

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Красноярский государственный медицинский  
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации**

Кафедра факультетской терапии  
Зав. кафедрой:  
д.м.н, профессор Никулина С.Ю.

Проверил: к.м.н., доцент Верещагина Т.Д.

**Реферат на тему:**

«Лечение хронической болезни почек 4-5 стадий методом трансплантации почки»

Выполнила:  
ординатор 1 года обучения  
кафедры факультетской терапии  
специальности 31.08.49 Терапия  
Авдониная В.А.

Красноярск, 2023

## **Введение**

Трансплантация почки (ТП) является в настоящее время единственным радикальным методом лечения терминальной ХБП. В отличие от диализа ТП полностью устраняет все явления уремии, обеспечивая тем самым максимальное качество и продолжительность жизни, что в совокупности с социально-экономическими преимуществами делает ее методом выбора при лечении терминальной ХБП.

Результаты ТП за последние три десятилетия претерпели значительные изменения. В особенности это относится к однолетней выживаемости трансплантатов, которая, благодаря снижению частоты острого отторжения и совершенствованию как иммуносупрессии, так и противомикробной терапии, возросла с 90% в 1955-2000 г. до 96% при ТП от – идентичного сиблинга, 92% если почка пересаживается от родителя или от живого неродственного донора, но только 87% - при использовании трупной донорской почки. В то же время отдаленная выживаемость трансплантатов изменилась в меньшей степени. Степень гистосовместимости является бесспорным фактором, влияющим на результаты любой ТП. Так, 5-летняя выживаемость с использованием всех классов современных иммуносупрессантов составляет 76% при полном совпадении по всем антигенам гистосовместимости HLA-A+B+DR, но 69-70% - при несовпадении по 2-4 антигенам и 65% при их полном несовпадении. К 20-летнему сроку после ТП выживаемость трансплантатов снижается по мере возрастания степени гистонесовместимости с 37% при полном совпадении до 21% при их полном несовпадении.

Технические возможности хирургии уже в середине прошлого века позволяли выполнять трансплантацию органов. Однако результаты подобных операций во многом зависели от последующего развития реакции отторжения.

## **Патогенез**

Иммунный ответ - сложный физиологический процесс, который складывается из целой цепи событий и в котором участвует большое количество клеточных и растворимых компонентов.

Основные этапы адаптивного иммунного ответа: 1-й этап. Расщепление чужеродного антигена после фагоцитоза антигенпредставляющей клеткой (АПК) до небольших пептидных фрагментов, которые связываются с молекулами HLA I и II классов. 2-й этап. Распознавание отдельных эпитопов

антигенных пептидов вместе с молекулами НГА в лимфатическом узле производится тем клоном лимфоцитов, который комплементарен данному антигену, затем происходит размножение этого клона. 3-й этап. Трансформация лимфоцитов после распознавания антигена: в продуценты антител (плазматические клетки); в цитотоксические клетки (Т-киллеры, CD3+CD8+Т-лимфоциты); в продуценты цитокинов (Т-хелперы, CD3+CD4+Т-лимфоциты). У человека гены НГА расположены на небольшом сегменте короткого плеча шестой хромосомы. Гены, которые кодируют HLA, подразделяются на три класса. Наибольшее клиническое значение для трансплантации имеют антигены классов I и II. Гены системы HLA характеризуются высоким уровнем полиморфизма, то есть существуют гены, которые проявляются более чем в одной фенотипической форме (чем обусловлено разнообразие признаков). Гаплотипы HLA наследуются в соответствии с законами Менделя. Если материнские гаплотипы HLA обозначить буквами а и Ь, а отцовские — с и d, у потомства возможны 4 комбинации гаплотипов: 25% потомков будут обладать одними и теми же гаплотипами, 50% получают один одинаковый родительский гаплотип и 25% не будут иметь ни одного общего гаплотипа. В отличие от трансплантации органа, полученного от посмертного донора, использование органа или фрагмента органа от ближайшего родственника позволяет рассчитывать на его более благоприятную иммунологическую адаптацию в организме реципиента за счет сходных HLA-гаплотипов. В конечном итоге результаты ведущих трансплантологических центров мира свидетельствуют о более длительном выживании реципиентов и трансплантатов после родственной трансплантации по сравнению с трансплантацией органов от посмертных доноров. Принципиально выделяют два подхода в исследовании HLA:

— фенотипирование (определение на уровне белковых продуктов на клетках): серологические методы, проточная цитофлуориметрия.

— генотипирование (определение на уровне генов): полимеразная цепная реакция.

### **Обследование реципиента**

Наличие у реципиента антител к антигенам донорского фенотипа без проведения соответствующего лечения вызывает реакцию иммунной системы реципиента против трансплантата, что приводит к повышению риска отторжения и/или потере трансплантата. Проведение мониторинга антител у реципиентов может улучшить раннюю диагностику развития острого и хронического отторжения. Антитела у реципиента могут быть до

трансплантации (предсуществующие) или образоваться *de novo* после трансплантации. Предсуществующие антитела к HLA образуются после переливания крови и ее компонентов, аллоиммунизации в результате беременности, а также трансплантации органов. Антитела к HLA, обнаруживаемые в сыворотке крови пациентов, обычно являются иммуноглобулинами класса G. При трансплантации основной мишенью для предсуществующих антител служат T-клетки сосудистого эндотелия трансплантата. Стандартным методом выявления антител к HLA в сыворотке крови реципиента является комплементзависимый лимфоцитотоксический тест по Тerasаки, основанный на опосредованном комплементом повреждении мембраны лимфоцитов.

Одним из этапов подбора пары донор-реципиент является проведение пробы на индивидуальную совместимость (реакция кросс-матч). Цель исследования — выявить любые антитела в крови реципиента, которые могут реагировать с HLA донора и вызвать сверхострое отторжение трансплантата. Для этого к лимфоцитам донора, выделенным из селезенки или периферической крови, добавляют сыворотку крови реципиента. Добавление к этой смеси кроличьего комплемента, если в сыворотке пациента имеются донор-реактивные антитела, приводит к гибели клеток, что считается положительным кросс-матчем. Положительный кросс-матч является противопоказанием к трансплантации.

Степень несовместимости — важная составляющая, характеризующая пару донор реципиент и соответственно определяющая результат трансплантации. При учете несовместимости рассматривают все исследуемые локусы. Если донор совпадает с реципиентом по всем 12? антигенам этих локусов, их считают полностью совместимыми, если имеются различия по одному, двум и трем антигенам, эту пару рассматривают как имеющую одну, две и три несовместимости. При пересадке почки пары подбирают по 3 локусам: HLA-A, HLA-B, HLA-DR. Отсутствие какого-либо антигена у донора из тех, что имеются у реципиента, не считается несовместимостью.

### **Возможные осложнения после трансплантации**

*Показания к трансплантации почки:*

-терминальная почечная недостаточность. Хроническая болезнь почек 4-5 ст.

*Противопоказания:*

Абсолютные противопоказания

Хронические инфекционные заболевания, рефрактерные к терапии (ЦМВ, герпес, вирусные гепатиты В и С, туберкулез, ВИЧ, ВПЧ)

Имеющиеся онкологические заболевания

Хроническая сердечная недостаточность III стадии

Хроническая дыхательная недостаточность III-IV стадии

Психические расстройства

РАспространенный атеросклероз с тяжелым мультифокальным поражением периферических сосудов

Некорригируемая патология нижних мочевых путей (склероз мочевого пузыря, стриктура уретры и т.д.)

Относительные противопоказания:

Возраст старше 65 лет

Цирроз печени

Хроническая сердечная недостаточность II Б стадии

Системные заболевания в активной фазе

Хронические заболевания в стадии обострения

Острые инфекционные заболевания

Первичный оксалоз (если нет одномоментной трансплантации печени)

Успешные результаты трансплантации почки связаны с определенными особенностями ведения пациентов на каждом этапе лечения. Обычно выделяют:

- ранний послеоперационный период;
- первые 3 мес после трансплантации;
- поздний посттрансплантационный период.

*Сверхострое отторжение аллотрансплантированной почки.*

Прогнозирование сверхострого отторжения аллотрансплантированной почки основано на проведении перекрестной пробы лимфоцитов донора с сывороткой предполагаемого реципиента (кросс-матч). При положительной пробе пересадка почки данному реципиенту не производится. Однако известны наблюдения, в которых, несмотря на отрицательные результаты перекрестной пробы, развивалось сверхострое отторжение аллотрансплантированной почки. Как правило, сверхострое отторжение аллотрансплантированной почки развивается с первой же минуты после включения ее в кровоток, оперирующие хирурги еще до завершения операции констатируют нежизнеспособность почки. Она становится дряблой, цианотичной, пульсация сосудов отсутствует. Производят удаление

трансплантата. Гораздо реже, при низком титре преобладающих антител, возможно отсроченное развитие сверхострого отторжения аллотрансплантированной почки, наступающее через 12—24 ч после операции. В этих случаях требуется дифференциальная диагностика между ишемическим повреждением и сверхострым отторжением на основании исследования пункционных биоптатов аллотрансплантированной почки. При обоих видах патологии имеет место некроз паренхимы почки, но при ишемическом повреждении отсутствует распространенный тромбоз микроциркуляторных путей.

*Острое отторжение трансплантированной почки.* Международная классификация патологии трансплантированной почки была принята на конференции в Банфе (Канада), а в последующем ее неоднократно уточняли и модифицировали. При исследовании пункционных биоптатов трансплантированной почки оценку наличия или отсутствия острого клеточного отторжения проводят по следующим полуколичественным параметрам:

- степень воспаления клубочков
- степень воспаления канальцев
- степень воспаления стенки артерий
- степень воспаления интерстиция

*Токсичность ингибиторов кальциневрина.* Ингибиторы кальциневрина, являясь превосходными иммуносупрессивными препаратами, обладают нефротоксичностью. Циклоспорин в большей степени, а такролимус в меньшей степени — токсичные препараты. Лечение ингибиторами кальциневрина может привести к острой, а позднее и хронической недостаточности нативных почек у больных после трансплантации не почки, а любых других органов. Клиницисты при лечении ингибиторами кальциневрина и нарушении функции почек снижают дозировку препарата или отменяют его прием, что приводит к нормализации почечной функции. У больных после трансплантации почки дифференцировать нефротоксичность ингибиторов кальциневрина от других осложнений можно только на основании гистологического исследования пункционных биоптатов трансплантата. Мониторинг концентрации ингибитора кальциневрина в крови больных после трансплантации почки не исключает возможности проявления нефротоксического действия препарата. Различают острую и хроническую формы нефротоксичности ингибиторов кальциневрина. Острая нефротоксичность при своевременном снижении дозы или отмене препарата

обратима. Опасность развития острого нефротоксического повреждения аллотрансплантированной почки повышается при сочетании нефротоксического эффекта с ишемическим повреждением органа.

Единственным гистологическим признаком острой нефротоксичности ингибитора кальциневрина является появление изометрической вакуолизации в цитоплазме проксимальных отделов извитых канальцев.

Хроническая нефротоксичность циклоспорина может развиваться не ранее чем через четыре месяца после трансплантации почки. Эта форма патологии клинически характеризуется медленным снижением функции трансплантата. Морфологически проявляется диффузным склерозом интерстиция кортикального слоя почки и атрофией нефронов, а также гиалинозом артериол и мелких артерий. В отличие от хронического отторжения отсутствуют воспалительные инфильтраты с преобладанием плазматических клеток.

*Инфекционные осложнения после трансплантации почки.* Источником бактериальных инфекций аллотрансплантированной почки может быть операционная рана при присоединении госпитальной инфекции. Кроме того, инфекционное поражение аллотрансплантированной почки часто развивается при таких осложнениях, как гематомы и лимфоцеле в области ложа трансплантата, нарушение пассажа мочи по мочевыводящим путям при обструкциях мочеточника или его фистулах. Особенно актуальной проблемой остаются вирусные инфекции, среди которых первое место занимает ЦМВ-инфекция. Другим видом инфекции, довольно часто поражающим трансплантированную почку, является полиомавирусная инфекция. Как правило, возбудителем инфекции бывает полиомавирус ВК. Вирусные инфекции в трансплантированных почках вызывают интерстициальный нефрит с поражением канальцев. Специфические базофильные включения в ядрах эпителиоцитов и эндотелия сосудов редко обнаруживаются при гистологическом исследовании.

*Хроническое отторжение* аллотрансплантированной почки может развиваться в сроки, начиная от 4—6 месяцев после операции, и является антителоопосредованным отторжением. В стенке артерий определяется отложение иммуноглобулинов различных классов, но преимущественно IgM, а в интиме — фиксация C4d компонента комплемента.

Клинически наблюдаемое медленное снижение функции аллотрансплантированной почки морфологически соответствует картине

вяло текущих артериитов, исходом которых является прогрессирующая артериопатия. Диагностика хронического отторжения аллотрансплантированной почки может быть осуществлена посредством гистологического исследования пункционных биоптатов, в которых определяется различная степень очаговой инфильтрации мононуклеарными клетками, среди которых большое количество пиронинофильных клеток, соответствующих по морфологии плазмобластам и плазматическим клеткам. Инфильтраты располагаются преимущественно паравазально. В артериальных ветвях имеет место пролиферация соединительной ткани в интима с уменьшением сечения их просветов. Определяется также различная степень склеротического поражения клубочков почки. Нарушение кровообращения при хроническом отторжении, в конечном счете, ведет к развитию диффузного нефросклероза.

### **Иммуносупрессивная терапия**

При проведении иммуносупрессии на всех этапах основное внимание должно быть обращено на контроль реакции отторжения, профилактику и коррекцию развивающихся побочных эффектов. Как правило, более сильная иммуносупрессивная терапия может снизить риск отторжения трансплантата, но также может увеличить риск инфекции и возникновения опухолей. Принимая решение в каждом случае, необходимо корректно оценивать все положительные и отрицательные факторы, учитывая доступность разных медицинских подходов для конкретного пациента. На сегодняшний день отсутствует «идеальный» и тем более стандартный режим иммуносупрессии после трансплантации почки. Это подтверждается использованием множества комбинаций уже известных и новых иммунодепрессантов в различных трансплантационных центрах. Однако соблюдение протокола, т.е. определенного единообразия в лечении пациентов после трансплантации почки имеет большое значение в повседневной клинической практике, поскольку позволяет полагаться на результаты крупных клинических исследований и существующих рекомендаций.

Начальная иммуносупрессия охватывает первые 3 мес после трансплантации, для которых характерны неустойчивая функция трансплантата и повышенная аллореактивность с максимальной вероятностью кризов отторжения. Задачей иммуносупрессии в этот период является предупреждение и лечение раннего отторжения при минимальном риске дополнительных повреждений уже исходно пострадавшего в результате ишемии/реперфузии донорского органа. Тактика иммуносупрессивной терапии также должна быть направлена на

снижение риска других серьезных, в первую очередь, инфекционных осложнений. Начальная иммуносупрессия состоит из индукционной и базисной (обязательной) терапии.

Поддерживающая иммуносупрессия может быть разделена на два подпериода. Первый из них, относительно короткий (до 1 года), может быть обозначен как период ранней поддерживающей терапии, когда постепенно снижаются дозы иммунодепрессантов. Второй — период продолжающейся на протяжении всего срока функционирования пересаженной почки поддерживающей иммуносупрессии, когда уровень иммуносупрессии относительно стабилен и достаточен для предупреждения отторжения при минимизации риска ее осложнений.

Начальная иммуносупрессия после трансплантации почки. Современные начальные иммуносупрессивные протоколы состоят из глюкокортикоидов, ингибитора кальциневрина, дополнительного препарата (трехкомпонентный протокол) и, возможно, индукции антителами. Существуют два наиболее распространенных подхода к начальной трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии на основе такролимуса. Первый подход (при хорошей начальной функции трансплантата):

- не обязательно, желательно применение индукционной терапии;
- целевая концентрация такролимуса 10–15 нг/мл на фоне приема суточной начальной дозы 0,1–0,2 мг/кг. С целью предсказуемости абсорбции такролимус принимается натощак (за 1 ч до еды или через 2 ч после приема пищи). При появлении нежелательных реакций или осложнений в этот период допускается снижение целевой концентрации
- микофенолата мофетил: стартовая суточная доза после операции 2 г в течение 2 нед, начиная с 3-й недели постепенное или одномоментное снижение дозы в 1,5–2 раза (1–1,5 г в сутки).

Второй подход (при отсроченной функции трансплантата):

- индукционная терапия (базиликсимаб или антитимоцитарный глобулин);
- целевая концентрация такролимуса 8–10 нг/мл, рекомендуемая начальная доза такролимуса составляет 0,1–0,15 мг/кг в сутки;
- микофенолата мофетил 2 г в сутки.

Необходимо тщательно мониторировать количество лейкоцитов в крови, поскольку сочетание такролимуса, антитимоцитарного глобулина и полной дозы микофенолатов способно вызвать тяжелую лейкопению и даже панцитопению. Может потребоваться снижение дозы микофенолатов или их временная полная отмена. Протоколы с применением базиликсимаба редко вызывают выраженную лейкопению.

Дальнейший прогресс в трансплантации почки и повышение ее эффективности как метода радикальной терапии ХПН связаны, прежде всего, с решением проблемы профилактики и лечения поздней патологии трансплантата. Решение этого вопроса, в свою очередь, зависит в значительной мере от дальнейшего прогресса в области иммуносупрессии.

## Список литературы

1. Трансплантология и искусственные органы: учебник / под ред. акад. РАН С.В. Готье. - М. : Лаборатория знаний, 2019. - 320 с. : ил.
2. Трансплантация почки / пер. с англ. под ред. Я. Г. Мойсюка. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 848 с. : ил.
3. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание / гл. ред. Н.А. Мухин. – Москва. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 608 с.
4. Трансплантация почки. Национальные клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество» / 2019. - 50 с.