

## Стратегия трансплантации почки и режимы иммуносупрессии

Отчет по материалам 36 Конгресса европейской ассоциации диализа и трансплантации (Мадрид, 1999)

**Л.С. Бирюкова**

**НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ**

36 Конгресс Европейской ассоциации диализа и трансплантации состоялся в сентябре 1999 г. в Мадриде. Проблемам стратегии и режимов иммуносупрессии после трансплантации почки (ТП) было посвящено 10 секционных заседаний.

В начале работы Конгресса профессора Berthoux (Франция), Khan (Великобритания), Tsakiris (Греция) представили данные Европейского регистра хронической почечной недостаточности (ХПН) и заместительной почечной терапии (ЗПТ) за 1996 г. На основании отчетов территорий, охватывающих примерно 600 000 000 жителей Европы, было установлено, что число больных с ХПН на этом континенте в 1996 г. составляло 655 человек на 1 млн. населения. При этом ежегодно регистрируется 118 человек на 1 млн. населения с впервые выявляемой ХПН. Летальность в условиях ЗПТ составляет 69 человек на 1 млн. населения. Таким образом, число больных с ХПН ежегодно увеличивается и, следовательно, растет потребность в ЗПТ. К году отчета в странах Европы насчитывалось более 300 000 человек, получавших какой-либо вид ЗПТ. 57% из них (примерно 150 000 человек) лечились гемодиализом (ГД), 8% – перитонеальным диализом, и 34% составили реципиенты, жизнь которых обеспечивалась функционирующей трансплантированной почкой.

В настоящее время признается, что ТП является наиболее эффективной формой лечения конечной стадии различных заболеваний собственных почек. В случае успеха ТП обеспечивает наилучшее качество жизни, а в некоторых случаях, при отсутствии диализного доступа, только она может спасти жизнь больного. Кроме того, есть данные, что успешная ТП экономически целесообразнее.

И, хотя за последние 10 лет ежегодное число операций значительно возросло, тем не менее «лист ожидания» донорской почки растет неуклонно и еще стремительнее, так что потребность в ТП непрерывно возрастает, а доступность донорских органов при этом снижается.

Именно в связи с дефицитом трупных донорских органов возникает ряд вопросов, таких как:

1) могут ли без риска для донора быть использованы почки от родственного и живого неродственного донора;

2) в связи с широкой распространенностью гепатитов, могут ли быть использованы почки от HCV позитивных доноров;

3) можно ли использовать трупную почку от донора старше 60 лет.

В трудах Конгресса ответам на эти вопросы посвящено много работ. В работах Gracida и соавт. (Мексика), Elinder (Швеция) представлен ретроспективный анализ влияния односторонней нефрэктомии на функциональное состояние оставшейся почки донора. У добровольных родственных и эмоционально родственных доноров через 5 лет после нефрэктомии исследовали артериальное давление (АД), протеинурию и клиренс креатинина. Оказалось, что АД у них было не выше, чем в общей популяции, протеинурия практически отсутствовала, клиренс креатинина составлял 71-72 мл/мин., гемоглобин крови достигал 148 г/л. Таким образом, эти данные свидетельствуют об отсутствии риска односторонней нефрэктомии для донора. С другой стороны, выживаемость почки, взятой от живого донора, была выше, чем трансплантированной трупной почки. В частности, в работе тех же авторов (Gracida, Мексика) показано, что как через 1 год, так и через 6 лет функционируют почти все (около 100%) трансплантаты, взятые от живых родственных и неродственных доноров. В то же время, выживаемость трупных трансплантатов к 6 годам после ТП снижается с 98 до 58%.

В исследовании Mendes (США) представлен анализ результатов 131 ТП, выполненной в течение 1990-97 гг. от HCV позитивного донора. При этом из 131 реципиента 64 были HCV позитивными и 67 HCV негативными. Во всей группе в целом 5-летняя выживаемость реципиентов составляла 84-96%, но все же после ТП от HCV позитивного донора HCV негативному реципиенту в 3 случаях наступила смерть от печеночной недостаточности. Однолетняя выживаемость трансплантатов не различалась. Ее показатель через 5 лет после операции оставался высоким и в том случае, если донор и реципиент совпадали по HCV. В то же время, через 5 лет после операции она значительно снижалась (до 65%), если почка от HCV позитивного донора трансплантировалась HCV негативному реципиенту. Таким образом, вопрос о трансплантации почки от HCV позитивного донора в настоящее время остается предметом дискуссии.

Недостаток донорских органов заставляет обратиться к донорам старше 60 лет. Данные по этому поводу приведены в работах Rengel (Испания), Maggiore (Италия). Проанализированы результаты 40 ТП с использо-

ванием трансплантатов от доноров старше 60 лет. Более чем в половине таких случаев (в 62%) наблюдалась отсроченная функция трансплантата, в связи с чем требовалось лечение ГД. Однако затем функция стабилизировалась (в среднем к 18 дню). Частота острых кризов отторжения (8%) существенно не отличалась от обычной или была даже несколько ниже. В 33% случаев наблюдалась циклоспориновая нефротоксичность. Выживаемость трансплантатов через 2 года после операции составила 88%, то есть также не отличалась от обычной. По заключению авторов, почки доноров старше 60 лет могут быть с успехом использованы для ТП. Такого же мнения придерживаются и Colonnello и соавт. (Италия). В работе этой группы авторов сравнивалась выживаемость трансплантатов в двух группах. В одной из них возраст донора и реципиента не различался и в среднем составлял около 40 лет. В другой группе (30 реципиентов), средний возраст в которой был около 48 лет, трансплантировалась почка от донора старше 60 (в среднем 67) лет. Через 1 год после ТП функционировало соответственно 81 и 83% трансплантатов. Пятилетняя выживаемость трансплантатов от доноров старшей возрастной группы была несколько, но недостоверно ниже – 75 и 60% соответственно. Авторы полагают, что возраст донора все же не влияет на 5-летнюю выживаемость трансплантата.

Однако Buscaroli с соавт. (Италия) выявили значительное снижение 5-летней выживаемости (с 80 до 56%) трансплантатов, в случаях, когда возраст донора превышал 60 лет. Особенно значительным это снижение было, если различие возраста донор-реципиент превышало 20 лет.

Таким образом, мнение относительно целесообразности использования почек от пожилых доноров неоднозначно.

Возможно потому, что число больных старше 65 лет, получающих ЗПТ, неуклонно растет, одно из первых заседаний по ТП было посвящено вопросу, предлагать ли лицам старше 60 лет ТП или продолжать лечение диализом. В сообщениях Dumler (США), Мойсюк (Россия) в различных возрастных группах (моложе и старше 60 лет) исследовались выживаемость трансплантатов, частота их отсроченной функции и длительность периода послеоперационной олиго-анурии, частота острого отторжения трансплантата и его тяжесть. Оказалось, что выживаемость трансплантатов у пожилых и молодых реципиентов значимо не различалась. Отсроченная функция трансплантата, отражающая степень ишемического повреждения, как и эпизоды острого отторжения, у пациентов старше 60 лет наблюдались с такой же частотой, как и в группе молодых (в 30 и 32% случаев).

Таким образом, и у лиц старше 60 лет ТП может быть предложена в качестве альтернативы диализной терапии. Такой же точки зрения, в частности, придерживается и Ponticelli (Италия).

Вместе с тем, выживаемость пациентов, которым выполнена ТП, снижается с возрастом, что связано с возрастанием частоты сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в возрасте до 40 лет 5-летняя выживаемость реципиентов составляет 90%, в возрасте до 60 лет она равна 80%, а у лиц старше 60 лет – снижена до 67%. По данным Мойсюка (Россия), она оказывается еще ниже – 60%. Видимо поэтому Pascual (Испания) возражает

против оперативного лечения ХПН лиц старше 65 лет. Однако и в условиях ГД 5-летняя выживаемость больных в возрасте 65-69 лет едва превышает 40%.

В материалах Конгресса представлена работа Fritsche и соавт. (Бельгия), целью которой было установить абсолютные противопоказания к ТП. В 205 центрах трансплантации были разосланы анкеты, содержащие 54 вопроса, ответы на которые могли бы составить представление о противопоказаниях к этой операции. Если бы ответы большинства центров совпали по какому-то пункту, это бы и явилось основанием принять данное обстоятельство за абсолютное противопоказание к ТП. Но даже острый психоз (требующий медикаментозного лечения), либо низкий сердечный выброс встретили как возражения против операции, так и, в равной мере, поддержку разных центров.

Таким образом, абсолютные противопоказания к ТП в настоящее время не установлены. И возраст реципиента старше 65 лет не является противопоказанием для оперативного лечения.

Эффективность ТП определяется отдаленными результатами операции, которые, по общему признанию, остаются неудовлетворительными. Если через 1 год функционирует не менее 80% трансплантатов, то через 10 лет их функция сохраняется только в половине случаев (47%). Принципиальными клиническими препятствиями дальнейшего прогресса в почечной трансплантологии остаются острое необратимое отторжение, хроническая дисфункция трансплантата и смерть пациентов с функционирующим трансплантатом. Введение циклоспорина (ЦиА) в базисную иммунодепрессию привело к значительному улучшению результатов однолетней выживаемости, но период полужизни трупных трансплантатов все еще остается тем же самым и лишь немногим превышает 8 лет. Основной причиной потери трансплантата в поздние сроки после операции является хроническое отторжение (ХОТ). Среди иммунологических факторов риска ХОТ признаются кризы отторжения первого года после операции. При этом большое значение придается частоте кризов и их обратимости. Частые, не полностью обратимые, или резистентные к терапии кризы ведут к снижению функции трансплантата. Именно это снижение, выявляемое к 6-12 мес. после операции, является, по мнению Monrad (Франция), предиктором длительности жизни трансплантата. У 31% больных, имевших к 6 мес. после операции дисфункцию трансплантата, через 3 года функция пересаженной почки оказывалась утраченной. В связи с этим так важен поиск иммунодепрессивных препаратов, снижающих частоту эпизодов острого отторжения, повышающих его обратимость, а также способных предупреждать ХОТ.

В настоящее время в клинике начали использовать такие препараты как микофенолат мофетил – блокатор пролиферации лимфоцитов. Широко применяется FK506, который как и ЦиА, является ингибитором кальцинейрина и тормозит секрецию интерлейкина-2 (ИЛ-2). Все шире используют и моноклональные антитела к рецепторам (ИЛ-2).

Микофенолат мофетил (сельсепт) представляет собой иммуносупрессант, препятствующий репликации Т- и В-лимфоцитов через угнетение синтеза пуринов. Его действие осуществляется в результате блокады

инозинмонофосфат дегидрогеназы – фермента, вовлеченного в синтез пуринов. Сельсепт блокирует не только пролиферацию лимфоцитов, но и препятствует гуморальному ответу – образованию антител В-лимфоцитами. Угнетение гликозилирования молекул адгезии, снижающих миграцию лейкоцитов к местам воспаления, дополняет механизм иммунодепрессивного действия сельсепта.

В трудах Конгресса представлено много работ по применению сельсепта. Он использовался как дополнение к традиционной иммуносупрессии (кортикостероидами и ЦиА), либо в качестве замены азатиоприна, АТТ. Изучена также эффективность сельсепта в зависимости от его суточной дозы. Этим вопросам посвящены работы Santos (Португалия), Suleymanbar (Турция), Johnson (Венгрия), Корсаковой (Россия), Behrend (Германия), Sollinger ( многоцентровое Европейское исследование), Hassan (Египет), Valderrabano (Испания), Rainiene (Литва).

Выводы этих исследований состоят в следующем: действенной и с меньшими побочными проявлениями является доза препарата 2 г/сут. Добавление сельсепта к традиционной иммунодепрессии существенно снижает частоту и тяжесть (по гистологическим данным) острого отторжения, повышает вероятность обратимости кризов. Так частота острого отторжения снижалась с 47-38% (в контрольной группе, получавшей азатиоприн или плацебо) до 10-30% в условиях применения сельсепта. Частота обратимых острых кризов увеличивалась с 47 до 76%. Уменьшилась потребность в антилимфоцитарных препаратах для купирования криза.

Таким образом сельсепт высоко эффективен для предупреждения и купирования острого отторжения. Однолетняя выживаемость трансплантатов при традиционной иммунодепрессии и в условиях применения сельсепта была примерно одинаковой. Длительных, более 3 лет, наблюдений по этому поводу пока не представлено, так что эффективность сельсепта в отношении ХОТ сегодня можно рассматривать только как опосредованную через влияние на острое отторжение.

В работе Klien (Германия) представлены данные о том, что при добавлении сельсепта доза ЦиА могла быть снижена. При этом функция трансплантата оставалась стабильной или даже улучшалась. Эти наблюдения, однако, нуждаются в дальнейшем подтверждении.

По данным разных авторов препарат хорошо переносится, быстро реабсорбируется из желудочно-кишечного тракта, даже после приема пищи. Период полужизни составляет примерно 16 часов, в связи с чем он вводится 2 раза в сутки. Пик уровня в плазме крови наблюдается через 30 мин. 93% элиминируется с мочой, 7% – через желудочно-кишечный тракт. Стабильный уровень в организме достигается через 7 дней. Сельсепт совместим со многими препаратами, так что при их комбинации изменения дозы препарата не требуется. Побочными проявлениями сельсепта являются диарея, боли в животе, тошнота, редко возможные желудочно-кишечные кровотечения. При отмене или снижении дозы побочные проявления прекращаются. Лейкопения встречается столь же часто, как и при использовании азатиоприна. Несколько чаще возникает ЦМВ-инфекция. Риск лимфом или других опухолевых заболеваний как будто бы не увеличивается.

Prograf (такролимус, или FK506) наряду с ЦиА, относится к ингибиторам кальцинейрина. In vitro FK506 оказывается в 100 раз активнее ЦиА в отношении угнетения Т-клеточной пролиферации. Оба препарата угнетают ИЛ-2-зависимую Т-клеточную активацию. Их клеточный механизм действия опосредован через угнетение кальцинейрина, который представляет собой фосфатазу, дефосфорилирующую цитозольную часть ядерного фактора активации Т-клеток, так что последняя становится в состоянии проникнуть в ядро и, соединившись с ядерной частью фактора активации Т-клеток, стимулировать транскрипцию ИЛ-2. Будучи липофильными, ЦиА и FK506 свободно проникают через клеточную мембрану, после чего связываются со своими цитозольными рецепторами (ЦиА с циклофилином, FK506 – с FK-связывающим белком), называемыми иммунофилином. Образовавшиеся комплексы, действуя как молекулярный клей, взаимодействуют с Са-зависимым кальцинейрином, препятствуя передаче сигнала для выработки ИЛ-2.

FK506, блокируя секрецию хемотаксических факторов угнетает также миграцию лимфоцитов, обусловленную ИЛ-2 и ИЛ-8. И если этот препарат используется в немедленном послеоперационном периоде, то угнетается инфильтрация трансплантата лимфоцитами. Кроме того, FK506 либо через Т-клетки, либо непосредственно, блокируя транскрипцию гена фактора некроза опухоли-альфа (TNF $\alpha$ ) угнетает и В-клеточную активацию.

В работах Molina и соавт. (Испания), Mourad и соавт. (Франция), Shapiro и соавт. (США), Kosch и соавт. (Германия), Vela и соавт. (Франция), Klien и соавт. (Германия) и других представлены данные, в которых в протокол иммуносупрессии после ТП в качестве базисной, первой терапии был включен FK506. Эти исследования показали, что при использовании FK506, в сравнении с традиционной иммуносупрессией и с сельсептом, частота острых кризов отторжения уменьшается до 20-30%, число стероид-резистентных кризов – до (11%-4,6%). Реже наблюдается сосудистое отторжение. Однолетняя выживаемость и трансплантатов, и реципиентов практически не отличается от таковой при традиционной иммуносупрессии. Таким образом FK506 может быть с успехом применен для предупреждения острых кризов отторжения.

Для ХОТ характерно изначальное повреждение эндотелия, что сопровождается высвобождением факторов роста, как например, трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Полагают, что TGF- $\beta$  играет первостепенную роль в механизмах фиброгенеза. Он способствует продукции и накоплению внеклеточного матрикса, что ведет к фиброзу поврежденного органа. Предполагают, что FK 506 и рецептор TGF- $\beta$  в клетке связываются с одним и тем же иммунофилином FKBP12. Как следствие, FK506, конкурируя с этим белком, может вмешиваться или препятствовать действию TGF- $\beta$ . Этим можно частично объяснить способность FK506 влиять на регрессию сосудистого отторжения или ХОТ в ранней стадии.

ЦиА не взаимодействует с иммунофилином FKBP12, а следовательно, и с TGF- $\beta$ . Напротив, было показано, что он вызывает увеличение продукции TGF- $\beta$  и рецепторов к нему (Hassan, Египет), чем и может быть объяснено развитие фиброза при использовании терапии

циклоспорин. Если FK506 действительно блокирует в фиброгенез, то можно ожидать удлинения периода полужизни трансплантата, когда он применяется в качестве первичной иммуносупрессии. Для ответа на этот вопрос необходимы длительные наблюдения.

Побочные проявления циклоспорина и FK506 сходны, но при применении циклоспорина чаще наблюдаются артериальная гипертензия, гиперлипидемия (Vela, Франция), гирсутизм, гиперплазия десен, нефротоксичность. При использовании FK506 (Shapiro, США) снижается потребность в гипотензивных средствах и отмечается более низкий уровень холестерина. Снижение гиперхолестеринемии и артериальной гипертензии, то есть двух признанных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний позволяет предполагать предупреждение этих осложнений у реципиентов в отдаленные сроки после трансплантации. Однако и этот вопрос нуждается в более подробном изучении.

Использование антител к рецепторам интерлейкина-2 – еще один путь к снижению частоты острого отторжения.

Использование современных иммунодепрессантов, блокирующих действия интерлейкина-2 если они применяются в дозах, не увеличивающих риск инфекций, приводит к снижению частоты острого отторжения только до 20-30%. Полагают, что это связано с тем, что при блокаде действие интерлейкина-2, происходит повышение синтеза интерлейкина-7, и особенно, интерлейкина-15, что связано с активацией другой внутриклеточной системы тирозин-киназы. На последнюю, возможно, действует рапамицин, который может снижать частоту острого отторжения ниже 15%. Таким образом поиск новых иммунодепрессантов остается весьма актуальным.

Очень интересна работа японских авторов (Miyagi и соавт.), касающаяся значения лечения субклинических кризов отторжения. Эти авторы изучили морфологическую картину биоптатов трансплантированной почки обнаружили через 100 дней после операции. У 47 из 142 реципиентов в биоптате обнаруживались пограничные изменения по Банфф классификации, то есть имелись признаки минимального острого отторжения. Функция трансплантата при этом была нормальной (креатинин плазмы крови – 1,36 мг/л), протеинурия отсутствовала. У 26 больных было проведено лечение пульсами метипреда. Через год в леченной группе креатинин плазмы крови составлял в среднем 1,4 мг/дл, в нелеченной он был повышен до 1,7 мг/дл. У всех больных повторно была выполнена биопсия трансплантата: в леченной группе признаки ХОТ были достоверно менее выражены. Таким образом при субклинических проявлениях отторжения антикризисная терапия может препятствовать прогрессированию ХОТ.

Среди неиммунологических факторов прогрессирования ХОТ наиболее важными являются артериальная гипертензия и протеинурия. В работе Кос и соавт. (Турция) в группе реципиентов, у которых имелась артериальная гипертензия, был изучен полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента АПФ. При артериальной гипертензии обнаружили только тенденцию к более частой встречаемости ДД генотипа. С этими данными согласуются результаты исследований Vikičy (Чехия), в которых показано отсутствие различий в генотипе АПФ в двух группах реципиентов, в одной из

которых выживаемость трансплантата превышала 15 лет, а в другой развилась ХОТ, в клинической картине которого доминировала артериальная гипертензия. По мнению этих авторов для первичных нефропатий с артериальной гипертензией не характерна высокая частота ДД генотипа АПФ.

Что касается применения у больных с трансплантированной почкой ингибиторов АПФ (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензин-II, то после трансплантации почки они чаще использовались в целях снижения гематокрита. При этом энап оказалась эффективнее лозартана (Duman, Турция). Максимальное снижение числа эритроцитов периферической крови отмечалось через 6-12 недель после начала лечения. В работах Ersoy (Турция), Kostadinidon (Греция) прослежен антипротеинурический эффект ингибиторов АПФ у 25 больных с ХОТ, развившимся через 69±7 мес. после трансплантации почки. Авторы продемонстрировали снижение протеинурии к концу 2 мес. после начала лечения с 1,95 до 1,21 г/сут–1,4 г/сут. Функция трансплантата и артериальная гипертензия при этом не изменялись. В работе Midtvedt (Норвегия) прослежен эффект нифедипина и ИАПФ (лизиноприла) у реципиентов аллогенной почки у которых имела место артериальная гипертензия. Лечение проводилось 12 мес. Оказалось, что нифедипин в отличие от ИАПФ, в раннем послеоперационном периоде ведет к снижению частоты острого отторжения. В целом следует сказать, что представленные материалы не позволяют с определенностью высказаться о влиянии ИАПФ на замедление прогрессирования хронической трансплантационной нефропатии. Ответ на этот вопрос требует более длительных наблюдений.

Одним из вариантов поражения трансплантата могут быть гломерулярные повреждения, ассоциированные с гепатитом С. Morales (Испания) среди 2480 реципиентов прослеженных с 1980 по 1996 гг. выявили 490 больных оказались антиНСV позитивных пациентов. У 24 из них (5%) развился нефротический синдром с гематурией. В биоптате почечного трансплантата только у 6 больных был диагностирован мезангиокапиллярный гломерулонефрит (МКГН), причем у 3 из них имел место рецидив МКГН. У 18 – выявилась мембранозная гломерулопатия (МГН), которую можно было трактовать как рецидив лишь у 2 из них.

Через 2 года у большинства больных с МКГН (84%) развилась ХПН, в то время как МГН она наблюдалась менее чем у половины пациентов (44%). Таким образом гломерулопатия, связанная с НCV, может наиболее часто проявиться МГН de novo, при этом почти у 50% больных она характеризуется ускоренным прогрессированием, если он как и вне связи с НCV, он проявляется нефротическим синдромом, гематурией и артериальной гипертензией. По данным Dogu (Германия) диабетическая нефропатия рецидивирует в ренальном аллотрансплантате почти в 100% случаев уже через 2 года.

Много работ в трудах Конгресса касается опухолей, возникающих после трансплантации почки. Наиболее часто встречается саркома Капоши (Duman, Турция), которая возникает чаще у мужчин и в среднем через 1,5 года после трансплантации почки. У большинства больных заболевание выявляется кожными проявлениями. Отмена циклоспорина и азатиоприна способствует регрессии саркомы Капоши.