

© П.Коша, Ж.Харамба, А-Л.Леклерк, 2013
УДК 616.61-053.32-089.843-06

П. Коша¹, Ж. Харамба², А-Л. Леклерк¹

РЕКУРРЕНТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Pierre Cochat, Jérôme Harambat, Anne-Laure Leclerc

RECURRENT DISEASES IN PEDIATRIC RENAL TRANSPLANTATION

¹Centre de référence des maladies rénales rares, Service de Pédiatrie & 2.Epicime, Hôpital Femme Mère Enfant & Université de Lyon, Bron, France;

²Néphrologie pédiatrique, Hôpital des Enfants, CHU, Bordeaux, France

РЕФЕРАТ

Риск развития рекуррентного заболевания после трансплантации почки у детей относительно высокий и может привести к потере трансплантата в 7–8% случаев. Рецидив основного заболевания почек может быть связан с высоким риском потери трансплантата (фокальный и сегментарный гломерулосклероз, мембранопролиферативный гломерулонефрит, оксалоз, атипичный гемолитико-уремический синдром) или с низким риском потери трансплантата (IgA-нефропатия, СКВ, ANCA-ассоциированный гломерулонефрит). Рецидив также может повышать отсроченный риск потери трансплантата при таких заболеваниях, как инсулин-зависимый сахарный диабет и серповидно-клеточная анемия. В связи с этим необходимо применять соответствующую стратегию, например, проводить претрансплантационное генотипирование, адекватный отбор доноров, использовать специфическую иммуносупрессию и/или биотерапию, сочетанную трансплантацию почки и печени, а также другие. Это позволит значительно расширить лист ожидания за счет существенного снижения исключения пациентов из-за высокого развития рецидива. В будущем проблема рекуррентных заболеваний после трансплантации почки может решиться благодаря альтернативным методам лечения.

Ключевые слова: рекуррентные заболевания, трансплантация почки, ребенок, фокальный сегментарный гломерулосклероз, гемолитико-уремический синдром, мембранопролиферативный гломерулонефрит, системная красная волчанка, первичная гипероксалурия.

ABSTRACT

The risk of disease recurrence (DR) after renal transplantation (Tx) is relatively high in children and may lead to graft loss (GL) representing 7 to 8% of all graft failures. Recurrence of the prior disease may be associated with either a high risk of GL (focal and segmental glomerulosclerosis, membranoproliferative glomerulonephritis, oxalosis, atypical hemolytic uremic syndrome) or with a low risk of GL (IgA nephropathy, SLE, ANCA-associated glomerulonephritis). Recurrence may also increase delayed risk of GL at such diseases as insulin-dependent diabetes mellitus and sickle cell disease. Adequate strategies should therefore be added to kidney Tx, such as pre-Tx genotyping, adequate donor selection, specific immunosuppression and/or biotherapy, combined liver and kidney Tx, etc. This will allow significantly enlarge waiting list because very few patients would be excluded from kidney Tx because of a major risk of DR. In the future, the issue of DR after kidney Tx may be resolved due to alternative treatment methods.

Key words: Recurrent diseases; renal transplantation; child; focal segmental glomerulosclerosis; hemolytic uremic syndrome; membranoproliferative glomerulonephritis; systemic lupus erythematosus, primary hyperoxaluria.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки является методом выбора при лечении 5 стадии хронической болезни почек (ХБП) и терминальной стадии почечной недостаточности (тХПН). Рекуррентные заболевания более распространены среди детей, чем среди взрослых [1], что ведет к повышению заболеваемости пациентов, потери трансплантата, а иногда и смертности. В настоящее время общие потери трансплантата при остром отторжении сопоставимы с потерями трансплантата при рекуррент-

ном заболевании, в основном за счет первичной гломерулярной патологии. Относительный риск потери трансплантата от рекуррентных заболеваний и болезней de novo практически в 2 раза выше по сравнению с пациентами, не подверженными рецидивам, но изменения в протоколах иммуносупрессивной терапии за последние десятилетия существенно не повлияли на частоту рецидивов в посттрансплантационном периоде.

Спектр рекуррентных заболеваний достаточно широк и в целом зависит от основного заболевания (от полного рецидива заболевания, с различным риском потери трансплантата, до рецидива некоторых симптомов заболевания, табл. 1). Кроме

Pierre Cochat, MD Service de pédiatrie Hôpital Femme Mère Enfant 59 boulevard Pinel. 69677 Bron cedex, France; E-mail: pierre.cochat@chu-lyon.fr; Tel: +33 4 27856125

Таблица 1

Рецидивы первичного заболевания после первой почечной трансплантации [1–8]

Первичное заболевание	Рецидивы (%)	Потеря трансплантата от рекуррентного заболевания (%)
ФСГС	14–50	40–60
Атипичный ГУС	17 (MCP) – 90 (CFH, CFI)	10 (MCP) – 86 (CFH, CFI)
Типичный ГУС	0–1	0–1
МПГН 1-го типа	30–77	17–50
МПГН 2-го типа	66–100	25–61
Волчаночный нефрит	0–30	0–5
IgA-нефропатия (болезнь Берже)	32–60	3–7
Нефрит при васкулите Шенлейна–Геноха	31–100	8–10
Первичная гипероксалурия 1-го типа	90–100	80–100

Примечание. CFH – фактор комплемента H; CFI – фактор комплемента I; MCP – мембранный кофакторный протеин; MPGN – мембранопролиферативный гломерулонефрит.

того, некоторые почечные осложнения после трансплантации могут имитировать рецидив, но механизмы различные.

К сожалению, имеется лишь ограниченный объем данных, касающихся лечения посттрансплантационных рекуррентных заболеваний, и клиническая практика, как правило, основана на результатах нерандомизированных и неконтролируемых клинических исследований типа «случай–контроль» [1, 8].

Рецидив «полного букета» заболевания**Рекуррентные заболевания с высоким риском потери трансплантата**

- Нефротический синдром (НС)

Эпидемиология

От 10 до 15% детей с НС не отвечают на кортикостероиды, а среди детей с тХПН 10–15% дебютируют НС. Большинство из них страдают идиопатическим фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС). Риск рецидива при первой трансплантации составляет 14–50% с потерей трансплантата в 40–60% случаев, т. е. относительный риск недостаточности трансплантата от посттрансплантационного ФСГС в 2 раза больше по сравнению с нерекуррентными заболеваниями [1, 9, 10]. Риск рецидива при повторной трансплантации после потери первого трансплантата в связи с рецидивом составляет 60–100%. Некоторые факторы риска представлены в табл. 2.

Современный уровень знаний патофизиологии НС предполагает наличие двух вариантов синдрома – иммунологически и генетически опосредованный, с общей гистологической картиной (ФСГС), но различным риском развития рецидива.

Патофизиология

Риск рецидива высок в основном у пациентов с первичным идиопатическим ФСГС. Он обусловлен Т- и В-клеточной дисфункцией, а также

предполагаемыми циркулирующими факторами. В качестве последних в развитии ФСГС обсуждаются фактор некроза опухоли-альфа, растворимая форма рецептора урокиназы и т.д.; все они имеют одну мишень – подоцит и связанные с ними интегрины [12–14]. Возрастает число известных генов, вовлеченных в формирование структуры и функции подоцитов, но их роль в развитии ФСГС не полностью ясна. Однако показано, что у пациентов с генетическим заболеванием, вызывающим мутации подоцитов, рецидив не развивается [1, 15].

Клиническая картина

Клиническая картина рецидива включает в себя раннюю массивную протеинурию (часто уже в первых порциях мочи после трансплантации), а иногда и недостаточность трансплантата и артериальную гипертензию. ФСГС развивается вторично, вскоре после появления рекуррентной протеинурии.

Прогноз рекуррентного НС при отсутствии лечения неблагоприятный. В настоящее время не разработано общепринятой стратегии лечения, но предложены некоторые варианты, как, например, активное лечение, профилактические меры и неотложные мероприятия.

Общие подходы к трансплантации

Необходимо проведение следующих мероприятий:

- 1) установление точного диагноза;
- 2) анализ/хранение ДНК;
- 3) у пациентов с персистирующим НС профилактическая повторная трансплантация не рекомендуется из-за риска тромбоза обоих трансплантатов и поздней диагностики рецидива;
- 4) претрансплантационная двусторонняя нефрэктомия рекомендуется пациентам с персистирующей протеинурией [1].

При трансплантации почки имеется уникальная возможность предотвращения рецидива, поскольку

Таблица 2

**Факторы риска рецидива/потери трансплантата у пациентов
с гормонорезистентным НС [1, 9–11]**

Доказанный повышенный риск	Независимые/спорные факторы риска	Доказанный сниженный риск
Рецидив во время первой трансплантации ++ Начало заместительной почечной терапии в возрасте > 12 лет Реципиенты европеоидной и монголоидной расы Быстрое прогрессирование в тХПН (< 3 лет)	Пол Мезангиальная гиперклеточность Начало заболевания почек в возрасте старше 6 лет Наличие ФСГС-циркулирующего фактора Донор HLA типирование/совместимость Длительность диализной терапии до трансплантации Тип иммуносупрессивной терапии Использование индукционной терапии Билатеральная нефрэктомия собственных почек	Начало заместительной почечной терапии в возрасте < 6 лет Реципиенты афро-американской расы Генетический и синдромальный НС

Примечание. тХПН – терминальная стадия хронической болезни почек; ФСГС – фокальный сегментарный гломерулосклероз.

иммунодепрессанты, которые были неэффективны в отношении собственных почек, могут предотвратить посттрансплантационный рецидив. Раннее иммунологическое вмешательство потенциально эффективно в плане предупреждения поражения клубочков трансплантата, в то время как их позднее применение при значительном повреждении клубочков приводит к лекарственной резистентности.

Активное лечение явного рецидива

Плазмаферез (около 10 сеансов в течение 2 нед, затем еженедельные сеансы на протяжении 2 мес, затем в соответствии с индивидуальным ответом) успешно проведен многим пациентам [1, 3, 9, 16]. Использование более сложных методов, таких как иммуноадсорбция, не имеет значительных преимуществ. Плазмаферез проводится в сочетании с циклофосфамидом или без него в среднем в течение 12 нед. При этом у 60% пациентов удается добиться полной ремиссии, и результаты лучше, когда плазмаферез начинается в течение первых 3–4 дней после трансплантации почки.

В рандомизированных контролируемых исследованиях у детей с первичным гормонорезистентным НС было показано, что циклоспорин (CsA) эффективен в плане индукции ремиссии, поскольку он действует на иммунологическую основу и подавляет влияние фактора клубочковой проницаемости [8], однако, он также может вызывать вазоконстрикцию. Высокие дозы CsA (per os или в виде непрерывной инфузии во избежание нефротоксических пиков для поддержания концентрации в крови 200–350 нг / мл) в течение от 1 до 3 нед показали обнадеживающие результаты. Высокая концентрации CsA в крови необходима, чтобы преодолеть эффект высокого содержания ЛПНП в сыворотке, которые связывают CsA, и таким образом снижают концентрацию свободного CsA. Тем не менее, некоторые пациенты в дальнейшем

нуждаются в плазмаферезе, для предупреждения CsA нефротоксичности. В долгосрочной перспективе около 60% пациентов достигают полной ремиссии. Использование CsA в качестве первой ступени терапии может ограничить эффективность плазмафереза.

Эффективность такролимуса при НС в отношении собственных почек недостаточна. Его эффективность при посттрансплантационном рекуррентном НС не продемонстрирована до сих пор, и некоторые пациенты с успешной посттрансплантационной стратегией раннего использования CsA перенесли поздний рецидив НС в период перехода с CsA на такролимус.

Антителоиндуцированная терапия с использованием либо тимоглобулина, либо базиликсимаба дала противоречивые результаты, но применение ритуксимаба – химерных моноклональных антител, которые действуют путем ингибирования CD₂₀-опосредованной В-клеточной пролиферации и дифференцировки – оказалось успешным у значительного числа пациентов с использованием как в комбинации с плазмаферезом, так и без него [3, 8, 17–21]. Педиатрические пациенты получали 375 мг/м² от 1 до 6 раз без существенных краткосрочных побочных эффектов, в целях достижения длительного угнетения В-CD₁₉ [22–23].

Профилактические меры

Профилактическое назначение CsA, плазмафереза и ритуксимаба необходимо проводить у живого донора до трансплантации; обнадеживающие результаты получены пока в небольшом количестве исследований [24–26]. Однако это лечения не рекомендовано при отсутствии других профилактических мер.

Неотложная терапия

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину-II, а также нестероидные противовоспалительные

препараты могут частично снизить протеинурию, существенно не влияя на выживаемость трансплантатов [1].

Предложены разнообразные альтернативные индивидуальные подходы к лечению, особенно в случае рецидива при повторной трансплантации, в том числе аферез липопротеинов низкой плотности [2]. Гемолитико-уремический синдром (ГУС)

Большинство детей с ГУС в настоящее время представлены «типичной» формой (благодаря шига-токсину кишечной палочки) с частотой тХПН 5–10%, но у 5–10% ГУС протекает атипично с высоким риском быстрого прогрессирования ХБП, так что атипичный ГУС является основным диагнозом у 2–5% детей с тХПН. В самом деле, более чем у 50% пациентов с атипичным ГУС отмечается быстрое прогрессирование в тХПН, и в целом регистрируются плохие результаты трансплантации почек. Однако атипичный ГУС – группа различных заболеваний, обусловленных дефицитом протеазы, расщепляющей фактор Виллебранда (ADAMTS-13), болезнями обмена веществ или различными нарушениями активации компонента. Аномалии системы комплемента выявлены в 50–70% случаев и включают в себя специфические мутации гена фактора H (CFH, 20–30%), мембранного кофакторного протеина (MCP, 10–15%), фактора I (CFI, 10–15%), фактора B (CFB), C3 и тромбомодулина; только у одной трети пациентов нет никаких генетических мутаций [5, 27]. Кроме того, около 5–10% пациентов с атипичным ГУС связаны с наличием анти-FH антител, что приводит к развитию вторичной формы FH дефицита [5, 28]. Пациентам с атипичным ГУС следует определять компоненты системы комплемента, генотипировать и определять анти-FH антитела до трансплантации почек для того, чтобы оценить риск возможного развития недостаточности трансплантата.

Недостаточность трансплантата развивается в основном из-за повреждения эндотелия, т.е. тромбоза сосудов и рецидива заболевания. Рекуррентные заболевания почек составляют <1% у детей с типичным ГУС в сравнении с 20–80% пациентов с атипичным ГУС [5, 27]. Среднее время до развития рецидива составляет около одного месяца или дольше, это может быть вызвано вирусной или бактериальной инфекцией, а также отторжением трансплантата. Несмотря на то, что выживаемость трансплантата значительно улучшилась за последние десять лет, пациенты, которые начинают заместительную почечную терапию в возрасте до 6 лет, имеют более высокий риск потери трансплантата вследствие рецидива [11]. Общее состояние и риск

посттрансплантационных рекуррентных заболеваний тесно связаны с подлежащим генотипом и обусловленным им патогенезом, и клинически симптомы рецидива обычно протекает тяжело.

Пациенты с ADAMTS-13 дефицитом имели либо неонатальное развитие ГУС, либо рекуррентный тромботический тромбоцитопенический пурпуроподобный синдром. Некоторым из них выполнена трансплантация, однако рецидивы заболевания почек возникали довольно часто; лучший прогноз отмечался при переливании свежезамороженной плазмы.

В случае мутации MCP ГУС обычно развивается у детей старше одного года, как рецидив в собственных почках. Пересаженная почка приносит нормальный MCP, так что риск рецидива составляет менее 20%, и возможность использования родственного донора не должна быть исключена при доказанной мутации MCP у реципиента и исключенной у донора (Loirat 08).

В случае CFH-, CFI- или CFB-мутации, клиническая картина характеризуется ранними симптомами в течение первых 3 мес жизни. Частота рецидивов у детей с дефицитом FH составляет 66–80% и 77–93% из них теряют трансплантат, так что родственная трансплантация должна быть исключена [5, 29] (см. табл. 1). Сравнительно плохие результаты обнаружены у пациентов с мутацией фактора I: 80–88% рецидивов со 100% потерей трансплантата, очень немногим пациентам с CFB или C3-мутациями пересажены почки, и риск рецидива у них остается довольно высоким [1].

Атипичный ГУС с мутациями комплемента рассматривается как противопоказание к трансплантации почек. Тем не менее, агрессивное лечение с использованием плазмафереза и свежезамороженной плазмы демонстрирует интересные результаты [30], однако, пациенты после потери трансплантата, несмотря на плазматерапию, требуют либо длительного диализа, либо другого инновационного терапевтического решения. С этой целью, в частности, предложен человеческий плазменный FH-концентрат, но для клинического использования он еще недоступен, в то время как недавнее использование человеческих анти-C5 моноклональных антител (экулизумаб) дало обнадеживающие результаты [4, 6, 27, 31]. Данное решение предложено в качестве профилактической меры или средства терапии посттрансплантационного рекуррентного атипичного ГУС [32, 33]. В большинстве случаев экулизумаб назначается 1 раз в 2 нед и не может быть отменен в случае отсутствия альтернативного лечения [34, 35]. В связи с тем, что синтез компо-

нентов системы комплемента происходит в печени, некоторым пациентам с тяжелыми формами ГУС была выполнена сочетанная трансплантация печени и почки (вместе с пред- и интраоперационной плазматерапией) с неоднозначными результатами, но показания для такого варианта трансплантации имеют ограничения для пациентов с CFI- и C3-мутациями из-за многообещающей терапии экулизумабом при мутации CFH [4–6].

Пациенты с анти-FH-аутоантителами также относятся к группе риска развития рецидива, но мониторинг антител в сочетании с плазмаферезом и ритуксимабом может быть успешным [5, 28].

- Мембранопролиферативный гломеруло-нефрит (MPGN)

MPGN 1-го типа в качестве первичного диагноза выявляют у 2% детей, которым была выполнена трансплантация почки. Частота рецидивов у детей составляет 30–77%, с развитием недостаточности трансплантата при рецидиве в 17–50% случаев (см. табл. 1). Развитие рекуррентного заболевания занимает от 0,5 до 2 лет, и первым признаком рецидива является протеинурия, достигающая уровня НС, что в дальнейшем может привести к потере трансплантата. Не существует очевидного успешного лечения, кроме отдельных успешных случаев применения плазмафереза или циклофосамида у взрослых.

МПГН 2-го типа является редкой формой комплемент-зависимого приобретенного заболевания почек, которое часто приводит к тХПН. Она, как известно, рецидивирует почти всегда, что приводит к потере трансплантата примерно у одной четверти пациентов (см. табл. 1). Риск рецидива и потери трансплантата не зависит ни от претрансплантационной клинической картины, ни от концентрации C_3 , но тесно связан с наличием протеинурии, которая является отличительной клинической чертой рецидива. Не существует эффективного лечения рекуррентного МПГН-2. Не сообщалось о рецидивах только у очень небольшого числа пациентов с МПГН 2-го типа, ассоциированных с липодистрофией.

- Мембранные нефропатии

У взрослых без очевидных факторов риска вероятность развития посттрансплантационного рецидива мембранных нефропатий приближается к 30% в течение 3 лет; при развитии таких рецидивов потеря трансплантата происходит у половины больных.

- Липопротеиновая гломерулопатия

Развитие тХПН из-за липопротеиновой гломерулопатии – исключительно редкий исход у детей. У взрослых риск посттрансплантационного рецидива

приближается к 100%, а риск потери трансплантата вследствие рецидива происходит у большинства пациентов. Ни специфическое лечение, ни профилактическая терапия не имеют значения, определенные результаты дает только липидснижающая терапия в сочетании с ингибиторами АПФ. В связи с этим родственная трансплантация не рекомендуется.

- Первичная гипероксалурия 1-го типа (PH-1)

PH-1 – аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное дефицитом печеночного пероксисомального аланина: глиоксилатной аминотрансферазы (AGT; кофактор: пиридоксальфосфат), которая катализирует превращение глиоксилата в глицин. Это приводит к избытку оксалата и массивной экскреции с мочой оксалата кальция. Мочекаменная болезнь приводит к прогрессированию ХБП, при этом нерастворимые оксалаты накапливаются в организме в основном в костной ткани и сосудах. Поскольку имеется метаболический дефект в печени, изолированная трансплантация почек не может его исправить, так что риск рецидива при отсутствии трансплантации печени составляет 90–100% (см. табл. 1). Сочетанная трансплантация печени и почек необходима большинству данных пациентов. Однако у больных с длительным периодом тХПН нормализация экскреции оксалата может поставить под угрозу почечный трансплантат, имитируя рецидив, несмотря на метаболическую коррекцию, связанную с сочетанной трансплантацией печени. Вот почему пациентам с PH-1 должна осуществиться трансплантация почки уже при ХБП IV ст. При длительном диализном лечении у некоторых пациентов хороший результат может быть получен при последовательной пересадке сначала печени, а затем почки для того, чтобы вывести оксалаты путем диализа до трансплантации почки [36]. У любого пациента диагноз должен быть подтвержден ДНК-анализом, прежде чем проводить любую процедуру пересадки органа. Действительно, некоторые пациенты могут иметь гипероксалурию без дефицита AGT, что ведет к диагностике PH-2, PH-3 или другого неизвестного типа PH, где стратегии трансплантации не были четко разграничены.

Рекуррентные заболевания с низким риском потери трансплантата

- IgA-нефропатия

У 25% пациентов с IgA-нефропатией развивается тХПН, и у 32–60% ожидается гистологически подтвержденный рецидив заболевания [1, 37]. Эти больные с рецидивами имеют клиническую картину персистирующей микрогематурии и протеинурии, и биопсия почечного трансплантата часто показывает мезангиопролиферативный гломеруло-

нефрит, а не просто образование мезангиальных депозитов IgA. Риск рецидива не коррелирует с состоянием донора, возрастом реципиента, его расой или полом; использование циклоспорина может ограничить риск рецидивов [37]. Более молодые взрослые пациенты кажутся наиболее предрасположенными к развитию рецидива, частота рецидивов у детей недостаточно документирована, хотя частота потери трансплантата от рекуррентного заболевания составляет 3–7% [1, 37]. У всех пациентов с рецидивирующей IgA-нефропатией протеинурия ассоциирована с прогрессирующей потерей функции трансплантата.

Частота рецидивов при нефропатии Шенлейна–Геноха у посттрансплантационных детей по протоколам биопсии достаточно велика (см. табл. 1). Существует повышенный риск рецидива заболевания в случае прогрессирования в тХПН и при использовании близкородственном донора, независимо от посттрансплантационной иммуносупрессивной терапии [1].

- Системная красная волчанка (СКВ)

Результаты трансплантации почек при СКВ достаточно успешны, так как нет значительного риска клинического рецидива (см. табл. 1). По некоторым наблюдениям имеются 30% гистологических отторжений и высокий риск тромботических осложнений (особенно у пациентов с антифосфолипидным синдромом). Такой общий благоприятный исход, вероятно, связан с адекватной иммуносупрессивной терапией, которая, в свою очередь, сдерживает прогрессирование СКВ [38]. Примерно у 3% детей с СКВ в Северной Америке развивается тХПН, в связи с чем выполняется трансплантация почек; выживаемость аллотрансплантата ничем не отличается от неволчаночных заболеваний почек, но выживаемость пациентов хуже.

- ANCA-ассоциированные васкулиты

Рецидив идиопатического олигоиммунного ANCA p-ассоциированного некротизирующего гломерулонефрита после почечной трансплантации встречается редко, благодаря адекватной иммуносупрессии, так что, в целом, результаты хорошие. В некоторых наблюдениях отмечается успешное сочетание циклофосфамида, кортикостероидов, а иногда и плазмафереза [39].

Гранулематоз Вегенера является очень редкой причиной потери трансплантата у детей. Опыт показал, что у взрослых при трансплантации почек риск потери трансплантата вследствие рецидива низкий, что сопоставимо с исходом при недиабетических первичных заболеваниях почек.

- Метилмалоновая ацидемия (ММА)

Трансплантация почек показала приемлемые результаты у небольшого числа пациентов с тХПН вследствие ММА. Тем не менее, системная ММА сохраняется после пересадки почки. Несмотря на диету с ограничением белка, системная продукция ММА сохраняется и после трансплантации почки, хотя концентрация ММА в плазме остается на более низком уровне, чем до трансплантации в соответствии с посттрансплантационной СКФ, но все же во много раз превышает концентрацию у здоровых людей.

Рекуррентные заболевания с долгосрочным риском потери трансплантата

Инсулин-зависимый сахарный диабет, серповидно-клеточная анемия, эндемическая / Балканская нефропатии

Некоторые заболевания почек могут привести к тХПН в позднем детском или раннем взрослом возрасте с высоким риском развития рецидива, до тех пор, пока сохраняется активность первичного заболевания. Такое развитие рекуррентного заболевания – отсроченное явление и всегда происходит в зрелом возрасте, спустя много лет после первой трансплантации почек.

Дефицит аденин-фосфорибозил-трансферазы

Очень немногие пациенты с дефицитом аденин-фосфорибозил-трансферазы и 2,8-дигидроксиаденин тубулоинтерстициальным поражением имеют клиническую картину тХПН «неизвестного происхождения» без предшествующей мочекаменной болезни. Некоторым из них осуществляют трансплантацию в более зрелом возрасте с риском посттрансплантационных рецидивов камнеобразования. Как только диагноз наконец установлен, необходимо проводить лечение аллопуринолом в сочетании с диетой с ограничением пуринов и гидратацией.

Рецидив / появление специфических особенностей основного заболевания

Большое количество наследственных заболеваний почек могут привести к тХПН и, следовательно, к необходимости трансплантации почек. В связи с особенностями их патогенеза, риска рецидива отсутствует, за исключением некоторых пациентов, у которых функция трансплантата может быть поставлена под угрозу образованием специфических аутоантител.

Генетические формы НС

- Протеинурия

В связи с конституциональными гломерулярными нарушениями нет риска рецидива основного заболевания при наследственном НС после трансплантации «новой почки». Это продемонстрировано у большинства пациентов с доминантным ФСГС и у пациентов с синдромным

НС (WT1-ассоциированный НС, болезнь Schimke, синдром Пирсона, синдром Galloway, болезнь Шарко–Мари–Тута). Однако некоторые пациенты с генетическим НС имеют протеинурию после трансплантации при отсутствии специфических проявлений основного заболевания, что может быть вызвано поражением клубочков антителами, с последующим повышением их проницаемости и протеинурии. Данное осложнение обнаружено у пациентов с финским типом НС (антинефриновые антитела у Maj/Maj гомозиготных пациентов) и рецессивным ФСГС (антиподоциновые антитела).

• Нефробластома

Пациенты с WT1-мутациями имеют повышенный риск развития рака в остаточной ткани, следовательно, органы-мишени должны быть удалены до Тх, т.е. рекомендуется двусторонняя нефрэктомия при Denys–Drash-синдроме и двусторонняя гонадэктомия при синдроме Frasier. В случае опухоли до трансплантации рекомендуется 1–2-летний промежуток времени между последним специфическим курсом лечения и трансплантацией.

Гломерулонефрит, связанный с образованием антител к базальной мембране клубочков (БМК)

Анти-БМК-антитела иногда обнаруживаются у пациентов с синдромом Альпорта после почечной аллотрансплантации. Необходимо отметить связь между высокими титрами анти-БМК-антител и сосудистым отторжением, следовательно необходима диагностика анти-БМК-антител при отторжении сосудов у больных с синдромом Альпорта.

Синдром Гудпасчера является редкой причиной ХПН у детей. Сообщалось о потере трансплантата от рекуррентного заболевания у взрослых, но рецидив анти-БМК-нефрита практически нигде не зафиксирован. Однако у некоторых пациентов с рекуррентным фульминантным анти-БМК-нефритом (с антителами к базальной мембране) снова обнаруживаются циркулирующие анти-БМК-антитела во время рецидива.

Вовлечение трансплантата как следствие аномалий нижних мочевых путей

Нормальный мочевой пузырь действует как резервуар мочи достаточного объема, низкого давления, который непрерывен, стерил и опустошается свободно и полностью. Когда данные условия не соблюдены, восходящая инфекция может достигнуть почек и рецидивировать после пересадки почки. Необходимо определять аномалии мочевого пузыря уродинамически до трансплантации.

В большинстве исследований как у взрослых, так и у детей, пациенты с патологией мочевого пузыря (клапаны задней уретры) или нарушением

мочеиспускания имеют худшую функцию трансплантата по сравнению с больными с первичными заболеваниями почек, однако выживаемость трансплантата в этих группах не имеет значительных различий. Дисфункция трансплантата иногда может быть связана как с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей, так и ненормальной динамикой давления в мочевом пузыре, поэтому рекомендуются ограниченные хирургические вмешательства до трансплантации и антибиотикопрофилактика после.

Отличия от рецидива

Поражения de novo могут возникнуть и имитировать рецидив заболевания, например, ФСГС, мембранозный гломерулонефрит, тромботические микроангиопатии, IgA-нефропатию и даже диабетическую нефропатию [1, 6]. Тем не менее, эти поражения возникают независимо от основного заболевания и могут быть диагностированы.

При некоторых редких наследственных заболеваниях можно обнаружить изолированные специфические отложения, например, кристаллы цистина в интерстициальной ткани у пациентов с нефропатическим цистинозом или GL3 у пациентов с болезнью Фабри. Хотя и нет риска рецидива основного заболевания в трансплантате, трансплантация почки не может скорректировать метаболический дефект в других органах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рекуррентные заболевания являются в настоящее время одним из наиболее сложных вопросов в педиатрической трансплантации почки. Тем не менее, потеря трансплантата и заболеваемость пациентов снизятся при более тщательном учете особенностей патогенеза основного заболевания, более точной оценке риска и усовершенствовании индивидуальной стратегии лечения. Необходимо проводить анализ ДНК, а соответствующий материал сохранять для исследований и оставлять его доступным при посттрансплантационном рецидиве. При необходимости надо использовать специфические трансплантационные стратегии, проводить более тщательный отбор доноров, выполнять сочетанную трансплантацию печени и почек, плазмаферез, использовать специфические протоколы иммуносупрессии, специфические моноклональные антитела и т.п. Это позволит снизить число пациентов, исключенных из листа ожидания трансплантации почки только из-за большой вероятности рекуррентного заболевания и повторных потерь трансплантата. В ближайшем будущем проблема рекуррентных заболеваний после трансплантации

почки может решаться более успешно из-за новых подходов к альтернативе трансплантации органов, например, биотерапии, клеточной терапии, генной терапии, применении молекул-шаперонов и др. Использование международных реестров и баз данных сыграет огромную роль в любом проекте, в том числе в интервенционных исследованиях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Cochat P, Fargue S, Mestrallet G, et al. Disease recurrence in paediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2097-2108
2. Dall'Amico R, Ghiggeri G, Carraro M, et al. Prediction and treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after transplantation in children. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1048-1055
3. Hickson LJ, Gera M, Amer H, et al. Kidney transplantation for primary focal segmental glomerulosclerosis: outcomes and response to therapy for recurrence. *Transplantation* 2009; 87: 1232-1239
4. Kavanagh D, Richards A, Goodship T, Jalanko H. Transplantation in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36: 653-659
5. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Hemolytic uremic syndrome recurrence after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2008; 12: 619-629
6. Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10: 1517-1523
7. Samuel JP, Bell CS, Molony DA, et al. Long-term outcome of renal transplantation patients with Henoch-Schönlein purpura. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2034-2040
8. Vinai M, Waber P, Seikaly MG. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in renal allograft: An in-depth review. *Pediatr Transplant* 2010; 14: 314-325
9. Fine RN. Recurrence of nephrotic syndrome/focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 496-502
10. Van Stralen KJ, Verrina E, Belingheri M, et al. Graft loss among kidney diseases with a high risk of post-transplant disease recurrence: the size of the problem in pediatric transplantation. *Nephrol Dial Transplant* (accepted)
11. Baum M, Ho M, Stablein D, et al. Outcome of renal transplantation in adolescents with focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Transplant* 2002; 6: 488-492
12. Saleem MA. The phenomenon of focal segmental glomerulosclerosis post-transplantation – a one-hit wonder? *Pediatr Nephrol* 2012 (Epub)
13. Shankland SJ, Pollak MR. A suPAR circulating factor causes kidney disease. *Nature Med* 2011; 17: 926-927
14. Wei C, El Hindi S, Li J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nature Med* 2011; 17: 952-961
15. Becker-Cohen R, Bruschi M, Rinat C, et al. Recurrent nephrotic syndrome in homozygous truncating *NPHS2* mutation is not due to anti-podocin antibodies. *Am J Transplant* 2007; 7: 256-260
16. Mahesh S, Del Rio M, Feuerstein D, et al. Demographics and response to therapeutic plasma exchange in pediatric renal transplantation for focal glomerulosclerosis: a single center experience. *Pediatr Transplantation* 2008; 12: 682-688
17. Apeland T, Hartmann A. Rituximab therapy in early recurrent focal segmental sclerosis after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2091-2094
18. Grenda R, Jarmuzek W, Piatosa B, Rubik J. Long-term effect of rituximab in maintaining remission of recurrent and plasmapheresis-dependent nephrotic syndrome post-renal transplantation – Case report. *Pediatr Transplantation* 2011; 15: e121-125
19. Hristea D, Hadaya K, Marangon N, et al. Successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation by plasmapheresis and rituximab. *Transplant Int* 2007; 20: 102-105
20. Meyer TN, Thaïs F, Stahl RAK. Immunoabsorption with rituximab therapy in a second living-related kidney transplant patient with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant Int* 2007; 20: 1066-1071
21. Okamoto M, Koshino K, Sakai K, et al. A case of recurrent focal segmental glomerulosclerosis involving massive proteinuria (> 50 g/day) immediately after renal transplantation. *Clin Transplant* 2011; 25: 53-58
22. Bayrakci US, Baskin E, Sakalli H, et al. Rituximab for post-transplant recurrences of FSGS. *Pediatr Transplant* 2009; 13: 240-243
23. Stewart ZA, Shetty R, Nair R, et al. Case report: successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis with a novel rituximab regimen. *Transplant Proc* 2011; 43: 3994-3996
24. Cochat P, Ranchin B. Is there a need for a multicenter study to determine the optimal approach to recurrent nephrotic syndrome following renal transplantation? *Pediatr Transplantation* 2001; 5: 394-397
25. Couloures K, Pepkowitz SH, Goldfinger D, et al. Preventing recurrence of focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation: a case report. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 962-965
26. Gonzalez E, Ettenger R, Rianthavorn P, et al. Preemptive plasmapheresis and recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplantation* 2011; 15: 495-501
27. Fremeaux-Bacchi V. Treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in the era of eculizumab. *Clin Kidney J* 2012; 5: 4-6
28. Kwon T, Dragon-Durey MA, Macher MA, et al. Successful pre-transplant management of a patient with anti-factor H autoantibodies-associated haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2088-2090
29. Zimmerhackl LB, Besbas N, Jungraithmayr T, et al. Epidemiology, clinical presentation, and pathophysiology of atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 113-120
30. Hirt-Minkowski P, Schaub S, Mayr M, et al. Haemolytic uremic syndrome caused by factor H mutation: is single kidney transplantation under intensive plasmapheresis an option? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3548-3551
31. Durán CE, Blasco M, Maduell F, Campistol JM. Rescue therapy with eculizumab in a transplant recipient with atypical hemolytic-uremic syndrome. *Clin Kidney J* 2012; 5: 28-30
32. Nester C, Stewart Z, Myers D, et al. Pre-emptive eculizumab and plasmapheresis in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1488-1494
33. Weitz M, Amon O, Bassler D, et al. Prophylactic eculizumab prior to kidney transplantation for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1325-1329
34. Al-Akash SI, Stephen Almond P, Savell Jr VH, et al. Eculizumab induces long-term remission in recurrent post-transplant HUS with C3 gene mutation. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 613-619
35. Châtelet V, Lobbedez T, Fremeaux-Bacchi V, et al. Eculizumab: safety and efficacy after 17 months of treatment in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome: case report. *Transplant Proc* 2010; 42: 4353-4355
36. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, et al. Primary hyperoxaluria type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1729-1736
37. Ortiz F, Gelpi R, Koskinen P, et al. IgA nephropathy recurs early in the graft when assessed by protocol biopsy. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2553-2558
38. Moroni G, Tandardini F, Gallali B, et al. The long-term prognosis of renal transplantation in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 903-911
39. Elmedehem A, Adu D, Savage COS. Relapse rate and outcome of ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1001-1004

Поступила в редакцию 17.04.2013 г.

Принята в печать 05.06.2013 г.