекционных осложнений. У двух пациентов отмечалась высокая активность инфекционного процесса, трудно поддававшегося лечению, а после санации очагов инфекции (в одном случае при поступлении у ребенка имелись признаки пневмонии, во втором – сепсиса, пневмонии, пансинусита, двустороннего отита – см. ниже, клиническое наблюдение 2) показания к трансплантации были экстренными и не допускали возможности отсрочки оперативного вмешательства еще на 2 недели. В третьем наблюдении эпизод повышения группоспецифических антител был отмечен за несколько дней до запланированной трансплантации, параллельно отмечалось ухудшение состояния ребенка по основному заболеванию, прогрессивный рост уровня

билирубина (более 1000 мкмоль/л). Клинических и лабораторных данных за инфекционно-воспалительный процесс какой-либо локализации не отмечалось, однако имел место высокий риск развития пневмонии на фоне хронического аспирационного синдрома. Вышеуказанные обстоятельства были расценены как противопоказания к введению ритуксимаба, в связи с чем специфическая предоперационная подготовка у этих трех больных включала только плазмаферез (у двух – 1 сеанс, у одного – 5 сеансов). Во всех трех случаях были достигнуты минимальные (клинически не значимые) титры антигрупповых антител (в пределах 1:2 – 1:4).

Гладкое течение послеоперационного периода, без каких-либо клинически значимых событий, наблюдалось у 16 реципиентов (55,2%).

Сверхострого отторжения не наблюдалось ни в одном случае. Острое отторжение трансплантата было диагностировано у двух пациентов (6,9%). У одного из них на фоне характерной лабораторной картины отмечалось возрастание титра антигрупповых антител. После проведения пульс-терапии метилпреднизолоном и двух сеансов плазмафереза произошла нормализация биохимических показателей крови и элиминация антител (см. ниже – клиническое наблюдение 1). В другом случае во время криза отторжения трансплантата группоспецифические антитела не выявлялись, криз успешно купирован пульс-терапией метилпреднизолоном, к терапии также добавлены микофенолаты (см. ниже – клиническое наблюдение 2). В дальнейшем у обоих больных течение послеоперационного периода гладкое. Данные о развитии иммунологических событий, особенностях ведения пациентов и клинических результатах схематически представлены на рисунке 2.



**Рисунок 2. Иммунологические события после трансплантации у пациентов группы АВОн.**

Сосудистых осложнений (тромбозов каких-либо сосудистых анастомозов трансплантата) не было ни у одного из 29 пациентов.

Хирургические осложнения со стороны органов желудочно-кишечного тракта, требовавшие экстренного оперативного лечения, были диагностированы у трех больных (10,3%): у пациента К., 8 мес. имела место язва луковицы двенадцатиперстной кишки и эрозивный гастрит (более подробно данные об этом пациенте представлены ниже: стр. 72, ребенок К.); у пациента Б., 6 мес. – перфорация тонкой кишки с развитием перитонита; у пациентки Н., 11 мес. – несостоятельность межкишечного анастомоза по Roux. Во всех случаях больным проводилось экстренное оперативное лечение указанных осложнений (таблица 11).

**Таблица 11. Хирургические осложнения со стороны органов желудочно-кишечного тракта у пациентов группы АВОн, потребовавшие экстренной релапаротомии**

<b>Осложнения</b>	<b>Число пациентов</b>
Эрозивно-язвенное поражение	1
Перфорация тонкой кишки	1
Несостоятельность межкишечного анастомоза	1
Всего	3

Кроме того, у 6 пациентов (20,7%) послеоперационный период осложнился формированием неполного наружного желчного свища. В 5 случаях свищ закрылся самостоятельно на фоне консервативной терапии без каких-либо последствий. Шестая больная после самостоятельного закрытия свища перенесла несколько эпизодов острого холангита, один из которых осложнился формированием двух абсцессов трансплантата (сопровождавшимся кратковременным периодом дисфункции трансплантата). В дальнейшем этой пациентке на фоне фиброзирования абсцессов и полного восстановления нормальной функции трансплантата была выполнена плановая реконструкция желчеотведения с положительным результатом.

Инфекционные осложнения в данной группе были диагностированы у 6 пациентов (20,7%) в течение первых двух месяцев после трансплантации. В пяти случаях из шести они были представлены пневмонией, успешно разрешенной на фоне усиления антибактериальной и местной терапии, а также активной респираторной терапии. В одном из этих пяти случаев у пациентки, перенесшей релапаротомию по поводу несостоятельности межкишечного анастомоза, а также санационную ре-релапаротомию, имела место двусторонняя пневмония с развитием септического состояния. Помимо комплексной антимикробной терапии и временной отмены иммуносупрессии, потребовалась пролонгированная ИВЛ (в течение 5 недель), в результате чего был достигнут полный регресс воспалительных изменений в легких и прочих проявлений инфекционного процесса. Через 3,5 месяца после трансплантации, после подбора оптимальной иммуносупрессии, ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии с хорошей функцией трансплантата.



Кроме того, у шестой пациентки на фоне неполного наружного желчного свища развился правосторонний экссудативный плеврит, для разрешения которого потребовались повторные пункции и дренирования плевральной полости. На фоне консервативных мероприятий в течение месяца после трансплантации закрылся свищ и купировались явления плеврита.

Случаев манифестной ЦМВ-инфекции в данной группе пациентов не наблюдалось.

Летальность в раннем посттрансплантационном периоде (в течение 30 суток после трансплантации) отмечалась в двух случаях и составила 6,9%.

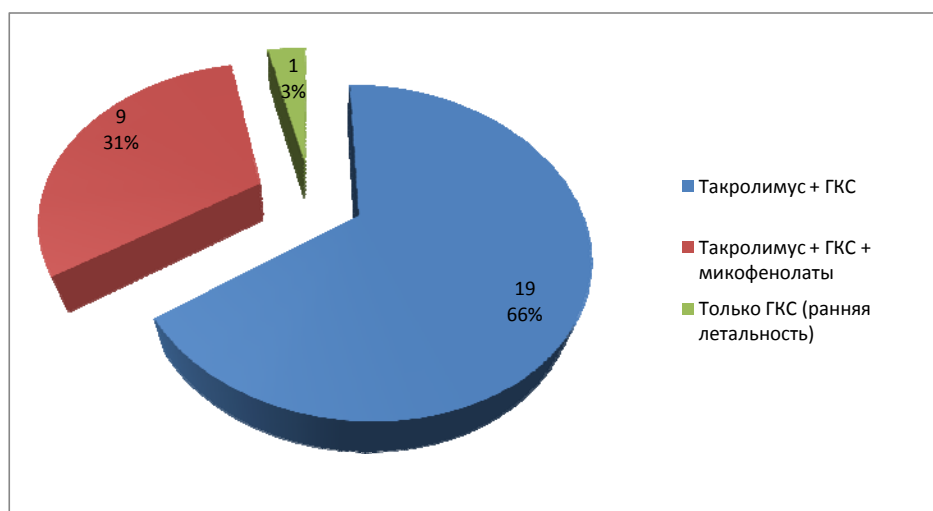
1. Ребенок К., муж., 8 месяцев, 7,5 кг, группа крови 0(I) Rh-положительная. Выполнена трансплантации левого латерального сектора печени по поводу цирроза в исходе атрезии внепеченочных желчевыводящих путей от отца (A(II) → 0(I), 1 несовпадение из 6 антигенов системы HLA, отрицательные предварительный и заключительный cross-match). Также у ребенка имелась сопутствующая мальротация кишечника. Функция трансплантата на протяжении всего периода наблюдения после трансплантации оставалась нормальной. Группоспецифические антитела не выявлялись как до, так и после трансплантации. Иммуносупрессия была представлена такролимусом 0,5-1,5 мг/сут (сывороточная концентрация 5-8 нг/мл) и метилпреднизолоном 15 мг/сут в/в с переходом на пероральный прием 2 мг/сут с 14-х суток п/о. На фоне планового течения послеоперационного периода у больного на 26-е сутки п/о остро сформировались язвы луковицы двенадцатиперстной кишки и эрозивный гастрит. Проводимая в полном объеме консервативная терапия, а также оперативное лечение, не принесли положительного эффекта. Пациент умер на 29-е сутки п/о вследствие тяжелых рецидивирующих желудочно-кишечных кровотечений.
2. Ребенок Д., муж., 8 мес., 6 кг, группа крови A(II) Rh-положительная.

Диагноз: цирроз в исходе атрезии внепеченочных желчевыводящих путей. В анамнезе – портоэнтеростомия по Касаи в возрасте 2 мес., без положительного эффекта. Поступил в тяжелом состоянии вследствие декомпенсированного цирроза печени и инфекционно-интоксикационного синдрома, а также тяжелой кахексии (на фоне основного заболевания и неадекватного вскармливания). В связи с отсутствием других вариантов в качестве потенциального донора была подготовлена к операции мать мальчика (AB(IV) → A(II), три несовпадения из 6 антигенов системы HLA, отрицательные предварительный и заключительный cross-match). Титры естественных группоспецифических антител были в пределах 1:1 – 1:2, иммунные – не выявлялись. Однако выполнение операции не было возможным в связи с необходимостью санации очагов хронической инфекции как у реципиента (рецидивирующие холангиты, ОРВИ), так и у донора (эндометрит, распространенный кариес). На коррекцию вышеуказанных относительных противопоказаний к трансплантации потребовалось 2,5 месяца. За это время отмечалось ухудшение состояния пациента по основному заболеванию, рост уровня билирубина до 1100 мкмоль/л, присоединение печеночной энцефалопатии (проведено 3 сеанса MARS-терапии). После коррекции всех относительных противопоказаний была выполнена трансплантация левого латерального сектора печени от матери. В послеоперационном периоде – удовлетворительные характеристики кровотока по всем сосудистым анастомозам трансплантата, снижение уровня билирубина с 950 мкмоль/л до 687 мкмоль/л, отсутствие группоспецифических антител. Однако, на фоне исходно тяжелого состояния ребенка на 2-е сутки п/о развилась острая сердечно-сосудистая недостаточность, приведшая к летальному исходу.

Других случаев летальности пациентов после АВО-несовместимой трансплантации не было как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде. Случаев ретрансплантации в данной группе также не было.

### 3.2. Реципиенты группы АВОн: особенности ведения послеоперационного периода, иммуносупрессивная терапия

Иммуносупрессивная терапия по двухкомпонентному протоколу (такролимус, метилпреднизолон) проводилась 19 пациентам, по трехкомпонентному (с добавлением микофенолатов) – 9 пациентам. Ребенок Д., погибший на 2-е сутки после трансплантации (описан в п. 3.1), получал только глюкокортикостероиды (рисунок 3). Индукция иммуносупрессии базиликсимабом проводилась всем пациентам без исключения.



**Рисунок 3. Иммуносупрессивная терапия у пациентов группы АВОн**

В 5 случаях глюкокортикостероиды отменялись в ранние сроки (в течение первого месяца после трансплантации) ввиду развития в послеоперационном периоде серьезных инфекционных осложнений (пневмония с явлениями дыхательной недостаточности, бактериемия) либо поражения органов желудочно-кишечного тракта, описанных в п. 3.1 (эрозивно-язвенное поражение, перфорации полых органов, несостоятельность билиодигестивного анастомоза, неполный наружный желчный свищ). Одной пациентке после успешного лечения возникших осложнений (оперативного лечения несостоятельности межкишечного анастомоза и разрешения пневмонии) возобновлен прием метипреднизолона.

В плановом порядке отмена метилпреднизолона была выполнена у 4 больных через год или более после трансплантации.

У 20 из 23 реципиентов с исходно низкими титрами группоспецифических антител в послеоперационном периоде титры антител также оставались низкими. Пациенты получали стандартную иммуносупрессию по двух- или трехкомпонентному протоколу. В течение 1-2 недель после трансплантации антигрупповые антитела полностью переставали выявляться.

У остальных трех из этих 23 пациентов (пациентка Ц., 2 года 5 мес., цирроз в исходе билиарной атрезии; пациент Г., 2 года 1 мес., фульминантный токсический гепатит – более подробно описан ниже, в клиническом наблюдении 1; пациентка А., 5 мес., цирроз в исходе билиарной атрезии), у которых отмечалось повышение титров группоспецифических антител в раннем послеоперационном периоде, проводился плазмаферез с полным замещением объема циркулирующей плазмы свежезамороженной плазмой АВ(IV). Во всех случаях наблюдалась элиминация антител. В двух наблюдениях было достаточно одного сеанса плазмафереза, в третьем (пациентка Ц.) потребовалось проведение трех сеансов. В дальнейшем также проводилась стандартная иммуносупрессия, как описано в п. 2.6. Использованный нами алгоритм ведения пациентов с исходно низким титром группоспецифических антител представлен на рисунке 4.



**Рисунок 4. Динамика группоспецифических антител у пациентов с исходно допустимыми их значениями**

#### **Клиническое наблюдение 1**

*Пациент Т., 2 года 1 мес., 12 кг, группа крови А(II) Rh-отрицательная. Заболел остро 13.03.2011 г. с клинической картиной острой кишечной инфекции (диарея, лихорадка), получал энтерофурил, линекс, парацетамол, нурофен. С 15.03.2011 г. на фоне купирования клинической картины токсикоинфекции появилась иктеричность склер и кожных покровов, далее присоединились признаки печеночной энцефалопатии. 18.03.2011 г. госпитализирован в стационар по месту жительства с диагнозом «Гепатит неясной этиологии. Острая печеночная недостаточность. Печеночная энцефалопатия». По данным лабораторных исследований: общий билирубин 349 мкмоль/л, АСТ 6860 Ед/л, АЛТ 2938 Ед/л; маркеры HBV, HCV – отрицательны. 23.03.2011 ребенок переведен в ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова. При поступлении состояние пациента – крайне тяжелое по основному заболеванию, обусловленное острой печеночной недостаточностью, печеночной энцефалопатией. Уровень сознания – сопор. Переведен на ИВЛ.*

*Проведено 2 сеанса MARS-терапии (альбуминового диализа) – без положительного эффекта по неврологической симптоматике.*

*В экстренном порядке в качестве родственного донора обследована мать пациента, Т., 31 года, группа крови донора АВ(IV) Rh-положительная, противопоказаний к донорству части печени не выявлено. Титр естественных анти-В антител у реципиента составлял 1:4, иммунные анти-В антитела не определялись. Несовпадение по 3 из 6 антигенов системы HLA. Перекрестная лимфоцитотоксическая проба – отрицательная.*

*24-25.03.2011 (через 20 часов после поступления пациента в клинику) выполнена трансплантация левого латерального сектора печени от живого родственного донора (матери).*

*Через 5 часов после окончания оперативного вмешательства пациент в сознании, переведен на самостоятельное дыхание. Функция трансплантата нормальная. На 1-е сутки п/о отмечено повышение титров агглютининов  $\beta$  до 1:16, появление иммунных анти-В антител (1:2). Проведен сеанс плазмафереза, после чего ребенок переведен из ОРИТ в отделение. Дальнейшее течение послеоперационного периода гладкое. Со 2-х суток п/о титры агглютининов  $\beta$  не превышали 1:2, иммунные анти-В антитела не выявлялись. В отделении проводилась иммуносупрессивная, антибактериальная, противогрибковая, противовирусная, гастропротективная, инфузионо-трансфузионная, симптоматическая терапия. На 20-е сутки п/о ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии, с хорошей функцией трансплантата, с трехкомпонентным протоколом иммуносупрессии: такролимус 0,75 мг 2 р/сут, метилпреднизолон 4 мг 1 р/сут, микофеноловая кислота 180 мг 2 р/сут.*

*Через 2 недели после выписки из стационара при плановом контрольном амбулаторном обследовании выявлено повышение маркеров цитолиза и холестаза в сочетании с возрастанием титра антигрупповых антител: агглютининов  $\beta$  – до 1:16, иммунных анти-В антител – до 1:8. Состояние расценено как острое отторжение трансплантата. Пациент*

*госпитализирован повторно. После проведения пульс-терапии метилпреднизолоном и двух сеансов плазмафереза произошла нормализация биохимических показателей крови и элиминация антител.*

*В дальнейшем каких-либо значимых событий не отмечалось. Мальчик регулярно проходит контрольные обследования, функция трансплантата стабильно удовлетворительная, данные лабораторных исследований – в пределах возрастной нормы, протокол иммуносупрессивной терапии включает такролимус и метилпреднизолон (миклофеноловая кислота отменена через 1,5 года после трансплантации ввиду диспептических жалоб), сывороточная концентрация такролимуса 4-6 нг/мл. Физическое и психомоторное развитие ребенка соответствует возрасту. Срок наблюдения составляет 3 года 8 месяцев.*

Из шести пациентов с исходно повышенным уровнем группоспецифических антител (естественных – более 1:8, иммунных – более 1:4), которым проводилась специфическая подготовка, эпизод повышения титров антител в послеоперационном периоде отмечался лишь у одного (клиническое наблюдение 2). Этот больной не получал ритуксимаб в связи с наличием при поступлении септического состояния (см. п. 3.1) в сочетании с показаниями к выполнению трансплантации в кратчайшие сроки, тотчас после санации очагов инфекции. Алгоритм ведения пациентов с исходно высоким титром группоспецифических антител и данные о динамике последних представлены на рисунке 5.

## Дети с исходно повышенным уровнем группоспецифических антител



Рисунок 5. Алгоритм ведения пациентов с исходно повышенными значениями группоспецифических антител и данные о динамике последних

### Клиническое наблюдение 2

Пациент Б., 2 года 3 мес., 14 кг, группа крови В(III) Rh-положительная. С 1 мес. жизни наблюдался по поводу гипоплазии правой почки. Неоднократно проводилось стационарное обследование и лечение по месту жительства, постоянно получал уросептики. Биохимические показатели крови были стабильно нормальными, при УЗИ отмечалось небольшое повышение эхогенности паренхимы печени.

В июле 2011 г. находился на лечении в отделении урологии ФГУ РДКБ МЗ и СР РФ с диагнозом: «Врожденная аномалия развития мочевыделительной системы. Гипоплазия правой почки с отсутствием функции. Мегауретер справа. Ахалазия левого мочеточника. Клапан задней уретры. Вторичный пиелонефрит». Оперативное лечение: 12.07.11 – трансуретральная резекция клапана задней уретры. 14.07.11 – нефруретерэктомия справа.



*Послеоперационный период – без особенностей. Выписан 2.08.11 в удовлетворительном состоянии.*

*10.09.11 у ребенка появилась желтушность кожных покровов и склер, потемнение мочи, ахолия кала, вялость. Госпитализирован в стационар по месту жительства. Отмечалась гипербилирубинемия до 218 мкмоль/л, цитоллиз до 6 норм. Исключена вирусная этиология процесса. В динамике отмечалось нарастание желтухи, сохранялся ахоличный стул. Лабораторно: нарастание гипербилирубинемии до 426 мкмоль/л, цитоллиз до 60 норм, выраженный холестаза, гипоальбуминемия, гипопротеинемия, коагулопатия. Проводилась инфузионно-трансфузионная терапия (в т.ч. СЗП, альбумин), также получал преднизолон до 10 мг/кг/сут в/в (с 22.09 – 3 мг/кг/сут в/в), гепатопротекторы.*

*С 23.09.11 – ухудшение состояния за счет присоединения симптомов печеночной энцефалопатии. В экстренном порядке 27.09.11 ребенок переведен в ФНЦТИО.*

*При поступлении состояние крайне тяжелое, что обусловлено гепатодепрессивным, интоксикационным, геморрагическим синдромами, печеночной энцефалопатией, а также септическим состоянием (катетер-ассоциированная инфекция, двусторонняя пневмония, острый пансинуит, двусторонний отит), состоявшимся желудочно-кишечным кровотечением на фоне эрозивного эзофагита (пролежень от назогастрального зонда).*

*По результатам обследования установлен диагноз цирроза печени в исходе недостаточности альфа-1-антитрипсина (подтвержден молекулярно-генетическим исследованием).*

*Ребенку проводились курсы заместительной терапии (СЗП, эритроцитарная масса, 20% раствор альбумина) с целью коррекции гипопротеинемии, гипоальбуминемии, коагулопатии, анемии. Несмотря на проводимую трансфузионную и диуретическую (лазикс) терапию, на фоне быстрого прогрессирования портальной гипертензии отмечалось нарастание проявлений отечно-асцитического синдрома.*

*В связи с наличием системного инфекционного процесса (положительные*

посевы крови, удаленного при поступлении ЦВК, мочи; лейкоцитоз с л/я сдвигом; МСКТ-данные за двустороннюю пневмонию; УЗИ-признаки острого холецистита; осмотр оториноларинголога – острый пансинуит, двусторонний подострый средний катаральный отит) получал комплексную антибактериальную, противогрибковую, противовирусную, иммуномодулирующую, местную терапию с положительным эффектом (нормализация температуры, улучшение аускультативной картины, купирование бактериемии и бактериурии, уменьшение воспалительной реакции периферической крови, регресс пневмонии и пансинуита по данным МСКТ).

Также, в связи с состоявшимся ЖКК на фоне эрозивного эзофагита проводилась 3-компонентная гастропротективная терапия с эффектом (ЭГДС-контроль: отсутствие эрозивно-язвенных изменений). Получал комплексную гемостатическую терапию, эпизодов ЖКК более не было, однако на фоне выраженной коагулопатии и прогрессирующей тромбоцитопении отмечалось несколько носовых кровотечений.

На фоне интенсивной инфузионно-трансфузионной терапии (по принципу форсированного диуреза) и плановых введений L-орнитина L-аспартата ( гепа-мерца) было отмечено временное уменьшение проявлений печеночной энцефалопатии, а также метаболических нарушений (лактат-ацидоза). Однако, несмотря на постоянную инфузию глюкозосодержащих растворов, отмечались эпизоды гипогликемии.

13.10.11 на фоне прогрессирования поражения печени отмечено нарастание проявлений гепаторенального синдрома, увеличение количества асцита. Выполнен лапароцентез, дренирование брюшной полости. Бак.посев асцита – рост *Enterococcus faecalis*. Далее – развитие анурии, грубых метаболических нарушений (лактат-ацидоза), в связи с чем переведен в ОРИТ. Проводилась постоянная низкопоточная вено-венозная ультрадиализация в течение 4 суток, с 17.10 – восстановился собственный диурез.

В качестве родственного донора фрагмента печени в связи с отсутствием других вариантов обследован и подготовлен к операции отец

пациента Б., 28 лет, группа крови АВ(IV) Rh-положительная, являющийся несовместимым с реципиентом по группе крови. Титр антигрупповых агглютининов  $\alpha$  максимально составлял 1:256, анти-А иммунных антител - 1:64, проведено 5 сеансов плазмафереза, после чего отмечено снижение титра агглютининов  $\alpha$  – до 1:2, анти-А иммунных антител – до 1:4. Пациент не получал ритуксимаб ввиду высокого риска инфекционных осложнений с учетом исходного септического состояния. Проведение трансплантации было необходимо в максимально короткие сроки после купирования признаков инфекционного процесса, поэтому отсрочка на 2 недели после введения ритуксимаба представлялась рискованной.

24.10.11 выполнена операция: трансплантация левого латерального сектора печени от родственного донора (отца).

На первые сутки п/о титры агглютининов  $\alpha$  и иммунных антител составили 1:2. На 2-е сутки п/о отмечено нарастание титра агглютининов  $\alpha$  и иммунных антител (максимально до 1:4) в сочетании с ростом трансаминаз, в связи с чем проведен 1 сеанс плазмафереза (26.10.11) с положительным эффектом в виде снижения титра группоспецифических антител до 1:2. Однако в минимальных титрах (1:2) антитела продолжали выявляться в течение месяца после трансплантации, что обращало на себя внимание в сравнении с большинством других пациентов.

П/о период осложнился двусторонней нижнедолевой пневмонией (подтвержденной МСКТ от 3.11.11) и инфекцией мочевыводящих путей.

На фоне комплексной антибактериальной, противогрибковой, противовирусной, иммуномодулирующей терапии, а также оксигенотерапии, постурального дренажа, санаций верхних дыхательных путей, небулайзерной терапии наступила нормализация Т тела, купирование воспалительной реакции периферической крови, мочевого синдрома, бактериурии, контрольные рентгенограммы – без очаговых и инфильтративных изменений.

Кроме того, проводилась иммуносупрессивная, гастропротективная, антиагрегантная, антикоагулянтная, инфузионно-трансфузионная,

*симптоматическая, местная терапия, на фоне которой состояние и статус ребенка, а также данные лабораторных и инструментальных исследований – с положительной динамикой. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии, с хорошей функцией трансплантата. К моменту выписки иммуносупрессивный протокол включал такролимус 2 мг/сут и метилпреднизолон 4 мг/сут.*

*При плановом контрольном амбулаторном обследовании через 2 месяца после трансплантации было диагностировано острое клеточное отторжение трансплантата, при этом группоспецифические антитела не выявлялись. Криз был успешно купирован пульс-терапией метилпреднизолоном, также к терапии были добавлены микофенолаты, далее течение послеоперационного периода гладкое, получает трехкомпонентную иммуносупрессию. К настоящему времени срок наблюдения составляет 3 года, функция трансплантата стабильно нормальная.*

Таким образом, суммарно в группе АВОн в послеоперационном периоде подъем титров группоспецифических антител наблюдался в 13,8% случаев (у 4 пациентов).

У прочих пяти больных, получавших специфическую предоперационную подготовку (как описано в п. 2.8.3.), эпизодов повышения титров группоспецифических антител до клинически значимых цифр после трансплантации не отмечалось. В течение непродолжительного периода времени антитела самостоятельно элиминировались полностью.

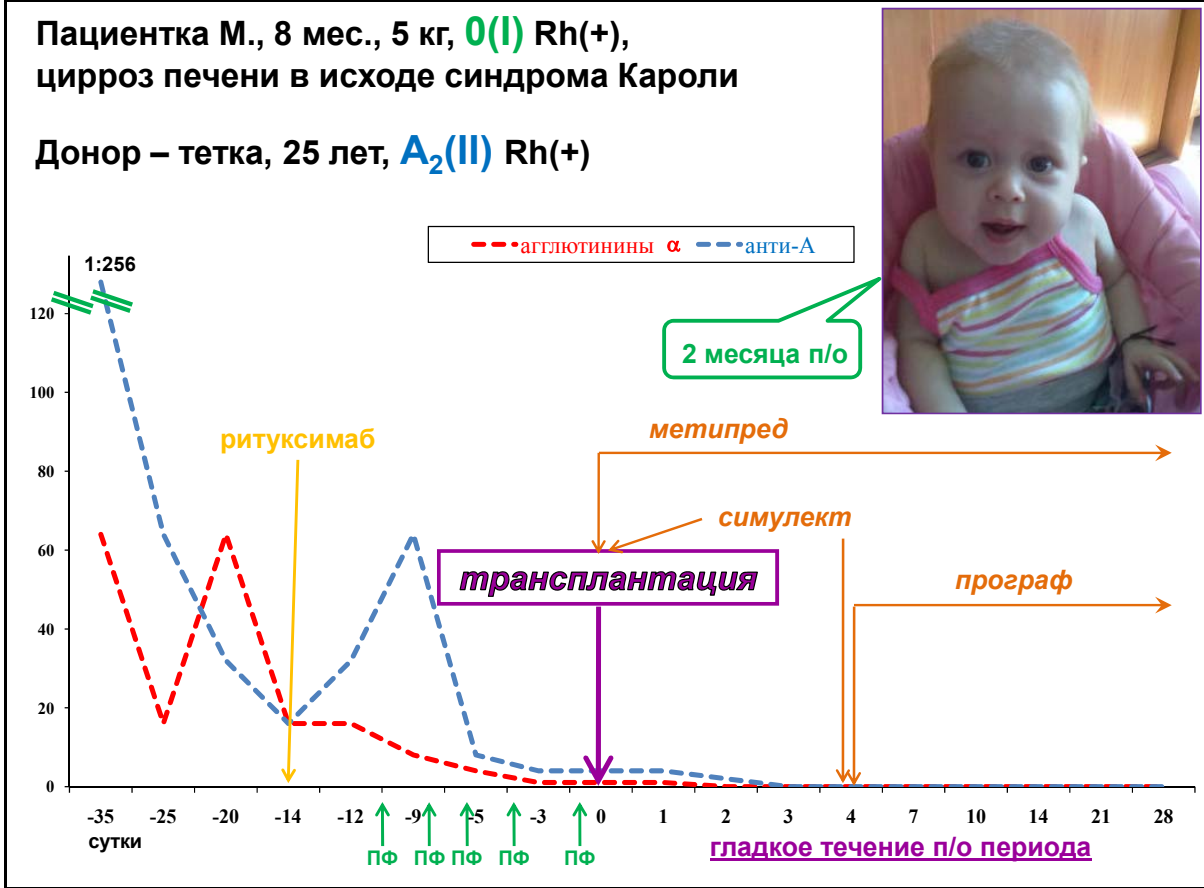
Ниже представлено клиническое наблюдение, демонстрирующее эффективное применение стандартного протокола подготовки реципиента с исходно повышенными титрами антигрупповых антител к АВО-несовместимой трансплантации.

### **Клиническое наблюдение 3 (рисунок 6)**

*Девочка М., 8 месяцев, вес 5300 г, группа крови 0(I) Rh-положительная.*

Диагноз: цирроз печени в исходе синдрома Кароли с синдромами печеночно-клеточной недостаточности, портальной гипертензии (ВРВП I степени, спленомегалия, асцит), холестаза. Рецидивирующий холангит, обострение. При обследовании одногруппных с реципиентом отца и матери ребенка выявлены медицинские противопоказания к донорству фрагмента печени. В связи с отсутствием других вариантов в качестве потенциального родственного донора обследована и подготовлена к операции тетка ребенка, 25 лет, группа крови A<sub>2</sub>(II) Rh(+), с тремя несовпадениями из шести антигенов системы HLA. У реципиента исходные титры агглютининов α составляли 1:64, анти-A антител – 1:256. После санации очагов инфекции, в т.ч. купирования обострения холангита, предоперационная подготовка реципиента включала введение ритуксимаба 375 мг/м<sup>2</sup> и 5 сеансов плазмафереза. Накануне оперативного вмешательства титры агглютининов α составляли 1:1, анти-A антител – 1:2.

18.06.2012 г. выполнена ортотопическая трансплантация левого латерального сектора печени от живого родственного донора (тетки). Проводилась стандартная иммуносупрессивная терапия: такролимус + метилпреднизолон, а также индукция базиликсимабом интраоперационно и на 4-е сутки после операции. Уже с 3-х суток после трансплантации группоспецифические антитела перестали определяться. Послеоперационный период протекал гладко. Ребенок выписан на 28-е сутки после трансплантации. На протяжении всего периода наблюдения, который к настоящему времени составляет 2 года 4 месяца, группоспецифические антитела не выявляются, функция трансплантата хорошая. Ребенок прибавляет в росте и весе, речевое и психомоторное развитие соответствует возрасту.

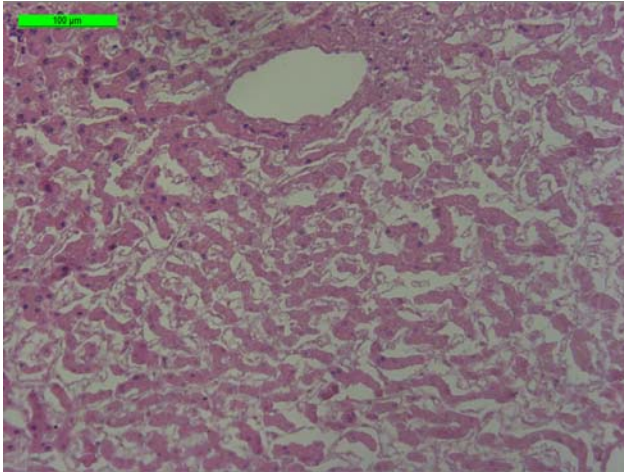


**Рисунок 6. Клиническое наблюдение 3**

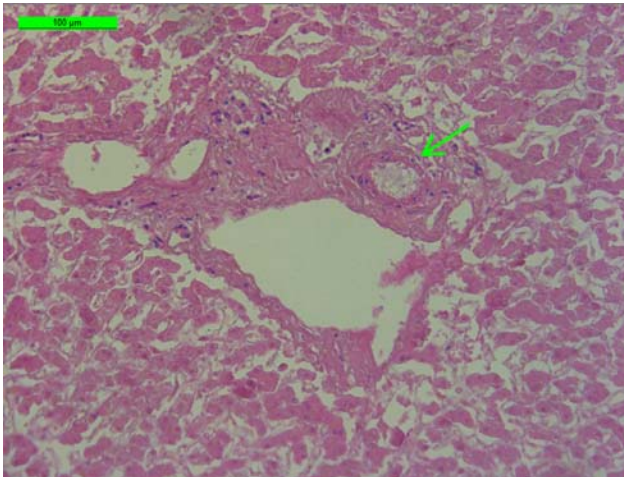
### **3.3. Результаты трансплантации печени у пациентов группы АВОс**

Гладкое течение послеоперационного периода, без каких-либо клинически значимых событий, наблюдалось у 66 реципиентов (50,4%).

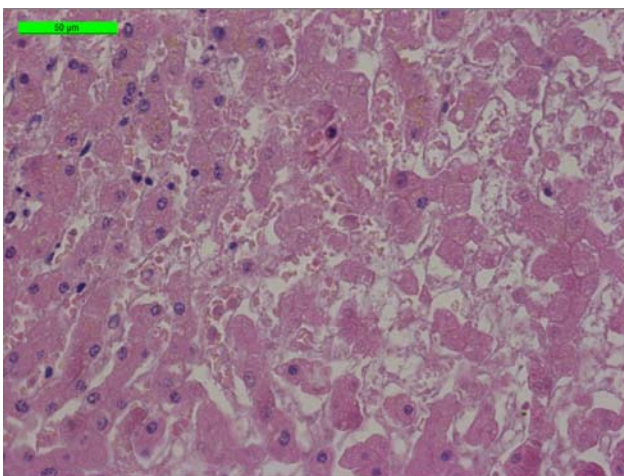
Сверхострое отторжение трансплантата было диагностировано в одном случае. Именно у этой пациентки (девочки Р., 6 мес.), как было описано в п. 2.8.2, предварительная перекрестная лимфоцитотоксическая проба была положительной (в серии повторных исследований), ввиду чего был проведен сеанс плазмафереза. После проведения плазмафереза трижды был получен отрицательный результат, заключительная перекрестная лимфоцитотоксическая проба была также отрицательной. Несмотря на это, в первые сутки после трансплантации на фоне тяжелого иммунологического конфликта (сверхострое отторжение трансплантата было верифицировано морфологически – рисунки 7-9) развился тотальный тромбоз сосудов трансплантата, что потребовало проведения экстренной ретрансплантации.



**Рисунок 7. Некроз гепатоцитов у девочки 6 месяцев (ГИ№ 8066-67). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение микроскопа x200**

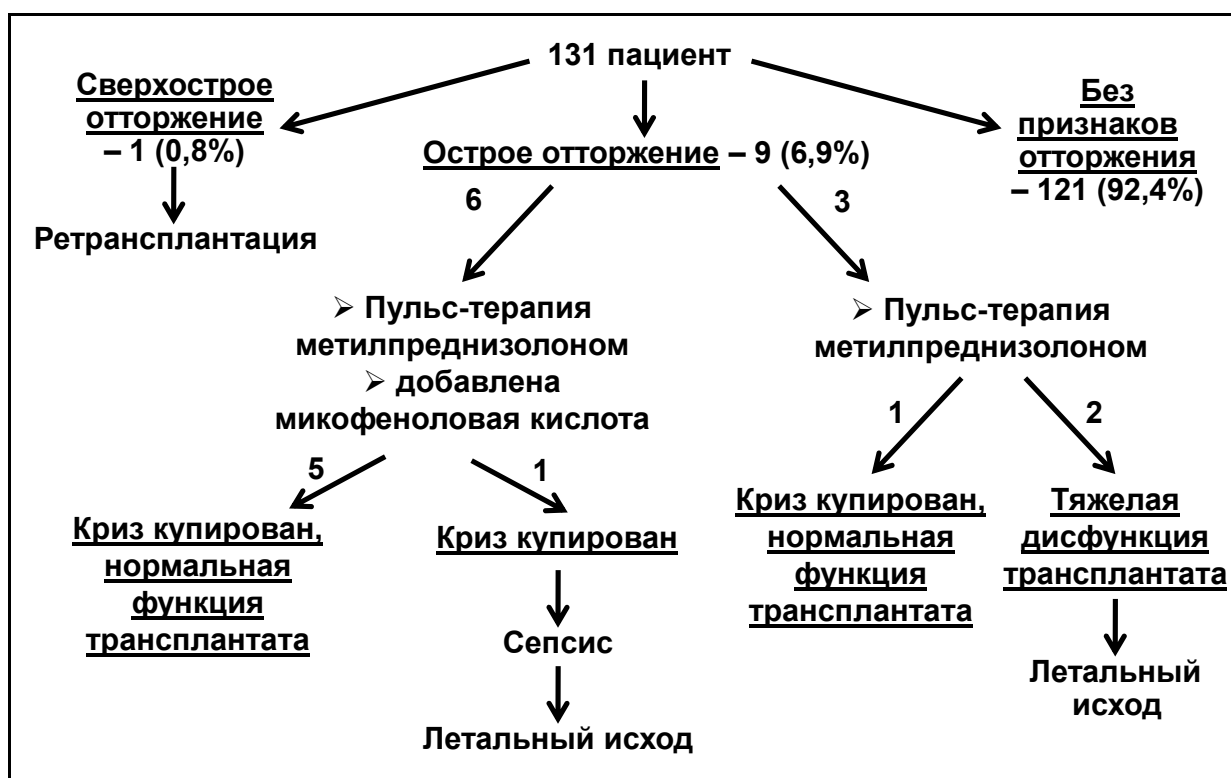


**Рисунок 8. Тромбоз артерии портального тракта у девочки 6 месяцев (ГИ№ 8066-67). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение микроскопа x200**



**Рисунок 9. Тромбоз синусоидов печени у девочки 6 месяцев (ГИ№ 8066-67). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение микроскопа x400**

9 пациентов (6,9%) перенесли острое отторжение трансплантата. Проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном, 6 детям к проводимой двухкомпонентной иммуносупрессивной терапии были добавлены микофенолаты (у оставшихся троих детей имелись противопоказания к назначению микофенолатов – цитопения либо диспептические расстройства). Одному из пациентов (см. клиническое наблюдение 4) была выполнена конверсия циклоспорина А на такролимус. В 6 из 9 случаев произошла нормализация биохимических показателей крови, получена стабильно нормальная функция трансплантата. Три наблюдения закончились летальным исходом, из них два – вследствие тяжелой дисфункции трансплантата на фоне отторжения, и третий – вследствие развившегося после пульс-терапии септического состояния. На рисунке 10 представлены иммунологические события, имевшие место у пациентов, перенесших трансплантацию от АВО-совместимого донора.



**Рисунок 10. Иммунологические события после трансплантации у пациентов группы АВОс**

Сосудистые осложнения встречались достаточно редко. Так, тромбоз



артериального анастомоза трансплантата был выявлен у 6 пациентов (4,6%), в одном случае он сочетался с тромбозом воротной вены трансплантата. Проведенная реконструкция имела положительный эффект у четырех из этих пациентов. У оставшихся двух больных на 2-е и 4-е сутки после проведенной артериальной реконструкции был диагностирован повторный тромбоз артерии трансплантата, повторная реконструктивная операция не представлялась технически возможной, проводилась консервативная терапия (перманентная гепаринизация под контролем АЧТВ, антиагрегантная, вазодилатирующая терапия). В дальнейшем, одному из этих пациентов была выполнена родственная ретрансплантация печени. Другому также планировалось проведение ретрансплантации, проводилось обследование потенциального родственного донора, однако у больного на фоне формирования абсцессов трансплантата развилась бактериемия, которая послужила причиной гибели ребенка.

Кроме того, у одного ребенка (0,8%) был диагностирован частичный тромбоз воротной вены трансплантата, с последующей полной реканализацией на фоне консервативной терапии.

Хирургические осложнения со стороны органов брюшной полости, требовавшие экстренного оперативного лечения, были диагностированы у 21 больного (16,0%). Наиболее частыми показаниями к экстренной релапаротомии были перфорации тонкой кишки с развитием перитонита (10 пациентов – 7,6%); кроме того, имели место: острая тонкокишечная непроходимость (2 пациента – 1,5%), несостоятельность билиодигестивного анастомоза (2 пациента – 1,5%), асцит-перитонит (1 пациент – 0,8%); у 5 больных (3,8%) развилось внутрибрюшное кровотечение; еще одной пациентке (0,8%) ввиду рецидивирующих кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода было выполнено прошивание последних.

Частота и характер хирургических осложнений со стороны органов желудочно-кишечного тракта, потребовавших экстренной релапаротомии, у пациентов группы АВОс представлены в таблице 12.

**Таблица 12. Хирургические осложнения со стороны органов желудочно-кишечного тракта у пациентов группы АВОс, потребовавшие экстренной релапаротомии**

<b>Осложнения</b>	<b>Число пациентов</b>	<b>%</b>
Перфорация тонкой кишки	10	7,6
Внутрибрюшное кровотечение	5	3,8
Острая тонкокишечная непроходимость	2	1,5
Несостоятельность билиодигестивного анастомоза	2	1,5
Асцит-перитонит	1	0,8
Рецидивирующие кровотечения из ВРВП	1	0,8

Кроме того, у 24 пациентов (18,3%) послеоперационный период сопровождался временным функционированием неполного наружного желчного свища. Во всех случаях неполный наружный свищ закрылся самостоятельно на фоне консервативной терапии.

Бактериальные инфекционные осложнения в данной группе имели место у 25 пациентов (19,1%) и были представлены в основном пневмонией и/или бактериемией, а также одним случаем острого гайморита у 6-летней пациентки. У одной пациентки на фоне правосторонней нижнедолевой пневмонии развился правосторонний экссудативный плеврит, потребовавший пункции и дренирования плевральной полости.

Четверо детей (3,1%) перенесли манифестную ЦМВ-инфекцию (3 – ЦМВ-гепатит, 1 – классический ЦМВ-синдром), была проведена этиотропная терапия с положительным эффектом.

Летальность в раннем посттрансплантационном периоде (в течение 30 суток после трансплантации) составила 9,9% (13 детей). В структуре ранней послеоперационной летальности доминировали осложнения не иммунологического характера: хирургические (4 ребенка), острая дыхательная недостаточность (4 ребенка), септические осложнения (4 ребенка); прогрессирующая дисфункция трансплантата на фоне двух кризов отторжения трансплантата послужила причиной гибели одной пациентки на 12-е сутки

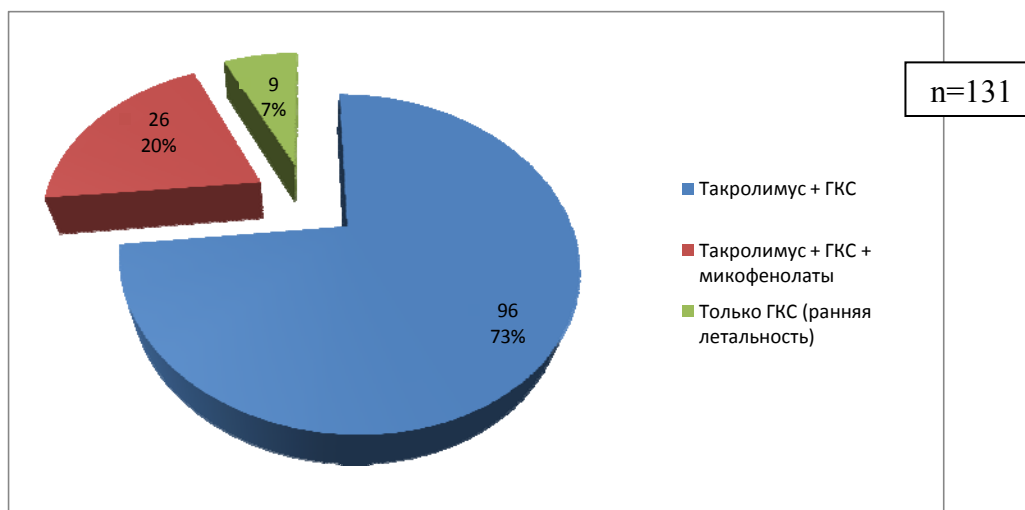
после трансплантации.

Далее, в течение года после трансплантации погибло еще 7 детей (5,3%). Абсолютное большинство (6 из 7 пациентов) погибли в эти сроки ввиду инфекционных осложнений. В седьмом случае у пациентки удалось купировать септическое состояние, однако в результате вынужденной временной отмены иммуносупрессивной терапии развилось отторжение трансплантата, которое, несмотря на проведенную пульс-терапию метилпреднизолоном, и послужило причиной смерти больной.

Четырем пациентам (в 3,1% случаев) была выполнена ретрансплантация. Одна из них была проведена в экстренном порядке на 1-е сутки п/о по поводу сверхострого отторжения (пациентка Р., 6 мес., описанная выше), еще в двух случаях ретрансплантация была выполнена в течение первого года после первичной трансплантации и в четвертом случае – на втором году после трансплантации.

#### **3.4. Реципиенты группы АВОс: особенности ведения послеоперационного периода, иммуносупрессивная терапия**

Иммуносупрессивная терапия по двухкомпонентному протоколу (такролимус, метилпреднизолон) проводилась 96 пациентам, по трехкомпонентному (с добавлением микофенолатов) – 26 пациентам. 9 больных, погибшие в ранние сроки после трансплантации, получали только глюкокортикостероиды (рисунок 11). Индукция иммуносупрессии базиликсимабом проводилась всем пациентам без исключения.



**Рисунок 11. Иммуносупрессивная терапия у пациентов группы АВОс**

При развитии в послеоперационном периоде септических осложнений, либо судорожного синдрома, либо прочих побочных эффектов, прием такролимуса временно прекращался.

#### **Клиническое наблюдение 4**

*Пациент К., 1 года 1 мес., вес 11 кг, группа крови А(II) Rh-положительная. Диагноз: криптогенный цирроз печени с синдромами портальной гипертензии (спленомегалия), холестаза. 25.06.10 выполнена трансплантация левого латерального сектора печени от живого родственного донора (тетки, X., 28 лет, группа крови 0(I) Rh-положительная).*

*На первые сутки п/о диагностирован тромбоз артериального анастомоза трансплантата (по данным УЗИ и МСКТ), выполнена реконструкция с положительным эффектом, при доплерографии далее постоянно лоцировались удовлетворительные кровотоки по всем сосудистым анастомозам трансплантата. Получал иммуносупрессию: индукцию базиликсимабом 10 мг интраоперационно и на 4-е сутки п/о, метилпреднизолон по стандартной схеме, такролимус с конца 4-х суток п/о. Прием такролимуса (Прографа) сопровождался артериальной гипертензией, трудно*

*поддававшейся коррекции различными комбинациями гипотензивных препаратов. В связи с неконтролируемой артериальной гипертензией на 15-е сутки после трансплантации была выполнена конверсия такролимуса на циклоспорин А. В течение 11 месяцев ребенок получал двухкомпонентную иммуносупрессивную терапию (циклоспорин А, метилпреднизолон), функция трансплантата стабильно оставалась удовлетворительной, после чего при очередном плановом амбулаторном контрольном обследовании были выявлены признаки отторжения трансплантата. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном. Пациент вновь переведен на прием такролимуса, добавлена микофеноловая кислота, после чего лабораторная картина полностью нормализовалась. Уровень артериального давления остается стабильным, в пределах возрастной нормы. Период наблюдения – 4 года.*

Пациентке К., которой в возрасте 9 мес. была выполнена трансплантация фрагмента печени от отца по поводу билиарной атрезии, через 7 месяцев после трансплантации была выполнена конверсия такролимуса на циклоспорин А ввиду манифестировавшей симптоматической эпилепсии. В дальнейшем, после коррекции иммуносупрессивной терапии и подбора этиотропного лечения, удалось добиться стойкой ремиссии в отношении судорожного синдрома. Функция трансплантата хорошая, после трансплантации прошло 4,5 года.

В 43 случаях глюкокортикостероиды отменялись в ранние сроки (в течение первого месяца после трансплантации) ввиду развития в послеоперационном периоде серьезных инфекционных осложнений либо поражения органов желудочно-кишечного тракта (эрозивно-язвенное поражение, желудочно-кишечные кровотечения, перфорации полых органов, несостоятельность билиодигестивного анастомоза, неполный наружный желчный свищ, острая кишечная непроходимость). Двум пациентам прием метипреднизолона был возобновлен после успешного лечения возникших осложнений, прочим (n=41) – терапия глюкокортикостероидами не возобновлялась.

В плановом порядке отмена метилпреднизолона выполнялась через год или более после трансплантации (у 20 пациентов). В 61 случае прием минимальной дозы метилпреднизолона не прекращался.

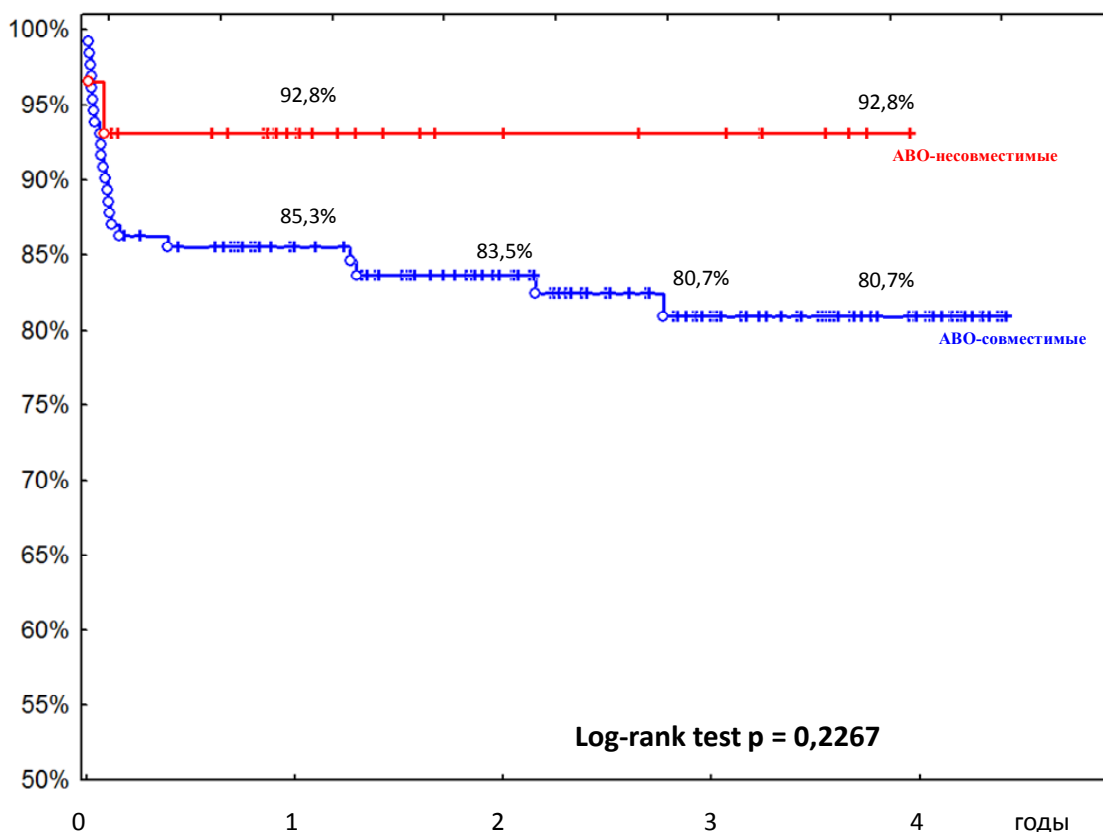
### **3.5. Отдаленные результаты**

На момент написания данной работы (11.07.2014 г.) сроки наблюдения за пациентами составили от 8 месяцев до 4 лет 6 месяцев.

В группе АВОн наблюдаются 25 пациентов. Максимальный срок наблюдения – 4 года, случаев отдаленной летальности не отмечено. У всех наблюдаемых детей группоспецифические антитела не выявляются, имеет место нормальная функция трансплантата, хорошие прибавки в весе и росте, прогресс в психомоторном развитии. Некоторая задержка в физическом развитии (однако, с постепенной положительной динамикой) отмечается у 2 детей, в психомоторном – у одной пациентки (страдавшей сопутствующей неврологической патологией до трансплантации, в связи с перенесенным в возрасте 3-х недель жизни кровоизлиянием в правое полушарие головного мозга). Сведения о 26-м и 27-м пациентах отсутствуют, так как в различные сроки (через 3 мес. и 3 года после трансплантации) их родители прекратили наблюдение в трансплантационном центре.

В группе АВОс в сроки более 1 года после трансплантации умерли 3 больных, двое из них – ввиду последствий пищевых токсикоинфекций, перенесенных дома из-за нарушений диеты, третья пациентка погибла от черепно-мозговой травмы. Дисфункция трансплантата имеет место у 2-х больных, в одном случае – на фоне хронического вирусного гепатита В de novo (получает лечение аналогами нуклеозидов), во втором – на фоне многократно перенесенных эпизодов рецидивирующего холангита (пациентка ожидает ретрансплантацию от посмертного донора). 104 пациента имеют стабильно хорошую функцию трансплантата, регулярно проходят контрольные обследования в трансплантационном центре, плановую коррекцию иммуносупрессивной терапии, физическое развитие соответствует возрасту у

100 детей, психомоторное – у 103 детей. Еще 2 пациента не наблюдались в трансплантационном центре после выписки (решение родителей); дети были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии, с хорошей функцией трансплантата.



**Рисунок 12. Актуарное выживание реципиентов групп АВОн и АВОс (кривая Каплана-Майера)**

Кривая актуарного выживания пациентов, перенесших трансплантацию печени от АВО-несовместимого и АВО-совместимого донора, представлена на рисунке 12. Очевидно, что выживание реципиентов после АВО-несовместимой трансплантации, как в ранние, так и в отдаленные сроки, не уступает таковому у реципиентов после АВО-совместимой трансплантации.

## **ГЛАВА 4. ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ БИОМАРКЕРОВ АКТИВАЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ФАКТОРОВ РОСТА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ДЕТЯМ ОТ РОДСТВЕННОГО ДОНОРА, СОВМЕСТИМОГО И НЕ СОВМЕСТИМОГО ПО ГРУППЕ КРОВИ**

В настоящей главе представлены результаты сравнительного исследования уровней и динамики пяти биомаркеров в плазме крови реципиентов до и после трансплантации печени детям от живого родственного донора, совместимого и не совместимого по группе крови.

Первая часть главы посвящена исследованию инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), продуцируемого почти исключительно гепатоцитами, и отражающего, таким образом, восстановление функциональной активности трансплантированной печени.

Отдельный фрагмент посвящен исследованию динамики трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ ), который может служить индикатором процессов пролиферации и фиброза.

Из числа биомаркеров иммунной системы для исследования были выбраны показатели, отражающие функциональное состояние различных клеток:

- неоптерин – маркер активации макрофагов;
- sCD30 – маркер активации лимфоцитов по T<sub>H</sub>2 типу, и, опосредованно, В-клеток;
- sCD40L – биомаркер системы костимуляции Т-клеток (CD40/CD40L).

Кроме того, представлен сравнительный анализ встречаемости антител против антигенов системы HLA I и II классов в плазме крови пациентов до и после трансплантации.

Сравнительный анализ динамики биомаркеров проводили в следующих группах пациентов:

- пациенты, которым была проведена трансплантация от АВО-



идентичного (n=106) и ABO-совместимого (n=29) донора. Предварительные исследования показали, что у пациентов после трансплантации печени от ABO-идентичного и ABO-совместимого донора нет различий в уровнях и динамике биомаркеров, равно как и в величине других лабораторных показателей. Эти пациенты в настоящем исследовании составили единую группу, обозначенную ABOc (n=129);

- группу ABOн составили 20 из 29 пациентов, которым была пересажена печень от донора, не совместимого по группе крови, и у которых антигрупповые антитела до и/или после трансплантации либо не обнаруживались, либо выявлялись в незначимых титрах (естественные  $\leq 1:8$ , иммунные  $\leq 1:4$ );

- у 9 из 29 пациентов, которым была проведена трансплантация фрагмента печени от несовместимого донора, до и/или после трансплантации были обнаружены антигрупповые антитела в титре, превышающем допустимые значения (т.е. определялись естественные группоспецифические антитела  $> 1:8$ , иммунные  $> 1:4$ ). Этим пациентам с целью снижения содержания антигрупповых антител и профилактики осложнений производились сеансы плазмафереза. Кроме того, трем из этих пациентов было назначено лечение препаратом ритуксимаб. Учитывая, что и плазмаферез, и введение ритуксимаба сами по себе способны оказывать влияние на содержание в крови различных компонентов, в том числе исследуемых нами биомаркеров, анализ динамики последних проведен у этих пациентов отдельно от группы ABOн. Эти пациенты составили отдельную группу, обозначенную нами анти-A/B.

#### **4.1. Сравнительный анализ динамики факторов роста при трансплантации печени детям от родственного донора, совместимого и не совместимого по группе крови**

##### **4.1.1. Динамика содержания инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1)**

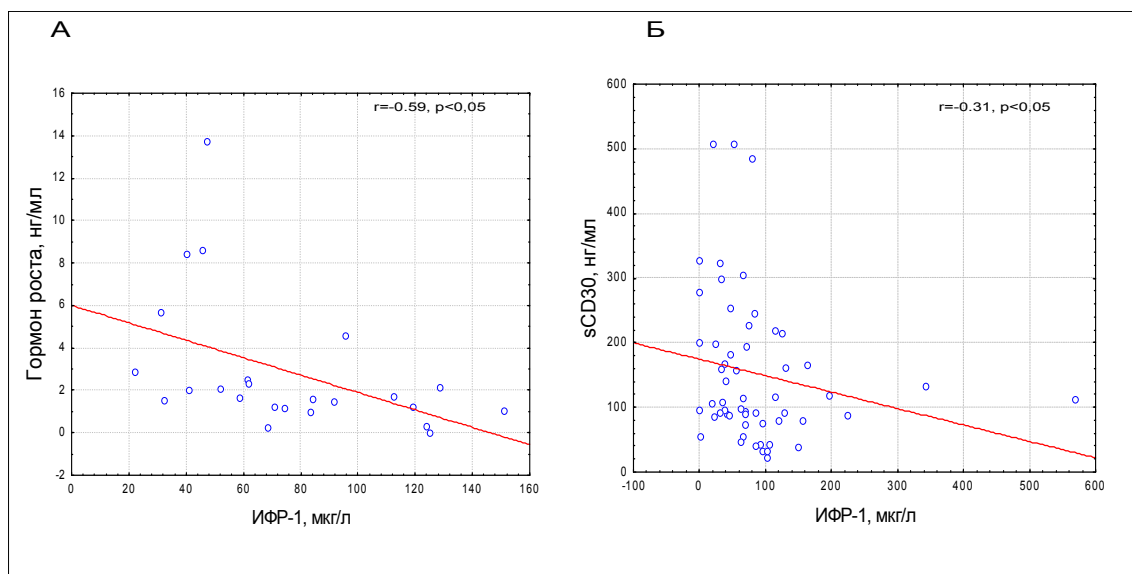
Уровень ИФР-1 в плазме крови детей с циррозом, развившимся

вследствие врожденных заболеваний печени и желчевыводящих путей, в среднем составил  $21,0 \pm 29,5$  мкг/л и был достоверно ниже, чем у здоровых детей того же возраста, вошедших в группу сравнения и ( $52,2 \pm 26,3$  мкг/л,  $p < 0,001$ ).

Через месяц после трансплантации среднее содержание ИФР-1 у детей-реципиентов печени повысилось в среднем до  $100,7 \pm 87,1$  мкг/мл ( $p = 0,01$  по сравнению с уровнем до операции). Спустя год среднее содержание ИФР-1 в плазме крови реципиентов печени было выше, чем до трансплантации ( $86,4 \pm 63,8$  мкг/л,  $p < 0,005$ ).

У пациентов с циррозом печени в исходе врожденных заболеваний гепатобилиарной системы, а также через месяц после трансплантации, уровень ИФР-1 не коррелировал с содержанием гормона роста, биомаркеров активации иммунной системы (sCD30, sCD40L, неоптерина) и активности воспаления (СРБ).

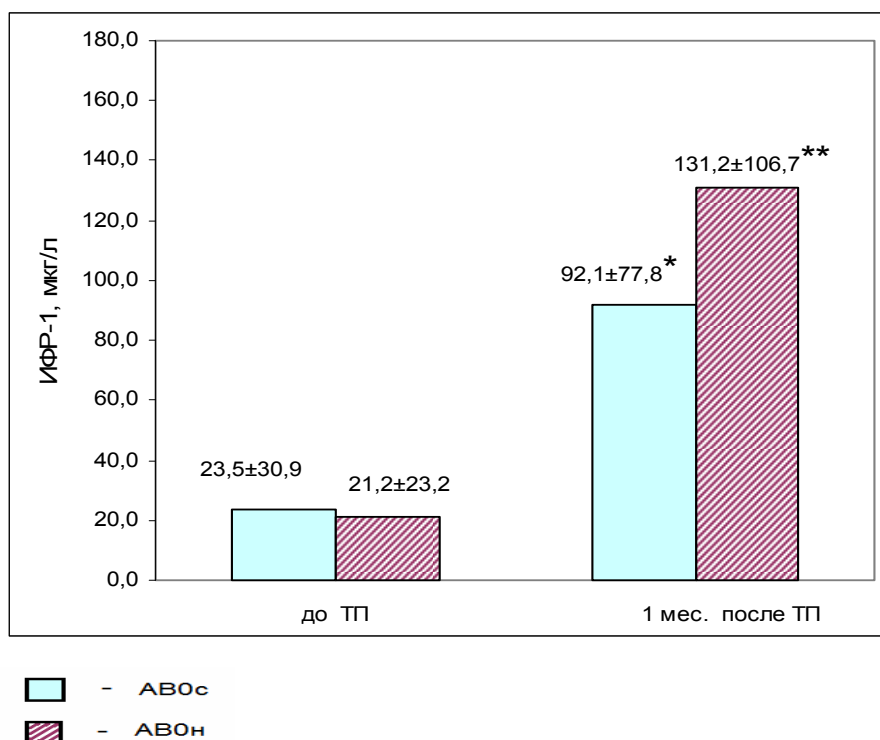
Через год после операции уровень ИФР-1 у детей – реципиентов печени обратно коррелировал с уровнями гормона роста и sCD30 ( $r_s = -0,59$ ,  $p < 0,05$  и  $r_s = -0,31$ ,  $p < 0,05$  соотв.) (рисунок 13).



**Р**  
**Рисунок 13. Корреляция уровня ИФР-1 с уровнями гормона роста (А) и sCD30 (Б) у реципиентов печени через год после трансплантации**

Среднее содержание ИФР-1 не различалось ни до, ни спустя месяц после

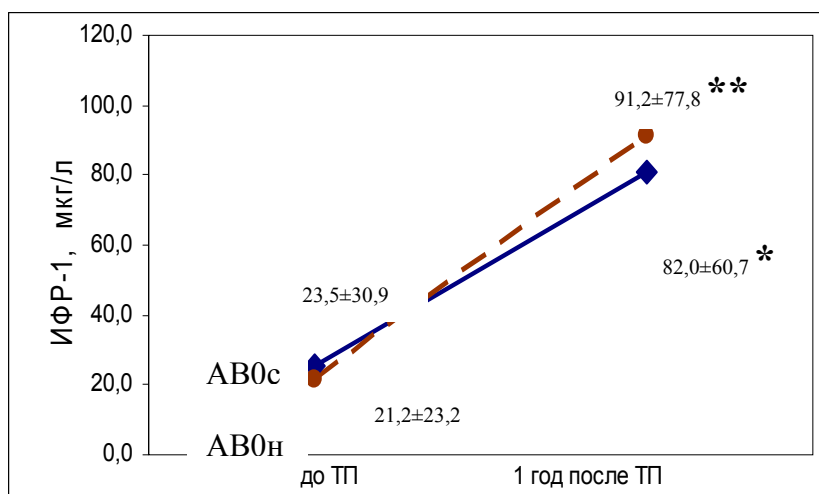
трансплантации у пациентов, которым была пересажена печень от совместимого и не совместимого по группе крови донора ( $p=0,70$ ;  $p=0,09$  соотв.). Через месяц после трансплантации уровень ИФР-1 повысился у пациентов, которым пересадили печень как от совместимого ( $92,1 \pm 77,8$  мкг/л), так и не совместимого по группе крови донора ( $131,2 \pm 106,7$  мкг/л) (рисунок 14).



\*-, \*\* -  $p < 0,005$  в сравнении с уровнем до трансплантации

**Рисунок 14. Сравнительный анализ уровней ИФР-1 у реципиентов печени в группах ABOc и ABOн до и через 1 месяц после трансплантации**

Динамика уровня ИФР-1 в течение года после трансплантации у реципиентов групп ABOc и ABOн представлена на рисунке 15. Через год после трансплантации уровень ИФР-1 был достоверно и значительно выше исходного, как у реципиентов, которым был пересажен фрагмент печени от совместимого ( $82,0 \pm 60,7$  мкг/л,  $p < 0,005$ ), так и у детей, которым был пересажен фрагмент печени от несовместимого по группе крови донора ( $91,2 \pm 77,8$  мкг/л,  $p < 0,005$ ). Уровень ИФР-1 не различался у пациентов обеих групп ( $p = 0,80$ ).



\*-, \*\* -  $p < 0,005$  в сравнении с уровнем до трансплантации

**Рисунок 15. Сравнительный анализ уровней ИФР-1 у реципиентов печени в группах АВ0с и АВ0н до и через 1 год после трансплантации**

У пациентов с антигрупповыми антителами (анти-А/В) средний уровень ИФР-1 ( $32,6 \pm 27,6$  мкг/л) не отличался от такового в группе пациентов без антител ( $22,3 \pm 29,6$  мкг/л,  $p=0,4$ ). К концу первого месяца после трансплантации уровень ИФР-1 у пациентов из группы анти-А/В повысился ( $152,5 \pm 150,4$  мкг/л) и не отличался от такового в группе пациентов без антител ( $95,9 \pm 77,0$  мкг/л,  $p=0,3$ ), а через год после операции составил  $104,7 \pm 67,5$  мкг/л ( $p < 0,005$ ) и также не отличался от такового у пациентов без антител ( $84,7 \pm 63,7$  мкг/л,  $p=0,5$ ).

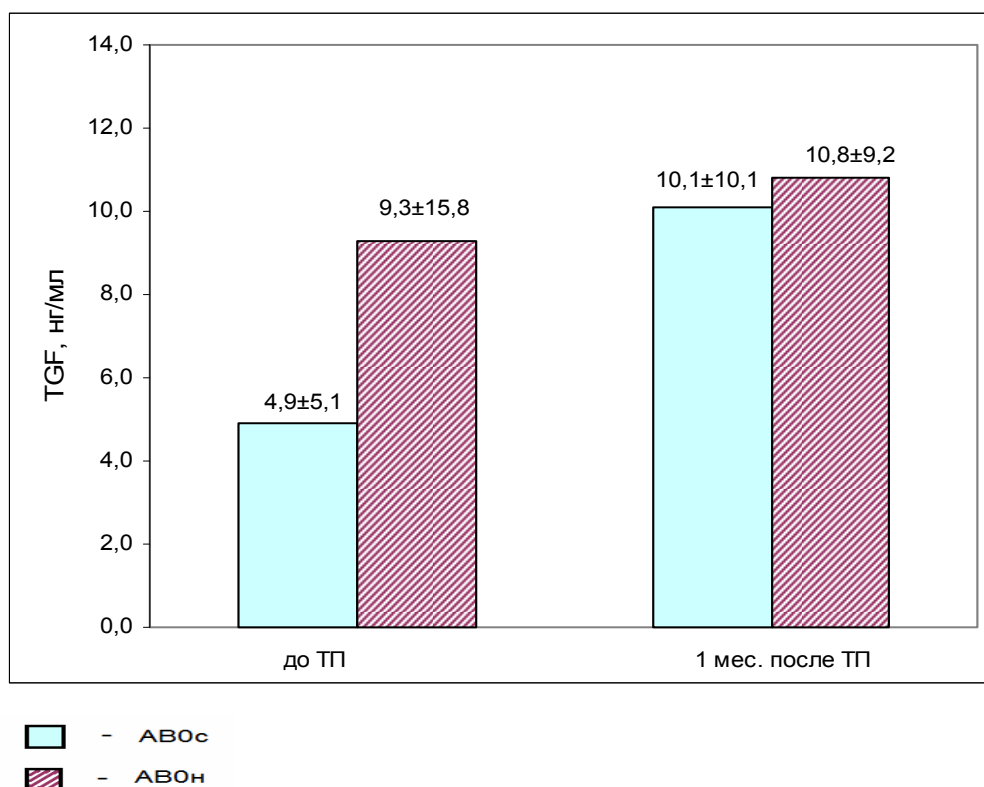
Результаты нашего исследования показали, что восстановление уровня регулятора роста ИФР-1 достигается в равной степени при трансплантации печени от совместимого или не совместимого по группе крови донора, в том числе при наличии у пациентов высоких титров антигрупповых антител до и/или после трансплантации.

#### **4.1.2. Динамика трансформирующего фактора роста (TGF-β)**

Уровень TGF-β в плазме крови детей, страдающих циррозом печени, развившимся в исходе врожденных и наследственных заболеваний гепатобилиарной системы, составил  $6,2 \pm 9,8$  нг/мл. Через месяц после трансплантации печени от родственного донора уровень TGF-β в плазме крови

реципиентов повысился до  $10,2 \pm 18,4$  нг/мл ( $p=0,049$ , в сравнении с дооперационным уровнем). Спустя год после трансплантации среднее содержание TGF- $\beta$  у реципиентов фрагмента печени составило  $8,0 \pm 9,4$  нг/мл и не отличалось от дотрансплантационного уровня ( $p=0,2$ ).

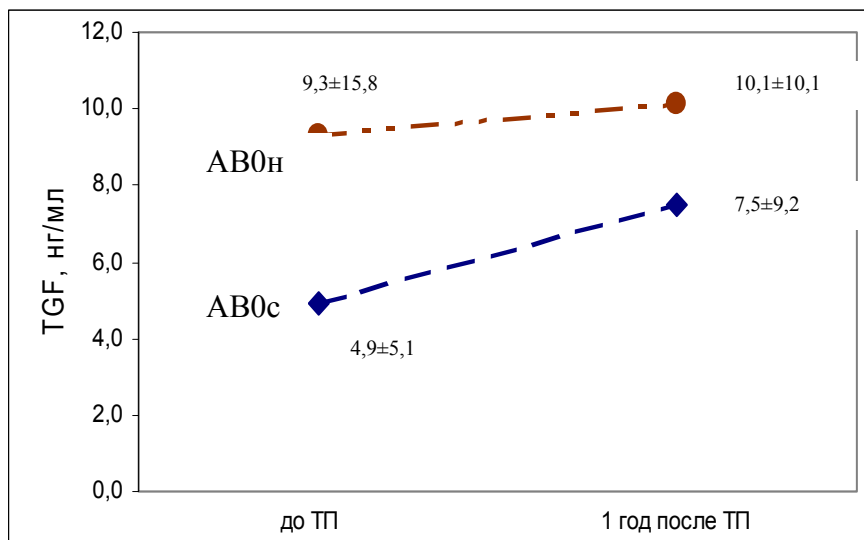
У реципиентов, которым была пересажена печень от совместимого и не совместимого по группе крови донора ни до, ни спустя месяц после трансплантации среднее содержание TGF- $\beta$  не различалось ( $p=0,1$ ;  $p=0,8$ , соотв.). Через месяц после трансплантации характер изменений уровня TGF- $\beta$  был аналогичным у реципиентов, перенесших трансплантацию печени от совместимого ( $10,1 \pm 10,1$  нг/мл,) и несовместимого ( $10,8 \pm 9,2$  нг/мл) по группе крови донора, однако у пациентов группы АВОН увеличение содержания маркера не было достоверным и носило характер тенденции ( $p=0,03$ ;  $p=0,7$  соотв., в сравнении с уровнем до трансплантации) (рисунок 16).



**Рисунок 16. Динамика уровней TGF- $\beta$  через месяц после трансплантации печени детям от донора, совместимого (ABOc) и не совместимого (ABOn) по группе крови**

Динамика уровня TGF- $\beta$  через год после трансплантации у реципиентов групп ABOc и ABOн представлена на рисунке 17. Уровень TGF- $\beta$  изменялся в

разной степени у разных пациентов, но достоверных различий у реципиентов, которым пересадили фрагмент печени от совместимого и от не совместимого по группе крови донора, спустя год после трансплантации выявлено не было ( $p=0,4$ ).



**Рисунок 17. Динамика уровней TGF-β через год после трансплантации печени детям от донора совместимого (AB0c) и не совместимого (AB0n) по группе крови**

У пациентов группы анти-A/B средний уровень TGF-β до трансплантации составил ( $5,5±6,2$  нг/мл) и не имел достоверных отличий от такового у детей без антител ( $12,1±4,9$  нг/мл,  $p=0,4$ ). К концу первого месяца, а также через год после трансплантации достоверных различий в среднем содержании TGF-β в указанных группах не было ( $p=0,3$  и  $p=0,2$  соотв.).

#### **4.2. Динамика содержания биомаркеров активации иммунной системы при трансплантации печени детям от родственного донора, совместимого и не совместимого по группе крови**

##### **4.2.1. Динамика содержания биомаркера активации макрофагов неоптерина**

Уровень неоптерина в плазме крови детей, страдающих циррозом, развившимся в результате врожденных и наследственных заболеваний печени и желчевыводящих путей, составил в среднем  $15,8±21,0$  нмоль/л и был

достоверно выше, чем у здоровых взрослых доноров печени ( $5,5 \pm 3,4$  нмоль/л,  $p=0,03$ ), и выше, чем у здоровых детей того же возраста, составивших группу сравнения ( $6,3 \pm 2,7$  нмоль/л,  $p=0,04$ ). Более чем у половины детей до трансплантации печени содержание неоптерина превышало верхнюю границу референтных значений (9 нмоль/л).

Не было выявлено корреляционных связей уровня неоптерина с величиной рутинно используемых лабораторных показателей, отражающих состояние гепатобилиарной системы (таблица 13).

**Таблица 13. Результаты анализа корреляционной связи уровней неоптерина с величиной лабораторных показателей у детей с циррозом в исходе врожденных и наследственных заболеваний гепатобилиарной системы**

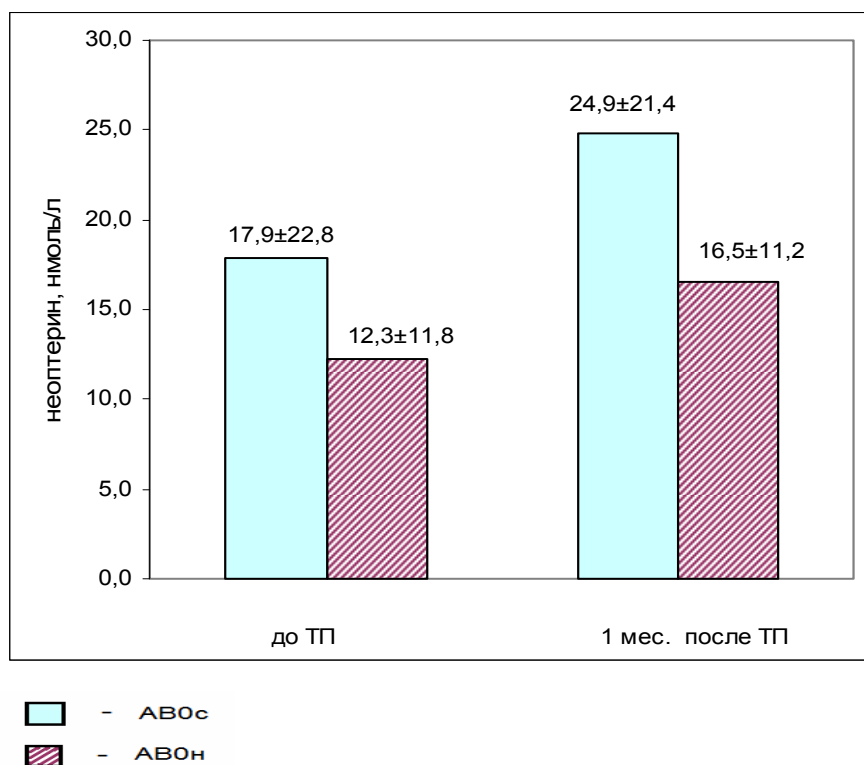
Параметры	Неоптерин	
	r	p
Общий билирубин, мкмоль/л	-0,09	0,08
Креатинин, мкмоль/л	0,19	0,07
Гамма-глутамилтранспептидаза, Ед/л	0,19	0,07
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	0,12	0,08
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	0,03	0,093
Щелочная фосфатаза, Ед/л	0,05	0,094
Альбумин, г/л	-0,05	0,091

Не выявлено связи концентраций неоптерина с содержанием биомаркеров воспаления – С-реактивного белка ( $r=0,11$ ,  $p=0,079$ ), костимуляции лимфоцитов, воспаления и тромбообразования – sCD40L ( $r=0,13$ ,  $p=0,078$ ); обнаружена слабая корреляция с уровнем маркера активации Т-лимфоцитов sCD30 ( $r=0,44$ ;  $p=0,039$ ).

Через месяц после трансплантации среднее содержание неоптерина у детей-реципиентов печени составило  $21,4 \pm 23,0$  нмоль/л; увеличение уровня носило характер тенденции, отличие не достигло статистической значимости ( $p=0,07$ ) в сравнении с уровнем до операции. Спустя год среднее содержание

неоптерина в плазме крови реципиентов было ниже, чем в раннем периоде после трансплантации ( $11,7 \pm 8,6$  нмоль/л,  $p=0,002$ ), и достоверно не отличалось от дооперационного уровня ( $p=0,18$ ).

У пациентов, которым была пересажена печень от совместимого и не совместимого по группе крови донора, ни до, ни спустя месяц после трансплантации среднее содержание неоптерина не различалось ( $p=0,11$ ;  $p=0,13$ , соотв.). Через месяц после трансплантации тенденция к повышению уровня неоптерина наблюдалась как у реципиентов, перенесших трансплантацию печени от совместимого (АВОс,  $24,9 \pm 23,4$  нмоль/л), так и от не совместимого (АВОн,  $16,5 \pm 11,2$  нмоль/л) по группе крови донора ( $p=0,09$  и  $p=0,52$  соотв., в сравнении с уровнем до трансплантации) (рисунок 18).

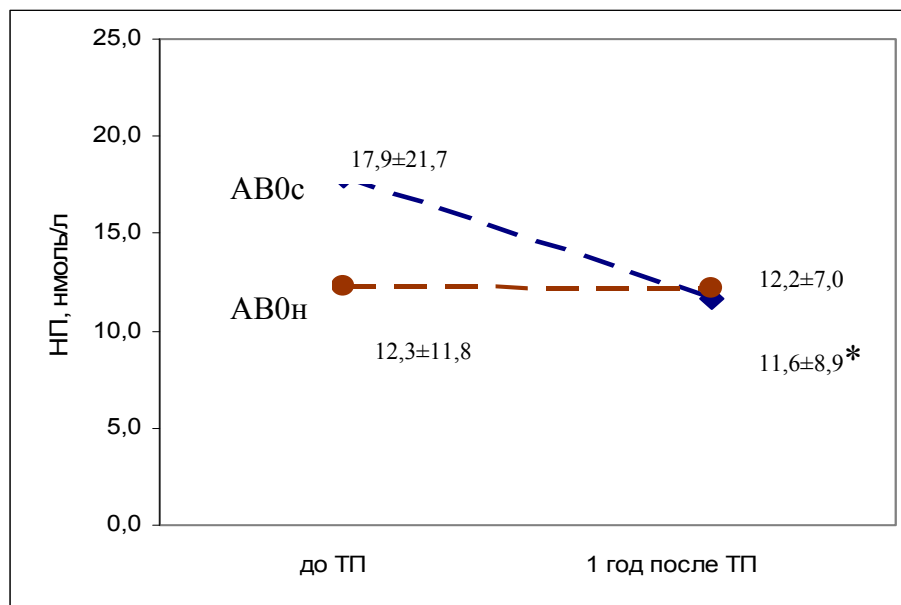


**Рисунок 18. Динамика уровней неоптерина через месяц после трансплантации печени детям от донора, совместимого (АВОс) и не совместимого (АВОн) по группе крови**

Динамика уровня неоптерина через год после трансплантации у реципиентов групп АВОс и АВОн представлена на рисунке 19. Уровень неоптерина изменялся в разной степени у разных пациентов, но достоверных различий у реципиентов, которым пересадили печень от совместимого и не



совместимого по группе крови донора, спустя год после трансплантации выявлено не было ( $p=0,32$ ).



\* -  $p=0,03$  в сравнении с уровнем до трансплантации

**Рисунок 19. Динамика уровней неоптерина через год после трансплантации печени детям от донора, совместимого (AB0c) и не совместимого (AB0n) по группе крови**

У 10 пациентов группы анти-A/B уровень неоптерина до трансплантации ( $8,9 \pm 3,6$  нмоль/л) оказался ниже, чем у детей без антигрупповых антител ( $17,3 \pm 21,7$  нмоль/л) ( $p=0,02$ ). К концу первого месяца после трансплантации уровень неоптерина у пациентов группы анти-A/B не отличался от такового у пациентов без антител ( $20,2 \pm 3,2$  нмоль/л,  $21,5 \pm 22,0$  нмоль/л, соотв.,  $p=0,82$ ), а через год после операции составил  $11,9 \pm 5,4$  нмоль/л и также не отличался от такового у реципиентов без антител ( $p=0,45$ ).

Результаты исследования показали, что после трансплантации печени как в ранние (к концу первого месяца), так и в отдаленные (через год) сроки средние уровни неоптерина не различались у детей, которым был пересажен фрагмент печени от совместимого и не совместимого по группе крови донора, в том числе у детей с выявленными антителами к антигенам системы ABO, до и/или после трансплантации.

#### **4.2.2. Динамика содержания биомаркера активации Тх2-лимфоцитов**

##### **sCD30**

Уровень sCD30 в плазме крови детей, страдающих циррозом, развившимся вследствие врожденных заболеваний печени и желчевыводящих путей, до трансплантации составил в среднем  $102,8 \pm 69,8$  нг/мл и был достоверно выше, чем у здоровых взрослых доноров фрагмента печени ( $26,4 \pm 12,0$  нг/мл,  $p < 0,01$ ), и здоровых детей, вошедших в группу сравнения ( $32,6 \pm 6,9$  нг/мл,  $p < 0,01$ ). У 67% включенных в исследование детей с циррозом до трансплантации содержание sCD30 было выше 66,7 нг/мл, что принято за верхнюю границу референтных значений.

Не было выявлено корреляционной связи уровня sCD30 с величиной рутинно используемых лабораторных показателей, отражающих состояние гепатобилиарной системы (таблица 14).

**Таблица 14. Результаты анализа корреляционной связи уровней sCD30 с величиной лабораторных показателей у детей с циррозом в исходе врожденных и наследственных заболеваний гепатобилиарной системы**

Параметры	sCD30	
	r	P
Общий билирубин, мкмоль/л	-0,09	0,08
Креатинин, мкмоль/л	0,19	0,07
Гамма-глутамилтранспептидаза, Ед/л	0,19	0,07
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	0,12	0,08
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	0,03	0,093
Щелочная фосфатаза, Ед/л	0,05	0,094
Альбумин, г/л	-0,05	0,091

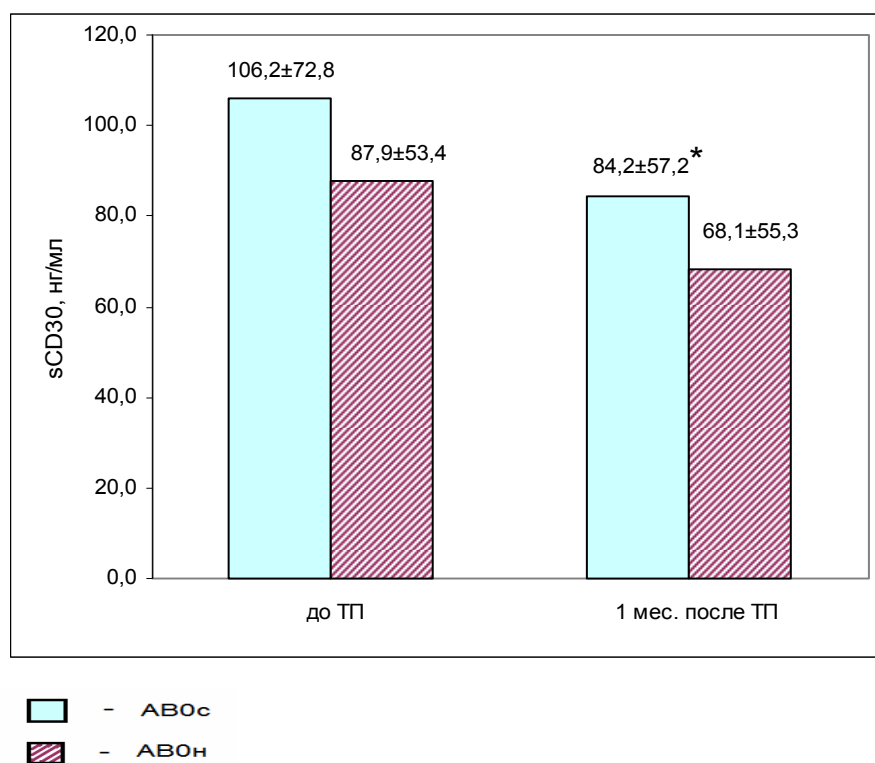
Не выявлено связи концентрации sCD30 с содержанием биомаркеров воспаления – С-реактивного белка ( $r=0,11$ ;  $p=0,079$ ), костимуляции лимфоцитов, воспаления и тромбообразования – sCD40L ( $r=0,13$ ;  $p=0,078$ ); обнаружена слабая корреляция с уровнем неоптерина ( $r=0,44$ ;  $p=0,039$ ).

Через месяц после трансплантации среднее содержание sCD30 у детей-реципиентов печени составило  $81,3 \pm 55,5$  нг/мл и было ниже ( $p=0,04$ ), а спустя

год после трансплантации выше –  $166,4 \pm 111,6$  нг/мл ( $p < 0,005$ ), в сравнении с уровнем до трансплантации.

У пациентов, которым была пересажена печень от совместимого и не совместимого по группе крови донора ни до, ни спустя месяц после трансплантации среднее содержание sCD30 не различалось ( $p = 0,14$ ;  $p = 0,16$ , соотв.).

Через месяц после трансплантации уровень sCD30 у реципиентов, которым был пересажен фрагмент печени от совместимого по группе крови донора, достоверно снизился до  $84,5 \pm 57,2$  нг/мл ( $p = 0,01$  в сравнении с дооперационным уровнем). У реципиентов печени от не совместимого по группе крови донора имелась тенденция к снижению уровня sCD30 до  $68,1 \pm 55,3$  нг/мл по сравнению с дооперационным ( $p = 0,16$ ; рисунок 20).

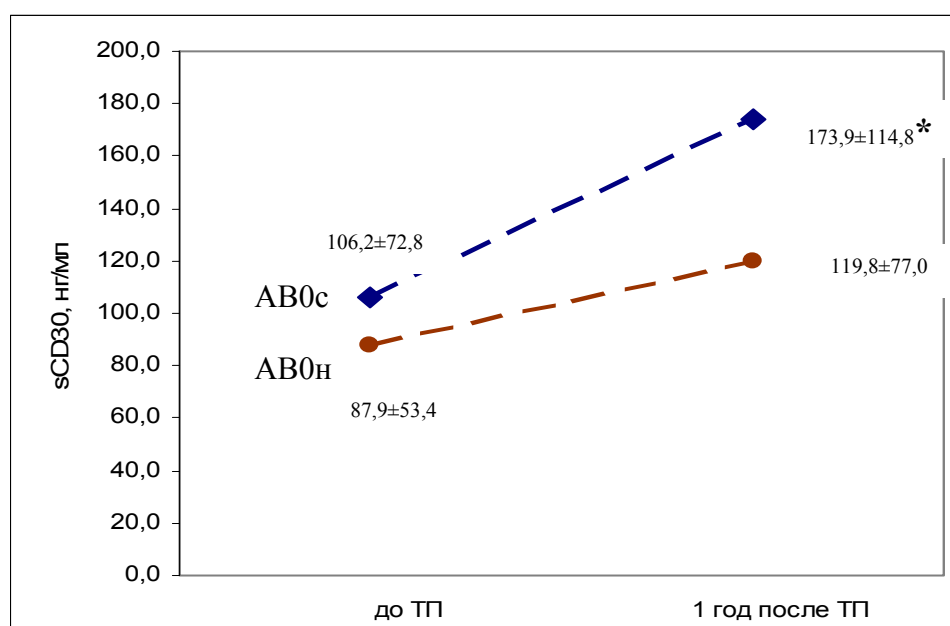


\* -  $p = 0,01$  в сравнении с уровнем до трансплантации

**Рисунок 20. Динамика уровней sCD30 через месяц после трансплантации печени детям от донора совместимого (ABOc) и не совместимого (ABOh) по группе крови**

Динамика уровня sCD30 через год после трансплантации у реципиентов групп ABOc и ABOh представлена на рисунке 21. Характер динамики в обеих

группах был аналогичным; причем более значима тенденция к повышению уровня sCD30 – уровень sCD30 возрос именно в группе АВ0с ( $p=0,01$ ) в сравнении с уровнем до трансплантации печени, в то время как после АВ0-несовместимой трансплантации имела место лишь тенденция к повышению среднего уровня. Среднее содержание sCD30 в плазме крови реципиентов, которым была пересажена печень от совместимого по группе крови донора, было выше, чем у реципиентов после трансплантации от несовместимого донора ( $p=0,03$ ).



\* -  $p=0,03$  в сравнении с уровнем у детей группы АВ0н

**Рисунок 21. Динамика уровней sCD30 через год после трансплантации печени детям от донора, совместимого (АВ0с) и не совместимого (АВ0н) по группе крови**

У пациентов с антигрупповыми антителами (анти А/В) к концу первого месяца и через год после трансплантации среднее содержание sCD30 было достоверно ниже, чем у пациентов без антител ( $p=0,004$  и  $p<0,005$  соотв.).

Результаты настоящего исследования показали, что у детей, перенесших трансплантацию печени от донора, не совместимого по группе крови, средний уровень sCD30 и в ранние (к концу первого месяца), и в отдаленные (через год) сроки не превышал таковой у детей после трансплантации от АВ0-совместимого донора. Сформулированное заключение справедливо также в

отношении детей-реципиентов с наличием анти А/В антител в титре, превышающем 1:8, до и/или после трансплантации.

#### **4.2.3. Динамика содержания sCD40L - биомаркера системы костимуляции Т-клеток (CD40/CD40L)**

Уровень sCD40L в плазме крови детей с циррозом печени в исходе врожденных и наследственных заболеваний гепатобилиарной системы в среднем составил  $3,8 \pm 3,3$  нг/мл и был достоверно ниже, чем у здоровых детей того же возраста, составивших группу сравнения ( $4,7 \pm 2,3$  нг/мл,  $p=0,04$ ), но выше, чем у здоровых взрослых – родственных доноров печени ( $1,1 \pm 1,1$  нг/мл,  $p<0,05$ ).

Не было выявлено корреляционных связей уровня sCD40L с величиной лабораторных показателей, отражающих состояние гепатобилиарной системы (таблица 15).

Не выявлено связи концентраций sCD40L с содержанием биомаркеров воспаления – С-реактивного белка ( $r=0,007$ ;  $p=0,96$ ), активации Т-лимфоцитов – sCD30 ( $r=0,062$ ;  $p=0,64$ ), моноцитов/макрофагов – неоптерина ( $r=-0,11$ ;  $p=0,36$ ).

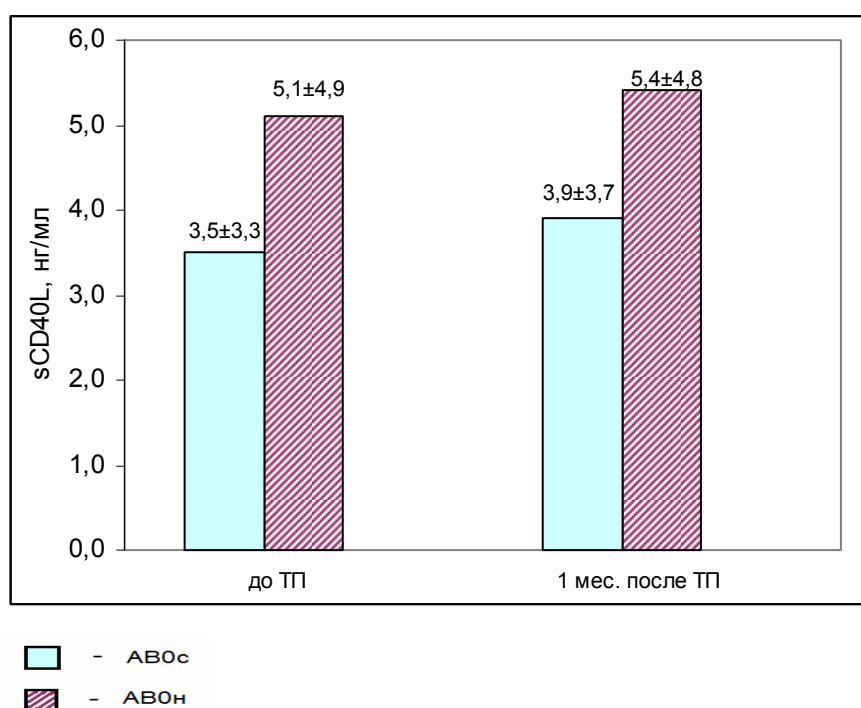
**Таблица 15. Результаты анализа корреляционной связи уровней sCD40L с величиной лабораторных показателей у детей с циррозом в исходе врожденных и наследственных заболеваний гепатобилиарной системы**

Параметры	sCD40L	
	r	p
Общий билирубин, мкмоль/л	0,21	0,054
Креатинин, мкмоль/л	0,011	0,91
γ-Глутамилтранспептидаза, Ед/л	-0,1	0,36
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	0,089	0,41
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	0,098	0,36
Щелочная фосфатаза, Ед/л	0,15	0,18
Альбумин, г/л	-0,11	0,29

Через месяц после трансплантации среднее содержание sCD40L у детей-реципиентов печени составило  $4,2 \pm 4,0$  нг/мл и не имело достоверных отличий от исходного уровня ( $p=0,4$  по сравнению с уровнем до операции). Спустя год среднее содержание sCD40L ( $6,7 \pm 4,8$  нг/мл) было выше, чем до трансплантации

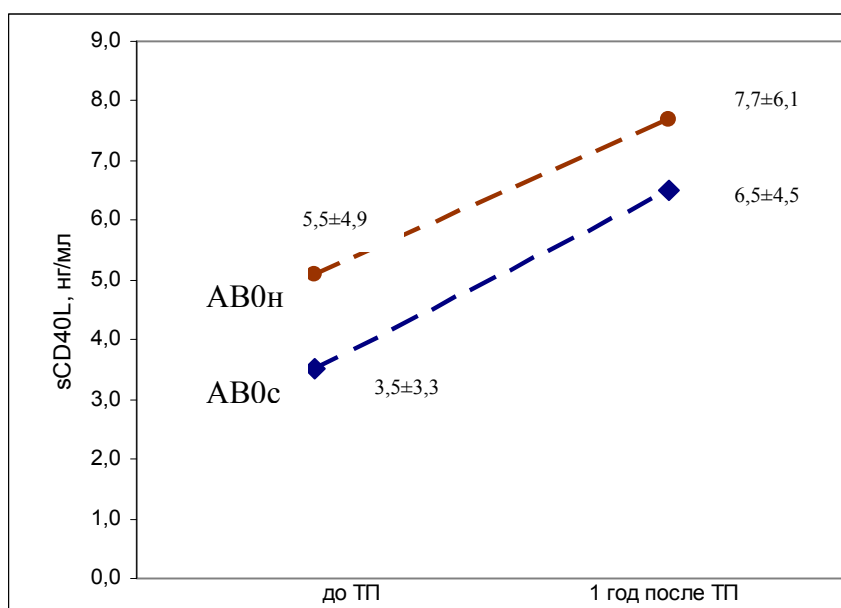
( $p < 0,005$  в сравнении с дооперационным уровнем).

У пациентов, которым была пересажена печень от совместимого и не совместимого по группе крови донора ни до, ни спустя месяц после трансплантации среднее содержание sCD40L не различалось ( $p=0,22$ ;  $p=0,14$ , соотв.). Через месяц после трансплантации тенденция к повышению уровня sCD40L наблюдалась у реципиентов, перенесших трансплантацию печени и от совместимого (ABO<sub>с</sub>,  $3,9 \pm 3,7$  нг/мл), и от не совместимого (ABO<sub>н</sub>,  $5,4 \pm 4,8$  нмоль/л) по группе крови донора ( $p=0,43$  и  $p=0,88$  соотв., в сравнении с уровнем до трансплантации) (рисунок 22).



**Рисунок 22. Динамика уровней sCD40L через месяц после трансплантации печени детям от донора, совместимого (ABO<sub>с</sub>) и не совместимого (ABO<sub>н</sub>) по группе крови**

Динамика уровня sCD40L через год после трансплантации у реципиентов групп ABO<sub>с</sub> и ABO<sub>н</sub> представлена на рисунке 23. Характер динамики sCD40L в обеих группах был аналогичным и достоверных различий у реципиентов, которым пересадили печень от совместимого и не совместимого по группе крови донора, спустя год после трансплантации выявлено не было ( $p=0,48$ ).



**Рисунок 23. Динамика уровней sCD40L через год после трансплантации печени детям от донора, совместимого (ABOc) и не совместимого (ABOn) по группе крови**

У реципиентов с антигрупповыми антителами (группа анти-A/B) уровень sCD40L до трансплантации ( $2,4 \pm 1,5$  нг/мл) был ниже, чем у реципиентов без антител ( $3,9 \pm 3,8$  нг/мл, соотв.,  $p=0,02$ ). К концу первого месяца после трансплантации уровень sCD40L у реципиентов с антигрупповыми антителами незначительно повысился ( $4,9 \pm 3,5$  нг/мл) и не отличался от такового у реципиентов без антител ( $4,2 \pm 4,0$  нг/мл,  $p=0,9$ ), а через год после трансплантации составил  $6,7 \pm 4,7$  нг/мл и также не отличался от такового у реципиентов без антител ( $6,5 \pm 4,5$  нг/мл,  $p=0,9$ ).

Таким образом, характер динамики концентраций sCD40L не различался у реципиентов, которым была пересажена печень от ABO-совместимого и ABO-несовместимого доноров.

В то же время, индивидуальные различия в величине и динамике концентраций биомаркеров иммунной системы имели место и были связаны с течением посттрансплантационного периода у детей, перенесших трансплантацию от донора, совместимого и не совместимого по группе крови.

Ниже приводятся данные из историй болезни двух детей – реципиентов, которым был пересажен фрагмент печени от живого родственного донора,

причем в первом случае фрагмент печени был взят у совместимого, а во втором случае у не совместимого по группе крови донора.

В обоих случаях ранний посттрансплантационный период протекал благополучно, без особенностей.

*Ребенок К., 07.10.2010 г.р. Состояние после ортотопической трансплантации левого латерального сектора печени от живого родственного АВО-совместимого донора (матери) по поводу билиарного цирроза в исходе атрезии внепеченочных желчных протоков с синдромом портальной гипертензии.*

**Таблица 16. Лабораторные показатели реципиента К. до и после трансплантации печени**

Лабораторные показатели	До ТП	30 сутки после ТП
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л	13,9	20,9
Гемоглобин, г/л	107	112
Тромбоциты *10 <sup>9</sup> /л	321	572
Эритроциты *10 <sup>12</sup> /л	3,56	3,98
АЛТ, Ед/л	<b>154</b>	<b>46</b>
АСТ, Ед/л	<b>246</b>	<b>47</b>
Билирубин общий, мкмоль/л	<b>182,2</b>	<b>12,6</b>
Билирубин прямой, мкмоль/л	<b>103,5</b>	<b>2,6</b>
Общий белок, г/л	72	72,4
Альбумин, г/л	33	42
Креатинин, мкмоль/л	12,38	20,4
Мочевина, ммоль/л	4	3,72
ЩФ, Ед/л	371	203
Глюкоза, ммоль/л	4,19	4,72
АЧТВ, сек.	36	26
ПТИ, %	58	85
Фибриноген, мг/л	2006	2490

*30.03.2011 г. ребенку выполнена гепатэктомия с сохранением нижней полой вены, трансплантация левого латерального сектора печени от родственного донора (матери) по поводу атрезии внепеченочных желчных протоков. Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. В таблице 16 представлены результаты лабораторных исследований крови до*



трансплантации и к концу первого месяца посттрансплантационного периода.

После трансплантации у реципиента печени снизились показатели цитолиза (активность АЛТ, АСТ), содержание общего билирубина, прямого билирубина, активность щелочной фосфатазы и не отличались от таковых у здоровых детей. Концентрация такролимуса составила 6,0 нг/мл.

Концентрация биомаркеров иммунной системы в плазме крови до трансплантации и в течение месяца после неё находилась в пределах следующих значений: sCD40L – с 1,95 нг/мл до 1,35 нг/мл, sCD30 – с 70,9 нг/мл до 69 нг/мл и неоптерина – с 3,6 нмоль/л до 8,2 нмоль/л.

Выписана в стабильном состоянии с удовлетворительной функцией трансплантата.

**Ребенок П., 13.06.2011 г.р. Состояние после ортотопической трансплантации фрагмента печени от АВО-несовместимого родственного донора (двоюродной тетки) по поводу цирроза печени в исходе атрезии внепеченочных желчных протоков.**

25.01.2012 г. пациентке выполнена гепатэктомия с сохранением нижней полой вены, трансплантация левого латерального сектора печени от АВО-несовместимого родственного донора по поводу атрезии внепеченочных желчных протоков. Послеоперационный период протекал гладко. В таблице 17 представлены результаты лабораторных исследований крови, рутинных биохимических показателей до трансплантации и к концу первого месяца посттрансплантационного периода.

После трансплантации у реципиента печени снизились показатели цитолиза (активность АЛТ, АСТ), содержание общего билирубина, прямого билирубина, активность щелочной фосфатазы. К концу первого месяца эти показатели не отличались от таковых у здоровых детей. Концентрация такролимуса составила 8,8 нг/мл. Концентрации биомаркеров иммунной системы в плазме крови до трансплантации и после неё оставались в границах допустимых значений для детей раннего возраста: sCD40L – с 0,78 нг/мл до

1,49 нг/мл, sCD30 – с 74,6 нг/мл до 49,4 нг/мл и неоптерина – с 14,7 нмоль/л до 9,0 нмоль/л.

**Таблица 17. Лабораторные показатели реципиента П. до и после трансплантации печени**

Лабораторные показатели	До ТП	30 сутки после ТП
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л	7,5	5,3
Гемоглобин, г/л	87	99
Тромбоциты *10 <sup>9</sup> /л	182	191
Эритроциты *10 <sup>12</sup> /л	2,98	3,68
АЛТ, Ед/л	<b>257,9</b>	<b>19</b>
АСТ, Ед/л	<b>314</b>	<b>31</b>
Билирубин общий, мкмоль/л	<b>331,4</b>	<b>18,1</b>
Билирубин прямой, мкмоль/л	<b>296</b>	<b>0,9</b>
Общий белок, г/л	73,7	85
Альбумин, г/л	45,9	52
Креатинин, мкмоль/л	30	30
Мочевина, ммоль/л	10,0	8,1
ЩФ, Ед/л	<b>1881</b>	<b>170</b>
Глюкоза, ммоль/л	1,42	3,72
АЧТВ, сек.	49	24
ПТИ, %	67	91
Фибриноген, мг/л	4532	2460

*Выписана в стабильном состоянии с удовлетворительной функцией трансплантата.*

Послеоперационный период у обоих реципиентов протекал без признаков отторжения или нарушения функции трансплантата и не сопровождался значимыми изменениями в концентрации биомаркеров иммунной системы, как у пациента после трансплантации от АВО-совместимого донора, так и у ребенка после трансплантации от АВО-несовместимого донора. Оба пациента выписаны из стационара в стабильном состоянии с удовлетворительной функцией трансплантата.

Ниже приводятся данные из истории болезни реципиента, которому был пересажен фрагмент печени от живого родственного донора, причем фрагмент печени был взят у совместимого по группе крови донора.

Посттрансплантационный период был осложнен дисфункцией трансплантата в результате острого отторжения.

*Ребенок А., 14.07.2009 г.р. Состояние после ортотопической трансплантации левого латерального сектора от живого родственного АВО-совместимого донора (матери) по поводу болезни Гирке (гликогеноза I типа).*

*02.06.2011 года ребенку выполнена гепатэктомия с сохранением нижней полой вены и трансплантация левого латерального сектора печени от родственного донора (матери). Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. Через 1,5 месяца развился криз острого отторжения, в связи с чем проведена пульс-терапия глюкокортикостероидами, а затем добавлен 3-й компонент иммуносупрессивной терапии.*

*В таблице 18 представлены результаты лабораторных исследований крови до трансплантации и к концу первого месяца посттрансплантационного периода.*

**Таблица 18. Лабораторные показатели реципиента А. до и после трансплантации печени**

Лабораторные показатели	До ТП	Через 1 мес. после ТП	На момент отторжения (40 сутки)
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л	10,9	8,4	4,7
Гемоглобин, г/л	112	98	90
Тромбоциты *10 <sup>9</sup> /л	478	453	500
Эритроциты *10 <sup>12</sup> /л	4,00	3,51	3,65
АЛТ, Ед/л	<b>149</b>	<b>26</b>	<b>533</b>
АСТ, Ед/л	<b>148</b>	<b>41</b>	<b>330</b>
Билирубин общий, мкмоль/л	10,6	11,4	10,4
Билирубин прямой, мкмоль/л	1,1	1,6	2,3
Общий белок, г/л	69	64	54
Альбумин, г/л	39	36	33
Креатинин, мкмоль/л	32	31,0	31
Мочевина, ммоль/л	4,5	6,8	6,0
ЩФ, Ед/л	<b>241</b>	<b>214</b>	<b>328</b>

*Ранний послеоперационный период у пациента А. протекал гладко, биохимические показатели нормализовались. Спустя 40 суток после трансплантации у реципиента печени повысились показатели цитолиза (активность АЛТ, АСТ), активность щелочной фосфатазы, снизился уровень общего белка и альбумина в сыворотке крови, что указывало на развитие отторжения. Концентрация такролимуса составила 3,9 нг/мл. Концентрации биомаркеров иммунной системы в плазме крови до трансплантации и в момент осложнения составили: sCD40L – 5,11 нг/мл и 8,15 нг/мл, sCD30 – 89,78 нг/мл и 150,4 нг/мл, уровень неоптерина был в пределах нормальных значений: 1,32 нмоль/л и 3,23 нмоль/л. В представленном примере изменения концентрации биомаркеров иммунной системы характеризовались особенно значительным до 150,4 нг/мл возрастанием уровня sCD30. После проведения пульс-терапии и коррекции иммуносупрессии произошло снижение концентрации биомаркеров и нормализация рутинных биохимических параметров. Выписан в стабильном состоянии с удовлетворительной функцией трансплантата.*

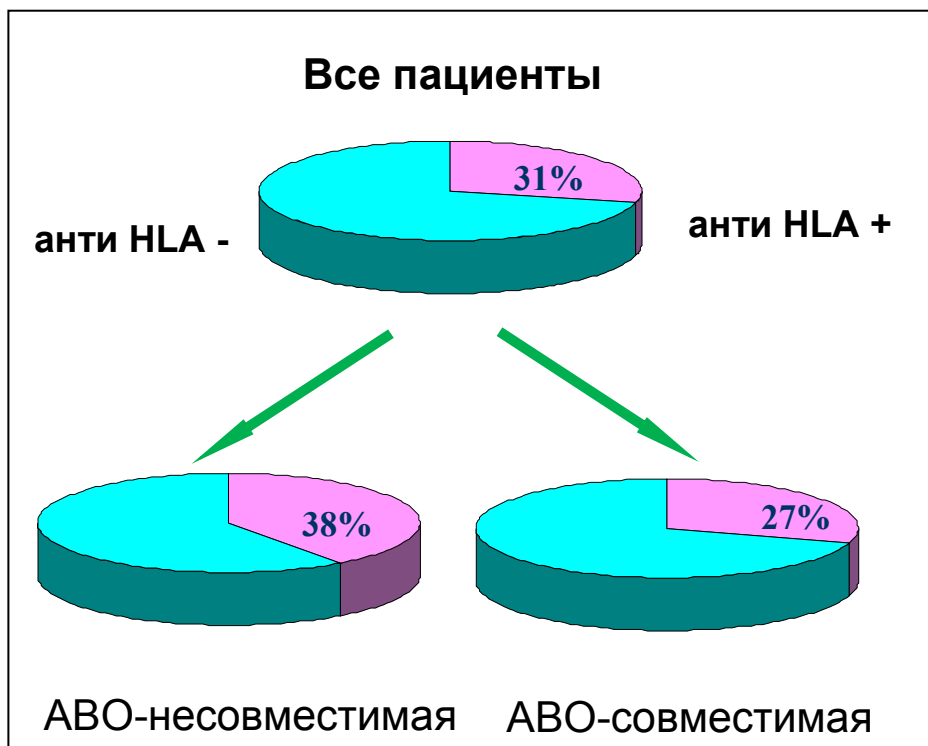
Приведенный пример показывает, что выраженное изменение концентрации показателя активации Тх2 и β-клеток sCD30 сопровождается осложненным течением послеоперационного периода у ребенка после АВО-совместимой трансплантации и не связано с совместимостью по антигенам групп крови.

#### **4.3. Анализ содержания антилейкоцитарных антител против антигенов системы HLA**

Среди 158 пациентов, включенных в исследование, у 49 были выявлены предсуществующие антитела к HLA I и/или II класса (31%) и у 109 (69%) – антител не обнаружено.

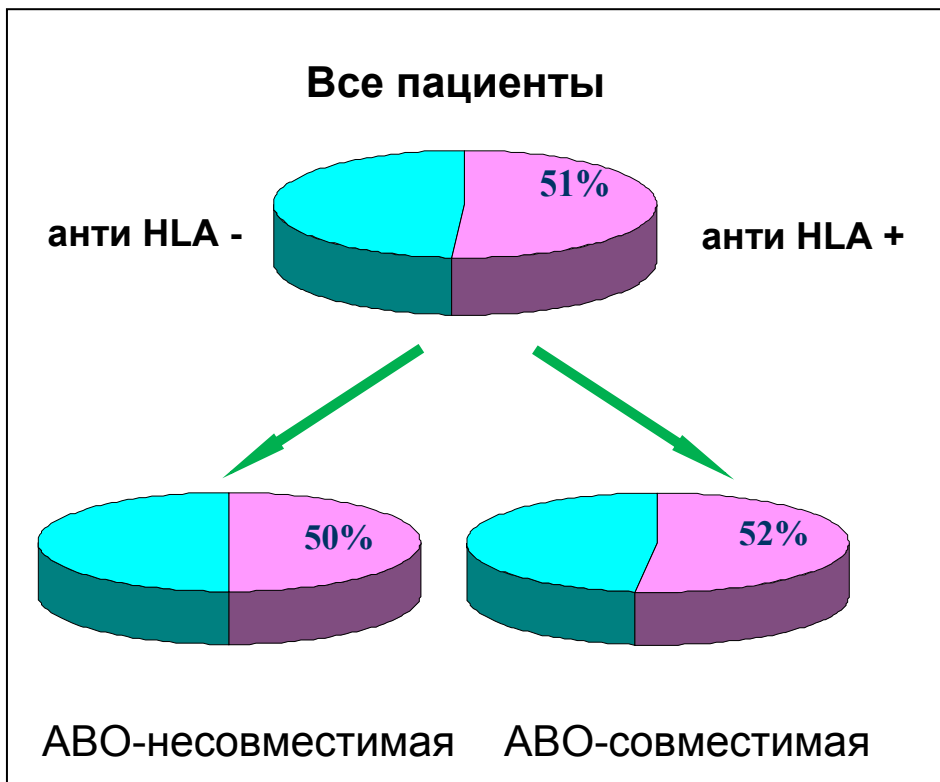
Предсуществующие HLA-антитела обнаружены у 11 из 29 детей, которым проведена трансплантация от АВО-несовместимого донора (38%) и у 35 из 129 пациентов, которым была произведена трансплантация от АВО-

совместимого донора (27%) (рисунок 24).



**Рисунок 24. Частота встречаемости анти-HLA антител у реципиентов печени до трансплантации**

Через год после трансплантации частота выявления анти-HLA в плазме крови у всех пациентов составила 49%. Антитела к HLA выявлялись у 52% пациентов, которым пересадили печень от ABO-совместимого донора, и у 50% пациентов, которым пересадили печень от не совместимого по группе крови донора (рисунок 25).



**Рисунок 25. Частота встречаемости анти-HLA антител у реципиентов печени спустя год после трансплантации**

Частота выявляемости анти-HLA у реципиентов не различается спустя год после трансплантации печени от совместимого и не совместимого по группе крови донора.

Результаты представленного в настоящей главе сравнительного анализа динамики биомаркеров иммунной системы и факторов роста являются дополнительным аргументом в пользу безопасности трансплантации печени детям раннего возраста от донора, не совместимого по группе крови.

## ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изучив данные литературы, посвященные проведению АВО-несовместимой трансплантации печени у детей раннего возраста, можно заключить, что накопленный в мировой практике опыт подобных операций весьма мал и в большинстве опубликованных сообщений из отдельных трансплантационных центров составляет не более 10-20 наблюдений. Современные протоколы пред- и послеоперационного ведения таких пациентов в целом схожи, хотя существуют разные мнения в отношении обязательности исследования и (при необходимости) снижения титров группоспецифических антител до и после трансплантации, допустимого для выполнения трансплантации уровня антител, выбора оптимальных схем иммуносупрессивной терапии и методов экстракорпоральной детоксикации. В целом на основании анализа имеющихся по теме публикаций можно утверждать, что АВО-несовместимая трансплантация печени у детей имеет право на существование не только как «метод отчаяния» в экстренных ситуациях, но и как плановый и эффективный метод лечения в случае отсутствия у ребенка АВО-идентичного или АВО-совместимого потенциального родственного донора.

На основании проанализированного опыта 29 трансплантаций левого латерального сектора печени от АВО-несовместимых доноров нами сформулированы собственные протоколы предоперационной подготовки и послеоперационного ведения реципиентов подобных трансплантатов.

Очевидно, что в предоперационном периоде необходимо регулярное исследование титров группоспецифических антител, влияние которых на ближайшие и отдаленные результаты трансплантации не следует преуменьшать. Несмотря на распространенное в мире мнение о допустимости целевого уровня антигрупповых антител перед трансплантацией – до 1:16 [43, 58, 62, 80, 83], ряд авторов описывает достаточно высокую частоту острого отторжения – до 60% случаев. Описаны и случаи хронического отторжения –

по данным некоторых публикаций, до 20% наблюдений. Опасаясь столь высокой частоты иммунологических событий у реципиентов АВО-несовместимых трансплантатов, согласно собственному протоколу, мы стремились к достижению следующих титров антигрупповых антител: естественных – не более 1:8, иммунных – не более 1:4. В случаях, когда уровень антител незначительно превышал вышеуказанные значения, в период подготовки к трансплантации проводилось динамическое наблюдение на фоне ежедневной трансфузии СЗП АВ(IV), что в четырех случаях позволило снизить и удерживать титры антител в целевых параметрах без какой-либо еще специализированной предоперационной подготовки. Если же, несмотря на трансфузионную терапию, титры группоспецифических антител превышали целевые значения (в 6 случаях), пациентам проводился плазмаферез (от 1 до 6 сеансов), который у трех из этих 6 больных предваряла инфузия ритуксимаба. Вопрос использования ритуксимаба представляется в ряде случаев дискуссионным с позиции оценки наличия противопоказаний. Введение ритуксимаба влечет за собой значительное усиление иммуносупрессивного состояния и, как следствие, повышенный риск развития (либо прогрессирования имеющихся) инфекционных осложнений. Наша практика показала, что за время, необходимое для санации имевшихся очагов инфекции у поступавших детей (2-5 недель), показания к трансплантации у них становились настолько императивными, что даже в случае наличия исходно высоких титров антител возможная отсрочка оперативного вмешательства еще на 2 недели в связи с введением ритуксимаба представляла опасность для жизни ребенка. Кроме того, у пациентов с тяжелой цитопенией целесообразность введения ритуксимаба также представляется сомнительной.

В послеоперационном периоде регулярное мониторингирование титров антигрупповых антител приобретало еще большее значение с целью предотвращения либо своевременного подавления опасных для трансплантата иммунологических событий. Некоторые клиники [55, 69, 111] считают необходимым проведение плазмафереза или иммуноадсорбции только в тех



случаях, когда подъем титров группоспецифических антител сочетается с признаками дисфункции трансплантата, гемолиза либо морфологической картиной антитело-опосредованного отторжения трансплантата. Такая стратегия представляется излишне рискованной, и в связи с этим мы проводили элиминацию группоспецифических антител непосредственно при выявлении повышенного уровня последних. Действительно, как показывает мировая практика, присутствие в организме реципиента антител к групповым антигенам в высоких титрах может привести, помимо повреждения трансплантата, к клинически значимому гемолизу, а следовательно – к поражению почек, развитию тяжелой гемолитической анемии и прочим серьезным осложнениям. По нашему мнению, подвергать реципиентов подобным рискам представляется малообоснованным, особенно учитывая минимальную частоту осложнений у детей при проведении плазмафереза. Таким образом, при выявлении у пациента после АВО-несовместимой трансплантации подъема титров антител выше допустимых значений плазмаферез целесообразно проводить незамедлительно.

**Таблица 19. Частота иммунологических событий у пациентов групп АВОн и АВОс**

<b>Иммунологические события</b>	<b>Группа АВОн: число пациентов, %</b>	<b>Группа АВОс: число пациентов, %</b>
Сверхострое отторжение	0	1 (0,76%)
Острое отторжение	2 (6,9%)	9 (6,87%)
Признаков отторжения не было	27 (93,1%)	121 (92,37%)

Как следует из таблицы 19, в нашем исследовании частота развития иммунологических событий у реципиентов АВО-несовместимых трансплантатов не превышала таковой у пациентов группы сравнения (достоверных различий не выявлено:  $p=1,00$ ). Несмотря на то, что по данным мировой литературы, при трансплантации печени несовместимость донора и реципиента по группе крови повышает риск развития сверхострого отторжения, в нашей серии наблюдений мы не наблюдали последнего ни в одном случае, в то время как в контрольной группе имел место один подобный случай, что привело к потере трансплантата на 1-е сутки п/о (пациентка Р., 6 мес., см. пп.

2.8.2, 3.3). Очевидно, что у этой пациентки отторжение было обусловлено антилимфоцитарными антителами (исходно положительный cross-match в серии исследований), несмотря на то, что перед трансплантацией после сеанса плазмафереза трижды был получен отрицательный результат перекрестной лимфоцитотоксической пробы. В дальнейшем, имея настороженность по поводу родственных пар с положительной перекрестной лимфоцитотоксической пробой, во всех прочих случаях выявления последней нам удавалось найти другого потенциального родственного донора.

Острое отторжение трансплантата в обеих группах наблюдений было диагностировано с одинаковой частотой – в 6,9% случаев, что, согласно принятым в мире представлениям, является хорошим результатом. При этом частота использования двух- или трехкомпонентного иммуносупрессивного протокола между двумя группами также достоверно не различалась ( $p=0,49$ ). Отсутствие различий между группами очевидно демонстрирует обоснованность выбранной нами стратегии пред- и послеоперационного ведения реципиентов АВО-несовместимых трансплантатов печени.

Среди доступной нам литературы не удалось найти исследований, посвященных влиянию тканевой совместимости донора и реципиента на результаты АВО-несовместимой трансплантации печени. Однако, в своей практике при оценке перспективности проведения трансплантации в каждой конкретной паре «донор-реципиент», как при АВО-несовместимой, так и при АВО-идентичной или АВО-совместимой трансплантации, помимо исследования cross-match, мы учитывали также результаты HLA-типирования (см. таблицы 7, 10).

Так, в группе АВОн максимальное число несовпадений составляло 4 тканевых антигена из 6. Меньшую совместимость по антигенам системы HLA в сочетании с АВО-несовместимостью мы не допускали, считая опасной в отношении развития отторжения, и в подобных случаях предпринимались усилия для подготовки (снижение массы тела, отказ от приема алкоголя и

гепатотоксичных препаратов и т.д.) другого потенциального АВО-идентичного/совместимого донора либо другого потенциального АВО-несовместимого донора, но с лучшей тканевой совместимостью. В одном случае была проведена сплит-трансплантация печени от умершего взрослого донора.

На обоснованность такого подхода косвенно указывает **клиническое наблюдение 5.**

*Пациентка Ш., 7 мес., вес 7,5 кг, группа крови 0(I) Rh-положительная. Диагноз: цирроз в исходе прогрессирующего семейного внутripеченочного холестаза с синдромами печеночно-клеточной недостаточности, портальной гипертензии (спленомегалия, асцит), холестаза. Пупочная грыжа.*

*Со слов матери, единственно возможным потенциальным родственным донором могла стать двоюродная бабушка ребенка, 3., 44 лет, группа крови 0(I) Rh-положительная. По данным HLA-типирования выявлено 6 несовпадений из 6 антигенов, заключительная перекрестная лимфоцитотоксическая проба отрицательная.*

*8.08.2011 г. была выполнена трансплантация левого латерального сектора печени от живого родственного донора (двоюродной бабушки).*

*Послеоперационный период в течение первых 15 суток протекал гладко, проводилась стандартная плановая терапия согласно нашему протоколу. Отмечалась положительная динамика состояния ребенка, данных лабораторных и инструментальных исследований, функция трансплантата была удовлетворительной. Проводилась двухкомпонентная иммуносупрессия: такролимус 1,5 мг/сут (сывороточная концентрация 6-8 нг/мл), метилпреднизолон по стандартной схеме в/в с переходом на пероральный прием 2 мг/сут. Учитывая отсутствие тканевой совместимости донора и реципиента, дважды предпринимались попытки назначения микофенолатов, однако на фоне приема последних у пациентки отмечались диспептические расстройства (тошнота, рвота, боли в животе, разжиженный стул), ввиду*

*чего прием 3-го компонента иммуносупрессивной терапии был невозможен.*

*На 16-е сутки п/о было отмечено формирование неполного наружного желчного свища по страховочному дренажу, сопровождавшееся лихорадкой, воспалительной реакцией периферической крови. Перитонеальной симптоматики не было, по данным неоднократных УЗ и МСКТ исследований брюшной полости жидкостных скоплений не отмечалось – показаний для релапаротомии не было выявлено. По данным МСКТ головы и органов грудной клетки – патологических изменений не было. Несмотря на комплексную антимикробную терапию, у пациентки на 20-е сутки п/о диагностировано септическое состояние. Иммуносупрессивная терапия была отменена. На фоне многократной коррекции антибактериального и противогрибкового протокола, подключения к терапии пентаглобина удалось добиться купирования лихорадки, воспалительной реакции периферической крови, бактериемии. Неполный наружный желчный свищ закрылся самостоятельно. С 29-х суток п/о возобновлен прием такролимуса. Однако у больной постепенно нарастали признаки дисфункции трансплантата (рост маркеров цитолиза и холестаза, снижение белково-синтетической функции печени).*

*На 32-е сутки п/о отмечена выраженная отрицательная динамика состояния (резкий рост маркеров цитолиза до 47 норм, гипербилирубинемии – до 438 мкмоль/л, появление признаков печеночной энцефалопатии, метаболических расстройств, лактаемии). Клиническая картина расценена как криз отторжения трансплантата, спровоцированный временной отменой иммуносупрессивной терапии, на фоне отсутствия совпадений по антигенам системы HLA. Проведение пункционной биопсии печени было признано излишне рискованным в связи с высоким риском кровотечения (на фоне коагулопатии) и развития холангита (у пациентки с билиодигестивным анастомозом). Ввиду отсутствия признаков инфекционно-воспалительного процесса начата пульс-терапия метилпреднизолоном 20 мг/кг/сут в/в. С целью коррекции грубых метаболических нарушений начата постоянная низкопоточная вено-венозная гемодиализация. На фоне пульс-терапии было отмечено временное*

*снижение маркеров цитолиза и холестаза, признаков инфекционно-воспалительного процесса не было. Однако, нарастали признаки полиорганной недостаточности, что требовало продолжения заместительной почечной терапии, проведения ИВЛ, поддержания гемодинамики инфузией катехоламинов и вазопрессоров. Синтетическая функция печени также ухудшалась, что проявлялось тяжелой коагулопатией, гипоальбуминемией, гипопротеинемией, гипогликемией. Пациентка была поставлена в лист ожидания трансплантата печени от посмертного донора (для проведения split-ретрансплантации). 13.09.2011 г. на фоне прогрессирования синдрома полиорганной недостаточности наступил летальный исход.*

Приводя данное клиническое наблюдение, хочется обратить внимание на следующее. По нашим наблюдениям, дети раннего возраста, перенесшие трансплантацию фрагмента печени от родственного донора с хорошей тканевой совместимостью, толерантны к вынужденной минимизации или временной отмене иммуносупрессивной терапии. Можно предположить, что в случаях отсутствия совместимости по антигенам системы HLA риск развития отторжения значительно повышается. Также этот риск может повышаться и при наличии в анамнезе положительной перекрестной лимфоцитотоксической пробы между донором и реципиентом. В то же время, проведение АВО-несовместимой трансплантации, как следует из табл. 19, не было сопряжено с повышенной частотой иммунологических событий по сравнению с АВО-идентичной или АВО-совместимой трансплантацией.

Таким образом, говоря об АВО-идентичных или совместимых потенциальных донорах с минимальной совместимостью с реципиентом по системе HLA либо с положительным результатом перекрестной лимфоцитотоксической пробы, для нас остается дискуссионным вопрос о преимуществах использования таковых по сравнению с донорами, не совместимыми с реципиентами по группе крови, однако имеющими допустимое (не более 4-х) количество несовпадений по антигенам HLA и

отрицательный cross-match.

**Таблица 20. Сравнительный анализ осложнений у пациентов групп АВОн и АВОс**

	<b>Осложнения</b>	<b>Группа АВОн: число пациентов, %</b>	<b>Группа АВОс: число пациентов, %</b>	<b>р</b>
<b>1.</b>	<b>Сосудистые осложнения</b>	<b>0</b>	<b>7 (5,34%)</b>	<b>0,35</b>
	Тромбоз артериального анастомоза трансплантата	0	6	
	Тромбоз портального анастомоза трансплантата	0	2	
<b>2.</b>	<b>Хирургические осложнения со стороны органов ЖКТ, потребовавшие экстренной релапаротомии</b>	<b>3 (10,3%)</b>	<b>21 (16,0%)</b>	<b>0,57</b>
	Перфорация тонкой кишки	1	10	
	Внутрибрюшное кровотечение	0	5	
	Острая тонкокишечная непроходимость	0	2	
	Несостоятельность билиодигестивного анастомоза	0	2	
	Асцит-перитонит	0	1	
	Рецидивирующие кровотечения из ВРВП	0	1	
	Несостоятельность межкишечного анастомоза	1	0	
	Эрозивно-язвенное поражение	1	0	
<b>3.</b>	<b>Билиарные осложнения (неполный наружный желчный свищ)</b>	<b>6 (20,7%)</b>	<b>24 (18,3%)</b>	<b>0,79</b>
<b>4.</b>	<b>Бактериальные инфекционные осложнения</b>	<b>6 (20,7%)</b>	<b>25 (19,1%)</b>	<b>0,8</b>
	Пневмония	5	12	
	Экссудативный плеврит	1	1	
	Бактериемия	1	15	
	Острый гайморит	0	1	
<b>5.</b>	<b>Манифестная ЦМВ-инфекция</b>	<b>0</b>	<b>4 (3,1%)</b>	<b>1,0</b>

В таблице 20 приведен сравнительный анализ осложнений, имевших место у пациентов, включенных в исследование. Статистически достоверных различий между реципиентами групп АВОН и АВОс по всем вариантам осложнений не выявлено. Поскольку исторически проведение АВО-несовместимой трансплантации печени связывалось с повышенной частотой развития сосудистых, инфекционных и билиарных осложнений, особенно важно отметить отсутствие сосудистых осложнений в группе АВОН и отсутствие достоверных различий в частоте развития билиарных ( $p=0,79$ ), бактериальных инфекционных ( $p=0,8$ ) и обусловленных ЦМВ ( $p=1,00$ ) осложнений. Тенденция к большей частоте сосудистых осложнений в группе совместимых реципиентов, вероятно, объясняется тем, что в начале нашей программы мы зачастую отдавали предпочтение АВО-совместимому донору со сложной сосудистой анатомией печени по сравнению с АВО-несовместимым донором, тогда как становится очевидно, что в случае адекватной подготовки реципиента несовместимость по группе крови значительно менее опасна для него, чем риск тромботических осложнений и потери трансплантата. Тем не менее, различия в частоте развития сосудистых осложнений после трансплантации не являются статистически достоверными ( $p=0,35$ ).

**Таблица 21. Сравнительный анализ выживания реципиентов и трансплантатов групп 1 и 2**

<b>Сроки выживания</b>	<b>Группа АВОН: число пациентов, %</b>	<b>Группа АВОс: число пациентов, %</b>
Раннее выживание реципиентов (в течение 30 суток после трансплантации)	27 (93,1%)	118 (90,1%)
Раннее выживание трансплантатов (в течение 30 суток после трансплантации)	27 (93,1%)	117 (89,3%)
Выживание реципиентов в течение года после трансплантации	27 (93,1%)	111 (84,7%)
Выживание трансплантатов в течение года после трансплантации	27 (93,1%)	109 (83,2%)

Как показано в таблице 21, выживание реципиентов и трансплантатов в группе АВОН также не уступало таковым в группе АВОс. Более того, показатели актуарного выживания (см. рисунок 12) в группе АВОН несколько превышают таковые в группе АВОс, однако статистически достоверных различий между отдаленным выживанием в двух группах не выявлено ( $p=0,2267$ ). Тогда как в группе АВОН известных нам случаев летальности в отдаленные сроки не было, в группе АВОс в сроки более года после трансплантации погибло 3 детей (черепно-мозговая травма, инфекционные болезни). Очевидно, что при использовании предложенного нами протокола пред- и послеоперационного ведения отсутствие совместимости донора и реципиента фрагмента печени по системе АВО не оказывает отрицательного влияния как на ближайшие, так и на отдаленные результаты трансплантации.

Перспективным направлением в современной трансплантологии является оценка риска и прогнозирование возможных посттрансплантационных осложнений с помощью анализа специфических биомаркеров, отражающих различные аспекты реакции организма реципиента на присутствие трансплантата.

В настоящей работе для сравнительного анализа концентрации и динамики после трансплантации печени от АВО-совместимого и несовместимого донора были отобраны несколько биомаркеров, патогенетическое и клиническое значение которых или уже доказано, или активно изучается. В их число включены факторы роста: функционально связанный с гормоном роста инсулиноподобный фактор роста-1, продуцируемый клетками печени и регулирующий рост клеток и тканей; трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), представляющий интерес в контексте настоящей работы как индикатор риска фиброза.

Кроме того, в исследование включен анализ ряда иммунных биомаркеров, отражающих степень активации различных клеток иммунной системы: макрофагов (неоптерин), Тх2-лимфоцитов и, опосредованно, В-клеток (sCD30)



и Т-клеток (sCD40L). Уровень указанных биомаркеров отражает активность именно тех процессов, которые участвуют в развитии отторжения и повреждения трансплантата.

Исследование и сравнительный анализ содержания антилейкоцитарных антител (анти-HLA) также предприняты в связи с имеющимися данными о корреляции выявления последних с клиническими результатами трансплантации печени, развитием отторжения трансплантированной печени [3, 90, 96].

Следует отдельно отметить, что в настоящей работе при сравнительном изучении динамики биомаркеров мы, ориентируясь на результаты собственных предварительных исследований, объединили в одну группу реципиентов после АВО-совместимой и АВО-идентичной трансплантации. В работах других авторов, посвященных сравнительному анализу влияния АВО-совместимых и АВО-несовместимых трансплантаций как на иммунный статус, отдельные аспекты метаболизма, оксидативный стресс, как и на ближайшие и отдаленные клинические результаты, пациентов после АВО-идентичной и АВО-совместимой трансплантации печени также объединяют в одну группу [71, 72].

В ходе настоящего исследования установлено, что уровни факторов роста и маркеров активации иммунной системы у детей с циррозом печени в исходе различных врожденных и наследственных заболеваний не коррелируют с другими клинически значимыми лабораторными показателями, которые используются для диагностики и наблюдения за течением заболевания, а также с уровнями биомаркера воспаления С-реактивного белка. Иными словами, использованные в настоящем исследовании биомаркеры активации иммунной системы, как и факторы роста, являются независимыми от других, традиционно используемых для оценки функции печени, параметров.

Инсулиноподобный фактор роста-1 – периферический регулятор роста, синтезируемый гепатоцитами. Именно дефицит ИФР-1 является ключевым звеном в патогенезе нарушений роста у детей с циррозом, а восстановление продукции ИФР-1 после трансплантации печени – механизмом восстановления

нормальной регуляции роста и улучшения антропометрических показателей (рост, вес) у детей-реципиентов.

По данным настоящего исследования, содержание ИФР-1 в крови детей с циррозом, развившимся вследствие врожденных заболеваний печени и желчевыводящих путей, значительно ниже, чем у здоровых детей того же возраста, что согласуется с данными литературы и связано с неспособностью поврежденной печени продуцировать этот биомаркер – регулятор роста [87].

Проведенный анализ динамики уровня ИФР-1 у детей-реципиентов печени показал, что после трансплантации происходит увеличение содержания этого биологического регулятора в крови реципиентов. Отсутствие различий между реципиентами печени от АВО-совместимого и АВО-несовместимого доноров (в том числе и у детей с высоким титром антигрупповых антител) показывает, что восстановление уровня регулятора роста ИФР-1 достигается в равной степени при трансплантации печени от совместимого или не совместимого по группе крови донора, даже при наличии высоких титров антигрупповых антител.

Более того, анализ ИФР-1 в настоящем исследовании сочли целесообразным, принимая во внимание перспективность этого биомаркера как потенциального ингибитора фиброза печени. Недавно опубликованы данные I фазы исследования, показавшие, что повышение концентрации ИФР-1 способствует подавлению в эксперименте развития фиброза и улучшению функции печени после ее острого повреждения [118].

Биомаркерами развития фиброза являются ряд факторов, в том числе коллаген 1, 3, 4 типов и трансформирующий фактор роста  $\beta$ . Результаты настоящего исследования показали, что концентрация TGF- $\beta$  не различается у реципиентов после АВО-совместимой и АВО-несовместимой трансплантации, в том числе у детей с наличием антигрупповых антител. Отсутствие достоверных различий в концентрации TGF- $\beta$  показывает, что АВО-несовместимая трансплантация не связана с увеличением риска фиброза трансплантированной печени по сравнению с АВО-совместимой

трансплантацией.

Ранее было установлено, что изменения уровня каждого из трех исследованных в настоящей работе биомаркеров иммунной системы связано с течением посттрансплантационного периода. В настоящей работе установлено, что нет различий в содержании у реципиентов биомаркеров активации макрофагов (неоптерина), Тх2-лимфоцитов (sCD30), костимуляции Т-клеток (sCD40L), а также антилейкоцитарных антител против антигенов системы HLA, при ABO-совместимой и ABO-несовместимой трансплантации как в ранние, так и в отдаленные сроки. Полученные данные могут служить дополнительным аргументом в пользу безопасности ABO-несовместимой трансплантации печени детям раннего возраста при отсутствии совместимого по группе крови донора.

Таким образом, проанализировав полученные результаты, можно заключить, что при соблюдении сформулированных в настоящей работе условий выбора оптимального потенциального родственного донора, регулярного динамического контроля титров группоспецифических антител у пациента на протяжении всего периода наблюдения, при необходимости – проведения специфической десенсибилизирующей терапии как до, так и после трансплантации, ABO-несовместимая родственная трансплантация фрагментов печени взрослого донора является безопасным и эффективным вариантом трансплантации для детей раннего возраста.

## ВЫВОДЫ

1. Ближайшие и отдаленные результаты АВО-несовместимой трансплантации печени у детей раннего возраста не уступают таковым при АВО-совместимой трансплантации. В группе детей, перенесших АВО-несовместимую трансплантацию, выживание в течение месяца, в течение года и в течение 4 лет после операции составило 92,8%, 92,8% и 92,8%, при АВО-совместимой трансплантации – 90,1%, 85,3% и 80,7%, соответственно.
2. Критерии готовности реципиента к трансплантации печени от АВО-несовместимого донора учитывают результаты контроля наличия и динамики титров группоспецифических антител. Для безопасного проведения трансплантации титры естественных антигрупповых антител – не более 1:8 и иммунных – не более 1:4, – являются допустимыми.
3. При подготовке потенциального реципиента АВО-несовместимого трансплантата печени с титрами естественных антигрупповых антител, превышающими 1:8, или иммунных – свыше 1:4, необходимы методы, направленные на их снижение. Эффективны трансфузии свежезамороженной плазмы группы АВ(IV), плазмаферез, инфузия ритуксимаба и сочетания указанных методик.
4. В послеоперационном периоде исследование титров антигрупповых антител направлено на предотвращение либо своевременное подавление иммунологических событий. После АВО-несовместимой трансплантации подъем титров группоспецифических антител наблюдался в 13,8% случаев. Элиминация либо минимизация титров антител до допустимых значений достигается проведением плазмафереза.
5. Трансплантация печени детям от АВО-несовместимого донора не связана с увеличением риска осложнений иммунной природы, на что указывает одинаковая частота эпизодов отторжения в обеих группах (острое отторжение – 6,9%) и отсутствие статистически достоверных различий в

содержании и динамике специфических биомаркеров в крови детей в ранние и отдаленные сроки после трансплантации от АВО-совместимого и АВО-несовместимого доноров: неоптерина, растворимых форм CD30 и лиганда CD40, анти-HLA антител I и II классов, а также трансформирующего фактора роста  $\beta$ .

6. Иммуносупрессивная терапия при АВО-несовместимой трансплантации печени, как и у реципиентов АВО-совместимых трансплантатов, может быть представлена двумя или тремя компонентами в сочетании с индукцией иммуносупрессии. Выполнение АВО-несовместимой трансплантации печени у детей раннего возраста не требует усиления фоновой иммуносупрессивной терапии по сравнению с таковой у реципиентов АВО-совместимых трансплантатов.
7. Трансплантация печени детям раннего возраста сопровождается нормализацией молекулярных механизмов регуляции роста, что проявляется увеличением исходно сниженной концентрации инсулиноподобного фактора роста-1 в крови реципиентов. Уровни ИФР-1 не различаются у детей после АВО-совместимой и АВО-несовместимой трансплантации в ранние (к концу первого месяца,  $p=0,09$ ) и отдаленные (через год,  $p=0,8$ ) сроки.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Практическое осуществление АВО-несовместимой трансплантации печени у детей, помимо необходимых для проведения обычной педиатрической трансплантации печени опыта и технического обеспечения трансплантационного центра, требует наличия условий и соблюдения протокола мониторинга титров группоспецифических антител и проведения экстракорпоральных методов их элиминации.
2. Во всех случаях, когда для проведения трансплантации рассматриваются варианты потенциальных АВО-несовместимых родственных доноров, коррекцию гипопроотеинемии и факторов свертывания крови ребенку следует проводить путем трансфузии СЗП исключительно группы АВ(IV), независимо от групповой принадлежности реципиента. Для коррекции анемии всем реципиентам должны проводиться трансфузии только обедненной лейкоцитами и тромбоцитами эритроцитарной массы (отмытых эритроцитов). Трансфузии тромбоконцентрата противопоказаны даже при выраженной тромбоцитопении в связи с невозможностью полного отделения тромбоцитарной массы от СЗП. Те же правила трансфузионной терапии необходимо соблюдать и в послеоперационном периоде.
3. В предтрансплантационном периоде исследование титров группоспецифических антител у реципиентов необходимо проводить не реже, чем 1 раз в неделю, а при проведении десенсибилизирующей подготовки – чаще.
4. В случаях, когда уровень антигрупповых антител незначительно превышает целевые значения (естественных – не более 1:8, иммунных – не более 1:4) и состояние реципиента позволяет не выполнять трансплантацию в экстренном порядке, рекомендуется динамическое мониторирование титров антител на фоне ежедневной

трансфузии СЗП АВ(IV).

5. В случаях, когда на фоне трансфузионной терапии титры группоспецифических антител остаются повышенными, либо при необходимости быстрого снижения уровня антител с исходно высоких значений (более 1:32), показано проведение плазмафереза с полным замещением объема циркулирующей плазмы СЗП АВ(IV). Уровень антигрупповых антител нужно контролировать после каждого сеанса плазмафереза. В соответствии с полученными данными определяется необходимость последующих сеансов плазмафереза до достижения целевых значений уровня антител.
6. Для подготовки реципиентов с исходно повышенными устойчивыми титрами антигрупповых антител за 14-20 суток до планируемой даты трансплантации показано проведение однократной инфузии ритуксимаба в дозе 375 мг/м<sup>2</sup>. В каждом конкретном случае необходимо убедиться в отсутствии у пациента противопоказаний к введению ритуксимаба. Последними являются: невозможность абсолютного купирования инфекционного процесса (например, в связи с urgentными показаниями к трансплантации), высокий риск реактивации пролеченного инфекционного заболевания, выраженная цитопения.
7. В послеоперационном периоде контроль титров группоспецифических антител у детей, перенесших трансплантацию от АВО-несовместимого донора, должен проводиться в течение первой недели после трансплантации ежедневно, в течение второй недели 1 раз в 2 дня, далее 2 раза в неделю, а начиная с 4-й недели п/о – 1 раз в неделю до выписки из стационара. В случае колебаний уровня антител показано их более частое мониторирование. После выписки пациента из стационара исследование титров антигрупповых антител должно проводиться при каждом

контрольном обследовании.

8. Протокол иммуносупрессивной терапии должен включать индукцию базиликсимабом 10 мг интраоперационно и на 4-е сутки п/о, глюкокортикостероиды (по стандартной схеме), такролимус (целевая концентрация в течение первого полугодия после трансплантации – 7-12 нг/мл, далее – 6-10 нг/мл). При наличии показаний (перенесенного криза отторжения трансплантата; признаков недостаточности иммуносупрессии на фоне адекватной сывороточной концентрации такролимуса; необходимости поддержания низкой концентрации такролимуса по причине сопутствующих заболеваний), не ранее 3-й недели после трансплантации, после нормализации функции ЖКТ и купирования исходной цитопении, к терапии могут быть добавлены микофенолаты.
9. В случае повышения у реципиента в послеоперационном периоде титров антител выше целевых значений (см. п. 4) показано проведение плазмафереза с полным замещением объема циркулирующей плазмы СЗП АВ(IV) с последующим контролем уровня антигрупповых антител, на основании которого необходимо решить вопрос о дальнейшем проведении плазмафереза.
10. Вариант проведения ребенку АВО-несовместимой трансплантации должен быть рассмотрен и в случаях наличия потенциальных родственных доноров, совместимых по группе крови, однако имеющих более 4 несовпадений по антигенам системы HLA и/или положительную перекрестную лимфоцитотоксическую пробу с реципиентом.
11. Использование биомаркеров иммунной системы для прогнозирования, оценки течения посттрансплантационного периода и/или изучения взаимоотношений трансплантата и организма



реципиента может проводиться вне зависимости от совместимости донора и реципиента по группе крови.

12. У пациентов с наличием антигрупповых (анти-A/B) антител при интерпретации данных о концентрации биомаркеров необходимо учитывать потенциальное влияние методов профилактики и десенсибилизирующей терапии (например, плазмафереза, введения ритуксимаба) на содержание иммунных биомаркеров и концентрацию других компонентов крови.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахаладзе Д.Г. Реваскуляризация трансплантата левого латерального сектора печени у детей: дисс. канд. мед. наук: 14.01.24 // М., 2013. 112 стр.
2. Готье С.В., Константинов Б.А., Цирульникова О.М. и соавт. Трансплантация печени – М.: Мед. информационное агентство, 2008. – 246 с.
3. Готье С.В., Порунова А.К., Морозова В.В., Цирульникова И.Е., Цирульникова О.М. Способ титрования групповых антител системы АВО // Патент на изобретение №2526820 от 02.07.2014 г.
4. Готье С.В., Цирульникова О.М., Аммосов А.А. и соавт. Опыт АВО-несовместимых трансплантаций печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – №2. – С. 21-28.
5. Готье С.В., Шевченко О.П. Новые лабораторные тесты – новое в клинической трансплантологии // Лабораторная медицина в свете концепции развития здравоохранения России до 2020 года. – 2009. – С. 82-94.
6. Горяйнов В.А., Каабак М.М., Бабенко Н.Н. и соавт. Динамика титра анти-А/В антител при пересадке АВО-несовместимых родственных почек и его коррекция // Эфферентная и физико-химическая медицина. – 2012. – №1. – С. 10.
7. Закон РФ №4180-1 от 22 декабря 1992 г. «О трансплантации органов и (или) тканей человека».
8. Минеева Н.В. Группы крови человека // Основы иммуногематологии, 1-е изд. – 2005. – С. 94-123.
9. Мойсюк Я.Г., Сушков А.И., Пулькова Н.В. и соавт. Первый отечественный опыт применения иммуноадсорбции при АВО-несовместимой трансплантации почки от живого родственного донора // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Т. XIII. – №4. – С. 6-18.
10. Приказ МЗ РФ № 2 от 09.01.1998 г. Об утверждении инструкций по иммуносерологии. С.180-186.
11. Сушков А.И., Мойсюк Я.Г. Динамика титров анти-А/В антител в течение предоперационного кондиционирования и после АВО-несовместимой трансплантации почки от живого донора // Трансплантология. – 2011. – № 2-3. – С. 48-53.
12. Сушков А.И., Мойсюк Я.Г. Ритуксимаб при трансплантации почки // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. XVI, приложение. – С. 61.
13. Сушков А.И., Шаршаткин А.В., Азаренкова О.В. и соавт. Преодоление барьера несовместимости по группе крови как способ повышения доступности трансплантации почки // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. XVI, приложение. – С. 58-59.
14. Сушков А.И., Шаршаткин А.В., Азаренкова О.В. и соавт. Преодоление барьера несовместимости по группе крови при трансплантации почки от

- родственного донора // Нефрология и диализ. – 2013. – Т. 15. – № 4. – С. 286-292.
15. Сушков А.И., Шаршаткин А.В., Морозов Б.Н. и соавт. Десенсибилизация перед АВО-несовместимой трансплантацией почки: плазмаферез или селективная иммуноадсорбция? // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. XVI, приложение. – С. 60.
  16. Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Пищулина М.Э. и соавт. Неоптерин при трансплантации печени детям с врожденными заболеваниями печени и желчевыводящих путей // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – №2. – С. 58-62.
  17. Шевченко О.П., Орлова О.В., Халилулин Т.А. Иммуносупрессия, иммунная толерантность и костимуляция Т-лимфоцитов. Глава в кн. «Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов» / под ред. С.В.Готье. // М. – Тверь: Триада. – 2011. – С. 423-470.
  18. Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Бугров А.В. и соавт. Инсулиноподобный фактор роста-1 при трансплантации печени детям с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2012. – №1. – С. 50-54.
  19. Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Гичкун О.Е. и соавт. Прогностическое значение sCD40L при трансплантации печени детям с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2012. – №2. – С. 15-19.
  20. Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Лурье Ю.Э. и соавт. Динамика гормона роста при трансплантации печени детям раннего возраста с заболеваниями гепатобилиарной системы // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2012. – №3. – С. 31-36.
  21. Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Олефиренко Г.А. и соавт. Уровень sCD30 при трансплантации печени детям с врожденными и наследственными заболеваниями печени и желчевыводящих путей // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – №4. – С. 37-42.
  22. Alexandre G.P.J., Squiffi J.P., DeBruyere M. et al. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts // Transplant. Proc. – 1987. – Vol. 19. – P. 4538-4542.
  23. Ayed K, Abdallah T.B., Bardi R. Plasma levels of soluble CD30 in kidney graft recipients as predictors of acute allograft rejection // Transplant Proc. – 2006. – Vol. 38. – P. 2300-2302.
  24. Beimler J., Zeier M. ABO-incompatible transplantation – a safe way to perform renal transplantation? // Neprol Dial Transplant. – 2007. – Vol. 22(1). – P. 25-27.
  25. Globe G.C., Schiemann W.P., Lodish H.L. Role of transforming growth factor-beta in human disease // New English Journal of Medicine. – 2010. – Vol. 27. – P. 1350-1358.

26. Briem-Richter A., Leuschner A., Krieger T. et al. Peripheral blood biomarkers for the characterization of alloimmune reactivity after pediatric liver transplantation // *Pediatr Transplant.* – 2013. – Vol. 17 (8). – P. 757-764.
27. Brown A.L., Carter V., Howell M. et al. ABO-incompatible renal transplantation without augmented immunosuppression or antibody removal – report of 10 cases // in 24<sup>th</sup> International Congress of The Transplantation Society. – 2012. – Berlin, Germany.
28. Cacciarelli T.V., So S.K., Lim J. et al. A reassessment of ABO incompatibility in pediatric liver transplantation // *Transplantation.* – 1995 Oct 15. – Vol. 60 (7). – P. 757-760.
29. Cesur S. Neopterin: a marker used for monitoring infections // *Microbiol Bull.* – 2005. – Vol. 39. – P. 251-260.
30. Choi N.-K. First experience of ABO liver transplantation in local transplant center using plasma exchange and anti-CD20 monoclonal antibody // *Liver Transplantation.* – June 2014. – Vol. 20. – N 6. – Suppl.1. – P. S263.
31. Choi W.S., Jeon O.H., Kim D.S. CD40 ligand shedding is regulated by interaction between matrix metalloproteinase-2 and platelet integrin  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  // *J Thromb Haemost.* – 2010. – Vol. 8. – P. 1364-1367.
32. Conchillo M., Prieto J., Quiroga J. Insulin-like growth factor-I (IGF-1) and liver cirrhosis // *Rev.Esp.Enferm.Dig.* – 2007. – Vol. 99. – P. 156-164.
33. Contin C., Pitako V., Delmes Y. et al. Potential role of sCD40L in humoral immune response impairment of uraemic patients // *Immunology.* – 2003. – Vol. 110. – P. 131-140.
34. Crowe J.E., Sannella E.C. et al. CD154 regulates primate humoral immunity to influenza // *American journal of transplantation.* – 2003. – Vol.3. – P.680-688.
35. Dausset J., Rapaport F.T. Role of ABO erythrocyte groups in human histocompatibility reactions // *Nature.* – 1966. – Vol. 209 (5019). – P. 209-211.
36. Dehghani S.M., Karamifar H., Hamsavi S.S. et al. Serum insulin-like growth factor-I and its binding protein-3 levels in children with cirrhosis waiting for a liver transplant // *Epub* 2012. – Vol. 27(8). – P. 1389-1395.
37. Del Bello A., Congy-Jolivet N, Muscary F. et al. Prevalence, incidence and risk factors for donor-specific anti-HLA antibodies in maintenance liver transplantation // *Am.J.Transplant.* – 2014. – Vol. 14 (4). – P. 867-875.
38. Del Prete G., De Carli M., Almerigogna F. et al. Preferential expression of CD30 by human CD 4<sup>+</sup> T cells producing Th2-type cytokines // *FASEB J.* – 1995. – Vol. 9. – P. 81-86.
39. Demandt L., Giovanni A.M. Povoleri, Boardman D. et al. The use of rituximab in ABO-incompatible transplantation results in decreased memory responses and lowered inflammatory cytokines // *Transplant International.* – 2013. – Vol. 26 (Suppl 2). – P. 20.
40. Demetris A.J., Jaffe R., Tzakis A. et al. Antibody-mediated rejection of human orthotopic liver allografts. A study of liver transplantation across ABO blood group barriers // *Am J Pathol.* – 1988. – Vol. 132. – P. 489–502.
41. Dick A. A. S., Hansen K. C., Hsu E. K. et al. ABO incompatible pediatric liver transplantation: a 15 year center review and assessment of the impact of

- desensitization strategies // *Pediatric Transplantation*. – August 2013. – Vol. 17. – Issue Suppl. s1. – P.49.
- 42.Egawa H., Oike F., Buhler L. et al. Impact of recipient age on outcome of ABO-incompatible living-donor liver transplantation // *Transplantation*. – 2004. – Vol. 77 – P. 403-411.
- 43.Egawa H., Teramukai S., Haga H. et al. Present Status of ABO-Incompatible Living Donor Liver Transplantation in Japan // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47 (1). – P. 143-152.
- 44.Engels E.A., Savoldo B., Pfeiffer R.M. et al. Plasma markers of B-cell activation and clonality in pediatric liver and hematopoietic stem cell transplant recipients // *Transplantation*. – 2013 February 15. – Vol. 95(3). – P. 519–526.
- 45.Elenkov I.J. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance // *Ann.N Y Acad.Sci*. – 2004. – Vol. 1024 – P. 138-146.
- 46.Fabrega E., Unzueta M.G., Cobo M., et al. Value of soluble CD30 in liver transplantation // *Transplant Proceed*. – 2007 – Vol. 39. – P. 2295-2296.
- 47.Fang W.C., Saltzman J., Rososhansky S. et al. Acceptance of an ABO-incompatible mismatched (AB (+) to O (+)) liver allograft with the use of daclizumab and mycophenolate mofetil // *Liver Transpl*. – 2000. – Vol. 6. – P. 497-500.
- 48.Farges O., Nocchi Kalil A., Samuel D. et al. Long-term results of ABO-incompatible liver transplantation // *Transplant Proc*. – 1995. – Vol. 27. – P. 1701-1702.
- 49.Farges O., Nocchi Kalil A., Samuel D. et al. The use of ABO incompatible grafts in liver transplantation: a life-saving procedure in highly selected patients // *Transplantation*. – 1995. – Vol. 59. – P. 1124-1133.
- 50.Fronek J., Oliverius M., Kucera M. et al. ABO incompatible liver transplantation for fulminant liver failure – single center experience // *Liver Transplantation*. – June 2014. – Vol. 20. – N6. – Suppl.1. – P. S370.
- 51.Gallagher E.J., Le Roith D. Minireview: IGF? Insulin? And cancer // *Endocrinology*. – 2011. – Vol. 152. P. 2546-2551.
- 52.Gaweco A.S., Wiesner R.H., Yong S. et al. CD40L (CD154) expression in human liver allograft during chronic ductopenic rejection // *Liver Transp.and surgery*. – 1999. – Vol. 5. – P. 1-7.
- 53.Gaweco A.S., Wiesner R.H., Yong S. et al. Kupffer cell expression of CD40L (CD154) in human chronic liver allograft rejection // *Transpl. Proc*. – 1999. – Vol. 31. – P. 560-561.
- 54.Gelas T., Hartley J., Mirza D.F. et al. Segmental ABO-incompatible liver graft from a donor after cardiac death in neonatal acute liver failure // *Pediatr Transplantation*. – 2012 Mar. – Vol. 16 (2). – P. 53-57.
- 55.Gelas T., McKiernan P.J., Kelly D.A. et al. ABO-incompatible pediatric liver transplantation in very small recipients: Birmingham's experience // *Pediatr Transplantation*. – 2011. – Vol. 15. – P. 706–711.
- 56.Genberg H., Kumlien G., Wennberg L. et al. Isoagglutinin adsorbtion in ABO-incompatible transplantation // *Transfus Apher Sci*. – 2010 Oct. – Vol. 43 (2). – P. 231-235.

57. Goh A., Scalapogna M., De Feo T. et al., Human leucocyte antigen crossmatch testing is important for liver retransplantation // *Liver transplantation*. – 2010. – Vol. 16. – P. 398-313.
58. Goralczyk A.D., Obed A., Schnitzbauer A. et al. Adult living donor liver transplantation with ABO-incompatible grafts: a german single center experience // *Journal of Transpl.* – 2009. – Article ID 759581. – P. 1-8.
59. Gordon R.D., Iwatsuki S., Esquivel C.O. et al. Liver transplantation across ABO blood groups // *Surgery*. – 1986. – Vol. 100 (2). – P. 342-348.
60. Grebe S.O., Muller T.F. Immune monitoring in organ transplantation using neopterin // *Curr. Drug. Metab.* – 2003. – Vol. 3. – P. 189-182.
61. Gugenheim J., Samuel D., Reynes M. et al. Liver transplantation across ABO blood group barriers // *The Lancet*. – 1990. – Vol. 336 (8714). – P. 519-523.
62. Gurevich M., Guy-Viterbo V., Janssen M. et al. Pediatric non-ABO-identical living donor liver transplantation // *Pediatric Transplantation*. – August 2013. – Vol. 17. – Issue Suppl. s1. – P.47.
63. Hanto D.W., Fecteau A.H., Alonso M.N. et al. ABO-incompatible liver transplantation with no immunological graft losses using total plasma exchange, splenectomy and quadruple immunosuppression: evidence for accommodation // *Liver Transpl.* – 2003. – Vol. 9. – P. 22–30.
64. Hanto D.W., Snover D.C., Sibley R.K. et al. Hyperacute rejection of a human orthotopic liver allograft in a presensitized recipient // *Clin Transplant*. – 1987. – Vol. 1. – P. 304-310.
65. Hashimoto T., Kondo S., Suzuki T. et al. Strategy for ABO-incompatible living-related liver transplantation // *Transplant. Proc.* – 2000. – Vol. 32. – P. 2104-2106.
66. Hayashi S., Noguchi K., Yagihashi A. et al. Expression of blood group antigen (A, B, H, Le(a), Le(b)) on liver allografts // *Transplant Proc.* – 1992. – Vol. 24. – P. 2567-2568.
67. Heffron T.G., Pillen T., Smallwood G. et al. Pediatric liver transplantation for acute liver failure at a single center: a 10-yr experience // *Pediatr Transplantation*. – 2010. – Vol. 14. – P. 228-232.
68. Heffron T., Welch D., Pillen T et al. Successful ABO-incompatible pediatric liver transplantation utilizing standard immunosuppression with selective postoperative plasmapheresis // *Liver Transpl.* – 2006. – Vol.12. – P. 972-978.
69. Hirsch B., Hummel M. et al. CD30-induced signaling is absent in Hodgkin's cells but present in anaplastic large cell lymphoma cells // *J. Pathol.* – 2008. – Vol. 172. – P. 510-520.
70. Hussein M.H., Hashimoto T., Abdel-Hamid Daoud G. et al. Pediatric patients receiving ABO-incompatible living related liver transplantation exhibit higher serum transforming growth factor- $\beta$ 1, interferon- $\gamma$  and interleukin-2 levels // *Pediatr Surg Int.* – 2011 Mar. – Vol. 27 (3). – P. 263-268.
71. Hussein M.H., Hashimoto T., Suzuki T. et al. Children undergoing liver transplantation for treatment of inherited metabolic diseases are prone to higher oxidative stress, complement activity and transforming growth factor- $\beta$ 1 // *Ann Transplant.* – 2013 Feb 17. – Vol. 18. – P. 63-68.

- 72.Haga H., Egawa H., Shirase T. et al. Periportal edema and necrosis as diagnostic histological features of early humoral rejection in ABO-incompatible liver transplantation // *Liver Transpl.* – 2004. – Vol. 10. – P. 16-27.
- 73.Ikegami T., Taketomi A., Soejima Y. et al. Rituximab, IVIG, and plasma exchange without graft local infusion treatment: a new protocol in ABO incompatible living donor liver transplantation // *Transplantation.* – 2009 Aug 15. – Vol. 88 (3). – P. 303-307.
- 74.Ilknur K., Demir M., Cevahir N. et al. Serum neopterin levels in patients with replicative and nonreplicative HBV carriers *BCM // Infectious Diseases.* – 2006. – Vol. 6. P. 157.
- 75.Ishida H., Tanabe K., Ishizuka T. Differences in humoral immunity between a nonrejection group and rejection group after ABO-incompatible renal transplantation // *Transplantation.* – 2006. – Vol. 81 (5). – P. 665-671.
- 76.Kaabak M.M., Babenko N.N., Zokoyev A.K. et al. ABO-incompatible kidney transplantation with Campath induction (Moscow, Russian Federation) // *Transplant International.* – 2011. – Vol. 24 (Suppl. 2). – P. 259.
- 77.Kaabak M.M., Babenko N.N., Zokoyev A.K. et al. Campath for induction of immunosuppression in pediatric kidney transplantation (Moscow, Russian Federation) // *Transplant International.* – 2011. – Vol. 24 (Suppl. 2). – P. 91.
- 78.Kalicinski P.J., Markiewicz-Kijewska M., Teisseyre J. et al. The assessment of late results of pediatric liver transplantation with ABO non-identical grafts // *Liver Transplantation.* – June 2014. – Vol. 20. – N 6. – Suppl.1. – P. S117.
- 79.Kamar N., Lavayssiere L., Muscary F. et al. Early plasmapheresis and rituximab for acute humoral rejection after ABO-compatible liver transplantation // *World J Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15 (27). – P. 3426-3430.
- 80.Kawagishi N., Nakanishi Ch., Miyagi S. et al. High incidence of complications after ABO-incompatible living-donor liver transplantation in a long-term single center experience // *Transplant International.* – 2013. – Vol. 26 (Suppl. 2). – P. 5.
- 81.Kawagishi N., Takeda I., Miyagi S. et al. Long-term outcome of ABO-incompatible living-donor liver transplantation: a single-center experience // *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2009. – Vol.16 (4). – P. 468-472.
- 82.Kim B.W., Park Y.K., Kim Y.B. et al. Effects and problems of adult ABO-incompatible living donor liver transplantation using protocol of plasma exchange, intra-arterial infusion therapy, and anti-CD20 monoclonal antibody without splenectomy: case reports of initial experiences and results in Korea // *Transplant Proc.* – 2008 Dec. – Vol. 40 (10). – P. 3772-3777.
- 83.Kim J.M., Moon H.H., Lee S. et al. Short-term outcome of ABO-incompatible adult living donor liver transplantation // in 24<sup>th</sup> International Congress of The Transplantation Society. – 2012. – Berlin, Germany.
- 84.Kim K.H., Oh E.J., Jung E.S. et al. Evaluation of pre- and posttransplantation serum interferon-gamma and soluble CD30 for predicting liver allograft rejection // *Transplant Proceed.* – 2006. – Vol. 38. – P. 1429-1431.
- 85.Kluger M.D, Guarrera J.V., Olsen S.K. et al. Safety of Blood Group A2-to-O Liver Transplantation: An Analysis of the United Network of Organ Sharing Database // *Transplantation.* – 15 Sep 2012. – Vol. 94 (5). – P. 526-531.

- 86.Kozaki K., Egawa H., Ueda M. et al. The role of apheresis therapy for ABO incompatible living donor liver transplantation: the Kyoto University experience // *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. – 2006. – Vol. 10 (5). – P. 441-448.
- 87.Kuemmerle J.F. Insulin-like growth factors in the gastrointestinal tract and liver // *Endocrinol Metab Clin North Am*. – 2012 Jun. – Vol. 41(2). – P.409-423.
- 88.Larsen C.P., Alexander D.Z., Hollenbaugh D. et al. CD40-gp39 interactions play a critical role during allograft rejection // *Transplantation*. – 1996. Vol. 61. – P. 4-9.
- 89.Markiewicz M., Kalicinski P.J., Teisseyre J. et al. The comparison of results of pediatric liver transplantation with ABO-incompatible and compatible but not identical grafts // *Pediatric Transplantation*. – August 2013. – Vol. 17. – Issue Suppl. s1. – P.47.
- 90.Markiewicz-Kijewska M., Kalicinski P., Kluge P. et al. Antibody-mediated rejection in pediatric liver transplant recipients // *Ann Transplant*. – 2014. – Vol. 19. – P. 119-123.
- 91.Markiewicz-Kijewska M., Kaliciński P., Teisseyre J. et al. Liver transplantation with ABO incompatible graft under immunoadsorption protocol – case report // *Ann Transplant*. – 2010 Oct-Dec. – Vol. 15 (4). – P. 68-71.
- 92.Mor Yet., Skerrett D., Manzarbeitia C. et al. Successful use of an enhanced immunosuppressive protocol with plasmapheresis for ABO-incompatible mismatched grafts in liver transplant recipients // *Transplantation*. – 15 Apr. 1995. – Vol. 59 (7). – P. 986-990.
- 93.Moustakas A., Heldin C.H. Non-smad TGF-beta signals // *J.Cell Sci*. – 2005. – Vol. 118. – P. 3573-3584.
- 94.Mu X., Lin Sh., Yang J., et al. TGF- $\beta$  signaling is often attenuated during hepatotumorigenesis, but is retained for the malignancy of hepatocellular carcinoma cells // *Plos one*. – 2013. – Vol. 8. – e63436.
- 95.Mukherjee A., Helbert M., Davis J. et al. Immune function in hypopituitarism: time to reconsider? // *Clin.Endocrinol (Oxf)*. – 2010. – Vol. 73 (4). – P. 425-431.
- 96.Musat A.I., Pigott C.M., Ellis T.M. et al. Pretransplant donor-specific anti-HLA antibodies as predictors of early allograft rejection in ABO-compatible liver transplantation // *Liver Transpl*. – 2013 Oct. – Vol. 19(10). – P. 1132-41. – doi: 10.1002/lt.23707. Epub 2013 Aug 15.
- 97.Nozaki T., Ishida H., Omoto K. et al. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation: a single center experience for over 20 years // in 24<sup>th</sup> International Congress of The Transplantation Society. – 2012. – Berlin, Germany.
- 98.Oertelt S., Invrenizzi P., Selmi C. et al. Soluble CD40L in plasma of patients with primary biliary cirrhosis // *Ann. NY Acad. Sci*. – 2005. – Vol. 1051. – P. 205-210.
- 99.Ohdan H., Zhou W., Tanaka Y. et al. Evidence of immune tolerance to blood group antigens in a case of ABO-incompatible pediatric liver transplantation // *Am J Transplant*. – 2007 Sep. – Vol.7 (9). – P. 2190-2194.
100. Page E.K., Dar WA., Knechtle SJ. Biologics in organ transplantation // *Transplant International*. – 2012. – Vol. 25. – P. 707-719.
101. Racanelli Y., Rehermann B. The liver as an immunological organ // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 43. – P. 54-62.



102. Rajakariar R., Jivanji N., Varagunam L. et al. High pre-transplant soluble CD30 levels are predictive of the grade of rejection // *Am J Transplant.* – 2005. – Vol.5. – P. 1922–1925.
103. Raut V., Mori A., Kaido T. et al. Splenectomy does not offer immunological benefits in ABO-incompatible liver transplantation with a preoperative rituximab // *Transplantation.* – 15 Jan 2012. – Vol. 93 (1). – P. 99-105.
104. Reding R., Veyckemans F., de Ville de Goyet J. et al. ABO-incompatible orthotopic liver allografting in urgent indications // *Surg Gynecol Obstet.* – 1992 Jan. – Vol. 174 (1). – P. 59-64.
105. Renard T.H., Andrews W.S. An approach to ABO-incompatible liver transplantation in children // *Transplantation.* – 1992 Jan. – Vol. 53 (1). – P. 116-121.
106. Rydberg L. ABO-incompatibility in solid organ transplantation. *Transfus Med.* – 2001. – Vol. 11. – P. 325-342.
107. Sanchez-Urdazpal L., Bafts K.P., Gores G.J. et al. Increased bile duct complications in liver transplantation across the ABO barrier // *Annals of surgery.* – 1993. – Vol. 218 (2). – P. 152-158.
108. Saliba F., Ichaï Ph., Azoulay D. et al. Successful long-term outcome of ABO-incompatible liver transplantation using antigen-specific immunoadsorption columns // *Therapeutic Apheresis and Dialysis.* – 2010. – Vol. 14(1). – P. 117-123.
109. Sanada Y., Mizuta K., Urahashi T. et al. Role of apheresis and dialysis in pediatric living donor liver transplantation: a single center retrospective study // *Ther Apher Dial.* – 2012 Aug. – Vol. 16 (4). – P. 368-375.
110. Seo K. H., Cho J. M., Oh S. H. et al. ABO incompatible living donor liver transplantation in pediatric patients // *Liver Transplantation.* – June 2014. – Vol. 20. – N 6. – Suppl.1. – P. S357.
111. Shagrani M., Burdelski M., AlGoufi T. et al. ABO incompatible living related liver transplant in children: Saudi single center experience // *Liver Transplantation.* – June 2014. – Vol. 20. – N6. – Suppl.1. – P. S209.
112. Sheil A.G., McCaughan G.W., Thompson J.F. et al. Liver transplantation: an Australian experience // *Clin Transpl.* – 1990. – P. 145-155.
113. Shen X., Wang Y., Gao F. et al. CD4 T cell promote tissue inflammation via CD40 signaling without de novo activation in murine model of liver ischemia/reperfusion injury // *Hepatology.* – 2009. – 1537-1546.
114. Shimmura H, Tanabe K, Ishikawa N, et al. Role of anti-A/B antibody titers in results of ABO-incompatible kidney transplantation // *Transplantation.* – 2000. – Vol. 70. – P. 1331–1335.
115. Shinoda M., Itano O., Obara H. et al. Emergency living donor liver transplantation using ABO-incompatible donor for acute liver failure // *Liver Transplantation.* – June 2014. – Vol. 20. – N6. – Suppl.1. – P. S316.
116. Siegel P.M., Massague J. Cytostatic and apoptotic actions of TGF-beta in homeostasis and cancer // *Nat. Rev. Cancer.* – 2003. – Vol. 8. P.807-821.

117. Skogsberg U., Breimer M.E., Mjörnstedt L. et al. Successful ABO-incompatible liver transplantation using A2 donors // *Transplant Proc.* – 2006 Oct. – Vol. 38 (8). – P. 2667-2670.
118. Sokolović A., Rodriguez-Ortigosa C.M., Bloemendaal L.T., et al. Insulin-like growth factor 1 enhances bile-duct proliferation and fibrosis in *Abcb4(-/-)* mice // *Biochim Biophys Acta.* – 2013 Jun. – Vol. 1832(6). – P. 697-704. – doi: 10.1016/j.bbadis.2013.02.005. Epub 2013 Feb 14.
119. Song G.-W., Lee S.-G., Hwang S. et al. No immunological failure in 100 cases of ABO-incompatible adult living donor liver transplantation under rituximab prophylaxis // in 24<sup>th</sup> International Congress of The Transplantation Society. – 2012. – Berlin, Germany.
120. Song G.-W., Lee S.-G., Hwang S. et al. A single center experience of ABO incompatible adult living donor liver transplantation: 230 cases over 5 years // *Liver Transplantation.* – June 2014. – Vol. 20. – N6. – Suppl.1. – P. S201.
121. Sonnenday C.J. Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy // *Am J Transplant.* – 2004. – Vol. 4 (8). – P. 1315-1322.
122. Starzl T.E., Boehmig H.J., Amemiya H. et al. Clotting changes, including disseminated intravascular coagulation, during rapid renal-homograft rejection // *The New England Journal of Medicine.* – 1970. – Vol. 283 (8). – P. 383-390.
123. Starzl T.E., Lerner R.A., Dixon F.J. et al. Shwartzman reaction after human renal homotransplantation // *The New England Journal of Medicine.* – 1968. – Vol. 278 (12). – P. 642-648.
124. Starzl T.E., Marchioro T.L., Holmes J.H. et al. Renal homografts in patients with major donor-recipient blood group incompatibilities // *Surgery.* – 1964. – Vol. 55 (2). – P. 195-200.
125. Stewart Z.A., Locke J.E., Montgomery R.A. et al. ABO-incompatible deceased donor liver transplantation in the United States: a national registry analysis // *Liver Transpl.* – 2009 Aug. – Vol. 15 (8). – P. 883-893.
126. Tait BD, Süsal C, Gebel HM et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation // *Transplantation.* – 2013. – Vol. 95. – P. 19-47.
127. 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. – Vol. 4. – P. 1089-1096.
128. Takatsuki M., Hidaka M., Soyama A. et al. The analysis of the changes of immunological factors in long-term adult ABO-incompatible living donor liver transplantation // *Liver Transplantation.* – June 2014. – Vol. 20. – N6. – Suppl.1. – P. S329.
129. Takayama J., Ohkohchi N., Oikawa T. et al. Living related liver transplantation in patients with ABO incompatibility // *Transplant. Proc.* – 1998. – Vol. 30. – P. 3504-3506.
130. Takiya S., Tagaya T., Takahashi K., et al. Role of transforming growth factor  $\beta$ 1 in hepatic regeneration and apoptosis in liver disease // *J.Clin.Pathol.* – 1995. – Vol. 48. – P. 1093-1097.

131. Tanabe M., Kawachi S., Obara H. et al. Current progress in ABO-incompatible liver transplantation // *Eur J Clin Invest.* – 2010 Oct. – Vol. 40 (10). – P. 943-949.
132. Tanabe M., Shimazu J., Wakabayashi G. et al. Intraportal infusion therapy as a novel approach to adult ABO-incompatible liver transplantation // *Transplantation.* – 2002. – Vol. 73. – P. 1959-1961.
133. Tanaka A., Tanaka K., Kitai T. et al. Living related liver transplantation across ABO blood groups // *Transplantation.* – 1994 Sep 15. – Vol. 58 (5). – P. 548-553.
134. Taner T., Stegall M.D., Heimbach J.K. Antibody-mediated rejection in liver transplantation: Current controversies and future directions // *Liver transpl.* – 2014 Jan 27. – doi:10.1002/lt.23286.
135. Truong D.Q., Darwish A.A., Gras J. Immunological monitoring after organ transplantation: potential role of soluble CD30 blood level measurement // *Transpl Immunol.* – 2007. – Vol. 17. – P. 283-287.
136. Tyden G, Kumlien G, Genberg H, et al. ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab // *Am J Transplant.* – 2005. – Vol. 5. – P. 145-148.
137. Tyden G, Kumlien G, Genberg H, et al. The Stockholm experience with ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy // *Xenotransplantation.* – 2006. – Vol. 13. – P. 105-107.
138. Usuda M., Fujimori K., Koyamada N. et al. Successful use of anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) for ABO-incompatible living-related liver transplantation // *Transplantation.* – 2005. – Vol.79 (1). – P. 12-16.
139. Usui M., Isaji S., Mizuno S. et al. Experiences and problems pre-operative anti-CD20 monoclonal antibody infusion therapy with splenectomy and plasma exchange for ABO-incompatible living-donor liver transplantation // *Clin Transplant.* – 2007. – Vol. 21 (1). – P. 24-31.
140. Van Bilsen K., Driessen G.L., de Pauls R.A. Low level IGF-1 and common variable immune deficiency: an unusual combination // *Neth.J.Med.* – 2008. – Vol. 66 (9). – P. 368-372.
141. Van Kooten C., Banchereau J. CD40/CD40 ligand // *J.of Leukocyte biology.* – 2000. – Vol. 67. – P. 2-17.
142. Waki K., Sugawara Y., Mizuta K., et al. Predicting operational tolerance in pediatric living-donor liver transplantation by absence of HLA antibodies // *Transplantation.* – 2013. – Vol. 95 (1). – P. 177-183.
143. Watson R., Kozlowski T., Nিকেleit V. et al. Isolated donor specific alloantibody-mediated rejection after ABO compatible liver transplantation // *Am J Transplant.* – 2006. – Vol. 6. – P. 3022-3029.
144. Wu J., Ye S., Xu X. et al. Recipient outcomes after ABO-incompatible liver transplantation: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* – 2011 Jan 25. – Vol. 6(1). – e16521.
145. Yandza Th., Lambert Th., Alvarez F. et al. Outcome of ABO-incompatible liver transplantation in children with no specific alloantibodies at the time of transplantation // *Transplantation.* – 15 Jul 1994. – Vol. 58 (1). – P. 46-50.