

Практическое клиническое руководство KDIGO

по ведению пациентов после трансплантации почки

Перевод с английского **Е.В. Петрушина**, научные редакторы **М.М. Каабак, А.В. Пинчук**

**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**

¹ Hennepin County Medical Center, Department of Medicine, Minneapolis, Minnesota, USA;

² University Hospital of Heidelberg, Department of Medicine, Heidelberg, Germany;

³ Westmead Hospital, Department of Renal Medicine, Westmead, Australia;

⁴ The Children's Hospital at Westmead, Department of Nephrology, Westmead, Australia;

⁵ Lund University, Malmo, Department of Nephrology and Transplantation, Sweden;

⁶ University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA;

⁷ Children's Hospital of Pittsburgh, Division of Infectious Diseases, Pittsburgh, Pennsylvania, USA;

⁸ Postgraduate Medical Institute, Chandigarh, India;

⁹ University of Chicago, Department of Medicine, Section of Nephrology, Chicago, Illinois, USA;

¹⁰ Dalhousie University, Department of Medicine, Halifax, Canada;

¹¹ Universite Paris Descartes & Hospital Necker, Service de Transplantation, Paris, France;

¹² University of Washington, Seattle Children's Hospital, Division of Nephrology, Seattle, Washington, USA;

¹³ Health Policy Research & Analysis, Reston, Virginia, USA;

¹⁴ Universidad Panamericana School of Medicine, Mexico City, Mexico;

¹⁵ University of California at San Francisco, Department of Medicine,
Division of Nephrology, San Francisco, California, USA;

¹⁶ National Kidney Foundation, New York, New York, USA;

¹⁷ Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation,
Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts, USA

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). Содержит рекомендации по иммуносупрессии, мониторингу состояния трансплантата, профилактике и лечению инфекций, сердечно-сосудистых заболеваний, новообразований и других осложнений, которые являются наиболее распространенными 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.

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

ГЛАВА 13. ВИРУСНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ*

13.1. Полиомавирус (ВКV)

13.1.1. Мы предлагаем проводить скрининг всех реципиентов на наличие ДНК ВКV количественным методом (2С), по крайней мере:

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

13.1.2. Мы рекомендуем сокращать прием иммуносупрессивных медикаментов, если количество ДНК ВКV в плазме неизменно превышает 10 000 копий/мл (10^7 копий/л) (2D).

Вводная информация

Вирус ВКV относится к семейству полиомавирусов.

ВКV может вызывать нефропатию, которая диагностируется при биопсии трансплантата.

Сокращение иммуносупрессии определяется как снижение количества и интенсивности приема иммуноподавляющих средств.

Тесты, основанные на определении нуклеиновых кислот (НАТ), – это один или несколько молекулярных методов, применяемых для выявления наличия ДНК или РНК (например, полимеразная цепная реакция).

Обоснование

· Использование НАТ для обнаружения ВКV в плазме – чувствительный метод для выявления ВКV-инфекции и реципиентов, имеющих повышенный риск развития ВКV-нефропатии.

· Раннее обнаружение инфицирования полиомавирусом может позволить принять меры, предотвращающие развитие ВКV-нефропатии.

· Когда НАТ-методы недоступны, микроскопическое исследование мочи на наличие клеток почечного эпителия является приемлемым (хотя и не специфичным) альтернативным скрининговым методом определения ВКV-болезни и риска ВКV-нефропатии.

· У 50% пациентов с ВКV-носительством нефропатия развивается в течение 3 месяцев после трансплантации почек.

· 95% ВКV-нефропатий выявляют в первые 2 года после трансплантации.

· Уровень ВКV плазмы НАТ свыше 10 000 копий/мл (10^7 копий/л) является существенным фактором риска для развития ВКV-нефропатии.

· Снижение интенсивности иммуносупрессии может привести к снижению ВКV-нагрузки и уменьшению риска развития ВКV-нефропатии.

· Гистологические доказательства ВКV-нефропатии могут быть выявлены и в отсутствие повышенного уровня сывороточного креатинина.

· Снижение интенсивности иммуносупрессии является наилучшим лечением ВКV-нефропатии.

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

Негативный результат НАТ ВКV в моче обладает почти 100% отрицательным прогностическим значением.

Тестирование мочи позволяет избежать выполнения тестирования крови на ВКV у пациентов с негативными результатами исследований мочи.

Исходя из этого, некоторые эксперты рекомендуют делать скрининг мочи как окончательный тест при наблюдении на предмет ВКV.

Однако наличие позитивных результатов НАТ по ВКV в моче в отсутствие увеличенной ВКV-нагрузки в плазме не связано с повышенным риском развития ВКV-болезни.

Таким образом, использование скрининга мочи требует выполнения НАТ по крови у тех пациентов, у которых уровень вирусии превышает установленные пороговые значения.

Для этого требуется возврат пациентов в клинику для проведения дополнительных тестов.

Таким образом, предполагается, что НАТ должен быть проведен по плазме реципиентов, а не по анализу мочи.

Если НАТ-методы недоступны, микроскопическое исследование мочи на наличие клеток почечного эпителия является приемлемым (хотя и неспецифичным) альтернативным скрининговым методом выявления ВКV-болезни и риска ВКV-нефропатии.

Негативный результат скрининга исключает ВКV-нефропатию в большинстве случаев (высо-

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

кая прогностическая ценность отрицательного результата).

Однако позитивные результаты скрининг-теста имеют очень низкую прогностическую ценность относительно возможности развития ВКВ-нефропатии.

У многих пациентов с наличием клеток почечного эпителия в моче ВКВ-нефропатия в дальнейшем не развивается.

Может быть нецелесообразным изменение терапии таким пациентам только на основе присутствия клеток почечного эпителия в моче.

Последние данные свидетельствуют о том, что ВКВ-нефропатию можно предотвратить, если снизить интенсивность иммуносупрессии у пациентов с ВКВ, обнаруженным посредством высокой вирусной нагрузки в плазме (определяется NAT).

Сроки проведения NAT ВКВ

Присутствие ВКВ можно выявить или до наступления клинических симптомов в то время, когда присутствует только субклиническая инфекция, или совместно с клинически очевидной ВКВ-нефропатией.

Современные доказательства свидетельствуют о том, что присутствие ВК-виремии предшествует развитию ВКВ-нефропатии примерно за 8 недель.

Приблизительно у 50% пациентов с ВК-виремией это состояние возникает в течение 3 месяцев после трансплантации почек.

ВКВ-нефропатия в большинстве случаев развивается в первые 2 года после трансплантации и лишь у 5% – в период от 2 до 5 лет после операции.

Соответственно, сроки и периодичность проведения исследований в рекомендованных алгоритмах скрининга должны отражать эти данные для соблюдения баланса затрат на скрининг с потенциальной возможностью предотвращения ВКВ-нефропатии.

Предлагаемый алгоритм скрининга наиболее интенсивен в ближайшее время после трансплантации почек со снижением частоты тестов для пациентов по мере отдаления от момента трансплантации.

Хотя мы не рекомендуем делать скрининг позже первого года после трансплантации, Конференция международного консенсуса предлагает продолжать ежегодный скрининг для

пациентов в период от 2 до 5 лет после трансплантации почки.

Центры с более высокой частотой выявления ВКВ могут использовать этот подход.

Также следует проводить тесты на наличие ВКВ у пациентов с необъяснимым ростом уровня сывороточного креатинина, так как это может быть обусловлено ВКВ-нефропатией.

Наконец, следует рассматривать необходимость скрининга для пациентов, получавших усиленную иммуносупрессию, поскольку они больше подвержены риску развития ВКВ-нефропатии.

Рост ВКВ-нагрузки

Повышенный риск ВКВ-нефропатии связан с увеличением ВКВ-нагрузки в плазме.

Хотя NAT-анализ плазмы по ВКВ не имеет достаточной стандартизации, пороговый уровень ВКВ в плазме более 10 000 копий/мл (10⁷ копий/л) на 93% связан со специфическим присутствием ВКВ-нефропатии.

При отсутствии клиники заболевания реципиенты с уровнем ВКВ сверх этого порога считаются подверженными риску развития ВКВ-нефропатии.

Гистологические доказательства ранней ВКВ-нефропатии могут присутствовать до повышения уровня сывороточного креатинина.

По-видимому, риск ВКВ-нефропатии соотносится с интенсивностью снижения иммунитета, и сокращение интенсивности иммуносупрессии может привести к уменьшению ВКВ-нагрузки и сопутствующему снижению риска развития ВКВ-нефропатии.

Имеются данные рандомизированного контролируемого исследования (RCT) о том, что отмена антимагнетиков приводит к излечению виремии без развития ВКВ-нефропатии.

Хотя некоторые специалисты будут использовать противовирусную терапию (включая цидофовир, лефлуноמיד и/или ципрофлоксацин) для лечения, до настоящего времени нет окончательных данных, подтверждающих эффективность этих агентов для лечения или профилактики ВКВ-нефропатии.

Некоторые центры могут выбрать иные стратегии лечения для пациентов с повышенными ВКВ-нагрузками в отсутствие каких-либо гистологических изменений по сравнению с больными, у которых имеется ВКВ-нефропатия без повышения уровня сывороточного креатинина.

Международная группа консенсуса для таких пациентов рекомендует проведение биопсии почек.

При выполнении биопсии почек следует осуществлять исследование биоптата на наличие ВКВ посредством перекрестно-реагирующих антител к вирусу приматов 40.

Однако другие эксперты не рекомендуют проводить биопсию почек для бессимптомных пациентов с повышенным уровнем ВКВ-нагрузки.

Лечение ВКВ-нефропатии, доказанной биопсией

Результаты лечения ВКВ-нефропатии остаются неудовлетворительными.

Хотя существуют некоторые центры, которые используют противовирусную терапию (включая цидофовир, лефлуномид и/или ципрофлоксацин) для лечения нефропатии, в настоящее время нет убедительных данных, подтверждающих эффективность этих агентов.

Однако сокращение интенсивности иммуносупрессии, как представляется, имеет определенное влияние на ВКВ-нефропатию, хотя есть данные об утратах трансплантата, обусловленных ВКВ-нефропатией, даже в тех случаях, когда было применено сокращение интенсивности иммуносупрессии (табл. 1).

Обычной практикой снижения объема иммуносупрессии являются исключение антимагнетоболитов (азатиоприн или мофетила микофенолат – ММФ и сокращение дозировки ингибиторов кальциневрина – СНИ) на 50%.

Был предложен алгоритм лечения ВКВ-нефропатии путем изменения базовых доз препаратов для иммуносупрессии.

Конверсия с микофенолатов на лефлуномид (иммуноподавляющий агент с противовирусной

активностью) отчасти снижает ВКВ-нагрузку в крови и улучшает гистологическую картину, хотя убедительных доказательств эффективности этого или других противовирусных агентов не хватает.

Научно-исследовательские рекомендации

Дополнительные исследования необходимы для определения:

- наиболее экономически эффективных стратегий скрининга на ВКВ среди различных групп населения;
- эффективности изменения схем иммуносупрессивной и противовирусной терапии для профилактики и лечения ВКВ-нефропатии.

13.2. Цитомегаловирус

13.2.1. Профилактика цитомегаловируса (ЦМВ):

Мы рекомендуем (за исключением тех случаев, когда и донор, и реципиент имеют негативную ЦМВ-серологию) назначать химиопрофилактику ЦМВ-инфекции пероральным приемом ганцикловира или валганцикловира в течение не менее 3 месяцев после трансплантации (1В) и в течение 6 недель после лечения анти-Т-клеточными антителами (1С).

13.2.2. Для пациентов с ЦМВ-болезнью мы предлагаем проводить еженедельный мониторинг на ЦМВ тестами NAT или на pp65-антигемиию (2D).

13.2.3. Лечение ЦМВ:

13.2.3.1. Мы рекомендуем всем пациентам с выраженными проявлениями ЦМВ-заболеваний (включая большинство больных с тканевой

Таблица 1. Лечение ВКВ-нефропатии путем модификации поддерживающей иммуносупрессии

Конверсия	Уменьшить	Исключить
Такролимус → CsA (при уровне 100–150 ng/mL) (B-III)	Такролимус (при уровне < 6 ng/mL) (B-III)	Такролимус или ММФ (продолжать или изменить на 2-компонентную терапию):
ММФ → азатиоприн (дозировка < 100 мг/сут) (B-III)	ММФ (дозировка < 1 г/сут) (B-III)	CsA/преднизон (B-III)
Такролимус → сиролимус (при уровне < 6 ng/mL) (C-III)	CsA (при уровне 100–150 ng/mL) (B-III)	Такролимус/преднизон (B-III)
ММФ → сиролимус (при уровне < 6 ng/mL) (C-III)	–	Сиролимус/преднизон (C-III)
ММФ → лефлуномид (C-III)	–	ММФ/преднизон (C-III)

Примечания: ВКВ – полиомавирус; CsA – циклоспорин А; ММФ – мофетила микофенолат.

инвазией) получать лечение ганцикловиром внутривенно (1D).

13.2.3.2. Для взрослых реципиентов, если ЦМВ-заболевание не является серьезным (например, эпизоды, связанные с мягкой клинической симптоматикой), мы предлагаем лечение либо ганцикловиром внутривенно, либо валганцикловиром перорально (1D).

13.2.3.3. Мы рекомендуем все ЦМВ-заболевания у детей лечить ганцикловиром внутривенно (1D).

13.2.3.4. Мы предлагаем продолжать терапию до тех пор, пока ЦМВ больше не будет обнаруживаться путем плазменного NAT или тестом на pp65-антигеномию (2D).

13.2.4. Мы рекомендуем сокращать интенсивность иммуносупрессивной терапии при ЦМВ-болезнях, которые или несут угрозу жизни, или сохраняются в условиях лечения, до тех пор, пока ЦМВ-болезнь не излечена (2D).

13.2.4.1. Мы предлагаем внимательно следить за функцией трансплантата во время ЦМВ-болезни (2D).

Вводная информация

ЦМВ-заболевания определяются присутствием клинических признаков и симптомов, обусловленных ЦМВ-инфекцией и присутствием ЦМВ в плазме при NAT-тестировании или тесте на pp65-антигеномию.

ЦМВ-болезнь может проявляться как неспецифический фебрильный синдром (например, лихорадка, лейкопения и атипичный лимфоцитоз) или тканеинвазивные инфекции (например, гепатит, пневмония и энтерит).

Тканеинвазивные ЦМВ-заболевания определяются как ЦМВ-болезнь и ЦМВ, обнаруженный в тканях при гистологии, NAT или посеве.

Серологически отрицательный ЦМВ обусловлен отсутствием иммуноглобулинов G (IgG) ЦМВ и иммуноглобулинов M ЦМВ.

Интерпретация ЦМВ-серологии может быть затруднена в связи с наличием пассивных антител, которые могли быть получены при переливании крови или 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.

- Имеются некоторые 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 максимальным риском развития тяжелой ЦМВ-болезни для D+/R-.

- Количество случаев заболевания ЦМВ при D-/R- не превышает 5%.

- Химиопрофилактика ганцикловиром или валганцикловиром в течение не менее 3 месяцев после трансплантации снижает частоту развития ЦМВ-инфекции и болезни у пациентов с высоким риском.

- Химиопрофилактика связана с улучшением показателей выживания трансплантата по сравнению с упреждающей антивирусной терапией, начатой в ответ на увеличение ЦМВ-нагрузки.

- Использование анти-T-клеточных антител является фактором риска по заболеванию ЦМВ.

- Химиопрофилактика ганцикловиром для пациентов, получающих анти-T-клеточные антитела, обеспечивает защиту от развития ЦМВ-болезни.

Обнаружение ЦМВ-нагрузки по окончании антивирусной терапии связано с повышенным риском рецидива заболевания.

- ЦМВ-инфекция коррелирует с острым отторжением.

Предотвращение ЦМВ

ЦМВ является частым и важным фактором развития клинических заболеваний у реципиентов.

В отсутствие противовирусной профилактики признаки ЦМВ-болезни обнаруживаются примерно у 8% реципиентов, в 10–60% – у пожилых реципиентов.

Помимо непосредственно связанной заболеваемости, ЦМВ также может давать иммуномодуляторный эффект, а активная ЦМВ-болезнь коррелирует с частотой инфекционных осложнений, острого отторжения и нефротоксичности ингибиторов кальциневрина.

Соответственно, стратегии, которые могут предотвращать развитие ЦМВ-инфекции и болезни, должны привести к улучшению результатов после трансплантации почек.

Исследования показали, что случаи ЦМВ-заболеваний могут быть сокращены посредством применения профилактики и упреждающей терапии у реципиентов паренхиматозных органов.

В исследованиях, выполненных после пересадки почки, получены доказательства низкого качества (главным образом по причине разрозненных данных) того, что профилактика приводит к снижению частоты развития эпизодов острого отторжения и ЦМВ-инфекций при отсутствии явных доказательств увеличения побочных эффектов терапии.

Однако из больших систематических обзоров имеются убедительные доказательства того, что ЦМВ-профилактика у реципиентов паренхиматозных органов значительно снижает всевозможные причины смертности, смертность от ЦМВ-болезни, частоту ее развития, но не острое отторжение или потерю трансплантата.

В большинстве этих исследований большей части пациентов была выполнена трансплантация почки.

Таким образом, Рабочая Группа заключила, что в целом существуют среднего качества подтверждающие доказательства в поддержку этой рекомендации.

Обсервационные данные свидетельствуют о том, что реципиенты с D+/R- подвержены наибольшему риску развития острого ЦМВ-заболевания по сравнению с другими.

Исследования в этой группе повышенного риска показывают, что проведение противовирусной химиопрофилактики уменьшает число случаев заболевания ЦМВ примерно на 60%.

Использование химиопрофилактики также показывает, что снижается уровень смертности, связанной с ЦМВ, смертности по всем возможным причинам, а также клинически важных заболеваний из-за оппортунистических инфекций.

Химиопрофилактика также показала эффективность при умеренном риске заболеваемости ЦМВ (например, ЦМВ D+/R+ или D-/R+).

В отличие от противовирусной химиопрофилактики очень ограничено количество проведенных исследований, оценивших эффективность мониторинга вирусной нагрузки при упреждающей терапии у больных с высоким риском заболевания.

Хотя результаты этих исследований обнадеживают, они лишь продемонстрировали уменьшение заболеваемости ЦМВ, и эта стратегия не показала снижения смертности, связанной с ЦМВ.

В настоящее время не рекомендуется использовать мониторинг вирусной нагрузки в качестве сигнала для начала упреждающей терапии у реципиентов с повышенным риском заболевания.

Основой для этого являются как отсутствие данных по реципиентам с ЦМВ D+/R- и трудности в соблюдении режима регулярного лабораторного мониторинга ЦМВ как необходимого условия упреждающей терапии (важное потенциальное ограничение этого подхода), так и относительная безопасность и эффективность универсальной химиопрофилактики у реципиентов с повышенным риском.

Использование ЦМВ-мониторинга для принятия решений по упреждающей противовирусной терапии ганцикловиром у пациентов с умеренным риском показало свою эффективность и имеет ряд потенциальных преимуществ по сравнению с использованием универсальной химиопрофилактики.

Прежде всего, это ограничение воздействия антивирусных агентов только для реципиентов с доказательствами субклинической ЦМВ-инфекции.

Исходя из этого, существует консенсус по ограничению использования этого подхода у пациентов с умеренным (но не высоким) риском ЦМВ-заболеваемости.

Недавно опубликованные данные сравнения профилактики путем перорального приема ганцикловира с ЦМВ-мониторингом и упреждающей терапии ганцикловиром продемонстрировали преимущества в долгосрочном выживании трансплантата у этих больных, которые были рандомизированы по химиопрофилактике ганцикловиром.

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, новые данные могут предоставить доказательства того, что все реципиенты с риском развития ЦМВ должны получать химиопрофилактику, а не упреждающую терапию.

Некоторые эксперты рекомендуют использовать мониторинг вирусной нагрузки для упре-

ждающей антивирусной терапии при умеренном риске развития ЦМВ-болезни.

Ряд обсервационных исследований показывает, что число случаев заболевания ЦМВ очень низкое (менее 5%) у ЦМВ-серонегативных реципиентов от ЦМВ-серонегативных доноров (D-/R-).

Хотя в этой группе населения низкого риска нет исследований, позволяющих оценить эффективность по соотношению затраты/эффективность лечения, очень низкая заболеваемость ЦМВ делает весьма маловероятной ситуацию, когда преимущества упреждающей стратегии смогут перевесить недостатки.

Последние включают в себя как побочные эффекты терапии, так и ее стоимость.

Существуют веские доказательства, связывающие лечение отторжения с использованием антител с повышенным риском ЦМВ-инфекции и болезни.

Применение этих агентов приводит к активации ЦМВ из латентного состояния и активизации инфекции.

Химиофилактика

Был подвергнут оценке целый ряд потенциальных антивирусных агентов.

Доказано, что каждый из препаратов – ганцикловир, валганцикловир, ацикловир и валакцикловир – является эффективным средством предотвращения ЦМВ-инфекции и ЦМВ-болезни.

Вместе с тем индивидуальные сравнения препаратов продемонстрировали, что ганцикловир является более эффективным, чем ацикловир, в предотвращении ЦМВ-инфекции и болезни.

Перорально принимаемый валганцикловир был так же эффективен, как и внутривенно вводимый ганцикловир в предупреждении ЦМВ-инфекции и болезни.

Пероральный прием и внутривенное введение ганцикловира дали сходные результаты.

Ацикловир и валакцикловир должны быть использованы в ситуациях, где невозможно применять ганцикловир/валганцикловир.

В последних исследованиях оценена эффективность перорально принимаемых антивирусных препаратов для профилактики ЦМВ-болезни в течение 3 месяцев после трансплантации.

Эти мета-анализы не выявили различий в эффективности лечения пациентов, получающих терапию в течение менее или более 6 недель.

Результат более длительного лечения – это растущая вероятность обнаружения более поздней ЦМВ-болезни.

В настоящее время проводится исследование для оценки эффекта между лечением в течение 3 и 6 месяцев

Три исследования оценивали эффективность и профилактику ЦМВ-болезни после лечения острого отторжения.

Два исследования, оценившие лечение ганцикловиром после терапии антилимфоцитарными антителами, продемонстрировали снижение ЦМВ-заболеваемости.

В третьем исследовании оценено использование внутривенного введения иммуноглобулинов с последующим профилактическим лечением ацикловиром больных, получающих ОКТЗ.

Это последнее исследование не продемонстрировало защитного эффекта 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.

Следует избегать применения перорального приема ганцикловира для пациентов с высоким уровнем ЦМВ-виремии.

Не рекомендуется использовать ацикловир или фамцикловир ввиду отсутствия данных, подтверждающих эффективность этих агентов.

Также предлагается повторять ЦМВ-серологию у ЦМВ-серонегативных пациентов до пересадки, которым требуется терапия антителами для лечения отторжения, с целью принятия решения о текущем статусе риска таких больных.

Лечение ЦМВ

Присутствие ЦМВ в плазме, обнаруженное NAT или тестом на pp65 антигеномию, в конце лечения является главным показателем возможного рецидива ЦМВ-болезни.

Последние данные свидетельствуют о том, что использование валганцикловира перорально оказывается эффективным в лечении ЦМВ-болезни.

Хотя результаты этого исследования внушают оптимизм, определение той степени заболевания, которая является подходящей для пероральной терапии в амбулаторных условиях в сравнении с внутривенным введением ганцикловира (по крайней мере, в начале), остается неясным.

На данный момент большинство экспертов будут готовы к использованию пероральной терапии для лечения взрослых реципиентов с мягким течением ЦМВ-болезни.

Консенсус не достигнут и по вопросу, для каких пациентов с тканеинвазивными заболеваниями может быть приемлема пероральная терапия.

Очевидно, что следует госпитализировать и лечить внутривенным введением ганцикловира пациентов с более острой формой заболевания, в том числе с формами, опасными для жизни.

Стоит отметить, что аналогичные данные недоступны для реципиентов-детей, как и для детей – реципиентов других паренхиматозных органов.

Таким образом, использование перорального валганцикловира может быть подходящим для некоторых взрослых с мягкой или умеренной формой ЦМВ-болезни. Дети же для лечения ЦМВ-болезни должны получать ганцикловир внутривенно.

Также существует обеспокоенность по поводу перорального приема валганцикловира у пациентов с сомнениями относительно надлежащей абсорбции препарата.

Тестирование вирусной ЦМВ-нагрузки

Поскольку выявление клинических признаков и симптомов имеет решающее значение для лечения ЦМВ-болезни, то измерение ЦМВ-нагрузки обеспечивает дополнительную полезную информацию.

Мониторинг вирусной нагрузки оценивает вирусологический ответ, определяющий продолжительность терапии и возможную антивирусную резистентность.

Обнаружение ЦМВ-нагрузки в конце терапии указывает на повышенный риск рецидива заболевания.

Время, требующееся для элиминации ЦМВ, измеряемого NAT, может быть большим по сравнению с pp65-тестом и может коррелировать с повышенным риском рецидива ЦМВ-болезни.

Иммуносупрессия и контроль функции трансплантата во время ЦМВ-болезни

Снижение иммуносупрессии как составной части лечения ЦМВ-болезни несколько увеличивает риск развития отторжения.

Наличие ЦМВ-инфекции и болезни было связано с развитием отторжений независимо от сокращения интенсивности иммуносупрессии.

Соответственно, тщательный контроль функции трансплантата требуется во время лечения ЦМВ-заболевания для коррекции иммуносупрессивной терапии.

Научно-исследовательские рекомендации

Дополнительные исследования необходимы для определения:

- выгоды и ущерба от ЦМВ-химиопрофилактики в сравнении с упреждающей противовирусной терапией, основанной на мониторинге ЦМВ-нагрузки;
- оптимальной продолжительности химиопрофилактики.

13.3. Вирус Эпштейна-Барр и посттрансплантационная лимфопролиферативная болезнь

13.3.1. Мы рекомендуем проводить мониторинг реципиентов с высоким риском по EBV (EBV D+/R-) методами NAT (2C):

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

13.3.2. Мы предполагаем, что у EBV-серонегативных пациентов с растущей EBV-нагрузкой интенсивность иммуносупрессивной терапии должна быть снижена (2D).

13.3.3. Мы рекомендуем больным с EBV-заболеваниями, включая посттрансплантационную лимфопролиферативную болезнь (PTLD), сокращать или прекращать иммуносупрессивную терапию (1C).

Вводная информация

Вирусное заболевание Эпштейна-Барр (EBV) проявляется признаками и симптомами активной вирусной инфекции и увеличением EBV-нагрузки.

Вирусная EBV-нагрузка определяется как сумма вирусного генома, который обнаруживается в периферической крови методами NAT.

PTLD – это клинические синдромы, связанные с EBV и лимфопролиферацией, которые находятся в диапазоне от самоограниченного, поликлонного распространения до злокачественных новообразований, содержащих клоновые хромосомные аномалии.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала гистологическую классификацию для PTLD.

Обоснование

- Существует в 10–50 раз увеличенный риск заболеваемости EBV (включая PTLD) у EBV-серонегативных реципиентов по сравнению с EBV-серопозитивными.

- Измерение EBV-нагрузки является чувствительным, но не специфичным методом для болезней EBV и PTLD, особенно у ранее серонегативных реципиентов.

- EBV-вирусная нагрузка становится положительной до развития болезни EBV.

- Раннее выявление первичной инфекции и мониторинг вирусной нагрузки позволяют проводить лечебные мероприятия по предотвращению прогрессирования EBV-болезни.

- Снижение иммуносупрессии может предотвратить EBV-заболевание и PTLD.

- Снижение иммуносупрессии 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 увеличиваться 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 реципиентов.

EBV-негативные реципиенты с органом от EBV-позитивных доноров подвержены повышенному риску развития PTLD.

Впервые обнаруженная или увеличивающаяся EBV-нагрузка часто предшествует EBV-болезни и PTLD.

Выявление серонегативных пациентов с ростом EBV-нагрузки дает возможность раннего вмешательства и потенциального предотвращения прогрессирования EBV-заболевания, включая PTLD.

Хотя это наиболее часто наблюдается у детей, нет никаких оснований полагать, что EBV-серонегативные взрослые, которые получают почку от EBV-серопозитивного реципиента, не подвержены также увеличенному риску развития EBV-болезни и, вероятно, могут получать пользу от мониторинга EBV-нагрузки.

Первичная инфекция у EBV-серонегативных реципиентов чаще всего возникает в первые 3–6 месяцев после пересадки органов.

Это, скорее всего, связано с тем, что источником инфекции EBV является или донорский орган, или продукты крови, полученные пациентом до пересадки или во время нее.

Последовательные измерения EBV-нагрузки у ранее серонегативных пациентов позволяют обнаруживать впервые проявившуюся инфекцию.

Сохраняющаяся EBV-нагрузка у вновь инфицированных пациентов выявляет реципиентов с быстрыми темпами роста вирусной нагрузки, которые, вероятно, будут иметь наибольший риск прогресса EBV-заболевания.

Так как наиболее вероятные источники заражения EBV это полученные лейкоциты от доноров трансплантата или продуктов крови (скорее всего полученные во время или вскоре после трансплантации), вероятность того, что они получат развитие первичной EBV-инфекции, 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 EBV-инфекции после этого периода времени уменьшается, но не исчезает совсем, рекомендуется продолжать наблюдение за EBV-нагрузкой, хотя и с большими интервалами времени.

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.

Высокие нагрузки EBV были обнаружены во время диагностики PTLD.

Поскольку нагрузка EBV становится положительной за 4–16 недель до начала развития и PTLD, рост EBV-нагрузки выявляет пациентов, у которых своевременное вмешательство способно предотвратить PTLD.

Потенциальная роль противовирусной терапии как упреждающего ответа на рост вирусной нагрузки является спорной.

Дети, перенесшие трансплантацию печени, имели снижение риска EBV и PTLD с ограниченной иммуносупрессией (такролимус) без дополнительного использования противовирусных препаратов.

В отличие от этого не хватает доказательств эффективности упреждающей противовирусной терапии (ацикловиrom или ганцикловиrom) в ответ на повышенную или растущую EBV-нагрузку без снижения интенсивности иммуносупрессии.

Диагностика EBV-болезни

EBV-заболевание может выразиться через разнообразные проявления, включая неспецифичную фебрильную болезнь, гастроэнтерит, гепатит и другие проявления, которые могут быть обусловлены ЦМВ или другими патогенными микроорганизмами.

Хотя проведение биопсии для обнаружения присутствия EBV-инфекции в пределах пораженных тканей является наиболее точным способом для подтверждения диагноза, гистологическое подтверждение может оказаться неприемлемым для пациентов с некоторыми неспецифичными клиническими синдромами, которые не могут локализоваться в конкретных тканях (например, фебрильные синдромы).

Поскольку EBV-нагрузка может быть обнаружена и повышена у подавляющего большинства реципиентов с EBV-заболеванием, включая PTLD, сочетание присутствия совместимых клинических синдромов, приобретенных совместно с высокой EBV-нагрузкой, представляет собой чувствительный и специфичный подход для диагностики заболевания.

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 они имели развитие промежуточных инфекций за счет альтернативных патогенных факторов, в то время как у них происходит бессимптомный рост EBV-нагрузки.

У таких пациентов тканевая диагностика может быть единственным методом, подтверждающим наличие или отсутствие EBV-болезни.

PTLD, ассоциированная с EBV

Термин PTLD описывает широкую категорию EBV-ассоциированных заболеваний, которые имеют разное гистологическое проявление (табл. 2).

Подход к лечению PTLD может варьировать в зависимости от классификации этих болезней.

Кроме того, есть данные о существовании EBV-негативных PTLD-поражений.

Эти поражения могут вести себя иначе, чем EBV-позитивные, в таком случае могут оказаться оправданными альтернативные варианты лечения.

Кроме того, поражения с характерным клиническим внешним видом при физическом осмотре или обработке изображений могут иметь место за счет действия альтернативных патогенов (например, легочные изменения объясняются действием грибковых патогенов).

В связи со всеми этими соображениями крайне важно, чтобы при подозрении на PTLD были проведены биопсия и гистопатологическая оценка специалистом, опытным в вопросах диагностики PTLD.

Обсервационные данные предполагают, что реципиенты с EBV-заболеванием имеют высокий риск развития PTLD.

Обсервационные данные также свидетельствуют о том, что смертность от EBV-ассоциированной PTLD составляет более 50%.

Присутствие иммуносупрессии служит основным фактором риска развития EBV-болезни, включая PTLD, у реципиентов почечного трансплантата.

В большинстве случаев нарастание клинической симптоматики является следствием неспособности вызвать адекватный EBV-специфический цитотоксический ответ Т-клеточного звена иммунитета вследствие иммуносупрессивной терапии.

Поэтому логично предположить, что снижение иммуносупрессии может привести к излечению EBV-болезни.

Не менее чем две трети пациентов, имеющих EBV-связанные PTLD, будут реагировать на сокращение интенсивности или исключение иммуносупрессивной терапии.

Это менее вероятно для больных 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 больные, у которых в отдаленной перспективе после пересадки биопсия дает доказательства лимфомы, отвечают на сокращение иммуносупрессии, то эта стратегия может считаться приемлемой даже для таких пациентов, хотя ожидаемая эффективность будет ниже.

EBV-заболевания и PTLD являются важными причинами развития осложнений и смертности после трансплантации почки.

Показатели по PTLD выше у детей и у пациентов, являвшихся EBV-серонегативными до пересадки, первично-инфицированные после трансплантации.

Хотя EBV-болезнь и PTLD могут быть более широко распространены среди 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 трансплантологов-терапевтов в командном подходе скорее обеспечит максимальный эффект лечения.

13.4. Вирус простого герпеса 1-го, 2-го типов, вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая

13.4.1. Мы рекомендуем реципиентам, имеющим развитие поверхностной инфекции HSV 1, 2 (1B), принимать соответствующие пероральные противовирусные агенты (например, ацикловир, валацикловир или фамцикловир) до излечения всех поражений (1D).

13.4.2. Мы предлагаем пациентам с системной инфекцией HSV 1, 2 получать лечение (1B)

ацикловиром внутривенно и с сокращением интенсивности иммуносупрессивной терапии (1D).

13.4.2.1. Мы рекомендуем применять ацикловир внутривенно до тех пор, пока больной не продемонстрирует клинического ответа (1B), далее переключиться на соответствующий пероральный противовирусный препарат (например, ацикловир, валацикловир или фамцикловир) для завершения общего курса лечения длительностью 14–21 сутки (2D).

13.4.3. Мы предлагаем профилактически использовать противовирусные препараты у пациентов, имеющих частые рецидивы инфекции HSV 1, 2 (2D).

13.4.4. Мы рекомендуем лечить первичное инфицирование вирусом ветряной оспы (ветрянкой) – VZV (1C) внутривенным или пероральным назначением ацикловира или валацикловира, а также временно уменьшать интенсивность иммуноподавляющей терапии (2D).

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

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

13.4.6. Мы предлагаем лечить диссеминированный или инвазивный опоясывающий лишай (1B) ацикловиром внутривенно и временно сокращать интенсивность иммуноподавляющей терапии (1C), по крайней мере, до тех пор, пока не исчезнут последние пузырьки (1D).

Таблица 2. Категории PTLD

1. Ранние поражения	Реактивная плазмоцитарная гиперплазия Подобно инфекционному мононуклеозу
2. PTLD-полиморфные	Поликлональные (редко) Моноклональные
3. PTLD-мономорфные (классификация согласно классификации лимфомы)	В-клеточные лимфомы Диффузная большая В-клеточная лимфома (иммунобластные, центробластные, анаплазированные) Беркитта/ Беркитт-подобные лимфомы Плазмноклеточная миелома Т-клеточные лимфомы Периферическая Т-клеточная лимфома, если не обозначена иначе Другие виды (гепатоспленические, гамма-дельта, Т/NK)
4. Другие виды (редкие)	Поражения, подобные заболеванию Ходжкина, связанные с метотрексатовой терапией, поражения плазмацитомоподобные, болезнь Бенс-Джонса

Примечание: PTLD – посттрансплантационная лимфопролиферативная болезнь; Т/NK – Т-cell/natural killer cell.

13.4.7. Для профилактики первичного инфицирования ветряной оспой у пациентов, подверженных ветрянке, после контактов с людьми с активной ветряночной инфекцией мы рекомендуем (1D):

- **иммуноглобулин против ветряной оспы (или иммуноглобулин внутривенно) в течение 96 часов после контакта (1D);**

- **если иммуноглобулины недоступны или прошло более 96 часов после контакта, то следует назначить 7-дневный курс ацикловира перорально через 7–10 суток после контакта с носителем ветряной оспы 2(D).**

Вводная информация

Поверхностный вирус простого герпеса 1-го, 2-го типов (HSV) определяется как болезнь, ограниченно проявляющаяся на коже или слизистой оболочке без признаков распространения во внутренних органах.

Системная HSV-инфекция – это болезнь, распространенная во внутренних органах.

Первичное инфицирование VZV и вирусом опоясывающего лишая – это признак инфекции у пациента, который является иммунологически наивным к VZV.

В целом первичная VZV представляет собой «ветрянку», чаще всего определяющуюся 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 лиц с ослабленным иммунитетом 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 зонами.

Распространенный, или инвазивный, опоясывающий лишай представляет собой специфические кожные проявления, развивающиеся в более чем трех зонах и (или) при наличии признаков вовлечения внутренних органов.

Определение клинически значимого воздействия на физическое лицо с активной формой VZV-инфекции 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, значительность воздействия ветряной оспы определяется личным человеческим контактом с носителем ветрянки, а значительность воздействия опоясывающего лишая – контактом с пораженным участком кожи.

Минимальная продолжительность контакта для передачи вируса воздушно-капельным путем неизвестна.

В целом большинство экспертов считают минимально необходимым временем диапазон, составляющий примерно 5–60 минут.

Обоснование

Поверхностные HSV-инфекции обычно самоограничены у пациентов с сильным иммунитетом, но иммуноподавляющая терапия увеличивает риск инфицирования инвазивным и диссеминированным HSV; лечение поверхностной HSV-инфекции ацикловиrom или валацикловиrom перорально является безопасным и эффективным.

Системные HSV-инфекции представляют собой потенциально опасные для жизни осложнения для иммунокомпрометированных пациентов.

Интенсивная терапия системной HSV-инфекции ацикловиrom внутривенно и снижение иммуноподавляющей терапии гарантированно предотвращают прогресс дальнейшего распространения HSV.

Первичная VZV-инфекция является потенциально опасной для жизни реципиента.

Внутривенный прием ацикловира безопасен и эффективен.

Опоясывающий лишай является потенциально опасным для жизни реципиента.

Пероральный прием ацикловира или валацикловира безопасен и эффективен.

Диссеминированный, или инвазивный, опоясывающий лишай является потенциально опасным для жизни реципиента.

Внутривенный прием ацикловира и временное уменьшение иммуноподавляющей терапии безопасны и эффективны.

Использование иммуноглобулинов против ветряной оспы или простых внутривенных иммуноглобулинов в первые 96 часов после воздействия

VZV предотвращает или изменяет формы ветряной оспы у подверженных лиц.

Пероральный прием ацикловира, начатый в течение 7–10 суток после воздействия ветряной оспы и продолженный в течение 7 дней, по-видимому, является разумной альтернативой иммуноглобулинам для предотвращения или изменения первичной формы инфицирования ветряной оспой у подверженных лиц.

Поверхностная HSV-инфекция

Серологические признаки HSV 1, 2 служат общераспространенным явлением у всего населения в целом.

Хотя возникает периодическая реактивация инфекций HSV 1, 2, эти эпизоды у иммунокомпетентных лиц, как правило, проходят самостоятельно.

Однако проявления инвазивного, или диссеминированного, HSV наблюдаются у получающих иммуноподавляющие медикаменты, и, действительно, заболеваемость инвазивным HSV у реципиентов выше, чем среди населения в целом.

Наибольшее количество случаев активации HSV отмечается в ранние сроки после трансплантации с наибольшей опасностью в течение первого месяца.

Если осложнение проявляется позже, то оно связано с меньшим риском распространения. Лечение поверхностной инфекции перорально ацикловиром, валацикловиром или фамцикловиром по-прежнему рекомендуется с учетом безопасности и эффективности этих лекарственных препаратов.

Для предотвращения распространения представляется разумным продолжать лечение до тех пор, пока не перестанут появляться новые пузырьки.

Системная/генерализованная HSV-инфекция

В отличие от поверхностной системная инфекция HSV вовлекает легкие, печень, центральную нервную систему или другие внутренние органы и представляет собой осложнение, потенциально опасное для жизни.

Поскольку системная HSV угрожает жизни, требуются госпитализация и лечение ацикловиром внутривенно.

Если возможно, прием иммуноподавляющих лекарств должен быть сокращен или отменен до тех пор, пока не вылечена инфекция.

Внутривенный прием ацикловира нужно продолжать до тех пор, пока не будут получены однозначные доказательства клинического улучшения, проявляющиеся в излечении лихорадки, гипоксии и признаков или симптомов гепатита.

После того как пациент достиг такого уровня улучшения, завершение терапии может осуществляться с помощью перорального приема ацикловира или валацикловира.

Первичное инфицирование ветряной оспой

Инфекция ветряной оспы может быть опасной для жизни реципиентов почечного трансплантата.

Хотя некоторые центры используют ацикловир перорально и амбулаторно, имеется мало свидетельств подтверждения безопасности и эффективности такого подхода.

Тщательный отбор пациентов с уверенностью в гарантированном клиническом мониторинге необходим, если ацикловир этим пациентам назначен перорально.

Неосложненные формы герпеса оспы

Хотя опоясывающий лишай может проявляться у иммунокомпетентных пациентов, присутствие иммуносупрессии связано с повышенным риском развития как простых, так и осложненных его форм.

Считается, что у больных только с кожным проявлением заболевания, но имеющих поражения более чем в трех зонах, есть и распространенный кожный опоясывающий лишай.

Аналогичным образом пациенты с заражением внутренних органов в дополнение к кожным болезням считаются имеющими распространенный опоясывающий лишай.

Неосложненная оспа является клиническим синдромом, который характеризуется везикулярными кожными поражениями с распространением в пределах одной или более зон иннервации чувствительных нервов.

Важное осложнение опоясывающего лишая у взрослого иммунокомпетентного населения – это потенциальное развитие постгерпетической невралгии.

Обследования среди здоровых взрослых показали, что использование ацикловира, валацикловира или фамцикловира обеспечивает более быстрое заживление, а также снижает заболеваемость острым невритом и постгерпетической невралгией.

У иммунокомпрометированных пациентов есть риск не только постгерпетической невралгии, но и серьезных местных инфекций.

Аналогичным образом иммуносупрессия повышает риск развития диссеминированного опоясывающего лишая и его распространения во внутренних органах.

Чем более серьезен уровень иммуносупрессии, тем выше риск распространения.

Соответственно, быстрое начало противовирусной терапии с дальнейшим постоянным мониторингом необходимы таким пациентам, даже при наличии у них лишь поверхностной кожной инфекции.

Распространенный, или инвазивный, опоясывающий лишай

Лечение ацикловиром внутривенно и временное уменьшение интенсивности иммуносупрессивной терапии являются эффективными.

Хотя специфические доказательства недоступны для определения, прием каких иммуноподавляющих агентов должен быть сокращен, представляется логичным, когда это возможно, уменьшать дозы ингибиторов кальциневрина, а также стероидов.

При отсутствии каких-либо признаков интеркуррентного отторжения необходимо приложить усилия для поддержания сниженного уровня иммуносупрессии в течение как минимум 3–5 суток и до тех пор, пока не проявятся доказательства клинического улучшения.

Профилактика первичного инфицирования опоясывающим лишаем

Использование иммуноглобулинов против ветряной оспы продемонстрировало возможность предотвращать или модифицировать формы ветряной оспы у иммуносупрессированных лиц, подвергшихся воздействию ветряной оспы.

Если иммуноглобулины против ветряной оспы недоступны или экспозиция составляет более 96 часов, некоторые эксперты рекомендуют провести профилактическое лечение 7-дневным курсом ацикловира перорально (80 мг/кг/сут, разделенных на четыре дозы, с максимальной величиной одной дозы, равной 800 мг) начиная с 7–10-х суток после воздействия ветряной оспы.

Не следует использовать вакцину ветряной оспы как профилактическую стратегию после воздействия инфекции.

13.5. Вирус гепатита С

13.5.1. Мы предлагаем реципиентов, инфицированных вирусом гепатита С, лечить только в том случае, когда преимущества лечения явно перевешивают риск отторжения трансплантата из-за терапии, базирующейся на интерферонах (например, фиброзный холестатический гепатит, угрожающий жизни васкулит) (2D).

13.5.2. Мы рекомендуем проводить монотерапию стандартным интерфероном у инфицированных вирусом гепатита С, у которых преимущества противовирусного лечения четко перевешивают риски (2D).

13.5.3. Мы предлагаем использовать все обычные текущие индукции и поддерживающую иммуносупрессивную терапию у больных, инфицированных вирусом гепатита С (2D).

13.5.4. Мы рекомендуем измерять аланин-аминотрансферазу (АЛТ) у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, ежемесячно в первые 6 месяцев и 1 раз каждые 3–6 месяцев после трансплантации.

Выполняйте УЗИ ежегодно для выявления цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (уровень не дифференцирован).

13.5.5. Проверяйте пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, по крайней мере, каждые 3–6 месяцев, на протеинурию (уровень не дифференцирован).

13.5.5.1. У пациентов, у которых впервые обнаружена протеинурия (либо соотношение показателей протеинурия/креатинин крови более 1, либо выявление 2 раза или более в суточной моче белка более 1 г), нужно выполнять биопсию аллотрансплантата с иммунофлюоресцентной и электронной микроскопией (уровень не дифференцирован).

13.5.6. Мы предлагаем не назначать интерферон пациентам с гломерулопатией, ассоциированной с вирусом гепатита С (HCV) (2D).

Вводная информация

Рабочая Группа сделала обзор Практического руководства KDIGO по гепатиту С, которое было применимо к реципиентам почечного трансплантата, 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 формиро-

ванию финальной редакции рекомендаций по пункту 13.5.4.

Рабочая Группа по трансплантологии не проводила систематический обзор, но полагалась на доказательства, рассмотренные Рабочей Группой по гепатиту С.

Приведены данные краткого обзора Практического руководства KDIGO по гепатиту С, которые имеют отношение к реципиентам почечного трансплантата, с дальнейшим обсуждением по внесению изменений в рекомендации 13.5.4.

Подробную информацию можно найти в Практическом руководстве KDIGO по гепатиту С.

Обоснование

Реципиент пересаженной почки, инфицированный вирусом гепатита С, имеет показатели выживаемости пациента и аллотрансплантата хуже, чем реципиенты без вируса гепатита С.

Кроме того, инфицированные вирусом гепатита С имеют повышенный риск развития ряда осложнений, включая обострение заболеваний печени, NODAT (New-onset Diabetes After Transplantation) и гломерулонефрит.

Таким образом, постоянный мониторинг инфицированных вирусом гепатита С реципиентов является разумным.

Существуют немногочисленные данные о том, когда и как проверять инфицированных вирусом гепатита С на предмет осложнений после трансплантации.

Однако ввиду более высокого уровня иммуносупрессии сразу после трансплантации Рабочая Группа по трансплантологии решила, что активность ферментов печени в первые 6 месяцев после трансплантации следует проверять ежемесячно, а затем каждые 3 месяца.

Обнаружение клинических ухудшений по показателям ферментов печени должно ускорить проведение гепатологических исследований.

Ежегодные УЗИ печени и определение уровня в крови альфа-фетопротеина следует проводить у пациентов с циррозом, подтвержденным биопсией печени, в качестве скрининга на гепатоцеллюлярную карциному.

Имеющиеся доказательства свидетельствуют о том, что у реципиентов, инфицированных вирусом гепатита С, могут быть использованы все доступные в настоящее время способы индукции и поддерживающие иммуноподавляющие агенты.

Хотя иммуносупрессия у реципиентов с вирусом гепатита С может вызвать осложнения или

способствовать их формированию, существует мало доказательств того, что какой-то конкретный тип иммуноподавляющих агентов наносит вред с большей или меньшей вероятностью.

Исключением является такролимус, который повышает риск развития NODAT и, возможно, вызывает рост риска развития NODAT у больных, инфицированных вирусом гепатита С.

Интерферон служит эффективным средством для лечения вирусов у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, особенно в сочетании с рибавирином.

Однако назначение интерферона после трансплантации почки может быть опасным для аллотрансплантата, и обычно следует избегать его применения, если только нет признаков ухудшения состояния печени.

Вирус 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 должны обследоваться на протеинурию каждые 3–6 месяцев.

Как рекомендовано для всех реципиентов, пациенты, у которых впервые обнаружена протеинурия (соотношение показателей протеинурии и креатинина крови более 1 или выявление 2 раза или более в суточной моче белка более 1 г), должны пройти биопсию аллотрансплантата с иммунофлюоресцентной 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 реципиентов почечного трансплантата связано с повышенным риском отторжения.

Риск потери почечного аллотрансплантата от прогрессирующей гломерулопатии, связанной с инфицированием вирусом гепатита С, по сравнению с отторжением, вызванным интерфероном, неизвестен.

Рибавирин может снизить протеинурию при гломерулопатии, обусловленной вирусом гепатита С, хотя его воздействие на функцию почек неизвестно и не ведет к излечению от вируса.