

KDIGO 2009: практическое клиническое руководство по ведению пациентов с пересаженной почкой*

B.L. Kasiske¹, M.G. Zeier², J.R. Chapman³, J.C. Craig⁴, H. Ekberg⁵, C.A. Garvey⁶, M.D. Green⁷, V. Jha⁸,
M.A. Josephson⁹, B.A. Kiberd¹⁰, H.A. Kreis¹¹, R.A. McDonald¹², J.M. Newmann¹³, G.T. Obrador¹⁴, F.G. Vincenti¹⁵,
M. Cheung¹⁶, A. Earley¹⁷, G. Raman¹⁷, S. Abariga¹⁷, M. Wagner¹⁷, E.M. Balk¹⁷

¹Hennepin County Medical Center, Department of Medicine, Minneapolis, Minnesota, USA; ²University Hospital of Heidelberg, Department of Medicine, Heidelberg, Germany; ³Westmead Hospital, Department of Renal Medicine, Westmead, Australia; ⁴The Children's Hospital at Westmead, Department of Nephrology, Westmead, Australia; ⁵Lund University, Malmö, Department of Nephrology and Transplantation, Sweden; ⁶University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA; ⁷Children's Hospital of Pittsburgh, Division of Infectious Diseases, Pittsburgh, Pennsylvania, USA; ⁸Postgraduate Medical Institute, Chandigarh, India; ⁹University of Chicago, Department of Medicine, Section of Nephrology, Chicago, Illinois, USA; ¹⁰Dalhousie University, Department of Medicine, Halifax, Canada; ¹¹Université Paris Descartes & Hôpital Necker, Service de Transplantation, Paris, France; ¹²University of Washington, Seattle Children's Hospital, Division of Nephrology, Seattle, Washington, USA; ¹³Health Policy Research & Analysis, Reston, Virginia, USA; ¹⁴Universidad Panamericana School of Medicine, Mexico City, Mexico; ¹⁵University of California at San Francisco, Department of Medicine, Division of Nephrology, San Francisco, California, USA; ¹⁶National Kidney Foundation, New York, New York, USA; ¹⁷Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts, USA

Перевод: Е. В. Петрушина
Научный редактор: М. М. Каабак

KDIGO 2009: Практическое клиническое руководство по наблюдению и лечению пациентов с пересаженной почкой предназначено для оказания помощи практикующим врачам, занимающимся лечением взрослых и детей, перенесших трансплантацию почки.

Руководство разработано в соответствии с принципами доказательного метода, используемого в медицине, рекомендации по тактике ведения пациента основаны на систематических обзорах соответствующих клинических исследований.

Критический анализ качества доказательств и степени убедительности рекомендаций проведен в соответствии с правилами GRADE (Grades of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation – расчет, разработка и оценка уровней степени убедительности рекомендаций).

Настоящее Руководство содержит рекомендации по иммуносупрессии, мониторингу состояния трансплантата, профилактике и лечению инфекций, сердечно-сосудистых заболеваний, новообразований и других осложнений, которые наиболее распространены среди реципиентов трансплантированной почки, включая гематологические нарушения и поражение костной ткани.

Ограниченность имеющихся доказательств, особенно в связи с отсутствием конкретных результатов клинических испытаний, является предметом обсуждения, в соответствии с ними приведены предложения для будущих исследований.

Представлено краткое описание методологии и указан полный состав рекомендаций практического руководства (обоснования рекомендаций и литературные ссылки по каждой рекомендации не включены).

Ключевые слова: тактика ведения пациента с каким-либо заболеванием, болезни почек, улучшение глобальных результатов лечения (организация KDIGO), трансплантация почки, практическое руководство, систематический обзор

Начиная с первой успешной трансплантации почки, выполненной в 1954 г., прослеживается экспоненциальный рост публикаций, связанных с ведением пациентов — реципиентов трансплантированной почки (РТП). Одновременно все более противоречивыми и сложными становятся проведение и интерпретация результатов как клинических, так и обсервационных исследований. Ведение РТП требует специальных знаний в различных областях медицины: иммунологии, фармакологии, нефрологии, эндокринологии и

инфекционных заболеваний. Два последних практических клинических руководства на тему ведения РТП были опубликованы в 2000 г. Американским сообществом трансплантологов (American Society of Transplantation) и Европейской экспертной группой методических рекомендаций на основе наилучших практик (European Best Practices Guidelines Expert Group) [1, 2]. Эти руководства основывались главным образом на мнениях экспертов, а не на обзорах исследований с высокой степенью доказательности.

*Kidney International advance online publication, 21 October 2009; doi:10.1038/ki.2009.377

По этой причине Международный консорциум разработчиков Практического клинического руководства по заболеваниям почек и организация KDIGO [3] пришли к выводу о необходимости выпуска нового практического руководства по ведению пациентов — РТП. Данное резюме включает в себя краткое описание использованной методологии и рекомендации Практического руководства. Дополнительная информация включена в отдельное издание [4].

Результаты

В данной статье приведены рекомендации Практического руководства. Обоснования рекомендаций и обсуждение других важных вопросов представлены в полном издании Практического руководства [4].

Каждой рекомендации присвоен рейтинг по степени ее убедительности (уровень доказательности —

УД, табл. 1) и общему качеству подтверждающих доказательств (степень рекомендации — СР, табл. 2).

Дополнительная категория «Уровень не дифференцирован», как правило, использовалась для формирования руководящих/методических указаний, основанных на здравом смысле, или в случаях, не допускающих адекватного применения системы доказательств. Это, например, относится к рекомендациям по режиму (временному интервалу) мониторинга, консультациям врачами других специальностей.

Не дифференцированные по уровням рекомендации обычно оформляют как простой декларативный документ и они не предназначены для того, чтобы толковаться как преимущественные по степени убедительности рекомендаций по сравнению с рекомендациями уровня 1 или 2.

Таблица 1. KDIGO: номенклатура и описание критериев для присвоения рейтинга рекомендациям

УД	Пациенты	Применение/ Врачи	Возможность принятия в качестве стандарта
1 («Рекомендуем»)	Большинство людей в вашей ситуации хотели бы следовать данным рекомендациям, и лишь небольшая часть — не хотели бы	Большинству пациентов показано рекомендованное наблюдение/лечение	Рекомендация может быть принята в качестве стандарта в большинстве ситуаций
2 («Предлагаем»)	Большинство людей в вашей ситуации хотели бы следовать данным рекомендациям, но многие — не хотели бы	Для разных пациентов следует подбирать различные варианты лечения, подходящие именно им. Каждому пациенту необходима помощь в выборе и принятии решения, которое будет соответствовать ценностям и предпочтениям данного пациента	Рекомендации, вероятно, требуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве стандарта

Таблица 2. Итоговый рейтинг рекомендаций согласно общему качеству подтверждающих доказательств

СР	Характеристика
A	Высокая степень доказательности: реальный эффект находится близко к полученному значению его оценки
B	Средняя степень доказательности: реальный эффект, вероятно, находится недалеко от полученного значения его оценки, но существует вероятность, что они все же различаются
C	Низкая степень доказательности: реальный эффект может существенно отличаться от полученного значения его оценки
D	Крайне низкая степень доказательности: полученное значение оценки эффекта весьма неопределенное и поэтому может быть очень далеким от истины

Рекомендации Практического руководства**1. Индукция медикаментозной иммуносупрессии**

1.1. Рекомендуется начинать введение комбинации иммуносупрессивных препаратов до или во время осуществления трансплантации почки (1A).

1.2. Рекомендуется включать индукционную терапию биологическими агентами как часть стартового комплекса иммуносупрессивных препаратов для РТП (1A).

1.2.1. Рекомендуется, чтобы первоочередным средством в индукционной терапии были антагонисты рецепторов (АР) интерлейкина-2 – ИЛ-2 (1B).

1.2.2. Для РТП с высоким иммунологическим риском предлагается использование вместо АР ИЛ-2 антилимфоцитарных препаратов (2B).

2. Начальная поддерживающая иммуносупрессивная терапия

2.1. Рекомендуется использовать в качестве поддерживающей терапии комбинацию иммуносупрессивных лекарственных препаратов, включающую ингибиторы кальциневрина (CNI) и антипролиферативный препарат, с приемом или без приема кортикостероидов (1B).

2.2. Предлагается применение такролимуса как первоочередного CNI (2A).

2.2.1. Рекомендуется начинать прием такролимуса или циклоспорина А (CsA) до или во время трансплантации, а не откладывать их назначение до наступления первых признаков функционирования трансплантата (2D – такролимус; 2B – CsA).

2.3. Предлагается использование микофенолатов в качестве первоочередного антипролиферативного препарата (2B).

2.4. Пациентам, которые имеют низкий иммунологический риск и получают индукционную терапию, показана отмена кортикостероидов в течение первой недели после выполнения трансплантации (2B).

2.5. Рекомендуется в случае использования ингибиторов мишени рапамицина млекопитающих (mTORi) не начинать их прием до тех пор, пока не будет восстановлена функция трансплантата и не произойдет заживление хирургических ран (1B).

3. Поддерживающая иммуносупрессивная терапия в отдаленном периоде

3.1. Предлагается использование самых низких из запланированных доз иммуносупрессивных лекарственных препаратов к окончанию 2–4-месячного периода после осуществления трансплантации, если в течение данного промежутка времени не было отмечено реакции острого отторжения (2C).

3.2. Рекомендуется скорее продолжение приема CNI, чем их отмена (2B).

3.3. В случае использования преднизона дольше, чем в течение первой недели после осуществления

трансплантации, предлагается скорее продолжение приема препарата, чем его отмена (2C).

4. Стратегия сокращения расходов на лекарственные препараты

4.1. В случае если большие расходы на лекарственные препараты служат препятствием для проведения трансплантации, применение стратегии сведения к минимуму расходов на препараты является адекватным даже при необходимости использования препаратов более низкого качества для достижения более высокого уровня выживаемости и качества жизни пациентов за счет получения выгоды от выполнения трансплантации по сравнению с лечением диализом (уровень не дифференцирован).

4.1.1. Предложены следующие варианты уменьшения расходов на препараты:

- использование биологических агентов для индукции только у тех пациентов, которые имеют повышенный риск развития реакции острого отторжения (2C);
- применение кетоназола для уменьшения дозы CNI (2D);
- использование негидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов для снижения дозы CNI (2C);
- применение азатиоприна вместо микофенолатов (2B);
- использование адекватно протестированных биоэквивалентных препаратов-дженериков (2C);
- длительное использование преднизона (2C).

4.2. Не рекомендуется применение дженериков, которые при сравнении с базовыми/референтными препаратами (уровень не дифференцирован) не были сертифицированы независимым регулирующим органом для удовлетворения каждого из следующих критериев:

- содержание аналогичных активных веществ в качестве ингредиентов;
- идентичность по силе воздействия, дозировке, форме выпуска и способу назначения;
- наличие таких же показаний для применения;
- биоэквивалентность, подтвержденная в соответствующих исследованиях по биодоступности;
- удовлетворение однотипным требованиям для опознаваемости, силы воздействия, чистоте и качеству серий;
- изготовление по строгим стандартам.

4.3. Важно, чтобы пациент и клиницисты, ответственные за его жизнь и здоровье, были поставлены в известность о любых изменениях относительно рекомендованных иммуносупрессивных препаратов, в том числе об изменениях по дженерикам (уровень не дифференцирован).

4.4. После перехода на препараты-дженерики, назначение которых контролируют в зависимости от уровня концентрации в крови, и достижения соответствующих уровней следует по мере необходимости корректировать дозу так часто, пока не будет достиг-

нута желаемая концентрация (уровень не дифференцирован).

5. Мониторинг концентрации иммуносупрессивных препаратов

5.1. Рекомендуется регулярно осуществлять измерение уровня CNi в крови (1B) в следующих режимах:

- через день в течение ближайшего послеоперационного периода до тех пор, пока не будет достигнут целевой уровень (2C);
- всякий раз, когда происходит изменение в назначении препаратов или состоянии пациента, что может повлиять на содержание лекарственного средства в крови (2C);
- всякий раз, когда наблюдается ухудшение функции почек, что может свидетельствовать о возникновении нефротоксичности или развитии реакции отторжения (2C).

5.1.1. Предлагается проводить мониторинг уровня CsA с использованием 12-часовых минимумов (C0) через 2 ч после введения очередной дозы (2C) или по сокращенной AUC (2D).

5.1.2. Рекомендуется осуществление мониторинга уровня такролимуса с применением 12-часовых минимумов — C0 (2C).

5.2. Предлагается проводить мониторинг уровня микофенолатов (2D).

5.3. Рекомендуется осуществление мониторинга уровня mTORi (2C).

6. Лечение острого отторжения трансплантата

6.1. Рекомендуется выполнение биопсии перед началом лечения острого отторжения, за исключением случаев, когда при этом необходимо будет откладывать лечение на длительный срок (1C).

6.2. Предлагается проводить лечение субклинического и пограничного острого отторжения (2D).

6.3. Рекомендуется применение кортикостероидов для первоначального лечения острого клеточного отторжения (1D).

6.3.1. Предлагается добавлять или возобновлять назначение преднизона в качестве поддерживающей терапии у пациентов, не получающих стероиды, но имеющих эпизоды отторжения (2D).

6.3.2. Рекомендуется использование антилимфоцитарных антител или ОКТ-3 для лечения острого клеточного отторжения, когда нет ответа на лечение кортикостероидами, а также в случае развития рецидивирующего острого клеточного отторжения (2C).

6.4. Предлагается лечение антителоопосредованного острого отторжения путем использования одного либо нескольких из следующих альтернативных вариантов, с применением кортикостероидов или без них (2C):

- плазмаферез;
- внутривенное введение иммуноглобулинов;
- антитела против CD20-клеток;
- антилимфоцитарные антитела.

6.5. Пациентам, у которых были отмечены эпизоды отторжения, рекомендуется добавление микофенолатов (если больной не получал их ранее) или азатиоприна либо замена азатиоприна на микофенолаты (2D).

7. Лечение хронического повреждения аллотрансплантата

7.1. Рекомендуется выполнение биопсии почечного аллотрансплантата у всех больных с ухудшением функции почки неясной этиологии для выявления потенциально обратимых причин (1C).

7.2. У пациентов с хроническим повреждением аллотрансплантата (CAI) и гистологическими признаками CNi-токсичности предлагается сокращение дозы, отмена или замещение CNi (2C).

7.2.1. У пациентов с CAI, расчетным значением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) >40 мл/мин/1,73 м² и общей экскрецией белка в моче <500 мг/г креатинина (или эквивалент протеинурии другими методами) рекомендуется замена CNi на mTORi (2D).

8. Мониторинг функции почечного аллотрансплантата

8.1. Рекомендуется проводить измерение объема мочи (2C):

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

8.2. Предлагается осуществлять измерение экскреции белка в моче по крайней мере (2C):

- 1 раз в течение первого месяца для определения базового уровня (2D);
- каждые 3 мес в течение первого года (2D);
- в последующем — 1 раз в год (2D).

8.3. Рекомендуется проводить измерение уровня креатинина 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 в неделю на протяжении 2–4 нед (2C);
- еженедельно для 2-го и 3-го месяцев (2C);
- каждые 2 нед для периода с 4-го по 6-й месяц (2C);
- ежемесячно для периода с 7-го по 12-й месяц (2C);
- в дальнейшем — каждые 2–3 мес (2C).

8.3.1. Предлагается рассчитывать СКФ всякий раз, когда происходит определение уровня креатинина сыворотки (2D), с помощью следующих критериев:

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

8.4. Рекомендуется включение ультразвукового исследования (УЗИ) почечного трансплантата в рамки комплекса оценки дисфункции трансплантата (2C).

9. Биопсия почечного аллотрансплантата

9.1. Показано выполнение биопсии трансплантированной почки при наличии сохраняющегося увеличения уровня креатинина в сыворотке (1C).

9.2. Предлагается осуществлять биопсию трансплантированной почки в случае, если уровень креатинина в сыворотке не вернулся к исходному значению после лечения острого отторжения (2D).

9.3. Рекомендуется проведение биопсии трансплантированной почки каждые 7–10 дней в период отсроченной функции (2C).

9.4. Предлагается выполнять биопсию трансплантированной почки при наличии предположения о том, что функция почки не нормализуется в течение первых 1–2 мес после осуществления трансплантации (2D).

9.5. Рекомендуется осуществление биопсии трансплантированной почки в следующих случаях:

- повторное развитие протеинурии после выполнения трансплантации (2C);
- необъяснимое повышение уровня протеинурии ≥ 3 г/г креатинина или ≥ 3 г/сут (2C).

10. Рецидивирующие заболевания почек

10.1. Предлагается проведение скрининга РТП с первичным заболеванием почек, вызванным развитием фокального сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), на предмет выявления протеинурии (2C), по крайней мере:

- ежедневно в течение 1 нед (2D);
- еженедельно в течение 4 нед (2D);
- каждые 3 мес в течение первого года (2D);
- 1 раз в год в течение каждого последующего года (2D).

10.2. Рекомендуется осуществление скрининга РТП с потенциально излечимыми рецидивами первичных заболеваний почек: ИГА-нефропатии (ИГА — иммуноглобулин класса А), мембранопролиферативный гломерулонефрит (МПГН), анти-ГБМ-заболевания (ГБМ — гломерулярная базальная мембрана) или ANCA-ассоциированного васкулита (ANCA — цитоплазматические антинеитрофильные антитела) на предмет выявления микрогематурии (2C), по крайней мере:

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

10.3. Во время эпизодов дисфункции трансплантата у пациентов с первичным гемолитико-уремическим синдромом (ГУС) предлагается проводить скрининг на наличие тромботической микроангиопатии: осуществлять подсчет тромбоцитов, выполнять микроскопию мазка периферической крови для установления морфологии кровяных клеток, определять уровни гаптоглобина плазмы и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сыворотки (2D).

10.4. В случае если скрининг проводят в целях обнаружения потенциально излечимого рецидивирующего заболевания, рекомендуется выполнение биопсии трансплантата (2C).

10.5. Лечение рецидивирующей болезни почек.

10.5.1. Предлагается осуществление плазмафереза в случае выявления в ходе биопсии болезни минимальных изменений или ФСГС у пациентов в качестве первичного заболевания почек (2D).

10.5.2. Рекомендуется применение высоких доз кортикостероидов и циклофосфида у пациентов с рецидивирующим ANCA-ассоциированным васкулитом или анти-ГБМ-заболеванием (2D).

10.5.3. Предлагается использовать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина у пациентов с рецидивирующим гломерулонефритом и протеинурией (2C).

10.5.4. У РТП с первичной гипероксалурией в целях предотвращения депонирования оксалатов до нормализации их уровней в плазме и моче (2C) рекомендуется применение следующих мер:

- использование пиридоксина (2C);
- соблюдение диеты с высоким содержанием кальция и низким — оксалатов (2C);
- увеличение перорального приема жидкости для повышения разведения оксалатов в моче (2C);
- применение цитрата калия или натрия для подщелачивания мочи (2C);
- прием ортофосфата (2C);
- использование оксида магния (2C);
- осуществление интенсивного гемодиализа для выведения оксалатов (2C).

11. Предупреждение, обнаружение и устранение последствий несоблюдения пациентом врачебных назначений

11.1. Рассмотрение возможности предоставления всем РТП и членам их семей образовательных материалов, информации по мерам профилактики и лечению заболеваний для минимизации несоблюдения пациентом врачебных назначений в отношении приема иммуносупрессивных лекарств (уровень не дифференцирован).

11.2. У РТП с повышенным риском несоблюдения врачебных назначений предлагается рассмотреть возможность осуществления дополнительного мониторинга и более тщательного скрининга на предмет контроля соблюдения пациентом врачебных назначений (уровень не дифференцирован).

12. Вакцинация

12.1. Рекомендуется введение всем РТП официально зарегистрированных инактивированных вакцин согласно рекомендациям для населения в целом, за исключением осуществления вакцинации против вируса гепатита В — HBV (1D).

12.1.1. Предлагается проведение вакцинации против HBV (в идеале — до выполнения трансплантации) и осуществление контроля титра анти-HBV-антител через 6–12 нед после завершения вакцинации (2D).

12.1.1.1. Рекомендуется проведение ежегодного контроля титра анти-НВУ-антител (2D).

12.1.1.2. Предлагается осуществление ревакцинации в случае, если титр антител падает ниже уровня 10 мМЕ/мл (2D).

12.2. Рекомендуется избегать введения живых вакцин (2C).

12.3. Предлагается воздерживаться от проведения вакцинации (за исключением вакцинации против гриппа) в течение первых 6 мес после выполнения трансплантации почки (2C).

12.3.1. Рекомендуется возобновление иммунизации с момента начала получения пациентами минимальных поддерживающих доз иммуносупрессивных лекарств (2C).

12.3.2. Показано введение всем РТП, у которых прошел, как минимум, 1 мес после осуществления трансплантации, вакцины против гриппа до начала ежегодного сезонного распространения заболевания независимо от статуса иммуносупрессии (1C).

12.4. Группам РТП, которые в силу возраста, прямого контакта с больными, места жительства в эндемичных районах или поездок в такие районы либо в связи с наличием других эпидемиологических факторов подвержены повышенному риску, предлагается вводить вакцины против следующих заболеваний:

- бешенство (2D);
- клещевой менингоэнцефалит (2D);
- японский В-энцефалит — инактивированный (2D);
- менингококк (2D);
- пневмококк (2D);
- сальмонелла *typhi* — инактивированная (2D).

12.4.1. Рекомендуется получение консультаций специалистов — инфекционистов, медиков тургентств или должностных лиц общественного здравоохранения для решения вопроса о целесообразности осуществления вакцинации в конкретных случаях (уровень не дифференцирован).

13. Вирусные заболевания

13.1. Вирус полиомы (ВКУ).

13.1.1. Предлагается проводить скрининг всех РТП на предмет наличия ДНК ВКУ количественным методом (2C) по крайней мере:

- ежемесячно в первые 3–6 мес после выполнения трансплантации (2D);
- затем каждые 3 мес до конца первого года после осуществления трансплантации (2D);
- во всех случаях выявления необъяснимого роста уровня креатинина сыворотки (2D);
- после лечения острого отторжения (2D).

13.1.2. Рекомендуется сокращение приема иммуносупрессивных медикаментов, если количество ДНК ВКУ в плазме неизменно превышает 10 000 копий/мл — 10⁷ копий/л (2D).

13.2. Цитомегаловирус (СМУ).

13.2.1. Профилактика СМУ.

РТП показано проведение химиопрофилактики СМУ-инфекции (за исключением тех случаев, когда и донор, и реципиент имеют негативные СМУ-серологии) посредством перорального приема ганцикловира или валганцикловира на протяжении ≥3 мес после выполнения трансплантации (1B) и в течение 6 нед после получения лечения анти-Т-клеточными антителами (1C).

13.2.2. У пациентов с СМУ-заболеваниями рекомендуется еженедельное проведение мониторинга на выявление СМУ с использованием тестов плазменного исследования нуклеиновых кислот (NAT) или pp65-антигенемии (2D).

13.2.3. Лечение СМУ.

13.2.3.1. Всем пациентам с тяжелыми СМУ-заболеваниями (в том числе большинству больных с тканевой инвазией) показано лечение ганцикловиrom внутривенно (1D).

13.2.3.2. У взрослых РТП, если СМУ-заболевание не является серьезным (например, эпизоды, связанные с развитием легких клинических симптомов), рекомендуется осуществлять лечение либо ганцикловиrom внутривенно, либо валганцикловиrom перорально (1D).

13.2.3.3. У детей — РТП все СМУ-заболевания предлагается лечить ганцикловиrom внутривенно (1D).

13.2.3.4. Рекомендуется продолжение проведения терапии до тех пор, пока СМУ больше не обнаруживается путем осуществления NAT или pp65-антигенемии (2D).

13.2.4. Предлагается сокращать продолжительность иммуносупрессивной терапии при СМУ-заболеваниях, представляющих угрозу для жизни, и тех, которые сохраняются в условиях терапии, до полного их излечения (2D).

13.2.4.1. Рекомендуется внимательное наблюдение за функцией трансплантата при СМУ-заболевании (2D).

13.3. Вирус Эпштейна–Барр (EBV) и посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание (ПТЛЗ)

13.3.1. Предлагается проведение мониторинга РТП группы высокого риска (когда донор серопозитивен, а реципиент — серонегативен по EBV) методами NAT (2C) в следующем режиме:

- 1 раз в первую неделю после выполнения трансплантации (2D);
- как минимум, ежемесячно в течение первых 3–6 мес после осуществления трансплантации (2D);
- каждые 3 мес до конца первого года после проведения трансплантации (2D);
- дополнительно после лечения острого отторжения (2D).

13.3.2. Предполагается, что у EBV-серонегативных пациентов с растущей EBV-нагрузкой иммуносупрессия должна быть снижена (2D).

13.3.3. У пациентов с EBV-заболеваниями, включая ПТЛЗ, рекомендуется сокращение продолжительности или прекращение иммуносупрессивной терапии (1C).

13.4. Вирус простого герпеса (HSV) 1-го и 2-го типа, вирус ветряной оспы (VZV) и опоясывающего лишая.

13.4.1. РТП, имеющим поверхностную инфекцию HSV 1-го и 2-го типа, показано получение (1B) соответствующих пероральных противовирусных агентов (например, ацикловир, валацикловир или фамцикловир) до излечения всех поражений (1D).

13.4.2. РТП с системной инфекцией HSV 1-го и 2-го типа рекомендуется проведение лечения (1B) ацикловиром внутривенно и сокращение продолжительности иммуноподавляющей терапии (1D).

13.4.2.1. Показано внутривенное применение ацикловира до получения у пациента клинического ответа (1B), после чего следует переключиться на использование соответствующего перорального противовирусного препарата (например, ацикловир, валацикловир или фамцикловир) для завершения общего курса лечения длительностью 14–21 день (2D).

13.4.3. Предлагается использовать профилактический противовирусный препарат у РТП, имеющих частые рецидивы инфекции HSV 1-го и 2-го типа (2D).

13.4.4. Рекомендуется лечить первичное инфицирование VZV у РТП (1C) посредством внутривенного или перорального приема ацикловира или валацикловира, а также временно сократить использование иммуноподавляющей терапии (2D).

13.4.4.1. Следует продолжать лечение, по меньшей мере, до полного исчезновения последних пузырьков (1D).

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

13.4.6. Диссеминированный или инвазивный опоясывающий лишай предлагается лечить (1B) внутривенно ацикловиром и временно сократить применение иммуноподавляющей терапии (1C), по крайней мере, до тех пор, пока не исчезнут последние пузырьки (1D).

13.4.7. В целях осуществления профилактики первичного инфицирования VZV у пациентов группы риска после контактов с зараженными VZV больными рекомендуются следующие меры (1D):

- применение ИГ (возможно внутривенно) в течение 96 ч после контакта (1D);
- в случае если использование ИГ невозможно или с момента контакта с больным VZV прошло более 96 ч, целесообразно назначение 7-дневного курса терапии ацикловиром перорально через 7–10 дней после контакта с носителем инфекции (2D).

13.5. Вирус гепатита С (HCV)

13.5.1. РТП, инфицированных HCV, предлагается лечить только в том случае, если преимущества лечения

явно перевешивают риск возникновения отторжения аллотрансплантата из-за терапии, базирующейся на интерфероне (ИФН): например, при фиброзном холестатическом гепатите, угрожающем жизни васкулите (2D) [на основе рекомендаций KDIGO по HCV 2.1.5].

13.5.2. Рекомендуется проведение монотерапии стандартным ИФН у инфицированных HCV РТП, для которых преимущества противовирусного лечения перевешивают риск (2D) [на основе рекомендаций KDIGO по HCV 2.2.4 и 4.4.2].

13.5.3. Предлагается использование всех обычных текущих индукций и проведение поддерживающей иммуноподавляющей терапии у больных, инфицированных HCV (2D) [на основе рекомендаций KDIGO по HCV 4.3].

13.5.4. Рекомендуется измерять уровень аланин-аминотрансферазы (АЛТ) у пациентов, инфицированных HCV, ежемесячно в первые полгода и 1 раз в каждые 3–6 мес в последующем. Показано ежегодное выполнение УЗИ для выявления цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (уровень не дифференцирован) [на основе рекомендаций KDIGO по HCV 4.4.1] (см. рекомендацию 19.3).

13.5.5. У пациентов, инфицированных HCV, необходимо, по крайней мере, каждые 3–6 мес проводить обследование на наличие протеинурии (уровень не дифференцирован) [на основе рекомендаций KDIGO по HCV 4.4.4].

13.5.5.1. Пациентам с впервые выявленной протеинурией (или соотношением протеинурия/креатинин крови >1 либо обнаружением в суточной моче >1 г белка в течение 2 раз и более) следует выполнять биопсию аллотрансплантата в сочетании с иммунофлуоресцентной и электронной микроскопией (уровень не дифференцирован) [на основе рекомендаций KDIGO по HCV 4.4.4].

13.5.6. Предлагается воздерживаться от назначения ИФН пациентам с гломерулопатией, ассоциированной с HCV (2D) [на основе рекомендаций KDIGO по гепатиту С 4.4.5].

13.6. Вирус гепатита В (HBV).

13.6.1. Рекомендуется использование для всех инфицированных HBV РТП любых доступных в настоящее время видов индукционной и поддерживающей иммуноподавляющей терапии (2D).

13.6.2. Предлагается в основном избегать лечения ИФН инфицированных HBV РТП (2C).

13.6.3. Всем HBsAg-позитивным РТП показано назначение профилактического лечения тенофовиром, энтекавиром или ламивудином (2B).

13.6.3.1. Тенофовир или энтекавир являются более предпочтительными (по сравнению с ламивудином) препаратами, используемыми для сведения к минимуму потенциального риска развития резистентности к лекарственным препаратам, в тех случаях, когда стоимость лекарств не имеет решающего значения (уровень не дифференцирован).

13.6.3.2. В процессе проведения терапии антивирусными препаратами следует измерять уровни ДНК HBV и АЛТ каждые 3 мес для осуществления мониторинга эффективности и обнаружения резистентности к лекарственным препаратам (уровень не дифференцирован).

13.6.4. Рекомендуется проводить лечение адефовиром или тенофовиром у РТП с резистентностью к ламивудину: $> 10^5$ копий в 1 мл HBV-ДНК (2D).

13.6.5. Показано осуществление скрининга HBsAg-положительных пациентов с циррозом на предмет выявления гепатоцеллюлярной карциномы каждые 12 мес с помощью УЗИ печени и определения содержания α -фетопротеина — АФП (уровень не дифференцирован, см. рекомендацию 19.3).

13.6.6. У пациентов, являющихся HBsAg-негативными и имеющих титры HBsAb (антитела к HBsAg) < 10 мМЕ/мл, рекомендуется проведение усиленной вакцинации для повышения титров до уровня ≥ 100 мМЕ/мл (2D).

13.7. ВИЧ.

13.7.1. В случае если это еще не сделано, необходимо проведение скрининга на предмет обнаружения ВИЧ-инфекции (уровень не дифференцирован).

13.7.2. Для определения режима проведения антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированным РТП рекомендуется получение консультации специалиста по ВИЧ, который должен уделить особое внимание взаимодействию различных препаратов, их совместимости и определению соответствующих дозировок (уровень не дифференцирован).

14. Другие инфекции

14.1. Инфекция мочевого тракта (ИМТ).

14.1.1. Всем РТП показано профилактическое лечение ИМТ посредством ежедневного приема триметоприм-сульфаметоксазола, по меньшей мере, в течение 6 мес после выполнения трансплантации (2B).

14.1.2. При возникновении у пациентов пиелонефрита аллотрансплантата необходимо осуществление первоначальной их госпитализации и лечение внутривенными антибиотиками (2C).

14.2. Пневмоцистная пневмония (ПП).

14.2.1. Всем РТП рекомендуется назначение профилактического лечения ПП посредством ежедневного приема триметоприм-сульфаметоксазола в течение 3–6 мес после выполнения трансплантации (1B).

14.2.2. Всем РТП показано проведение профилактического лечения ПП с помощью ежедневного приема триметоприм-сульфаметоксазола в течение, по крайней мере, 6 нед во время возникновения острого отторжения и после его лечения (2C).

14.2.3. РТП с диагнозом ПП, установленным на основании результатов выполнения бронхоальвеолярного лаважа и/или биопсии легких, рекомендуется назначение терапии с использованием высоких доз триметоприм-сульфаметоксазола (внутривенно),

кортикостероидов и сокращение иммуноподавляющей терапии (1C).

14.2.4. Предлагается осуществление лечения кортикостероидами у РТП с умеренной или высокой стадией ПП, которую определяют по показателю парциального давления кислорода в артериальной крови — $PaO_2 < 70$ мм рт.ст. при дыхании атмосферным воздухом или альвеолярным градиентом, составляющим > 35 мм рт.ст. (1C).

14.3. Туберкулез.

14.3.1. Для профилактики и лечения туберкулеза у РТП, нуждающихся в такой терапии, рекомендуется использовать те же схемы, что и для популяции в целом (2D).

14.3.2. Показано осуществление мониторинга уровня CNi и mTORi в крови у больных, получающих рифампин (1C).

14.3.2.1. Предлагается рассмотреть вопрос о замене рифабутина на рифампин для сведения к минимуму взаимодействия с CNIs и mTORi (уровень не дифференцирован).

14.4. Профилактика кандидоза.

14.4.1. Рекомендуется осуществление профилактики орального и пищевого кандидоза посредством перорального приема клотримазола, нистатина или флюконазола на протяжении 1–3 мес после выполнения трансплантации и в течение 1 мес после проведения лечения антилимфоцитарными антителами (2C).

15. Сахарный диабет

15.1. Скрининг на выявление повторного развития посттрансплантационного сахарного диабета (СД).

15.1.1. Рекомендуется проведение скрининга для всех не болеющих СД РТП: определение показателей уровня глюкозы в крови натощак, выполнение перорального теста на толерантность к глюкозе и/или HbA1c (1C), по крайней мере:

- еженедельно на протяжении 4 нед (2D);
- каждые 3 мес в течение 1 года (2D);
- ежегодно после первого года (2D).

15.1.2. Предлагается осуществлять скрининг на обнаружение вновь развившегося посттрансплантационного СД 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).

15.2. Ведение пациента с СД, возникшим после выполнения трансплантации либо выявленным в ходе ее осуществления.

15.2.1. При наличии вновь развившегося после проведения трансплантации СД необходимо рассмотреть вопрос об изменении режима приема иммуноподавляющих препаратов с целью обратного развития либо улучшения течения заболевания. Это следует сделать после взвешивания возможности воз-

никновения риска отторжения и других неблагоприятных последствий (уровень не дифференцирован).

15.2.2. В качестве нормального рекомендуется рассматривать уровень HbA1c 7–7,5% и избегать его содержания $\leq 6\%$, особенно в условиях частого возникновения гипогликемических случаев (уровень не дифференцирован).

15.2.3. Больным СД показано применение аспирина (65–100 мг/сут) для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний с учетом предпочтений пациента и соблюдения баланса между риском возникновения ишемических расстройств и кровотечений (2D).

16. Гипертензия, дислипидемия, курение и ожирение

17. Ведение пациента с заболеваниями сердечно-сосудистой системы

17.1. Тактику ведения РТП с сердечно-сосудистыми заболеваниями следует осуществлять, по крайней мере, с той же интенсивностью, что и применительно к общей популяции, но с применением соответствующих специфических диагностических тестов и методов лечения (уровень не дифференцирован).

17.2. Рекомендуется использование аспирина (65–100 мг/сут) у всех пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями при отсутствии у них противопоказаний (2B).

18. Рак кожи и губ

18.1. Предлагается предупреждать РТП о высокой вероятности развития у них рака кожи и губ, в особенности больных со светлой кожей, проживающих в климатических условиях с высокой солнечной активностью, имеющих профессии, связанные с частым пребыванием на солнце, а также подвергавшихся в детстве значительному воздействию солнечных лучей или имеющих рак кожи в анамнезе (1C).

18.2. РТП рекомендуется на протяжении всей жизни сведение к минимуму времени нахождения на солнце и использование соответствующих агентов, блокирующих ультрафиолетовые лучи (1D).

18.3. Взрослым РТП необходимо выполнять самостоятельные обследования кожи и губ и сообщать врачу обо всех обнаруженных новых поражениях (2D).

18.4. У взрослых РТП (за исключением пациентов со смуглой или темной кожей) рекомендуется выполнение ежегодного обследования кожи и губ профессиональными квалифицированными медиками, обладающими опытом диагностики рака кожи (2D).

18.5. Больные, имеющие в анамнезе рак кожи, губ или предраковые поражения, должны находиться под наблюдением квалифицированных медицинских специалистов, обладающих опытом работы в области диагностики и лечения рака кожи (2D).

18.6. Пациентам, имеющим в анамнезе рак кожи, при отсутствии противопоказаний рекомендуется предлагать пероральный прием ацитретина (2B).

19. Некожные злокачественные новообразования

19.1. Следует разработать план осуществления индивидуального скрининга для каждого РТП с учетом медицинского анамнеза самого пациента и его семьи, генетически передающихся заболеваний, вредных привычек (курение), конкурирующих рисков смерти с соблюдением методологии при проведении скрининга (уровень не дифференцирован).

19.2. Рекомендуется в соответствии с местными руководящими пособиями для общей популяции осуществлять скрининг на выявление следующих видов рака (уровень не дифференцирован):

- рак шейки матки, молочной железы и кишечника (у женщин);
- рак предстательной железы и кишечника (у мужчин).

19.3. Необходимо проведение УЗИ печени и тестов на определение уровня АФП каждые 12 мес у пациентов с компенсированным циррозом печени (уровень не дифференцирован) [см. рекомендации 13.5.4 по лечению HCV и 13.6.5 — HBV].

20. Сокращение приема иммуносупрессивных препаратов при ведении онкологического больного

20.1. Предлагается рассмотреть вопрос о возможности сокращения иммуноподавляющей терапии у РТП, имеющих онкологическое заболевание (2C).

20.1.1. Изучению подлежат следующие факторы (уровень не дифференцирован):

- стадия рака при постановке диагноза;
- вероятность усугубления ракового заболевания в процессе проведения иммуноподавляющей терапии;
- виды терапии, доступные при данном раковом заболевании;
- влияние иммуноподавляющих медикаментов на возможность проведения и контролирования процедур стандартной химиотерапии.

20.2. У пациентов с саркомой Капоши предлагается применение mTORi наряду с общим сокращением иммуноподавляющей терапии.

21. Посттрансплантационные заболевания костей

См. *Практическое клиническое руководство KDIGO по диагностике, оценке, профилактике и лечению хронической болезни почек (ХБП) — минеральным и костным нарушениям (МКН)*.

21.1. В течение раннего посттрансплантационного периода пациентам рекомендуется проводить еженедельное измерение уровней кальция и фосфора в крови, по крайней мере, до достижения стабилизации ситуации (1B).

21.2. После завершения раннего посттрансплантационного периода у пациентов рекомендуется определять периодичность мониторинга кальция, паратиреоидного гормона (ПТГ) и фосфора в крови с учетом наличия и степени аномалии, а также скорости прогрессии ХБП (уровень не дифференцирован).

21.2.1. Периодичность осуществления мониторинга при ХБП может быть следующей (уровень не дифференцирован):

- 1Т–3Т-стадии — определение уровней кальция и фосфора в крови — каждые 6–12 мес, ПТГ — 1 раз с последующей периодичностью в зависимости от базового уровня и прогрессии заболевания;
- 4Т-стадия — определение содержания кальция и фосфора в крови — каждые 3–6 мес, ПТГ — каждые 6–12 мес.
- 5Т-стадия — определение уровней кальция и фосфора в крови — каждые 1–3 мес, ПТГ — каждые 3–6 мес;
- 3Т–5Т-стадии — измерение содержания щелочной фосфатазы — ежегодно или чаще (в случае повышения уровня ПТГ).

21.2.2. У пациентов с ХБП, получающих лечение ХБП–МКН, или у которых выявлены отклонения в биохимических анализах крови, рекомендуется увеличение частоты проводимых измерений для осуществления контроля эффективности и побочных эффектов (уровень не дифференцирован).

21.2.3. При ведении этих больных целесообразно использовать ту же тактику, что и для пациентов с ХБП 3Т–5Т-стадий (уровень не дифференцирован).

21.3. У пациентов с ХБП 1Т–5Т-стадий предлагается проводить измерение концентрации 25(ОН)D (25-гидроксивитамин D) с определением последующей периодичности в зависимости от базового уровня и выполненных вмешательств (2С).

21.4. У пациентов с ХБП 1Т–5Т-стадий рекомендуется корректировать дефицит и недостаток витамина D с помощью стратегий лечения, применяемых для общей популяции больных (2С).

21.5. Пациентам с уровнем СКФ >30 мл/мин/1,73 м² показано измерение минеральной плотности кости (МПК) в течение первых 3 мес после пересадки почки, если они получают кортикостероиды или имеют факторы риска развития остеопороза, так же как и в общей популяции (2D).

21.6. В первые 12 мес после пересадки почки у пациентов с уровнем СКФ >30 мл/мин/1,73 м² и низким значением МПК предлагается рассмотреть возможность проведения лечения путем приема витамина D, кальцитриола/альфакальцитриола или бисфосфонатов (2D).

21.6.1. При выборе тактики лечения рекомендуется принимать во внимание присутствие ХБП–МКН, что определяется отклонениями в уровнях кальция, фосфора, ПТГ, щелочной фосфатазы и 25(ОН)D (2С).

21.6.2. Для определения дальнейшей тактики лечения целесообразно рассмотреть возможность выполнения костной биопсии, особенно перед назначением бисфосфонатов, из-за высокой частоты развития адинамической болезни костей (уровень не дифференцирован).

21.6.3. Данных для формулирования рекомендаций по лечению пациентов после первых 12 мес недостаточно (уровень не дифференцирован).

21.7. У пациентов с ХБП 4Т–5Т-стадий рекомендуется воздерживаться от проведения тестирования на определение МПК на постоянной основе, так как по показателю МПК невозможно предсказать риск возникновения переломов так же точно, как в общей популяции, и маловероятно спрогнозировать тип заболевания костей, которое может развиваться после пересадки почки (2В).

21.8. Для пациентов с ХБП 4Т–5Т-стадий с низким уровнем МПК следует использовать те же тактики ведения, что и для недиализных пациентов с ХБП 4Т–5Т-стадий (2С).

22. Гематологические осложнения

22.1. Общий анализ крови рекомендуется проводить в следующем режиме (уровень не дифференцирован):

- ежедневно в течение 7 дней или до выписки — в зависимости от того, что произойдет раньше;
- 2–3 раза в неделю в течение 2–4-й недель;
- еженедельно на протяжении 2–3-го месяцев;
- ежемесячно в течение 4–12-го месяцев;
- затем, по крайней мере, ежегодно и после каждого изменения в лечении, которое может привести к развитию нейтропении, анемии и тромбоцитопении.

22.2. Показано проведение оценки степени и лечение анемии путем устранения первопричин всегда, когда это возможно, с использованием стандартных мер, применимых к терапии хронической почечной недостаточности — ХПН (уровень не дифференцирован).

22.3. Для лечения нейтропении и тромбоцитопении во всех случаях следует, по возможности, воздействовать на причину (уровень не дифференцирован).

22.4. Для первоначального лечения эритроцитоза рекомендуется использовать ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина (1С).

23. Гиперурикемия и подагра

23.1. Предлагается проводить лечение гиперурикемии у РТП при наличии осложнений, например подагры или камней в почках, образованных из солей мочевой кислоты (2D).

23.1.1. Для лечения острой подагры рекомендуется применение колхицина с соответствующим сокращением дозы препарата при снижении функции почек и сопутствующем использовании СНИ (2D).

23.1.2. Следует избегать назначения аллопуринола больным, получающим азатиоприн (1В).

23.1.3. При любой возможности рекомендуется воздерживаться от применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и ингибиторов циклооксигеназы-2 — ЦОГ-2 (2D).

24. Рост и развитие

24.1. Измерение роста и оценку развития детей предлагается осуществлять следующим образом (1С):

- по крайней мере, каждые 3 мес до 3-летнего возраста, включая измерение окружности головы (уровень не дифференцирован);
- каждые 6 мес начиная с 3 лет и далее до окончательного взросления, в том числе проводить оценку достижения роста в соответствии с возрастными нормами (уровень не дифференцирован).

24.2. Рекомендуется использование рекомбинантного человеческого гормона роста (rhGH) в дозе 28 МЕ/м²/нед (или 0,05 мг/кг/день) у детей со стойкими отставаниями в росте после выполнения им трансплантации почки (1В).

24.3. Предлагается свести к минимуму или отказаться совсем от применения кортикостероидов у детей, которые по-прежнему имеют потенциал роста (2С).

25. Сексуальная функция и фертильность**25.1. Сексуальная функция.**

25.1.1. Рекомендуется проводить оценку сексуальной дисфункции взрослых после выполнения им трансплантации почек (уровень не дифференцирован).

25.1.2. Предлагается включить обсуждение особенностей половой жизни и консультирование по контрацепции и практикам безопасного секса в программу мониторинга взрослых РТП (уровень не дифференцирован).

25.2. Женская фертильность.

25.2.1. Рекомендуется отложить наступление беременности как минимум на 1 год после проведения трансплантации и предпринимать попытки забеременеть лишь при наличии стабильной функции почки и уровня протеинурии, равного <1 г/сут (2С).

25.2.2. Следует предпринимать попытки забеременеть только после прекращения приема микофенолатов и EC-MPS или замены их на азатиоприн (1А).

25.2.3. Попытки забеременеть следует предпринимать только после прекращения приема mTORi или их замены на другой препарат (2D).

25.2.4. Женщинам — РТП, имеющим возможность деторождения, и их партнерам необходимо срочное получение консультации по фертильности и беременности сразу после выполнения трансплантации (уровень не дифференцирован).

25.2.5. Рекомендуется консультировать беременных РТП и их партнеров о рисках и преимуществах грудного вскармливания (уровень не дифференцирован).

25.2.6. Беременных следует направлять на консультацию к акушерам-гинекологам, специализирующимся на ведении беременности у женщин группы повышенного риска (уровень не дифференцирован).

25.3. Мужская фертильность.

25.3.1. Предлагается уведомлять мужчин — РТП и их партнеров о следующем:

- мужская фертильность может улучшиться после проведения трансплантации почки (2D);
- беременность от мужчин — РТП, по-видимому, не сопровождается развитием большего числа осложнений, чем беременность от мужчин общей популяции (2D).

25.3.2. Рекомендуется информировать взрослых мужчин — РТП о возможных рисках возникновения у них бесплодия из-за приема mTORi (1С).

25.3.2.1. Взрослым мужчинам — РТП, желающим сохранить фертильность, предлагается по возможности воздержаться от приема mTORi или сдать сперму в банк спермы до приема препарата (2С).

26. Образ жизни

Желательно, чтобы пациентам настоятельно советовали и помогали придерживаться здорового образа жизни, выполнять физические упражнения, соблюдать надлежащую диету и при необходимости добиваться снижения массы тела (1С).

27. Психическое здоровье

Рекомендуется включение прямых опросов по поводу наличия депрессии и тревоги в программу обычного планового мониторинга, осуществляемого у пациента после трансплантации почки (уровень не дифференцирован).

Обсуждение

В настоящем Руководстве описаны методы профилактики и лечения осложнений, возникающих после выполнения трансплантации почки. Не освещено лечение до трансплантации, в частности, не затронуты вопросы, касающиеся оценки и отбора пациентов — кандидатов для осуществления трансплантации и тактики их ведения, а также оценки и отбора доноров почек. Несмотря на то что многие вопросы, относящиеся к пациентам — РТП, касаются также и реципиентов других органов, содержание данного Руководства ограничено только проблемами РТП. Отражены лишь те аспекты оказания помощи, которые с большой вероятностью максимально отличают РТП от всей совокупности пациентов общей популяции. Например, рассмотрены вопросы диагностики и лечения острого отторжения трансплантата, но не затронуты проблемы диагностики и лечения внебольничной пневмонии в целом. Даны также рекомендации по тактике ведения пациентов на иммуносупрессивных препаратах и лечению возможных осложнений, связанных с их применением, в том числе инфекций, злокачественных новообразований и сердечно-сосудистых заболеваний.

Руководство охватывает период либо до потери функции почки, либо до возникновения смерти пациента с функционирующим трансплантатом, либо до возврата на диализ или проведения ретрансплантации. Не рассмотрены вопросы, связанные с под-

готовкой пациентов — РТП к возвращению на диализ или к осуществлению ретрансплантации. Руководство написано для врачей, медсестер, координаторов, фармацевтов и других медицинских специалистов, которые прямо или косвенно оказывают помощь пациентам — РТП. Данное Руководство не ориентировано на персонал, выполняющий административные или регулирующие функции как таковые. Например, не было предпринято попыток разработки показателей и методов оценки клинического эффекта. Аналогичным образом Руководство не ориентировано на использование непосредственно пациентами, хотя приведенные в нем тщательно подобранные в нужном объеме разъяснения рекомендаций могут представлять полезную для них информацию. Подразумевается, что эти рекомендации послужат базой для совместного принятия решений пациентами и врачами либо другими специалистами, оказывающими медицинскую помощь. Руководство написано для всех тех, кто оказывает трансплантологическую медицинскую помощь в любой точке мира. Таким образом, в Руководстве освещены вопросы, имеющие важное значение для ведения РТП как в развитых, так и в развивающихся странах, но ни в одной из них качество медицинского обслуживания не должно оказаться под угрозой в связи с наличием каких-либо утилитарных целей. Тем не менее следует принимать во внимание тот факт, что во многих странах лечение пациентов на конечной стадии болезни почек (ХПН, терминальная стадия) методом диализа невозможно, и трансплантация может предлагаться только в качестве терапии во имя спасения жизни, если этот метод является практически реализуемым и экономически эффективным.

Таким образом, при создании нового выпуска Руководства по уходу за пациентами — РТП, в котором содержится подробная и исчерпывающая информация и представлены рекомендации, основанные на клинической доказательственной практике, был учтен тот факт, что в некоторых районах мира программы, возможно, потребуют адаптации с целью снижения затрат, необходимого для того, чтобы сделать трансплантации практически осуществимыми.

Настоящее Практическое клиническое руководство основано на наиболее качественных данных, доступных по состоянию на март 2009 г. Руководство создано для предоставления информации и оказания помощи при принятии решений и не предназначено для определения стандартов оказания медицинской помощи, поэтому не следует толковать его таким образом и воспринимать как единственно возможный вариант ведения пациента.

На практике неизбежно будут возникать и иные варианты, когда врачи надлежащим образом принимают во внимание потребности конкретных пациентов, реально имеющиеся ресурсы и другие ограничения, связанные со спецификой данного учреждения или вида практики.

Каждый профессиональный медик, использующий настоящее Практическое клиническое руководство, несет самостоятельную ответственность за оценку целесообразности и адекватности их применения в каждой конкретной клинической ситуации.

Методы

Организационные вопросы подготовки рекомендаций, основанных на доказательствах

Сопредседатели KDIGO назначили сопредседателей Рабочей группы, которые сформировали эту группу из специалистов, включающих, в том числе, экспертов в области детской и взрослой нефрологии, трансплантационной хирургии и терапии, врачей скорой помощи, кардиологов, инфекционистов, онкологов и эпидемиологов, а также специалиста по защите прав пациентов.

Для осуществления экспертизы по методологии разработки Практического руководства и проведения систематических обзоров доказательств в Центре по разработке и внедрению Практического руководства по заболеваниям почек при Медицинском центре Tufts (Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation at Tufts Medical Center, Бостон, США) была создана Группа по мониторингу доказательств (Evidence Review Team — ERT).

Подбор литературы

По каждому основному клиническому вопросу, который разрабатывался Рабочей группой, Группа по мониторингу доказательств координировала проведение систематических обзоров литературы.

Систематические обзоры литературы включали развитие точно обозначенных исследуемых вопросов, подбор литературы, выборку данных первичных исследований и существующих систематических обзоров, сведение результатов в таблицы, оценку качества индивидуальных исследований и оценку общего качества литературных источников, а также заключений по каждой теме.

После проведения обзора доказательств вместе с Группой по мониторингу доказательств Рабочая группа принимала на себя главную роль в написании рекомендаций и изложении обоснований, а также сохраняла финальную ответственность за содержание рекомендаций и сопровождающих их материалов.

Группа по мониторингу доказательств с помощью Кохрановской почечной группы (Сидней, Австралия) выполняла подбор литературы в MEDLINE, Кохрановском центральном регистре контролируемых исследований и Кохрановской базе данных по систематическим обзорам, проведенным в период с января 1985 г. по февраль 2008 г. В дальнейшем были добавлены исследования, выполненные Рабочей группой, по состоянию до ноября 2008 г.

Электронный поиск использовался для максимизации чувствительности к исследованиям по РТП

с особыми условиями либо особыми видами медицинского вмешательства, которые представляли интерес для данной работы.

Приемлемость и пригодность исследования определяли на группах пациентов, видах медицинского вмешательства, сравнениях, исходах лечения, а дизайн исследования выбирали в соответствии с каждым клиническим вопросом.

По большинству тем поиск фокусировался на рандомизированных контролируемых исследованиях с числом участников ≥ 100 и периодом проведения мониторинга в течение 6 мес либо на мультивариантном анализе больших когортных исследований. Исключения были сделаны по темам с небольшой доказательственной базой или по детским исследованиям.

Неопубликованные и не отрецензированные коллегами статьи также были исключены. Кроме того, были приняты во внимание систематические обзоры, в которых использовались аналогичные критерии выборки. По темам, где такое присутствовало, поиск *de novo* исследований был ограничен датами публикации, которые приходились на окончание подбора в рамках систематических обзоров.

Баланс пользы и вреда

При определении баланса между пользой и вредом от медицинского вмешательства относительно конкретного пациента выводы были разделены на следующие группы:

- чистая польза — медицинское вмешательство однозначно приносит больше пользы, чем вреда;
- компромисс — медицинское вмешательство приводит к серьезному компромиссу между пользой и вредом;
- неоднозначный результат — невозможно точно установить, что больше приносит медицинское вмешательство — пользы или вреда;
- отсутствие чистой пользы — медицинское вмешательство однозначно приносит больше вреда, чем пользы.

Резюме по данным и оценке качества исследований

По каждому включенному исследованию были заполнены подробные формы с выборкой данных. По каждому вопросу исследования с достаточным числом данных были сделаны резюмирующие таблицы, которые содержат краткое описание результата лечения, базовые характеристики группы популяции, виды вмешательств, результаты и качество методологии. Эти таблицы доступны по ссылке <http://www.kdigo.org>

Каждому исследованию был присвоен рейтинг по качеству с использованием стандартизированной системы, применявшейся для предшествующих Практических рекомендаций KDIGO, что соответствует Рекомендациям по применению подходов для эффективного проведения сравнительных обзоров, из-

данным Агентством США по исследованиям в сфере здравоохранения и обеспечения качества (US Agency for Healthcare Research and Quality) [5–7].

Таким образом, характеристики дизайна исследований, отчетности по исследованиям и другие аспекты были использованы для оценки вероятности возникновения предвзятости суждений — от низкой (А, хорошее качество) до высокой (С, плохое качество).

Использование подхода GRADE для оценки содержания доказательств

Структурированный подход, основанный на методе GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation — метод присвоения рейтинга по результатам расчета, разработки и оценки уровней степени убедительности рекомендаций), применяется для присвоения исследованию рейтинга согласно качеству общей доказательственной базы и степени убедительности рекомендаций [8–10].

Качество содержания доказательств отражает уверенность в том, что оценка эффекта от вмешательства достаточна для поддержания соответствующих рекомендаций [10].

Степень убедительности рекомендаций отражает уверенность в том, что следование данной рекомендации принесет больше пользы, чем вреда.

Следовательно, каждый клинический исход был ранжирован Рабочей группой по степени своей клинической значимости.

Качество общего содержания доказательств в последующем было определено на основании качества рейтингов по всем интересующим специалистов исходам с учетом четко сформулированных и подробных суждений о соответствующей значимости каждого исхода.

Существует 4 финальных категории качества общих доказательств, ранжированных в группы от А до D (см. табл. 2) [8].

Чистая польза для здоровья определялась на основе ожидаемого баланса пользы и вреда по всем клинически важным исходам.

Оценку чистой медицинской пользы в дальнейшем подвергали рецензированию членами Рабочей группы и группы мониторинга доказательств.

Степень убедительности рекомендаций ранжирована по УД — 1, 2 и уровень не дифференцирован/без уровня (см. табл. 1).

Рекомендации содержат советы что-то делать или не делать.

Степень убедительности рекомендаций определяется не только качеством доказательств, но и другими, часто комплексными соображениями по поводу масштаба чистого положительного медицинского эффекта, ценностей и преимуществ, а также в отношении стоимости медицинских вмешательств.

KDIGO также содержит не получившие рейтинга материалы к рекомендациям, которые отвечают каким-либо из следующих критериев:

- содержат руководящие принципы на основе общего здравого смысла;
- содержат напоминания об общеизвестных данных;
- не являются достаточно специфическими, чтобы служить твердым доказательством по конкретному вопросу и, таким образом, не основаны на систематических обзорах базы доказательств.

Общие примеры включают в себя рекомендации по частоте проведения тестов, консультированию с различными специалистами и рутинной практике оказания медицинской помощи.

Ограничения методов

Несмотря на то что поиск литературы был достаточно полным и комплексным, он не был абсолютно исчерпывающим. Просматривались только базы данных MEDLINE и библиотеки Кохрановского общества. Тем не менее важные исследования, пропущенные при электронном поиске литературы, о которых известно специалистам-экспертам в соответствующей сфере, также были добавлены к выбранным статьям и попали в рамки обзора Рабочей группы.

Не все темы и подтемы, освещенные в данном Практическом руководстве, могут быть подвергнуты тщательному и систематическому обзору. Были приняты решения по сокращению количества тем для фокусирования обзоров на тех из них, существующая доказательная база по которым считалась способной оказать адекватную помощь при подготовке данного Руководства.

Несмотря на то что нерандомизированные исследования также подверглись обзору, большая часть ресурса Группы по мониторингу доказательств и Рабочей группы была выделена на обзор рандомизированных исследований, поскольку считалось, что они вероятнее всего предоставят необходимые данные в поддержку рекомендаций I уровня с высоким или очень высоким качеством доказательств (группы A или B).

Раскрытие информации

Организация KDIGO делает все возможное для избегания каких-либо фактических или разумно предполагаемых конфликтов интересов, которые могут возникнуть в результате взаимоотношений, складывающихся за пределами организации KDIGO, или касаться личного, профессионального либо делового интереса членов Рабочей группы.

Все члены Рабочей группы обязаны заполнить, подписать и представить информацию для раскрытия, а также аттестационные формы, отражающие все такие отношения, которые могут считаться предполагаемым или фактическим конфликтом интересов. Этот документ ежегодно обновляется и соответствующим образом корректируется.

Вся представленная информация публикуется в полном объеме в конце этого документа в разделе биографических данных членов Рабочей группы и ин-

формации для раскрытия. Вся представленная информация собирается и хранится в NKF, который является управляющим агентом по отношению к KDIGO.

B.L. Kasiske, MD (со-председатель Рабочей группы) — занимал должность консультанта в компаниях Astellas, LithoLink, Novartis и Wyeth и получал финансовую поддержку от компаний Bristol-Myers Squibb, Genzyme, Merck-Schering Plough.

M.G. Zeier, MD, FASN (со-председатель Рабочей группы) — получал финансовую поддержку от компаний Astellas, Novartis и Parexel.

J.R. Chapman, MD, FRACP, FRCP — занимал должность консультанта в компаниях Astellas, Hoffmann-LaRoche, Novartis и Wyeth и получал финансовую поддержку от компаний Bristol-Myers Squibb, Novartis и Wyeth.

H. Ekberg, MD, PhD — занимал должность консультанта в компаниях Astellas, Bristol-Myers Squibb, Hoffmann-LaRoche, Life Cycle Pharma, Novartis и Wyeth и также выступал докладчиком для Astellas и Hoffmann-LaRoche.

M.A. Josephson, MD — занимала должность консультанта в компаниях Digitas Health, MKSAP and Wyeth, и также выступала докладчиком для компании Hoffmann-LaRoche и получала финансовую поддержку от компаний Amgen, Astellas и Wyeth.

B.A. Kiberd, MD — выступал докладчиком для компании Hoffmann-LaRoche.

H.A. Kreis, MD — занимал должность консультанта в компании Novimmune.

J.M. Newmann, PhD, MPH — занимал должность консультанта в компаниях Arbor Research Collaborative и Renaissance Health Care.

F.G. Vincenti, MD — получал финансовую поддержку от компаний Astellas, Bristol-Myers Squibb, Genentech, Hoffmann-LaRoche, Novartis и Wyeth.

Следующие участники заявили об отсутствии у них каких-либо финансовых интересов и взаимоотношений:

S. Abariga, MD, MS; E.M. Balk, MD MPH; M. Cheung, MA; J. Craig, MBChB, MM (Clin Epi), DCH, FRACP, PhD; A. Earley, BS; C.A. Garrey, RN, BA, CCTC; M.D. Green, MD, MPH; V. Jha, MD, FRCP; R.A. McDonald, MD; G.T. Obrador, MD, MPH; G. Raman, MD; M. Wagner, MD, MS.

Благодарность

Организация KDIGO выражает свою благодарность спонсорам, которые дают возможность реализовать наши инициативы:

Abbott, Amgen, Belo Foundation, Coca-Cola Company, Dole Food Company, Genzyme, Hoffmann-LaRoche, JC Penney, NATCO — the Organization for Transplant Professionals (Профессиональная организация трансплантологов), National Kidney Foundation — Board of Directors (Совет директо-

пов), Novartis, Robert and Jane Cizik Foundation, Shire, Transwestern Commercial review BL Kasiske et al.: KDIGO guideline for kidney transplant recipients Services, Wyeth.

Организация KDIGO поддерживается консорциумом спонсоров, и для разработки конкретных рекомендаций никакие иные формы финансирования не принимаются.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Kasiske B.L., Vazquez M.A., Harmon W.E. et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1–86.
2. European Best Practice Guidelines Expert Group on Renal Transplantation. Section IV: long-term management of the transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 4):1–67.
3. Eckardt K.U., Kasiske B. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Nat Rev Nephrol* (in revision).
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):1–157.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of Hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73(Suppl 109):1–99.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD–MBD). *Kidney Int* 2009;76(Suppl 113):1–130.
7. Agency for Healthcare Research and Quality. Methods Reference Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews, version 1.0. Agency for Healthcare Research and Quality, US Department of Health and Human Services: Rockville, MD, 2007.
8. Atkins D., Best D., Briss P.A. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490–4.
9. Uhlig K., Macleod A., Craig J. et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;70:2058–65.
10. Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R. et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049–51.