



KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE CARE OF KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

УДК 616.61-089.843

РАЗДЕЛ 2: МОНИТОРИНГ ТРАНСПЛАНТАТА И ИНФЕКЦИИ¹

ВВЕДЕНИЕ

МЕТОДИКА ПРИСВОЕНИЯ РЕЙТИНГОВ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПРАКТИЧЕСКОГО РУКОВОДСТВА

Каждая рекомендация подразделяется на уровни по степени убедительности (Уровень 1, Уровень 2 и Без уровня), также показано качество подтверждающих доказательств, которое подразделяется на Группы А, В, С или D.

Степень убедительности рекомендаций – Уровень	формулировка	Градация качества подтверждающих доказательств	Качество подтверждающих доказательств
Уровень 1	«Рекомендуем»	Группа А	Высокое
Уровень 2	«Предлагаем»	Группа В	Среднее
		Группа С	Низкое
		Группа D	Очень низкое

*Дополнительная категория «Без уровня» (=Уровень Не Дифференцирован), как правило, использовалась для выдачи руководящих/методических указаний, основанных на здравом смысле, или в том случае, где тема не допускает адекватного применения системы доказательств.

Наиболее распространенными примерами являются рекомендации, касающиеся мониторинга интервалов, ситуации консультирования и выдачи рекомендаций врачами других специальностей.

Не дифференцированные по уровням рекомендации обычно оформляются как простой декларативный документ, но не предназначены для того, чтобы толковаться как преимущественные по степени убедительности рекомендации по сравнению с рекомендациями Уровня 1 или 2.

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3):S25-26

ГЛАВА 8: МОНИТОРИНГ ФУНКЦИИ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА

8.1: Мы предлагаем измерять объем мочи (2C):

- каждые 1–2 ч по крайней мере в течение 24 ч после трансплантации (2D);
- ежедневно до стабилизации функции трансплантата (2D).

8.2: Мы предлагаем проводить измерения экскреции белка с мочой по крайней мере (2C):

- один раз в первый месяц для определения исходного уровня (2D);
- каждые 3 мес в течение первого года (2D);
- впоследствии ежегодно (2D).

8.3: Мы рекомендуем измерять креатинин сыворотки, по крайней мере (1B):

- ежедневно в течение 7 дней или до выписки из больницы, в зависимости от того, что наступает раньше (2C);
- от 2 до 3 раз за неделю в течение 2–4 нед (2C);
- еженедельно для 2-го и 3-го месяцев (2C);
- каждые 2 нед в период с 4-го по 6-й месяц (2C);
- ежемесячно в период с 7-го по 12-й месяц (2C);
- каждые 2–3 мес впоследствии (2C).

8.3.1: Мы предлагаем рассчитывать GFR всякий раз, когда определяется уровень креатинина сыворотки, (2D) используя:

- одну из нескольких формул для взрослых (2C); или
- формула Шварца для детей и подростков (2C).

8.4: Мы предлагаем выполнять УЗИ почечного трансплантата при оценке дисфункции трансплантата (2C).

Вводная информация

Некоторые тесты должны выполняться рутинно для выявления изменений, которые могут привести к лечению или профилактике осложнений, обычных для KTRs (табл. 4).

Периодичность проведения скрининга основана на частоте осложнений, для выявления которых проводится скрининг, поскольку нет никаких иных данных для определения оптимального интервала для скрининга.

Креатинин сыворотки легко измерим и доступен в большинстве лабораторий.

Скрининг-тесты на экскрецию белка с мочой включают тест-полоски на общий белок или альбумин, а также определение в разовых порциях мочи соотношений белок/креатинин или альбумин/креатинин.

¹ Продолжение. Начало см. «Нефрология», Т. 15, №2.

Обоснование

- Обнаружение дисфункции почечного трансплантата на возможно более ранних сроках даст возможность вовремя провести диагностику и назначить лечение, что может улучшить исходы.
- Слишком малый или большой объем мочи указывают на возможную дисфункцию трансплантата.
- Измерения креатинина сыворотки и белка мочи легко доступны и полезны для выявления острой и хронической дисфункции трансплантата.
- УЗИ является сравнительно недорогим и достаточно точным методом для диагностики поддающихся лечению причин дисфункции трансплантата.

Объем мочи

Объем мочи является легкоизмеримым параметром ранней функции трансплантата (120). Восстановлению функции почки, определяемому как снижение креатинина и мочевины крови, обычно предшествует увеличение объема мочи (120). Иногда чрезмерный объем мочи может означать наличие солевого диуреза или водного диуреза, вызванных повреждением канальцев. В дополнение к своей роли в оценке ранней дисфункции трансплантата измерение объема мочи является важной частью коррекции водно-электролитных нарушений.

Экскреция белка с мочой

Протеинурия является ранним и чувствительным маркером повреждения почки при СКД (121). Многие причины протеинурии являются потенциально обратимыми при надлежащем лечении (табл. 5) (122), и поэтому обнаружение протеинурии может улучшить исходы для трансплантата (113, 122–132). У пациентов с протеинурией функция почек, в общем, ниже в сравнении с пациентами без протеинурии (122,129). Протеинурия также связана со смертностью и сердечно-сосудистыми событиями у KTRs (130–132). Протеинурия включает в себя альбуминурию, а также другие белки. Мочевая экскреция альбумина и общего белка может быть рассчитана по отношению альбумина или общего белка к концентрации креатинина в разовой порции мочи (133–136). Экскреция креатинина выше у мужчин, чем у женщин. Таким образом, уровень в общей популяции и пороговые значения для изменений соотношения альбумин/креатинин мочи ниже для мужчин, чем для женщин (137,138, табл. 6). Подробную информацию смотрите в методических рекомендациях по СКД KDOQI, часть 5, Выявление протеинурии (www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/p5_lab_g5.htm; последняя доступная версия от 30 марта 2009 г.).

Креатинин сыворотки

Причины дисфункции почечного трансплантата, которые требуют быстрого вмешательства для эффективного лечения, включают в себя острое отторжение, обструкцию, мочевой затек, нарушения проходимости сосудов и некоторые рецидивирующие заболевания, например фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS). Эти причины более распространены в первые дни, недели после трансплантации почки, чем в последующие месяцы и годы. По этой причине очень важно внимательно следить за функцией почки сразу после трансплантации.

Измерение концентрации креатинина сыворотки является простым, недорогим и повсеместно доступным методом для определения GFR, и надежным для выявления острых изменений в функции почек (142,143). Уровень креатинина сыворотки через 1 год после трансплантации является фактором риска последующих исходов и может помочь в определении тактики наблюдения, например, частоты визитов (144,145).

Таблица 4

Рутинный скрининг после трансплантации почки

Скрининг-тест	Временные интервалы скрининга после трансплантации					
	1 нед	1 мес	2–3 мес	4–6 мес	7–12 мес	>12 мес
Креатинин <i>a</i>	Ежедневно	2–3 раза / нед	Еженедельно	Каждые 2 нед	Ежемесячно	Каждые 2–3 мес
Белок мочи <i>b</i>	1 раз		Каждые 3 мес			Ежегодно
Крови <i>c</i>	Ежедневно	2–3 раза / нед	Еженедельно	Ежемесячно		Ежегодно
Диабет <i>d</i>	Еженедельно		Каждые 3 мес			Ежегодно
Липидный профиль <i>e</i>	--	--	1 раз	--	--	Ежегодно
Курение <i>f</i>	Перед выпиской		--	--	--	Ежегодно
BKV NAT <i>g</i>	Ежемесячно			Каждые 3 мес		--
EBV NAT (для серонегативных) <i>h</i>	1 раз	Ежемесячно		Каждые 3 мес		–
АД, пульс, рост, масса тела	Каждый визит к врачу					

BKV= BK polyoma virus; EBV= Epstein-Barr virus; NAT= nucleic acid testing.

a креатинин сыворотки.

b общий белок мочи и/или альбумин мочи.

c общий анализ крови включает в себя количество лейкоцитов, гемоглобина и тромбоцитов.

d скрининг на диабет с определением уровня глюкозы в крови натощак, пробы на толерантность к глюкозе или HbA1c уровня.

e Липидный профиль включает в себя уровень холестерина в крови натощак, LDL-C, HDL-C и триглицериды.

f скрининг на курение табака

g скрининг на BKV с использованием NAT в плазме

h скрининг на EBV с использованием NAT в плазме у пациентов с отсутствием антител к EBV при трансплантации.

Некоторые причины протеинурии после трансплантации почки

Персистирующие заболевания нативных почек, отторжение трансплантата и токсичность препаратов	De novo и возвратные гломерулярные заболевания
Острое отторжение Тромботическая микроангиопатия Хроническое повреждение трансплантата Гломерулопатия трансплантата	Болезнь минимальных изменений Фокально-сегментарный гломерулосклероз IgA-гломерулонефрит Мембранозный гломерулонефрит Мембранопролиферативный гломерулонефрит Постинфекционный гломерулонефрит Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура Гемолитико-уремический синдром Васкулит Диабетическая нефропатия Системная красная волчанка Амилоидоз Болезни легких и тяжелых цепей

Постепенный рост креатинина сыворотки после первого года может быть вызван острым отторжением, но чаще вызывается хроническим повреждением трансплантата (CAI), рецидивом исходного заболевания почек или заболеванием почек *de novo*. К сожалению, креатинин сыворотки менее надежен для обнаружения хронических изменений (от месяцев до нескольких лет) в функции почек. У KTRs, также как в общей популяции, измерение СКФ с инулином, йоталаматом, йогексолом или другим подходящим маркером СКФ, с методикой мочевого или плазменного клиренса, дает наиболее точные измерения функции трансплантата. Хотя эти тесты подходят для клинического использования, Рабочая Группа не рекомендует их применение в повседневной клинической практике вследствие высокой стоимости, неудобства для пациентов и отсутствием такой возможности за пределами академических медицинских центров. Измерение цистатина С также использовалось для наблюдения за функцией почек. Преимущество цистатина С состоит в его независимости от массы тела. Однако в настоящее время еще нет достаточного количества исследований по цистатину С для оценки СКФ у KTRs (146–148).

Формулы для расчета GFR были протестированы на KTRs, но ни одна формула не показала систематического преимущества по отношению к другим формулам (149–156).

Маловероятно, что эти формулы улучшат применимость креатинина крови для оценки острых изменений в функции почек, так как в большинстве формул единственным компонентом, изменяющимся значительно, является креатинин сыворотки. Также неясно, повышают ли формулы возможности креатинина сыворотки в оценке хронических изменений функции почечного трансплантата, особенно, когда креатинин сыворотки может изменяться в связи с изменениями мышечной массы за счет улучшения питания после трансплантации почки (157–159).

Таблица 6

Определение протеинурии и альбуминарии

	Метод сбора мочи	Норма	Микроальбуминурия	Альбуминария или клиническая протеинурия
Общий белок	24-часовая экскреция	<300 mg/day (взрослые)	NA	≥300 mg/day (взрослые)
		<4 mg/m ² /h (дети)		≥4 mg/m ² /h (дети)
	Тест-полоски	<30 mg/dL (взрослые и дети)	NA	≥30 mg/dL (взрослые и дети)
	Отношение белок/креатинин в разовой порции	<200 mg/g (adults взрослые)	NA	≥200 mg/g (взрослые)
		<0,2 mg/mg (дети 2 лет и старше)		
	<0,5 mg/mg < (дети 6–24 мес)			
Альбумин	24-часовая экскреция	<30 mg/day	30–300 mg/day	>300 mg/day
	Тест-полоска на альбумин	<3 mg/dL	≥3 mg/dL	NA
	Отношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи	<17 mg/g (мужчины)	17–250 mg/g (мужчины)	>250 mg/g (мужчины)
		<25 mg/g (женщины)	25–355 mg/g (женщины)	>355 mg/g (женщины)
		<30 mg/g (дети)		

NA= не применимо.

Референтные значения для белка в моче и экскреции альбумина у детей (139,140). Чтобы преобразовать метрические единицы в единицы СИ, см. Коэффициенты Пересчета, стр. 6 (оригинала). Изменено с разрешения (141).

УЗИ почечного трансплантата

Многие из наиболее распространенных причин дисфункции трансплантата, кроме отторжения, могут быть диагностированы при проведении УЗИ. К ним относятся артериальная окклюзия, венозный тромбоз, мочевиная обструкция, мочевиная затек (большое скопление жидкости), сдавление перинефральной гематомой и артериовенозные фистулы после биопсии (160–163). УЗИ полезно также при проведении биопсии трансплантата, поэтому оно часто проводится во время биопсии. Для почечного трансплантата может быть нормальным небольшое или умеренное расширение почечной лоханки, поэтому базовое УЗИ при нормальной функции почки может быть полезно для сравнения с результатами последующих УЗИ, выполняемых при дисфункции трансплантата.

Источник: S29 American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S27–S29.

ГЛАВА 9: БИОПСИЯ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА

9.1: Мы рекомендуем проводить биопсию трансплантированной почки при наличии стойкого необъяснимого увеличения креатинина в сыворотке (1C).

9.2: Мы предлагаем проводить биопсию трансплантированной почки, если креатинин в сыворотке не вернулся к базовому уровню после лечения острого отторжения (2D).

9.3: Мы предлагаем проводить биопсию трансплантированной почки каждые 7–10 дней во время отсроченной функции (2C).

9.4: Мы предлагаем проводить биопсию трансплантированной почки, если ожидаемая функция почки не достигнута в течение первых 1–2 мес после трансплантации (2D).

9.5: Мы предлагаем проводить биопсию трансплантированной почки, когда имеется:

- вновь выявленная протеинурия после трансплантации (2C);
- необъяснимая протеинурия $\geq 3,0$ g/g креатинина или $\geq 3,0$ g за сутки (2C).

Вводная информация

Биопсия трансплантата почек выполняется по конкретным клиническим показаниям или как часть программы наблюдения (или протокол). «Биопсия по показаниям» – это биопсия, которая вызвана наличием изменений в клиническом состоянии пациента и/или лабораторных параметров. «Протокольная биопсия» – это биопсия, выполняемая через заранее определенные промежутки времени после трансплантации, независимо от функции почки.

В обоих случаях биопсия проводится, чтобы обнаружить гистологические изменения, служащие основанием для изменения лечения с целью улучшения результатов. DGF (отсроченная функция трансплантата) – это недостаточная функция трансплантата, при которой требуется проведение диализа в течение первой недели после трансплантации почек или отсутствие улучшения дотрансплантационной почечной функции.

Вновь выявленная протеинурия (как определено в табл. 6) может указывать на поддающиеся лечению причины дисфункции трансплантата, включая острое отторжение и тромботическую микроангиопатию. У пациентов, которые уже имеют протеинурию, увеличение, превышающее порог, обычно определяемый как «нефротический диапазон» протеинурии, например $\geq 3,0$ g/g креатинина или $\geq 3,0$ г/24 ч, может указывать на поддающиеся лечению причины дисфункции трансплантата.

Обоснование

Увеличенный креатинин сыворотки, который не объясняется обезвоживанием, почечной обструкцией, высокими уровнями CNI или другими возможными причинами, вероятнее всего, определяется паренхиматозными процессами внутри трансплантата, такими как острое отторжение, CAI, токсичность препаратов, рецидивирующие или de novo болезни почек или ВКВ-нефропатия.

- Оптимальная диагностика и лечение причин паренхиматозных процессов внутри трансплантата при дисфункции трансплантата требуют адекватной биопсии.
- У пациентов с DGF изменения в креатинине сыворотки не являются полезными для исключения острого отторжения, для этого необходимы протокольные биопсии.
- Протеинурия, или существенное увеличение протеинурии, могут указывать на потенциально поддающиеся лечению причины дисфункции трансплантата.

Биопсия при увеличении креатинина сыворотки

Хотя креатинин сыворотки имеет множество ограничений для оценки GFR (см. гл. 8), необъяснимые повышения в креатинине сыворотки в целом свидетельствуют о снижении GFR. Некоторые колебания в уровне креатинина могут быть обусловлены обычной лабораторной или физиологической вариабельностью. Следовательно, лишь стойкое увеличение, которое выходит за пределы этого нормального, но плохо определенного диапазона, является клинически значимым. 25–50-процентное увеличение по сравнению с исходным уровнем зачастую произвольно используется в исследованиях. По крайней мере, одно из исследований показало, что стойкое 30% повышение креатинина сыворотки является прекрасным предиктором последующей гибели трансплантата. (144,145). The Acute Kidney Injury Network (164) предложила определение и классификационную схему для оценки острого почечного повреждения (табл. 7).

Причины острого обратимого снижения GFR, включая обезвоживание, почечную обструкцию или острую CNI-токсичность (по высокому уровню в крови), следует исключать до выполнения биопсии. Если нет очевидных причин снижения GFR, то биопсия трансплантата в основном требуется для выявления природы потенциально излечимых причин повреждения почки, включая отторжение, инфекции, подобно ВКВ-нефропатии, рецидивировавшие или de novo болезни почек или инфильтрацию на фоне посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания (PTLD).

Поскольку любое из этих состояний может развиваться на фоне существовавшей ранее патологии трансплантата, дополнительные биопсии могут потребоваться, когда наблюдаются внезапные изменения в темпах прогрессирования.

Биопсия может определить тип и тяжесть иммунологического повреждения (109). Различные типы острого отторжения могут потребовать различных подходов к лечению. Например, острое клеточное отторжение обычно лечится стероидными пульсами, но острое отторжение, опосредованное антителами, может потребовать использования специфических методов терапии в дополнение к стероидам.

Биопсия в связи с отсутствием улучшения в функции трансплантата

Когда при остром отторжении нет ответа на первоочередное лечение стероидами, может быть успешным дополнительное лечение (например лимфоцитосточащими антителами) (105,165). С другой стороны – отсутствие возврата функции почки к исходному уровню может быть связано с новым патологическим процессом, таким как сопутствующий острый канальцевый некроз, лекарственная токсичность или ВКВ-нефропатия, что может потребовать иного подхода к лечению. Таким образом, биопсия показана для определения правильного лечения. Пациентов всегда следует оценивать на предмет возможности проведения им биопсии до осуществления процедуры. Биопсия может быть опасна для пациентов, имеющих нарушения свертываемости крови, скопления жидкости у трансплантата или инфекции.

Диагностические критерии острого почечного повреждения

Критерии	Внезапное (в течение 48 ч) снижение функции почек определяется как абсолютное увеличение креатинина сыворотки $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,4$ мкмоль/л), процентное повышение креатинина сыворотки $\geq 50\%$ (в 1,5 раза от исходного уровня) или уменьшение мочеотделения (документированная олигурия менее чем 0,5 мл/кг/ч в течение более 6 ч)
Примечания	Вышеупомянутые критерии включают как абсолютное, так и процентное изменение креатинина для учета вариаций, связанных с возрастом, полом и ИМТ, а также для уменьшения потребности в исходном креатинине, но требуют, по меньшей мере, двух определений креатинина в течение 48 ч

ИМТ= индекс массы тела.

Адаптировано с разрешения (164).

Биопсия при DGF

Данные наблюдательных исследований показали, что частота острого отторжения во время DGF выше, чем у пациентов без DGF (166–168). Пока пациенты находятся на диализе вследствие DGF или когда креатинин сыворотки не снижается от предтрансплантационного уровня, функция почек не может быть использована как показание для биопсии с целью диагностики наложившегося острого отторжения. Поэтому разумно периодически проводить биопсии почки во время DGF для диагностики острого отторжения. Существует немного данных, чтобы определить, когда и как часто должны быть проведены биопсии во время DGF. Однако исследования, в которых биопсию проводили каждые 7–10 дней, пока пациенты находились на диализе в связи с наличием DGF, показали, что острое отторжение может быть обнаружено впервые при второй, третьей или даже четвертой биопсии (167). В центрах, которые имеют очень низкую общую частоту острого отторжения, частота острых отторжений в ходе DGF также может быть достаточно низкой для того, чтобы не делать необходимости биопсии во время DGF. Биопсия больше может не быть необходимой, когда имеются признаки того, что DGF успешно разрешается, например, когда диурез растет быстрыми темпами или креатинин сыворотки снижается.

Протокольная биопсия

Острое отторжение, САИ и токсичность CNI могут наблюдаться в случае отсутствия заметного снижения функции почек. Ряд исследований показали, что протокольная биопсия может обнаруживать клинически неочевидное (субклиническое) острое отторжение, САИ и нефротоксичность CNI. Опубликованная распространенность субклинического отторжения (по Banff – степень 1A или выше) колеблется от 13 до 25% на 1–2-й неделе, 11–43% на 1–2-м месяце, 3–31% на 2–3-м месяце и 4–50% на 1-м году (169–175). Данные из наблюдательных исследований косвенно указывают на то, что обнаружение при протокольной биопсии и лечение субклинического острого отторжения может быть полезным. Субклиническое отторжение связано с САИ (170,173,176,177) и снижением выживаемости трансплантата (176–179). В другом исследовании субклиническое острое отторжение в 14-дневной протокольной биопсии было связано со снижением 10-летней выживаемости трансплантата (179).

Выживаемость трансплантата при субклиническом отторжении, пограничном субклиническом отторжении или отсутствии отторжения были 88, 99 и 98% через 1 год ($p < 0,05$) и 62, 94 и 96% через 10 лет ($p < 0,05$) соответственно. В педиатрическом исследовании субклиническое отторжение было связано с прогрессирующим САИ, сниженным клиренсом креатинина и более коротким сроком жизни трансплантата (177).

Лечение субклинического отторжения может улучшить исходы. В одном из RCT 72 пациента были рандомизированы для выполнения протокольной биопсии и лечения субклинического отторжения через 1, 2, 3, 6 и 12 месяцев (группа биопсии) или для протокольной биопсии без лечения через 6 и 12 месяцев (контрольная группа) (100). Пациенты в группе исследования с биопсией имели значительное сокращение эпизодов острого отторжения, уменьшение 6-месячного индекса хронических тубулоинтерстициальных изменений и более низкий 2-летний уровень креатинина сыворотки. Интерстициальный фиброз был меньше у тех пациентов, которые получали лечение по поводу субклинического отторжения (100).

В другом исследовании 52 KTRs от живых доноров были рандомизированы для выполнения протокольной биопсии, а 50 пациентов составили контрольную группу, где биопсии выполняли только по показаниям (103). Через 1 и 3 месяца протокольные биопсии выявили пограничные изменения у 11,5 и 14% пациентов, острое отторжение у 17 и 12% пациентов и САИ у 4 и 10% пациентов соответственно. Встречаемость клинически очевидного острого отторжения была одинаковой в двух группах, но в группе биопсии креатинин сыворотки был ниже через 6 месяцев ($p = 0,0003$) и 1 год ($p = 0,0001$).

Исходная иммуносупрессия, вероятно, имеет значение в определении частоты новых случаев субклинического отторжения, что свидетельствует в пользу протокольных биопсий. Пациенты, получавшие лечение такролимусом и MMF, как правило, имеют меньшую частоту острого отторжения, чем пациенты, получавшие лечение CsA и азатиоприном, и такролимус связан со снижением заболеваемости субклиническим отторжением (104, 113, 176, 180, 181), уменьшением острых стадий по Banff (182, 183) и креатинина сыворотки через 1 год (181). В одном из RCT (на фоне лечения такролимусом и MMF) 121 пациент был рандомизирован для проведения биопсии через 0, 1, 2, 3 и 6 месяцев и 119 пациентов для проведения биопсии через 0 и 6 месяцев (102). Через 6 месяцев 35% пациентов из группы биопсии и 20,5% пациентов из контрольной группы имели значения индексов интерстициального фиброза и тубулярной атрофии ($ci + ct$) ≥ 2 ($p = 0,07$). Примечательно, что частота эпизодов клинических острых отторжений была лишь 10% в группе биопсии и 7% в группе контроля ($p > 0,05$). Распространенность субклинического отторжения в группе биопсии была 4,6%. Клиренс креатинина через 6 месяцев был одинаковым ($p > 0,05$) в двух группах. Таким образом, использование протокольной биопсии для диагностики субклинического отторжения может быть нецелесообразным для пациентов, получающих лечение такролимусом и MMF. Другие факторы, которые могут быть обнаружены при протокольной биопсии, включают токсичность CNI, рецидив основного заболевания, трансплантационную гломерулопатию, САИ и BKV-нефропатию. Однако неясно, улучшает ли результаты обнаружение этих факторов при протокольной биопсии.

Безопасность биопсии была документирована в нескольких исследованиях (180, 184). Риск серьезных осложнений от протокольной биопсии, включая существенные кровотечения, макроскопическую гематурию с обструкцией мочеточника, перитонит или потерю трансплантата, составляет примерно 1% (185–187). Случаи потери трансплантата от протокольной биопсии составляют 0,03%. Протокольная биопсия может быть безопасно проведена как амбулаторная процедура. Данные, собранные на 1705 протокольных биопсиях почечного трансплантата в одном центре, показали, что все осложнения стали очевидными в первые 4 ч после биопсии (188).

Протокольные биопсии, однако, могут быть дорогими. По данным клиники Мэйо, одна протокольная биопсия стоит US \$3000, а выявление одного случая острого субклинического отторжения стоит US \$ 114 000 (104). Таким образом, решение о том, выпол-

нять или нет протокольные биопсии, следует принимать при учете этих и других факторов, включая предпочтения пациента. В общей сложности, на основе доказательств очень низкого качества, польза от выполнения протокольной биопсии для пациентов, получающих лечение CsA/Азатиоприн, без индукционной терапии может перевесить вред (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные табл. 45–47 по ссылке <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc>).

Научно-исследовательские рекомендации

- Необходимы RCTs, чтобы определить, когда преимущества протокольной биопсии перевешивают вред.

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S30–32.

ГЛАВА 10: ВОЗВРАТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

10.1: Мы предлагаем проводить скрининг KTRs с первичным заболеванием почек, вызванным FSGS, на предмет протеинурии (2C), по крайней мере:

- ежедневно в течение 1 недели (2D);
- еженедельно в течение 4 недель (2D);
- каждые 3 месяца в течение первого года (2D);
- 1 раз в год каждый последующий год (2D).

10.2: Мы предлагаем проводить скрининг KTRs с потенциально излечимыми рецидивами первичных заболеваний почек: IgA нефропатией, MPGN, анти-GBM болезнью или ANCA-ассоциированным васкулитом на предмет микрогематурии, (2C) по крайней мере:

- один раз в первый месяц для определения базового значения (2D);
- каждые 3 месяца в течение первого года (2D);
- ежегодно впоследствии (2D).

10.3: Во время эпизодов дисфункции трансплантата у пациентов с первичным HUS мы предлагаем проводить скрининг на тромботическую микроангиопатию (например, с подсчетом тромбоцитов, морфологией эритроцитов в мазке периферической крови, гаптоглобином плазмы и лактатдегидрогеназой сыворотки) (2D).

10.4: Когда скрининг предполагает наличие потенциально излечимого рецидивирующего заболевания, мы предлагаем проводить биопсию трансплантата (2C).

10.5: Лечение рецидивирующей болезни почек:

10.5.1: Мы предлагаем назначать плазмаферез, если биопсия показывает болезнь минимальных изменений или FSGS у пациентов с первичным FSGS как первичным почечным заболеванием (2D).

10.5.2: Мы предлагаем использовать высокие дозы кортикостероидов и циклофосфида у пациентов с рецидивом ANCA-ассоциированного васкулита или анти-GBM болезни (2D).

10.5.3: Мы предлагаем использовать АПФ-ингибиторы или блокаторы рецепторов ангиотензина для пациентов с рецидивирующим гломерулонефритом и протеинурией (2C).

10.5.4: Для KTRs с первичной гипероксалурией мы предлагаем соответствующие меры для предотвращения депонирования оксалатов до тех пор, пока уровни оксалатов в плазме и моче не нормализуются (2C), включая:

- пиридоксин (2C);
- диету с высоким содержанием кальция и низким содержанием оксалатов (2C);
- увеличение перорального приема жидкости для повышения разведения оксалатов в моче (2C);
- цитрат калия или натрия для подщелачивания мочи (2 C);
- ортофосфат (2C);
- оксид магния (2C);
- интенсивный гемодиализ для выведения оксалатов (2C).

Вводная информация

Первичное заболевание почек обычно документируется биопсией нативной почки до трансплантации или биопсией предыдущего почечного трансплантата.

Рецидив первичного заболевания почек обычно устанавливается при документированных биопсией признаках первичного заболевания почек в трансплантате.

Обоснование

- Некоторые рецидивирующие почечные болезни являются причиной потери трансплантата.
- Лечение некоторых рецидивирующих почечных болезней может предотвратить или отсрочить потерю трансплантата.
- Скрининг на излечимые рецидивирующие болезни почек может привести к ранней диагностике и терапии, что может быть полезным.

Рецидив первичной почечной болезни является важной причиной осложнений и потери трансплантата после трансплантации почки как у взрослых, так и у детей. При исследовании 1505 случаев, в которых при биопсии и трансплантата, и нативной почки был документирован рецидив гломерулярного заболевания, потери трансплантата из-за рецидива гломерулонефрита были на третьем месте среди наиболее частых причин потери трансплантата через 10 лет после трансплантации почек (110). Рецидив может проявляться увеличением креатинина сыворотки (снижением GFR), вновь выявленной или нарастающей протеинурией и/или гематурией. Влияние рецидива варьирует в зависимости от первичной почечной болезни. Не все болезни рецидивируют с одинаковой частотой. Риск рецидива особенно высок при FSGS, иммуноглобулин А (IgA) нефропатии, мембранопротрофиеративном гломерулонефрите (MPGN), гемолитико-уремическом синдроме (HUS), оксалоэ и болезни Фабри, и, в меньшей степени, при волчаночном нефрите, болезни с антителами к гломерулярной базальной мембране (GBM) и васкулите (189).

Кроме того, срок возникновения рецидива и тип проявления различаются для различных заболеваний. FSGS, HUS и оксалоэ могут рецидивировать в период от первых нескольких дней до недель после пересадки, тогда как при других заболеваниях срок возникновения рецидива варьирующ (127).

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S33–S37 S33.

Скрининг рецидивирующих заболеваний

Заболевание	Скрининг (в дополнение к анализу креатинина сыворотки)	Минимальная частота скрининга	Диагностические тесты (в дополнение к биопсии почки)	Возможное лечение
FSGS	Протеинурия	Ежедневно в течении 1 нед, еженедельно в течении 4 нед каждые 3 мес в течении 1 года, затем ежегодно		Плазмаферез
IgA нефропатия	Протеинурия, микрогематурия			
MPGN	Протеинурия, микрогематурия	1 раз в течении 1-го месяца, каждые 3 мес в течении 1-го года, затем ежегодно	Сывороточный уровень комплемента	Плазмаферез
Анти-GBM болезнь	Протеинурия, микрогематурия		Антитела к GBM	
Олигоиммунный васкулит	Протеинурия, микрогематурия		ANCA	
HUS	Протеинурия число тромбоцитов	Во время эпизодов дисфункции трансплантата	Число тромбоцитов, мазки периферийной крови, ЛДГ	Плазмаферез

ANCA= antineutrophil cytoplasmic antibody; FSGS= focal segmental glomerulosclerosis; GBM= glomerular basement membrane; HUS=hemolytic-uremic syndrome; IgA= immunoglobulin A; LDH= lactate dehydrogenase; MPGN= membranoproliferative glomerulonephritis.

В большинстве случаев протеинурия и/или сниженная GFR являются основанием для подозрения на рецидив заболевания. Поскольку эти параметры периодически оцениваются у KTRs как часть их обычного мониторинга, отдельные стратегии для обнаружения рецидивов заболевания не оправданы. Методы скрининга для некоторых из этих заболеваний, однако, могут отличаться от обычного посттрансплантационного мониторинга, если своевременное обнаружение не достигается обычными стратегиями посттрансплантационного мониторинга (см. табл. 8). Например, FSGS может рецидивировать в раннем периоде, следовательно, скрининг на рецидив FSGS требует раннего и частого мониторинга на протеинурию. Рецидив HUS требует поиска доказательств микроангиопатического (внутрисосудистого) гемолиза. Скрининг на рецидив IgA нефропатии, MPGN, анти-GBM болезни и васкулита требует исследования мочевого осадка для обнаружения микрогематурии и/или присутствия цилиндров в дополнение к скринингу на протеинурию.

Подходящим является тестирование с помощью тест-полоски на протеинурию с последующим выполнением количественного анализа с помощью расчета отношения креатинин/протеинурия в разовом образце мочи или сбора мочи за фиксированные интервалы времени.

В зависимости от основного заболевания оценка результатов биопсии может потребовать иммуофлюоресцентной и электронной микроскопии в дополнение к световой микроскопии для подтверждения рецидива и исключения других причин протеинурии, гематурии или дисфункции трансплантата (190).

Существуют также слабые доказательства (неконтролируемые тематические исследования и единичные наблюдения), что специфическое лечение может быть полезным при некоторых рецидивирующих заболеваниях.

Идиопатический FSGS

Идиопатический, или первичный, FSGS характеризуется типичным склерозом в сегменте почечного клубочка наряду со слипанием ножек подоцитов при электронной микроскопии. Склероз может не быть очевидным в начале рецидива, а световая микроскопия может показать обычную клубочковую архитектуру. Рецидив подозревается, когда у пациента с документированным первичным FSGS в нативной почке или в предыдущем почечном трансплантате развивается протеинурия и/или возрастает креатинин сыворотки крови, обычно вскоре после трансплантации (127).

Идиопатический FSGS рецидивирует у 20–50% KTRs (до 80%, если рецидив возник в предыдущем почечном трансплантате) (191). Важно отличать идиопатический FSGS от вторичного FSGS, который, как правило, не рецидивирует. Рецидив наследственного FSGS документируется также, если донор является облигатным носителем (соответствующей мутации) (191). Предполагаемые факторы риска рецидива включают возраст начала FSGS в нативных почках от 6 до 15 лет (192), быстрое развитие первичной болезни (например, менее 3 лет от диагностики до терминальной почечной недостаточности), диффузную мезангиальную пролиферацию по гистологии и не афроамериканское этническое происхождение. Наиболее мощный фактор риска – это рецидив в предыдущем трансплантате.

Выявление увеличения проницаемости изолированных клубочков крыс для альбумина сывороткой от пациентов с рецидивирующим FSGS дает возможность более точного прогноза риска возвратного заболевания (193). Однако этот тест является все еще экспериментальным.

Идиопатический FSGS может повториться в любое время после трансплантации, но рецидив наиболее вероятен в раннем периоде после трансплантации. Рецидивирующая болезнь проявляется вместе с протеинурией, которая обычно является тяжелой. Около 80% случаев рецидива происходят в течение первых 4 недель (193).

По этой причине скрининг на протеинурию должен проводиться более часто в раннем посттрансплантационном периоде у тех, кто имеет терминальную стадию CKD из-за FSGS, особенно при наличии фактора риска рецидива.

Точная частота не установлена. Толкование протеинурии, особенно в раннем посттрансплантационном периоде, требует знаний о дотрансплантационной протеинурии. Хотя протеинурия из нативных почек снижается после трансплантации (194), срок ее исчезновения является варибельным. По этой причине посттрансплантационная протеинурия должна толковаться в свете дотрансплантационных значений.

Нет RCTs-терапии рецидивирующего идиопатического FSGS. Однако имели место отдельные случаи и серии неконтролируемых исследований, которые показали, что пациенты с рецидивирующим идиопатическим FSGS могут достичь существенного сокращения экскреции белка мочи после плазмафереза (195, 196). Вероятно, это происходит путем исключения циркулирующих факторов, которые изменяют клубочковую проницаемость белка. Предикторы ответа на плазмаферез включают раннее начало лечения после рецидива и, воз-

можно, ранний рецидив заболевания (196). К сожалению, протеинурия может повториться после лечения и может потребовать дополнительного плазмафереза или даже длительного периодического лечения. Предполагается, что сокращение экскреции белка через плазмаферез поможет сохранить функцию трансплантата, но нет исследований, которые бы изучили эту тему. Неясно, сколько сеансов лечения плазмаферезом потребуется для уменьшения экскреции белка, но в одном научном обзоре, что медиана – девять сеансов до достижения ремиссии протеинурии (195). В исследованиях на небольшом количестве пациентов применялся профилактический плазмаферез, но полученные данные не являются убедительными, чтобы сказать, что это эффективно для предотвращения рецидива FSGS (197, 198).

Высокие дозы CsA могут вызвать ремиссию протеинурии. В одной из серий 14 детей из 17 вошли в период длительной ремиссии (199). Обоснование необходимости поддержания высокого уровня CsA в крови в том, чтобы преодолеть эффект высокого холестерина в сыворотке, часто наблюдающегося у пациентов с рецидивирующим FSGS (липопротеины связывают CsA и снижают уровень свободного CsA). Высокие дозы CsA могут быть комбинированы с плазмаферезом. Одно исследование делает вывод о том, что только плазмаферез было недостаточно для стимулирования ремиссии за исключением случаев сочетания с высокими дозами CsA (200). Для пациентов, которые не отвечают на плазмаферез, или для пациентов, которые имеют нефротическую протеинурию, сокращение протеинурии с помощью ингибитора ангиотензин-1-превращающего фермента (ACE-I) и/или блокатора рецепторов ангиотензина-II (ARB) может быть полезным.

IgA нефропатия

IgA нефропатия является наиболее распространенным типом гломерулонефрита во всем мире и служит основной причиной V стадии СКД у 20% KTRs во многих частях мира. Рецидивирующая IgA нефропатия является обычным событием после трансплантации. В публикациях случаи рецидива варьируют от 13 до 53% в зависимости от различий в длительности наблюдения за пациентами и биопсийной политики в различных трансплантационных центрах, с самыми высокими показателями в центрах, которые рутинно выполняют протокольные биопсии (201). Латентные депозиты IgA в почке донора, которые определяются во время биопсии до трансплантации, ответственны за «рецидивы» в некоторых случаях, когда трансплантация выполнялась по поводу почечной недостаточности вследствие IgA-нефропатии в зонах с высокой распространенностью болезни (202). Было показано, что одиночные нуклеотидные полиморфизмы в генах интерлейкина-10 и TNF- α являются предикторами риска рецидива (203, 204). Расчетная частота потери трансплантата в течение 10 лет из-за рецидива составила 9,7% (CI = 4,7–19,5%) (110). Риск рецидива при повторной трансплантации выше, если первый трансплантат был потерян из-за рецидива IgA нефропатии менее чем через 10 лет (205).

Не существует эффективной терапии для предотвращения рецидива IgA нефропатии. Было обнаружено, что ACE-Is и ARBs уменьшали протеинурию и, возможно, помогли сохранить функцию почки при рецидивирующей IgA нефропатии (206). В одном из исследований среди 116 KTRs с IgA нефропатией использование ATG, как индукционной терапии, было связано с сокращением риска рецидива с 41 до 9% по сравнению с антагонистами рецепторов IL2 (207).

Мембранопролиферативный гломерулонефрит

Причины вторичного MPGN, такие как гепатит C, должны быть исключены. Частота гистологического рецидива при идиопатическом MPGN типа 1 составляет 20–30% и превышает 80% при типе 2 заболевания (192). Проявления включают в себя микрогематурию, протеинурию и ухудшение почечной функции. Факторы риска для рецидива включают тяжесть гистологических поражений нативных почек, HLA-B8DR3, наличие живого родственного донора и потерю предыдущего трансплантата от рецидива (208, 209). Имеются данные о наличии ответа на долгосрочное лечение циклофосфамидом (210), плазмаферезом (211–213) и CsA (214).

Гемолитико-уремический синдром

Гемолитико-уремический синдром (HUS) определяется гистопатологически как пролиферация интимальных клеток, утолщение и некроз стенок, тромбы и сужение просвета капилляров клубочков, артериол и междольковых артерий.

Тяжесть может варьировать от отека и набухания эндотелия до полного кортикального некроза. Клинически это проявляется микроангиопатической гемолитической анемией и быстрым ухудшением функции почки с вовлечением других органов или без такового вовлечения.

HUS часто классифицируется как не связанный с диареей (D)–HUS (атипичный) и D+HUS (типичный). HUS синдром часто рецидивирует у взрослых и детей, у которых исходная болезнь почек была D-вариантом. Общий риск рецидива составляет менее 10% среди детей, D+ HUS обычно не рецидивирует, в то время как идиопатический D– или наследственный HUS может рецидивировать у 21–28% детей (215).

Рецидив возникает у примерно 80–100% пациентов с мутациями факторов H или I, хотя у пациентов с мутацией мембранного кофакторного белка не бывает рецидивов (216, 217). Риск выше у взрослых, 33–56% (218–220) имеют клинические проявления, и дополнительно 16–20% пациентов имеют клинически скрытый рецидив. Рецидив особенно часто проявляется у взрослых с аутосомно-рецессивным или доминантным HUS (215). В большинстве случаев рецидив развивается в течение 4 недель.

Большинство пациентов имеют микроангиопатическую анемию, тромбоцитопению и дисфункцию почек, тогда как другие демонстрируют быстро прогрессирующую дисфункцию трансплантата без классических гематологических проявлений. Подсчет тромбоцитов следует выполнять во время эпизодов дисфункции трансплантата у KTRs с HUS как первоначальной причиной СКД V стадии. Для тех, у кого отмечено падение количества тромбоцитов, обязательно должны быть выполнены дополнительные исследования, такие как исследование мазка периферической крови на предмет наличия фрагментированных клеток (шистоцитов), анализы крови на гаптоглобин и лактатдегидрогеназу для документирования гемолиза.

У пациентов с рецидивами долгосрочная выживаемость трансплантата ниже (около 30%). Стратегии лечения включали плазмаферез, внутривенное введение иммуноглобулинов и ритуксимаб. Агрессивный плазмаферез с использованием свежемороженой плазмы (40–80 мл/кг за сеанс) повышает уровни дефицитных факторов и обеспечивает обнадеживающие результаты даже у тех, кто имеет мутации факторов H и I (221–223). Поскольку фактор H синтезируется в печени, комбинированная трансплантация печени и почки (вместе с плазмаферезом до операции и во время операции с использованием свежемороженой плазмы и низкомолекулярного гепарина) может снизить риск рецидива (222, 224–226). Внутривенное введение иммуноглобулинов и ритуксимаба показало возможность улучшить ситуацию с рецидивирующим HUS, устойчивым к множественным курсам плазмафереза (227, 228). Нет никаких доказательств того, что неприменение CNI, mTORi и OKT3 (которые сами могут вызвать тромботическую микроангиопатию) приведет к сокращению риска рецидива.

ANCA-ассоциированный васкулит и анти-GBM болезнь

И ANCA-ассоциированный васкулит, и анти-GBM болезнь могут проявляться быстро прогрессирующей СКД и гломерулонефри-

том с полунуниями. Частота рецидива ниже, если во время пересадки это заболевание находится в ремиссии. В анализе пула данных по 127 пациентам с ANCA-ассоциированным васкулитом 17% пациентов имели рецидив, у 57,1% с почечными проявлениями. Дисфункция почки возникла у 33% пациентов, имевших рецидив (229).

Наиболее свежие исследования (230) показали меньшую частоту рецидива (7%), в большинстве происходившими за пределами первого года после трансплантации с отсутствием прямого или косвенного влияния на функцию трансплантата.

Рецидивы ANCA-ассоциированного васкулита обычно проявляются в почечном трансплантате как олигоиммунный некротизирующий гломерулонефрит, но функция трансплантата также может быть нарушена острым артериитом, стенозом мочеточника и obstructивной уропатией из-за гранулематозного васкулита. Течение заболевания до трансплантации, подтип заболевания, тип и титр ANCA, время трансплантации или тип донора не помогают предсказать вероятность рецидива.

Почечный ANCA-ассоциированный васкулит обычно хорошо отвечает на высокие дозы преднизолона и циклофосфида (231–233). Другие испробованные варианты лечения, включают MMF, плазмаферез с внутривенным введением иммуноглобулинов или без него, и ритуксимаб (234–240).

Гистологические доказательства наличия анти-GBM болезни можно обнаружить при биопсии в 15–50% случаев. Клинические рецидивы редки и описаны только в отдельных случаях (201, 241). Потери трансплантата из-за рецидива редки (110). Частота рецидивов может быть выше у тех пациентов, кто имеет циркулирующие анти-GBM-антитела на момент трансплантации. Лечение анти-GBM болезни в клинически активной стадии может включать пульсы стероидов, циклофосфамид и плазмаферез, особенно если имеется потенциально угрожающее жизни вовлечение легких (241).

Первичная гипероксалурия

Первичная гипероксалурия вызвана недостатком печеночной пероксисомной аланина: глиоксилат аминотрансферазы, ведущим к увеличению синтеза и мочевой экскреции оксалатов, рецидивирующему оксалатному уролитиазу, необратимому нефрокальцинозу и конечной стадии СКД. При СКД нерастворимые оксалаты накапливаются во всем организме, особенно в костях и сосудах. Поскольку дефект фермента при первичной гипероксалурии не корректируется с помощью изолированной трансплантации почек, перепроизводство оксалатов сохраняется и ведет к рецидиву депозитов оксалата кальция в более 90% пересаженных почек, в конечном итоге, приводя к потере трансплантата (242), если фермент не замещается путем одновременной трансплантации печени (243).

Общая концентрация оксалатов во всем организме очень высока у пациентов с СКД V стадии, и увеличение мочевой экскреции оксалата значительно нарастает сразу после стабилизации функции трансплантата. Некоторое время уровни плазмы и оксалатов мочи могут остаться высокими даже у пациентов, перенесших одновременную трансплантацию почек и печени. Высокая концентрация мочевого оксалата сначала способствует образованию кристаллов оксалата кальция в дистальных почечных канальцах, а далее ведет к дисфункции трансплантата. Вторично это также приводит к депозитам (кристаллов) в паренхиме трансплантата и дисфункции трансплантата. Этот риск, очевидно, возрастает у тех пациентов, которые имели первично нефункционирующий трансплантат.

Протоколы трансплантации, разработанные для минимизации осложнений рецидива заболевания (оксалурии), включают разведение мочи в раннем посттрансплантационном периоде при агрессивном назначении жидкости, а также и ранние, и частые диализы у тех пациентов, кто имеет DGF. Хотя трансплантация изолированных почек не рекомендуется при первичной гипероксалурии, она иногда осуществляется в развивающихся странах, где трансплантация печени недоступна. Первичная гипероксалурия неизменно рецидивирует у тех пациентов, кто перенес только трансплантацию почки, и далее ведет к потере трансплантата. У пациентов с мутацией Gly170Arg имеется чувствительность к пиридоксину, и им нужно назначать высокие дозы пиридоксина, если таким пациентам делается пересадка только почки (244). Это заболевание иногда диагностируется впервые после трансплантации почек при обнаружении депозитов оксалатов на биопсии у пациентов с дисфункцией трансплантата. При первой возможности этих пациентов следует направлять в специализированные центры для трансплантации печени.

В ближайшем послеоперационном этапе дополнительные сеансы диализа могут быть необходимы для контроля уровня оксалатов в крови, до тех пор, пока печень не начнет работать полностью (245). Конкретные меры, предназначенные для повышения экскреции оксалатов и снижения выработки, помогают в минимизации рецидивов и должны быть применены для всех пациентов в течение первых месяцев или лет после трансплантации почек, или комбинированной трансплантации печень–почка (246). К ним относятся поддержание диуреза на уровне >3,0–3,5 л/день и использование щелочного цитрата, нейтрального фосфата и оксида магния.

Строгие ограничения в диете по оксалатам дают очень ограниченный эффект (247), но прием продуктов, чрезвычайно богатых оксалатами и аскорбиновой кислотой, предшественником оксалатов, не рекомендуется. Фармакологические дозы пиридоксина могут снизить гипероксалурию у некоторых пациентов, особенно у тех, кто имеет Gly170Arg-мутацию (244). Ответ на пиридоксин может быть оценен путем выявления > 30% снижения мочевой экскреции оксалатов в ответ на пиридоксин в дозе 10 мг/кг/день (248) у кровных родственников пациента с менее тяжелыми формами болезни почек, если это не было сделано на додиализной стадии. Подщелачивание мочи цитратом уменьшает риск пересыщения кальция мочи оксалатами, в результате образования растворимого комплекса с кальцием, который уменьшает вероятность связывания и преципитации с другими веществами, такими как оксалаты (249). Дозировка натрия или натрия/калий цитрата 0,1–0,15 г/кг массы тела. Адекватность терапии и соблюдения пациентом назначений может быть проверена путем измерения pH мочи и экскреции цитрата. Ортофосфат (20–60 мг/день), наряду с пиридоксином, также показал способность уменьшать кристаллизацию оксалатов мочевого кальция (250).

Болезнь Фабри

Болезнь Фабри является редким, X-связанным наследственным заболеванием, которое характеризуется недостатком альфа-галактозидазы (alpha-Gal-A), что приводит к постепенному системному накоплению гликофинголипидов. Трансплантация является лечением выбора для большинства пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности вследствие наличия болезни Фабри (251). Хотя пациенты с болезнью Фабри могут иметь гистологические признаки рецидива этого заболевания в трансплантате, неясно, как часто эти рецидивы являются причиной потери трансплантата.

В недавнем исследовании US Organ Procurement and Transplantation Network у 197 KTRs с болезнью Фабри имели 5-летнюю выживаемость трансплантата 74%, по сравнению с 64% у KTRs с другими заболеваниями почек (252). В настоящее время доступны два препарата рекомбинантной alpha-Gal A человека: agalsidase alpha (производитель Replagal, Transkaryotic Therapies, Cambridge, MA) и agalsidase (производитель Fabrazyme, Genzyme, Cambridge, MA). Лечение рекомбинантной человеческой alpha-Gal A пациентов, не являющихся KTR, показало уменьшение скорости снижения функции почек. Однако неясно, увеличивает ли лечение выживаемость трансплантата и уменьшает ли другие осложнения болезни Фабри у KTRs. Лечение, по-видимому, является безопасным для KTRs (253, 254); однако оно очень дорогое, и неизвестно оправдываются ли затраты в отношении улучшения исходов KTR. Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S33–S37.

ГЛАВА 11: ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ОБНАРУЖЕНИЕ И УСТРАНЕНИЕ ПОСЛЕДСТВИЙ НЕСОБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОМ ВРАЧЕБНЫХ НАЗНАЧЕНИЙ

11.1: Рассмотрите возможность предоставления всем KTRs и членам их семей образовательных материалов, информации по мерам профилактики и лечения заболеваний для минимизации несоблюдения пациентом назначений по иммуносупрессивным лекарствам. (Уровень Не Дифференцирован)

11.2: Для KTRs с повышенным риском несоблюдения назначений рассмотрите возможность более частого скрининга несоблюдения назначений. (Уровень Не Дифференцирован)

Вводная информация

Приверженность (соблюдению пациентом врачебных назначений) – это «степень соответствия поведения пациента выполнению согласованных с ним врачебных рекомендаций» (255).

На недавней Конференции при выработке консенсуса это определение было изменено, чтобы привлечь внимание к порог эффективности от несоблюдения пациентом врачебных назначений в отношении результатов лечения.

Мы изменили это определение несоблюдения пациентом врачебных назначений на «отклонение от предписанного врачом лекарственного режима, которое является достаточным, чтобы негативно повлиять на ожидаемый эффект от лечения» (255).

Несоблюдение (врачебных назначений) включает в себя первичное (на момент начала лечения) и вторичное (в последующем периоде), частично и/или полное несоблюдение пациентом врачебных назначений, а также несоблюдение времени приема применяемых лекарств (256–260).

Обоснование

- Несоблюдение пациентом врачебных назначений связано с высоким риском острого отторжения и потери трансплантата.
- Несоблюдение пациентом врачебных назначений может наблюдаться в раннем периоде и/или позже после трансплантации.
- Переход от детской к взрослой нефрологии может быть тем моментом, когда несоблюдение пациентом врачебных назначений чрезвычайно распространено.
- Могут быть приняты меры для уменьшения степени несоблюдения пациентом врачебных назначений, и, тем самым, улучшены исходы.

Несоблюдение пациентом врачебных назначений широко распространено в первые месяцы после трансплантации почки и увеличивается по мере длительности наблюдения. Степень несоблюдения пациентом врачебных назначений влияет на клинические исходы и связана с ранним и поздним отторжением трансплантата, что снижает функцию трансплантата и выживаемость трансплантата (261–263). Потеря трансплантата в семь раз более вероятна у пациентов, не соблюдающих врачебные назначения, по сравнению с лицами, соблюдающими врачебные назначения (264). В другом исследовании несоблюдение пациентом врачебных назначений (пропущенные визиты к врачу, отклонения в концентрации принимаемых препаратов) служило причиной более половины потерь трансплантата (265).

Несоблюдение пациентом врачебных назначений имеет много аспектов (255), хотя мы были, главным образом, сосредоточены на соблюдении пациентом врачебных назначений по приему иммуносупрессивных лекарств. Дополнительные области несоблюдения пациентом врачебных назначений включают предписанную диету; физические упражнения; употребление табака, алкоголя и наркотиков; самоконтроль жизненно важных показателей, например, давления крови, массы тела, а также визиты в клинику. Удовлетворительное соблюдение режима приема лекарственных препаратов достигается в тех случаях, когда разница между фактическими дозировками и предписанным режимом не влияет на результаты лечения.

Определение несоблюдения пациентом приема препаратов акцентирует внимание на результате лечения в отличие от факта приема конкретных лекарств или уровня препаратов в крови. Определение результатов и уровня препаратов в крови обычно используется у трансплантированных больных. Определимые параметры несоблюдения пациентом лекарственных назначений – это принятие (принимает ли пациент рекомендуемое лечение), исполнение (насколько хорошо пациент выполняет рекомендованные назначения) и прекращение приема (когда пациент перестает принимать лекарства) (264, 266). Соблюдение пациентом врачебных назначений может быть оценено по прямому наблюдению за приемом лекарств, косвенному подтверждению того, что препарат был принят, или по самоотчету (табл. 9).

Косвенные меры включают в себя анализ уровня препаратов в сыворотке, биологические маркеры, электронный мониторинг, подсчет таблеток и ведение записей о выдаче рецептов. Поскольку нет идеальной меры для оценки соблюдения пациентом врачебных назначений, следует рассмотреть возможность использовать более одного подхода для оценки такого соблюдения (267–270). Для реципиентов пересаженных органов средняя частота несоблюдения назначений была наивысшей по диете (25 случаев на 100 человек в год), иммуносупрессивным лекарствам (22,6 случаев на 100 человек в год), мониторингованию жизненных показателей (20,9 случаев на 100 человек в год) и физическим упражнениям (19,1 случаев на 100 человек в год) (264).

Таблица 9

Оценка соблюдения пациентом врачебных рекомендаций (255, 260)

Самоотчеты пациента о приеме лекарств
Дополнительные отчеты о приеме лекарств, сделанные родственниками, друзьями, медперсоналом
Дневник пациента
Опросники
Лабораторные тесты (уровень лекарств и метаболитов в крови), обзоры медицинских отчетов, результаты лечения
Обновление предписаний
Мониторинг количества таблеток
Электронные устройства для мониторинга

Изменено с разрешения (260).

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S38–S40.

Факторы риска для несоблюдения пациентом врачебных рекомендаций

Невыполнение предписаний врача до трансплантации
Психиатрические заболевания
Изменения личности
Слабая социальная поддержка
Алкогольная и другие зависимости, поведение высокого риска
Подростковый возраст
Высокий уровень образования
Время после трансплантации (в раннем периоде более высокие риски)
Отсутствие адекватного наблюдения специалистами-трансплантологами
Недостаточный уровень информированности до трансплантации
Многочисленные побочные эффекты от препаратов
Сложный режим приема лекарств

Изменено с разрешения (260).

Среди KTRs несоблюдение пациентом врачебных назначений было наивысшим по приему иммуносупрессивных лекарств (35,6 случаев на 100 человек в год). Несоблюдение пациентом назначений по долгосрочной терапии достигает 50% случаев в развитых странах и даже более часто в развивающихся странах (264). Метаанализ показал, что шансы получить хорошие результаты в 2,9 раза выше, если пациент соблюдает врачебные назначения (271).

Факторами риска для несоблюдения пациентом врачебных назначений являются длительное лечение (со снижением темпов соблюдения пациентом врачебных назначений со временем), плохие коммуникации и отсутствие социальной поддержки (табл. 10). Факторы риска для несоблюдения пациентом врачебных назначений могут быть разделены на четыре взаимосвязанные области: пациент/окружение, медперсонал, заболевание и лекарства. Пациент и внешняя окружающая его среда являются центральным моментом, взаимосвязанным с тремя другими категориями.

Первичные факторы в области пациент – лекарства включают побочные эффекты, сложность лечебного режима, стоимость и ограниченность доступа. Неверие в лекарства и отсутствие знаний по лекарственным препаратам имеют умеренное влияние. Факторы в области пациент – наблюдающий его персонал включают плохие коммуникации и плохое планирование мероприятий после лечения/выписки (272–274). Факторы пациента – заболевания – это первичный недостаток знаний и понимания болезни, ее продолжительность и сопутствующие психические заболевания.

Метаанализ 164 исследований в неспециальной литературе по психиатрии содержит данные о следующих факторах риска несоблюдения пациентом назначений: возраст (подростки менее склонны к соблюдению рекомендаций), пол (среди детей девочки более склонны к соблюдению рекомендаций, чем мальчики), уровень образования (положительно связан с соблюдением назначений при хронических болезнях) и социально-экономический статус (положительно связан с соблюдением назначений среди взрослых пациентов) (275–277).

Командный подход, состоящий из обучения, наблюдения, распознавания и вмешательства, необходим для обеспечения успеха трансплантации. Сочетание обучения, поведенческой и социальной поддержки дает наилучшие результаты (табл. 11) (271, 278). Упрощенный лечебный режим, коробочки для правильного и удобного использования медикаментов, индивидуальные инструкции (особенно для путешественников и работников ночной смены), сочетание назначения лекарств с ежедневной рутинной деятельностью, а также использование электронных приборов могут способствовать улучшению соблюдения пациентом назначений.

Краткое описание мероприятий, направленных на улучшение соблюдения пациентом врачебных рекомендаций

Обучение и медицинские интервенции	Воздействие на поведение и психологию пациента
Убедитесь, что пациент знает наименования и дозировки своих лекарств, причины их назначения, повторяйте и обновляйте эти сведения каждый раз во время визита к врачу.	В период подготовки к трансплантации обеспечьте положительную поддержку, чтобы способствовать формированию поведения соблюдения предписаний.
Информируйте пациента о побочных эффектах лекарств.	Стимулируйте пациента показывать записи медицинских предписаний и информации.
Каждый раз при изменении дозировки или частоты приема лекарств давайте пациенту письменную инструкцию.	Стимулируйте окружение пациента устанавливать с пациентом тесные и позитивные контакты.
Сократите количество и частоту приема лекарств. По возможности назначайте один прием в день, как максимум, дважды в день.	Выявите и задействуйте систему дополнительной поддержки пациента (семья, друзья).
Убедитесь, что пациент понимает необходимость приема иммуносупрессантов даже тогда, когда трансплантированный орган нормально функционирует.	Помогайте избавляться от депрессии, тревог, беспокойства, других психологических проблем.
Объясните пациенту, что хроническое отторжение – это процесс внутренний, протекающий без явных симптомов, быстро развивающийся, он плохо диагностируется на ранних стадиях и часто необратим.	Добейтесь от пациента его персонального обещания выполнять назначения (например, в форме письменного контракта).
Постарайтесь избавляться от побочных эффектов иными средствами, чем снижение дозировок лекарств.	При обсуждении ситуаций несоблюдения назначений врача не используйте позиции осуждения, обвинения.
Расспрашивайте пациента о проблемах во время каждого визита, обращайтесь на специфические опасения/беспокойства пациента.	Принимайте во внимание социальные проблемы, например, изменения в системе страховой медицины, сложности пациента, связанные с работой или обучением.
Контролируйте подверженность к соблюдению назначений с помощью лабораторных анализов, клинических визитов и обновления назначений.	Приспосабливайте методы воздействия на поведение пациента к главной причине несоблюдения им назначений врача.
	Интегрируйте режим приема лекарств в ежедневный режим жизни пациента.
	Используйте возможности электронных устройств, напоминающих о необходимости приема лекарств.
	Обеспечьте пациенту постоянный процесс обучения, обсуждения и легкодоступные консультации.

Изменено с разрешения (260).

Простая забывчивость принять лекарства является одной из наиболее распространенных причин, которой пациенты объясняют пропуски приемов лекарств (268). Пациенты должны быть проинформированы о различных возможностях интегрировать процесс приема лекарств в их повседневную жизнь. Коробочки для лекарств могут быть полезными для сложных режимов лечения, состоящих из нескольких препаратов с несколькими ежедневными приемами доз лекарства по определенному расписанию. Использование электронных устройств, включая будильник, также помогает повышению степени соблюдения пациентом назначений. Система помощи в управлении процессом лечения – это устройство в виде программируемого голосового информатора для напоминаний в установленное время, которое применяли у пациентов на антиретровирусной терапии (279). Наконец, системы онлайн пейджеров или мобильных телефонов могут улучшить соблюдение лечебных режимов (280). Однако все меры, за исключением метода непосредственного наблюдения, который может быть обременительным, имеют существенные недостатки, главным образом в связи с отсутствием точности. Так как идеальной меры оценки соблюдения пациентом врачебных назначений не существует, следует рассмотреть возможность использовать более одного подхода для оценки такого соблюдения.

Общие подходы для оценки соблюдения пациентом врачебных назначений требуют индивидуализации. Количество предписанных лекарств и частота приема влияют на степень соблюдения пациентом врачебных назначений (280, 281).

Если лечебный режим чрезвычайно сложен, забывчивость становится дополнительным фактором для несоблюдения пациентом назначений (282). Сложность лечебного режима обратно пропорциональна степени соблюдения пациентом врачебных назначений, чем больше количество предписанных медикаментов, тем выше степень несоблюдения пациентом врачебных назначений (283).

Режим, требующий приема лекарственных препаратов дважды в день, приводил к улучшению соблюдения пациентом назначений, чем режимы назначения более частых приемов лекарств (284). Упрощение стратегий терапии включает иммуносупрессивные, а также неиммуносупрессивные препараты (например антигипертензивные). Кроме того, протоколы с сокращением или исключением применения стероидов или CNI следует рассматривать в отношении пользы и от снижения количества принимаемых препаратов, и уменьшения побочных эффектов. Привлечение клинического фармацевта может быть полезным для предоставления пациенту исчерпывающей информации в отношении пользы и значения соблюдения пациентом лекарственных назначений. При привлечении фармацевта достоверно большая часть пациентов соблюдала назначения по иммуносупрессивным лекарственным препаратам в течение 1 года после трансплантации (284, 285). Стратегии изменения поведения были применены в клинических условиях.

Модификации поведения среди KTRs были включены в шесть RCTs по изучению улучшения результатов лечения за счет соблюдения пациентом врачебных назначений (286, 287). Методы включали в себя поведенческие связи, повышение образованности и профессиональной подготовки, обратную связь и подкрепление.

Эти данные показали, что такие вмешательства в поведенческие привычки являются очень индивидуализированным процессом, а мотивация к соблюдению врачебных назначений должна быть применена с учетом специфики конкретного пациента и постоянно обновляться. С помощью системы мониторинга терапевтических событий для ежемесячного мониторинга приема азатиоприна в течение 6 месяцев среди KTRs отмечена высокая корреляция между соблюдением врачебных назначений и выживаемостью без отторжения в первые 6 месяцев после трансплантации (288).

Научно-исследовательские рекомендации

- Необходимы дополнительные проспективные когортные исследования, чтобы определить наилучшие меры к соблюдению пациентом назначений, а также связи между соблюдением назначений и исходами.

- Необходимы RCTs для проверки методов воздействия в отношении улучшения соблюдения назначений среди KTRs.

Источник: S40 American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S38–S40

ГЛАВА 12: ВАКЦИНАЦИЯ

12.1: Мы рекомендуем вводить всем KTRs официально зарегистрированные инактивированные вакцины, в соответствии с рекомендациями для общей популяции, за исключением вакцинации против HBV (1D).

12.1.1: Мы предлагаем проводить вакцинацию против гепатита В (идеально до трансплантации) и контролировать титр HBs-антител через 6–12 недель после завершения серии вакцинации (2D).

12.1.1.1: Мы предлагаем ежегодно контролировать титр HBs-антител (2D).

12.1.1.2: Мы предлагаем проводить ревакцинацию, если титр антител падает ниже уровня 10mIU/мл (2D).

12.2: Мы предлагаем избегать введения живых вакцин у KTRs (2C).

12.3: Мы предлагаем избегать вакцинации, за исключением вакцинации против гриппа, в течение первых 6 месяцев после трансплантации почки (2C).

12.3.1: Мы предлагаем возобновлять иммунизацию, как только пациенты начинают получать минимальные поддерживающие дозы иммуносупрессивных лекарств (2C).

12.3.2: Мы рекомендуем всем KTRs, у которых прошел как минимум 1 месяц после трансплантации, вакцинацию против гриппа до начала ежегодного сезона гриппа, независимо от статуса иммуносупрессии (1C).

12.4: Тем KTRs, которые имеют повышенный риск специфических заболеваний в силу возраста, прямого контакта, места проживания в эндемичных районах или поездок туда, а также других эпидемиологических факторов риска, мы предлагаем вводить вакцины против следующих агентов:

- бешенства (2D),
- клещевого менингоэнцефалита (2D),
- японского энцефалита В – инактивированная (2D),
- менингококка (2D),
- пневмококка (2D),
- сальмонеллы typhi – инактивированная (2D).

12.4.1: Проконсультируйтесь с инфекционистом, соответствующими должностными лицами общественного здравоохранения для получения рекомендаций о целесообразности вакцинации в конкретных случаях. (Уровень Не Дифференцирован)

Вводная информация

Рекомендуемые прививки – это такие, которые одобрены и предложены местными и национальными органами здравоохранения для использования у своего населения.

Рекомендуемые прививки могут меняться в зависимости от страны происхождения и географического положения.

Эффективность вакцинации против гепатита В определяется предупреждением инфицирования вирусом гепатита В, что косвенно оценивается выработкой антител к его поверхностному антигену (HBsAb) в титре > 10 мIU/мл.

Лицами, имеющими повышенный риск, являются те, кто находится в прямом контакте (с больными), проживают или путешествуют в эндемичных географических зонах.

В случае менингококковой инфекции пациенты, которые перенесли спленэктомию, тоже подвержены повышенному риску.

Обоснование

• Вред различных инфекций, и потому потенциальные выгоды от вакцинации различны в зависимости от географического региона.

• Описан минимальный вред или его полное отсутствие при использовании лицензионных, инактивированных вакцин для KTRs.

• У иммунокомпрометированных лиц, включая KTRs, большинство вакцин вызывают синтез антител, хотя и сниженный.

• Потенциальные преимущества перевешивают ущерб от иммунизации KTRs с помощью инактивированных вакцин.

• Серьезные инфекции могут быть результатом введения живых вакцин иммуноослабленным пациентам, включая KTRs.

• При отсутствии данных о достаточной безопасности следует исходить из того, что вред живых вакцин перевешивает их преимущества для KTRs.

• Вакцинация, скорее всего, обеспечит максимальную эффективность, когда иммуносупрессия пациента самая низкая, когда KTRs получают наименьшие возможные дозы иммуноподавляющих лекарств.

• Вакцинация против гриппа должна проводиться на ежегодной основе заранее, до начала ежегодного сезона гриппа.

• Даже в то время, когда KTRs получают высокие дозы иммуноподавляющих лекарств, преимущества своевременной вакцинации перевешивают риски отсроченной вакцинации.

• Некоторые KTRs подвергаются повышенному риску развития заболевания, вызываемого одним или несколькими (реже) патогенами в силу наличия прямого контакта в зоне проживания или путешествия в эндемичных районах.

Хотя данные по эффективности этих инактивированных вакцин для редких патогенов ограничены, вероятно, потенциальные выгоды перевешивают вред.

Инактивированные вакцины

Американское Общество развития Руководств по Трансплантологии по Профилактике и Лечению Инфекционных Осложнений при Трансплантации Сплошных Органов (The American Society for Transplantation's Guidelines for the Prevention and Management of Infectious Complications of Solid Organ Transplantation) предоставляет рекомендации по иммунизации, относящиеся к этим популяциям больных (289). Эти рекомендации могут быть подходящими для населения Северной Америки, их нельзя применять к KTRs в других частях света.

Хотя лишь ограниченное число исследований оценивали безопасность и эффективность применения инактивированных вакцин среди реципиентов сплошных органов в целом, и у KTRs, в частности, имеющиеся данные предполагают, что введение инактивированных вакцин безопасно. Нет никаких доказательств того, что вакцинация может привести к повышенному риску отторжения. К сожалению, данные об эффективности отдельных инактивированных вакцин ограничены. В целом существующие данные свидетельствуют о том, что ответ на вакцинацию у KTRs слабее по сравнению с иммунизацией до трансплантации. Соответственно оптимально проводить иммунизацию KTRs до трансплантации. Однако это не всегда представляется возможным, и в некоторых случаях необходимы неоднократные повторные вакцинации после трансплантации. В ряде исследований среди реципиентов пересаженных органов были получены результаты, демонстрирующие иммуногенность некоторых инактивированных вакцин после трансплантации сплошных органов.

Вакцинация против гриппа относится к наиболее изученным у реципиентов с пересаженными органами. Хотя ответ KTRs на вакцинацию против гриппа может варьировать среди пациентов год от года, у 30–100% иммунизированных KTRs достигают достаточного титра защитных, ингибирующих гемагглютинацию антител в сыворотке крови. Следует заметить, что эффективность вакцинации против гриппа представляется более высокой среди детей по сравнению с взрослыми KTRs (290).

Также доступны данные в поддержку использования 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины для KTRs старше 2 лет. В отличие от этого вакцина против гепатита В имеет значительно более низкую иммуногенность у реципиентов трансплантированных органов по сравнению с кандидатами на трансплантацию (291).

Конкретные данные относительно иммуногенности большинства оставшихся инактивированных вакцин для реципиентов сплошных органов не доступны.

Хотя данные отсутствуют, большинство экспертов соглашаются, что польза перевешивает риски иммунизации инактивированными вакцинами (289). Имеются достаточные данные по KTRs о том, что риск вакцинации инактивированными вакцинами является минимальным. С другой стороны риск инфекции выше у KTRs, чем в общей популяции. По этой причине наиболее оправдана вакцинация инактивированными вакцинами (табл. 12).

Живые вакцины

Лицензированные в настоящее время живые вакцины используют либо ослабленные вирусные штаммы, которые были подвергнуты манипуляциям для сокращения их вирулентности с сохранением иммуногенности или, как и в случае с бациллой Кальметта-Жерена [Bacillus Calmette-Guérin (BCG, БЦЖ)] замещают родственными бактериями, которые считаются менее патогенными, но все же могут вызвать формирование реакции перекрестного иммунитета к целевому патогену. Хотя данные ограничены, существуют значительные опасения по поводу использования живых вакцин у иммуноослабленных пациентов. На сегодняшний день лишь ограниченное число исследований провели оценку использования живых вирусных вакцин среди реципиентов трансплантированных органов (292). Высокая распространенность инфекций у KTRs – достаточная причина для озабоченности тем, что живые вакцины могут вызывать инфекцию у KTRs. Хотя количество публикаций по клиническому опыту с описанием использования некоторых живых вирусных вакцин среди реципиентов пересаженных органов ограничено (292), малое количество данных и небольшие масштабы исследованных примеров и выборки повышают озабоченность по поводу безопасности и эффективности использования этих вакцин у KTRs. Соответственно большинство экспертов соглашаются, что в общем риски перевешивают потенциальные выгоды от использования живых вакцин у KTRs (293). Ряд живых вакцин, лицензированных для использования среди населения в целом, противопоказаны для KTRs (табл. 13).

Таблица 12

Вакцины, рекомендуемые после трансплантации почек

Дифтерия – коклюш – столбняк	
Гемофильная палочка типа В	
Гепатит А*	
Гепатит В	
Пневмовакс	
Инактивированная полиоvakцина	
Грипп типа А и В (назначать ежегодно)	
Менингококк (применять, если у реципиента повышен такой риск)	
Вакцина против тифа Vi	
* для рисков, связанных с поездками, работой и другой специфической, а также в эндемических регионах, рассмотреть возможность бустерной вакцинации (ревакцинации) полисахаридной пневмококковой вакциной каждые 3–5 лет	

Таблица 13

Вакцины, противопоказанные после трансплантации

Ветряная оспа	
BCG	
Натуральная оспа	
Грипп: интраназальная вакцина	
Живая оральная противотифозная вакцина Ty21a и другие более новые вакцины	
Противокоревая вакцина (кроме периода вспышки инфекции)	
Эпидемический паротит	
Краснуха	
Оральная полиоvakцина	
Живая вакцина японского энцефалита В	
Желтая лихорадка	
BCG= Bacillus Calmette-Guerin.	

Источник: S42 American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S42–S43.

Сроки вакцинации

Ограниченный антительный ответ на разные вакцины у KTRs, вероятнее всего, связан с иммуносупрессивной терапией. Хотя нет соответствующих RCTs, разумно предположить, что введение вакцин, когда дозы иммуносупрессивных лекарств, которые получают пациенты, самые низкие, вероятнее всего, максимально увеличит ответ на вакцину (289). Иммуносупрессивная терапия обычно является наиболее мощной в первые несколько месяцев после трансплантации, когда риск острого отторжения также является наибольшим. Некоторое время в течение первых 6–12 месяцев дозы иммуноподавляющей терапии обычно сокращаются до самого низкого поддерживающего уровня, если нет острого отторжения, и это, вероятно, является лучшим временем для вакцинации.

Этот момент минимальной поддерживающей иммуноподавляющей терапии и оптимальное время для вакцинации могут отличаться у пациентов, получавших лечение по поводу острого отторжения. Гриппозная инфекция является потенциально важной причиной заболеваемости и смертности у KTRs. Было показано, что использование вакцинации против гриппа безопасно и, в общем, эффективно у реципиентов пересаженных органов, включая KTRs (294, 295).

В частности, стоит отметить, что нет доказанной связи между использованием вакцинации против гриппа у реципиентов пересаженных органов и развитием отторжения. Соответственно ежегодная вакцинация против гриппа рекомендована для KTRs и их окружения.

Может оказаться невозможным отложить вакцинацию до момента, пока у конкретного пациента пройдет достаточное время после трансплантации или он перейдет на низкий уровень иммуносупрессии, поскольку заболевание гриппом будет происходить во время ежегодных сезонных эпидемий.

Учитывая, что вирусная вакцина инактивирована, основным последствием использования ее в слишком раннем периоде будет то, что иммунизация не будет работать. Учитывая потенциальные преимущества введения вакцины, рекомендовано вводить эту вакцину до начала ежегодного сезона гриппа, при условии, что реципиент будет, по меньшей мере, через 1 месяц после трансплантации. Такой график выбирается по той причине, что вакцина наименее вероятно будет работать в течение первого месяца после трансплантации, особенно если KTR получил индукционную терапию.

Ревакцинация против гепатита В

Необходимость усиления вакцинации против гепатита В является спорной, и практика варьирует от страны к стране.

Пациенты с нарушениями функции иммунной системы, как правило, имеют тенденцию к проявлению более низких пиковых уровней HBsAb по сравнению с иммунокомпетентными пациентами.

Существуют ограниченные данные по длительности иммунологической памяти у иммуноослабленных хозяев.

Однако были сообщения о клинически значимой инфекции вирусом гепатита В (HBV) у ранее иммунизированных диализных пациентов, у которых выработка анти HBsAb уже не поддавалась измерению (296).

Последовательные измерения уровней антител HBsAb для информирования о необходимости увеличения доз вакцины против гепатита В были рекомендованы Консультативным Комитетом США по Практике Иммунизации (US Advisory Committee on Immunization Practices) для пациентов на диализе (296).

Кроме того, Европейская Группа Консенсуса по иммунитету к гепатиту В (the European Consensus Group on Hepatitis B immunity) расширила эти рекомендации и включила туда и пациентов с нарушениями иммунной функции (297).

Ухудшение иммунологической памяти происходит быстрее у иммунокомпрометированных реципиентов пересаженных почек.

Уровень выше 10 mIU/мл обычно считается достаточным для обеспечения защитной функции, но реципиенты пересаженных органов с титрами ниже 100 mIU/мл, как правило, имеют предрасположенность быстро терять их.

Способность низкого уровня антител к HBs маскировать инфекцию [на которую указывает поверхностный антиген гепатита В (HBsAg)], и их быстрое снижение заставило Европейскую Группу Консенсуса предложить проводить бустерную вакцинацию (ревакцинацию) при титрах ниже 100 mIU/мл.

Несмотря на отсутствие ясных доказательств в поддержку этой рекомендации, с учетом соотношения риска и выгоды вакцины против гепатита В, представляется разумным ежегодно оценивать необходимость бустерной дозы этой иммунизации.

Дополнительные вакцины

Реципиенты почечного трансплантата могут быть подвержены повышенному риску воздействия потенциально предотвращаемых вакцинацией патогенов в случае проживания или путешествия в эндемических районах, или из-за случайного контакта.

Рекомендации для лиц, путешествующих по конкретным географическим регионам, часто включают в себя проведение одной или более прививок.

Эти рекомендации логически должны применяться в отношении KTRs, если рекомендуется использовать инактивированные вакцины, например, полисахаридная вакцина против сальмонеллы Vi или менингококковая вакцина.

Консультация со специалистом-инфекционистом, клиникой для путешественников или должностными лицами общественного здравоохранения рекомендуется для уточнения надлежащего применения вакцинации для сценариев, когда поездка или контакт могут потребовать этих дополнительных вакцинаций.

Хотя могут быть недоступны данные по эффективности для KTRs, инактивированные вакцины в целом безопасны.

Но в некоторых случаях иммунологи традиционно рекомендуют использовать для путешественников вакцины, доступные исключительно в форме живых вакцин.

Эти вакцины не могут быть рекомендованы нами для использования, так как ни данные по их безопасности, ни данные по эффективности не доступны для этой популяции пациентов.

Научно-исследовательские рекомендации

Исследования необходимы, чтобы определить:

- оптимальные сроки иммунизации KTRs;
- длительность иммунологического ответа KTRs, которые получили прививки до и после трансплантации.

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S42–S43

ГЛАВА 13: ВИРУСНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

13.1: ВК полиома вирус

13.1.1 Мы предлагаем проводить скрининг ВКВ в плазме количественным NAT у всех KTRs (2C) по крайней мере:

- ежемесячно в первые 3–6 месяцев после трансплантации (2D);
- затем каждые 3 месяца до конца первого года после трансплантации (2D);
- во всех случаях, когда выявлен необъяснимый рост креатинина сыворотки (2D);
- после лечения острого отторжения (2D).

13.1.2: Мы предлагаем сокращать иммуносупрессивную терапию, если количество ДНК ВКВ в плазме неизменно превышает 10 000 копий/мл (10⁷ копий/л) (2D).

Вводная информация

ВК полиома вирус (ВКВ) относится к семейству полиома вирусов.

ВКВ может вызвать нефропатию, которая диагностируется биопсией почек.

Сокращение иммуносупрессии определяется как снижение числа и интенсивности приема иммуносупрессивных препаратов.

Исследование нуклеиновых кислот (NAT) определяется как один или несколько молекулярных методов, используемых для идентификации присутствия ДНК или РНК (например, полимеразная цепная реакция, ПЦР).

Обоснование

Использование NAT для обнаружения ВКВ в плазме представляет собой чувствительный метод выявления ВКВ-инфекции и определения тех KTRs, которые имеют повышенный риск ВКВ-нефропатии.

- Ранняя идентификация ВКВ-инфекции помогает принять меры, позволяющие предотвратить ВКВ-нефропатию.
- Когда метод NAT не доступен, приемлемым, хотя и неспецифичным, альтернативным скрининговым методом выявления ВКВ-болезни и риска ВКВ-нефропатии является микроскопическое исследование мочи на наличие клеток почечного эпителия с внутриядерными включениями (так называемые десоу-клетки),
- У 50% пациентов с ВК-виремией она развивается в течение 3 месяцев после трансплантации почек.
- Десятью пять процентов ВКВ-нефропатии случается в первые 2 года после трансплантации почек.
- Уровень ВКВ-плазмы NAT > 10,000 копий /мл (10⁷ копий/л) имеет высокое положительное предсказательное значение в отношении ВКВ-нефропатии.

- Сокращение иммуносупрессивной терапии может привести к снижению ВКВ-нагрузки и уменьшению риска ВКВ-нефропатии.
- Гистологические доказательства ВКВ-нефропатии могут присутствовать в отсутствие повышенного креатинина сыворотки.
- Сокращение поддерживающей иммуносупрессивной терапии является наилучшим лечением для ВКВ-нефропатии.

Остается спорным, что именно нужно тестировать у KTRs методом NAT в качестве скрининга – кровь или мочу.

Негативный результат NAT ВКВ в моче обладает почти 100% отрицательным предсказательным значением (298).

Тестирование мочи позволяет избежать выполнения тестирования крови на ВКВ у пациентов с негативными результатами исследований мочи. Основываясь на этом, некоторые эксперты рекомендуют проводить именно скрининг мочи при наблюдении за ВКВ (298). Однако наличие позитивных результатов NAT по ВКВ в моче в отсутствие повышенной ВКВ-нагрузки в плазме не связано с повышенным риском развития ВКВ-болезни (298). Таким образом, использование скрининга мочи требует выполнения NAT по крови у тех пациентов, чей уровень ВК-вирурии превышает установленные пороговые значения. Это требует повторного визита пациентов в клинику для дополнительных тестов. В этом случае предполагается, что NAT будет выполнен в плазме KTRs, а не моче. Когда метод NAT недоступен, микроскопическое исследование мочи на наличие клеток почечного эпителия с внутриядерными включениями (так называемые десоу-клетки) является приемлемым, хотя и неспецифичным, альтернативным методом скрининга для выявления ВКВ-болезни и риска ВКВ-нефропатии. Негативный результат скрининга исключает ВКВ-нефропатию в большинстве случаев (высокое отрицательное предсказательное значение). Однако позитивные результаты скрининг-теста имеют очень низкое положительное предсказательное значение в отношении ВКВ-нефропатии (298, 299). Таким образом, у многих пациентов с наличием клеток почечного эпителия с внутриядерными включениями (так называемые десоу-клетки) в моче ВКВ-нефропатия не разовьется. Может быть неуместным изменять терапию у таких пациентов только на основании присутствия десоу-клеток.

Новые данные предполагают, что ВКВ-нефропатию можно предотвратить, если сократить иммуносупрессивную терапию пациентов с ВКВ, обнаруженным посредством высокой вирусной нагрузки в плазме (определяется NAT) (300).

Сроки проведения NAT ВКВ

Наличие ВКВ может быть выявлено до начала клинических симптомов в то время, когда присутствует только субклиническая инфекция, или уже вместе с клинически очевидной ВКВ-нефропатией.

Имеющиеся данные предполагают, что ВК-виремия, в среднем, за 8 недель предшествует ВКV-нефропатии,

Примерно у пятидесяти процентов пациентов с развившейся ВК-виремией она появляется в течение 3 месяцев после трансплантации почек (298). Большинство случаев проявления ВКV-нефропатии случается в первые 2 года после пересадки, лишь 5% случаев происходит в период от 2 до 5 лет после трансплантации (298). Соответственно сроки и периодичность проведения исследований в рекомендованных алгоритмах скрининга должны отражать эти данные и балансировать затраты на скрининг с возможностью предотвращения ВКV-нефропатии. Предлагаемый алгоритм скрининга наиболее интенсивен в ближайшее время после трансплантации почек со снижением частоты тестов по мере увеличения сроков после трансплантации. Хотя мы не рекомендовали делать скрининг позже первого года после трансплантации, международная согласительная конференция предложила продолжать ежегодные скрининги для пациентов в период от 2 до 5 лет после трансплантации почек (298). Центры с более высокой частотой выявления ВКV могли бы использовать этот подход. Также следует производить тесты на наличие ВКV у пациентов с необъяснимым ростом креатинина сыворотки, поскольку это может быть обусловлено ВКV-нефропатией. Наконец, проведение скрининга следует рассматривать и у пациентов, подвергнувшихся значительному усилению иммуносупрессивной терапии, поскольку они могут подвергаться риску развития ВКV-нефропатии.

Рост ВКV нагрузки

Повышенный риск ВКV-нефропатии связан с увеличением ВКV-нагрузки в плазме (298, 299). Хотя NAT-анализ плазмы по ВКV не стандартизирован, пороговый уровень ВКV в плазме >10,000 копий/мл (10^7 копий/L) связан на 93% специфичностью в отношении наличия ВКV-нефропатии. В отсутствие данных в пользу клинических проявлений болезни КТРС с уровнем ВКV сверх этого порога считаются подверженными риску прогрессии ВКV-нефропатии (298, 299). Гистологические доказательства ранней ВКV-нефропатии могут присутствовать до обнаружения повышенного креатинина сыворотки (298). Риск ВКV-нефропатии, по-видимому, связан с интенсивностью иммуносупрессии, а сокращение иммуносупрессии может приводить к снижению ВКV-нагрузки и сопутствующему снижению риска развития ВКV-нефропатии (301). В RCT показано, что отмена антиметаболитов приводит к излечению виремии без прогрессии ВКV-нефропатии (300). Хотя некоторые используют для лечения антивирусную терапию (включая цидофовир, лефлюномид и/или ципрофлоксацин), до настоящего времени нет определенных данных, подтверждающих эффективность этих агентов как для лечения, так и для профилактики ВКV-нефропатии (298, 299).

Некоторые центры могут выбирать иные стратегии лечения для пациентов с повышенными ВКV-нагрузками в отсутствие каких-либо гистологических изменений по сравнению с пациентами, у которых установлена ВКV-нефропатия в отсутствие роста креатинина сыворотки. Международная группа консенсуса рекомендовала проведение биопсии почки для таких пациентов (298). При выполнении биопсии почек следует проводить исследование биоптата на предмет наличия ВКV посредством перекрестно реагирующих антител к вирусу приматов 40. Однако другие эксперты не рекомендуют проводить биопсию почек для бессимптомных пациентов с повышенными уровнями ВКV-нагрузки (300).

Лечение ВКV-нефропатии, доказанной биопсией

Лечение ВКV-нефропатии является неудовлетворительным. Хотя существуют некоторые центры, которые для лечения используют антивирусную терапию (включая цидофовир, лефлюномид и/или ципрофлоксацин), до настоящего времени нет определенных данных, подтверждающих их эффективность. При этом, представляется, что сокращение иммуносупрессии имеет некоторое влияние на ВКV-нефропатию, несмотря на различающиеся данные о частоте потери трансплантата, обусловленной ВКV-нефропатией, в том числе при сокращении иммуносупрессии (табл. 14). Обычной практикой сокращения доз иммуносупрессии является исключение антиметаболитов (азатиоприна или MMF) и сокращение дозировки CN1 на 50%. Был предложен алгоритм лечения ВКV-нефропатии посредством изменения базовых доз иммуносупрессии (298).

Переключение с антиметаболита MMF или EC- MPS на лефлюномид (иммуноподавляющий агент с антивирусной активностью) было связано со снижением ВКV-нагрузки в крови и улучшением гистологии (302), хотя убедительные доказательства эффективности этого или других антивирусных агентов не представлены.

Таблица 14

Лечение ВКV-нефропатии путем модификации поддерживающей иммуносупрессии

Конверсия	Уменьшение	Прекращение
Такролимус→CsA (минимальный уровень препарата (C0) 100–150 ng/mL) (B-III)	Такролимус (минимальный уровень препарата (C0) < 6 ng/mL) (B-III)	Такролимус или MMF (продолжать или изменить на 2-компонентную терапию)
MMF→азатиоприн (дозировка ≤100 mg/день) (B-III)	MMF-дозировка ≤1 g/день (B-III)	CsA/преднизон (B-III)
Такролимус →сиролимус (при уровне <6 ng/mL) (C-III)	CsA [минимальный уровень препарата (C0) 100–150 ng/mL] (B-III)	Такролимус/преднизон (B-III)
MMF→сиролимус (при уровне <6 ng/mL) (C-III)		Сиролимус/преднизон (C-III)
MMF→лефлюномид (C-III)		MMF/преднизон (C-III)

ВКV= ВК polyoma virus; CsA= cyclosporine A; MMF= mycophenolate mofetil.

B-III – умеренная степень доказательности, чтобы поддержать эти рекомендации для использования «на базе мнений уважаемых и авторитетных органов, на базе клинического опыта, разрозненных данных из описательных исследований и отчетов экспертных комиссий». Вероятно, аналогично классу 2D-рекомендаций.

C-III – низкая степень доказательности рекомендаций для использования «на базе мнений уважаемых и авторитетных органов, на базе клинического опыта, разрозненных данных из описательных исследований и отчетов экспертных комиссий». Вероятно, аналогично классу 2D-рекомендаций.

Научно-исследовательские рекомендации

Исследования необходимы для определения:

- наиболее экономически эффективных стратегий скрининга ВКВ среди различных групп населения;
- эффективности изменения схемы иммуносупрессивной терапии и противовирусных агентов в профилактике и лечении ВКВ-нефропатии.

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S44–S58

13.2: ЦМВ**13.2.1: Профилактика ЦМВ:**

Мы рекомендуем, чтобы KTRs (за исключением тех случаев, когда и донор, и реципиент имеют негативную серологию по CMV) получали химиопрофилактику CMV-инфекции пероральным ганцикловиром или валганцикловиром в течение не менее 3 месяцев после трансплантации, (1B) и в течение 6 недель после лечения анти-Т-клеточными антителами (1C).

13.2.2: У пациентов с ЦМВ-болезнью мы предлагаем проводить еженедельный мониторинг на ЦМВ с помощью NAT или pp65 антигенемии (2D).

13.2.3: Лечение ЦМВ:

13.2.3.1: Мы рекомендуем всем пациентам с серьезной ЦМВ-болезнью (включая большинство пациентов с тканевой инвазией) лечение внутривенным ганцикловиром (1D).

13.2.3.2: Мы рекомендуем лечение либо внутривенным ганцикловиром, либо пероральным валганцикловиром у взрослых KTRs при нетяжелой ЦМВ-болезни (например, эпизодах, связанных с незначительными клиническими симптомами) (1D).

13.2.3.3: Мы рекомендуем все случаи ЦМВ-болезни у детей KTRs лечить внутривенным ганцикловиром (1D).

13.2.3.4: Мы предлагаем продолжать терапию до тех пор, пока ЦМВ не перестанет обнаруживаться при NAT плазмы или pp65 антигенемии (2D).

13.2.4: Мы предлагаем сокращать иммуносупрессивную терапию при угрожающей жизни ЦМВ-болезни, и ЦМВ-болезни, которая сохраняется, несмотря на лечение, до тех пор, пока ЦМВ-болезнь не разрешится (2D).

13.2.4.1: Мы предлагаем тщательно мониторить функцию трансплантата во время ЦМВ-болезни (2D).

Вводная информация

Цитомегаловирусная болезнь определяется присутствием клинических признаков и симптомов, обусловленных ЦМВ-инфекцией и присутствием в плазме ЦМВ, определяемого NAT или pp65 антигенемией. ЦМВ-болезнь может проявляться как неспецифический фебрильный синдром (например, лихорадка, лейкопения и атипичный лимфоцитоз) или ткань-инвазивные инфекции (например, гепатит, пневмония и энтерит). Ткань-инвазивная ЦМВ-болезнь определяется как ЦМВ-болезнь с ЦМВ, обнаруженным в ткани при гистологии, NAT или посевах.

Серологически отрицательный ЦМВ определяется отсутствием иммуноглобулинов G (IgG) ЦМВ и иммуноглобулинов M к ЦМВ. Серологически позитивный к ЦМВ определяется как являющийся позитивным по IgG к CMV. Интерпретация серологии ЦМВ может быть затруднена наличием пассивных антител, которые могли быть приобретены при переливании крови или контаминации других биологических жидкостей.

Химиопрофилактика – это использование антимикробных агентов при отсутствии признаков активной инфекции для предотвращения заражения и развития заболевания.

Обоснование

- ЦМВ-заболевания являются одной из основных причин заболеваемости и смертности.
- Приводятся стратегии для предотвращения инфицирования и заболевания ЦМВ, приводящие к заметному улучшению результатов.
- Риск заражения ЦМВ после трансплантации в основном зависит от серологии доноров (D) и реципиентов (R). Для пациентов, которые являются D +/ R-, D +/ R + или D- / R +, риск развития ЦМВ-инфекции и болезни повышен, с наивысшим риском тяжелой ЦМВ-болезни для D +/ R-.
- Число случаев заболевания ЦМВ при D-/R- менее 5%.
- Химиопрофилактика ганцикловиром или валганцикловиром в течение не менее 3 месяцев после трансплантации уменьшает развитие ЦМВ-инфекцию и болезни у больных с высоким риском.
- Химиопрофилактика связана с лучшей выживаемостью трансплантата по сравнению с упреждающей противовирусной терапией, начатой в ответ на увеличение CMV-нагрузки.
- Использование анти-Т-клеточных антител является фактором риска по заболеванию ЦМВ.
- Химиопрофилактика ганцикловиром для пациентов, получающих анти-Т-клеточные антитела, обеспечивает защиту от развития болезни CMV.
- Обнаруживаемая ЦМВ-нагрузка в конце противовирусной терапии связана с повышенным риском рецидива заболевания.
- ЦМВ-инфекция связана с острым отторжением.

Предотвращение ЦМВ

Цитомегаловирус является частой и важной причиной развития клинической симптоматики у KTRs. В случае отсутствия анти-вирусной профилактики симптомы ЦМВ-болезни могут наблюдаться примерно у 8% KTRs (303), хотя более ранние расчеты были в пределах 10–60% KTRs (304). Помимо прямо обусловленной заболеваемости, ЦМВ может также иметь иммуномодулирующий эффект, и активная ЦМВ-болезнь была связана с инфекционными осложнениями, а также острым отторжением и САИ (305). Соответственно стратегии, которые могут предотвратить ЦМВ-инфекцию и болезнь, должны привести к улучшению результатов после трансплантации почек. RCT показали, что случаи ЦМВ-заболеваний могут быть сокращены профилактикой и упреждающей терапией у реципиентов паренхиматозных органов (306–308). В исследованиях только по KTRs есть доказательства низкого качества, главным образом из-за разрозненных данных, того, что профилактика приводит к снижению эпизодов острого отторжения и ЦМВ-инфекций, при отсутствии явных доказательств увеличения побочных эффектов терапии (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные табл. 48–49 на <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc>).

Однако есть доказательства высокого качества из больших систематических обзоров, что ЦМВ-профилактика у реципиентов паренхиматозных органов (307) значительно снижает смертность от всех причин, смертность от ЦМВ-болезни, возникновение ЦМВ-болезни, но не острое отторжение или потерю трансплантата. В большинстве этих исследований основная доля реципиентов полу-

чила почку. Таким образом, Рабочая Группа заключила, что в целом существуют среднего качества подтверждающие доказательства в поддержку этой рекомендации. Обсервационные данные свидетельствуют о том, что KTRs с D+/R- подвержены наибольшему риску развития острого заболевания ЦМВ по сравнению со всеми другими KTRs (306).

Исследования в этой группе повышенного риска показывают, что антивирусная химиопрофилактика уменьшает число случаев заболевания ЦМВ примерно на 60% (306). Использование антивирусной химиопрофилактики также показывает, что снижается уровень смертности, связанной с ЦМВ, смертности от всех причин, а также клинически значимой болезни из-за оппортунистических инфекций (306). Химиопрофилактика также показала эффективность у KTRs с умеренным риском по заболеванию CMV (например, CMV D+/R+ или D-/R+). В отличие от ситуации по антивирусной химиопрофилактике, количество исследований, оценивавших эффективность мониторинга вирусной нагрузки как сигнала для начала упреждающей терапии у больных с высоким риском, ограничено (308). Хотя результаты этих исследований обнадеживают, они продемонстрировали только уменьшение CMV-болезни, а снижения смертности, связанной с CMV, при применении этой стратегии все еще не показало (306). В настоящее время не рекомендуется использовать мониторинг вирусной нагрузки в качестве сигнала для начала упреждающей терапии для KTRs с повышенным риском (307). Основой этого, с одной стороны, являются отсутствие данных по CMV D+/R- KTRs и трудности в соблюдении режима регулярного лабораторного мониторинга ЦМВ (важное потенциальное ограничение этого подхода), с другой – относительная безопасность и эффективность универсальной химиопрофилактики у реципиентов с повышенным риском. Использование мониторинга ЦМВ вирусной нагрузки для принятия решений по упреждающему антивирусному лечению ганцикловиром у пациентов умеренного риска по развитию ЦМВ-болезни показало свою эффективность (308) и имеет ряд потенциальных преимуществ по сравнению с использованием универсальной химиопрофилактики. Прежде всего, это ограничение воздействия антивирусных агентов только для тех KTRs, которые имеют доказательства субклинической ЦМВ-инфекции. Исходя из этого, существует консенсус по ограничению использования этого подхода для пациентов с умеренным (но не высоким) риском по ЦМВ-болезни (305, 307). Однако недавно опубликованные RCT, сравнившие профилактику путем перорального приема ганцикловира с ЦМВ-мониторингом и упреждающей терапии ганцикловиром, продемонстрировали преимущества в долгосрочной выживаемости трансплантата у тех KTRs, которые были рандомизированы для химиопрофилактики ганцикловиром (309). Соответственно, хотя многие эксперты ранее считали, что обе стратегии (универсальная химиопрофилактика или мониторинг вирусной нагрузки с упреждающей антивирусной терапией) являются приемлемыми для профилактики ЦМВ-болезни в этой популяции (305, 308), при подтверждении новые данные могут предоставить доказательства, что все KTRs с риском развития ЦМВ должны получать химиопрофилактику, но не упреждающую терапию. Некоторые эксперты рекомендуют использовать мониторинг вирусной нагрузки для упреждающей антивирусной терапии у KTRs с умеренным риском развития болезни ЦМВ. Ряд обсервационных исследований показывают, что число случаев заболевания ЦМВ очень низкое (менее 5%) у ЦМВ серонегативных реципиентов от ЦМВ серонегативных доноров (D-/R-) (307). Хотя в этой популяции низкого риска нет исследований, позволяющих оценить эффективность по соотношению затраты/эффективность лечения, очень низкая заболеваемость CMV делает весьма маловероятной ситуацию, когда преимущества упреждающей стратегии смогут перевесить вред. Последние включают в себя также побочные эффекты медикаментов и расходы. Существуют веские доказательства, связывающие лечение отторжения с использованием антител с повышенным риском ЦМВ-инфекции и болезни. Использование этих агентов приводит к активации ЦМВ из латентного состояния к активной инфекции.

Химиопрофилактика

Были подвергнуты оценке целый ряд потенциальных антивирусных агентов. RCTs доказали, что каждый из препаратов – ганцикловир, валганцикловир, ацикловир и валацикловир – являются эффективным средством предотвращения ЦМВ-инфекции и ЦМВ-болезни (307). Вместе с тем, индивидуальные сравнения препаратов продемонстрировали, что ганцикловир является более эффективным, чем ацикловир в предотвращении ЦМВ-инфекции и болезни. Перорально принимаемый валганцикловир был также эффективен, как и внутривенно вводимый ганцикловир в предупреждении ЦМВ инфекции и болезни. Пероральный прием и внутривенное введение ганцикловира дали сходные результаты. Применение ацикловира и валацикловира следует ограничить ситуациями, в которых невозможно использовать ганцикловир/валганцикловир. В самых последних RCTs при оценке перорально принимаемых антивирусных агентов для профилактики ЦМВ-болезни больных лечили в течение 3 месяцев после трансплантации (307). Последний метаанализ не обнаружил различий в эффективности лечения для пациентов, получающих терапию в течение менее или более 6 недель. Результат длительного лечения – это растущая вероятность обнаружения поздней ЦМВ-болезни. В настоящее время проводится RCT для оценки эффекта лечения в течение 3 и 6 месяцев. Три исследования оценили профилактику ЦМВ-болезни у KTRs, получавших лечение вследствие острого отторжения. Два исследования, оценившие лечение ганцикловиром больных, получающих терапию антилимфоцитарными антителами, продемонстрировали снижение ЦМВ-болезни (310). В третьем исследовании оценено использование внутривенного введения иммуноглобулинов с последующей профилактикой ацикловиром у больных, получающих ОКТ3 (311). Последнее исследование не продемонстрировало защитный эффект против ЦМВ по сравнению с отсутствием терапии. Таким образом, использование внутривенного введения ганцикловира или перорального приема валганцикловира было рекомендовано для профилактики ЦМВ в ходе терапии антилимфоцитарными антителами (305). Следует избегать использования перорального приема ганцикловира для пациентов с высоким уровнем ЦМВ-виремии (305). Не рекомендуется использовать ацикловир или фамцикловир ввиду отсутствия данных, подтверждающих эффективность этих агентов. Также предлагается повторять ЦМВ-серологию для ЦМВ-серонегативных больных до пересадки, которым требуется терапия антителами для лечения отторжения, с целью принятия решения о текущем статусе риска таких больных.

Лечение CMV

Присутствие ЦМВ в плазме, обнаруженное NAT или pp65 антигенемией, в конце лечения является главным показателем возможного рецидива ЦМВ-болезни (305). Последние данные свидетельствуют о том, что использование перорально валганцикловира является эффективным в лечении ЦМВ-болезни (312). Хотя результаты этого исследования внушают оптимизм, определение той степени заболевания, которая является подходящей для пероральной терапии в амбулаторных условиях vs. лечения внутривенным введением ганцикловира (по крайней мере, в начале), остается неясным. На данный момент большинство экспертов склонны к использованию пероральной терапии для лечения взрослых KTRs с мягкой степенью ЦМВ-болезни. Не существует консенсуса и по вопросу, какие пациенты с тканеинвазивной болезнью могли бы быть кандидатами для пероральной терапии. Очевидно, что следует госпитализировать и лечить пациентов с более острой формой заболевания, в том числе с опасными для жизни заболеваниями, внутривенным введением ганцикловира. Стоит отметить, что аналогичные данные недоступны для детей KTRs или других детей, подвергшихся трансплантации паренхиматозных органов. Таким образом, использование перорального валганцикловира может быть приемлемым для некоторых взрослых KTRs с мягкой или умеренной формой ЦМВ-болезни, все KTRs-дети должны получать внутривенно ганцикловир для лечения ЦМВ-болезни. Также существует обеспокоенность по поводу использования перорального валганцикловира у пациентов, по которым есть вопросы относительно надлежащей абсорбции этого лекарства.

Тестирование вирусной ЦМВ-нагрузки

В то время, как выявление клинических признаков и симптомов имеет решающее значение для лечения ЦМВ-болезни, измерение вирусной нагрузки ЦМВ обеспечивает дополнительную полезную информацию. Использование мониторинга вирусной нагрузки определяет вирусологический ответ (определяющий продолжительность терапии), а также возможное присутствие резистентности антивирусной терапии. Наличие определяемой ЦМВ-нагрузки в конце терапии ассоциируется с повышением частоты рецидива болезни (313). Время, требующееся для очищения плазмы от ЦМВ, измеряемого NAT, может быть большим по сравнению с рр65, и связано с повышенным риском рецидива ЦМВ-болезни (314).

Иммуносупрессия и контроль функции трансплантата во время течения ЦМВ-болезни

Сокращение иммуносупрессии, используемое как составная часть лечения ЦМВ-болезни, переводит пациентов в группу которого риск развития отторжения. Наличие ЦМВ-инфекции и болезни было связано с развитием отторжений независимо от сокращения иммуносупрессии. Соответственно требуется тщательный контроль за функцией почечного аллотрансплантата во время лечения ЦМВ-заболевания для определения тактики использования иммуносупрессии.

Научно-исследовательские рекомендации

RCT дополнительно необходимы для определения следующего:

- выгоды и вред ЦМВ химиопрофилактики vs. упреждающей антивирусной терапии, основанной на мониторинге ЦМВ-нагрузки;
- оптимальная продолжительность антивирусной химиопрофилактики.

Источник: S58 American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S44–S58

13.3: ВИРУС ЭПШТЕЙНА–БАРРА И ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННАЯ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ (PTLD)

13.3.1: Мы предлагаем проводить мониторинг KTRs с высоким риском (когда донор по EBV серопозитивен/реципиент серонегативен) по EBV методами NAT (2C):

- 1 раз в первую неделю после трансплантации (2D);
- затем минимум ежемесячно в течение первых 3–6 месяцев после трансплантации (2D);
- затем каждые 3 месяца до конца первого года после трансплантации (2D);
- дополнительно после лечения острого отторжения (2D).

13.3.2: Мы предлагаем снижение иммуносупрессивной терапии у EBV-серонегативных пациентов с растущей EBV-нагрузкой (2D).

13.3.3: Мы рекомендуем сокращение или прекращение иммуносупрессивной терапии больным с EBV-заболеваниями, включая PTLD (1C).

Вводная информация

Болезнь, связанная с вирусом Эпштейна–Барра (EBV), определяется признаками и симптомами активной вирусной инфекции и увеличением EBV-нагрузки. Вирусная EBV нагрузка определяется как сумма вирусного генома, который обнаруживается в периферийной крови методами NAT. PTLD – это клинические синдромы, связанные с EBV и лимфопролиферацией, которые находятся в диапазоне от самоограниченной, поликлональной пролиферации до злокачественных новообразований, содержащих клональные хромосомные нарушения (315). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала гистологическую классификацию для PTLD (323).

Обоснование

- Существует в 10–50 раз увеличенный риск заболеваемости EBV (включая PTLD) у EBV-серонегативных по сравнению с EBV-серопозитивными KTRs.
- Измерение EBV-вирусной нагрузки является чувствительным, но не специфичным методом для болезней EBV и PTLD, особенно у ранее серонегативных KTRs.
- EBV-вирусная нагрузка становится положительной до развития болезни EBV.
- Раннее выявление первичной инфекции и мониторинг вирусной нагрузки позволяют проводить терапевтические мероприятия по предотвращению прогрессирования EBV-болезни.
- Снижение иммуноподавляющих лекарств может предотвратить EBV-заболевание и PTLD.
- Снижение иммуноподавляющей терапии является эффективным методом лечения для многих пациентов с EBV-болезнью и PTLD.
- EBV-вирусная нагрузка обнаруживается и повышается у многих пациентов с EBV-болезнью, включая PTLD, но также может быть повышена у бессимптомных пациентов.
- Выявлено существование EBV-негативных PTLD, и эти нарушения могут вести себя иначе, чем EBV-позитивные PTLD-поражения.

Первичная инфекция EBV (вирус герпеса человека 4) связана с увеличением числа PTLD у KTRs. EBV-негативные KTR от EBV-позитивных доноров подвержены повышенному риску по развитию PTLD (316, 317). Впервые обнаруженная или увеличивающаяся EBV нагрузка часто предшествует EBV-болезни и PTLD (318). Выявление серонегативных пациентов с ростом EBV-нагрузки дает возможность раннего вмешательства и потенциального предотвращения прогрессирования EBV-заболевания, включая PTLD (319). Хотя это наиболее часто наблюдается у KTRs-детей, нет никаких оснований полагать, что EBV-серонегативные взрослые KTRs, которые получают почку от EBV-серопозитивного реципиента, не подвержены также увеличенному риску развития EBV-болезни и, вероятно, могут получить пользу от мониторинга EBV-нагрузки. Первичная инфекция EBV у EBV-серонегативных реципиентов чаще всего возникает в первые 3–6 месяцев после пересадки органов (320). Это, скорее всего, связано с тем, что источником инфекции EBV является либо донорский орган, или продукты крови, полученные пациентом до или во время трансплантации. Последовательные измерения EBV-нагрузки у ранее серонегативных пациентов позволяют выявлять впервые проявившуюся инфекцию (318). Продолжающееся наблюдение за EBV-нагрузкой у вновь инфицированных пациентов выявляет таких пациентов с быстрыми темпами роста вирусной нагрузки, которые, вероятно, будут иметь наибольший риск прогресса EBV-заболевания. Так как наиболее вероятные источники заражения EBV для KTRs это либо полученные лейкоциты от доноров аллотрансплантата или продуктов крови (наиболее вероятно полученные во время или вскоре после трансплантации), возможность, что у них разовьется первичная EBV-инфекция, уменьшается с течением времени после трансплантации. Соответственно мониторинг EBV-нагрузки следует производить наиболее часто в течение первых 3–6 месяцев после пересадки. Поскольку риск развития инфекции EBV после этого периода времени уменьшается, но не устраняется совсем, рекомендуется продолжать наблюдение за EBV-нагрузкой, хотя и с менее частыми интервалами.

EBV-серонегативные пациенты с растущей вирусной EBV-нагрузкой

Развитие первичной EBV-инфекции после трансплантации почки связано с заметно повышенным риском развития EBV-болезни и PTLD (316, 317). Высокие нагрузки EBV были обнаружены во время установления диагноза PTLD. Поскольку нагрузка EBV становится положительной за 4–16 недель до начала развития PTLD (318), наличие роста нагрузки EBV определяет пациентов, у которых вмешательство может предотвратить PTLD. Потенциальная роль антивирусной терапии как упреждающего ответа на рост вирусной нагрузки является спорной. Дети, перенесшие трансплантацию печени, имели снижение риска EBV PTLD с ограниченной иммуноподавляющей терапией (такролимусом) без дополнительного использования антивирусной терапии (321). В отличие от этого, еще не хватает доказательств эффективности упреждающей антивирусной терапии (например, ацикловиrom, ганцикловиrom) в ответ на повышенную или растущую EBV-нагрузку при отсутствии сокращения иммуносупрессии.

Диагностика EBV-болезни

Эпштейн–Барр вирусное заболевание может выразиться через разнообразные проявления, включая неспецифичную фебрильную болезнь, гастроэнтерит, гепатит и другие проявления, которые могут быть приписаны CMV или другим патогенным микроорганизмам. Хотя проведение биопсии для обнаружения присутствия EBV-инфекции в пределах пораженных тканей является наиболее точным способом для подтверждения диагноза EBV-болезни, гистологическое подтверждение может оказаться неприемлемым для пациентов с некоторыми неспецифичными клиническими синдромами, которые не могут локализоваться в конкретных тканях (например фебрильные синдромы). Поскольку EBV-вирусная нагрузка может быть обнаружена и повышена у подавляющего большинства KTRs с EBV-заболеванием, включая PTLD, присутствие сочетанных клинических синдромов, ассоциированных с высокой нагрузкой EBV, представляет собой чувствительный и специфичный подход для диагностики заболеваний EBV (322). Однако по-прежнему необходимо быть осторожным, рассматривая этот диагноз, так как многие пациенты могут иметь бессимптомное повышение нагрузки EBV. Соответственно такие пациенты могут ошибочно получить диагноз EBV-болезни, если у них развиваются интеркуррентные инфекции из-за других патогенов во время бессимптомного роста нагрузки EBV. У таких пациентов диагностика тканей может быть единственным методом, подтверждающим наличие или отсутствие болезни EBV.

PTLD, ассоциированные с EBV

Термин PTLT описывает широкую категорию EBV-ассоциированных заболеваний, которые имеют разное гистологическое проявление (табл. 15) (323). Подход к лечению PTLT-болезней может варьировать в зависимости от классификации болезней PTLT. Более того, есть данные о существовании EBV-негативных PTLT-поражений. Эти поражения могут вести себя иначе, чем EBV-позитивные поражения, и могут служить основанием для альтернативных вариантов лечения. Кроме того, поражения с характерными клиническими проявлениями при физикальном осмотре или при визуализирующих исследованиях могут быть вследствие действия альтернативных патогенов (например, увеличение лимфатических узлов в легких вследствие грибковых патогенов). В связи со всеми этими соображениями крайне важно, чтобы при подозрении на PTLT-поражения были проведены биопсия и гистопатологическая оценка патологом, опытным в вопросах диагностики PTLT (315). Обсервационные данные предполагают, что KTRs с EBV-заболеванием имеют высокий риск развития PTLT (324). Обсервационные данные также свидетельствуют о том, что смертность от EBV-ассоциированной PTLT составляет более 50% (325, 326). Присутствие иммуносупрессии является основным фактором риска развития EBV болезни, включая PTLT, у KTRs (317, 327). В большинстве случаев прогресс клинических симптомов является следствием неспособности вызвать адекватный EBV-специфический цитотоксический ответ Т-клеточного звена иммунитета из-за иммуносупрессивной терапии. Поэтому логично предположить, что сокращение иммуносупрессии может привести к разрешению EBV-болезни. Не менее чем две трети пациентов, имеющих EBV-связанные PTLT, будут реагировать на сокращение или отмену иммуносупрессивной терапии (315, 328). Вероятность этого меньше для пациентов с периодом более 1 года после трансплантации либо с EBV-связанной лимфомой. В этих случаях наблюдается увеличение тенденции к подлинно злокачественным формам. Тем не менее, поскольку некоторые пациенты с подтвержденной биопсией лимфомой в отдаленном периоде после трансплантации ответили на сокращение иммуносупрессии, эта стратегия может считаться приемлемой даже для таких больных, хотя ожидаемая эффективность будет ниже. Эпштейн–Барр вирусные заболевания и PTLT являются важными причинами заболеваемости и смертности после трансплантации почки. Показатели по PTLT выше у KTRs-детей и у тех пациентов, которые являются EBV-серонегативными до пересадки почки и кто имеет первичную инфекцию после трансплантации. Хотя болезнь EBV и PTLT могут быть более частыми среди KTRs-детей, взрослые EBV-серонегативные реципиенты почки от EBV-серопозитивных доноров также имеют повышенный риск развития этих осложнений. Из-за сложности этой болезни и ее лечения участие специалистов-инфекционистов, онкологов и врачей-трансплантологов в командном подходе скорее всего обеспечит максимальный терапевтический эффект лечения.

Таблица 15

Категории ПТЛТ

1: Ранние поражения	Реактивная плазмацитозная гиперплазия Типа инфекционному мононуклеозу
2: PTLT -полиморфные	Поликлональные (редко) Моноклональные
3: PTLT -мономорфные (классификация согласно классификации лимфомы)	В-клеточные лимфомы Диффузная большая В-клеточная лимфома (иммунобластные, центробластные, анаплазированные) Беркитта/ Беркиттподобные лимфомы Плазматочная миелома Т-клеточные лимфомы Периферическая Т-клеточная лимфома, если не классифицирована иначе Другие виды (гепатоспленические, гамма-дельта, Т/NK)
4: Другие виды (редкие)	Поражения, подобные болезни Ходжкина (связанные с терапией метатрексатом) Плазматома-подобные поражения

PTLD= посттрансплантационная лимфопролиферативная болезнь;

T/NK= Т-клетка/natural killer cell.

Изменено с разрешения (323).

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S44–S58

13.4: ВИРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСА ТИПА 1, 2, ВИРУС ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ И ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ЛИШАЯ

13.4.1: Мы рекомендуем, чтобы KTRs, имеющие развитие поверхностной инфекции HSV 1,2, получали (1B) подходящие пероральные антивирусные агенты (например, ацикловир, валацикловир или фамцикловир) до разрешения всех поражений (1D).

13.4.2: Мы рекомендуем, чтобы KTRs с системной инфекцией HSV 1, 2 получали лечение (1B) внутривенно ацикловиром и сокращением иммуноподавляющей терапии (1D).

13.4.2.1: Мы рекомендуем продолжение внутривенного введения ацикловира пока пациент не даст клинического ответа (1B), далее переключение на подходящий пероральный антивирусный препарат (например, ацикловир, валацикловир или фамцикловир), для завершения общего курса лечения длительностью 14–21 день (2D).

13.4.3: Мы предлагаем использовать антивирусный агент профилактически для KTRs, имеющих частые рецидивы инфекции HSV 1, 2 (2D).

13.4.4: Мы рекомендуем лечение первичной VZV-инфекции (ветрянки) у KTRs (1C) либо внутривенным или пероральным приемом ацикловира или валацикловира; а также временное сокращение иммуносупрессивной терапии (2D).

13.4.4.1: Мы рекомендуем продолжать лечение по крайней мере до тех пор, пока не исчезнут последние пузырьки, покрывшись корочками (1D).

13.4.5: Мы рекомендуем лечить неосложненные формы опоясывающего лишая (1B) перорально ацикловиром или валацикловиром (1B), по крайней мере, до тех пор, пока не исчезнут последние пузырьки (1D).

13.4.6: Мы рекомендуем лечить диссеминированный или инвазивный опоясывающий лишай (1B) внутривенно ацикловиром и временно сократить иммуносупрессивную терапию (1C), по крайней мере, до тех пор, пока не исчезнут последние пузырьки (1D).

13.4.7: Мы рекомендуем для профилактики первичного инфицирования ветряной оспой у пациентов, подверженных ветрянке после контактов с людьми с активной инфекцией varicella zoster (1D):

- иммуноглобулин против ветряной оспы (или внутривенный иммуноглобулин) в течение 96 часов после контакта (1D);
- если иммуноглобулины не доступны или прошло более 96 ч, то следует назначить 7-дневный курс ацикловира перорально через 7–10 дней после контакта с носителем ветряной оспы (2D).

Вводная информация

Поверхностный вирус простого герпеса типа 1, 2 (HSV) определяется как болезнь, ограниченно проявляющаяся на коже или слизистой оболочке без признаков распространения во внутренних органах. Системная HSV-инфекция определяется как болезнь, с вовлечением внутренних органов. Первичная инфекция вирусом ветряной оспы и опоясывающего лишая (VZV) – это проявление инфекции у пациента, который является иммунологически наивным к VZV. В целом, первичная VZV представляет собой «ветрянку», которая чаще всего проявляется как множественные зоны кожного поражения, которые последовательно проходят следующие стадии развития: пятно, папула, везикула, пустула. Поражения имеют тенденцию проявляться на всем теле и проходить различные стадии. Распространенная VZV может развиваться у иммуноослабленных лиц с вовлечением легких, печени, центральной нервной системы и других внутренних органов. Неосложненные формы опоясывающего лишая определяются как специфические кожные проявления, ограниченные не более чем тремя дерматомами. Распространенный или инвазивный опоясывающий лишай определяется как специфические кожные появления, распространенные в более чем трех зонах и/или при наличии признаков вовлечения внутренних органов. Определение клинически значимого воздействия активной формой VZV-инфекции на физическое лицо зависит от того, есть ли у инфицированного лица ветряная оспа (ветрянка) или опоясывающий лишай. Ветрянка может передаваться по воздуху или через прямой контакт с пораженным лицом. Напротив, инфекционное воздействие опоясывающего лишая на кого-либо требует непосредственного контакта с пораженным участком. Таким образом, значимое воздействие ветряной оспы определяется фактом встречи с носителем ветрянки, в то время как значимое воздействие в случае опоясывающего лишая требует прямого контакта с пораженным участком кожи. Минимальная продолжительность контакта для передачи вируса воздушно-капельным путем не известна. В целом большинство экспертов считают минимально необходимым временем примерно диапазон 5–60 мин.

Обоснование

• Поверхностные HSV-инфекции обычно самоограничены у пациентов с сильным иммунитетом, но иммуноподавляющая терапия у KTRs увеличивает риск инвазивной и диссеминированной HSV-инфекции; лечение поверхностной HSV-инфекции пероральным ацикловиром или валацикловиром является безопасным и эффективным.

• Системные HSV-инфекции представляют собой потенциально опасные для жизни осложнения для иммуносупрессивных KTRs.

Интенсивная терапия системной HSV-инфекции внутривенным ацикловиром и уменьшение иммуносупрессивной терапии оправданы для предотвращения прогрессирования и дальнейшего распространения HSV.

• Первичная VZV-инфекция является потенциально опасной для жизни KTRs.

Лечение внутривенным ацикловиром является безопасным и эффективным.

• Опоясывающий лишай является потенциально опасным для жизни KTRs.

Лечение перорально ацикловиром или валацикловиром является безопасным и эффективным.

• Диссеминированный или инвазивный опоясывающий лишай является потенциально опасным для жизни KTRs.

Лечение внутривенно ацикловиром и временное уменьшение иммуноподавляющей терапии являются безопасными и эффективными.

• Использование иммуноглобулинов против ветряной оспы или простых внутривенных иммуноглобулинов в первые 96 ч после воздействия VZV предотвращает или изменяет течение ветряной оспы у подверженных лиц.

• Пероральный прием ацикловира, начатый в течение 7–10 дней после воздействия ветряной оспы и продолженный в течение 7 дней, по-видимому, является разумной альтернативой иммуноглобулинам для предотвращения или изменения течения первичной ветряной оспы у подверженных лиц (329, 330).

Поверхностная HSV-инфекция

Серологические признаки HSV1 и HSV2 являются общераспространенным явлением у всего населения в целом. Хотя случается периодическая реактивация HSV1- и HSV2-инфекций, эти эпизоды, как правило, разрешаются спонтанно у иммунокомпетентных лиц. Однако у KTRs, получающих иммуноподавляющие медикаменты, могут случаться эпизоды инвазивного или диссеминированного HSV и, разумеется, заболеваемость инвазивным HSV у KTRs выше, чем среди населения в целом (331, 332). Наибольшее число случаев возобновления HSV происходит в раннем периоде после трансплантации, с наибольшим риском в течение первого посттрансплантационного месяца (333). Хотя развитие (HSV-реактивации) в более поздние сроки после пересадки связано с меньшим риском

распространения, лечение поверхностной инфекции пероральным ацикловиром, валацикловиром или фамцикловиром по-прежнему рекомендовано с учетом безопасности и эффективности этих лекарственных препаратов (333). Для предотвращения распространения представляется разумным продолжать лечение до тех пор, пока не перестанут появляться новые пузырьки.

Системная/генерализованная HSV-инфекция

В отличие от поверхностной HSV, системная HSV-инфекция вовлекает легкие, печень, центральную нервную систему или другие внутренние органы и представляет собой осложнение, потенциально опасное для жизни. Поскольку системный HSV угрожает жизни, оправданы госпитализация и лечение внутривенным ацикловиром (333). Если возможно, иммуноподавляющие лекарства должны быть сокращены или отменены до тех пор, пока не вылечена инфекция. Внутривенный прием ацикловира нужно продолжать до тех пор, пока не будут получены явные доказательства клинического улучшения, проявляющиеся в разрешении лихорадки, гипоксии и симптомов гепатита. После того, как пациент достиг такого уровня улучшения состояния, завершение терапии может осуществляться с помощью перорального ацикловира или валацикловира.

Первичное инфицирование ветряной оспой

Инфекция ветряной оспы может быть опасной для жизни KTRs (334, 335). Хотя некоторые центры начали использовать перорально ацикловир для амбулаторных KTRs, имеется мало доказательств для подтверждения безопасности и эффективности этого подхода. Необходим тщательный отбор пациентов с уверенностью в гарантированном клиническом наблюдении, если пероральный ацикловир надо использовать у этих больных.

Неосложненные формы Herpes zoster

Хотя опоясывающий лишай может проявляться у иммунокомпетентных пациентов, присутствие иммуносупрессии связано с повышенным риском развития как неосложненных, так и осложненных форм опоясывающего лишая. Считается, что пациенты с только кожным проявлением заболевания, но имеющие поражения в более чем трех зонах, имеют и распространенный кожный опоясывающий лишай. Аналогичным образом пациенты с заражением внутренних органов в дополнение к кожным изменениям рассматриваются как имеющие распространенный опоясывающий лишай. Неосложненный опоясывающий лишай является клиническим синдромом, который характеризуется сливными пузырьковыми кожными поражениями с распространением в пределах одной или более сопряженных зон иннервации чувствительных нервов. Важное осложнение опоясывающего лишая у взрослого иммунокомпетентного населения – это потенциальное развитие постгерпетической невралгии. RCTs среди здоровых взрослых показали, что использование ацикловира, валацикловира или фамцикловира было связано с более быстрым заживлением кожи, а также снижением заболеваемости острым невритом и постгерпетической невралгией (336, 337). У иммунокомпрометированных пациентов есть риск не только постгерпетической невралгии, но и серьезных местных кожных инфекций (334). Аналогичным образом иммуносупрессированные пациенты имеют повышенный риск развития диссеминированного опоясывающего лишая и его висцерального распространения. Чем более серьезен уровень иммуносупрессии, тем выше риск распространения. Соответственно таким пациентам оправдано быстрое начало антивирусной терапии с дальнейшим постоянным наблюдением, даже если у них лишь поверхностная кожная инфекция (333).

Распространенный или инвазивный опоясывающий лишай

Лечение внутривенно ацикловиром и временным уменьшением иммуноподавляющей терапии является эффективным (333, 338). Хотя определенные доказательства не доступны для рекомендаций о том, какие иммуносупрессанты должны быть уменьшены, казалось бы логичным, уменьшить дозы CNIs, а также стероидов, когда это возможно. При отсутствии каких-либо доказательств интеркуррентного отторжения следует попытаться поддерживать пониженный уровень иммуносупрессии в течение как минимум 3–5 дней и до тех пор, пока не проявятся признаки клинического улучшения.

Профилактика первичного инфицирования опоясывающим лишаем

Продемонстрировано, что использование иммуноглобулина против ветряной оспы предотвращает или изменяет течение ветряной оспы у иммуносупрессированных лиц, подвергшихся воздействию вируса (330, 333, 339). Если иммуноглобулин против ветряной оспы недоступен или прошло более 96 ч со времени экспозиции, некоторые эксперты рекомендуют провести профилактическое лечение 7-дневным курсом ацикловира перорально (80 мг/кг/день разделенных на четыре дозы с максимальным размером 800 мг на одну дозу) начиная с 7–10-го дня после воздействия вируса ветряной оспы (330, 339). Использование вакцины ветряной оспы для постконтактной профилактики инфекции у KTRs не рекомендовано.

13.5: ВИРУС ГЕПАТИТА С

13.5.1: Мы предлагаем лечить KTRs, инфицированных вирусом гепатита С, только в том случае, когда преимущества лечения явно перевешивают риск отторжения аллотрансплантата из-за терапии, базирующейся на интерферонах (например, фиброзный холестатический гепатит, угрожающий жизни васкулит) (2D). [на основе рекомендаций KDIGO по гепатиту C 2.1.5].

13.5.2: Мы предлагаем проводить монотерапию стандартным интерфероном для KTRs, инфицированных вирусом гепатита С, у которых преимущества антивирусного лечения четко перевешивают риски (2D). [на основе рекомендаций KDIGO по гепатиту C 2.2.4 и 4.4.2].

13.5.3: Мы предлагаем возможность использования всех вариантов индукционной и поддерживающей иммуносупрессивной терапии у больных, инфицированных вирусом гепатита С (2D). [на основе рекомендаций KDIGO по гепатиту C 4.3].

13.5.4: Контролируйте АЛТ у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, ежемесячно в первые 6 месяцев и затем 1 раз в каждые 3–6 месяцев.

Выполняйте УЗИ ежегодно для выявления цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. (Уровень Не Дифференцирован) [на основе рекомендаций KDIGO по гепатиту C 4.4.1]. (См. рекомендацию 19.3).

13.5.5: Проверьте пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, по крайней мере каждые 3–6 месяцев на протеинурию. (Уровень Не Дифференцирован) [на основе рекомендаций KDIGO по гепатиту C 4.4.4].

13.5.5.1: У пациентов, у которых впервые выявлена протеинурия (либо соотношение протеинурия/креатинин крови > 1, либо суточная потеря белка > 1 г при 2 или более определениях), выполнить биопсию аллографта иммунофлуоресцентной и электронной микроскопией. (Уровень Не Дифференцирован) [на основе рекомендаций KDIGO по гепатиту C 4.4.4].

13.5.6: Мы предлагаем, чтобы пациенты с гломерулопатией, ассоциированной с HCV, не получали интерферон (2D) [на основе рекомендаций KDIGO по гепатиту C 4.4.5].

Вводная информация

Рабочая Группа сделала обзор Практического руководства KDIGO по гепатиту С (340), которое было применимо к KTRs и, в конечном счете, согласилась с содержащимися там соответствующими рекомендациями. Были внесены лишь незначительные изменения (по пункту 4.4.1 Практического руководства KDIGO по гепатиту С), что привело к формированию финальной редакции рекомендаций по п. 13.5.4. Рабочая Группа по Трансплантологии не проводила систематический обзор, но полагалась на доказательства, рассмотренные Рабочей Группой по гепатиту С. Приводится краткий обзор краткого обоснования по Практическому руководству KDIGO по гепатиту С, которые имеют отношение к KTRs, с дальнейшим обсуждением по внесению изменений в рекомендации 13.5.4. Подробную информацию можно найти в Практическом руководстве KDIGO по гепатиту С.

Обоснование

Выживаемость пациентов и аллотрансплантатов у реципиентов трансплантата почки, инфицированных вирусом гепатита С, хуже, чем KTRs без HCV-инфекции. Кроме того, HCV-инфицированные KTRs имеют повышенный риск развития ряда осложнений, включая ухудшение болезни печени, NODAT и гломерулонефрита. Таким образом, тщательное наблюдение HCV-инфицированного KTR является целесообразным.

Существуют немногочисленные данные о том, когда и как проводить скрининг посттрансплантационных осложнений у HCV-инфицированных KTRs. Однако ввиду более высокого уровня иммуносупрессии сразу после трансплантации, Рабочая Группа по Трансплантологии определила, что ферменты печени следует проверять каждый месяц в первые 6 месяцев после трансплантации, а затем каждые 3 месяца. Обнаружение клинически значимых ухудшений уровня печеночных энзимов должно ускорить проведение гепатологических исследований. Ежегодные УЗИ печени и определение уровня альфа-фетопротеина для скрининга гепатоцеллюлярной карциномы следует проводить у пациентов с циррозом, подтвержденным биопсией печени.

Имеющиеся доказательства свидетельствуют, что все доступные в настоящее время препараты для индукционной и поддерживающей терапии могут быть использованы у KTRs, инфицированных вирусом гепатита С. Хотя иммуносупрессия может вызвать или способствовать формированию осложнений HCV у KTRs, почти нет доказательств того, что какой-то конкретный тип иммуносупрессивных препаратов более или менее вреден. Исключением является такролимус, который повышает риск NODAT, и можно было бы ожидать, что он приносит, по крайней мере, дополнительный риск NODAT у KTRs, инфицированных вирусом гепатита С. Интерферон эффективен для эрадикации вируса у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, особенно при сочетании с рибавирином. Однако назначение интерферона после трансплантации почки может быть вредным для аллотрансплантата, и обычно следует избегать его применения для KTRs, пока нет указаний на прогрессирующее повреждение печени. Инфекция вирусом гепатита С участвует в патогенезе гломерулярной болезни как в нативных, так и в трансплантированных почках.

Таким образом, Рабочая Группа по Трансплантологии и Рабочая Группа по гепатиту С пришли к заключению, что инфицированные вирусом гепатита С KTRs должны быть исследованы на протеинурию каждые 3–6 месяцев.

Как рекомендовано для всех KTRs, пациентам, у которых впервые появляется протеинурия (соотношение протеинурии и креатинина крови > 1 или суточная протеинурия больше 1 г, определенные как минимум дважды) – следует выполнить биопсию аллографта с иммунофлуоресцентной и электронной микроскопией.

Основанная на интерфероне терапия может быть эффективна при лечении гломерулопатии, ассоциированной с вирусом гепатита С, при заболеваниях нативных почек. Вместе с тем, применение интерферона у KTRs связано с повышенным риском отторжения. Риск потери почечного аллотрансплантата от прогрессирующей гломерулопатии, связанной с вирусом гепатита С, по сравнению с отторжением, вызванным интерфероном, неизвестен. Рибавирин может снизить протеинурию при HCV-ассоциированной гломерулопатии, хотя его воздействие на функцию почек неизвестно, и он не приводит к излечению вируса.

Источник: S58 American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S44–S58

13.6: ВИРУС ГЕПАТИТА В

13.6.1: Мы предлагаем использовать для всех инфицированных HBV KTRs любые доступные в настоящее время виды индукционной и поддерживающей иммуносупрессивной терапии (2D).

13.6.2: Мы предлагаем в основном избегать лечения инфицированных HBV KTRs интерфероном (2C).

13.6.3: Мы предлагаем всем HBsAg-положительным KTRs назначать профилактическое лечение тенофовиром, энтекавиром или ламивудином (2B).

13.6.3.1: Тенофовир или энтекавир являются предпочтительными перед ламивудином для минимизации развития потенциальной лекарственной резистентности, если стоимость лекарств не требует назначения ламивудина. (Уровень Не Дифференцирован)

13.6.3.2: В процессе терапии противовирусными препаратами следует измерять уровни ДНК HBV и АЛТ каждые 3 месяца для мониторинга эффективности и обнаружения резистентности к лекарственным препаратам. (Уровень Не Дифференцирован)

13.6.4: Мы предлагаем проводить лечение адефовиром или тенофовиром для KTRs с резистентностью к ламивудину (> 10⁵ копий в мл HBV-ДНК) (2D).

13.6.5: Проводить скрининг HBsAg-положительных пациентов с циррозом на гепатоцеллюлярную карциному каждые 12 месяцев методом УЗИ печени и определением уровня альфа-фетопротеина. (Уровень Не Дифференцирован) (См. рекомендацию 19.3).

13.6.6: Мы предлагаем пациентам, которые являются HBsAg-негативными и имеют титры HBsAb менее 10 мIU/мл, проводить бустерную вакцинацию (ревакцинацию) для повышения титров до уровня ≥100 мIU/мл (2D).

Вводная информация

Пациенты с ХБП V стадии имеют повышенный риск заражения HBV. Инфицирование может произойти через зараженные препараты крови или передачей инфекции от другого зараженного пациента в отделении диализа. Риск значительно снизился в западных странах после внедрения всеобщей иммунизации и практики строгой изоляции зараженных пациентов, но остается существенным в развивающихся странах. Скрининг на HBV-инфекцию проводится серологическим тестированием на поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg). NAT на наличие HBV-ДНК дает более четкое определение инфекционной нагрузки. Вирусная репликация ускоряется после начала иммуносупрессии у KTRs. Ряд исследований показали, что HBV-инфекция повышает риск смертности, чаще всего из-за болезни печени и гибели трансплантата. Эффективная противовирусная терапия позволяет ингибировать вирусную репликацию, сдерживает развитие прогрессирующих заболеваний печени и может снизить риск рака печени.

Обоснование

- HBV-инфицированные пациенты демонстрируют увеличение вирусной репликации и подвергаются риску прогрессирования болезни печени после трансплантации почек.
 - HBsAg-позитивность является независимым фактором риска смертности и гибели трансплантата.
 - HBsAg- негативные пациенты имеют низкий риск увеличения вирусной репликации и прогрессирования болезни печени.
 - Проспективные исследования показали, что противовирусные агенты нормализуют АЛТ, вызывают исчезновение ДНК HBV и антигена Е гепатита В (HBeAg). Антивирусные агенты лучше использовать для профилактики, поскольку у KTRs, не принимающих антивирусных агентов на момент пересадки, часто развивается усиленная вирусная репликация и печеночная дисфункция.
 - Активность АЛТ ниже у KTRs, чем среди популяции в целом, и сама по себе является ненадежным маркером активности заболевания печени. Для оценки эффективности лечения требуется серийный мониторинг HBV ДНК.
 - Увеличение числа копий ДНК предполагает развитие резистентности.
 - Более новые аналоги нуклеозидов, адефовир и тенофовир, эффективны для лечения ламивудинрезистентной инфекции HBV.
- Пациенты, инфицированные вирусом гепатита В, подвергаются риску обострения инфекции, прогрессирования заболевания печени и развития гепатоцеллюлярной карциномы после трансплантации почек.

Частота HBV у пациентов с ХБП V стадии, определяющаяся как HBsAg-серопозитивность, варьирует от 0 до 8% в развитых странах (341). По оценкам Центров контроля и профилактики заболеваний в США (CDC) распространенность HBsAg-позитивных пациентов в США среди диализных пациентов снизилась с 7,8 до 0,9%, с расчетной заболеваемостью в 2000 г. 0,05% (342). Это во многом было обусловлено широким использованием универсальных мер предосторожности, проведением скрининга донорской крови, использованием агентов стимулятора эритропоэза, HBV-вакцинацией и строгим соблюдением разделения HBsAg-позитивных от HBsAg- негативных пациентов во время гемодиализа с выделением оборудования и персонала для каждой группы. Распространенность, однако, является гораздо более высокой (10–20%) в развивающихся странах.

Инфицирование вирусом гепатита В у пациентов с ХБП V стадии является обычно бессимптомным даже в острой фазе, с развитием состояния хронического носительства у около 80% пациентов (343). Иммуносупрессия после трансплантации почки ведет к увеличению репликации HBV и приводит к прогрессированию заболевания печени. Получение информации о естественном развитии гепатита В среди KTRs затруднено по ряду причин (344). Активность аминотрансфераз в этой популяции ниже, что препятствует выявлению заболеваний печени, связанных с HBV (345).

В метаанализе (346) шести обсервационных исследований (6050 пациентов) HBsAg-позитивность выявлена как независимый и значительный фактор риска смертности (RR 2,49, Ки 1,64–3,78 95%) и гибели трансплантата (RR 1,44, 95% 1,02–2,04 CI). Этот вывод был подтвержден в ходе дальнейших обсервационных исследований. В исследовании 286 пациентов после пересадки почек смерть, связанная с поражением печени, является наиболее распространенной причиной летального исхода у HBV-позитивных пациентов (347). Исследования Юго-Восточного Фонда по Забору Органов показали отрицательное воздействие HBV на выживаемость пациентов ($p = 0,02$) и трансплантатов ($p = 0,05$) у 13287 больных, которым была проведена трансплантация почки в период 1977–1987 гг. в США (348). Выживаемость пациентов была 62 и 66% через 10 лет у HBsAg-позитивных и -негативных KTRs ($p = 0,02$). 10-летняя выживаемость HBsAg-позитивных KTRs (45%) малосравнима с таковой у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (65%). У пациентов с морфологическим диагнозом цирроза выживаемость через 10 лет была 26% (349).

Во многих исследованиях приводятся лишь ограниченные данные по вирусологии и не учитывалась гистология печени перед трансплантацией почки, что ведет к недооценке тяжести болезни печени в момент трансплантации. Единственное исследование с проведением серийных биопсий обнаружило гистологическое ухудшение состояния у 85% HBsAg-позитивных пациентов в среднем через 66 месяцев. Примерно 28% показали наличие цирроза печени, тогда как эти пациенты не имели цирроза при исходной биопсии (350). Среди больных с циррозом печени гепатоцеллюлярная карцинома была обнаружена у 23%, с предположительной ежегодной заболеваемостью между 2,5 и 5%. На основе этих данных экспертная группа рекомендовала делать УЗИ печени каждые 3 месяца для обнаружения гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени (351).

Стандартной практикой скрининга по HBV является проведение тестов на HBsAg. Место рутинных NAT для этих пациентов не ясно. Некоторые недавние исследования показали, что при отрицательном HBsAg не все, но часть диализных пациентов могут иметь скрытую HBV-инфекцию, выявляемую методами NAT (352–360, 361–363). Для этих пациентов, в общем, характерна более низкая вирусная нагрузка и у них возможны мутации, предотвращающие появление HBsAg. Значительная доля имеющих скрытую инфекцию, имеют антитела к ядерному антигену гепатита В (HBcAb) и предположено, что тестирование этих пациентов методами NAT может быть экономически эффективной стратегией для подтверждения скрытой инфекции. Риск реактивации HBV среди пациентов, которые являются HBsAg- негативными и HBcAb-позитивными, является низким (364). Berger и соавт. (365) обнаружили рецидив у 2 из 229 (0,9%) таких пациентов. Savas и соавт. (366) сообщили о двух случаях реактивации и представили обзор по 25 ранее известным случаям. Они отметили широкий возрастной спектр пациентов, имевших реактивацию (22–75 лет), преобладание мужского пола и ее возникновение от 8 недель до 15 лет после трансплантации. Все, кроме одного пациента, имели титры HBsAb ниже 100 mIU/мл, что заставляет авторов предполагать, что вакцинация таких пациентов может быть эффективным средством профилактики. Группа экспертов рекомендовала широко использовать вакцинацию у таких пациентов для повышения титров до уровня выше 100 mIU/мл и назначать профилактику ламивудинном (см. раздел «Фармакотерапия» ниже) в периоды усиления иммуносупрессии (351).

Первичными задачами лечения являются максимальное подавление вирусной репликации при минимизации развития резистентности и предупреждение фиброза печени. В связи с низкой вероятностью сероконверсии по HBsAb, невысокой частотой перехода от позитивного HBeAg к позитивным анти-HBeAg-антителам и низкой надежностью последующих измерений АЛТ в качестве показателя активности, для оценки эффективности терапии необходимо наблюдать за уровнем HBV ДНК. Серологические маркеры фиброза, например, коммерчески доступная панель Fibrotect, не были подвергнуты оценке среди KTRs с HBV-инфекцией. Поскольку репликация скорее зависит от общей степени иммуносупрессии, а не отдельных препаратов, необходимо предпринять усилия для минимизации дозы всех иммуноподавляющих препаратов, не подвергая опасности трансплантат. К ним относится использование самых низких доз стероидов. Сейчас нет доказательств дифференцированного действия каких-либо конкретных иммуносупрессивных агентов на HBV-репликацию.

Фармакотерапия

В настоящее время существует семь лекарств для лечения гепатита В: Интерферон-альфа 2b, пегилированный интерферон-альфа 2a, ламивудин, адефовир, тенофовир, телбивудин и энтекавир. Лечение интерфероном HBV-инфекции у KTRs связана с высокой частотой потери трансплантата из-за отторжения. В серии (367) 31 HBsAg-позитивных KTRs, получавших лечение рекомбинантным

интерфероном-альфа (три миллиона МЕ) три раза в неделю в течение 6 месяцев, долгосрочная нормализация АЛТ была отмечена у 47% пациентов и у 13% исчез HBeAg. Однако потеря трансплантата произошла у пяти из 17 пациентов в процессе терапии и еще у четырех пациентов после окончания терапии. По этой причине использование интерферона в таких случаях не рекомендуется (351).

Ламивудин, аналог цитозина, который ингибирует обратную транскриптазу HBV, широко используется у KTR с HBV-инфекцией (табл. 16). Польза ламивудина для стабилизации функции печени была показана в ряде обсервационных исследований. Метаанализ (368), который включал 14 когортных проспективных исследований (184 пациента), выявил, что нормализация АЛТ, исчезновение HBV ДНК и исчезновение HBeAg произошло у 81% [95% доверительный интервал (ДИ) 70–92%], 91% (95% ДИ 86–96%) и 27% (95% ДИ 16–39%) соответственно. Продолжительность приема ламивудина была 6–12 месяцев в большинстве (11 из 14) исследований. Более поздние клинические испытания (369–375) показали аналогичные результаты при монотерапии ламивудином в течение 24–69 месяцев. Исчезновение HBeAg и HBV ДНК произошли в 0–25 и 43–78% случаев, соответственно. Изменения АЛТ происходили параллельно с изменениями вирусемии, а 33–77% пациентов сохранили нормальный уровень АЛТ.

Таблица 16

Результаты клинических испытаний терапии ламивудином

Авторы (год) (ссылка)	Нормализация АЛТ (%)	Клиренс HBsAg (%)	Клиренс HBeAg (%)	HBeAg сероконверсия (%)	Клиренс HBV DNA (%)
Rostaing (1997) (376)	4/5 (80)	0	0	NA	6/6 (100)
Goffin (1998) (377)	4/4 (100)	0	0	0/1 (0)	4/4 (100)
Jung (1998) (378)	6/6 (100)	0	1/3 (33)	NA	6/6 (100)
Kletzmayer (2000) (379)	3/3 (100)	0	2/12 (17)	2/12 (17)	15/16 (93)
Tsai (2000) (380)	NA	0	0	NA	7/8 (87.5)
Lewandowska (2000) (381)	17/28 (61)	0	2/26 (8)	NA	10/10 (100)
Antoine (2000) (382)	NA	0	8/12 (67)	NA	9/12 (75)
Mouquet (2000) (383)	8/15 (53)	0	NA	NA	13/15 (87)
Fontaine (2000) (384)	NA	0	6/13 (46)	6/13 (46)	26/26 (100)
Lee (2001) (385)	NA	1/13 (8)	3/8 (37.5)	3/8 (37.5)	10/13 (77)
Han (2001) (386)	6/6 (100)	0	2/3 (67)	NA	6/6 (100)
Chan (2002) (369)	14/14 (100)	0	3/14 (21)	NA	26/26 (100)
Park (2001) (387)	8/10 (80)	0	1/5 (20)	NA	7/10 (70)
Mosconi (2001) (388)	NA	0	NA	NA	4/4 (100)

АЛТ – аланин аминотрансфераза HBV=вирус гепатита В; HBeAg= E антиген вируса гепатита В; HBsAg= поверхностный антиген вируса гепатита В; NA= нет данных.

Воспроизведено с разрешения (368).

Сроки начала лечения

Данные об оптимальных сроках начала противовирусной терапии являются ограниченными. Однако имеющиеся данные поддерживают точку зрения о начале лечения во время пересадки для HBsAg-положительных пациентов, независимо от уровня HBV ДНК. В исследовании 15 пациентов с нормальным уровнем АЛТ до операции (389) семь начали получать ламивудин во время трансплантации почек. Половина из тех, кто не получал лечение, показали рост АСТ и ВГВ-вирусемии в первый год наблюдения и потребовали терапии ламивудином. Напротив, все семь человек, получавших ламивудин во время трансплантации, продолжали иметь нормальный уровень АЛТ и были HBV ДНК отрицательными на периода наблюдения. В другом исследовании HBsA-положительных KTRs (386) ламивудин давали профилактически (при отрицательных тестах HBV ДНК) или упредительно (при положительных тестах HBV ДНК) 10 пациентам, и другим 10 пациентам ламивудин назначался после наступления дисфункции печени. В последней группе вирусемия развилась у 42%, в то время как в первой группе у 10%. У шестерых в последней (реактивной) группе развилась печеночная дисфункция по сравнению с отсутствием таких случаев в группе профилактической/упреждающей терапии. В другом исследовании (369), когда решение о начале приема ламивудина было основано на уровнях HBV ДНК или состоянии функции печени, всем пациентам пришлось назначать ламивудин в среднем через 8 месяцев после пересадки. Более половины больных начали получать лечение из-за аномального уровня АЛТ.

Продолжительность терапии

Неизвестна оптимальная продолжительность терапии, которая обеспечивает долгосрочную ремиссию вирусемии, поддержание нормальной функции печени и минимизирует развитие резистентности. В метаанализе увеличение продолжительности терапии ламивудином было положительно связано с частотой исчезновения HBeAg ($r = 0,51$, $p = 0,04$) (рис. 1) (368). Отмена ламивудина была испытана Chan и соавт. (369) у 12 пациентов с низким риском после стабилизации и была успешна лишь у пяти пациентов (42%). Рекомендовано, по крайней мере, 24 месяца профилактического лечения (390). Оптимальное лечение и выбор препаратов требуют дальнейшего изучения. Отмена противовирусной терапии может быть связана с рецидивом и увеличением вирусной репликации, даже приводя к печеночной недостаточности. Развитие резистентности является серьезной клинической проблемой долговременного использования ламивудина. Обычно это проявляется вторичным увеличением титров HBV ДНК. Наиболее часто используемое определение – это вторичное повышение уровня HBV ДНК до $> 10^5$ копий в мл. В большинстве, но не во всех случаях, резистентность вызывается мутацией в локусе tyrosine–methionine–aspartate–aspartate (YMDD) ДНК полимеразы HBV (384). Клинические проявления различны. Хотя у некоторые пациенты нет значительных биохимических изменений или клинических симптомов, у других – развивается нарушение функции печени (391).

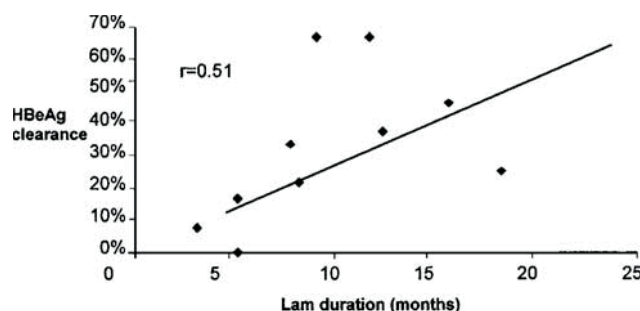


Рис. 1. Клиренс HBeAg vs длительности терапии ламивудином. Воспроизводится с разрешения (368).

В исследовании 29 KTRs (392) резистентность была отмечена у 48% пациентов при среднем периоде наблюдения 69 месяцев; все вследствие YMDD-мутации. Резистентность не была связана с демографией пациентов, статусом HBeAg, скоростью сероконверсии или генотипом. Около 80% пациентов с YMDD-мутацией имели обострения гепатита. В метаанализе (368) суммарное среднее значение частоты резистентности к ламивудину составило 18% (95% ДИ 10–37%). Увеличение продолжительности терапии ламивудином было положительно связано с резистентностью к ламивудину ($r = 0,62$, $p = 0,02$). Кумулятивная вероятность развития резистентности была около 60% в более поздних исследованиях.

Пациентов с резистентностью к ламивудину следует лечить адефовиrom или тенофовиrom. Имеются ограниченные данные относительно использования этих агентов у KTRs. Fontaine и соавт. (393) назначили адефовиrom 11 ламивудин-резистентным KTRs с HBV инфекцией и нашли его эффективным в обеспечении эффекта снижения HBV ДНК в сыворотке, без каких-либо значительных побочных эффектов. Энтекавиrom, аналог гуанозина, является в 30 раз более мощным, чем ламивудин, при подавлении вирусной репликации. В мультицентровом двойном слепом RCT, сравнившем энтекавиrom и ламивудин среди популяции в целом, энтекавиrom показал более выраженное снижение ДНК HBV, чем ламивудин. В дозе 0,5 мг ежедневно у 83% пациентов, принимавших энтекавиrom, HBV ДНК не выявлялась, по сравнению с 58% из тех, кто получал ламивудин (394). В исследовании (395) при лечении энтекавиrom восьми резистентных к адефовиrom и ламивудину KTRs в течение 16,5 месяцев было значительное снижение HBV ДНК-вирусной нагрузки без каких-либо значительных побочных эффектов. Данные по популяции, не имеющей ХБП, показывают, что хотя риск резистентности к энтекавиrom является низким у ранее не лечившихся больных, он может оказаться на уровне 51% на сроке 5 лет (396) в случаях резистентности к ламивудину. В недавнем исследовании тенофовиrom показал результаты, превосходящие адефовиrom для достижения ремиссии HBV-виремии и показателей печеночной гистологии у пациентов без ХБП. Тенофовиrom был эффективным в случаях устойчивости к воздействию ламивудина и не вызывал резистентности, вплоть до 48 месяцев лечения (397). Из двух агентов тенофовиrom имеет гораздо более низкую почечную токсичность, чем адефовиrom, и, следовательно, был бы предпочтительным агентом для KTRs. Неизвестно, предотвратит ли развитие резистентности замена ламивудина на энтекавиrom или тенофовиrom для профилактики.

Научно-исследовательские рекомендации

- Должна быть оценена частота скрытой HBV-инфекции у пациентов с ХБП V стадии в различных частях мира и определено ее влияние на результаты трансплантации.
- Требуются исследования, чтобы определить, предотвратит ли развитие резистентности у KTRs замена ламивудина энтекавиrom или тенофовиrom для профилактики.

American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S44–S58

13.7: ВИЧ

13.7.1: Если это еще не сделано, проведите скрининг на ВИЧ-инфекцию. (Уровень Не Дифференцирован)

13.7.2: Для определения режима антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированные KTRs должны получить консультацию специалиста по ВИЧ, который обязан уделить особое внимание взаимодействию препаратов и соответствующим дозировкам. (Уровень Не Дифференцирован)

Вводная информация

Скрининг на инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) это серологическое тестирование на ВИЧ. Обычно скрининг выполняют в два этапа. На первом этапе пациентов проверяют на наличие антител к ВИЧ, как правило, твердофазным иммуноферментным анализом (ELISA). Это крайне чувствительный тест. Однако он не специфичен. Соответственно тех пациентов, которые являются положительными по ELISA, затем проверяют с помощью метода Western Blot. Наличие позитивного результата на ВИЧ по методу Western Blot подтверждает диагноз ВИЧ-инфекции за исключением детей моложе 18-месячного возраста, когда положительная серологическая реакция может быть обусловлена присутствием пассивных антител, приобретенных от матери ребенка во время беременности. NAT на наличие ВИЧ ДНК- или ВИЧ РНК-вирусной нагрузки следует выполнять у детей моложе 18 месяцев с положительным тестом на антитела к ВИЧ. Для лечения ВИЧ-инфекции специально используются антиретровирусные лекарства. Взаимодействие лекарств – это фармакокинетическое взаимодействие между отдельными лекарствами, которое может привести к накоплению или более быстрому метаболизму одного или обоих соединений.

Обоснование

- Пациенты с ВИЧ требуют специализированной медицинской помощи в центрах с соответствующим опытом.
- Скрининг ВИЧ-инфекции должен проводиться у всех KTRs (в идеале до трансплантации) с целью выявления тех KTRs, которые потребуют специализированной медицинской помощи.
- Антиретровирусная терапия необходима для поддержания вирусной супрессии и нормальной иммунологической функции у пациентов с ВИЧ, которые переносят трансплантацию почек.
- Сопутствующее использование антиретровирусных агентов и иммуноподавляющих лекарств создает возможность для потенциального взаимодействия лекарств, которые могут существенно изменить уровни лекарств в крови и требуют соответствующего мониторинга и коррекции доз.

Серийные наблюдения подтвердили успешные результаты лечения KTRs с ВИЧ (398–400). Однако эти пациенты с ВИЧ были тщательно отобраны и получали адекватное лечение ВИЧ во время трансплантации (400). Несмотря на то, что ВИЧ не является абсолютным противопоказанием для трансплантации почек, присутствие ВИЧ оказывает серьезное влияние на тактику ведения пациента после трансплантации. Основной вопрос при ведении больных с ВИЧ – это необходимость быть осведомленным о потенциальных лекарственных взаимодействиях между препаратами антиретровирусной терапии и другими лекарствами, включая иммуносупрессанты. Внимание должно быть уделено выявлению и отбору тех ВИЧ-инфицированных пациентов, которые, скорее всего, получат пользу от результатов трансплантации почки без неприемлемо высокого риска оппортунистических инфекций. Исследование по пересадке органов у больных с ВИЧ [спонсируется Национальными Институтами Здоровья (НИН)] продемонстрировало и эффективность трансплантации, и сложность ведения KTRs с ВИЧ (400). Накопленные данные из спонсируемого НИН-исследования по пересадке органов у ВИЧ-инфицированных пациентов определили конкретные комбинации препаратов, которые связаны с лекарственными взаимодействиями у таких больных (401). Соответственно для этих пациентов требуется особое внимание и осторожность с учетом потенциального вклада таких взаимодействий.

Хотя данные из исследований НИН продемонстрировали возможность трансплантации у ВИЧ-инфицированных KTRs, ограниченное число больных ВИЧ с ХБП V стадии, подвергающихся трансплантации почек на сегодняшний день, предполагает необходимость продолжать выполнять эту процедуру в качестве исследовательского протокола в избранных центрах с соответствующим опытом. Наконец, стоит отметить, что анализ имеющегося практического опыта предполагает вероятность повышенного риска развития острого клеточного отторжения у пациентов с ВИЧ, подвергающихся трансплантации органов.

Научно-исследовательские рекомендации

- Необходимо определить оптимальные медикаментозные иммуносупрессивные режимы препаратов, а также наилучшие антиретровирусные протоколы для ВИЧ-инфицированных KTRs.

ГЛАВА 14: ДРУГИЕ ИНФЕКЦИИ

14.1: ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВОГО ТРАКТА

14.1.1: Мы предлагаем всем KTRs назначать профилактическое лечение инфекций мочевого тракта (UTI) ежедневным приемом триметоприма-сульфаметоксазола по меньшей мере в течение 6 месяцев после трансплантации (2B).

14.1.2: При пиелонефрите аллотрансплантата мы предлагаем первоначальную госпитализацию и лечение внутривенными антибиотиками (2C).

Вводная информация

Инфекции мочевых путей (UTI) – это инфекции, вызывающие симптомы цистита или пиелонефрита (включая наличие признаков системного воспаления), вызванных документально подтвержденным инфекционным агентом. Пиелонефрит почечного аллотрансплантата – это инфекция почечного аллотрансплантата, которая обычно сопровождается характерными признаками и симптомами системного воспаления и позитивными посевами мочи и/или крови. Иногда пиелонефрит диагностируется при биопсии аллотрансплантата. Профилактика антибиотиками – это использование антимикробного агента (или агентов) для предотвращения развития UTI.

Обоснование

- UTI является частым и потенциально серьезным осложнением трансплантации почек.
- Использование профилактики антибиотиками может снизить риск UTI.
- Пиелонефрит почечного аллотрансплантата может быть связан с бактериемией, приводить к метастатическому распространению, снижению функции трансплантата и даже смерти.
- KTRs с клиническими и лабораторными доказательствами в отношении пиелонефрита почечного аллотрансплантата должны быть госпитализированы и пролечены внутривенными антибиотиками.

Данные обсервационных исследований документально подтвердили высокую заболеваемость UTI у KTRs (402). Пиелонефрит почечного аллотрансплантата является распространенным осложнением у KTRs (402). Он может привести к гибели трансплантата, сепсису и смерти. Использование профилактики антибиотиками с приемом триметоприма-сульфаметоксазола продемонстрировало возможность уменьшить частоту бактериальных инфекций, включая UTI у KTRs (403). Использование триметоприма-сульфаметоксазола в первые 9 месяцев после пересадки почки было связано со статистически значимым уменьшением случаев любого бактериального инфицирования, общего количества случаев UTI и количества случаев некатетерной UTI. Существуют доказательства среднего качества того, что польза от профилактики UTI (главным образом предотвращение инфекции, с недостаточными доказательствами в отношении снижения смертности или предотвращения потери трансплантата) перевешивает риски (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные таблицы 50–51 на <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc>). На основе этого и ряда других небольших исследований следует проводить профилактику триметоприма-сульфаметоксазолом в течение 6–12 месяцев после трансплантации почек.

Хотя использование ципрофлоксацина также кажется эффективным средством профилактики UTI для KTRs, пациенты, получающие такое лечение, подвергались риску и показали развитие пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii* (PCP) (см. Рекомендацию 14.2) (404). Соответственно использование триметоприма-сульфаметоксазола является предпочтительным перед ципрофлоксацином по крайней мере в течение первых 6 месяцев после трансплантации. Хотя некоторые исследователи рекомендовали бессрочное использование триметоприма-сульфаметоксазола, нет данных о клинической пользе такого лечения по прошествии первых 9 месяцев после трансплантации почек. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что поздние UTIs имеют склонность к доброкачественному течению, без развития бактериемии, очагов отсева и влияния на долгосрочную функцию трансплантата (405). По этой причине мы рекомендуем проводить профилактическое лечение, как минимум, в течение 6 месяцев. Для пациентов, которые имеют аллергию на триметоприма-сульфаметоксазол, рекомендуемым альтернативным агентом будет нитрофурантоин. Этот агент, который широко рекомендуется в качестве альтернативы триметоприма-сульфаметоксазолу, более предпочтителен, чем ципрофлоксацин (несмотря на доказанную эффективность у KTRs), как попытка снижения вероятности возникновения резистентности к антибактериальным агентам.

Пиелонефрит почечного аллотрансплантата может быть связан с бактериемией, приводить к метастатическому микробному распространению, снижению функции трансплантата и даже смерти. Соответственно KTRs с клиническими и лабораторными доказательствами возможного наличия пиелонефрита почечного аллотрансплантата должны быть госпитализированы и получить внутри-

венные антибиотики, как минимум, в начальной фазе терапии. Это справедливо, в частности, для ранних инфекций (первые 4–6 месяцев после трансплантации почек). Данные о связанных с пиелонефритом почечного аллотрансплантата заболеваемости и смертности привели к рекомендациям в 80-х годах проводить лечение антибиотиками в течение 6 недель в случае раннего выявления УТИ после трансплантации. В последнее время УТИ после трансплантации почки была связана со значительно меньшей заболеваемостью и смертностью (405). Соответственно может потребоваться менее продолжительный курс, хотя для пациентов с рецидивирующей инфекцией следует считать оправданным более длительное лечение. В связи с возможностью серьезных осложнений пациентов с пиелонефритом почечного аллотрансплантата следует госпитализировать и назначить лечение внутривенными антибиотиками, как минимум, в начальной фазе терапии. Хотя пока нет доказательств, полученных в результате RCTs по оптимальной продолжительности терапии для пиелонефрита почечного аллотрансплантата, предполагается, что 14 дней должно быть достаточно при отсутствии абсцесса почки.

14.2: ПНЕВМОЦИСТНАЯ ПНЕВМОНИЯ

14.2.1: Мы рекомендуем, чтобы все KTRs получали профилактику пневмоцистной пневмонии (PCP) в виде ежедневного приема триметоприма-сульфаметоксазола в течение 3–6 месяцев после трансплантации (1B).

14.2.2: Мы предлагаем, чтобы все KTRs получали профилактическое лечение пневмоцистной пневмонии (PCP) с ежедневным приемом триметоприма-сульфаметоксазола в течение, по крайней мере, 6 недель во время и после лечения острого отторжения (2C).

14.2.3: Мы рекомендуем, чтобы KTRs с диагнозом PCP, подтвержденным на основании бронхоальвеолярного лаважа и/или биопсии легких, получали лечение высокими дозами внутривенного триметоприм-сульфаметаксазола, кортикостероидов и сокращением иммуносупрессивной терапии (1C).

14.2.4: Мы рекомендуем лечение кортикостероидами для KTRs с умеренной или тяжелой формой PCP (определяется показателем $\text{PaO}_2 < 70$ мм рт. ст. при дыхании атмосферным воздухом или альвеолярным градиентом > 35 мм рт. ст.) (1C).

Вводная информация

Pneumocystis jirovecii (ранее известная как *Pneumocystis carinii*) – это оппортунистический грибковый патоген, который известен как причина угрожающей жизни пневмонии у пациентов с ослабленным иммунитетом, включая KTRs. PCP определяется как наличие инфекции нижних дыхательных путей из-за *P. jirovecii*. Определенный диагноз PCP ставится после выявления организмов в легочной ткани или отделяемого нижних дыхательных путей. Поскольку нет специфических диагностических проявлений при любых имеющихся визуализирующих исследованиях, необходимо, чтобы диагноз PCP был подтвержден биопсией легких или бронхоальвеолярным лаважем.

Обоснование

- Инфицирование PCP является опасным для жизни KTRs.
- Профилактика триметоприм-сульфаметоксазолом является безопасной и эффективной.
- Хотя прием триметоприма-сульфаметоксазола трижды в неделю является адекватной профилактикой PCP, ежедневный прием также обеспечивает профилактику УТИ и может быть проще для пациента с точки зрения соблюдения назначений.
- Лечение PCP внутривенно высокими дозами триметоприм-сульфаметоксазола и сокращение иммуносупрессивных препаратов являются методами выбора лечения при PCP.
- На основе данных от ВИЧ-инфицированных взрослых, использование кортикостероидов единообразно было рекомендовано для всех пациентов, переносящих средней тяжести или тяжелые формы PCP.

Профилактика PCP

Pneumocystis jirovecii является важным оппортунистическим патогеном, который известен как причина угрожающей жизни пневмонии у KTRs (406). Наиболее типичное время первичного проявления симптомов PCP – это 6–8 недель после начала иммуноподавляющей терапии. Хотя PCP является потенциально опасным для жизни осложнением у KTRs, использование химиопрофилактики показало себя чрезвычайно эффективным в предотвращении развития клинических проявлений болезни, вызванной данным патогеном. Использование триметоприма-сульфаметоксазола для профилактических мероприятий дает RR развития PCP 0,08 (95% ДИ 0,023–0,036) по сравнению с плацебо, контролем или отсутствием вмешательства (403). Лечение также снизило смертность. Не было разницы в эффективности профилактики PCP при приеме триметоприма-сульфаметоксазола ежедневно или три раза в неделю (407). Однако у KTRs, принимающих триметоприм-сульфаметоксазол ежедневно, может быть уменьшен риск бактериальной инфекции (403). Хотя нет окончательных доказательств о необходимой длительности профилактики PCP, большинство экспертов соглашались, что ее следует проводить, по крайней мере, 6 месяцев (а, возможно, и 1 год) после трансплантации (406). Так как большинство KTRs останется на иммуносупрессии до конца своей жизни, некоторые эксперты рекомендуют более продолжительное и возможно даже бессрочную профилактику PCP. Показания для использования альтернативных профилактических агентов включают развитие аллергических реакций и/или вызываемой препаратами нейтропении из-за приема триметоприма-сульфаметоксазола. Потенциальные альтернативные агенты включают дапсон, пентамидин в форме аэрозоля, атовахон или сочетание клиндамицина и пириметамина (табл. 17).

Лечение PCP

До использования триметоприм-сульфаметоксазола смертность от PCP среди KTRs была очень высокой (409, 410). Лечение PCP включает в себя и использование триметоприм-сульфаметоксазола внутривенно, и кортикостероидов для KTRs со значительной гипоксемией (406). RCTs показали, что использование кортикостероидов в первые 72 часа при PCP у больных с ВИЧ привело к улучшению исходов, включая заболеваемость, смертность и возможность избежать интубации (406). Обычная длительность лечения составляет 2–3 недели. Использование внутривенно пентамидина (pentamidine isethionate) можно считать показанным для пациентов с доказанной аллергией на триметоприм-сульфаметоксазол. Другие стратегии лечения должны применяться только у пациентов с мягкой формой PCP.

Антимикробные агенты для профилактики пневмоцистной пневмонии у реципиентов почечного трансплантата^a

Агент	Дозировки для взрослых	Дозировки для детей
Триметоприма-сульфаметоксазол^b	Одинарные таблетки (80 мг по триметоприму) или двойные таблетки (160 мг по триметоприму) ежедневно или в три раза в неделю	150 мг/м ² /сут по триметоприму ежедневно или в три раза в неделю
Пентамидин в форме аэрозоля	300 мг ингалировать каждые 3–4 недели через небулайзер Respigard ИТМ	Для детей ≥ 5 лет 300 мг ингалировать ежемесячно через небулайзер Respigard ИТМ
Дапсон (dapson)^c	100 мг/сут раз в день или по 50 мг 2 раза в сут	<p>Может приниматься исходя из ежедневного или еженедельного графика в расчете 2,0 мг/кг/сут (максимальная общая доза 100 мг/сут) или из расчета 4,0 мг/кг/нед (максимальная общая доза 200 мг/нед) перорально.</p> <p>Примерно 2/3 пациентов, не переносящих триметоприма-сульфаметоксазол, могут успешно лечиться дапсоном. Исследования среди взрослых пациентов показали, что дапсон также эффективен, как и атовахон или аэрозольная форма пентамидина, но несколько менее эффективен, чем триметоприма-сульфаметоксазол.</p>
Атовахин (Atovaquone)	1500 мг/сут	Назначается во время еды в виде желтой оральной суспензии одновременно из расчета 30 мг/кг/сут для пациентов возраста 1–3 месяца и >24 месяцев, и из расчета 45 мг/кг/сут для пациентов возраста 4–24 месяцев

KTRs= kidney transplant recipients; PCP=Pneumocystis jirovecii pneumonia.

a выдержка из (408).

b Это терапия первой линии. Все другие агенты должны рассматриваться как терапия второй линии.

c Обязательно провести скрининг на дефицит глюкоза-6-фосфат дегидрогеназы до использования дапсона, поскольку это фактор риска развития метгемоглобинемии, связанной с использованием дапсона.

14.3: ТУБЕРКУЛЕЗ

14.3.1: Мы предлагаем для KTRs использовать такие же схемы профилактики и лечения туберкулеза, как и для общего населения, которые нуждаются в такой терапии (2D).

14.3.2: Мы рекомендуем проводить мониторинг уровня CNI и mTORi в крови у больных, получающих рифампин (1C).

14.3.2.1: Рассмотрите замену рифабутина на рифампин для минимизации взаимодействия с CNI и mTORi (Уровень Не Дифференцирован).

Обоснование

- KTRs подвергаются повышенному риску развития заболеваний, вызываемых микобактерией туберкулеза.
- KTRs с латентной формой туберкулеза (ТБ), выявленной положительным кожным тестом с очищенным модифицированным белком (PPD) (реакция Манту) или при наличии заболевания ТБ без адекватного лечения в анамнезе, подвергаются наибольшему риску развития клинических проявлений ТБ после трансплантации и поэтому являются хорошими кандидатами для назначения химиопрофилактики изониазидом.
- Было показано, что KTRs отвечают на стандартную антимикобактериальную терапию.
- Использование рифампина связано с многочисленными лекарственными взаимодействиями через активацию CYP3A4.
- Это взаимодействие может повлиять на уровни CNI, так же как и mTORi.
- Рифабутин достигает аналогичного терапевтического эффекта при минимизации возможности для взаимодействия между препаратами.

Заболеваемость туберкулезом среди KTRs варьирует в зависимости от географического положения, с частотой 0,5–1,0% в Северной Америке, 0,7–5% – в Европе и 5–15% – в Индии и Пакистане (411, 412). Эти данные отражают заметное (50–100-кратное) увеличение частоты ТБ по сравнению с общей популяцией. Кроме того, существует также заметное увеличение тяжести заболевания KTRs с показателями смертности, 10-кратно превышающими таковые у иммунокомпетентных лиц с ТБ.

Наиболее частым источником инфекции ТБ у KTRs является реактивация латентных очагов *Mycobacterium tuberculosis*, оставшихся после первоначальной бессимптомной инфекции (413). Соответственно скрининг и идентификация лиц с доказательствами предшествующей латентной формы ТБ дают возможность проведения лечения до развития клинических симптомов ТБ, что приводит к улучшению исходов.

Данные, полученные в различных группах лиц на иммуносупрессии, показывают, что лечение латентного ТБ заметно снижает риск последующей прогрессии до клинически активного ТБ (414). В ограниченном количестве RCTs оценена польза от профилактического лечения KTRs (415) или разных пациентов с пересаженными органами, включая KTRs (416, 417), изониазидом. Результаты данных исследований предполагают пользу для KTRs, хотя их объем и дизайн ограничивают убедительность сделанных выводов. У пациентов с позитивными результатами кожного теста (реакция Манту) в настоящее время или в прошлом, и/или с ТБ в анамнезе без адекватного документированного лечения профилактическое использование изониазида было ранее рекомендовано Европейскими Рекомендациями по Надлежащей Практике при Трансплантации Почек (411) и Рекомендациями Американского Общества Трансплантации по Профилактике и Ведению Инфекционных Осложнениями Трансплантации Солидных органов (418).

Если, согласно этим рекомендациям, вакцинация БЦЖ может давать ложноположительный результат кожного туберкулинового теста, то некоторые пациенты могли получать лечение без необходимости. Большинство считают, что эффект от БЦЖ не сохраняется больше, чем 10 лет (419). Вакцину БЦЖ особенно часто используют в регионах, где распространенность ТБ высока. По этой причине в этих регионах трудно отличить положительные результаты кожных туберкулиновых тестов из-за БЦЖ от тех, которые позитивны вследствие предшествующей инфекции *M. tuberculosis*. В соответствии с этим рекомендовано, что историю результатов вакци-

нации БЦЖ следует игнорировать, а 9-месячный курс профилактического лечения изониазидом следует назначить (411). Также возможно, что диализные и трансплантированные пациенты часто имеют ложнонегативные кожные PPD-тесты. Соответственно некоторые эксперты рекомендовали использование изониазида для профилактики у отдельных KTRs с негативными кожными PPD-тестами. Эта группа, вероятно, включает лиц с активным ТБ в анамнезе, не получивших адекватной терапии, с рентгенографическими признаками перенесенного ТБ без анамнестических данных о лечении, а также тех, кто получил орган от донора с положительным PPD кожным тестом в анамнезе (418).

Пробы с интерфероном-гамма, например, T-SPOT.TB и QuantiFERON, являются альтернативой кожным туберкулиновым тестам для выявления латентной ТБ-инфекции. Их чувствительность и специфичность, однако, не были систематически оценены у KTRs. Данные по пациентам с ХБП 5 стадии предполагают важные ограничения по обнаружению латентной ТБ-инфекции, которые в настоящее время препятствуют их рутинному использованию (420–423).

Обширный опыт в лечении иммуносупрессированных больных (включая реципиентов пересаженных органов) предполагает, что ответ на лечение такой же, как у иммунокомпетентных пациентов. К сожалению, рифампин является сильным индуктором микросомальных ферментов, которые метаболизируют CNIs и mTORi, и может быть затруднительно поддерживать адекватные уровни этих иммуносупрессивных препаратов для предотвращения отторжения. Использование рифампина требует увеличения дозировки CNIs в два-три раза (418). Одной потенциальной альтернативой является замена рифампина на рифабутин. Активность рифабутина против *M. tuberculosis* такая же, как у рифампина, но рифабутин не столь сильный индуктор CYP3A4, как рифампин. Однако существует немного публикаций об опыте лечения KTRs рифабутином. Имеются данные об успешном лечении посттрансплантационного ТБ без рифампина (415). В этом сообщении рифампин заменен на фторхинолон с изониазидом, этамбутолом и пипразинамидом в течение первых 2 месяцев. Затем два последних препарата отменяются, а прием фторхинолона вместе с изониазидом продолжается в течение следующих 10–12 месяцев. По словам авторов, лечение было успешным в 100% (424–426).

Наконец, увеличивается частота излечения ТБ с резистентностью к препаратам. Поскольку и KTRs, и их доноры могут проживать в различных географических точках, где резистентность к лекарствам может варьировать, все изоляты микобактерий ТБ, полученные от KTRs, следует исследовать на чувствительность (к лекарствам). Изменения в лечении следует делать сразу после получения результатов анализа на чувствительность.

14.4: ПРОФИЛАКТИКА КАНДИДОЗА

14.4.1: Мы предлагаем проводить профилактику перорального и пищеводного кандидоза пероральным приемом клотримазола, нистатина или флюконазола в течение 1–3 месяца после трансплантации и в течение 1 месяца после лечения антилимфоцитарными антителами (2C).

Обоснование

- KTRs находятся в зоне повышенного риска по пероральной и пищеводной инфекции, вызванной различными видами *Candida*.
- Использование не абсорбирующихся в ЖКТ перорального клотримазола или нистатина дает эффективную профилактику без опасений о побочных эффектах.
- Хотя нет данных о продолжительности профилактического лечения для KTRs, логически профилактика должна продолжаться, пока пациенты не достигнут поддерживающих уровней иммуносупрессии, в частности кортикостероидов.

В обсервационных исследованиях продемонстрирована высокая заболеваемость KTRs инфекциями *Candida* ротовой полости и пищевода. Хотя польза применения противогрибковой терапии у реципиентов – трансплантатов печени определена, имеются только ограниченные данные о целесообразности применения этой терапии у KTRs, (427). Стандартные иммуносупрессивные агенты, обычно используемые у KTRs, связаны с повышенным риском развития инфекций *Candida*. Наиболее частым источником для этих инфекций является колонизация слизистой полости рта. Соответственно использование местного применения клотримазола и нистатина предоставляет возможность для эрадикации роста грибов без рисков, сопутствующих применению противогрибковым агентам, которые абсорбируются и попадают в циркуляцию. Однако в недавнем сообщении предположено возможное взаимодействие между клотримазолом и такролимусом (428). Важно отметить, что между флюконазолом и CNIs есть лекарственное взаимодействие. Хотя нет данных относительно должной продолжительности профилактики для этих агентов у KTRs, риск является наибольшим сразу после трансплантации, когда у пациентов уровень иммуносупрессии самый высокий, и более вероятно, что они получают антибиотики, что увеличивает риск инфекций *Candida*. Соответственно эти агенты, вероятно, можно отменять, как только пациент переходит на поддерживающую иммуносупрессию, в частности, когда дозы стероидов стабильные и низкие.

Научно-исследовательские рекомендации

- Необходимы RCTs для определения оптимальной продолжительности и типа профилактики инфекций *Candida* у KTRs.
- Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S59–S62.

РАЗДЕЛ 3: ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания CCC часто встречаются после трансплантации почки (429–434). Годовой показатель частоты CCC со смертельным исходом или без него – 3,5–5,0% у KTRs, в 50 раз выше, чем среди населения в целом (435). К сроку 36 месяцев после трансплантации почти у 40% пациентов развились заболевания CCC (436). Хотя острый инфаркт миокарда является типичным после трансплантации, особенно у пожилых пациентов и тех, кто болеет диабетом (437), застойная сердечная недостаточность (CHF) также является распространенным осложнением заболеваний CCC (436). Большинство «традиционных факторов риска» среди населения в целом, включая курение сигарет, диабет, гипертонию и дислипидемию, также являются факторами риска для сердечно-сосудистых заболеваний у KTRs (табл. 18). Кроме того, у многих KTRs почечная недостаточность имела место в течение длительного времени до трансплантации, что является дополнительным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний к тому времени, когда выполняется трансплантация. По всем этим причинам KTRs должны считаться подвергнутыми наибольшему риску для развития заболеваний CCC и обязаны получать лечение соответствующим образом.

Независимые предикторы сердечно-сосудистых заболеваний у реципиентов почечного трансплантата

Предиктор	Число исследований (анализов)	Общее число объектов (диапазон)	Исход	Число статистически значимых случаев (p < 0,05)
Курение (438–443)	6 (10)	57 027 (427–27 011)	Все варианты CVD	1/1
			CAD	1/2
			CeVD	1/2
			PVD	0/2
			CHF	1/1
			Смертность от любых причин	2/2
Диабет (430, 442, 444–453)	12 (17)	115 510 (158–76 481)	Все варианты CVD	1/1
			CAD	3/3
			CeVD	2/2
			PVD	2/2
			СС-смертность	3/3
			Смертность от любых причин	6/6
Ожирение/повышенный ИМТ (14, 443, 454–456)	5 (6)	103 295 (2067–51 927)	CHF	1/1
			СС-смертность	1/1
			Смертность от любых причин	2/4
Гипертензия (439–441, 443, 450)	5 (5)	29 259 (403–27 011)	Все варианты CVD	1/1
			CeVD	1/1
			CHF	2/2
			Смертность от любых причин	1/1
Дислипидемия ^b (457–465)	9 (9)	3657 (21–1124)	Все варианты CVD (объединенные в систематическом обзоре)	5/9
				1/4
				2/7
				2/7

ВМI= индекс массы тела; CAD=болезнь коронарных артерий; CeVD=цереброваскулярные заболевания; CHF= застойная сердечная недостаточность; CVD= сердечно-сосудистые заболевания; PVD=заболевания периферических сосудов.

a На основе исследований, которые удовлетворяют критериям для систематических обзоров по темам курения, диабета и ожирения. *b* основываясь на систематических обзорах, выполненных для Руководства KDOQI по дислипидемии (KDOQI Dyslipidemia guidelines) (466). Это включает в себя более мелкие исследования, которые следовало бы включить в новый систематический обзор. Кроме того, не все ассоциации являются независимыми в многофакторном анализе.

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S64–S64.

**МЕТОДИКА ПРИСВОЕНИЯ РЕЙТИНГОВ
РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПРАКТИЧЕСКОГО РУКОВОДСТВА**

Каждая рекомендация подразделяется на уровни по степени убедительности (Уровень 1, Уровень 2 и Без уровня), также показано качество подтверждающих доказательств, которое подразделяется на Группы А, В, С или D.

Степень убедительности рекомендаций – Уровень	Формулировка	Градация качества подтверждающих доказательств	Качество подтверждающих доказательств
Уровень 1	«Рекомендуем»	Группа А	Высокое
Уровень 2	«Предлагаем»	Группа В	Среднее
		Группа С	Низкое
		Группа D	Очень низкое

* Дополнительная категория «Без уровня» (=Уровень Не Дифференцирован), как правило, использовалась для выдачи руководящих/методических указаний, основанных на здравом смысле, или в том случае, где тема не допускает адекватного применения системы доказательств.

Наиболее распространенными примерами являются рекомендации, касающиеся мониторинга интервалов, ситуации консультирования и выдачи рекомендаций врачами других специальностей.

Не дифференцированные по уровням рекомендации обычно оформляются как простой декларативный документ, но не предназначены для того, чтобы толковаться как преимущественные по степени убедительности рекомендации по сравнению с рекомендациями Уровня 1 или 2.

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3):S65.

ГЛАВА 15: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

15.1: СКРИНИНГ НА САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, РАЗВИВАЮЩИЙСЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ (NODAT)

15.1.1: Мы рекомендуем проводить скрининг для всех КТРs без диабета, используя глюкозу в крови натощак, пероральный тест на толерантность к глюкозе и/или HbA1c (1C) по крайней мере:

- еженедельно в течение 4 недель (2D);
- каждые 3 месяца в течение 1 года (2D);
- затем ежегодно (2D).

15.1.2: Мы предлагаем проводить скрининг на NODAT посредством определения уровня глюкозы в крови натощак, толерантности к глюкозе и/или HbA1c по приведенной выше схеме после начала приема или значительного увеличения доз CNIs, mTORi или кортикостероидов (2D).

Вводная информация

Диабет определяется в соответствии с документами ВОЗ (WHO) и Американской ассоциации диабета (American Diabetes Association (ADA) (табл. 19). Диабет, возникающий после трансплантации, это диабет, соответствующий критериям ВОЗ и ADA, который развивается после трансплантации почки впервые.

Обоснование

- Шансы обратного развития или улучшения течения NODAT могут увеличиваться вследствие раннего выявления и лечения.
- Раннее начало лечения NODAT может предотвратить осложнения диабета.
- Заболеваемость NODAT достаточно высока, чтобы считать скрининг необходимым.

Уровень глюкозы в крови натощак, 2-часовой тест на толерантность к глюкозе (после введения 75 г глюкозы) и измерение гемоглобина A1c (HbA1c), вероятно, являются подходящими скрининговыми тестами для выявления NODAT у KTRs. Частота проведения скрининга на NODAT основывается на заболеваемости NODAT в разное время после трансплантации почек. Число зарегистрированных случаев зависит от используемого определения диабета и типа используемых иммуносупрессивных лекарств. Однако число случаев NODAT является наибольшим в первые 3 месяца после трансплантации. Кумулятивная заболеваемость NODAT к концу первого года составляет 10–30% у взрослых, получающих CsA или такролимус плюс кортикостероиды (468–479), и 3–13% у детей (480, 481). Высокая заболеваемость NODAT оправдывает частые скрининги в течение первого года после трансплантации. Количество факторов риска увеличивает заболеваемость NODAT (табл. 20), а пациенты с одним или более этих дополнительных факторов риска могут иметь пользу от более частого скрининга. Поскольку такролимус, CsA, mTORi и кортикостероиды могут вызывать NODAT, разумно проводить скрининг на NODAT после начала приема или значительного увеличения дозы одного из этих лекарств. Лечение острого отторжения высокими дозами кортикостероидов, например, является поводом для проведения скрининга на NODAT. Такролимус и CsA могут вызвать NODAT, прямо снижая секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы (489–493). Логично, что сокращение дозы или прекращение приема этих агентов максимально быстро может потенциально ограничить ущерб для бета-клеток поджелудочной железы, хотя клинические данные неоднозначны (494, 495). Есть редкие свидетельства из описания отдельных случаев/серийных наблюдений, что NODAT может быть обратимым при сокращении, замене или отмене CsA, такролимуса или кортикостероидов (494, 495). Существуют немногочисленные данные об эффекте сокращения кортикостероидов на обратное развитие NODAT после его возникновения. Также почти нет данных о том, приведет ли отмена mTORi к обратному развитию NODAT.

Таблица 19

Критерии для диагностики диабета

1. Уровень глюкозы в крови натощак ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L) / натощак – означает отсутствие потребления калорий на протяжении по меньшей мере 8 ч*
ИЛИ
2. симптомы гипергликемии и уровень глюкозы в обычном анализе крови (не натощак) ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) обычный анализ, взятый в любое время дня безотносительно времени последнего приема пищи
классические симптомы гипергликемии включают в себя полиурию, полидипсию и необъяснимую потерю массы тела
ИЛИ
3. уровень глюкозы в крови через 2 часа после нагрузки ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) в ходе перорального теста на толерантность к глюкозе, тест должен проводиться согласно описанию ВОЗ, используя введение глюкозы, содержащей эквивалент 75 г обезвоженной глюкозы, растворенной в воде*

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

* в отсутствие явной гипергликемии эти критерии должны быть подтверждены повторным тестом в другой день изменено с разрешения (467)

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S64–S70

Относительное влияние различных иммуноподавляющих агентов на NODAT трудно оценить количественно, поскольку RCTs используют различные схемы лечения и дозы, а также различные критерии NODAT, все это затрудняет сравнение. Тем не менее, представляется, что риск NODAT при приеме такролимуса больше, чем при CsA. Также ясно, что большие дозы кортикостероидов, используемые сразу после трансплантации и для лечения острого отторжения, являются факторами риска NODAT. Влияние сиролимуса также не было изучено. Некоторые наблюдательные исследования показали, что использование сиролимуса было связано с увеличением заболеваемости NODAT (487, 496, 497). Противоречивые результаты (498–502) дали рандомизированные исследования. Не существует доказательств, что азатиоприн или MMФ приводят к NODAT. Риск NODAT из-за приема иммуносупрессивных препаратов несомненно выше у лиц с другими факторами риска, например, у афроамериканцев или латиноамериканцев, ожирением и возрастом. Таким образом, выбор иммуносупрессивных препаратов может быть индивидуализирован по риску NODAT, с учетом наличия других факторов риска у каждого отдельного пациента. Кроме того, риск NODAT следует рассматривать в свете риска острого отторжения. Действительно, возникновение острого отторжения и его лечение кортикостероидами является фактором возможности для NODAT. К сожалению, трудно оценить относительные риски отторжения и NODAT у отдельных пациентов для определения наилучшего режима иммуносупрессивных лекарств. Согласно почти любому определению, риск NODAT увеличен при ожирении. Принадлежность к афроамериканской и латиноамериканской этнической группе определяется самим человеком. Поскольку данные об афроамериканской и латиноамериканской этнических группах получены, главным образом, из США, неясно, имеют ли эти группы в других странах аналогичные риски по NODAT. Старший возраст – фактор, имеющий линейную зависимость с риском, но без четкого порога. HCV-инфекция определяется наличием антител к вирусу гепатита С в момент трансплантации. Ряд других факторов риска диабета не были тщательно изучены среди KTRs, но мало оснований полагать, что они не останутся таковыми после трансплантации. Эти факторы риска включают: семейный анамнез (диабет типа 2), гестационный диабет, нарушение уровня глюкозы крови натощак, нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемия (высокие триглицериды натощак и/или низкий HDL-C) (503–507).

Факторы риска NODAT

Предиктор	Число больных (диапазон)	Связь есть (число исследований $p < 0,05$)	Связи нет (число исследований)
Такролимус (474–477, 479, 482–485)	100 418 (386–28 941)	7	2
CsA (479, 484)	1066 (528–538)		2
Кортикостероиды (477, 478, 484, 486)	2035 (386–589)	2	2
Сиролимус (479, 484, 487, 488)	22 525 (528–21 459)	2	2
Острое отторжение (477–479)	1436 (386–528)	3	
Ожирение/ высокий ИМТ (471, 472, 474, 476–479, 482, 484, 485, 488)	97 702 (386–28 942)	9	2
Афроамериканцы (471, 472, 474–476, 479, 482, 485, 488)	103 383 (528–28 942)	8	1
Латиноамериканцы (US) (474)	15 787	1	
Старшая возрастная группа (471, 472, 474–479, 484, 485, 488)	94 487 (386–28 942)	9	2
Мужчины (471, 474, 476–479, 484, 485)	64 090 (386–28 942)		8
HLA-несовместимость (474, 476, 478, 485)	60 560 (522–28 942)	2	2
Почка от умершего донора (471, 474, 476–478, 485)	63 024 (386–28 942)	1	5
Гепатит С (474, 477, 478, 482, 485, 488)	63 805 (386–21 459)	5	1
Риск гепатита С (D+/R-) (476)	28 942	1	
Риск CMV г (D+/R-) (477)	386		1
Бета-блокаторы	nd		
Тиазидные диуретики	nd		
Наличие в анамнезе			
Диабет тип 2 в семье (478, 484)	1060 (522–538)	1	1
Диабет во время беременности	nd		
Повышенный уровень глюкозы натощак	nd		
Снижение толерантности к глюкозе	nd		
HDL-C <40 mg/dL	nd		
Триглицериды >150 mg/dL (472)	1811	1	

ИМТ= индекс массы тела; CsA= циклоспорин А; CMV= цитомегаловирус; D= донор; HCV= вирус гепатита С; HDL-C= ЛПВП-холестерин; HLA= human leukocyte antigen; nd= нет данных; R= реципиент.

[^] NODAT был по-разному определен в исследованиях по выявлению факторов риска и имевших типичный размер выборки минимум 100 чел.

Для перевода HDL-C mg/dL to/ в mmol/L умножить на 0,02586;

Для перевода triglycerides mg/dL to/ в mmol/L умножить на 0,01129.

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S64–S70.

Данные обсервационных исследований показали, что NODAT связан с ухудшением исходов, включая увеличение гибели трансплантата, смертности и сердечно-сосудистых заболеваний (474). Возможно, что некоторые из связей возникли в результате неучтенных факторов риска, общих для NODAT и неблагоприятных исходов трансплантации. Вместе с тем, вполне правдоподобно, что NODAT прямо и косвенно способствует ухудшению результатов. Нелеченный диабет может повысить риск метаболических осложнений, включая гиперкалемию и даже кетоацидоз. Однако нет данных обсервационных исследований о том, насколько часто эти осложнения возникают после NODAT.

Исследовательские рекомендации

В будущих RCTs по иммуносупрессивным лекарствам следует измерять глюкозу натощак, HbA1c и/или толерантность к глюкозе с учетом любой терапии диабета для определения влияния режима лечения на заболеваемость NODAT.

15.2: ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С NODAT ЛИБО С ДИАБЕТОМ, ВЫЯВЛЕННЫМ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

15.2.1: Если NODAT развивается, рассмотрите модификацию режима иммуносупрессии с целью обратного развития либо улучшения течения диабета, после взвешивания риска отторжения и других возможных побочных эффектов (Уровень Не дифференцирован).

15.2.2: Целевой уровень HbA1c 7,0–7,5%, избегайте уровня HbA1c ≤6,0%, особенно если часты гипогликемические состояния (Уровень Не дифференцирован).

15.2.3: Мы предлагаем для пациентов с диабетом использовать аспирин (65–100 мг/сут) в целях первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, на основе предпочтений пациента и соблюдая баланс между риском ишемических событий и кровотечения (2D).

Вводная информация

Ведение диабета, который присутствует на момент трансплантации, может осложняться полинейропатией и другими осложнениями длительно текущего диабета, что может сделать жесткий контроль глюкозы в крови сложнодостижимым. По этой причине мы рекомендуем избегать интенсивной терапии, ориентированной на уровень HbA1c <6,0%. Тем не менее, осложнения длительно текущего диабета, которые затрудняют его лечение, менее вероятны у пациентов с NODAT, и не ясно, можно ли безопасно и эффективно лечить NODAT в узком диапазоне целевых значений глюкозы крови и HbA1c.

Обоснование

- Выгоды и вред изменения режима иммуносупрессивной терапии в ответ на развитие NODAT неясны.
- В общей популяции диабетиков нет достаточных доказательств в пользу или против конкретного целевого уровня HbA1c для снижения сердечно-сосудистых заболеваний; однако последние данные предполагают, что смертность может возрастать у пациентов с диабетом типа 2 при достижении целевого HbA1c <6,0%.
- Попытки снизить HbA1c у KTRs для сокращения сердечно-сосудистых заболеваний могут давать больше осложнений, чем в общей популяции диабетиков.
- Рандомизированные исследования общей популяции предполагают, что профилактика аспирином может предотвратить сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с диабетом.

Нет RCTs, исследовавших, ведет ли изменение режимов иммуносупрессивной терапии к регрессу или улучшению течения NODAT. Имеются неконтролируемые данные (в основном отдельные наблюдения) об эффектах изменения иммуносупрессии после развития NODAT (494, 495). Учитывая корреляцию NODAT с CsA, такролимусом, mTORi и кортикостероидами, весьма вероятно, что уменьшение или отмена этих иммуносупрессивных лекарств могут дать обратное развитие или улучшить течение NODAT. Изменения в иммуносупрессивных препаратах, которые могут привести к регрессу или улучшить течение NODAT, включают:

- уменьшение дозы такролимуса, CsA или кортикостероидов;
- прекращение приема такролимуса, CsA или кортикостероидов;
- замена такролимуса на CsA, MMF или азатиоприн;
- замена CsA на MMF или азатиоприн.

Мы не обнаружили публикаций об уменьшении доз или прекращении приема mTORi с целью обратного развития или улучшения течения NODAT. Оптимальный контроль гликемии для предотвращения микрососудистых осложнений был определен в ряде рекомендаций для общей популяции. Последний систематический обзор этих рекомендаций заключил, что уровень гликемического контроля должен быть минимально возможным, без последствий неоправданного риска побочных эффектов (508). Эти авторы пришли к выводу, что уровень HbA1c <7% является разумной целью для большинства, но не для всех, в общей популяции диабетиков.

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S64–S70

Таблица 21

Фармакологическое ведение диабета у реципиентов почечного трансплантата

Класс	Препарат	Коррекция дозы	Взаимодействие с другими препаратами
Препараты сульфонилмочевины первого поколения	Acetohexamide/ацетогексамид	Избегать (517)	Повышает уровень CsA
	Хлорпропамид	Снизить на 50% при СКФ 50–70 мл/мин/1,73м ² Избегать при СКФ ниже 50 мл/мин/1,73м ²	Повышает уровень CsA
	Толазамид	Избегать	Повышает уровень CsA
	Толбутамид	Использовать с осторожностью (519, 520)	Повышает уровень CsA
	Глипизид	Коррекция дозы не требуется	Повышает уровень CsA
Препараты сульфонилмочевин второго поколения	Гликлазид	Коррекция дозы не требуется	Повышает уровень CsA
	глиберид/глибенкламид ^a	Избегать при СКФ ниже 50 мл/мин/1,73м ²	Повышает уровень CsA
	Глимепирид	Начинать с 1 мг/сут	Повышает уровень CsA
	Гликидон ^b	Коррекция дозы не требуется	
	Глизентид ^b	Избегать при продвинутой ХБП	
Ингибиторы альфа-глюкозидазы	Акарбоза	Избегать при креатинине крови выше 177 мкмоль/л (522–524)	
	Миглитол	Избегать при СКФ ниже 25 мл/мин/1,73м ² (522–524)	
Бигуаниды	Фенформин	Противопоказан(522)	
	Метформин	Противопоказан при креатинине крови 133 мкмоль/л (1,5 mg/dL) и выше у мужчин, 124 мкмоль/л (1,4 mg/dL) и выше у женщин (522)	
Меглитиниды	Репаглинид	Начать с 0,5 мг во время еды, если СКФ <40 мл/мин/1,73м ² и осторожно титруйте (522)	Уровень Репаглинида повышается при приеме CsA (525)

Таблица 21 (продолжение)

Класс	Препарат	Коррекция дозы	Взаимодействие с другими препаратами
	Натеглинид	Использовать с осторожностью при продвинутой ХБП (522)	
Тиазолидиндионы	Пиоглитазон	Коррекция дозы не требуется (522)	
	Розиглитазон	Коррекция дозы не требуется (522)	
Инкретинмиметики	Экзенатид	Избегать при СКФ <30 мл/мин/1,73м ² (522)	
Аналоги амилаина	Прамлинтид	Коррекция дозы не требуется при СКФ >20 мл/мин/1,73м ²	
Ингибиторы DDP-4	Ситаглиптин	Снизить на 50% при СКФ 30–50 мл/мин/1,73м ²	
		Снизить на 75% при СКФ <30 мл/мин/1,73м ²	
	Вилдаглиптин	Избегать при продвинутой ХБП на гемодиализе	

ХБП=хроническая болезнь почек; CsA= cyclosporine A; DDP-4= дипептидил пептидаза 4; GFR= glomerular filtration rate/ СКФ =скорость клубочковой фильтрации; KTRs= kidney transplant recipients; Scr= креатинин сыворотки.

^a Глибенкламид имеет такой же состав, как и глиберид (526).

^b Гликвидон и глизентид в настоящее время недоступны в США(522).

^c Тиазолидиндион может вызывать задержку жидкости.

Хотя существуют доказательства для общей популяции диабетиков, что строгий гликемический контроль снижает микрососудистые заболевания, меньше доказательств, что гликемический контроль уменьшает ССЗ. Британское Проспективное Исследование Диабета (UKPDS) и Исследование по Контролю за Диабетом и его Осложнениями сообщили о недостоверных трендах снижения случаев ССЗ при более низком HbA1c (509, 510). Долгосрочное наблюдение в этом исследовании показало, что интенсивная терапия инсулином сократила ССЗ (511). Аналогично в 10-летнем наблюдении UKPDS сократилось число инфарктов миокарда в группах пациентов, получавших сульфонилмочевину–инсулин и интенсивную терапию метформином (по сравнению с обычным лечением) (512).

Недавно в группе пациентов с контролем уровня глюкозы исследование Действия по Контролю Сердечно-сосудистых Рисков при Диабете (ACCORD) было прекращено досрочно из-за повышения смертности больных на интенсивной терапии (513). В ACCORD 10.251 взрослых пациентов с длительно текущим (в среднем 10 лет) диабетом типа 2 в сочетании либо с кардиальной патологией, либо с двумя или более другими факторами риска болезни сердца были случайно распределены в группу с целевым HbA1c <6,0% или группу стандартного лечения с целевым HbA1c 7,0–7,9%. Половина участников в группе интенсивной терапии достигли HbA1c <6,4%, и половина участников в группе стандартного лечения достигли HbA1c <7,5%. Наблюдательный Совет по Безопасности приостановил это исследование на 18 месяцев ранее заранее запланированного срока из-за большей смертности в группе более низкого целевого HbA1c. В группе интенсивного лечения умерли 257 пациентов по сравнению с 203 пациентами в группе стандартного лечения. Это разница составила 54 умерших пациентов, или 3 человека на 1000 участников исследования в год, за почти 4 года лечения в среднем. В обеих группах – интенсивной и стандартной терапии – в ACCORD врачи могли использовать все основные классы доступных лекарств против диабета. Экстенсивный анализ не определил конкретные причины роста смертности, и не было никаких доказательств ответственности за это какого-либо лекарства или сочетания лекарств.

Так же и контролируемое исследование по диабету и заболеваниям сосудов (ADVANCE) (514) не показало, что более интенсивный гликемический контроль, по сравнению со стандартной практикой, сокращает сердечно-сосудистые события. Исследование ADVANCE достигло медианы HbA1c 6,3% в группе интенсивной терапии по сравнению с 7,0% в группе стандартной терапии. Результаты исследований ACCORD и ADVANCE не могут применяться для пациентов с диабетом типа 1, больных с недавно установленным диабетом типа 2 или для тех, чьи сердечно-сосудистые риски отличаются от участников исследований ACCORD и ADVANCE. В частности, результаты не могут применяться для лечения пациентов с ХБП или KTRs. Тем не менее, результаты исследований ACCORD и ADVANCE ставят под серьезное сомнение целесообразность использования рекомендаций достижения низкого HbA1c для уменьшения ССЗ. Для определения оптимальной стратегии лечения диабета (515) могут помочь дополнительные исследования в общей популяции диабетиков.

Реципиенты почки с диабетом, особенно если диабет был причиной ХБП V стадии, часто имеют трудно контролируемый диабет, с выраженной автономной нейропатией, приводящей к гастропарезу и малосимптомному развитию гипогликемии. В RCT сравнения интенсивного контроля глюкозы с обычным лечением среди 99 KTRs, число случаев острой гипогликемии было значительно выше в группах с интенсивным контролем уровня глюкозы (516). Таким образом, может быть более трудным достичь уровня HbA1c <7,0% без неоправданного риска и осложнений у многих KTRs. Кроме того, некоторые лекарственные препараты, используемые для лечения диабета, возможно, требуют сокращения доз или их использования следует избегать у пациентов со снижением функции почек (табл. 21). Больные, страдающие трудно контролируемым диабетом типа 1, могут быть кандидатами на трансплантацию поджелудочной железы. Никогда не было рандомизированных исследований, сравнения трансплантации поджелудочной железы vs. только трансплантации почки, но почти нет сомнений в том, что успешная трансплантация поджелудочной железы может улучшить качество жизни пациентов с трудно контролируемым диабетом (527– 529). Неизвестно, снижает ли трансплантация поджелудочной железы риск ССЗ. Для реципиентов почки от живых доноров, которые уже принимают иммуноподавляющие агенты, наиболее эффективно проводить трансплантацию поджелудочной железы либо одновременно с трансплантацией почки, либо после (530). Трансплантация островковых клеток по-прежнему является экспериментальным методом, и долгосрочная выживаемость островковых клеток еще не достигнута (531). Кроме того, необходимые многочисленные инфузии островковых клеток могут вызвать сенсбилизацию реципиента к множеству антигенов гистосовместимости, что может затруднить поиск совместимых солидных органов для трансплантации, когда она нужна (532).

Не являются достаточно убедительными доказательства того, что преимущества от приема аспирина (например предотвращение ССЗ) перевешивают вред (например кровотечения) для пациентов с диабетом, но без ССЗ. Таким образом, хотя некоторые рекомендации для общей популяции предлагают использовать аспирин для первичной профилактики среди всех пациентов с диабетом, другие не придерживаются этого. Например ADA в настоящее время рекомендует следующее:

- использование терапии аспирином (75–162 мг/день) в качестве стратегии первичной профилактики для лиц, имеющих диабет типа 1 или 2 при увеличении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая тех пациентов, кто старше 40 лет или кото-

рые имеют дополнительные факторы риска (наследственная предрасположенность к ССЗ, гипертония, курение, дислипидемия или альбуминурия) (С).

- использование терапии аспирином (75–162 мг/день) в качестве стратегии вторичной профилактики для больных диабетом с наследственной предрасположенностью к ССЗ (А);
- терапию аспирином не следует рекомендовать для людей моложе 30 лет из-за отсутствия доказательств пользы, она противопоказана пациентам в возрасте до 21 года из-за риска синдрома Рея (Е),

где А обозначает «Точные доказательства из качественно проведенных, обобщенных, рандомизированных клинических испытаний, которые должным образом авторизованы...», С обозначает «Дополнительные, вспомогательные доказательства из плохо контролируемых или неконтролируемых исследований...» и Е обозначает «консенсусное мнение экспертов или клинический опыт...» (533).

Недавно проведенное RCT среди пациентов с диабетом типа 2 и заболеваниями периферических сосудов (PVD) показало, что профилактика аспирином не влияет на СС-события (534). Еще одно небольшое исследование по использованию аспирина в низких дозах для первичной профилактики атеросклеротических заболеваний среди японских пациентов, страдающих диабетом типа 2, не смогло ясно установить пользу от приема аспирина (535). Результаты этих тестов вызывают сомнения по использованию аспирина у пациентов с диабетом для предотвращения первичных СС-событий. Таким образом, неясно, перевешивает ли польза ущерб от использования аспирина среди KTRs с диабетом. Результаты других проводимых исследований по профилактике аспирином в общей популяции могут помочь уточнить выгоды и ущерб от использования аспирина для первичной профилактики у больных диабетом.

Научно-исследовательские рекомендации

- Необходимо проводить RCT для изучения эффективности профилактического лечения аспирином среди KTRs с диабетом и без диабета.

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S64–S70.

ГЛАВА 16: ГИПЕРТЕНЗИЯ, ДИСЛИПИДЕМИЯ, ТАБАКОКУРЕНИЕ И ОЖИРЕНИЕ

16.1: ГИПЕРТЕНЗИЯ

16.1.1: Мы рекомендуем измерять пациентам артериальное давление при каждом посещении врача (1С).

16.1.2: Мы предлагаем поддерживать систолическое давление крови на уровне <130 мм рт. ст. и диастолическое <80 мм рт. ст., если возраст больного ≥18 лет и в пределах 90-го перцентиля с учетом пола, возраста и роста для пациентов <18 лет (2С).

16.1.3: Для лечения гипертонии (Уровень Не Дифференцирован):

- использовать антигипертензивные агенты любого класса;
- проводить постоянный мониторинг неблагоприятных эффектов и взаимодействия между препаратами;
- при экскреции белка мочи ≥1 г/сут для пациентов в возрасте ≥18 лет и ≥600 мг/м²/24 ч для пациентов в возрасте <18 лет рассмотреть ACE-I или ARB как терапию первой линии.

Вводная информация

Большинство рекомендаций для общей популяции определяет гипертензию как персистирование систолического кровяного давления в течение не менее 2 дней ≥140 мм рт. ст. и/или диастолического кровяного давления ≥90 мм рт. ст., и ≥ 95-го перцентиля с учетом пола, возраста и роста, если возраст <18 лет (табл. 22). Однако эти же рекомендации устанавливают целевые значения лечения в группах высокого риска, например, диабетиков и пациентов с ХБП, для систолического <130 мм рт. ст. и/или для диастолического <80 мм рт. ст. у взрослых пациентов и <90-го перцентиля с учетом пола, возраста и роста для подростков и детей.

Обоснование

Для общей популяции существуют убедительные доказательства того, что лечение гипертонии является эффективным в предотвращении ССЗ (сердечно-сосудистых заболеваний) и в замедлении прогрессирования ХБП.

- У KTRs распространенность гипертонии достаточно высока, чтобы считать ее проведение скрининга необходимым.
- Для KTRs кровяное давление является фактором риска для сердечно-сосудистых заболеваний и САИ.

Для KTRs нет особых оснований не верить, что профилактика и лечение гипертонии могут также предотвратить ССЗ и повреждение почечного аллотрансплантата.

Обсервационные исследования и RCTs убедительно показали, что гипертония является независимым фактором риска для ССЗ и ХБП в общей популяции. В дополнение данные RCTs в общей популяции убедительно показали, что снижение давления крови снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Эти исследования подтвердили пользу от снижения артериального давления до уровня <140/90 мм рт. ст., даже в группах низкого риска у взрослых.

Дополнительная польза может распространяться на популяции повышенного риска, например, на лиц с диабетом. RCTs при ХБП в целом показали, что снижение артериального давления уменьшает протеинурию и замедляет темпы снижения функции почек. Средняя продолжительность жизни меньше у KTRs, чем в популяции в целом, и вполне возможно, что выгоды и вред лечения гипертонии у KTRs отличаются от общепопуляционных. Однако основной причиной смерти среди KTRs является ССЗ, поэтому вероятно, что методы лечения, которые снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции, также будут экономически эффективными у KTRs. Хотя побочные эффекты фармакологического лечения гипертонии у KTRs отличаются и, скорее всего, более часты, чем в общей популяции, малые RCTs и обсервационные исследования позволяют предполагать, что эти побочные эффекты в основном не такие серьезные, чтобы снизить качество жизни или увеличить смертность.

Заболеемость гипертонией у KTRs составляет 50–90% (435, 542, 543). Таким образом, даже консервативные оценки по заболеваемости гипертонией среди KTRs свидетельствуют о том, что она достаточно распространена и требует тщательного исследования у KTRs. Данные обсервационных исследований показали, что гипертония является независимым фактором риска ССЗ после трансплантации почек (см. табл. 18) (430, 544). Существуют и исследования, связывающие гипертензию с плохой функцией трансплантата, хотя в этих данных трудно разделить причинно-следственные связи (545–547).

Есть немногочисленные данные о том, как часто следует проводить скрининг на гипертензию пациентам после трансплантации почек. Однако высокая заболеваемость гипертонией, изменяющийся риск гипертонии и ССЗ у KTRs и простота измерения кровяного давления являются достаточными аргументами для определения артериального давления при каждом посещении врача. Пациентам следует спокойно посидеть как минимум 5 минут, поставив ноги на пол и положив руку на опору на уровне серд-

ца. Следует использовать манжету подходящего размера, с надуваемой частью, охватывающей не меньше 80% окружности плеча. Следует делать, по крайней мере, два измерения. Систолическое артериальное давление фиксируется в точке, которая определяется первым из двух или нескольких услышанных сигналов (фаза 1), а диастолическое артериальное давление фиксируется в последней точке перед исчезновением сигналов (фаза 5). Пациентам должны быть сообщены их показания кровяного давления и целевые значения (536).

Таблица 22

Основные принципы выявления гипертензии

Рекомендации	Определение гипертензии	Цели лечения (mm Hg)	
		Все	Подгруппы
JNC 7 2003 (536)	$\geq 140/90$	$< 140/90$	$< 130/80$ при диабете и СКД
WHO ISH 2003 (537)	$\geq 140/90$	$< 140/90$	$< 130/80$ при диабете
KDOQI 2004 (538)		–	$< 130/80$ у KTRs
NHBPEWG Children 2004 (539)	≥ 95 перцентили ^a	< 95 перцентили ^a	< 90 перцентили при сопутствующих заболеваниях ^b
ESH ESC 2007 (540)	$\geq 140/90$	$< 140/90$	$< 130/80$ при диабете и высоком риске ^c
USPSTF 2007 (541)	$\geq 140/90$	см. JNC 7 ^d	см. JNC 7 ^d

СКД= chronic kidney disease; ESC= European Society of Cardiology; ESH= European Society of Hypertension; ISH= International Society for Hypertension; JNC= Joint National Committee; KDOQI= Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; KTRs=kidney transplant recipients; NHBPEWG= National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents; USPSTF= United States Preventative Services Task Force; WHO= World Health Organization.

^A По полу, возрасту и росту в трех случаях.

^B Сопутствующими заболеваниями являются СКД, диабет, гипертензивное повреждение органов-мишеней.

^C К группе высокого риска относятся пациенты с инсультом, инфарктом миокарда, почечной дисфункцией и протеинурией.

^D Рекомендуется скрининг для пациентов старше 18 лет и пороговые значения из JNC 7(536).

Амбулаторный мониторинг артериального давления оправдан для оценки возможной «гипертензии белого халата», эпизодической гипертензии, оценки предполагаемой лекарственной резистентности, симптомов гипотензии на фоне терапии и автономной дисфункции (536).

Показатели артериального давления в амбулаторных условиях ниже, чем офисные, а дневные значения больше значений во время сна (табл. 23) (536).

Самостоятельное измерение пациентом кровяного давления также полезно для оценки эффективности лечения гипертензии и повышения подверженности больного соблюдению назначений (536).

Домашние измерительные устройства следует регулярно проверять на точность. Маловероятно, что будут проводиться RCTS у KTRs, чтобы определить, дает ли снижение кровяного давления уменьшение ССЗ или продлевает ли оно жизнь пациента, или трансплантата. Однако наблюдательные исследования показали, что гипертензия связана и с ССЗ, и с выживаемостью трансплантата (см. табл. 18). Рекомендации для общей популяции дают целевые значения $< 140/90$ мм рт. ст. для всех пациентов, даже для пациентов с низким риском. Однако эти же рекомендации указывают на целевые значения $< 130/80$ мм рт. ст. для больных с высоким риском, таких как страдающих диабетом и ХБП (536, 538).

Действительно существуют данные RCT, оправдывающие эти более низкие целевые значения для таких групп. Хотя многие пациенты после трансплантации имеют диабет и сниженную скорость клубочковой фильтрации (GFR), неясно, перевешивают ли преимущества риски при целевом уровне $< 130/80$ мм рт. ст. Причины посттрансплантационной гипертензии включают в себя использование CNI, кортикостероидов, дисфункцию почечного аллотрансплантата, нарушения сосудов аллотрансплантата (внутри трансплантата, артерии аллотрансплантата и ее анастомоза, артерий, проксимальных к анастомозу артерии трансплантата) (548–553), а также факторы, относящиеся к наличию нативных почек (554–556). Лечение должно включать в себя коррекцию доз CNI, назначение антигипертензивных медикаментов и коррекцию других факторов риска ССЗ. Ряд небольших рандомизированных исследований продемонстрировали эффективность и безопасность снижения кровяного давления на фоне основных классов антигипертензивных лекарств. Однако нет достаточных доказательств рекомендовать какой-либо класс антигипертензивных агентов в качестве предпочтительного при длительной терапии для уменьшения ССЗ или улучшения долгосрочной выживаемости трансплантата.

Начальный выбор антигипертензивного препарата может определяться наличием одного или нескольких распространенных посттрансплантационных осложнений, которые могут улучшаться или ухудшаться под действием специфических антигипертензивных агентов (табл. 24). Мочевая экскреция белка ≥ 1 г за 24 ч для пациентов в возрасте ≥ 18 лет (и ≥ 600 мг/м² за 24 ч, если возраст < 18 лет) является порогом, при котором исследования по снижению кровяного давления показали эффективность в замедлении прогрессирования заболевания почек у нетрансплантационных пациентов (538). Пока нет RCTs, демонстрирующих, что снижение белка в моче у KTRs способствует сохранению функции почечного аллотрансплантата. В общем, ни один из антигипертензивных агентов не противопоказан у KTRs. Данные по нетрансплантационным пациентам с ХБП предполагают, что ингибиторы АПФ (ACE-Is) и блокаторы рецепторов к ангиотензину (ARBs) могут иметь полезный эффект в отношении замедления прогрессирования ХБП диабетической и недиабетической этиологии, в частности, у пациентов с протеинурией (538). Однако RCTs у KTRs не имели достаточной статистической мощности, чтобы определить, улучшают ли ACE-I или ARB выживаемость пациентов или трансплантатов (557). С другой стороны – ACE-Is и ARBs могут быть связаны с повышенным риском гиперкалиемии и анемии у KTRs (557–560).

Гипертензивным KTRs с ишемической болезнью сердца и/или застойной сердечной недостаточностью (ЗСН) может быть полезен прием ACE-Is, ARBs и/или бета-блокаторов (561).

Диуретики могут быть эффективными в лечении гипертензии у KTRs, поскольку гипертензия у KTRs на фоне приема CNI может быть натрий-зависимой (562).

Пороговые значения артериального давления для выявления гипертонии у взрослых

Метод измерения	Пороговые значения (mm Hg)
Амбулаторное или в стационаре	140/90
Среднее за 24 часа	125–130/80
Дневное время	130–135/85
Ночное время	120/70
Дома (дневное время)	130–135/85

Изменено с разрешения (540).

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S71–S79.

Преимущества и недостатки основных классов антигипертензивных агентов у реципиентов почечного трансплантата

Класс агентов	Преимущества (дополнительные показания, частые для KTRs)	Недостатки (побочные эффекты, частые для KTRs)
Тиазидные диуретики	CHF с систолической дисфункцией	Гипомагниемия
	Высокий риск CAD	Гиперурикемия
	Профилактика повторного инсульта	Гипонатриемия
	Гиперкалиемия	Дислипидемия
	Отеки	Снижение толерантности к глюкозе
Антагонисты альдостерона	CHF с систолической дисфункцией	Гиперкалиемия
Бета-блокаторы	После инфаркта миокарда	
	CHF с систолической дисфункцией ^a	Гиперкалиемия
	Хроническая стабильная стенокардия	Дислипидемия
	После инфаркта миокарда	Снижение толерантности к глюкозе
	Высокий риск CAD	
Ингибиторы ангиотензинконвертазы ^c	Суправентрикулярная тахикардия	
	CHF с систолической дисфункцией	Гиперкалиемия
	После инфаркта миокарда	Анемия
	Высокий риск CAD	
	Профилактика повторного инсульта	
Блокаторы кальциевых каналов	Снижение протеинурии	
	Полицитемия	
	Хроническая стабильная стенокардия	Отеки
	Высокий риск CAD	Повышенные уровни CNI ^b
	Суправентрикулярная тахикардия	Снижение функции почки
	Повышение уровня CNI (позволяет сокращать дозу и стоимость) ^b	

ARB= angiotensin II receptor blocker; CAD= coronary artery disease; CHF= congestive heart failure; CNI= calcineurin inhibitor; KTRs= kidney transplant recipients; MI= myocardial infarction.

^a карведиол, бисопролол, метопролол сукцинат.

^b блокаторы кальциевых каналов.

^c ARBs может давать тот же эффект, что и ингибиторы ангиотензинконвертазы, и может применяться для пациентов, не имеющих толерантности к последним.

Многие пациенты требуют комбинированной терапии для контроля кровяного давления. Большинство комбинаций должны включать тиазидный диуретик, за исключением случаев, когда он противопоказан. Последние исследования показывают, что тиазид может быть более эффективным, чем предполагалось ранее у пациентов со сниженной функцией почек (563–565). Если гипертензию сложно контролировать, особенно если она связана с необъяснимыми иным образом факторами дисфункции почечного аллотрансплантата, следует провести скрининг на изменения артерии аллотрансплантата, включая ее проксимальные ветви. Это обычно требует визуализации сосудов аллотрансплантата с помощью либо ангиографии, либо КТ, либо МРТ. Если гипертензию сложно контролировать и нет явных обратимых причин, можно рассматривать проведение двусторонней нефрэктомии нативных почек, особенно у KTR в возрасте <40 лет.

Исследовательские рекомендации

Рандомизированные контролируемые испытания необходимы, чтобы определить:

- оптимальные целевые ориентиры лечения артериального давления у KTRs;
- эффект снижения протеинурии в отношении прогрессирования ХБП у KTRs;
- эффект использования ACE-is/ARBs в отношении выживаемости пациентов и трансплантатов.

16.2: ДИСЛИПИДЕМИЯ

(Эти рекомендации основаны на Практическом руководстве KDOQI по дислипидемии и, таким образом, их Уровень не дифференцирован)

16.2.1: Определить полный липидный профиль у всех KTRs взрослых (≥ 18 лет) и подростков (половой зрелости до 18 лет) (на основе рекомендации 1 KDOQI по Дислипидемии):

- в течение 2–3 месяцев после трансплантации;
- в течение 2–3 месяцев после изменений в лечении или других условиях, которые известны как возможные причины дислипидемии;
- по меньшей мере ежегодно после этого.

16.2.2: Оцените KTRs с дислипидемией по вторичным причинам (на основе рекомендаций 3 KDOQI по Дислипидемии).

16.2.2.1: Для KTRs с уровнем триглицеридов натощак ≥ 500 мг/дл ($\geq 5,65$ ммоль/л), которые не могут быть скорректированы излечением основной причины, следует назначить следующее лечение:

- взрослые: изменения образа жизни терапевтически и триглицеридснижающие агенты (на основе KDOQI рекомендаций 4.1);
- подростки: изменения образа жизни терапевтически (на основе KDOQI рекомендаций 5.1).

16.2.2.2: Для KTRs с повышенными уровнями LDL-C:

- взрослые: если LDL-C ≥ 100 мг/дл ($\geq 2,59$ ммоль/л), проводите лечение для уменьшения LDL-C до 100 мг/дл (менее 2,59 ммоль/л) (на основе Практического руководства KDOQI KDOQI 4.2);
- подростки: если LDL-C ≥ 130 мг/дл ($\geq 3,36$ ммоль/л), проводите лечение для уменьшения LDL-C до менее 130 мг/дл (менее 3,36 ммоль/л) (на основе Практического руководства KDOQI KDOQI 5.2).

16.2.2.3: Для KTRs с нормальным уровнем LDL-C, повышенными триглицеридами и повышенным не С холестерин липопротеинов высокой плотности (non-HDL-C):

- взрослые: если LDL-C менее 100 мг/дл (менее 2,59 ммоль/л), триглицериды натощак ≥ 200 мг/дл ($\geq 2,26$ ммоль/л) и non-HDL-C ≥ 130 мг/дл ($\geq 3,36$ ммоль/л), проводите лечение для уменьшения non-HDL-C до менее 130 мг/дл (менее 3,36 ммоль/л) (на основе Практического руководства KDOQI KDOQI 4.3);
- подростки: если LDL-C < 130 мг/дл ($< 3,36$ ммоль/л), триглицериды натощак ≥ 200 мг/дл ($\geq 2,26$ ммоль/л) и non-HDL-C ≥ 160 мг/дл ($\geq 4,14$ ммоль/л), проводите лечение для уменьшения non-HDL-C до < 160 мг/дл ($< 4,14$ ммоль/л) (на основе Практического руководства KDOQI KDOQI 5.3).

Вводная информация

Дислипидемия является аномалией в циркуляции липопротеинов, которая связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Рабочая Группа не выполняла систематические обзоры доказательств для лечения дислипидемии у KTRs с момента недавнего выхода такого обзора по Практическому руководству KDOQI по дислипидемии. Скорее эти рекомендации Рабочей Группы основываются на тех, которые содержатся в Практическом руководстве KDOQI по лечению дислипидемии при ХПН (566). Рабочая Группа искала, но не нашла больших RCTs по лечению дислипидемии у KTRs, опубликованных после публикации Практического руководства KDOQI по дислипидемии. Кроме того, Рабочая Группа искала, но не нашла новых практических руководств по лечению дислипидемии среди общей популяции. Поэтому Рабочая Группа пришла к выводу о том, что существует мало новых доказательств, которые требуют модификации Практического руководства KDOQI по дислипидемии в данный момент. Тем не менее Рабочая Группа внесла изменения в исходные положения Практического руководства применительно к KTRs.

Обоснование

- Для общей популяции существуют веские доказательства того, что сокращение LDL-C уменьшает риск ССЗ.
- Для KTRs нет особых оснований полагать, что сокращение LDL-C не будет безопасным и эффективным для сокращения ССЗ.
- Для KTRs распространенность дислипидемии является достаточно высокой, чтобы рекомендовать проведение скринингов и вмешательства.
- По KTRs существуют доказательства умеренной степени убедительности о том, что дислипидемия способствует развитию сердечно-сосудистой недостаточности, и лечение высокого уровня LDLC (холестерин липопротеинов низкой плотности) статином может снизить частоту проявлений сердечно-сосудистой недостаточности.

Большое количество RCT по общей популяции продемонстрировали, что снижение LDL-C уменьшает эпизоды сердечно-сосудистой недостаточности и смертность. Существует меньшее количество доказательств, что лечение других отклонений в уровне липопротеинов эффективно, например, повышенные триглицериды или пониженный HDL-C (холестерин липопротеинов высокой плотности). В рекомендациях предлагают проводить лечение пациентов на основе уровня LDL-C и риска проявлений сердечно-сосудистых событий.

Хотя существует взаимодействие препаратов между собой, которое должно контролироваться у KTRs, применение ингибиторов дигидрофолатредуктаз 3-гидрокси-3-метилглутарил Кофермент А (статины) обычно является безопасным и эффективным в снижении LDL-C, если проведены соответствующие модификации доз у пациентов, принимающих CNIs. Использование другой терапии для снижения липидов является менее надежным, но также потенциально полезным для KTRs.

Заболеваемость и распространенность дислипидемии являются высокими у KTRs, во многом это объясняется тем, что иммуноподавляющие агенты вызывают или стимулируют развитие дислипидемии. Агенты, которые считаются стимулирующими развитие дислипидемии, включают в себя кортикостероиды, CsA и mTORi. Общий показатель распространенности дислипидемии в течение первого года после трансплантации $> 50\%$, хотя на такую распространенность значительно влияют тип используемых препаратов иммуносупрессии и присутствие других факторов, таких как протеинурия, острое отторжение и дисфункция трансплантата. В любом случае эта высокая распространенность дислипидемии оправдывает проведение скрининга и мониторинга.

Данные обсервационных исследований показывают, что гиперхолестеринемия и повышенный LDL-C самостоятельно ассоциированы с проявлениями сердечно-сосудистой недостаточности у KTRs. В одном из RCT было установлено, что лечение LDLC флувастатином не обеспечивает существенного сокращения первичного конечной точки (основных неблагоприятных последствий заболеваний ССС) (567). Вместе с тем, важные вторичные конечные точки, включая смертность, были сокращены приемом флувастатина, и дальнейший долгосрочный мониторинг говорит о том, что основные неблагоприятные последствия заболеваний ССС также уменьшаются (568). Таким образом, это исследование, в целом, подтвердило доказательства обсервационных исследований среди KTRs и RCT среди общей популяции, которые свидетельствуют о том, что рост LDL-C приводит к сердечно-сосудистой заболеваемости, а лечение LDL-C статином снижает ее риск.

Хотя многие измерения липопротеинов могут быть связаны с сердечно-сосудистой недостаточностью [например, apoIiprotein B, lipoprotein (a) и т.д.], большинство доказательств свидетельствуют о том, что повышения LDL-C наиболее тесно связаны с сердечно-

сосудистой недостаточностью. В результате большинство руководящих пособий ориентируют на проведение скрининга и лечения LDL-C. Измерения LDL-C, или расчет этого значения по формуле Фридвальда, является надежным и в основном доступным в большинстве крупных лабораторий мира. Расчет LDL-C требует панели липидов натошак с общим холестерином, HDL-C и триглицерином. Непосредственно измеренный LDL-C мало меняется при тестировании натошак или не натошак, но прямое измерение менее доступно. Лечение базовой причины дислипидемии может улучшить липидный профиль. Хотя по KTRs мало данных, разумно ожидать, что сокращение или снижение нефротического диапазона протеинурии может улучшить липидный профиль.

Аналогичным образом лечение слабо контролируемого диабета может улучшить аномалии плазмы липидов. Очень редко серьезная стадия гипотиреоза может изменять липопротеины плазмы. RCT показали, что кортикостероиды, CsA и особенно mTORi могут вызвать развитие дислипидемии у KTRs. В некоторых случаях серьезная стадия дислипидемии может потребовать изменений в иммуносупрессивной терапии.

Рекомендации Национальной программы образования по лечению отклонений в уровне холестерина (569) и Практическое руководство KDOQI по дислипидемии у KTRs (566) рекомендуют сначала проводить лечение острой гипертриглицеридемии для предотвращения развития панкреатита. Очень высокие уровни триглицеридов (обычно в тысячах единиц) обычно указывают на рост в хиломикронах. Существует зависимость между острой гипертриглицеридемией и панкреатитом, что подтверждает рекомендации проводить в первую очередь лечение острой гипертриглицеридемии. Неизвестно, как часто острая гипертриглицеридемия вызывает панкреатит у KTRs. Если острая гипертриглицеридемия отсутствует, LDL-C становится целью терапии. Согласно Практическому руководству KDOQI по дислипидемии все взрослые пациенты KTRs подвергаются высокому риску ишемической болезни сердца, и поэтому они должны получать лечение для поддержания LDL-C на уровне ниже 100 мг/дл (2,59 ммоль/л) (566). Лекарством первого выбора для снижения LDL-C является статин. Дозировки статина обычно должны быть сокращены примерно на 50% для пациентов, принимающих CsA и, вероятно, также для пациентов, принимающих такролимус (хотя об этом имеется меньшее количество данных).

Относительно небольшое число пациентов, которые имеют нормальный или низкий уровень LDL-C, повышенные триглицериды и высокий уровень non-HDL-C, вероятно, имеют высокие уровни атерогенных липопротеиновых остатков. Лечение этих пациентов должно быть аналогично лечению пациентов с высоким LDL-C (566).

Практическое руководство KDOQI по дислипидемии увеличило целевое значение по LDL-C для отражения и неопределенности лечения дислипидемии у подростков и, возможно, повышенного риска. Американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям (USPSTF) не смогла определить баланс между потенциальной пользой и вредом скрининга на дислипидемию у детей и подростков (570). Отчет группы экспертов по уровням холестерина в крови у детей и подростков Национальной программы образования по лечению отклонений в уровне холестерина рекомендовал проводить селективный скрининг среди детей и подростков с семейной предрасположенностью к преждевременной ишемической болезни сердца или при наличии по крайней мере одного из родителей, имеющего высокий уровень общего холестерина (571).

16.3: УПОТРЕБЛЕНИЕ ТАБАКА

16.3.1: Проводите скрининг на употребление табака и консультируйте всех KTRs, в том числе подростков и детей, о влиянии курения, заносите эти результаты в медицинскую карту. (Уровень Не Дифференцирован).

- Проводите скрининг во время первичной госпитализации по поводу трансплантации.
- Проводите скрининг по крайней мере ежегодно после этого.

16.3.2: Предлагайте лечение всем курящим пациентам (Уровень Не Дифференцирован).

Вводная информация

Потребление табака включает вдыхание или глотание любой табачной продукции, в том числе: вдыхание табачного дыма сигарет, сигар, через кальян и другие устройства; поглощение табачных изделий через нос и пероральное поглощение и глотание табачных изделий при жевании.

Обоснование

- Для общей популяции существуют веские доказательства, что потребление табака вызывает сердечно-сосудистые заболевания, рак, хронические заболевания легких и преждевременную смерть.
- Для общей популяции существуют веские доказательства, что скрининг, меры профилактики и лечение являются эффективными для взрослых. Эффективность клинического консультирования детей и подростков является неопределенной.
- По KTRs нет никаких оснований полагать, что подход к профилактике и лечению табакокурения должны отличаться от таковых для общей популяции.
- У KTRs курение сигарет связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями и раком.
- У KTRs распространенность курения является достаточно высокой и гарантированно требует вмешательства.

В рекомендациях, основанных на доказательствах, для общей популяции пришли к выводу, что существуют веские доказательства того, что курение вызывает сердечно-сосудистые заболевания, рак и хронические заболевания легких (572–578). Хотя большинство исследований были сосредоточены на курении сигарет, имеются свидетельства того, что любое употребление табака является вредным (579). В рекомендациях, основанных на доказательствах, для общей популяции также пришли к заключению, что проведение скрининга пациентов на употребление табака и осуществление мер профилактики и лечения являются эффективными, по крайней мере в краткосрочной перспективе для повышения вероятности воздержания от курения у взрослых. Однако есть несколько исследований среди общей популяции, которые показали, что мероприятия эффективны в течение более 1 года. Также отсутствуют достаточные доказательства, что мероприятия являются эффективными для детей и подростков.

Большое число обсервационных исследований подтвердили более высокую частоту заболеваний ССС и смертности среди курильщиков, чем населения в целом. Кроме того, было проведено большое количество RCT, показывающих, что различные формы вмешательства с целью прекращения курения являются эффективным средством увеличения числа пациентов, которые бросают курить (580–582). Последние RCTS показали, что различные формы вмешательства с целью прекращения курения снижают смертность населения в целом (583, 584).

Для KTRs нет никаких оснований полагать, что профилактика и лечение табакокурения должны отличаться от таковых для населения в целом. В частности, нет взаимодействия между разными формами фармакотерапии по помощи в отказе от приема табака и иммуноподавляющих агентов, которые бы помешали использованию какого-либо из них для KTRs (табл. 25).

Установлено, что курение сигарет в период проведения трансплантации почки является независимым фактором риска для выживания пациента, выживания трансплантата, ишемической болезни сердца, сосудистых заболеваний головного мозга, PVD и CHF (см.

табл. 18) (438, 439, 442, 443, 586, 587). Обнаружено также, что курение связано с посттрансплантационными злокачественными новообразованиями (588).

Распространенность курения в период проведения трансплантации колеблется от 25 до 50% (438, 439, 586, 588). Распространенность курения варьируется от страны к стране, скорее всего из-за различий в распространенности курения среди всего населения в этих странах. Однако даже в странах, где распространенность сравнительно низка, это достаточно высокие показатели, которые требуют вмешательства.

Проведение скрининга (и консультирование) взрослых по употреблению табачных изделий рекомендуется для всего населения (572–576). Руководящие пособия для популяции в целом говорят о недостатке доказательств, что скрининг подростков и детей является эффективным, хотя с большой вероятностью нет вреда от проведения скрининга среди детей и подростков (573). Скрининг пациентов включает в себя их опрос на предмет использования табака (включая моменты начала и прекращения курения), количества и видов используемого табака и ранее проведенных мероприятий по лечению. Пациенты могут не признаться в использовании табака, и тогда для идентификации курящих среди KTRs были использованы тесты на определение уровня никотина (589). Однако нет достаточных оснований в пользу или против использования лабораторных тестов для обнаружения фактов потребления табака среди KTRs или населения в целом.

Нет никаких доказательств для установления, в какие моменты и как часто нужно проводить скрининг на употребление табака среди KTRs. Однако существуют исследования среди населения в целом, показывающие, что проведение скрининга и лечение во время госпитализации являются более эффективными, чем в процессе обычных процедур медицинского лечения (575). Поэтому рекомендуется проведение скрининга и лечение пациентов в период первичной госпитализации по поводу трансплантации почек. Нет никаких доказательств для установления оптимального интервала после госпитализации для проведения скрининга и лечения. Однако, учитывая то, что первоначальный скрининг может быть неэффективным, последующий мониторинг представляется разумным. Кроме того, показано периодическое проведение скрининга, учитывая тот факт, что хотя бы некоторые больные, которые не используют табак, могут начать его использовать через некоторое время после трансплантации.

Таблица 25

Фармакологическая терапия для прекращения курения у реципиентов почечного трансплантата

Класс	Лекарство	Особые рекомендации
Замещение никотина	Никотиновые жевательные таблетки, ингалятор, спрей назальный, пастилки, наклейки/пластырь	Можно использовать в комбинации с другими средствами замещения никотина
Антидепрессанты	Бупропион SR	Проводите мониторинг уровня CsA в крови и увеличьте дозу CsA по необходимости (585)
Частичный агонист а4b2 никотинового рецептора	Варениклин	Предупредите пациентов и проводите мониторинг на предмет серьезных нейropsychиатрических симптомов, включая депрессию и попытки самоубийства

www.fda.gov/Cder/Drug/infopage/varenicline/default.htm; last accessed June 21, 2008

Источник: S76 American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S71–S79

Рабочая Группа установила, что ежегодный скрининг является разумным по минимальной частоте. Самопомощь не является эффективной для прекращения курения. Консультирование и фармакотерапия эффективны либо по отдельности, либо в сочетании. В целом, эффективность консультирования пропорциональна количеству времени, затраченного на консультирование, однако даже консультирование в течение 3 мин или менее является эффективным (573).

Консультирование по методу «5 As» включает в себя:

- (i) спросить об употреблении табака,
- (ii) проконсультировать о необходимости прекратить употребление табака через четкие и персонально адресованные сообщения,
- (iii) оценить готовность бросить курить,
- (iv) помочь бросить курить и
- (v) организовать последующий мониторинг и обеспечить поддержку (573).

Различные методы фармакологической терапии являются эффективным средством повышения уровня воздержания от курения. Существуют пять средств замещения никотина и два других лекарственных препарата, которые показали свою эффективность в RCT в общей популяции (табл. 25) (580–582). Эти агенты могут и должны использоваться в комбинации.

Научно-исследовательские рекомендации

• Необходимо проведение рандомизированных контролируемых испытаний для определения оптимальных подходов для снижения употребления табака среди KTRs.

16.4: ОЖИРЕНИЕ

16.4.1: Оценивайте степень ожирения при каждом визите. (Уровень Не Дифференцирован)

- Измеряйте рост и массу тела при каждом визите у взрослых и детей.
- Проводите расчет ИМТ при каждом визите.
- Измеряйте охват талии, когда масса тела и внешность предполагают наличие ожирения, но ИМТ менее 35 кг/м².

16.4.2: Предлагайте программы снижения массы тела для всех KTRs, страдающих ожирением. (Уровень Не Дифференцирован)

Вводная информация

Ожирение у взрослых определяется так же, как и в основных руководящих пособиях для населения в целом, при величине индекса массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² (табл. 26). Поскольку некоторые лица могут иметь ИМТ ≥ 30 кг/м² не в связи с избытком жира в теле, то рекомендуется включить в определение ожирения среди взрослых величину окружности талии ≥ 102 мм (≥ 40 дюймов) у мужчин и ≥ 88 мм (≥ 35 дюймов) у женщин. ИМТ может рассчитываться либо как масса тела в килограммах, разделенная на рост в метрах в квадрате, либо как масса тела в фунтах, деленная на рост в дюймах в квадрате и умноженный на 703 (оба метода дают результат в кг/м²).

Определение и классификация ожирения у взрослых

Степень ожирения	ИМТ(kg/m ²)	^a Риск заболеваний
Недостаточная масса тела	<18,5	–
Нормальная масса тела	18,5–24,9	–
Избыточная масса тела	25,0–29,9	Повышенный
Ожирение, 1 степень	30,0–34,9	Высокий
Ожирение, 2 степень	35,0–39,9	Очень высокий
Экстремальное ожирение, 3 степень	≥40	Экстремально высокий

BMI= body mass index=ИМТ.

^a риск заболевания выше для людей с большим обхватом талии (мужчины >102 см (>40 дюймов); женщины >88 см (>35 дюймов)); для диабета типа 2, гипертоников и пациентов с заболеваниями ССС.

Изменено с разрешения (590).

У детей ожирение обычно определяется как ИМТ выше 95% от нормы по возрасту и полу. Однако это определение в значительной степени основано на данных из США для европеоидной популяции и менее применимо к другим категориям населения. Центр контроля и профилактики заболеваний в США (CDC) и Американская академия педиатрии рекомендуют использовать ИМТ для скрининга на избыточную массу тела у детей, начиная с 2 лет (childrens_BMI/about_childrens_BMI.htm, www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/bmi/; последний доступ к которым март 30, 2009). Для детей ИМТ используется для скрининга на избыточную массу тела, при риске избыточного или недостаточной массы тела. Однако ИМТ не является диагностическим инструментом для детей. Например, ребенок может иметь высокий ИМТ по возрасту и полу, но чтобы определить, является ли избыточный жир проблемой, наблюдающему врачу необходимо выполнять последующие оценки. Эти оценки могут включать измерения толщины кожной складки, оценку диеты, физической активности, семейной предрасположенности и другие соответствующие медицинские обследования. USPSTF нашел «справедливое доказательство», что ИМТ является разумной мерой для выявления детей и подростков, которые имеют избыточную массу тела или рискуют приобрести избыточную массу тела, и что дети и подростки с избыточной массой тела имеют повышенный риск стать взрослыми пациентами, страдающими ожирением. Таким образом, пороговые значения ИМТ должны использоваться для определения избыточной массы тела, на основе процентных нормативов для населения в целом по возрасту и полу (табл. 27) (591).

Определение и классификация степени ожирения для детей и подростков в возрасте от 6 лет и старше

Риск ожирения	ИМТ (BMI) (kg/m ²) ^A	Риск
Риск избыточной массы тела	85–94 перцентили	Риск приобрести избыточную массу тела
Избыточная масса тела	≥95 перцентили	Риск иметь избыточную массу тела во взрослом возрасте

BMI= body mass index=ИМТ.

^A ИМТ рассчитан либо как масса тела в килограммах, разделенная на рост в метрах в квадрате, либо как масса тела в фунтах, деленная на рост в дюймах в квадрате и умноженная на 703. Перцентили по возрасту и полу.

Изменено с разрешения (591).

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S71–S79.

Обоснование

- В общей популяции существуют веские доказательства того, что ожирение является фактором риска для заболеваний ССС и смертности среди взрослых.

- По общей популяции существуют несколько исследований, изучавших воздействие лечения ожирения на заболевания ССС или смертность, но нет доказательств пользы от лечения ожирения на промежуточные результаты по вреду от ожирения для заболеваний ССС для взрослых.

- У KTRs ожирение связано с заболеваниями ССС и смертностью.

- У KTRs мало оснований полагать, что меры для снижения массы тела не столь же эффективны, как для общей популяции, однако есть некоторые основания полагать, что фармакологические и хирургические способы лечения ожирения могут вполне вероятно причинить вред, чем среди общей популяции.

Обсервационные исследования по общей популяции показывают, что ожирение является независимым фактором риска для сердечно-сосудистых заболеваний (592). Ожирение также связано с рядом факторов риска по сердечно-сосудистым заболеваниям, включая гипертонию, дислипидемию и диабет (590).

Ряд РСТ по общей популяции показывают, что диета может вызвать небольшое снижение массы тела, по крайней мере в течение 12 месяцев. Фармакологические мероприятия являются более эффективными для потери массы тела, чем только диета, но связаны с большим количеством неблагоприятных последствий. Бариатрическая хирургия является эффективной и может улучшить здоровье. Рекомендации для общей популяции обычно предусматривают проведение скрининга и лечения ожирения (www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/childrens_BMI/about_childrens_BMI.html; последний доступ к которым июль 27, 2009) (591, 593–597).

Обсервационные исследования по взрослым KTRs показали связь между ожирением и смертностью, смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и СНФ (табл. 18).

Консультирование по выбору стандартных диет для сокращения массы тела, в соответствии с рекомендациями руководящих пособий по общей популяции, вряд ли причинит вред KTRs. Воздействие фармакологических методов на ожирение у KTRs во многом не изучены. Примечательные данные свидетельствуют о том, что бариатрическое хирургическое вмешательство может быть выполнена безопасно у KTRs и приводит к потере массы тела, по крайней мере за сравнительно короткий срок последующего мониторинга (598–600).

Небольшие неконтролируемые исследования, проведенные среди KTRs, предполагают, что диета и другие модификации поведения являются безопасными и помогают снизить массу тела в краткосрочной перспективе (601, 602). Нет доказательства того, что какая-то конкретная диета является более эффективной, чем любые другие. Разумной целью является создание дефицита калорий в

размере 500–1000 ккал/сут. Диеты с потреблением 1000–1200 ккал/сут для женщин и 1200–1500 ккал/сут для мужчин могут быть эффективными. Повышение физической активности может помочь поддерживать сниженную массу тела и уменьшить риск сердечно-сосудистых заболеваний независимо от снижения массы тела. Физические упражнения также могут быть полезными, хотя небольшое RCT по KTRs не смогло доказать, что консультирование с целью поощрения физических упражнений дает снижение массы тела или факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в течение 1 года (603). Тем не менее объем физических упражнений в этом исследовании был увеличен, и от этого нет никакого вреда.

Большое количество RCTS изучали влияние фармакологического лечения на потерю массы тела в общей популяции. Эти исследования показали скромное снижение массы тела от приема медикаментов vs. плацебо в течение 12 месяцев (604). Существуют все-таки несколько долгосрочных исследований и еще меньшее число исследований, которые рассмотрели как результат влияние на общее состояние здоровья. В 4-летнем RCT 52% пациентов завершили лечение с орлистатом, а 34% пациентов – с плацебо. Средняя потеря массы тела была больше с орлистатом (–5,8 кг) vs. плацебо (–3,0 кг, $p < 0,001$). Общая частота заболеваемости диабетом была 6,2% с орлистатом vs. 9,0% с плацебо ($p = 0,0032$). В RCT, сравнившим антагонист рецепторов *rimonabant* с плацебо среди 839 пациентов, *rimonabant* не смог сократить первичную конечную точку, изменения в объеме атеромы при внутрисосудистом УЗИ (605). Вызывают обеспокоенность факты психиатрических неблагоприятных последствий от приема *rimonabant* (606). Остается неясным, перевешивает ли польза ущерб от фармакологических методов лечения ожирения в общей популяции.

Фармакологические методы лечения ожирения среди KTRs не были должным образом изучены. Неблагоприятные последствия от приема доступных агентов ограничивают их полезность для населения в целом и могут иметь даже еще большие возможности для неблагоприятных последствий у KTRs. Орлистат может мешать усвоению жирорастворимых витаминов, и имели место сообщения по ситуациям, фиксировавшим взаимодействие между орлистатом и CsA, что приводило к снижению уровня CsA (607–609).

Исследования в общей популяции показывают, что *sibutamine* может привести к потере массы тела, но неблагоприятные последствия от его приема являются общераспространенными и включают в себя повышенное кровяное давление и учащенный пульс (604). Исследования по приему *sibutamine* среди KTRs не проводились. Не было проведено никаких RCTS, изучавших долгосрочные последствия бариатрической хирургии для общего состояния здоровья населения в целом. Тем не менее, бариатрические хирургические операции представляются более эффективными, чем диета для снижения массы тела (610, 611). В крупнейшем на сегодняшний день контролируемом исследовании обходной желудочный анастомоз, вертикальная гастропластика или бандажирование желудка дали следующие результаты соответственно –25, 16 и –14% потери массы тела от базового значения 10 годами ранее (612). Важно заметить, что были зафиксированы 129 смертей в контрольной группе и 101 смерть в группе с хирургическим лечением ($p = 0,04$). Наиболее распространенной причиной смерти в этом исследовании был инфаркт миокарда (612). В другом большом наблюдательном исследовании смертность по всем возможным причинам ($p = 0,0001$), смертность от диабета ($p = 0,0005$) и смертность от болезни коронарной артерии (CAD) ($p = 0,006$) среди 7925 пациентов были ниже у прошедших бариатрическую хирургию по сравнению с 7925 пациентами, за которыми осуществлялся такой же контроль (613).

Таблица 28

Рекомендации Национального института сердца, легких и крови по снижению массы тела ^a

Метод лечения	ВМІ/ІМТ (кг/м ²)				
	25–26,9	27–29,9	30–34,9	35–39,9	≥40
Изменение поведения	Да	Да	Да	Да	Да
Фармакотерапия		При сопутствующих заболеваниях ^b	Да	Да	Да
Бариатрическая хирургия			При сопутствующих заболеваниях ^c	При сопутствующих заболеваниях ^c	При сопутствующих заболеваниях ^c

ВМІ= body mass index=ИМТ.

^a изменено с разрешения (590).

^b следующие сопутствующие заболевания считаются достаточно серьезными для проведения фармакотерапии: ИБС, другие атеросклеротические заболевания, диабет типа 2, обструктивное апноэ во сне, гипертензия, курение сигарет, высокий LDL-C, низкий HDL-C, гипергликемия натощак, семейный анамнез по ранним заболеваниям сердечно-сосудистой системы, возраст (мужчины ≥45 лет, женщины ≥55 лет).

^c следующие сопутствующие заболевания считаются достаточно серьезным показанием для проведения хирургических операций: ИБС, другие атеросклеротические заболевания, диабет типа 2, обструктивное апноэ во сне.

Таким образом, представляется, что бариатрическая хирургия может привести к устойчивому снижению массы тела и улучшить здоровье в итоге лечения. Рекомендации для общей популяции предлагают использовать хирургические методы снижения массы тела для пациентов с острой степенью ожирения, т.е. при ИМТ ≥40 кг/м² или ≥35 кг/м² с сопутствующими заболеваниями. Бариатрическое хирургическое вмешательство может включать бандажирование желудка или обходной желудочный анастомоз (обходной анастомоз по Ру). Неконтролируемые исследования показывают, что бариатрическое хирургическое вмешательство может быть безопасно для отдельных KTRs (598–600).

Однако число случаев осложнений также может быть выше у KTRs (614). В общей популяции рекомендуют использовать индивидуальные подходы с учетом степени ожирения и сопутствующих заболеваний (табл. 28).

Детское ожирение среди населения в целом связано с более высокой распространенностью факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как дислипидемия, гипертония и диабет. Однако развитие сердечно-сосудистых заболеваний может проходить в течение десятилетий. Несколько исследований изучили безопасность и эффективность снижения массы тела у детей и подростков. USPSTF пришла к выводу, что недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать или выступить против плановых скринингов на ожирение у детей и подростков в целях предотвращения неблагоприятных исходов для здоровья. Аналогичным образом существуют лишь несколько исследований по лечению ожирения у детей и подростков – пациентов KTRs; следовательно, нет никаких оснований для рекомендаций по KTRs, отличных от таковых для населения в целом.

Научно-исследовательские рекомендации

- Необходимо провести дополнительные исследования, чтобы определить влияние бариатрической хирургии на результаты лечения KTRs.

ГЛАВА 17: ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

17.1: Следует считать оправданным ведение KTRs с сердечно-сосудистыми заболеваниями, по крайней мере, с той же интенсивностью, как для пациента из общей популяции, с соответствующими диагностическими тестами и методами лечения. (Уровень Не дифференцирован)

17.2: Мы предлагаем использовать аспирин (65–100 мг/сут) для всех пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), если нет противопоказаний (2B).

Вводная информация

Рабочая Группа пришла к выводу о необходимости в большей степени коснуться профилактики сердечно-сосудистых заболеваний после трансплантации почек, а лечения осложнений ССЗ вынести за рамки данного Практического Руководства. Однако профилактика у пациентов с уже известными ССЗ включает аспирин.

Обоснование

- Существуют достаточные доказательства того, что среди KTRs преобладают атеросклеротические ССЗ.
- Нет никаких оснований считать, что тактика лечения осложнений по атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеваниям у KTRs отличается от таковой в общей популяции.
- В общей популяции существуют веские доказательства того, что аспирин уменьшает осложнения атеросклеротических ССЗ у пациентов с уже установленным диагнозом ССЗ.
- Нет достаточных оснований не полагать, что у KTRs с ССЗ выгоды от приема аспирина превышают вред, так же как и для больных с ССЗ в общей популяции.

Рандомизированные контролируемые исследования и метаанализ этих исследований показали, что низкие дозы аспирина являются безопасными и эффективными для снижения сердечно-сосудистых событий у больных с высоким риском ССЗ. Это привело к появлению ряда рекомендаций о том, что низкие дозы аспирина следует использовать у пациентов с известными ССЗ (вторичная профилактика) (615–617). Американская Ассоциация Сердца, например, рекомендует использование аспирина у пациентов с установленными диагнозами ИБС и атеросклеротическими заболеваниями других сосудов, включая болезни периферических артерий, атеросклероз аорты и сонных артерий (616).

Для KTRs нет особых оснований сомневаться, что низкие дозы аспирина будут столь же эффективным, как и для общей популяции. Имеются некоторые свидетельства того, что у KTRs функция тромбоцитов является нарушенной, повышая риск тромбозов (618). Некоторые наблюдательные данные свидетельствуют о том, что аспирин безопасен для KTRs. Как минимум, в одном ретроспективном наблюдательном исследовании использование аспирина было связано с лучшей выживаемостью трансплантата (619). Ввиду высокой распространенности ССЗ среди KTRs, можно ожидать, что преимущества профилактики аспирином перевешивают риски, главным образом, риски кровотечения.

Данные исследований общей популяции предполагают, что профилактика аспирином является эффективной в предотвращении сердечно-сосудистых событий у лиц с их высоким риском, таких как пациенты с уже известными ССЗ. Большинство рекомендаций предлагают, что пациенты из общей популяции с уже известными ССЗ должны получать профилактику аспирином при отсутствии противопоказаний. Данные по другим антитромбоцитарным агентам разрозненны; однако, многие рекомендации предлагают использовать клопидогрель для пациентов, которым нельзя принимать аспирин.

Исследовательские рекомендации

- Необходимо RCT для изучения эффективности и безопасности лечения аспирином у KTRs.

Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S80–S80.

Продолжение следует.

Поступила в редакцию 11.05.2011 г.

Принята в печать 18.05.2011 г.