

которых заболевание относилось к классу III и IV соответственно. У этих больных применение ММФ сопровождалось снижением протеинурии. Dooley и соавт. (1999) наблюдали уменьшение протеинурии и улучшение функции почек под влиянием ММФ у 12 пациентов. Gaubiz и соавт. (1999) отметили некоторый эффект ММФ у 10 пациентов, когда предшествующее стандартное лечение было неэффективным.

Окончательные выводы об эффективности этого препарата будут сделаны после проведения рандомизированных клинических исследований.

Будущее терапии СКВ-нефрита

В завершение обсуждения вопроса о терапии СКВ-нефрита следует сказать, что современные методы

лечения этого заболевания безусловно эффективны. Их недостатком, однако, является их токсичность. Имеются все основания считать, что новые иммунодепрессивные препараты, такие как дезоксипергалин, блокирующие оба звена иммунного ответа, также могут быть весьма эффективны. Кроме того, в настоящее время проводятся многообещающие исследования по использованию более специфических реагентов, таких как пептиды и антагонисты рецепторов. Очевидно, что для создания более специфической иммунотерапии СКВ-нефрита необходимо углубить представления о патогенезе этого заболевания.

Отбор и подготовка донора и реципиента для трансплантации почки

Р.А.П. Коэн

Отделение нефрологии Университетской клиники Нижмегена, Голландия

Selection and preparation of donor and recipient

R.A.P. Koene

Доноры

Живые родственные доноры

Выживаемость почечных трансплантатов от HLA-идентичных или гаплоидентичных живых родственных доноров всегда бывает выше по сравнению с выживаемостью трупных почек. Это оправдывает применение в трансплантации почек от живых родственных доноров. Кроме того, в настоящее время нет клинических данных, свидетельствующих о том, что в единственной оставшейся донорской почке может развиться почечная недостаточность вследствие гиперфилтрации. Наблюдения в течение 45 лет за молодыми людьми после односторонней нефрэктомии показали, что операция вызывает лишь незначительные обратимые эффекты. При этом качество жизни у живых доноров почки в Норвегии было даже выше, чем в общей популяции.

Доноры с остановившимся сердцем

Полагают, что более 20% трупных почек может быть получено от доноров после остановки сердца. В каче-

стве потенциальных доноров могут рассматриваться больные с необратимой остановкой кровообращения вскоре после оказания им экстренной помощи, либо те из них, кто находится в отделении интенсивной терапии. Почки охлаждают перфузионным методом с помощью специального 2-баллонного трехпросветного катетера. Для трансплантации могут быть использованы почки, эффективное охлаждение которых было проведено в течение ближайших 45 минут после остановки кровообращения. Несмотря на то, что при трансплантации почки от доноров с остановившимся сердцем чаще наблюдается отсроченная начальная функция почки, однолетняя выживаемость таких трансплантатов не отличается значительно от выживаемости почек, полученных от доноров с диагностированной смертью мозга.

Реципиенты

Группы высокого риска

Потенциальными кандидатами для трансплантации почки могут быть как очень молодые, так и пожилые больные, а также те из них, кто имеет сопутствующую патологию. При решении вопроса о возможности

* Перевод И.Г. Ким

трансплантации почки таким пациентам могут возникнуть трудности в оценке преимуществ операции и степени связанного с ней риска. Это нашло свое отражение в большой вариабельности критериев отбора реципиентов, которая была получена при исследовании, проведенном в крупных клиниках США. Различия в критериях отбора реципиентов касались главным образом сердечно-сосудистой системы, вирусных гепатитов и non-compliance.

Пожилые больные

По данным исследований, проведенных на большом клиническом материале, установлено, что 5-летняя выживаемость почечных трансплантатов в группах реципиентов старше и моложе 60 лет, была одинаковой. В то время как выживаемость больных оказалась хуже в старшей возрастной группе, причем в большинстве случаев причиной летальности были сердечно-сосудистые осложнения. В этой группе было существенно меньше потерь трансплантатов вследствие отторжения. Результаты исследования свидетельствуют о том, что возраст сам по себе не является противопоказанием к трансплантации почки. Однако всегда следует помнить, что распространенность сосудистых заболеваний значительно выше у больных с почечной недостаточностью старше 55 лет. В связи с этим данная категория больных требует повышенного внимания и нуждается в тщательном обследовании и оценке состояния сердечно-сосудистой системы в претрансплантационном периоде.

Сердечно-сосудистые заболевания

Пациентам с ангинозными болями, хронической сердечной недостаточностью или с изменениями на ЭКГ (кроме левожелудочковой гипертрофии) после физической нагрузки показана коронарография. При значительном сужении крупных коронарных сосудов перед трансплантацией необходимо провести чрезкожную транслюминальную коронарную ангиопластику или аорто-коронарное шунтирование. Хирургическое лечение более эффективно у молодых пациентов, в то время как у больных старше 60 лет смертность может достигать 20%. В общей популяции без сопутствующей почечной патологии этот показатель не превышает 2%. Поэтому при постановке вопроса о трансплантации почки пожилым больным с ишемической болезнью сердца необходимо решить, не является ли продолжение гемодиализа лучшим методом лечения.

Сахарный диабет

Для больных с конечной стадией диабетической нефропатии трансплантация почки предпочтительнее диализа. Это касается как выживаемости больных, так и их реабилитации. Основная проблема связана с тем, что у этих пациентов нефропатия почти всегда сочетается с другими осложнениями диабета. К терминальной стадии ХПН у 90% больных развивается ретинопатия, у 70% – нейропатия, у 40–50% – болезни сердца и у 30% – нарушение периферического кровообращения. Основными причинами смерти диабетиков после

трансплантации почки являются инфаркты миокарда и застойная сердечная недостаточность. ИБС часто наблюдается у больных старше 45 лет, причем в ряде случаев она протекает бессимптомно. Поэтому таким пациентам в обязательном порядке необходимо выполнить сцинтиграфию миокарда с талием на фоне физической нагрузки и/или эхо-КГ с добутаминовой пробой. Эти инвазивные методы не показаны некурящим больным моложе 45 лет, у которых отсутствуют изменения ST-T интервала на ЭКГ.

Онкология

Не просто бывает решить вопрос о пересадке почки больным с онкологическим анамнезом. В связи с этим Penn представил данные (табл. 1) о частоте рецидивов различных видов опухолей после пересадки почки, основанные на материалах международного трансплантологического регистра опухолей.

Рецидивы онкологических заболеваний после трансплантации почки наблюдались у 22% из 823 боль-

Таблица 1

Частота рецидива разных типов опухолей

Частота рецидива	Тип опухоли
Низкая (0–10%)	Случайно выявленная карцинома почки Опухоль яичка Карцинома шейки матки Карцинома щитовидной железы Лимфома
Средняя (11–25%)	Карцинома тела матки Опухоль Вильямса Карцинома прямой кишки Карцинома простаты Карцинома молочной железы
Высокая (≥26%)	Карцинома мочевого пузыря Саркома Меланома Симптоматическая карцинома почки Немеланоматозная карцинома кожи Миелома

Penn, 1993

ных с предшествовавшей онкологической патологией. Установлено, что различные виды опухолей рецидивируют с разной частотой. У больных, получавших терапию по поводу новообразований в сроки от 0–24 мес., 24–60 мес. и более 60 мес. до трансплантации почки, рецидивы болезни наблюдались с частотой 53%, 34% и 13%, соответственно. Полагают, что выжидательная тактика в течение 2 лет после лечения оправдана для большинства новообразований. Не требуют отсрочки после терапии лишь случайно выявленная карцинома почки и локальные опухоли *in situ*. У пациентов с малигнизированной меланомой, карциномой груди или прямой кишки трансплантация почки возможна только по истечении более 2 лет после противоопухолевой терапии. Миелома рецидивирует почти в 90% случаев. При других лимфогемопозитивных опухолях прогноз более благоприятный, если до трансплантации почки удастся достигнуть стойкой ремиссии.

Риск рецидива основного заболевания (табл. 2)

Таблица 2

Возвратные заболевания и их последствия

Название болезни	Частота рецидива	Исход, примечания
Фокальный гломерулосклероз	15–50%	Гибель 50% трансплантатов в течение 3 лет. Вероятность повторного рецидива 80%
Мембранозная нефропатия	5–25%	
IgA нефропатия и пурпура Шенлейн-Геноха	10–50%	Обычно ограничивается небольшой протеинурией и гематурией. «Потери» трансплантатов могут увеличиться в отдаленном послеоперационном периоде
Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит (тип I)	10–50%	Гибель трансплантатов в 50% случаев
Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит (тип II, плотные депозиты)	90%	Часто протекают без клинических симптомов. В 25% случаев – нефротический синдром, в 20% случаев – «почечная» смерть
Анти-ГБМ-нефриты	5–10%	Воздержаться от трансплантации почки в течение 6 мес. после исчезновения ГБМ-антител
Системные васкулиты	10–20%	Часто эффективна терапия циклофосфамидом и высокими дозами преднизолона
СКВ-нефрит	<1%	
Амилоидоз	25%	«Почечная» смерть <5%
Гемолитико-уремический синдром	у детей <5% у взрослых 20–25%	«Почечная» смерть в 50% случаев
Диабетическая нефропатия	100%	Иногда протеинурия. «Почечная» смерть крайне редко

Фокальный гломерулосклероз

Частота рецидива этой патологии составляет 25–50% у детей и 10–20% у взрослых. При этом важным фактором риска рецидива болезни после трансплантации является выявление в собственных почках реципиента мезангиальной пролиферации на фоне фокального склероза. У больных с рецидивом фокального гломерулосклероза нефротический синдром развивается в течение первых 3 месяцев после операции, а в некоторых случаях массивная протеинурия наблюдается уже в первых порциях мочи. Последующее послеоперационное течение может быть различным. У 50% больных почечная смерть наступает в первые 3 года после трансплантации почки. Иммуносупрессивная терапия, включающая циклоспорин, не может предупредить рецидив заболевания. Рано начатое лечение заменой плазмы или иммуноабсорбцией белков плазмы протеином А снижает протеинурию, однако потенциальные возможности этих процедур для достижения стойкой ремиссии остаются неясными. В тех случаях, когда потеря трансплантата вызвана рецидивом фокального гломерулосклероза, риск рецидива болезни при последующей трансплантации почки возрастает до 80%.

Гемолитико-уремический синдром

Частота рецидива гемолитико-уремического синдрома после трансплантации почки у детей составляет менее 5%, в то время как у взрослых она возрастает до 20–25% и, как сообщалось, в 50% случаев приводит к гибели трансплантатов. Циклоспорин может быть причиной развития гемолитико-уремического синдрома *de-novo* после пересадки костного мозга, печени и почки. Является ли применение циклоспорина фактором риска рецидива заболевания остается неясным. Препарат безопасен при лечении детей с гемолитико-уремическим синдромом. Однако применение циклоспорина у взрослых, особенно у пациентов с предшествовавшей потерей почечного трансплантата

вследствие рецидива гемолитико-уремического синдрома, требует повышенного внимания.

Высокоенсибилизированные больные

У 10–20% больных, включенных в лист ожидания на трансплантацию почки, появляются цитотоксические антитела против HLA-антигенов. В таких случаях бывает трудно подобрать донора с отрицательной перекрестной пробой. Один из подходов к решению этой проблемы заключается в тестировании сыворотки таких реципиентов с каждой из доступных сывороток, взятых из большого донорского пула. Возможен также скрининг сыворотки реципиента со специальной панелью донорских сывороток для выявления так называемых допустимых несовпадений, то есть определения чужеродных HLA-антигенов, против которых у реципиента нет антител. Выживаемость почечных трансплантатов, подбор которых был осуществлен по такой программе, оценивается как вполне удовлетворительная. Совсем другой подход связан с активным удалением циркулирующих антител путем замены плазмы или экстракорпоральной иммуноабсорбции и профилактикой ресинтеза антител с помощью поддерживающей иммуносупрессии. Основная идея этого метода заключается в том, что повышенная реактивность на HLA-антигены приблизительно у 60% высокоиммунизированных больных вызывается перекрестной реактивностью вследствие высокого титра антител. При замене плазмы или иммуноабсорбции титр антител снижается, и сыворотка становится способной реагировать только на одну или две разновидности HLA-антигенов. Это дает возможность подбора подходящего донора с отрицательной перекрестной пробой. Со времени первой публикации проведено лишь несколько исследований. Все они включают малое число наблюдений и представляют при этом разные результаты. Для того, чтобы установить, действительно ли этот метод позволяет удалить антитела против HLA-антигенов донорской почки, необходимо сравнить перекрестные пробы

с сывороткой до и после иммуноабсорбции. Оценка результатов исследований затруднена в связи с тем, что во многих случаях перекрестная проба с сывороткой до лечения не проводилась. Поэтому потребуются тщательно спланированные исследования перед тем, как этот метод будет введен в клиническую практику.

Предлагаемая литература

1. *Booster MN, Wijnen RMN, Vroemen JPA, van Hooff JP, Kootstra G.* In situ preservation of kidneys from non-heart-beating donors: A proposal for a standardized protocol. *Transplantation* 1993; 56: 613–617.
2. *Briggs JD.* The recipient of a renal transplant. In: Morris PJ, editor. *Kidney transplantation*. Philadelphia: Saunders, 1994; 43–55.
3. *Cameron JS.* Recurrent renal disease after renal transplantation. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 1994; 3: 602–607.
4. *Koene RAP, Hoitsma AJ.* Preparation of the recipient. In: Davison A., Cameron J.S., Grunfeld J.P., Kerr D., Ritz E., Winearls C.G., editors. *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford: Oxford University Press, 1998; 2123–2135.
5. *Le A, Wilson R, Douek K, Pulliam L, Toltzman D, Norman D, Barry J, Bennett W.* Prospective risk stratification in renal transplant candidates for cardiac death. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 65–71.
6. *Manske CL, Thomas W, Wang Y, Wilson RF.* Screening diabetic

transplant candidates for coronary artery disease: identification of a low risk subgroup. *Kidney Int* 1993; 44: 617–621.

7. *Marshall VC, Jablonski P, Scott DF.* Renal preservation. In: Morris PJ, editor. *Kidney transplantation*. Philadelphia: Saunders, 1994; 86–108.
8. *Narkun-Burgess DM, Nolan CR, Norman JE, Page WF, Miller PL, Meyer TW.* Forty-five year follow-up after uninephrectomy. *Kidney Int* 1993; 43: 1110–1115.
9. *Palmer A, Welsb K, Gjorstrup P, Taube D, Bewick M, and Thickett M.* Removal of anti-HLA antibodies by extracorporeal immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993; 55: 742–747.
10. *Ramos EL, Kasiske BL, Alexander SR, Danovitch GM, Harmon WE, Kabana L, Kiresuk TJ, Neylan JF.* The evaluation of candidates for renal transplantation. The current practice of U.S. transplant centers. *Transplantation* 1994; 57: 490–497.
11. *Ramos EL, Tisber CC.* Recurrent diseases in the kidney transplant. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 142–154.
12. *Tesi RJ, Elkhammas EA, Davies EA, Henry ML, and Ferguson RM.* Renal transplantation in older people. *Lancet* 1994; 343: 461–464.

Выбор длительной иммуносупрессии при трансплантации почки: соотношение пользы и риска

Р.А.П. Коэн, Л.Б. Хильбрандс

Отделение нефрологии, Университетской клиники Нижмегена, Голландия

Choice of long-term immunosuppression in renal transplantation: balancing the benefits and risks

R.A.P Koene, L.B. Hilbrands

Ранний посттрансплантационный период требует применения интенсивного режима иммуносупрессии, так как именно в это время почечный трансплантат наиболее подвержен реакции отторжения. Циклоспорин А (CsA) и более новый – такролимус стали препаратами выбора начальной иммуносупрессивной терапии, включающей обычно и стероиды. В сроке от 3 до 6 месяцев после операции при стабилизации функции трансплантированной почки возникает необходимость выбора дальнейшей тактики лечения с учетом риска развития побочных эффектов иммуносупрессии. Идеальные иммуносупрессанты пока еще не открыты. В настоящее время проходят клинические испытания новые многообещающие препараты. Среди них заслуживает внимания мофетил микофенолат, об эффективности которого в ранние сроки после трансплантации говорят уже сегодня. Однако об отдаленных результатах лечения можно будет судить лишь спустя несколько лет. Поэтому при выборе режима длительной иммуносу-

прессии мы можем полагаться на уже имеющийся опыт работы со старыми, известными препаратами, такими как преднизолон (Pred), азатиоприн (Aza) и CsA. Существует несколько мнений по поводу использования указанных трех препаратов в качестве поддерживающей иммуносупрессии. На наш взгляд, выбор терапии должен обеспечить оптимальное соотношение между ее эффективностью и качеством жизни пациента – с одной стороны, и побочными эффектами и стоимостью лечения – с другой.

Сравнение 3- и 2-компонентной иммуносупрессии

При своей эффективности 3-компонентная терапия кажется более безопасной, поэтому в большинстве центров трансплантации ее применяют при длительной иммуносупрессии. Однако в связи с токсичностью каждого из трех препаратов с самого

* Published in: *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 844–846

** Перевод И.Г. Ким