

ТЕРАПИЈА ЗАМЕНОМ ФУНКЦИЈЕ БУБРЕГУ У БУДУЋНОСТИ

Амира ПЕЦО-АНТИЋ
Дечја универзитетска клиника, Београд

КЉУЧНЕ РЕЧИ: Уколико занемаримо опасност од великих ратова или елементарних катастрофа које би могле да униште цивилизацијска достигнућа човека, онда се можемо надати да је управо трећи миленијум време у којем се може остварити идеална терапија заменом функције бубрега. Она треба да замењује све изгубљене функције болесних бубрега, а да при томе не оштећује нормалне функције других органа, и да је, из медицинских и економских разлога, примењива на све болеснике с терминалном инсуфицијенцијом бубрега. Будућност хроничне хемодијализе јесте: а) њена потпуна аутоматизација; б) висока биокompatibilност мембрана за дијализу које ће савршено опонашати функцију ендотела крвних судова; в) екстракорпорални биоартефицијални бубрег с ћелијама тубула, које ће се производити применом генетског инжењеринга; г) продужење трајања хемодијализе на свакодневну цикличну-ноћну дијализу; и г) потпуна супституција витаминским и другим (хормонским) потребним додацима. Даље перспективе перитонеумске дијализе обухватају њену потпуно аутоматизацију, примену савршеног мониторинга дијализе, бољи избор биокompatibilних перитонеумских раствора, ранији и постепенији почетак, ефикаснију заштиту од компликација и боље њихово лечење. Недостаци алотрансплантације, укључујући опортунистичке инфекције, ризик од малигнитета и хроничног одбацивања бубрега, као и све већа потреба за донацијом органа, захтевају примену нових метода лечења, од којих је с највећом перспективом толеранција трансплантације, као нови начин сузбијања одбацивања графта, и ксенотрансплантација у циљу обезбеђења универзалног даваоца бубрега. Мада су индуктивни протоколи толеранције трансплантације још увек у експерименталној фази, реално се може очекивати да ће се у трећем миленијуму постићи да имунолошки систем осигурава заштиту од патогених агенаса, а да при томе не одбацује алотрансплантат. То ће сигурно бити најбољи метод лечења терминалне инсуфицијенције бубрега.

Кључне речи: хемодијализа, перитонеумска дијализа, ксенотрансплантација. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Да бисмо говорили о терапији заменом функције бубрега у будућности, добро је да се подсетимо да је њена примена почела тек половином прошлог века [1]. Кратак историјски преглед развоја терапија заменом функције бубрега, приказан у табели 1, пружа реалну основу да очекујемо бар исто тако брз, ако не и много бржи, развој у будућности.

Уколико занемаримо опасност од великих ратова или елементарних катастрофа, које би могле да униште цивилизацијска достигнућа човека, онда се можемо надати да је управо трећи миленијум време у којем ће наука претечи људску машту. Реално би било да се у том времену оствари идеална терапија заменом функције бубрега, која замењује све изгубљене функције болесних бубрега, а да при томе не оштећује нормалне функције других органа и да је, из медицинских и економских разлога, примењива на све болеснике с терминалном инсуфицијенцијом бубрега.

Према статистичким подацима, у свету данас живи, захваљујући терапији заменом функције бубрега, око милион болесника с терминалном инсуфицијенцијом бубрега [2]. Просечан годишњи број нових болесника се процењује на 100-250 у милион целокупне популације [2]. Временом се старосни профил болесника с терминалном инсуфицијенцијом бубрега све више померао према најмлађем и најстаријем добу, а терапијски принцип одржања у животу заменили су напори за квалитетном рехабилитацијом ових болесника.

Циљ овог рада јесте да укаже на перспективу развоја терапија заменом функције бубрега у ближој и даљој будућности.

Хемодијализа

Хемодијализа је данас најчешће примењивана терапија заменом функције бубрега. Мада је омогућила продужење живота болесника с терминалном инсуфицијенцијом бубрега за више од 20 година, још увек је морталитет ових болесника око 35 пута већи него морталитет одговарајућих старосних група опште популације. Осим тога, висок степен морбидитета и незавидан квалитет живота већине дијализованих болесника, захтевају унапређење овог метода - терапије заменом функције бубрега. Савремени правци развоја хемодијализе [3, 4] су усмерени ка (а) побољшању прочишћавања крви применом адсорпције, уз конвекцију и дифузију, (б) бољој процени дозе (адекватности) дијализе помоћу крвних или дијализатних биосензора, (в) побољшању биокompatibilности мембрана за дијализу, уз примену веома "чистог" дијализата, и (г) терапијским антиоксидационим поступцима. У том циљу, већ је учињен корак напред.

Хемо(дија)филтрација "on line" представља најбољи савремени хемокомпатибилни систем за екстракорпоралну филтрацију крви, у којој комбинација конвекционог и дифузионог транспорта обезбеђује висок клиренс великих, средњих и малих уремијских токсина, чиме се смањују компликације дуго-

трајне дијализе [5, 6]. Примена регулисане велике ултрафилтрације, уз могућност истовремене супституције инфузионом течношћу која се припрема “*on line*” из ултрафилтратата савршено чисто (“*ultra pure*”), смањује акутне компликације у току дијализе [7].

Надгледање (мониторинг) “*on line*” помоћу дијализатних биосензора користи чињеницу да је код високог конвекционог транспорта (хемофилтрације) ултрафилтрат огледало плазме, па мерење промена концентрација уреје и кондуктивитета ултрафилтратата омогућава да се (помоћу одговарајућих алгоритама) израчунају промене концентрације уреје, електролита и ацидитет у плазми [8]. Усавршени математички модел кинетике уреје омогућаје предвиђање појаве постдијализног “феномена ребоунд”, као и израчунавање ефективне дозе дијализе (Kt/V уреје), укључујући и рееквilibријум после дијализе [9]. Захваљујући овим подацима могуће је регулисање јачине (дозе) “*feed back*” дијализе, тако да она буде ефикасна али постепена и блага, па су њене акутне (кардиоваскуларне и неуролошке) компликације сведене на минимум. Очекује се да се Kt/V , као маркер детоксикације, примени не само за уреју, него и за уремијске токсине веће молекулске тежине, као што је, на пример, микроглобулин бета-два [9]. Врло брзо ће бити могуће да се помоћу одговарајућих биосензора “*on line*” мери и концентрација креатинина у плазми, што ће послужити за бољу процену масе мишића, стања ухрањености и “суве” тежине тела дијализованих болесника.

Савремена експериментална и клиничка испитивања све више пружају доказе да су дуготрајне клиничке секвеле хроничне хемодијализе, попут кардиоваскуларних болести, малнутриције и анемије, бар делом последица понављаних, акутних инфламационих одговора, који настају код дијализованих болесника у контакту с биоинкомпатибилним системом дијализе (мембране, бактеријски и други контаминенти течности за дијализу) [10]. У циљу побољшања биокомпатибилности система дијализе усавршавају се (а) нови високо биокомпатибилни модели мембрана за дијализу, с додатком витамина Е, што омогућава дифузију, адсорпцију или велики конвекциони транспорт, и смањује стварање слободних радикала кисеоника; (б) методи пурификације ултрафилтратата или плазме филтрима с активним угљем или смолама; и (в) антиоксидациони поступци додавањем витамина С и липозома (хемолиподијализа) у течност за дијализу ради уклањања хидрофобних супстанција и токсина који су везани за протеине [4, 11].

Блиска будућност хемодијализе јесте примена екстракорпоралних биоартефицијалних тубула бубрега израђених од културе живих прогениторских ћелија тубула (најизгледније, од свињских), које у полимерном супстрату развијају структуру и функцију тубула бубрега [12]. Када се биоартефицијални тубули бубрега функционално повежу с хемо(диа)филтрима, добија се екстракорпорални биоартефицијални бубрег, који у уремијском медијуму осигурава филтрациону, реадсорпциону, метаболичку и ендокрину активност тубула бубрега, што је већ доказано у прели-

минарним експерименталним испитивањима код уремијских паса [13]. Реално је очекивати да ће у следећој деценији континуисана примена биоартефицијалног бубрега значајно унапредити лечење акутне инсуфицијенције бубрега [13].

Даља будућност хроничне хемодијализе је (а) њена потпуна аутоматизација, (б) висока биокомпатибилност мембрана за дијализу, које ће савршено опонашати функцију ендотела крвних судова, (в) екстракорпорални биоартефицијални бубрег чије ће се ћелије тубула производити применом генетског инжињеринга, (г) продужено трајање хемодијализе на свакодневну циклично-ноћну дијализу, (д) безболно аутоматско прикључивање на протезе васкуларног приступа, и (е) потпуна супституција (витамици и друго).

Перитонеумска дијализа

У току последњих 25 година постигнут је велики напредак у перитонеумској дијализи који се огледа у приближно једнаком, или чак бољем, преживљавању појединих категорија уремијских болесника у односу на болеснике који се лече хемодијализом. Данас добро разумијемо физиологију перитонеумске мембране, патофизиологију њених оштећења и значај одговарајуће прескрипције за уклањање течности и ток-

ТАБЕЛА 1: Историјски развој

Временски период	Заслужне личности	Догађај везан за развој ТЗБФ
1744-1745.	Hales S.	Први опис перитонеумске лаваже која ће се касније користити за перитонеумску дијализу
1861.	Graham T.	Увео назив дијализа за дифузију кристалоидних супстанција кроз семипермеабилну мембрану и предвидео њену примену у медицини.
1913.	Abel J.	Први “вештачки” бубрег, коришћен за хемодијализу животиња
1923.	Ginter G.	Концепт интермитентне перитонеумске дијализе код људи
1924.	Haas G.	Покушај хемодијализе човека
1943	Kalf J. и Berk H.	Технички усавршили дијализатор (ротациони дијализатор) и остварили прву успешну, континуисану (26 дана) примену хемодијализе уремијског болесника
1946.	Frank H, Seligman A. и Fine J.	Успешна континуисана перитонеумска дијализа код болесника с акутном инсуфицијенцијом бубрега
1959-1960.	Ruben R. и Doolan P.	Хронична интермитентна перитонеумска дијализа у трајању од шест месеци
1960.	Scribner B.	Шант AV - васкуларни приступ за дијализу
1960.	“Seattle dijaliza”	Покушај успешног спровођења хроничне дијализе
196.	Brescia M, Cimino J, Appel K и Hurwich B.	Фистула AV као стални васкуларни приступ за хемодијализу
1967.	Brull L.	Хемофилтрација
1967-1968.	Mancrief J, Popovich R.	Континуисана амбулаторна перитонеумска дијализа (CAPD)
1981.	Diaz-Buxo J, Walker P, Farmer C.	Континуисана циклична перитонеумска дијализа (CCPD)

сичних материја из тела болесника. Даље преспективе усавршавања перитонеумске дијализе ће обухватити њену потпуну аутоматизацију, примену савршеног надгледања (мониторинг) дијализе, бољи избор биокомпатибилних раствора, ранији и постепенији почетак перитонеумске дијализе, ефикаснију заштиту од компликација и боље њихово лечење [14].

Трансплантација бубрега

Са становишта трајања и квалитета живота болесника с терминалном инсуфицијенцијом бубрега, данас трансплантација бубрега представља најбољи начин замене изгубљене функције бубрега. Напредак у типизацији ткива, клиничком надгледању и снажној имуносупресији учинили су да је алотрансплантација сигуран метод замене изгубљене нативне функције бубрега. Међутим, опортунистичке инфекције, ризик од малигнитета и кроничног одбацивања бубрега, као и све већа потреба за донацијом органа, траже боље методе лечења, од којих највећу перспективу пружа трансплантациона толеранција, као нов начин сузбијања одбацивања графта, и ксенотрансплантација у циљу обезбеђења универзалног даваоца бубрега.

Трансплантациона толеранција подразумева неодређено преживљавање алографта без имуносупресивне терапије [15]. "Толерантни" прималац не реагује на антигене донора, али поседује нормалну реактивност на вакцинаске или штетне, патогене антигене. "Толерантни" прималац не одбацује трансплантисани орган и тиме повећава шансу да другим болесницима с терминалном инсуфицијенцијом бубрега буде трансплантисан кадаверични бубрег.

Трансплантациона толеранција је по својој природи периферна, екстратимусна, и може се постићи (а) делецијом клона, тј. апоптозом алореактивне популације ћелија *T*, (б) анергијом, тј. инактивацијом алореактивних лимфоцита *T*, (в) супресијом путем стварања супресорних ћелија које блокирају пролиферацију лимфоцита *T* и (г) имунском девијацијом која подразумева диференцијацију алореактивних лимфоцита *T* у безбесни фенотип. У развоју трансплантационе толеранције примењују се различити поступци: краткотрајна, периоперациона примена антитела против ћелија *T* [16, 17], примена пептида који припадају класи главних хистокомпатибилних антигена донора [18], донор-специфичне трансфузије крви или коштане сржи [19, 20] и/или молекула који блокирају интерреакцију ћелија што носе антиген (антиген-презентујуће ћелије) и одговарајућих лимфоцита *T* [21].

Резултати експерименталних испитивања на животињама, код којих су извршене селективне делеције гена цитокина, показали су да интерлеукин *IL-2* и интерферон *Y* нису, како се до сада сматрало, неопходни за одбацивање алогеног графта, али је зато активација лимфоцита *T* предуслов за развој трансплантационе толеранције која настаје путем апоптозе и/или делецијом алореактивних лимфоцита *T* [15, 22]. Другим речима, *IL-2* и интерферон *и* стимулишу ћелије *T* ка сопственој деструкцији. Ова сазнања знатно мењају класичну схему лечења болесника ко-

јима је орган трансплантисан, јер циклоспорин *A* (*Neoral*) и такролимус, ометајући стварање *IL-2* и интерферона *и*, спречавају настанак донор-специфичне толеранције, па су с тог становишта неприхватљиви за будуће протоколе посттрансплантационог лечења [15, 22] Индукција трансплантационе толеранције је успешно извршена на мишевима с трансплантисаним срцем, код којих је доказано да *CTLA4 Ig* и *CD40* подстичу апоптозу и спречавају раст нових *T*-алореактивних ћелија, дозвољавајући тако преживљавање графта без употребе класичне имуносупресивне терапије [23]. Искуства у клиничкој пракси још увек су мала, али охрабрујућих резултата.

Ксенотрансплантација

Познато је да око 4000 људи у свету умире сваке године чекајући да им хумани орган буде трансплантисан. Шира примена трансплантације органа код људи може се остварити путем трансплантације животињских органа људима, тј. путем ксенотрансплантације [24]. Мада су, с генетског становишта, високи нехумани примати (познати као човеколики мајмуни) најприхватљивији као потенцијални донори за ксенотрансплантацију, најизгледније је, ипак, из више разлога, да то место заузму свиње. Први је - могућност узгоја свиња, чиме се обезбеђује велика количина потребних органа; други - органи свиње могу достићи величину органа који су прихватљиви за трансплантацију код одраслих људи; и трећи - ризик преношења леталних инфекција вирусима од свиња много је мањи него од примата. Користећи достигнућа генетског инжењеринга, вероватно ће у будућности бити могуће да се трансплантисани органи свиње имунолошки не разликују од људских органа [24].

Имунолошки проблеми ксенотрансплантације се испољавају путем одбацивања ксенографта. Међу многобројним антигенима ксенографта најважнији је *Galal-3Gal* (шећер код нижих сисара). Реакције одбацивања су следеће: перакутна, која настаје у првим сатима после трансплантације; акутна, која настаје у првим данима и недељама; и кронична, која настаје касније. За већину од њих се називу решења, што даје наду да ће ксенотрансплантација бити могућа већ у овом веку. Превенција хиперакутног одбацивања се може постићи спречавањем везивања антитела за графт, или инхибицијом активације комплемента. Прво се постиже екстракорпоралном деплецијом ксенореактивних антитела перфузијом крви, или сепарацијом плазме помоћу имуноадсорбента који садрже *Galal-3Gal*, односно путем генетског инжењеринга којим се донору снижава ниво експресије антигена. Инхибиција комплемента се може изазвати на више начина, укључујући примену различитих агенса примаоцу или употребом органа од трансгенских животиња, које на површини својих ћелија експримирају хумане протеине што инхибишу реакцију комплемента [25]. Могућност обуздавања акутног одбацивања ксенографта се назива у (а) генетском инжењерингу путем којег трансплантисани ксенографт експримише хумане регулационе протеине, односно смањује експресију својих антигена, и у (б)

развоју трансплантационе толеранције. Развој имунолошке толеранције је главни начин спречавања хроничног одбацивања ксенографта.

Остали проблеми ксенотрансплантације су: мања функција животињског у односу на хумани бубрег, што ће захтевати регулисану супституциону терапију; етички проблеми и нарочито; опасност ширења нових инфекција - зооноза, не само на особе с трансплантисаним органом, него и на ширу, здраву популацију.

ЗАКЉУЧАК

Брз развој науке, технологије и био-инжењеринга и њихова примена на подручје дијализе добра су основа у очекивању да ће дијализа у трећем миленијуму бити ефикасна и комфорна замена функције бубрега.

С имунолошког становишта, ксенотрансплантација је блиска будућност за превазилажење недостатка хуманих органа за трансплантацију. На решење чекају остали проблеми које ксенотрансплантација повлачи за собом, од етичких до опасности од ширења нових болести (зооноза) на људску популацију.

Мада су индукциони протоколи трансплантационе толеранције још увек у експерименталној фази, реално се може очекивати да ће се у трећем миленијуму постићи да имунолошки систем осигурава заштиту од патогених агенаса, а да при томе не одбацује алотрансплантат. То ће сигурно бити најбољи метод лечења терминалне инсуфицијенције бубрега.

ЛИТЕРАТУРА

1. Drukker W. Haemodialysis. A historic review. In: Maker JF (Ed). Replacement of Renal Function by Dialysis. 3rd ed. Kluwer Academic 1989;3-86;475-515.
2. La Greca G, Klinkmann H, Valderrabano F, Zucchelli P. From pathophysiology to clinical hemodialysis at the beginning of the next millennium. Introduction. *Kidney Int* 2000;58(Suppl 76):1-2.
3. Funck-Brentano JL, Druke T, Man NK, Zingraff J. The future of hemodialysis in the adult. *Bull AcadNatlMed* 1991;175:1033-42
4. Akizawa T, Kinugasa E, Koiwa F, Kohjiro S, Ideura T. Dialysis membranes in the year 2000: performance and biocompatibility. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(Suppl 8):16-9.
5. Luis Martinez de Francisco A, Ghezzi PM, Brendolan A, Fiorini F, La Greca G, Ronco C et al. Hemodiafiltration with online regeneration of the ultrafiltrate. *Kidney Int* 2000;58(Suppl 76):66-71.
6. Canaud B, Leray-Moragues H, Bosc Y, Leblanc M. Ultrafiltration and convective-based dialysis modalities.-new trends and application for renal replacement therapy in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplantation* 1999;14(Suppl 3):98-105.
7. Locatelli F, Manzoni C, Di Filippo S, Andrulli S. On line monitoring and convective treatment modalities: short-term advantages. *Nephrol Dial Transplantation* 1999;14(Suppl 3):92-7.
8. Arrigo G, Beltrame A, Colasanti G. Adequacy in hemodialysis:New concepts derived from online urea monitoring. *Kidney Int* 2000;58(Suppl 76):41-6.
9. Santoro A, Tetta C, Mandolfo S et al. On-line urea kinetics in hemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1084-92.
10. Pertosa G, Grandullano G, Gesualdo L. Clinical relevance of cytokine production in hemodialysis. *Kidney Int* 2000;58(Suppl 76):104-1.
11. Wratten ML, Tetta C, Ursini F, Sevanian A. Oxidant stress in hemodialysis: Prevention and treatment strategies. *Kidney Int* 2000;58(Suppl 76):126-32.
12. Sraer JD. The mission of nephrology department in the year 2000. *Bull AcadNatl Med* 1999;183:87-94.
13. Humes HD, MacKay SM, Funke AJ, Buffington DA. The bioartificial renal tubule assist device to enhance CRRT in acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;30(Suppl 4):828-31.
14. Gokan R. Taking peritoneal dialysis beyond the year 2000. *Perit Dial Int* 1999;19(Suppl 3):835-42.
15. Lakkis FG. Role of cytokines in transplantation tolerance:lessons learned from gene-knockout mice. *AmJSoc. Nephrol* 1998;9:2361-67.
16. Smith JA, Bluestone JA. T cell inactivation and cytokine deviation promoted by anti-CD3 antibodies. *Curr Opin Immunol* 1997;9:648-54.
17. Wood KJ, Pearson TS, Darby C, Morris PJ. CD4:A potential target molecule for immunosuppressive therapy and tolerance induction. *Transplantation* 1991;55:150-6.
18. Magee CC, Seyegh ME. Peptide-mediated immunosuppression. *Curr Opin Immunol* 1997;9:669-75.
19. Nikolic B, Sykes M. Bone marrow chimerism and transplantation tolerance. *Curr Opin Immunol* 1997;9:634-40.
20. Sayegh MH, Turka LA. T cell costimulatory pathway. Promising novel target for immunosuppression and toleranceinduction. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1143-50.
21. Larsen LP, Pearson TC. The CD 40 pathway in allograft rejection, acceptance, and tolerance. *Curr Opin Immunol* 1997;9:641-7.
22. Mannon RB, Coffman TM. Gene targeting:Applications in transplantation research. *Kidney Int* 1999;56:18-27.
23. Lakkis FG, Konieczny BT, Sallem 8, Baddoura FK, Linsley PS. Blocking the CD 28-B7 T cell costimulation pathway induces long term allograft acceptance in the absence of L-4. *J Immunol* 1997;158:2443-8.
24. Plati JL. Xenotransplantation of the kidney:a pediatric perspective. *Pediatr Nephrol* 1999;13:966-73.
25. Rosengard AM, Gary NRB, Langford GA, Tucker AW, Wallwork J, White DJG. Tissue expression of human complement inhibitor, decay accelerating factor, in transgenic pigs. *Transplantation* 1995;59:1325-33.

AMIRA PECO-ANTIĆ
Dečja univerzitetska klinika
11 000 Beograd, Tiršova 10