

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 6. ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ*

6.1. Мы рекомендуем проводить биопсию перед началом терапии острого отторжения, за исключением случаев, когда биопсия будет существенно откладывать лечение (1C).

6.2. Мы предлагаем выполнять лечение субклинического и пограничного острого отторжения (2D).

6.3. Мы рекомендуем применять кортикостероиды для первоначального лечения острого клеточного отторжения (1D).

6.3.1. Мы предлагаем добавлять или возобновлять назначение преднизона в качестве поддерживающей терапии для пациентов, которые не получают стероиды, но имеют эпизоды отторжения (2D).

6.3.2. Мы рекомендуем использовать антилимфоцитарные антитела или ОКТ-3 для лечения острого клеточного отторжения, когда нет эффекта от применения кортикостероидов, а также при рецидиве острого клеточного отторжения (2C).

6.4. Мы предлагаем лечение антителоопосредованного острого отторжения путем одного или нескольких следующих методов с применением кортикостероидов или без них (2C):

- плазмаферез;
- внутривенное введение иммуноглобулинов;
- анти-CD20-антитела;
- антилимфоцитарные антитела.

6.5. Для пациентов, имеющих эпизоды отторжения, мы предлагаем добавлять микофенолаты (если больной их не получал) или азатиоприн, а также заменять азатиоприн микофенолатами (2D).

Вводная информация

Эпизод острого отторжения является следствием иммунного ответа реципиента с целью уничтожения трансплантата. Он имеет клеточное (лимфоциты) и (или) гуморальное (циркулирующие антитела) происхождение.

Острое отторжение клинически подозревается у пациентов при повышении уровня креатинина в сыворотке крови после исключения других причин дисфункции трансплантата (как правило, подтверждается биопсией).

Мы знаем, что с первых дней после трансплантации до начала эффективной иммуносупрессив-

ной терапии отсутствие противокризисового лечения неизбежно приводит к утрате трансплантата.

Таким образом, настоятельно рекомендуется проводить лечение эпизодов острого отторжения, кроме ситуаций, когда такое лечение считается угрожающим жизни или может причинить серьезный ущерб здоровью пациента.

Острое отторжение характеризуется снижением функции трансплантата в совокупности с детально установленными морфологическими критериями, выявляемыми при биопсии.

Субклиническое острое отторжение определяется присутствием гистологических изменений, характерных для острого отторжения на скрининговых или протокольных биопсиях, в случае отсутствия при этом клинических симптомов или признаков.

Острое клеточное отторжение – это острое отторжение, опосредуемое T-клетками и отвечающее на лечение кортикостероидами.

Пограничное острое отторжение характеризуется гистопатологическими изменениями, которые лишь вызывают «подозрение на острое отторжение», согласно классификации *Banff'99*.

Считается, что эпизод отторжения не дает ответа на лечение, если функция трансплантата не возвращается к базовому уровню после последней дозы противокризисовой терапии.

Антителоопосредованное отторжение характеризуется гистологическими изменениями, вызванными циркулирующей анти-HLA донор-специфических антител.

Следующие критерии обычно используют для определения, было ли острое отторжение вызвано антителами, специфическими для данного донора:

1) окрашивание перитубулярных капилляров C4d (четвертая фракция комплемента);

2) присутствие циркулирующих анти-HLA донор-специфических антител;

3) гистологические изменения, связанные с антителоопосредованным отторжением, включая (но не ограничиваясь этим) присутствие полиморфно-ядерных клеток в перитубулярных капиллярах.

Обоснование

• Некоторые причины нарушения почечной функции можно отличить от острого отторжения только методом биопсии.

* Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S21–S22.

- Лечение нарушения функции почечного трансплантата, которое не вызвано острым отторжением, дополнительной иммуносупрессивной терапией может оказаться небезопасным.

- Лечение субклинического острого отторжения, выявленного при протокольной биопсии, может улучшить выживаемость трансплантата.

- Большинство эпизодов острого клеточного отторжения является гормоночувствительным.

- Лечение рецидивирующего или гормонорезистентного острого клеточного отторжения антитимоцитарными антителами может продлить выживаемость трансплантата.

- Увеличение количества иммуносупрессивных препаратов после эпизода острого клеточного отторжения может предотвратить рецидив отторжения в дальнейшем.

- Лечение пограничного отторжения может продлить выживаемость трансплантата.

- Ряд мер может быть эффективным в лечении антителоопосредованного отторжения, включая плазмаферез, внутривенное введение иммуноглобулинов, анти-CD4-антитела, антилимфоцитарные антитела.

Хотя нет рандомизированных клинических исследований (РКИ), установивших, что проведение биопсии улучшает исходы предполагаемых острых отторжений, существуют альтернативные диагнозы, которые могут имитировать эпизоды острого отторжения.

Лечение полиомавирусной нефропатии в целом должно проводиться по другим принципам, чем терапия острого отторжения, например, с сокращением назначений иммуносупрессивных препаратов.

Таким образом, при возможности во избежание ненадлежащего лечения должно быть получено морфологическое подтверждение отторжения.

Некоторые центры используют протокольные биопсии для выявления и лечения субклинического острого отторжения.

В одном из РКИ при выявлении и лечении субклинического острого отторжения у пациентов ($N=72$), принимающих CsA, MMF и кортикостероиды, обнаружено улучшение функции трансплантата.

Однако в более крупном ($N=218$) мультицентровом РКИ у больных, получающих такролимус, MMF и кортикостероиды, проведение протокольных биопсий и лечение субклинического острого отторжения не привели к улучшению.

Наконец, в одноцентровом РКИ, охватившем 102 реципиента от живого донора почки (лечение

CsA [$N=96$] или такролимусом [$N=6$], MMF [$N=55$] или азатиоприном [$N=47$] и кортикостероидами), протокольные биопсии и лечение субклинического острого отторжения привели к улучшению функции трансплантата.

Неподтвержденные данные свидетельствуют о том, что при низкой распространенности клинических острых отторжений число больных с субклиническим отторжением может оказаться слишком малым для оправдания неудобства и стоимости протокольных биопсий.

Кортикостероидная терапия является наиболее часто используемым и первым методом лечения эпизодов острого клеточного отторжения. Хотя в большинстве случаев терапия кортикостероидами оказывается эффективной, доза и длительность такого лечения не были хорошо изучены в ходе РКИ.

Лечение, начинающееся с внутривенного введения 250–500 мг Солумедрола ежедневно в течение 3 сут, является распространенной практикой.

Лечение острого клеточного отторжения антителами к T-клеткам (ОКТ-3, ATG или ALG) оказывается более эффективным в восстановлении функции почек и предотвращении потери трансплантата, чем лечение кортикостероидами.

Систематический обзор позволяет сделать вывод о том, что лечение антителами связано с большей частотой побочных эффектов. Но не определено, перевешивает ли такой вред общие преимущества лечения антителами в сравнении с кортикостероидами.

Нет РКИ, изучивших, должна ли терапия антитимоцитарными антителами являться начальным методом лечения Banff'99 ПА или ПВ (сосудистого) отторжения в сравнении с кортикостероидами.

Низкая убедительность доказательств не демонстрирует преимуществ или вреда при выборе только между антителами или стероидами (см. Профиль доказательств во вспомогательной таблице № 39 по ссылке <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc>).

Исследования показывают, что применение поли- или моноклональных антитимоцитарных антител оказывается эффективным в лечении гормонорезистентного или рецидивирующего, опосредованного T-клетками, отторжения.

Возможно также, что добавление MMF к поддерживающей иммуносупрессивной терапии после эпизода отторжения или замена азатиоприна на MMF может предотвратить острое отторжение в последующем.

В одном из РКИ ($N=221$) изучали эффективность использования *ММФ* в сравнении с аза-тиоприном в лечении первого эпизода острого отторжения. Пациенты, получавшие *ММФ*, имели меньше последующих отторжений, и среди 130 больных, которые завершили исследование полностью, 3-летняя выживаемость трансплантатов была лучше в группе пациентов, принимавших *ММФ*.

Краткая информация о РКИ по замене аза-тиоприна на *ММФ*, с точки зрения лечения отторжения, предоставляется во вспомогательных таблицах №№ 40–41.

Остается спорным, нужно ли лечить пограничное острое отторжение. Нет РКИ, свидетельствующих о том, что лечение пограничных острых отторжений продлевает выживаемость трансплантата и что общие выгоды перевешивают вред.

Если функция трансплантата не возвращается к базовому уровню или если после успешного лечения острого отторжения снова наблюдается ухудшение почечной функции, то биопсия должна исключить дополнительное отторжение, *BKV*-нефропатию и другие причины дисфункции трансплантата.

Антитимоцитарные антитела (*ОКТ-3*, *ATG*, *ALG*) могут быть использованы для лечения гормонорезистентного или рецидивирующего отторжения. В таких обстоятельствах преимущества обычно перевешивают возможный вред.

Однако не существует достаточных доказательств, чтобы убедительно установить наилучший вариант лечения гормонорезистентного или рецидивирующего острого клеточного отторжения (см. Профиль доказательств во вспомогательной таблице № 38).

Большинство исследований, сравнивавших *ОКТ-3* с *ATG* или *ALG*, не имеют адекватных статистических данных, доказывающих различие в эффективности. Однако в одном РКИ показано, что *ATG* переносился пациентами лучше, чем *ОКТ-3*.

Если применение антилимфоцитарных антител в случае гормонорезистентного или рецидивирующего отторжения оказывается неэффективным, повторная биопсия должна исключить другие причины дисфункции трансплантата.

Для успешного лечения острого гуморального отторжения использовали терапевтические стратегии, включающие комбинации плазмафереза для удаления донор-специфических антител, внутривенное введение иммуноглобулина и применение моноклональных анти-*CD20*-анти-

тел (ритуксимаб) для подавления выработки донор-специфических антител. Однако оптимальный протокол для лечения острого гуморального отторжения еще предстоит найти. Действительно, нет РКИ с адекватной статистической убедительностью для сопоставления эффективности и безопасности этих различных терапевтических стратегий.

В одном РКИ, охватившем 20 реципиентов детского возраста, ритуксимаб продемонстрировал лучшую почечную функцию и улучшение морфологического состояния трансплантатов по данным биопсии в сравнении с лечением антитимоцитарными антителами и (или) кортикостероидами.

Безусловно, необходимы дополнительные исследования для определения оптимального варианта лечения острых гуморальных отторжений.

Научно-исследовательские рекомендации

Необходимо проведение дополнительных исследований, чтобы определить:

- улучшает ли общие результаты лечение пограничного острого отторжения;
- когда протокольные биопсии и лечение субклинического острого отторжения являются экономически эффективными;
- оптимальное лечение для отторжения, опосредованного антителами.

ГЛАВА 7. ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА*

7.1. Мы рекомендуем проводить биопсию почечного аллотрансплантата для всех больных с нарушением функции почечного трансплантата неясной этиологии для выявления потенциально обратимых причин (1С).

7.2. Для пациентов с хронической трансплантационной нефропатией (ХТН) и гистологическими признаками CNI-токсичности мы предлагаем сокращать, отменять или замещать ингибиторы кальциневрина (*Calcium Neurin Inhibitor – CNI*) (2С).

7.2.1. Для пациентов с ХТН, СКФ > 40 mL/min/1,73 m² и общей экскрецией белка в моче < 500 мг/г креатинина (или эквивалент протеинурии другими методами) мы рекомендуем заменять CNI ингибиторами пролиферативного сигнала (*mTORi*) (2D).

Вводная информация

Исторически сложилось так, что реципиенты с постепенно снижающейся функцией почечного аллотрансплантата, связанной с интерстициальным фиброзом и тубулярной атрофией канальцев (*IF/TA*), классифицируются как имеющие хроническое отторжение, или ХТН.

Однако эти диагнозы не являются специфическими, и семинар *Banff*[®] 2005 предложил использовать термин «хроническое повреждение аллотрансплантата» (*Chronic Allograft Injury – CAI*) во избежание ошибочного представления о том, что патофизиология и лечение этой сущности являются понимаемыми.

Причины *CAI* включают гипертонию, токсичность *CNI*, хроническое отторжение, опосредованное антителами, и др.

В целом смерть реципиента с функционирующей почкой составляет до 50% случаев утраты трансплантата.

Однако среди тех, кто возвращается на диализ или нуждается в повторной трансплантации, наиболее распространенной причиной утраты трансплантата является именно *CAI*, затем следуют острое отторжение и рецидив первичных заболеваний почек.

От умеренного до тяжелого *CAI* присутствует приблизительно у четверти реципиентов через 1 год после трансплантации и у 90% пациентов – через 10 лет после трансплантации.

CAI – это диагноз исключения, характеризующийся постепенным сокращением функции трансплантата не за счет рецидива болезни или других распознанных причин. Гистологически *CAI* опосредован интерстициальным фиброзом и *IF/TA*.

Другие признаки могут включать субклиническое отторжение, трансплантационную гломерулопатию или трансплантационную васкулопатию.

Обоснование

Почечная функция через 6–12 мес после трансплантации является результатом, на основании которого составляются отчеты большинства РКИ, посвященных иммуносупрессивной терапии.

Такие результаты представлены в соответствующих разделах настоящих методических рекомендаций.

Аналогичным образом, использование других лекарственных медикаментов (гипотензивных препаратов, статинов, антипротеинурических веществ) для профилактики развития и прогрессирования *CAI* обсуждается в соответствующих разделах настоящего руководства.

Некоторые причины *CAI* могут быть обратимыми.

Например, пациенты, у которых установлено острое отторжение, *BKV*-нефропатия или рецидив первичной почечной патологии в трансплантате, могут положительно отвечать на соответствующие им методы лечения. Поэтому важно, чтобы у больных, у которых подозревается *CAI*, по возможности проводили биопсию трансплантата.

Чаще всего, если нет рецидивирующей дисфункции трансплантата, биопсия покажет наличие *IF/TA* с другими признаками, соответствующими *CAI*, или без таковых. Иными словами, диагноз *CAI* является диагнозом исключения.

Остаются неясными роли *CNI*-токсичности, хронического антителоопосредованного отторжения и других иммунных и неиммунных механизмов повреждения. Результаты лечения *CAI* являются противоречивыми.

* Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S23–S24.

Отказ от *CNI* и (или) замещение

Хотя существует большое количество неконтролируемых исследований, описавших последствия отмены *CNI* у реципиентов с *CAI*, есть только два РКИ. В обоих РКИ *CNI* были заменены альтернативными иммуносупрессантами.

В исследовании «Ползуций креатинин», охватившем 143 реципиента, циклоспорин был заменен на *MMF*, и через 12 мес были оценены результаты.

Не было никаких различий в смертности, частоте утраты трансплантата, развития острого отторжения, инфекций или артериальной гипертензии между этими двумя группами.

Реципиенты, рандомизированные к *MMF*, имели небольшие улучшения в клиренсе креатинина ($+5,0 \text{ mL/min}$ [$+0,8 \text{ mL/s}$] vs. $-0,7 \text{ mL/min}$ [$-0,01 \text{ mL/s}$]) через 12 мес, но в 20% случаев клиренс креатинина не был измерен, а потому долгосрочное значение этого результата является неопределенным.

В ходе исследования «Хроническая утрата почечного аллотрансплантата» циклоспорин был заменен такролимусом у 186 реципиентов с умеренной ХТН (рандомизация 2:1). Базовые значения креатинина составляли $220 \text{ } \mu\text{mol/L}$, а результаты были оценены через 5 лет.

Не было никаких различий в смертности, утрате трансплантата, частоте развития острого отторжения, лимфопролиферативных заболеваний, гипертензии, инфекционных или онкологических осложнений, а также в сроках лечения между этими двумя группами. Однако сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов, получавших такролимус, было меньше.

Через 5 лет креатинин сыворотки крови в группе принимавших циклоспорин вырос в среднем на $60 \text{ } \mu\text{mol/L}$ по сравнению с группой реципиентов, получавших такролимус.

В целом качество доказательств, оценивающих эффект замены *CNI* у пациентов с *CAI*, является низким, и существует неопределенность в отношении компромисса между преимуществами и вредом (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные таблицы №№ 42–44 по ссылке <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc>).

Замещение *CNI* на *mTORi*

Не проведены РКИ, которые бы изучили целесообразность перевода реципиентов с установленным *CAI* с приема *CNI* на прием *mTORi*.

Однако было выполнено одно РКИ, которое случайным образом распределило 830 пациентов с рассчитанной $\text{СКФ} > 20 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ для продолжения приема *CNI* ($N=275$) в сравнении с конверсией на сиролимус ($N=555$).

Больные были разделены на две группы на основе СКФ : в пределах $20\text{--}40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ($N=87$) и более $40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ($N=743$).

Совет безопасности и мониторинга данных остановил обследование пациентов с $\text{СКФ} = 20\text{--}40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, когда первичная конечная точка безопасности (острое отторжение, потеря трансплантата или смерть через 12 мес) была зафиксирована у 8 из 48 больных, получавших сиролимус, в сравнении с 0 из 25 пациентов, продолжавших прием *CNI* ($p=0,045$).

При уровне $\text{СКФ} > 40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ первичная конечная точка (изменения в базовых значениях СКФ через 12 мес) не различалась в двух группах, но более высокий уровень протеинурии был отмечен в группе реципиентов, принимавших сиролимус.

Таким образом, анализ этой подгруппы дает возможность предположить, что перевод пациентов с $\text{СКФ} = 20\text{--}40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ с *CNI* на сиролимус может оказаться вредным, а аналогичная конверсия больных с $\text{СКФ} > 40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ может не быть полезной.

Однако пациенты в этом исследовании не были отобраны по критерию наличия *CAI* как такового, и вполне возможно, что реципиенты с *CAI*, сохраненной функцией почек и низким уровнем протеинурии, тем не менее, могут получить определенные преимущества при переводе на прием другого иммуносупрессивного препарата.

Необходимы дополнительные исследования.