

Влияние специфических (антиген-зависимых) и неспецифических (антиген-независимых) факторов на отдаленные результаты трансплантации почки у больных сахарным диабетом 1 типа

(Обзор литературы. Часть 2)

Е.Н. Шамаева¹, М.В. Шестакова¹, Н.А. Томилина²

¹ ГУ «Эндокринологический научный центр РАМН»;

² Научно-исследовательский институт трансплантологии и искусственных органов, Городская клиническая больница № 52, Московский городской нефрологический центр, г. Москва

Influence of specific (antigen-dependent) and non-specific (antigen-independent) factors on long-term results of kidney transplantation in type 1 diabetic patients

Review. Part 2

E.N. Shamaeva, M.V. Shestakova, N.A. Tomilina

Ключевые слова: артериальная гипертензия, протеинурия, дислипидемия, сахарный диабет 1 типа, трансплантация почки.

Трансплантация почки – это оптимальное лечение больных сахарным диабетом (СД) с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН). Многочисленные данные убедительно демонстрируют преимущество аллотрансплантации почки по сравнению с другими видами заместительной почечной терапии у больных СД 1 типа [1, 3, 11]. В то время как трех- и четырехлетняя выживаемость пациентов в наших наблюдениях равна 88,0 и 86,6% [11], соответствующие показатели для этой же категории больных на гемодиализе к 4 годам составляют 29%, на перитонеальном диализе к 3 годам – 43% [1, 3].

На первом месте причин поздней утраты пересаженной почки стоит смерть больных с функционирующим трансплантатом, на втором – хроническая трансплантационная нефропатия (ХТН) [4, 10, 14, 25, 26, 29, 43]. Возвратное заболевание – рецидив ДН у реципиентов с СД развивается в 100% случаев, но редко становится причиной потери трансплантата [6, 11]. ХТН имеет иммунную, или антиген-зависимую, и неиммунную, или антиген-независимую, природу (табл. 1).

Гипергликемия. Вероятно, гипергликемия действует как катализатор процессов прогрессирования дисфункции пересаженной почки. В экспериментальных моделях гипергликемия способна потенцировать любой из процессов развития ХПН: фибропролифе-

Таблица 1
Факторы риска развития ХТН

Аллоантиген-зависимые факторы	Аллоантиген-независимые факторы
Острые и поздние кризы отторжения	Гипергликемия
Тканевая несовместимость	Артериальная гипертензия
Пресенсибилизация	Протеинурия
Отсроченная функция трансплантата	Гиперлипидемия
Адекватность иммуносупрессии	Курение
	Гипергомоцистеинемия
	Инфекции
	Антропометрическое несоответствие донора и реципиента
	Пожилой донор

ративный эндартериит, тубулоинтерстициальный фиброз и гломерулосклероз [56].

У больных СД 1 типа отсутствие компенсации углеводного обмена приводит к развитию **возвратного заболевания почечного трансплантата – рецидива диабетической нефропатии (ДН)**. Возвратные заболевания трансплантата становятся важной причиной снижения длительности жизни пересаженной почки [30]. S. Hariharan et al. (1998) обследовали 1557 трансплантатов, пересаженных по по-

воду ХПН в исходе различных заболеваний почек. Возвратные заболевания найдены по результатам пункционной биопсии у 98 (6,3%) больных в среднем через 36 месяцев после пересадки почки. Самой частой причиной был гломерулонефрит (73 пациента), ДН найдена у 22 пациентов [31]. По данным T. Weinreich [58], возвратное заболевание встречается у 10–20% реципиентов почки и приводит к потере трансплантата в менее чем 5% случаев.

S. Nariharan et al. (1996) описали 14 пациентов с выявленной ДН трансплантата (двое из 14 пациентов были с посттрансплантационным СД), средний возраст больных 18,5 лет (8–41 год), длительность диабета до пересадки почки 15 лет (2–25 лет), все были реципиентами первой почки (6 от живого донора и 8 от трупного донора). Гистологический диагноз диабетического гломерулосклероза был поставлен в среднем через 97 месяцев после трансплантации (41–154 месяца). У 9 из 14 больных было выявлено диффузное утолщение базальной гломерулярной мембраны, у 2 – узелковый гломерулосклероз. Поражение артериол имело место во всех случаях. Потеря функции трансплантата в результате возвратной ДН наблюдалась у 7, в результате ДН и мембранозной нефропатии – у 1 пациента. Таким образом, развитие ДН трансплантата ассоциируется с высокой частотой потери функции трансплантата [32].

R. Osterby et al. (1991) сравнили морфологические изменения в почках у 16 больных СД 1 типа и 8 пациентов с нормальным углеводным обменом при пункционной биопсии через 2–3 года после трансплантации почки. Через 2 года толщина базальной мембраны достигла 55 ± 58 нм в группе СД 1 типа в сравнении с 2 ± 37 нм при нормогликемии, $p = 0,02$. Объем мезангиальной фракции увеличился соответственно в первой группе $+0,04 \pm 0,03$ в сравнении с $-0,01 \pm 0,04$, $p = 0,009$ [48]. Подобные данные получили M.W. Steffes et al. в группе 150 больных СД 1 типа [55].

J. Barboza et al. (1994) в проспективном контролируемом и рандомизированном исследовании определили влияние уровня гликемии у больных СД 1 типа с пересаженной почкой на морфологические изменения в пересаженной почке. В экспериментальной группе ($n = 48$) был достигнут идеальный гликемический контроль с помощью непрерывной инсулинотерапии или режима многократных инъекций инсулина в сутки ($HbA1c = 9,6 \pm 1,6$). Стандартная группа ($n = 48$) продолжала традиционный режим инсулинотерапии – 1–2 раза в сутки ($HbA1c = 11,7 \pm 1,3$, $p < 0,001$). Пациентам провели исходную пункционную биопсию трансплантата и повторили пункционную биопсию через 5 лет. В стандартной группе при сравнении с экспериментальной отмечались в 2 раза больший объем мезангиального матрикса клубочков ($p = 0,024$), гиалиноз артериол, более утолщенная гломерулярная базальная мембрана, объем общего мезангия [18].

H. Kim и J.S. Cheigh (2001, Нью-Йорк) обследовали 78 больных СД 1 типа с пересаженной почкой. Среди 16 пациентов, которым на 2–6-й год после пересадки была проведена пункционная биопсия трансплантата, у 6 выявили ДН. У одного пациента возвратная ДН была причиной прекращения функции трансплантата [40].

J.S. Najarian et al. (1989) наблюдали 100 больных СД 1 типа, проживших 10 лет с функционирующим трансплантатом, из 265 прооперированных. Возвратная ДН встречалась часто и стала причиной потери трансплантата у двух из ста пациентов [46].

V. Bhalla et al. (2003) обследовали 81 пациента с СД и посттрансплантационным СД, в том числе 58 больным проведена пункционная биопсия трансплантата через 18 и более месяцев после пересадки почки. В 23 случаях гистологически подтверждена ДН трансплантата (16 больных с возвратной ДН – 69,6%, 7 с ДН *de novo* – 30,4%). Время развития гистологических признаков разных видов ДН статистически не различалось: возвратной – 6,7 года, *de novo* – 5,9 года, $p = 0,66$ [20].

B. Brenner and Rector's The Kidney (2000) указывают, что ДН часто возникает в пересаженной почке и неизменно определяется гистологически. По данным пункционной биопсии, возвратная ДН рано или поздно поражает 100% трансплантатов. Как правило, первые гистологические проявления экспансии мезангия и утолщения базальной гломерулярной мембраны появляются со 2-го года после трансплантации. Гиалиноз афферентных и эфферентных артериол появляется к 4-му году. Редко удается увидеть типичный узелковый межкапиллярный гломерулосклероз (повреждения типа нефропатии Киммелстила–Уилсона) [22].

M.O. Salifu et al. (2004) описали исход возвратной ДН у трех реципиентов. До операции доноры не имели патологии углеводного обмена. Протеинурия развивалась в среднем через 8,3 (8–9) года после трансплантации и прогрессировала до нефротического уровня (3,7–4,8 г/сут) с гипоальбуминемией и азотемией. ДН подтверждена пункционной биопсией на 11,7 (10–14) года после трансплантации [54]. Варибельность в скорости и степени тяжести возвратной ДН определяется, по-видимому, генетическими особенностями пациента [23]. ДН будет выявляться в большей степени при увеличении выживаемости пациентов и трансплантатов.

В нашем исследовании [11] пункционная биопсия пересаженной почки была выполнена 34 (30%) из 113 больных СД 1 типа, прооперированных в период с 1995 по 2005 г. и наблюдавшихся в МГНЦ, для установления причины дисфункции пересаженной почки (диагностика патологии трансплантированной почки, по данным пункционной биопсии, выполнялась сотрудником МГНЦ А.В. Сухановым). При пункционной биопсии в срок 3 месяца после операции у 8 пациентов диагностирован острый криз отторжения, у 3 – токсическая нефропатия. При пункционной биопсии в срок от 3 месяцев до 2 лет после операции у 5 пациентов обнаружен острый криз отторжения, у 3 – токсическая нефропатия, у одного – хроническая трансплантационная нефропатия, у двух – хронический пиелонефрит, у одного – хронический гломерулонефрит. При пункционной биопсии в срок более 2 лет после операции у 7 пациентов диагностирована хроническая трансплантационная нефропатия, у двух – пограничные изменения, у двух пациентов на 8-й и 9-й годы после пересадки почки – возвратная диабетическая нефропатия.

Таким образом, при морфологическом исследовании установлено, что причинами снижения функции трансплантированной почки являются острые кризы отторжения (38%), хроническая трансплантационная нефропатия (24%), токсическая нефропатия (18%), возвратная диабетическая нефропатия (6%), хронический пиелонефрит (6%) и прочие (8%).

Артериальная гипертензия (АГ) наблюдается у 60–75% реципиентов почки [4, 7, 13], у больных СД с пересаженной почкой – в 60–80% случаев (табл. 2).

Целевым уровнем считается АД до 130/80 мм рт. ст. у пациентов с пересаженной почкой без протеинурии и до 120/75 мм рт. ст. у реципиентов с протеинурией (National Kidney Foundation Task Force).

АГ является одним из самых важных факторов риска гломерулосклероза пересаженной почки.

До введения в 1983 г. в практику ЦсА как основного иммуносупрессора АГ после пересадки почки наблюдалась менее чем у половины всех пациентов. С назначением ингибиторов кальциневрина АГ теперь встречается в 70–90% случаев. В механизме АГ, индуцируемой действием ЦсА, ключевое значение имеет ингибция кальциневрина, т. е. фосфатазы, катализирующей фосфорилирование ряда важнейших внутриклеточных субстанций. Показано, что ингибция кальциневрина в нейронах сопровождается повышенным высвобождением нейротрансмиттеров, следствием чего является активация симпатической нервной системы. Ингибция кальциневрина в почках способствует задержке ими натрия и воды, а в эндотелии и гладкой мускулатуре сосудов – вазоконстрикции [2, 5].

Кортикостероиды не являются главными виновниками АГ у больных с пересаженной почкой вследствие быстрого снижения дозы, но могут стать причиной повышения давления в ранние сроки после трансплантации на фоне высоких дозировок или во время пульс-терапии для купирования острых кризов отторжения. По данным D.L. Veenstra et al. (1999), частота встречаемости кортикостероид-зависимой гипертензии составляет около 15% [57].

Таблица 2

Причины посттрансплантационной артериальной гипертензии

Претрансплантационные факторы
Предсуществующая артериальная гипертензия
Индекс массы тела >29 кг/м ²
Первичное заболевание почек
Опосредованные донором
Пожилый донор или донор женского пола
Донор с артериальной гипертензией в анамнезе
Опосредованные трансплантацией
Длительное время ишемии
Отсроченная функция трансплантата
Эритроцитоз
Иммуносупрессивная терапия
Ингибиторы кальциневрина (ЦсА и такролимус)
Кортикостероиды
Стеноз почечных артерий трансплантата
Обструкция мочевыводящих путей трансплантата (лимфоцеле, стеноз уретры)
Дисфункция почечного трансплантата (ХТН, рецидив АН)

Указанные в табл. 2 причины чаще оказывают вторичное влияние на развитие артериальной гипертензии вследствие снижения массы действующих нефронов (МДН).

МДН – важная характеристика донорского органа. У пациентов с пересаженной почкой функционирует только один из парных органов. В эксперименте, когда масса почечной ткани искусственно уменьшена у крыс, оставшиеся нефроны подвергаются немедленной гипертрофии и гиперфункции. Из-за большего снижения тонуса приносящей артериолы, чем выносящей, гидравлическое давление в клубочке повышается. Системное АД из-за нарушения тонуса афферентных артериол передается на клубочковый кровоток с повышением внутривенного давления, с гиперфльтрацией и гипертрофией функционирующих нефронов. Эти эффекты сопровождаются повышенной выработкой ряда цитокинов и факторов роста, а также продукцией ряда активных субстанций, среди которых наиболее изучена роль ангиотензина II. Конечным итогом упомянутых процессов является вторичный фокальный сегментарный гломерулосклероз [2].

АГ после трансплантации имеет четкую корреляцию с отдаленной выживаемостью пересаженной почки и пациента. По данным G. Opelz et al. (1998), 7-летняя выживаемость трансплантатов при нормальном систолическом АД в течение первого года после трансплантации на 19% выше, чем при его повышении до 180 мм рт. ст., причем риск ХТН возрастает уже при повышении АД до 140/90 мм рт. ст. [47]. Важное прогностическое значение имеет даже минимальное повышение диастолического АД; если последнее не превышает 60 мм рт. ст., 6-летняя выживаемость пересаженной почки на 15% выше, чем при диастолическом АД, равном 90 мм рт. ст. [13].

По данным Е.С. Столяревич и соавт. (2001), доля пациентов с сохраненной азотвыделительной функцией почек через 5 лет после трансплантации прямо зависит от факта АГ и ее выраженности. Выживаемость была максимальной (70%) при нормальном АД (<140/90 мм рт. ст.) и минимальной (35%) при выраженной АГ (>160/90 мм рт. ст.) ($p < 0,01$). При умеренной АГ этот показатель занимал промежуточное значение (49%). В 83% случаев АГ возникала еще до ХТН, тогда как вне связи с последней она наблюдалась значительно реже – в 64% ($p < 0,05$). Таким образом, АГ является одним из ранних предикторов ХТН [9].

Некоторые авторы связывают повышение уровня АД с декомпенсацией углеводного обмена. M. Elliott et al. (2001) оценили влияние гипергликемии на уровень АД, количество пациентов с нормальным АД и количество необходимых антигипертензивных препаратов. Они сравнили 2 группы больных СД 1 типа. У 106 пациентов через 18 месяцев после успешной операции пересадки почки и поджелудочной железы снизился уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) с $10,0 \pm 2,2\%$ (6,1–13,9%) до $5,9 \pm 1,1\%$ (3,9–8,8%, $p < 0,0001$), у 28 пациентов после изолированной пересадки почки с сохраняющейся декомпенсацией углеводного обмена через 30 месяцев после операции HbA1c = $10,2 \pm 2,7\%$ (7,4–17,2%).

Так, через 1 месяц после пересадки изолированно почки среднее число антигипертензивных препаратов на пациента было $2,2 \pm 1,2$, что не отличалось от предоперационного количества – $2,3 \pm 1,1$. При длительном наблюдении также не отмечалось достоверного снижения уровня систолического давления: 151 ± 23 мм рт. ст. до трансплантации и 148 ± 26 мм рт. ст. на последнем визите. Диастолическое давление снизилось одинаково в группе после изолированной пересадки почки и комбинированной пересадки почки и поджелудочной железы. Количество пациентов с нормальным АД в группе с декомпенсацией углеводного обмена не изменилось и составило 25%. В группе же после пересадки почки и поджелудочной железы значительно снизилось число антигипертензивных препаратов – $2,5 \pm 1,1$ препарата на пациента до операции, $0,9 \pm 1,0$ – через 1 месяц и $0,8 \pm 1,0$ – через 18 месяцев после операции ($p < 0,001$). У 58% пациентов с комбинированной пересадкой почки и поджелудочной железы АД нормализовалось. Причем у пациентов с компенсированным углеводным обменом более часто наблюдалось нормальное АД, они имели более низкое систолическое давление, меньшую потребность в антигипертензивных препаратах, несмотря на большие дозы ЦСА – препарата, усугубляющего АГ. Таким образом, по данным M. Elliott et al., сохраняющаяся АГ может быть следствием гипергликемии. Удачная комбинированная пересадка комплекса поджелудочной железы и почки значительно улучшает контроль артериального давления, что не наблюдается при изолированной пересадке почки, несмотря на купирование ХПН [27].

Остается неясным, является ли улучшение контроля АГ после успешной пересадки поджелудочной железы вторичным по отношению к нормогликемии. T. Aoki et al. (1995) описали снижение количества антигипертензивных препаратов на 46% у больных СД 1 типа с ДН при переводе пациентов на хроническое непрерывное внутривенное введение инсулина в дополнение к обычному подкожному режиму введения [16].

Антигипертензивную терапию начинают с общих мер по резкому ограничению поваренной соли, снижению избыточного веса, введению физических упражнений. Изменения в дозировках, новые комбинации иммуносупрессивной терапии также могут оказаться полезными. Но в большинстве случаев требуется медикаментозная терапия: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы кальциевых каналов, антагонисты ангиотензиновых рецепторов (АРА), бета-блокаторы.

иАПФ, а теперь и АРА являются признанными препаратами выбора для лечения АГ у больных СД [12, 19, 23]. иАПФ конкурентно блокируют систему ренин-ангиотензина, снижают внутриклубочковое давление, замедляя прогрессирование микроальбуминурии в протеинурию. Результаты многочисленных клинических исследований доказали способность иАПФ замедлять прогрессирование ДН в трансплантированной почке независимо от эффекта снижения АД. АРА эффективно угнетают активность локальных ренин-ангиотензиновых систем путем блокады рецепторов к ангиотензину II. У пациентов с пересаженной почкой

без СД предпочтение иАПФ и АРА перед блокаторами кальциевых каналов отдают при наличии протеинурии. Однако, по данным А.Р. Багдасарян и соавт. (2003), ренопротективный эффект эналаприла при хронической дисфункции трансплантата может осуществляться независимо от исходного состояния проницаемости клубочкового фильтра для белка и не ограничивается лишь действием на этот патогенетический механизм гломерулосклероза. Ренопротективный эффект эналаприла в пересаженной почке, как и при первично-почечном заболевании, реализуется главным образом через его воздействие на внутрипочечную, интрагломерулярную гемодинамику и связанные с этим механизмы прогрессирования почечного повреждения [2]. По данным K. Midtvedt et al. (2002) [42], J.M. Campistol et al. (1999) [24], иАПФ и АРА не только уменьшают суточную протеинурию, но и концентрацию TGF- β_1 , ключевого фактора фиброгенеза, и эндотелина-1 у пациентов с ХТН. Поэтому иАПФ и АРА также обещают быть полезными для профилактики или минимизации ХТН. Перед назначением этих групп препаратов следует исключить стеноз почечной артерии методом дуплексного сканирования. Также рекомендуется наблюдение за уровнями калия и гемоглобина.

Блокаторы кальциевых каналов ERA-EDTA рекомендует при отсутствии протеинурии. Помимо системного антигипертензивного эффекта блокаторы кальциевых каналов эффективно справляются с внутрипочечной вазоконстрикцией, вызванной применением ЦСА [5]. Их эффект на почечную гемодинамику снижает токсичность, возникающую при длительном применении ЦСА. Клинические исследования подтвердили, что использование блокаторов кальциевых каналов у пациентов с пересаженной почкой позволяет уменьшить частоту отсроченной функции и эпизодов острого отторжения. Однако при метаанализе 21 исследования, опубликованных в 1994 г., получили противоречивые результаты. В сравнительном исследовании P. Inigo et al. (2001) кальциевый блокатор Амлодипин и АРА Лозартан у больных с ХТН снизили АД до одинакового уровня. Однако Амлодипин увеличивал СКФ посредством увеличения клубочкового гидростатического давления и фракции фильтрации, а Лозартан, напротив, сохранял СКФ и значительно снижал клубочковое давление и фракцию фильтрации. Амлодипин не оказывал влияния на TGF- β_1 , а Лозартан уменьшал его концентрацию в плазме примерно в 2 раза, и большинство пациентов достигали нормальных значений TGF- β_1 . Концентрация эндотелина-1 также была значительно выше в группе пациентов, принимающих Амлодипин [36]. Нельзя забывать, что антагонисты кальция недигидропиридинового ряда (Дилтиазем, Верапамил) ингибируют цитохром P-450 микросомной ферментной системы печени, замедляют метаболизм ЦСА, что способствует повышению его концентрации в крови, и без коррекции доз могут стать причиной циклоспориновой нефротоксичности [13].

Применение бета-блокаторов снижает заболеваемость и смертность после инфаркта миокарда и рекомендуется пациентам с сердечной недостаточностью. Неселективные бета-блокаторы, однако, повышают уровень триглицеридов и снижают ЛПВП. Как хо-

рошо известно, иммуносупрессивная терапия также усугубляет дислипидемию. Поэтому препараты этой группы не являются первым выбором у большинства пациентов, а назначаются по показаниям. Предпочтение отдается кардиоселективным бета-блокаторам.

У пациентов с неконтролируемой АГ и/или снижением функции почки следует исключить стеноз почечной артерии, частота встречаемости которого достигает 2–6,6%. Билатеральная нефрэктомия собственных почек рекомендуется в некоторых случаях неконтролируемой ренин-зависимой АГ.

Дислипидемия является частым осложнением после пересадки почки и может быть следствием протеинурии, СД, иммуносупрессивной терапии (кортикостероиды, циклоспорин, такролимус, сиролимус), антигипертензивной терапии (диуретики и бета-блокаторы), пожилого возраста, ожирения, генетических факторов, употребления алкоголя. V.L. Kasiske et al. (2000) объединили результаты пяти исследований, показав, что у 63% пациентов с пересаженной, вследствие различной патологии, почкой общий холестерин более 6,2 ммоль/л, у 60% – ЛПНП более 3,4 ммоль/л, в то время как только у 12% ЛПВП менее 0,9 ммоль/л. Уровень триглицеридов был более 2,3 ммоль/л у 36% пациентов [39]. H.S. Panu et al. (2003) не выявили статистически выраженного различия в степени дислипидемии у больных СД 1 типа с пересаженной почкой и пациентов с недиабетическими нефропатиями, наблюдавшегося до операции [49]. Напротив, M.R. Nampooru et al. (2002) наблюдали гиперлипидемию, требующую медикаментозной терапии, у 37% больных сахарным диабетом с пересаженной почкой и 6% реципиентов почки с недиабетическими нефропатиями [45]. У пациентов с пересаженной почкой липидный профиль (уровни общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов) рекомендуется исследовать не менее 1 раза в год [15].

Многие исследования говорят о связи концентрации пре- и посттрансплантационного холестерина с ХТН [52, 60], но изолированно от других факторов риска оценить влияние гиперхолестеринемии не представляется возможным. В большом исследовании с мультивариантным анализом множества факторов риска выявлено, что гипертриглицеридемия наиболее связана с прогрессированием хронической дисфункции трансплантата. В Роттердамском исследовании 2000 г. показано, что холестерин является независимым фактором риска выживаемости пациентов и пересаженной почки и скорости нарастания дисфункции трансплантата. Однако эффект этот не является линейным, и риск смертности пациента выше в молодой популяции. Самый высокий риск недостаточности трансплантата, ассоциированной с уровнем холестерина, наблюдается у пациентов с наименьшим уровнем креатинина [52]. В исследовании F. Moreso et al. (2001) говорится о влиянии посттрансплантационной гиперхолестеринемии на развитие трансплантационной васкулопатии почки [44].

Лечение гиперлипидемии, особенно у пациентов с высокой степенью риска развития или предшествующей до трансплантации сердечно-сосудистой патологией, рекомендуется начинать с диеты с ограничением животных жиров, ввести адекватную физи-

ческую активность, исключить алкоголь. Изменение в иммуносупрессивной терапии может быть полезным. У пациентов с множественными факторами риска и предшествующей сердечно-сосудистой патологией к диете добавляются статины. В проспективном рандомизированном исследовании у пациентов с пересаженной почкой показано, что Правастатин (3-гидро-3-метилглутарил-коэнзим А-ингибитор редуктазы) снижает уровни общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов. К тому же есть некоторые признаки дополнительного эффекта Правастатина, не зависящего от снижения холестерина. Препарат снижает частоту острого отторжения. В многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании V.L. Kasiske et al. (2000) показали, что Симвастатин не оказывал никакого эффекта на частоту острого отторжения почки [37]. В другом рандомизированном двойном слепом исследовании также не подтвердили эффективности при профилактике отторжения Флювастатина [35]. Нет данных о влиянии этих препаратов на отдаленные результаты. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением из-за побочных эффектов препаратов и их возможного взаимодействия с иммуносупрессивной терапией. Дозы статинов уменьшаются из-за взаимодействия с циклоспорином и такролимусом. Важно помнить о побочном эффекте статинов – миопатии при высоких уровнях ЦСА или такролимуса крови. У пациентов с гипертриглицеридемией может быть полезной комбинация с фибратами.

Курение увеличивает риск осложнений после трансплантации и проявления сердечно-сосудистой патологии, снижает выживаемость пациентов и пересаженной почки [9, 38].

Гипергомоцистеинемия может повреждать эндотелий сосудов трансплантата, а у реципиентов почечного трансплантата повышенный уровень гомоцистеина не редкость. Уровень гомоцистеина коррелирует с функцией почечного трансплантата [6].

Инфекции являются одним из механизмов развития системного атеросклероза. Увеличение частоты ЦМВ- и других инфекций вносит свой вклад в развитие ангиопатии при ХТН [6].

Протеинурия является не только неблагоприятным прогностическим признаком, но и фактором прогрессирования нефросклероза.

В результате ишемического повреждения трансплантата до и во время операции в начальном периоде после пересадки почки наблюдается транзиторная высокомолекулярная протеинурия и более продолжительная, но также исчезающая низкомолекулярная протеинурия [17]. Ранняя протеинурия коррелировала с отсроченной функцией трансплантата, острым отторжением, использованием донора детского возраста или пожилого (более 60 лет).

По данным J.E. Gonyea et al. (1992), суточная протеинурия была выше через 1 месяц после трансплантации почки, чем через год, и сравнима в подгруппе больных СД и пациентов без СД [28]. По данным J. Rischken-Vos et al. (1992), больные СД 1 типа и пациенты без СД не отличались по встречаемости протеинурии после трансплантации почки [51].

В ретроспективном анализе 327 пациентов с трансплантированной почкой в период 1980–1990 гг.

Н. Høhage et al. (1997) выявили протеинурию (0,25–1,0 г/сут) через 6 месяцев после пересадки почки у 25,5% пациентов [34]. Конечно, распространенность протеинурии тем больше, чем больше продолжительность жизни трансплантата [6].

Причинами протеинурии являются АГ, недостаток МДН, качество трансплантата (от пожилого донора, с анамнезом кардиоваскулярных заболеваний) и активация интратрансцеллюлярной ренин-ангиотензиновой системы [50]. У больных СД при диагностировании возвратной ДН трансплантата протеинурия выявлялась в 100% случаев. Собственно наличие или отсутствие микроальбуминурии у больных СД 1 типа не говорит о специфических структурных нарушениях клубочка. Однако при условии сочетания микроальбуминурии с гипертензией, снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), или того и другого, патология клубочка присутствует всегда. О. Wirta et al. (1998) описали протеинурию у больного СД 1 типа через 9 месяцев после трансплантации на фоне стеноза внутрипочечных артерий [59].

Но чаще всего протеинурия является симптомом ХТН. По данным Е.С. Столяревич и соавт. (2001) [8], протеинурия значительно коррелировала с кризами отторжения и намного чаще возникала в случаях их рефрактерности к терапии. Т. е. протеинурия является следствием действия антиген-зависимых факторов. В то же время повышение проницаемости клубочкового фильтра для белка приводит к гиалинозу клубочков, дисфункции и расширению мезангия, повреждению эпителия проксимальных канальцев и иницирует гломеруло- и тубулоинтерстициальный склероз [10, 53]. Таким образом, протеинурия рассматривается как неспецифический фактор прогрессирования дисфункции трансплантата. Авторы сходны во мнении, что протеинурия является фактором риска не только отдаленной выживаемости трансплантата, но и реципиента. Риск смерти удваивался у пациентов с протеинурией через 1 год после трансплантации почки [52]. 5-летняя выживаемость трансплантата в группе с протеинурией 0,25–1,0 г/л на момент 6 месяцев после трансплантации была 58,9% в сравнении с 85,6% у пациентов без протеинурии. При суточной протеинурии более 2 г/сут только у 23,4% трансплантат продолжал длительное функционировать, большинство же почек прекратили работу в течение 1 года постоянной, выраженной протеинурии.

Общепризнанными препаратами, влияющими на степень протеинурии и сохраняющими СКФ у пациентов с пересаженной почкой, являются иАПФ и АРА (ERA-EDTA, 2002). В исследовании К. Borchardt (1997) пациенты с пересаженной почкой со стабильной функцией трансплантата получали Лизиноприл в небольшой дозе. Как и ожидалось, Лизиноприл снизил СКФ с 22 до 19%, экскреция белка с мочой и размероселективность оставались стабильными, в то время как у группы контроля, не получающей иАПФ, увеличилась протеинурия, снизилась размероселективность. У пациентов с выраженной нефропатией трансплантата результаты были менее впечатляющими. При протеинурии более 1,25 г/сут (в среднем 2,94 г/сут) прием Фозиноприла (10–15 мг/сут) снизил протеинурию до 1,82 г/сут через 3 месяца (как и у многих ав-

торов исследований с применением иАПФ в течение 3 месяцев) с увеличением до 2,48 г/сут к 8-му месяцу приема [21].

В ретроспективном анализе J. Lin et al. (2002) 63 пациентов с ХТН, подтвержденной биопсией, доказано, что прием иАПФ снижает частоту ХПН и увеличивает выживаемость реципиентов почки. В группе получавших иАПФ удвоение креатинина происходило в 19% случаев в сравнении с 39% в группе без иАПФ. Конечной точки (недостаточность трансплантата или смерть) достигали 9,4% пациентов, получающих иАПФ, в сравнении с 36% пациентов без терапии иАПФ [41].

В проспективном двойном слепом рандомизированном исследовании М. Hausberg et al. (1999) в группе, получающей Квинапроприл в течение 6–12 недель после трансплантации почки, микроальбуминурия снизилась до 10 ± 15 мг/сут и увеличилась в группе принимающих Атенолол до 52 ± 32 мг/сут при одинаковом снижении диастолического давления [33].

Представленные литературные данные отечественных и зарубежных авторов свидетельствуют о значительном прогрессе в изучении этой проблемы. Вместе с тем особенности течения и ведения больных СД 1 типа с пересаженной почкой требуют дальнейшего изучения, что открывает специалистам новые рубежи для научной деятельности.

Литература

1. Андрусев А.М. Отдаленные результаты постоянного амбулаторного перитонеального диализа и факторы, их определяющие: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005: 167.
2. Багдасарян А.Р., Столяревич Е.С., Ким И.Г., Суханов А.В., Бирюкова Л.С., Ильинский И.М., Томиллина Н.А. Влияние эналаприла на скорость прогрессирования хронической трансплантационной нефропатии. Нефрология и диализ 2003; 5 (1): 33–41.
3. Бикбов Б.Т. Анализ выживаемости и факторы риска неблагоприятных исходов у больных на программном гемодиализе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004: 25.
4. Ким И.Г. Отдаленные результаты трансплантации почки и факторы риска хронического отторжения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1999: 25.
5. Котенко О.Н., Багдасарян А.Р. К вопросу о гипотензивной терапии после аллотрансплантации почки: эффективность фелодипина. Нефрология и диализ 1999; 1 (2–3): 150–155.
6. Руководство по трансплантации почки. Под ред. Г.М. Давновича. Пер. с англ. под ред. Я.Г. Мойсюка. Третье изд. Тверь, 2004: 472.
7. Столяревич Е.С. Хроническая трансплантационная нефропатия: клинко-морфологические сопоставления и факторы прогрессирования: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2002: 25.
8. Столяревич Е.С., Ильинский И.М., Тырин В.В., Томиллина Н.А. Хроническая трансплантационная нефропатия: клинко-морфологические сопоставления. Нефрология и диализ 2001; 3 (1): 32–42.
9. Столяревич Е.С., Ким И.Г., Ильинский И.М., Стенина И.И., Трушкин Р.Н., Томиллина Н.А. К вопросу о значении специфических антиген-зависимых и неспецифических факторов в патогенезе хронической трансплантационной нефропатии. Нефрология и диализ 2001; 3 (3): 335–344.
10. Томиллина Н.А., Ким И.Г. Факторы риска позднего прекращения функции трансплантата. Нефрология и диализ 2000; 2 (4): 260–271.
11. Шамаева Е.Н. Отдаленные результаты трансплантации почки у больных сахарным диабетом 1 типа с терминальной хронической почечной недостаточностью: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006: 107.
12. Шестакова М.В., Шамаева Е.Н. Сравнение антагонистов ангиотензиновых рецепторов с ингибиторами ангиотензин-превраща-

пщующего фермента у больных сахарным диабетом 2 типа с нефропатией (исследование DETAIL). Сахарный диабет 2005; 1: 6–8.

13. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Томилина Н.А. и соавт. Трансплантация почки. В кн.: Нефрология: Руководство для врачей. Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000: 658–683.

14. Atko P.J., de Vries, Bakker S.J.L., van Son W.J., Homan van der Heide J.J., de Jong T., Haan P.E., Gans R.O.B. Insulin resistance as putative cause of chronic renal transplant dysfunction. Am J Kidney Dis 2003; 41: 4.

15. American Diabetes Association: management of dyslipidemia in adults with diabetes (Position statement). Diabetes Care 2003; 26 (Suppl. 1): S83–S86.

16. Aoki T., Arcangeli M., Gregu E. et al. Effect of chronic intermittent intravenous insulin therapy on antihypertensive medication requirement in IDDM subjects with hypertension and nephropathy. Diabetes Care 1995; 18: 1260–1265.

17. Artz M.A., Dooper P.M., Meuleman E.J., van der Vliet J.A., Wetzels J.F. Time course of proteinuria after living-donor kidney transplantation. Transplantation 2003; 76: 421–423.

18. Barboza J., Steffes M.W., Sutherland D.E., Cornett J.E., Rao K.V., Mauw S.M. Effect of glycemic control on early diabetic renal lesions. A 5-year randomized controlled clinical trial of insulin-dependent diabetic kidney transplant recipients. JAMA 1994; 272 (8): 600–606.

19. Barnetti A., Bain S. Angiotensin-Receptor Blockade versus Converting-Enzyme Inhibition in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med 2004; 351: 1952–1961.

20. Bballa V., Nast C.C., Stollenwerk N., Tran S., Barba L., Kamil E.S., Danovitch G., Adler S.G. Recurrent and de novo diabetic nephropathy in renal allografts. Transplantation 2003; 75 (1): 66–71.

21. Borchardt K., Haas N., Yilmaz N., Oberbauer R., Smidt A., Barnas U., Mayer G. Low dose angiotensin converting enzyme inhibition and glomerular permselectivity in renal transplant recipients. Kidney Int 1997; 52 (6): 1622–1625.

22. Brenner and Rector's The Kidney. Ed. by B.M. Brenner. 6th ed. Philadelphia, 2000: 2653.

23. Burnier M., Zambi A. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: a key therapeutic strategy to reduce renal and cardiovascular events in patients with diabetes. J Hypertens 2006; 24 (1): 11–25.

24. Campistol J.M., Inigo P., Jimenez W. Losartan decreases plasma levels of TGF- β_1 in transplant patients with chronic allograft nephropathy. Kidney Int 1999; 56: 714–719.

25. Colvin R. Chronic allograft nephropathy. N Engl J Med 2003; 24: 2288–2290.

26. El-Agroudy A.E., Bakr M.A., Hassan N.A., Ismail A.M., Ali-El-Dein B., Shebab El-Dein A.B., Gboneim M.A. Characteristics of long-term live-donor renal allograft survivors. Am J Nephrol 2003; 23 (3): 165–171.

27. Elliott M., Kapoor A., Parker M. et al. Improvement in hypertension in patients with diabetes mellitus after kidney/pancreas transplantation. Circulation 2001; 104: 563–569.

28. Gonyea J.E., Anderson C.F. Weight change and serum lipoproteins in recipients of renal allografts. Mayo Clin Proc 1992; 67 (7): 653–657.

29. Goto E., Honjo S., Yamashita H., Shomori K., Adachi H., Ito H. Mast cells in human allografted kidney: correlation with interstitial fibrosis. Clin Transplant 2002; 16 (Suppl. 8): 7–11.

30. Haribaran S. Long-term kidney transplant survival. Am J Kidney Dis 2001; 38 (Suppl. 6): 44–50.

31. Haribaran S., Peddi V.R., Savin V.J., Johnson C.P., First M.R., Roza A.M., Adams M.B. Recurrent and de novo renal diseases after transplantation: a report from the renal allograft disease registry. Am J Kidney Dis 1998; 31 (6): 928–931.

32. Haribaran S., Smith R.D., Viero R., First M.R. Diabetic nephropathy after renal transplantation. Clinical and pathologic features. Transplantation 1996; Vol. 15; 62 (5): 632–635.

33. Hausberg M., Barenbrock M., Hobage H., Muller S., Heidenreich S., Rabn K.H. ACE-inhibitor versus beta-blocker for the treatment of hypertension in renal allograft recipients. Hypertension 1999; 33: 862–868.

34. Hobage H., Kleyer U., Bruckner D., August C., Zidek W., Spieker C. Influence of proteinuria on long-term transplant survival in kidney transplant recipients. Nephron 1997; 75: 160–165.

35. Holdaals H.H., Jordine A.G., Wheeler D.C. Effect of fluvastatin on acute renal allograft rejection: a randomized multicenter trial. Kidney Int 2001; 60: 1990–1997.

36. Inigo P., Campistol J.M., Lario S., Perra C., Campos B., Bescos M., Oppenheimer F., Rivera F. Effects of Losartan and Amlodipine on In-

trarenal Hemodynamics and TGF- β . Plasma Levels in a Crossover Trial in Renal Transplant Recipients. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 822.

37. Kasiske B.L., Heim-Duthoy K.L., Singer G.G. Effects of lipid reduction on acute renal allograft rejection. Transplantation 2000; 69: 225.

38. Kasiske B.L., Klinger D. Cigarette smoking in renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 753–759.

39. Kasiske B.L., Vazquez M.A., Harmon W.E. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 1–86.

40. Kim H., Cheigh J.S. Kidney transplantation in patients with type 1 diabetes mellitus: long term prognosis for patients and grafts. Korean J Intern Med 2001; 16 (2): 98–104.

41. Lin J., Valeri A.M., Markowitz G.S., D'Agati V.D., Coben D.J., Radhakrishnan J. Angiotensin converting enzyme inhibition in chronic allograft nephropathy. Transplantation 2002; 73: 783–788.

42. Midtvedt K., Harman A. Hypertension after kidney transplantation: are treatment guidelines emerging? Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 1166–1169.

43. Morath C., Ritz E., Zeier M. Protocol biopsy: what is the rationale and what is the evidence? Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 644–647.

44. Moreso F., Lopez M., Vallejos A. Serial protocol biopsies to quantify the progression of chronic kidney transplantation nephropathy to stable renal allografts. Am J Transplant 2001; 1: 82–88.

45. Nampoory M.R., Jobny K.V., Costandi J.N., Gupta R.K., Nair M.P., Samban M., al-Muzairi I.A., al-Mousawi M. Inferior long-term outcome of renal transplantation in patients with diabetes mellitus. Med Princ Pract 2002; 11 (1): 29–34.

46. Najarian J.S., Kaufman D.B., Fryd D.S., McHugh L., Mauw S.M., Ramsay R.C., Kennedy W.R., Navarro X., Goetz F.C., Sutherland D.E. Long-term survival following kidney transplantation in 100 type 1 diabetic patients. Transplantation 1989; 47 (1): 106–113.

47. Opelz G., Wujciak T., Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. Kidney Int 1998; 53 (1): 217–222.

48. Osterby R., Nyberg G., Hedman L., Karlberg I., Persson H., Svalander C. Kidney transplantation in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. Early glomerulopathy. Diabetologia 1991; 34 (9): 668–674.

49. Panu H.S., Singh D., Sandhu J.S. Lipid profile before and after renal transplantation – a longitudinal study. Ren Fail 2003; 25 (3): 411–417.

50. Rischel H., Zeier M., Ritz E. Proteinuria after transplantation: pathogenesis and management. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 301–305.

51. Rischen-Vos J., van der Woude F.J., Tegzegh A.M., Zwinderman A.H., Goossen H.C., van den Akker P.J., van Es L.A. Increased morbidity and mortality in patients with diabetes mellitus after kidney transplantation as compared with non-diabetic patients. Nephrol Dial Transplant 1992; 7 (5): 433–437.

52. Roodnat J.L., Mulder P.G.H., Zietse R. Cholesterol as an independent predictor of outcome after renal transplantation. Transplantation 2000; 69: 1704–1710.

53. Rosenkranz A.R., Mayer G. Proteinuria in the transplanted patients. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 1290–1292.

54. Salifu M.O., Nicastrì A.D., Markell M.S., Ghali H., Sommer B.G., Friedman E.A. Allograft diabetic nephropathy may progress to end-stage renal disease. Pediatr Transplant 2004; 8 (4): 351–356.

55. Steffes M.W., Bilous R.W., Sutherland D.E., Mauw S.M. Cell and matrix components of the glomerular mesangium in type 1 diabetes. Diabetes 1992; 41 (6): 679–684.

56. Thomas M.C., Mathew T.H., Russ G.R. Glycaemic control and graft loss following renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 1978–1982.

57. Veenstra D.L., Best J.H., Hornberger J., Sullivan S.D., Hricik D.E. Incidence and long-term cost of steroid-related side effects after renal transplantation. Am J Kidney Dis 1999; 33: 829–839.

58. Weinreich T., Binswanger U. Does the primary disease recur in kidney transplantation? Ther Umsch 1995; 52 (9): 566–571.

59. Wirta O., Pasternack A., Mustonen J., Seppanen S., Turjanmaa V., Salmela K., Helin H. Nephrotic syndrome, hyperreninemia and multiple transplant renal arterial stenoses in a patient with diabetes. Nephron 1998; 78 (4): 481–484.

60. Wissing K.M., Abramowicz D., Broeders N. Hypercholesterolemia is associated with increased kidney graft loss caused by chronic rejection in mail patients with previous acute rejection. Transplantation 2000; 70: 464–472.