

Малик А.І., Зограб'ян Р.О.

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМН України, м. Київ, Україна

## Методи діагностики та елімінації анти-А/В антитіл при АВ0-несумісній трансплантації нирки

For citation: *Pochki*. 2019;8(3):189-194. doi: 10.22141/2307-1257.8.3.2019.176457

**Резюме.** Аналіз світової літератури показав, що АВ0-несумісна трансплантація нирки — ефективний метод лікування хворих із термінальною хронічною нирковою недостатністю. Однак така операція можлива лише за умов виконання декількох моментів. Такими є визначення титру анти-А/В антитіл у крові реципієнта та їх елімінація до моменту імплантації донорського органа. Антитіла системи АВ0  $\alpha$  і  $\beta$  є нормальними (природними) у людини. Вони належать до повних антитіл — аглютининів. Один із методів їх визначення — за допомогою реакції сольової аглютинації — не потребує спеціального обладнання та особливих фінансових витрат, однак є менш точним, термін проведення — від 4 до 6 годин. Інший метод — мікротипуюча гелева технологія — є більш точним, однак потребує фінансових витрат і менше часу для визначення, та результати можуть зберігатися тривалий час. Для елімінації анти-А/В антитіл застосовується декілька методів. Плазмаферез: перевагами є те, що крім анти-А/В антитіл у потенційного реципієнта видаляються також інші донор-специфічні антитіла, наприклад анти-HLA, і знижується в крові вміст білків системи комплементу, які беруть участь в ушкодженні трансплантата. Недолік у тому, що видалену плазму потрібно замінювати, а це можливо тільки плазмою донорів четвертої (АВ) групи крові та альбуміном, але при цьому можливі алергічні реакції, інфекційні ускладнення та порушення згортання крові. На відміну від плазмообміну метод каскадного плазмаферезу дозволяє селективно видаляти тільки ту частину плазми пацієнта, що містить імуноглобуліни. Він потребує меншого об'єму заміщення донорською плазмою та альбуміном. Проте ризики цього методу порівняно з плазмаферезом зберігаються, але меншою мірою. Метод специфічної анти-А/В імуноадсорбції виконується за допомогою спеціальних сорбційних колонок. До переваг методу видалення циркулюючих протигрупових антитіл слід зарахувати високу ефективність, відсутність потреби в компенсації втрат білка свіжозамороженою плазмою або альбуміном. Однак цей метод потребує спеціального дорогого обладнання і не видаляє з крові реципієнта анти-HLA антитіла, якщо такі наявні.

**Ключові слова:** термінальна ниркова недостатність; АВ0-несумісна трансплантація нирки; мікротипуюча гелева технологія; метод сольової аглютинації; плазмаферез; каскадний плазмаферез; імуноадсорбція; огляд

### Вступ

Трансплантація АВ0-несумісного органа може призвести до опосередкованого анти-А/В антитілами надгострого або гострого відторгнення. Важливим фактором виживання трансплантата за таких умов стає ефективне видалення цих антитіл (особливо IgG) з кровообігу реципієнта [1, 2]. Точне визначення титру групових антитіл системи АВ0 у реципієнта дозволяє

підбрати схему його підготовки до АВ0-несумісної трансплантації [3–6].

Антитіла системи АВ0  $\alpha$  і  $\beta$  є нормальними (природними) у людини. Вони належать до повних антитіл — аглютининів, які добре реагують у сольовому середовищі. Існує метод, рекомендований наказом МОЗ України № 164 від 05.07.1999 р., визначення повних імунних антитіл системи АВ0 за допомогою реакції со-

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Зограб'ян Рубен Овакимович, доктор медичних наук, завідувач відділу трансплантації нирки та гемодіалізу, Державна установа «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України, вул. Героїв Севастополя, 30, м. Київ, 03680, Україна; e-mail: 88rubenz@gmail.com

For correspondence: Ruben Zohrabyan, MD, Head of the Kidney Transplantation and Dialysis Department, State Institution "A.A. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Heroyv Sevastopolya st., 30, Kyiv, 03680, Ukraine; e-mail: 88rubenz@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article.

льової аглютинації. Для дослідження використовують сироватку реципієнта (не менше 1 мл), яку розводять 0,9% розчином NaCl відповідно (1 : 4; 1 : 8; 1 : 16 і т.д. до 1 : 8000), і 3% стандартні еритроцити (A і B). Після 60 хвилин інкубації оцінюють результати (візуально чи під мікроскопом) за найбільшим розведенням сироватки, в якій є аглютинація стандартних еритроцитів. Цей метод не потребує дорогого обладнання, але схильний до суб'єктивних коливань, і на нього витрачається багато часу. Результати методу залежать від правильного забору матеріалу і дотримання максимальної точності при розведенні сироватки реципієнта [7–9].

Також існує мікротипуюча гелева технологія, в якій використовується комбінація методів аглютинації та гелево-фільтрації. Реакції проводять у пластикових діагностичних картках «ID-гелева система», колонки яких містять спеціальний гелевий, в який додають еритроцити і розведену сироватку реципієнта. Для визначення титру природних антитіл використовують 200–400 мкл сироватки крові. Готують її розведення. Потім у кожен колонку нейтральної гелевої картки додають 50 мкл 0,8% стандартних еритроцитів і 25 мкл одного з розведень сироватки. Інкують 20–25 хвилин при  $t = 21\text{--}23^\circ$  і далі центрифугують. Визначають титр досліджуваних антитіл по граничному розведенню, при якому виявляється аглютинація в товщі колонки гелевої карти [4, 5]. Цей метод точніший за попередній, для дослідження використовується менше часу і менше сироватки, він є більш наочним, а результати можуть зберігатися тривалий час для порівняння з результатами подальших досліджень, що не є можливим у методиці визначення титру антитіл в сольовому розчині [3]. До недоліків методу можна віднести його більшу вартість.

Є й інші методи визначення титру анти-А/В антитіл: за допомогою протокової цитометрії, ферментного імуноаналізу тощо, але вони більш складні та дорогі.

## Основні методи елімінації анти-А/В антитіл

Після точного визначення титру групових антитіл наступним кроком є передопераційне видалення анти-А/В антитіл до безпечного рівня і підтримка цього рівня протягом, принаймні, раннього післяопераційного періоду. Для вирішення цього завдання застосовується низка методів терапевтичного аферезу.

На сьогодні плазмаферез використовує більшість центрів для видалення анти-А/В антитіл при проведенні АВ0-несумісних трансплантацій. Процедура передбачає поділ крові реципієнта на клітинні елементи, що повертаються реципієнту, і плазму, яка видалається. Заміщення вилученої плазми можна проводити свіжозамороженою плазмою (СЗП), що не містить антитіл, які потрібно видалити. Зазвичай використовується плазма донорів з АВ (IV) групою крові, залежно від комбінації груп крові донора і реципієнта можливо використовувати плазму, відмінну від АВ (IV) групи крові. Можуть бути використані колоїдні розчини, наприклад розчин людського альбуміну, і кристалоїдні розчини, як-от фізіологічний розчин.

Перевагами плазмаферезу є те, що крім анти-А/В антитіл у потенційного реципієнта видалаються інші донор-специфічні антитіла, наприклад анти-HLA, і знижується в крові вміст білків системи комплементу, які беруть участь в ушкодженні трансплантату. Це особливо важливо при трансплантації нирки сенситизованим реципієнтам [10, 11]. Але є і недоліки методу. У зв'язку з тим, що при проведенні плазмаферезу видалаються не тільки анти-А/В антитіла, а й інші білкові молекули, що містяться в плазмі, завдання адекватного поповнення цих втрат стоїть особливо гостро. При використанні донорської СЗП можливі алергічні реакції аж до анафілаксії, крім того, є хоч і не високий, але цілком реальний ризик передачі інфекцій. Спроби відмови або мінімізації використання СЗП можуть нести в собі ризик кровотеч або тромбозів, тому що не відбувається адекватного поповнення факторів згортання крові. Крім того, при проведенні будь-яких екстракорпоральних процедур спостерігається зниження числа тромбоцитів, що є ще одним фактором ризику розвитку кровотечі [12–14]. Проте вважається, що плазмообмін до, під час та після хірургічних втручань є ефективною і безпечною процедурою [15, 16].

Для вирішення проблем і зниження ризиків, пов'язаних із проведенням плазмаферезу, в Японії був розроблений метод видалення імуноглобулінів, який отримав назву «каскадний плазмаферез», або double-filtration plasmapheresis (DFPP) [17, 18]. Цей метод дозволяє селективно видалити тільки ту частину плазми пацієнта, що містить імуноглобуліни. Через те, що плазмові фактори згортання крові, а також молекули альбуміну мають більшу порівняно з імуноглобулінами молекулярну масу, процедура не супроводжується значною їх втратою, отже, обсяг СЗП і альбуміну, необхідний для заміщення, значно менше, ніж при плазмаферезі. У зв'язку з цим може оброблятися істотно більший обсяг плазми — до 10 літрів за один сеанс [19]. З технічного боку, внаслідок того, що проведення каскадного плазмаферезу важче порівняно зі звичайним плазмаферезом, потрібна установка додаткового фільтру і використання додаткових магістралей. Деякі автори відзначають, що при проведенні кількох сеансів каскадного плазмаферезу протягом невеликого проміжку часу у пацієнтів спостерігалось значиме зниження концентрації фактора XIII і фібрिनотену, що може зажадати інфузії СЗП або криопреципітату [20, 21].

Higgins і співавт. вважають основною перешкодою до збільшення обсягу плазми, оброблюваної протягом однієї процедури, розвиток у пацієнтів гемодинамічних порушень [19]. Причиною таких порушень, перш за все, є втрати альбуміну і внаслідок цього порушення транспорту води в організмі пацієнта [8, 9].

Імуноадсорбція з протеїном А (А-ІА) і Іg-імуноадсорбція (Іg-ІА) — методи терапевтичного аферезу, призначені для селективного видалення з плазми пацієнта імуноглобулінів. Процедура видалення імуноглобулінів полягає в пропусненні плазми пацієнта

через спеціальний фільтр, або, як прийнято говорити, сорбційну колонку. Сорбційна колонка являє собою матрикс (наприклад, сефароза, скляні або силіконові кульки), на якому розташовані молекули, здатні зв'язувати імуноглобуліни.

У колонці для А-ІА на матриксі іммобілізований протеїн А — білок виділяється з клітинної стінки *Staphylococcus aureus*. При проходженні плазми пацієнта через колонку Fc-фрагмент IgG ковалентно зв'язується з протеїном А, таким чином з плазми видаляються імуноглобуліни класу G. При цьому найбільш ефективно видаляються підкласи IgG1, IgG2 і IgG4. Плазма, очищена від імуноглобулінів, повертається пацієнту. При проходженні через колонку для А-ІА одного об'єму циркулюючої плазми видаляється близько 90 % імуноглобулінів класу G і приблизно 55 % імуноглобулінів класів M і A. При цьому не спостерігається значного зниження рівня фібрिनогену [22, 23]. Колонка для Ig-імуноадсорбції на своєму матриксі містить поліклональні антитіла до імуноглобуліну людини. Механізм і ефективність елімінації імуноглобулінів такі самі, як і при проведенні А-ІА [10, 24, 27].

А-ІА і Ig-ІА мають усі переваги каскадного плазмаферезу, при цьому втрати факторів згортання практично зведені до нуля. Потреби в заміщенні втрат білка, зазвичай, не виникає, навіть у тому разі, якщо проводяться кілька сеансів протягом короткого проміжку часу. Однак порівняно з плазмаферезом і каскадним плазмаферезом дані методики мають обмежену здатність видаляти імуноглобуліни класів M і IgG3. На сьогодні не цілком ясна роль імуноглобулінів даних класів у розвитку антитіло-опосередкованого відторгнення при АВ0-несумісній трансплантації нирки [24, 25]. Однак 2007 року Tuden і співавт. повідомили про результати кількох АВ0-несумісній трансплантацій нирки з використанням А-ІА для передопераційної підготовки. В одного пацієнта з трьох у післяопераційному періоді розвинулося гостре антитіло-опосередковане відторгнення, яке автори пов'язують з недостатньою ефективністю процедур А-ІА в передопераційному періоді [26].

Використання методів напівселективної імуноадсорбції пов'язане з додатковими витратами на придбання колонок і витратних матеріалів. За оцінками Tuden і співавт. [26] і Schwenger і співавт. [27], ці витрати становлять 10 000–12 000 доларів США на одного пацієнта при порівнянні з плазмаферезом.

Перші повідомлення про експериментальне застосування антиген-специфічної імуноадсорбції з'явилися в 1970-х роках [28, 29]. 1979 р. Terman і співавт. повідомили про успішне лікування пацієнта з системним червоним вовчаком за допомогою специфічної імуноадсорбції антитіл до ДНК [30]. Трохи пізніше Bensinger і співавт. опублікували результати першого дослідження застосування імуноадсорбції для видалення анти-А/В антитіл для підготовки пацієнтів до АВ0-несумісної трансплантації кісткового мозку. Імуносорбентами були синтетичні А або В антиге-

ни, іммобілізовані на кремнієвому матриксі [31]. Ця система реалізовувалася під назвою Synsoorb/Biosorb і активно застосовувалася в усьому світі для проведення несумісних щодо групи крові трансплантацій [1, 27, 32, 33]. Однак на початку 1990-х років через часті побічні ефекти (тромбоцитопенія, алергічні реакції, утруднення дихання, болі в грудях і спині, шлунково-кишкові кровотечі та навіть раптові смерті) [18, 33] виробництво цих імуносорбційних колонок було зупинено.

2001 р. стала доступною для клінічного використання нова система антиген-специфічної імуноадсорбції анти-А/В антитіл (Glycosorb АВ0, Glycohex Transplantation АВ, Lund, Швеція). Імуносорбційна колонка являє собою іммобілізовані на сефарозному матриксі термінальні трисахариди антигену А або В [34]. Перша АВ0-несумісна трансплантація з використанням системи Glycosorb була виконана у вересні 2001 року в Karolinska University Hospital (Стокгольм, Швеція) [35].

До переваг цього методу видалення циркулюючих антигрупових антитіл слід зарахувати високу ефективність, відсутність потреби в компенсації втрат білка свіжозамороженою плазмою або альбуміном. Слід відзначити, що висока вартість і неможливість повторного використання імуносорбційної колонки істотно обмежують застосування даної технології. У зв'язку з цим останніми роками дослідження спрямовані на створення колонок багаторазового застосування. Такі колонки 2011 р. почала випускати науково-виробнича фірма «Покард» (Москва, Росія) під назвою «АВ0 Адсопак». Після проведення процедури сорбційна здатність колонки відновлюється регенеруючими розчинами 1 та 2, після чого консервується та може зберігатися при 4 °С до наступного використання. Ефективність та безпечність виробу були доведені стійким зниженням титру анти-А/В антитіл та відсутністю серйозних ускладнень у багатьох спостереженнях [15].

Ще один спосіб зменшення витрат на елімінацію анти-А/В антитіл — зменшення кількості процедур внаслідок пролонгації сеансів імуносорбції до 8 годин та збільшення об'єму обробленої плазми до 18 літрів, поєднання імуносорбції з гемодіалізом (Lionel Rostang).

## Висновки

Таким чином, елімінація анти-А/В антитіл є важливим компонентом підготовки реципієнта до АВ0-несумісної трансплантації. Запропоновано декілька методів досягнення цієї мети, кожен з них має переваги та недоліки. Подальші дослідження допоможуть розробити алгоритм вибору такого підходу, який дозволить досягти оптимального результату при мінімальних витратах.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

1. Sugiyama K, Hyodo Y, Aikawa A. Evaluation of blood group antibodies in ABO-incompatible living-donor kidney transplantation. *Int J Urol*. 2015 Oct;22(10):931-6. doi: 10.1111/iju.12845.
2. Schwenger V, Morath C. Immunoabsorption in nephrology and kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Aug;25(8):2407-13. doi: 10.1093/ndt/gfq264.
3. Ministry of Health of Ukraine; Kyiv Research Institute of Blood Transfusion of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine; Lviv Research Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. *Vyznachennja grup krovi za systemoju AV0, rezus ta imunyh antytil: Instrukcija [Determination of blood groups using the ABO, Rhesus and Immuno-antibodies system: Instructions]*. Kyiv; 1999. 1-47 pp. (in Ukrainian).
4. Lapovec' Lje, Lucyk BD. *Laboratorna imunologija [Laboratory immunology]*. Kyiv; 2004. 64-66 pp. (in Ukrainian).
5. Got'e SV, Poronova AK, Morozova VV, Tsirul'nikova IE, Tsirul'nikova OM. *Sposob titrovaniia gruppyokh antitel sistemy AV0 [The method of titration of group antibodies of the ABO system]*. Patent RU 2526820, 2014. (in Russian).
6. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 1989;(10).
7. Park ES, Jo KI, Shin JW, et al. Comparison of total and IgG ABO antibody titers in healthy individuals by using tube and column agglutination techniques. *Ann Lab Med*. 2014 May;34(3):223-9. doi: 10.3343/alm.2014.34.3.223.
8. Wahrmann M, Schiemann M, Marinova L, et al. Anti-A/B antibody depletion by semiselective versus ABO blood group-specific immunoabsorption. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 May;27(5):2122-9. doi: 10.1093/ndt/gfr610.
9. Muramatsu M, Gonzalez HD, Cacciola R, Aikawa A, Yaqoob MM, Puliatti C. ABO incompatible renal transplants: good or bad? *World J Transplant*. 2014 Mar 24;4(1):18-29. doi: 10.5500/wjt.v4.i1.18.
10. Pierson RN 3<sup>rd</sup>, Loyd JE, Goodwin A, et al. Successful management of an ABO-mismatched lung allograft using antigen-specific immunoabsorption, complement inhibition, and immunomodulatory therapy. *Transplantation*. 2002 Jul 15;74(1):79-84. doi: 10.1097/00007890-200207150-00014.
11. Rabitsch W, Knöbl P, Greinix H, et al. Removal of persisting isohaemagglutinins with Ig-Therasorb immunoabsorption after major ABO-incompatible non-myeloablative allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Nov;18(11):2405-8. doi: 10.1093/ndt/gfg364.
12. Chirnside A, Urbaniak SJ, Prowse CV, Keller AJ. Coagulation abnormalities following intensive plasma exchange on the cell separator. II. Effects on factors I, II, V, VII, VIII, IX, X and antithrombin III. *Br J Haematol*. 1981 Aug;48(4):627-34. doi: 10.1111/j.1365-2141.1981.00627.x.
13. Domen RE, Kennedy MS, Jones LL, Senhauser DA. Hemostatic imbalances produced by plasma exchange. *Transfusion*. 1984 Jul-Aug;24(4):336-9. doi: 10.1046/j.1537-2995.1984.24484275577.x.
14. Huestis DW. Risks and safety practices in hemapheresis procedures. *Arch Pathol Lab Med*. 1989 Mar;113(3):273-8.
15. Moysyuk YG, Sushkov AI, Pulkova NV, et al. The first Russian experience of abo-incompatible kidney transplantation with antigen-specific immunoabsorption. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2011;13(4):6-18. (in Russian).
16. Kanellopoulou T, Kostelidou T. Literature review of apheresis procedures performed perioperatively in cardiac surgery for ASFA category indications. *J Clin Apher*. 2019 Aug;34(4):474-479. doi: 10.1002/jca.21676.
17. Agishi T, Kaneko I, Hasuo Y, et al. Double filtration plasmapheresis. *Ther Apher*. 2000 Feb;4(1):29-33.
18. Takahashi K. Accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation: why do kidney grafts survive? *Transplant Proc*. 2004 Mar;36(2 Suppl):193S-196S. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.01.070.
19. Higgins R, Lowe D, Hathaway M, et al. Double filtration plasmapheresis in antibody-incompatible kidney transplantation. *Ther Apher Dial*. 2010 Aug 1;14(4):392-9. doi: 10.1111/j.1744-9987.2010.00821.x.
20. Hanafusa N, Kondo Y, Suzuki M, Nakao A, Noiri E, Fujita T. Double filtration plasmapheresis can decrease factor XIII Activity. *Ther Apher Dial*. 2007 Jun;11(3):165-70. doi: 10.1111/j.1744-9987.2007.00433.x.
21. Lin SM, Yeh JH, Lee CC, Chiu HC. Clearance of fibrinogen and von Willebrand factor in serial double-filtration plasmapheresis. *J Clin Apher*. 2003;18(2):67-70. DOI: 10.1002/jca.10052.
22. Belàk M, Borberg H, Jimenez C, Oette K. Technical and clinical experience with protein A immunoabsorption columns. *Transfus Sci*. 1994 Dec;15(4):419-22. doi: 10.1016/0955-3886(94)90174-0.
23. Belàk M, Widder RA, Brunner R, Borberg H, Haupt WF. Immunoabsorption with protein A sepharose or silica. *Lancet*. 1994 Mar 26;343(8900):792-3. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91868-6.
24. Tydén G, Kumlien G, Efvergren M. Present techniques for antibody removal. *Transplantation*. 2007 Dec 27;84(12 Suppl):S27-9. doi: 10.1097/01.tp.0000296102.94695.c0.
25. Tydén G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoabsorption and rituximab. *Transplantation*. 2003 Aug 27;76(4):730-1. doi: 10.1097/01.TP.0000078622.43689.D4.
26. Terman DS, Petty D, Harbeck R, Carr RI, Buffaloe G. Specific removal of DNA antibodies in vivo by extracorporeal circulation over DNA immunobilized in collodion charcoal. *Clin Immunol Immunopathol*. 1977 Jul;8(1):90-6.
27. Rydberg L, Nyberg G, Attman PO, Mjörnstedt L, Tufveson G, Blohme I. Characterization of the anti-A antibody binding in an ABO-incompatible living donor renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9(8):1162-5. doi: 10.1093/ndt/9.8.1162. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.08.142.
28. Tanabe K, Tokumoto T, Ishida H, et al. Excellent outcome of ABO-incompatible living kidney transplantation under pretransplantation immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroid. *Transplant Proc*. 2004 Sep;36(7):2175-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.08.142.
29. Terman DS, Buffaloe G, Mattioli C, et al. Extracorporeal immunoabsorption: initial experience in human systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1979 Oct 20;2(8147):824-7. doi: 10.1016/s0140-6736(79)92177-9.
30. Tanabe K. Double-filtration plasmapheresis. *Transplantation*. 2007 Dec 27;84(12 Suppl):S30-2. doi: 10.1097/01.tp.0000296103.34735.b8.
31. Bensingler WI, Baker DA, Buckner CD, Clift RA, Thomas ED. Immunoabsorption for removal of A and B blood-group antibodies. *N Engl J Med*. 1981 Jan 15;304(3):160-2. doi: 10.1056/NEJM198101153040308.
32. Alexandre GP, Squifflet JP, De Bruyère M, et al. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. *Transplant Proc*. 1987 Dec;19(6):4538-42.
33. Bannett AD, McAlack RF, Raja R, Baquero A, Morris M. Experiences with known ABO-mismatched renal transplants. *Transplant Proc*. 1987 Dec;19(6):4543-6.
34. Kumlien G, Ullström L, Losvall A, Persson LG, Tydén G. Clinical experience with a new apheresis filter that specifically depletes ABO blood group antibodies. *Transfusion*. 2006 Sep;46(9):1568-75. doi: 10.1111/j.1537-2995.2006.00927.x.
35. Terman DS, Tavel T, Petty D, Racic MR, Buffaloe G. Specific removal of antibody by extracorporeal circulation over antigen immobilized in collodion-charcoal. *Clin Exp Immunol*. 1977 Apr;28(1):180-8.

Отримано 12.06.2019

Рецензовано 20.06.2019

Прийнято до друку 25.06.2019 ■

**Information about authors**

R.O. Zohrabyan, MD, Head of the Kidney Transplantation and Dialysis Department, State Institution "A.A. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: 88rubenz@gmail.com

A.I. Malik, Doctor, Kidney Transplantation Department, State Institution "A.A. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Heroyv Sevastopolya st., 30, Kyiv, 03680, Ukraine; e-mail: andrimalyk@gmail.com

Малик А.И., Зограбян Р.О.

ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова» НАМН Украины, г. Киев, Украина

**Методы диагностики и элиминации анти-А/В антител при АВ0 несовместимой трансплантации почки**

**Резюме.** Анализ мировой литературы показывает, что АВ0-несовместимая трансплантация почки является эффективным методом лечения больных с терминальной хронической почечной недостаточностью. Однако такая операция возможна только при соблюдении ряда условий: определении титра анти-А/В антител в крови реципиента и их элиминации до момента имплантации донорского органа. Антитела системы АВ0  $\alpha$  и  $\beta$  являются нормальными (естественными) для человека. Они относятся к полным антителам — агглютинином. Один из методов их определения — с помощью реакции солевой агглютинации. Он не требует особых финансовых затрат, менее точен и на его выполнение потребуется от 4 до 6 часов. Другой метод — микротипирующая гелевая технология — более точен, однако требует финансовых затрат, меньше времени для определения, и результаты теста могут сохраняться длительное время. Для элиминации анти-А/В антител применяется несколько методов. Плазмаферез: преимуществом является то, что кроме анти-А/В антител у потенциального реципиента удаляются также другие донор-специфические антитела, например анти-HLA, и снижается в крови содержание белков системы комплемента, участвующих в повреждении трансплантата. Недостаток плазмафереза

в том, что удаленную плазму необходимо замещать, а это возможно только плазмой доноров четвертой (АВ) группы крови и альбумином, но при этом возможны аллергические реакции, инфекционные осложнения и нарушения свертывания крови. В отличие от плазмообмена метод каскадного плазмафереза позволяет селективно удалять только ту часть плазмы пациента, которая содержит иммуноглобулины. Данный метод требует меньшего объема замещения донорской плазмой и альбумином. Однако риски его по сравнению с плазмаферезом остаются, хотя и в меньшей степени. Метод специфической анти-А/В иммуноадсорбции реализуется с помощью специальных сорбционных колонок. К преимуществам этого метода удаления циркулирующих противогрупповых антител следует отнести высокую эффективность, отсутствие необходимости в компенсации потерь белка свежесзамороженной плазмой или альбумином. Однако метод требует специализированного дорогостоящего оборудования и не удаляет из крови реципиента анти-HLA-антитела, если таковые имеются.

**Ключевые слова:** терминальная почечная недостаточность; АВ0-несовместимая трансплантация почки; микротипирующая гелевая технология; метод солевой агглютинации; плазмаферез; каскадный плазмаферез; иммуноадсорбция; обзор

A.I. Malik, R.O. Zohrabian

State Institution "O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Methods of diagnosis and elimination of anti-A/B antibodies in AB0-incompatible kidney transplantation**

**Abstract.** Analysis of the world literature shows that AB0-incompatible kidney transplantation is an effective method of treating patients with end-stage renal failure. However, such treatment is possible only under certain conditions. They are: determination of anti-A/B antibodies titer in the recipient's blood and their elimination before the implantation of donor organ. Antibodies of the AB0 system —  $\alpha$  and  $\beta$  are normal (natural) for humans. They belong to full antibodies — agglutinins. One of the methods for their determination is using the salt agglutination reaction. It does not require any special financial expenses, it is less accurate and takes from 4 to 6 hours to complete. Another method is microgel technology: it is more expensive, but more accurate, its performance takes less time and the test results can be saved for a long time. Several methods are used to eliminate anti-A/B antibodies. Plasmapheresis: the advantages are that, in addition to anti-A/B antibodies, other donor-specific antibodies, such as anti-HLA, are also removed in a potential recipient, and the content of the complement system proteins involved in damage to the graft is reduced in the blood. The disadvantage is that the removed plasma should

be replaced, and that is possible only with donor plasma of the fourth (AB) blood group and albumin, which may cause allergic reactions, infectious complications and blood clotting disorders. Unlike plasma exchange, the method of cascade plasmapheresis allows selectively remove only the part of patient's plasma that contains immunoglobulins. It requires less replacement volumes of donor plasma and albumin. However, the risks of this method compared to plasmapheresis remain, although to a lesser extent. The method of specific anti-A/B immunoadsorption is used with special sorbent columns. The advantages of this method of removing circulating anti-blood group antibodies are high efficiency, no need to replace the lost protein with fresh frozen plasma or albumin. However, this method requires specialized expensive equipment and does not remove anti-HLA antibodies, if any, from the recipient's blood.

**Keywords:** end-stage renal failure; AB0-incompatible kidney transplantation; microgel technology; salt agglutination method; plasmapheresis; cascade plasmapheresis; immunoadsorption; review