

## 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. Kasiske<sup>1</sup>, M.G. Zeier<sup>2</sup>, J.R. Chapman<sup>3</sup>, J.C. Craig<sup>4</sup>, H. Ekberg<sup>5</sup>, C.A. Garvey<sup>6</sup>,  
M.D. Green<sup>7</sup>, V. Jha<sup>8</sup>, M.A. Josephson<sup>9</sup>, B.A. Kiberd<sup>10</sup>, H.A. Kreis<sup>11</sup>, R.A. McDonald<sup>12</sup>,  
J.M. Newmann<sup>13</sup>, G.T. Obrador<sup>14</sup>, F.G. Vincenti<sup>15</sup>, M. Cheung<sup>16</sup>,  
A. Earley<sup>17</sup>, G. Raman<sup>17</sup>, S. Abariga<sup>17</sup>, M. Wagner<sup>17</sup>, E.M. Balk<sup>17</sup>**

<sup>1</sup> Hennepin County Medical Center, Department of Medicine, Minneapolis, Minnesota, USA;

<sup>2</sup> University Hospital of Heidelberg, Department of Medicine, Heidelberg, Germany;

<sup>3</sup> Westmead Hospital, Department of Renal Medicine, Westmead, Australia;

<sup>4</sup> The Children's Hospital at Westmead, Department of Nephrology, Westmead, Australia;

<sup>5</sup> Lund University, Malmö, Department of Nephrology and Transplantation, Sweden;

<sup>6</sup> University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA;

<sup>7</sup> Children's Hospital of Pittsburgh, Division of Infectious Diseases, Pittsburgh, Pennsylvania, USA;

<sup>8</sup> Postgraduate Medical Institute, Chandigarh, India;

<sup>9</sup> University of Chicago, Department of Medicine, Section of Nephrology, Chicago, Illinois, USA;

<sup>10</sup> Dalhousie University, Department of Medicine, Halifax, Canada;

<sup>11</sup> Université Paris Descartes & Hospital Necker, Service de Transplantation, Paris, France;

<sup>12</sup> University of Washington, Seattle Children's Hospital, Division of Nephrology, Seattle, Washington, USA;

<sup>13</sup> Health Policy Research & Analysis, Reston, Virginia, USA;

<sup>14</sup> Universidad Panamericana School of Medicine, Mexico City, Mexico;

<sup>15</sup> University of California at San Francisco, Department of Medicine,  
Division of Nephrology, San Francisco, California, USA;

<sup>16</sup> National Kidney Foundation, New York, New York, USA;

<sup>17</sup> 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 9. БИПСИЯ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА\*

**9.1. Мы рекомендуем проводить биопсию трансплантированной почки при наличии стойкого необъяснимого увеличения уровня сывороточного креатинина (1С).**

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

**9.3. Мы рекомендуем проводить биопсию трансплантированной почки каждые 7–10 дней на фоне отсроченной функции органа (2С).**

**9.4. Мы предлагаем осуществлять биопсию трансплантированной почки, если ожидается, что функция почки не нормализуется в течение первых 1–2 месяцев после трансплантации (2D).**

**9.5. Мы рекомендуем проводить биопсию трансплантированной почки, когда имеются:**

- вновь выявленная протеинурия после трансплантации (2С);
- необъяснимый уровень протеинурии  $> 3,0 \text{ g/g}$  креатинина или  $> 3,0 \text{ g}$  за сутки (2С).

### Вводная информация

Биопсию трансплантата почки выполняют по конкретным клиническим показаниям или как часть программы наблюдения (или протокол).

«Показанная биопсия» – это биопсия, которая предлагается при наличии изменений в клиническом состоянии пациента и (или) лабораторных показателях.

«Протокольная биопсия» – это биопсия, предусмотренная через заранее определенные промежутки времени после трансплантации, независимо от состояния почечной функции.

В обоих случаях биопсию осуществляют, чтобы обнаружить гистологические изменения, служащие основанием для изменения лечения с целью улучшения результатов.

Отсроченная функция почечного трансплантата (ОФПТ) – это настолько слабая функция трансплантата, при которой требуется проведение диализа в течение первой недели после трансплантации почки, или ситуация отсутствия улучшения почечной функции, имевшейся до трансплантации.

Вновь выявленная протеинурия может указать на поддающиеся лечению причины дисфунк-

ции трансплантата, включая острое отторжение и тромботическую микроангиопатию.

У пациентов с имеющейся протеинурией ее увеличение, превышающее пороговое значение, обычно определяется как «нефротический диапазон» протеинурии: например,  $> 3,0 \text{ g/g}$  креатинина или  $> 3,0 \text{ g/24 ч}$  может указывать на поддающиеся лечению причины дисфункции трансплантата.

### Обоснование

Увеличенный уровень сывороточного креатинина, который не обусловлен почечной обструкцией, высоким уровнем ингибитора кальциневрина (CNI) или другими причинами, вероятнее всего, объясняется паренхиматозными процессами внутри трансплантата, такими как острое отторжение, хронические повреждения трансплантата (ХПТ), токсичность препаратов, рецидив или *de novo* болезни почек либо ВКВ-нефропатия.

· Оптимальная диагностика и лечение причин паренхиматозных процессов внутри трансплантата при дисфункции трансплантата требуют адекватной биопсии.

· У пациентов с ОФПТ изменения уровня креатинина сыворотки не информативны для исключения острого отторжения; для этого необходимы протокольные биопсии.

· Протеинурия или существенное увеличение протеинурии может указывать на потенциально поддающиеся лечению причины дисфункции трансплантата.

### Биопсия при увеличении креатинина сыворотки

Хотя креатинин сыворотки имеет множество ограничений для оценки скорости клубочковой фильтрации – СКФ (см. гл. 8), необъяснимые повышения его уровня в целом свидетельствуют о снижении СКФ.

Некоторые колебания уровня креатинина могут быть обусловлены обычной лабораторной или физиологической вариативностью.

Следовательно, лишь стойкие увеличения, которые выходят за пределы этих нормальных, но плохо определенных диапазонов, являются клинически значимыми.

25–50% увеличение по сравнению с базовым уровнем часто произвольно используют в исследованиях.

\* Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S30–S32.

По крайней мере, одно из исследований показывает, что стойкое повышение уровня креатинина сыворотки на 30% является достоверным предиктором последующей утраты трансплантата.

Организация *The Acute Kidney Injury Network* предложила определение и классификационную схему для оценки острого почечного повреждения (таблица).

**Таблица. Диагностические критерии острого почечного повреждения**

Критерий	Резкое (в течение 48 ч) сокращение почечной функции в настоящее время определяется как абсолютное увеличение креатинина сыворотки до уровня > 0,3 мг/дл (> 26,4 мкмоль/л), повышение (в процентах) уровня креатинина сыворотки > 50% (в 1,5 раза по сравнению с базовым уровнем) или сокращение мочеиспускания (документированная олигурия < 0,5 мл/кг/ч на протяжении более 6 ч)
Примечания	Вышеупомянутые критерии включают как абсолютное, так и относительное (в процентах) изменение уровня креатинина для адаптации к особенностям, связанным с возрастом, полом и ИМТ, а также уменьшают потребность в базовом креатинине, но требуют, по меньшей мере, два определения креатинина в течение 48 ч

BMI/ИМТ= *body mass index*/индекс массы тела.

Причины острого обратимого снижения СКФ, включая обезвоживание, почечную обструкцию или острую СНИ-токсичность (с высокой концентрацией в крови), следует исключать до выполнения биопсии.

Если нет очевидных причин снижения СКФ, то биопсия трансплантата обычно гарантированно выявляет природу потенциально подлежащих лечению причин повреждения почки, включая отторжение, инфекции подобно ВКВ-нефропатии, рецидивировавшие или *de novo* болезни почек либо развитие посттрансплантационных лимфо-пролиферативных заболеваний.

Поскольку любое из этих состояний обычно развивается на фоне существовавшей ранее патологии трансплантата, дополнительные биопсии могут потребоваться при резких изменениях динамики процесса.

Биопсия способна определить тип и серьезность иммунологического повреждения.

Различные типы острого отторжения могут потребовать различных подходов к лечению.

Например, острое клеточное отторжение обычно лечится стероидными пульсами, но при остром отторжении, опосредованном антителами, нередко используют специфические методы лечения в дополнение к стероидам.

### Биопсия в связи с отсутствием улучшения в функции трансплантата

Когда при остром отторжении нет ответа на первоочередное лечение стероидами, дополнительное лечение (например, антилимфоцитарными антителами) может быть успешным.

С другой стороны, отсутствие возврата функции почки к исходному уровню может быть связано с новым патологическим процессом, таким как сопутствующий острый канальцевый некроз, токсичность лекарств или ВКВ-нефропатия, которые потребовали бы иного подхода к лечению.

Таким образом, биопсия показана для определения правильного лечения.

Пациентов всегда следует оценивать на предмет возможности проведения им биопсии до осуществления процедуры.

Биопсия может быть опасна для пациентов, имеющих нарушения свертываемости крови, скопления жидкости вокруг трансплантата или инфекции.

### Биопсия при отсроченной функции трансплантата

Данные обсервационных исследований показали, что частота острого отторжения во время ОФПТ выше, чем у пациентов без ОФПТ.

Функция почек не может быть использована как показание для биопсии с целью диагностики наложившегося острого отторжения, поскольку пациенты уже находятся на диализе, или когда креатинин сыворотки не снижается ниже дотрансплантационного уровня. Поэтому разумно периодически проводить биопсии почки во время ОФПТ для диагностики острого отторжения.

Существует немного данных, чтобы определить, когда и как часто должны быть выполнены биопсии на фоне ОФПТ.

Однако исследования, в которых биопсию проводили каждые 7–10 сут (при этом пациенты находились на диализе в связи с наличием ОФПТ), показали, что острое отторжение может быть обнаружено впервые при второй, третьей или даже четвертой биопсии.

В центрах, которые имеют очень низкую общую частоту острого отторжения, частота острых отторжений на фоне ОФПТ также может быть достаточно низкой, чтобы избежать проведения биопсии на фоне отсроченной функции.

Биопсия больше не является необходимой при наличии признаков успешного разрешения ОФПТ,

например, когда быстрыми темпами восстанавливается водовыделительная функция или снижается уровень сывороточного креатинина.

### Протокольная биопсия

Острое отторжение, ХПТ и *CNI*-токсичность могут наблюдаться и при отсутствии явных признаков нарушения почечной функции.

Ряд исследований показал, что протокольная биопсия может обнаруживать клинически неочевидное (субклиническое) острое отторжение, ХПТ и *CNI*-нефротоксичность.

Заявленная по результатам исследований распространенность субклинического отторжения (по Банфф – степень 1А или выше) колеблется от 13 до 25% на 1–2-й нед, 11–43% – на 1–2-м мес, 3–31% – на 2–3-м мес и 4–50% – через 1 год после трансплантации.

Данные обсервационных исследований косвенно указывают на то, что обнаружение при протокольной биопсии и лечение субклинического острого отторжения могут оказаться полезными.

Субклиническое отторжение связано с ХПТ и снижением выживаемости трансплантата.

В другом исследовании субклиническое острое отторжение в 14-дневной протокольной биопсии коррелировало со снижением 10-летней выживаемости трансплантата.

Показатели выживаемости трансплантата с субклиническим отторжением, пограничным субклиническим отторжением или отсутствием отторжения были 88%, 99% и 98% через 1 год ( $p=0,05$ ) и 62%, 94% и 96% через 10 лет ( $p=0,05$ ) соответственно.

В педиатрических исследованиях субклиническое отторжение было связано с прогрессирующей ХПТ, сниженным клиренсом креатинина и худшей выживаемостью трансплантата.

Лечение субклинического отторжения может улучшить результаты.

В одном из рандомизированных контролируемых исследований (*RCT*) 72 пациента были рандомизированы для прохождения протокольной биопсии и лечения субклинического отторжения через 1, 2, 3, 6 и 12 мес (группа биопсии) или протокольной биопсии без лечения только через 6 и 12 мес (контрольная группа).

Пациенты в группе биопсии имели значительное сокращение количества эпизодов острого отторжения, уменьшение 6-месячного хронического тубулоинтерстициального индекса и более низкий 2-летний уровень сывороточного креатинина.

Интерстициальный фиброз был меньше у тех пациентов, которые получали лечение по поводу субклинического отторжения.

В другом исследовании 52 реципиента после трансплантации от живых доноров были рандомизированы для протокольной биопсии, а 50 пациентов составили контрольную группу, в которой биопсии были выполнены только по показаниям.

Через 1 и 3 мес протокольная биопсия показала пограничные изменения у 11,5 и 14% пациентов, острое отторжение – у 17% и 12% и ХПТ – у 4% и 10% больных соответственно.

Встречаемость клинически очевидного острого отторжения была одинаковой в обеих группах, но в группе биопсии уровень креатинина сыворотки был ниже спустя 6 мес ( $p=0,0003$ ) и 1 год ( $p=0,0001$ ).

От базовой иммуносупрессии, вероятно, зависит встречаемость субклинического отторжения, что свидетельствует в пользу протокольных биопсий.

Пациенты, получавшие лечение такролимусом и микофенолатами, как правило, имеют меньшую частоту острого отторжения, чем получавшие лечение циклоспорином и азатиоприном. Также такролимус связан со снижением частоты субклинического отторжения, меньшими значениями острых индексов Банфф и креатинина сыворотки через 1 год.

В одном из *RCT* 121 пациент был рандомизирован на проведение биопсии через 0, 1, 2, 3 и 6 мес и 119 пациентов – на выполнение биопсии через 0 и 6 мес.

Через 6 мес 35% пациентов из группы биопсии и 20,5% больных из контрольной группы имели значения индексов интерстициального фиброза и тубулярной атрофии ( $ci + ct$ )  $> 2$  ( $p=0,07$ ).

Примечательно, что частота эпизодов клинических острых отторжений составила лишь 10% в группе биопсии и 7% – в контрольной группе ( $p>0,05$ ).

Распространенность субклинического отторжения в группе биопсии равна 4,6%.

Клиренс креатинина через 6 мес был одинаковым ( $p>0,05$ ) в обеих группах.

Таким образом, использование протокольной биопсии для диагностики субклинического отторжения может оказаться целесообразным для пациентов, получающих лечение такролимусом и препаратами микофеноловой кислоты.

Другие факторы, которые могут быть обнаружены при протокольной биопсии, включают *CNI*-токсичность, рецидив основного заболевания,

трансплантационную гломерулопатию, ХПТ и ВКВ-нефропатию.

Однако неясно, улучшает ли результаты обнаружение этих факторов при протокольной биопсии.

Безопасность биопсии была документирована в нескольких исследованиях.

Заявленный риск серьезных осложнений из-за протокольной биопсии, включая существенные кровотечения, макроскопическую гематурию с обструкцией мочеточника, перитонит или утрату трансплантата, составляет примерно 1%.

Заявленные случаи утраты трансплантата от осложнений протокольной биопсии составляют 0,03%.

Протокольная биопсия может быть безопасно проведена как амбулаторная процедура.

Данные, собранные при 1705 протокольных биопсиях почечного трансплантата в одном центре, показали, что все осложнения проявлялись и были диагностированы в первые 4 ч после процедуры.

Протокольная биопсия, однако, может оказаться дорогостоящей методикой.

По данным клиники Мэйо, одна протокольная биопсия стоит *US\$ 3000*, а выявление одного случая субклинического отторжения – *US\$ 114,000*.

Таким образом, решение о том, выполнять или нет протокольные биопсии, следует принимать с учетом этих и других факторов, включая мнение самого пациента.

В общей сложности, на основе доказательств очень низкого качества, польза от выполнения протокольной биопсии для пациентов, получающих лечение циклоспорином и азатиоприном, без индукционной терапии, может перевесить вред (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные таблицы №№ 45–47 по ссылке <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc>).

### **Научно-исследовательские рекомендации**

Необходимы дальнейшие рандомизированные клинические исследования для того, чтобы определить, когда преимущества протокольной биопсии перевешивают вред.