

**РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРЕСАДКИ ТРУПНОЙ ПОЧКИ
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМАХ ИММУНОДЕПРЕССИИ**

*А.В.Ватезин, С.А.Пасов, Е.О.Щербакова, И.А.Иванов,
П.В.Астахов, С.Ю.Гулимова, О.Ю.Шкурин*
МОНИКИ

Результаты трансплантации донорской почки больным с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) до настоящего времени нельзя считать удовлетворительными. По данным различных центров, годовая выживаемость почечных трансплантатов составляет от 50 до 70%. Остаётся высокой летальность больных от различных осложнений в посттрансплантационном периоде [1, 3, 7]. Несмотря на некоторые нововведения, направленные на улучшение результатов трансплантации (трансфузии крови до операции, DR-типирование, тотальное облучение лимфоцитов, дренаж грудного лимфотического протока), желаемого результата нигде не было достигнуто [2, 5, 8].

Наиболее сложным и малоизученным разделом в трансплантации является иммунодепрессия у больных после пересадки почки. В период традиционной иммунодепрессии (преднизолон+азатиоприн) большинство трансплантационных центров отмечают высокий уровень кризов отторжения, большую вероятность осложнений, связанных с высокими дозами стероидов [2, 6, 9]. С появлением нового иммуносупрессивного препарата циклоспорина А (CyA), разработанного и внедрённого фирмой "Сандоз", началась новая эра в трансплантологии. Многие центры сообщают о резком улучшении результатов трансплантации на 15-20 % [5, 10, 12]. Однако эти сведения не однозначны. Хотя CyA и не является идеальным иммунодепрессантом вследствие его нефротоксического эффекта, однако его использование позволило расширить показания к пересадке почки, особенно у больных иммунологически высокого риска (с предсуществующими антителами, ретрансплантация).

Механизм иммуносупрессивного действия CyA многообразен и до сих пор полностью не изучен. Полагают, что препарат связывается с циклофилином и концентрируется в цитоплазме Т-лимфоцитов, после чего проникает в ядро клеток, где подавляет транскрипцию РНК, кодирующей лимфокины. Воздействуя на ранние стадии активации Т-клеток и препятствуя выработке гуморальных медиаторов, CyA приводит к угнетению продукции Т-киллеров, в результате чего происходит активация Т-супрессоров. Кроме этого, происходит блокада индукции главного комплекса гистосовместимости, зависящего от Т-лимфоцитов [11]. Благодаря этому качеству, CyA оказался иммуносупрессором, обеспечивающим успех при проведении аллотрансплантации не только почки, но также и сердца, костного мозга, поджелудочной железы, печени. Достоинством данного иммунодепрессанта является возможность его мониторингирования, однако оптимальные дозировки его использования, препятствующие развитию криза отторжения и токсическому действию данного препарата, до сих пор неизвестны.

IV. ЛЕЧЕНИЕ

В отделении хронического гемодиализа и пересадки почки МОНИКИ СуА используется у больных после пересадки трупной почки с августа 1986 г. В данной работе обобщён опыт по применению СуА в различных схемах иммунодепрессии по профилактике его осложнений.

Анализированы 822 аллотрансплантации трупной почки в период с января 1986 по декабрь 1994 г. Из данного количества операций 637 выполнено в первый раз, 149 – повторно, из них у 12 больных пересадка трупной почки выполнена трижды, у двоих – четырежды.

Большинство реципиентов составили мужчины – 527 (64,1%); преимущественный возраст больных – от 18 до 45 лет (83,4%). Основным заболеванием, которое привело к развитию хронической почечной недостаточности, был хронический гломерулонефрит – 660 (80,2%). У 101 больного диагностирован хронический пиелонефрит (12,2%). У 18 больных основным заболеванием был поликистоз почек (2,1%), в связи с чем заблаговременно, до трансплантации, была выполнена билатеральная нефрэктомия.

Все больные до трансплантации получали лечение программным гемодиализом; при показаниях проводились сеансы гемосорбции, плазмафереза, гемофильтрации, симптоматическая терапия.

В основном больным произведена аллотрансплантация почек, изъятых от доноров, которым был установлен диагноз биологической смерти. Среднее время тепловой ишемии составило $11,9 \pm 1,5$ мин. Среднее время консервации почек было $21,2 \pm 1,0$ ч. Для консервации почек применялся перфузионный метод в стандартном растворе "Евроколинз" при температуре 4-6°C. При наличии трупной почки выбор реципиента осуществлялся с учётом его иммунологического состояния и степени тканевой совместимости между донором и реципиентом. Соблюдалась обязательная совместимость по группе крови системы АВ0. Аллотрансплантация производилась при отрицательной перекрёстной пробе и совместимости по лейкоцитарным антигенам системы HLA-A, B, Dr. Средний титр предсуществующих лимфоцитотоксических антител реципиентов равнялся $27,9 \pm 1,3\%$.

Операция по пересадке почки выполнялась по общепринятой методике забрюшинно в правую или левую подвздошные области. Во время операции, при необходимости и в раннем послеоперационном периоде, больному производилась толстоигольная биопсия для определения функционального состояния пересаженного органа. Сроки наблюдения за больными после трансплантации составили от 1 суток до 9 лет.

После операции больные получали анальгетики, антибиотики, сердечно-сосудистые препараты, диуретики, противовирусные препараты. Проводилась также заместительная инфузионная терапия, переливание крови и кровезаменителей по показаниям.

В зависимости от схемы иммунодепрессивной терапии больные были разделены на пять групп:

- больные 1-й группы (n=71) получали преднизолон (Pr) 1,5 мг на 1 кг веса + азатиоприн (Aza) 3-5 мг на 1 кг;
- больные 2-й группы (n=37) – СуА 17 мг/кг + Pr 1 мг/кг;

IV. ЛЕЧЕНИЕ

- больные 3-й группы (n=342) – СуА 10-12 мг/кг + Pr 30 мг;
- больные 4-й группы (n=261) – СуА 6 мг/кг + Pr 30 мг + Aza 50-100 мг;
- больные 5-й группы (n=111) – СуА 3 мг/кг + Pr 30 мг + Aza 50-100 мг + низорал 50 мг + антитимоцитарный глобулин (АТГ) 4-8 мг на 1 кг веса.

Данные схемы иммунодепрессии назначались в раннем послеоперационном периоде на этапе индукции, а в последующем дозы препаратов изменялись согласно концентрации СуА в крови и лейкоцитозу.

В послеоперационном периоде, кроме общеклинических наблюдений, проводились биохимические, иммунологические и физикальные методы исследования трансплантата. Ежедневно измеряли температуру тела, диурез, артериальное давление, контролировали содержание в крови эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, концентрации мочевины, креатинина, электролитов, исследовали клубочковую фильтрацию; кровь, слюну и мочу на включения цитомегаловируса.

Концентрацию СуА в крови определяли моноклональным радиоиммунным методом с набором реактивов фирмы "Сандоз" дважды в неделю в стационаре и один раз в 2 недели – амбулаторно. Через 5 месяцев после операции концентрация СуА определялась один раз в месяц.

Общие результаты лечения были следующими. Выживаемость трансплантатов в течение 1 года составила по вариантам иммуносупрессии – в пяти группах – соответственно 55; 72,9; 81; 80,5; 81,1%; годовая выживаемость реципиентов – 71,8; 86,5; 82,7; 95; 98,2%. Совершенствование иммуносупрессии повысило выживаемость трансплантата на 30%, а реципиентов – на 20%. Особенно улучшились результаты трансплантации с переходом к 3–4-компонентной схеме иммунодепрессии, с использованием низорала.

Подобно другим исследователям, нас волновал генез ранних дисфункций трансплантата – соотношение ишемических и иммунных влияний и нефротоксическое действие СуА. Число больных с немедленно функционирующим трансплантатом составило по группам соответственно 42,3; 43,2; 40; 39,4; 56,7%, с отсроченной функцией трансплантата – 38; 29,7; 49,7; 45,2; 33,3%, с нефункционирующим трансплантатом – 19,7; 27; 16,6; 16,1; 10,1%. Длительность олигоанурии была почти постоянной во всех группах: 13-15 дней. При переходе от традиционной иммуносупрессии к СуА несколько снизился процент больных с первичной ранней функцией трансплантата и существенно сократился процент с нефункционирующим трансплантатом.

Даже при назначении больших и средних доз СуА к моменту выписки функция трансплантата была снижена только в группе больных с развитием криза отторжения на фоне острого тубулярного некроза, хотя уровень препарата в крови был значительно выше терапевтических концентраций (табл.1).

Таблица 1

Функция ренального трансплантата при разных дозах СуА

Больные	Средний уровень креатинина крови к моменту выписки			
	СуА 17мг/кг	СуА 12мг/кг	СуА 6мг/кг	СуА 3мг/кг
С немедленной функцией трансплантата, без криза отторжения	0,12+0,002	0,13+0,002	0,11+0,002	0,1+0,001
С острым тубулярным некрозом	0,13+0,003	0,13+0,002	0,12+0,002	0,12+0,002
С кризом отторжения	0,12+0,05	0,14+0,001	0,13+0,003	0,13+0,003
С сочетанием криза отторжения и острого тубулярного некроза	0,22+0,08	0,17+0,003	0,16+0,003	0,17+0,003

На фоне лечения СуА кризы наблюдались у 13-19% больных. Значительно изменилась их клиническая картина. Криз отторжения развивался к концу месяца после операции и протекал субклинически, проявляясь протеинурией, гипертензией, ухудшением функции. Диагноз ставился на основании клинических данных, УЗИ, биопсии трансплантата. Лечение больных с кризом отторжения начинали с пульса метилпреднизолона, при отсутствии эффекта назначали АТГ. Применение АТГ позволило получить положительные результаты у 56% больных, рефрактерных к метилпреднизолону.

Мы проследили динамику разрывов трансплантата при использовании различных схем иммунодепрессии в раннем послеоперационном периоде:

У больных 1-й группы	9 (12,6%)
У больных 2-й группы	4 (10,8%)
У больных 3-й группы	25 (7,3%)
У больных 4-й группы	22 (8,4%)
У больных 5-й группы	9 (8,1%)

Разрывы трансплантата наблюдались в период от 2 до 14 суток после трансплантации трупной почки. Отмечено, что при использовании иммуносупрессии с СуА количество эпизодов разрыва трансплантата снижается почти вдвое.

Осуществление терапевтического контроля за применением СуА является одним из важных преимуществ этого препарата по сравнению с другими иммуносупрессорами. Определение уровня содержания СуА в цельной крови или плазме с помощью радиоиммунологического анализа позволило создать тот диапазон концентраций препарата, при котором достигается адекватное иммуноподавление и сводится к минимуму нефротоксическое действие СуА (табл. 2).

Таблица 2

Границы норм концентраций СуА в крови при различных схемах иммунодепрессии

Схема иммунодепрессии	Границы "терапевтического" окна концентрации СуА, нг/мл	Максимальная концентрация СуА, нг/мл	Минимальная концентрация СуА, нг/мл
СуА (17мг/кг) +Pr	500±800	1200±11	410±10
СуА (12мг/кг) +Pr	300±500	815± 7	188 ±3
СуА (6мг/кг) +Pr+Aza	150±200	443±9	91± 5
СуА (3мг/кг) +Pr+Aza+низорал	90±150	194±10	56±3

Наименьший разброс границ концентрации СуА получился при использовании СуА с кетокеназолом (низоралом). Известно, что препараты из группы кетокеназола подавляют систему цитохрома Р-450, ответственную за метаболизм СуА в печени. Проведено исследование влияния низорала на обмен СуА, функцию печени и почечного трансплантата в течение года.

Даже при минимальной дозе СуА, которая составила 1,5 мг на 1 кг веса больной, концентрация СуА находилась в пределах "терапевтического" окна, а неспецифические антитела (метаболиты) были пропорционально выше, что свидетельствует о достаточной иммунодепрессии. Границы уровня метаболитов не превышали пределов токсичности (рис.1).

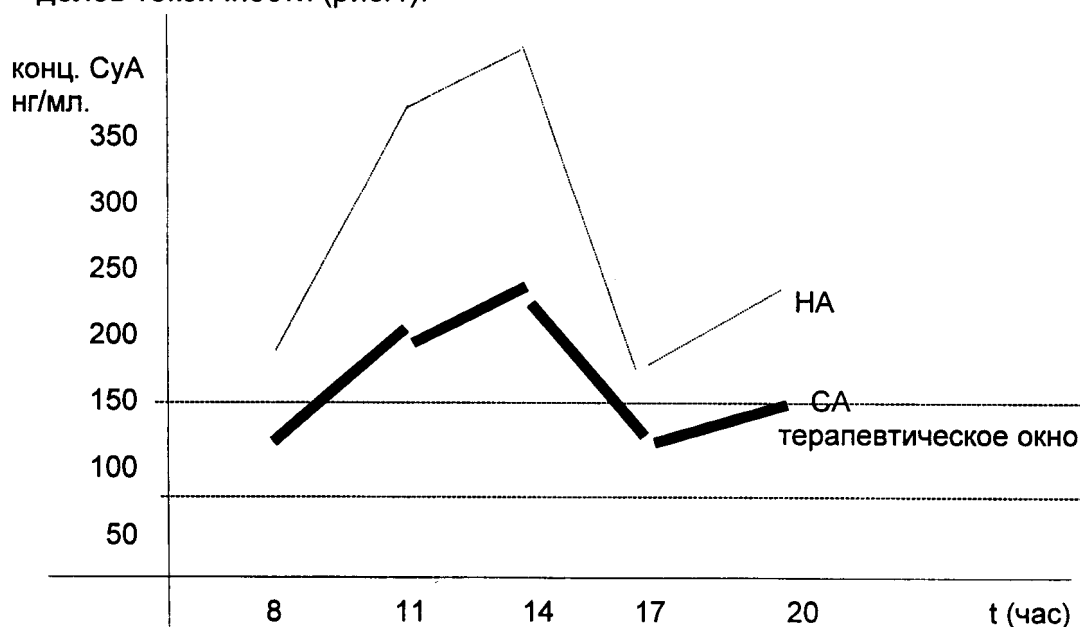


Рис.1. Фармакокинетика СуА на фоне низорала в течение суток. Больная Б.: АТПП 15.08.94г. ; СуА - 80 мг/сут., низорал-50 мг/сут. Pr=0,18 ммоль/л от 17.09.94г. НА – неспецифические антитела; СА – специфические антитела.

IV. ЛЕЧЕНИЕ

Проведено сравнение уровня концентрации СуА при 3-компонентной схеме иммунодепрессии с низоралом и без него в течение 1 года. У больного без низорала концентрация СуА была нестабильной, выходила за пределы терапевтического окна, трудно корректировалась, что могло привести к развитию криза отторжения или проявляться нефротоксичностью при передозировке СуА. У больной, получавшей низорал, отмечена стабильная концентрация СуА в крови в течение года. Функция трансплантата оставалась стабильной (рис.2). Следует отметить, что мониторингирование у больных, получающих СуА с низоралом в поздние сроки после операции, осуществлять легче, чем у больных, получающих только СуА.



Рис.2. Соотношение стабильности концентрации СуА при применении низорала и без него.

Чтобы проверить безопасность длительного использования низорала у больных после пересадки почки, мы исследовали уровень билирубина и печёночных ферментов при этих двух схемах иммунодепрессии (табл. 3). Оказалось, что при использовании схемы иммунодепрессии с низоралом уровень билирубина и печёночных ферментов несколько выше, чем при иммунодепрессии без низорала, однако не превышает границ нормы. Годичное наблюдение над реципиентами почечных трансплантатов, получавших низорал, показывает, что использование этого препарата при хорошем контроле за концентрацией СуА в крови в раннем послеоперационном периоде не ведёт к ухудшению функции почки и печени и безопасно для больного. Потребность в СуА уменьшается в 4-6 раз, что значительно удешевляет лечение больных после трансплантации трупной почки.

Таблица 3

Уровни билирубина и печёночных ферментов у больных с низоралом и без него

Печёночные ферменты	СуА без низорала, мкмоль/л	СуА с низоралом, мкмоль/л
Билирубин	$10 \pm 0,2$	$13,2 \pm 0,3$
АЛТ	$22,1 \pm 0,1$	$32,4 \pm 0,2$
АСТ	$24,3 \pm 0,2$	$31,2 \pm 0,1$

Учитывая нефро- и гепатотоксичность СуА, был произведен переход от применения этого препарата к традиционной схеме иммунодепрессии в период от 2 до 30 месяцев после операции (табл. 4). Конверсия произведена у 83 больных: 12 пациентов были переведены по вынужденным причинам, 71 – со стабильной функцией трансплантата. У 4 больных во второй и у 15 больных в третьей группе отмечено развитие криза отторжения. У 2 пациентов во второй и у 6 реципиентов в третьей группах трансплантаты были удалены в связи с необратимостью процесса. У 26% больных отмечено умеренное улучшение функции трансплантата.

Таблица 4

Переход от СуА к традиционной схеме иммунодепрессии

Группа	Больные	Число больных	Количество кризов отторжения	Удалено трансплантатов в течение 1 года
Первая	С аллергией на СуА	4	1(25%)	-
Вторая	СуА вызывает тяжёлые осложнения	8	4(50%)	2(25%)
Третья	Со стабильной функцией трансплантата	71	15(21,1%)	6(8,4%)

Переход от СуА к азатиоприну и преднизолону является возможным у небольшой части больных, что представляет собой определённый подход к ликвидации СуА-нефротоксичности. С другой стороны, эпизоды отторжения, возникающие при замене СуА бывают более тяжёлыми, что не может не отражаться на отдалённых результатах. Более того, переход на обычную терапию включает в себе временное увеличение дозы стероидов со всеми известными побочными осложнениями такой терапии. Помня об этом, следует иметь в виду, что отказ от СуА и переход на азатиоприн и преднизолон должен быть по возможности ограничен, и производиться он должен лишь у больных с такими проблемами, как непереносимость СуА, персистирующая нефротоксичность СуА, подтверждённая морфологически.

На фоне лечения СуА меняется частота и характер инфекционных осложнений. При использовании 3-4-компонентной схемы иммунодепрессии отмечено снижение частоты развития легочной инфекции, которая составила 5,7%. Изменился и характер этого осложнения, проявившийся субклиническим течением, легко поддающимся антибактериальной терапии. Смертельных исходов в данной группе

мы не наблюдали. Развитие этого осложнения отмечено, как правило, у больных, которым для купирования криза отторжения применяли анти timoцитарный глобулин.

Определённой закономерности развития мочевой инфекции при различных схемах иммунодепрессии нами не найдено, причины учащения пиелонефрита при лечении СуА неясны.

Подразумевая под понятием "раневая инфекция" все случаи вторичного заживления ран, мы определили её соотношение в зависимости от получаемой иммунодепрессивной терапии. В период использования нами традиционной иммуносупрессии процент раневых осложнений был неоспоримо высок и составил 29,5%. Добавив к иммуносупрессии СуА и тем самым снизив дозу преднизолона, мы отметили, что процентное соотношение раневой инфекции значительно снизилось и составило во 2, 3, 4 и 5 группах соответственно по 5,4; 7,3; 2,2; 2,7%. Благодаря снижению дозы СуА вероятность возникновения раневой инфекции значительно уменьшилась.

Сепсис является довольно редким, но грозным осложнением. Диагноз сепсиса устанавливался нами на основании посева крови без антибактериального воздействия, клинических данных. В период использования традиционной иммуносупрессии отмечено 6 случаев сепсиса (8,4%). Модулируя иммунодеессию, мы добились во 2-й и 3-й группах значительного снижения этого осложнения (2,7% и 1,4% соответственно), а в 4-й и 5-й – вовсе не наблюдали случаев сепсиса. Благодаря использованию СуА результаты трансплантации улучшились на 30%. Однако СуА обладает рядом побочных эффектов. Наиболее частым и трудно дифференцируемым является СуА-нефротоксичность. Основными клинико-лабораторными изменениями, встречающимися при передозировке СуА, являются: снижение диуреза, повышение АД, гипертермия, ухудшение общего состояния, повышение азотемии, сывороточного билирубина, трансаминаз, гиперкалиемия.

Наиболее достоверным подтверждением нефротоксичности является морфологическое исследование ткани почки. Нами проведено 37 биопсий с клиникой СуА-нефротоксичности. В 13 случаях выявлена циклоспориновая нефротоксичность, которая морфологически проявлялась повреждением тубулярного аппарата, интерстициальным фиброзом. Нефротоксичность СуА проявлялась также развитием артериопатий трансплантата: при этом поражались как мелкие, так и крупные сосуды. В двух случаях выявлен первично нефункционирующий орган, в остальных – признаки криза отторжения. Основное число больных с нефротоксичностью отмечено во 2-й и 3-й группах при использовании больших доз СуА. В 5-й группе нефротоксичность была крайне редкой благодаря низкому уровню и стабильности концентрации СуА. При проявлении нефротоксичности препарат отменялся на 2 дня, а затем назначалась сниженная доза СуА и учащался контроль за концентрацией СуА в крови. Если функция трансплантата продолжала ухудшаться, СуА отменяли.

Активизация цитомегаловируса и герпеса является одним из проявлений передозировки СуА. Частота вирусных осложнений значительно снижалась после снижения дозы СуА. Как правило, у всех

больных имелась лихорадка, у 9 больных присоединились поражения органов, в 6 случаях наблюдалась пневмония, в одном – гепатит.

Погибло 3 больных с пневмонией на фоне дыхательной и 1 с гепатитом на фоне печёночной недостаточности. В комплекс лечения подобных больных включались: снижение дозы СуА или его отмена, внутривенный иммуноглобулин, противовирусные препараты (зовиракс, ацикловир, задитен, ганцикловир).

К числу других побочных эффектов СуА можно отнести гипертрихоз, тремор, гипертонию, подъём уровня щелочной фосфатазы и креатинина. После снижения дозы СуА эти осложнения проходили без медикаментозной коррекции.

Следует отметить, что апробация различных схем применения СуА не позволила нам найти идеальную. Тем не менее, на наш взгляд, оптимальной схемой иммунодепрессии на данном этапе является 3–4-компонентная схема иммунодепрессии с использованием низорала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белорусов О.С. // Клин. мед. – 1992. – №3. – С. 5-8.
2. Мойсюк Я.Г., Тарабарко Н.В., Долбин А.Г. и др. // Клин. хир. – 1992. – № 1. – С. 15-19.
3. Розенталь Р.Л., Ильинский И.М., Бицанс Я.Б. // Тер. арх. – 1990. – №6. – С. 92-95.
4. Сочнев А.М., Розенталь Р.Л. Иммунологические исследования в клинике трансплантации почек. – Рига, 1984.
5. Шумаков В.И., Петрова Г.Н., Мойсюк Я.Г. и др. // Трансплантол. и искусств. органы. – 1995. – №1. – С. 25-28.
6. Bonser R.S., Crowson M.C., McGlonigle R. // Transplant. Proc. – 1991. – V.17. – P. 2673-2674.
7. Borel J.F. // Elsevier Biomedical Press. – 1992. – P. 5-17.
8. Calne R.J. // Lancet. – 1990. – V.320. – P. 490-491.
9. Cahan B.D. // Transplant. Proc. – 1994. – V.21. (Suppl. 1). – P. 63-69.
10. Solez K., McGraw D.J., Beschoner W.E. // Transplant. Proc. – 1994. – V.21. (Suppl. 1). – P. 463-469.
11. Thomson M.N., Jefries D.J. // J. Antimicrob. Chem. – 1992. – V.23 (Suppl. 3). – P. 61-70.
12. Zehnder C., Beveridge T., Nuesch E. // Transplant. Proc. – 1993. – V.20. (Suppl. 1). – P. 641-643.

МАГНИТОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Н.Ю.Гилинская
МОНИКИ

Магнитотерапия имеет давнюю и неординарную историю. Уже в глубокой древности люди отличали магнитный камень от других минералов. Руда, притягивающая железо, стала широко применяться в народной медицине как местное наружное средство и в качестве амулета. В разные века использовали лечебные свойства магнита: Гален (III в.), Марцелл (IV в.), Авиценна (XI в.), Парацельс (XVI в.).

В 1780 г. комиссия французского Королевского медицинского общества, проверив результаты применения магнитотерапии в Париже, представляет этот вид лечения без мистицизма древних. В 1784 г. в