

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, Malmö, 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 Université 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 10. РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК*

10.1. Мы предлагаем проводить скрининг реципиентов почечного трансплантата с первичным заболеванием почек, вызванным фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС), на предмет протеинурии (2С), по крайней мере:

- ежедневно в течение 1 нед (2D);
- еженедельно в течение 4 нед (2D);
- каждые 3 мес в течение 1-го года (2D);
- 1 раз в год в каждый последующий год (2D).

10.2. Мы рекомендуем выполнять скрининг реципиентов почечного трансплантата с потенциально излечимыми рецидивами первичных заболеваний почек: IgA-нефропатии, мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита (МПГН), анти-GBM-заболевания или ANCA-ассоциированного васкулита – на предмет микрогематурии (2С) по крайней мере:

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

10.3. Во время эпизодов дисфункции трансплантата у пациентов с первичным гемолитико-уремическим синдромом (ГУС) мы предлагаем осуществлять скрининг на тромботическую микроангиопатию (например, с подсчетом тромбоцитов, анализом мазка периферической крови для установления морфологии кровяных клеток, уровня гаптоглобина плазмы и лактатдегидрогеназы сыворотки) (2D).

10.4. Когда скрининг предполагает наличие потенциально излечимого рецидивирующего заболевания, мы рекомендуем проводить биопсию трансплантата (2С).

10.5. Лечение рецидивирующей болезни почек:

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

10.5.2. Мы рекомендуем использовать высокие дозы кортикостероидов и циклофосфамида у пациентов с рецидивирующим ANCA-ассоциированным васкулитом или анти-GBM-заболеванием (2D).

10.5.3. Мы предлагаем назначать АПФ-ингибиторы или блокаторы рецепторов ангио-

тензина у пациентов с рецидивирующим гломерулонефритом и протеинурией (2С).

10.5.4. Для реципиентов почечного трансплантата с первичной гипероксалурией мы рекомендуем соответствующие меры для предотвращения депонирования оксалатов до тех пор, пока их уровни в плазме и моче не нормализуются (2С), включая:

- пиридоксин (2С);
- диету с высоким содержанием кальция и низким – оксалатов (2С);
- увеличение перорального приема жидкости для снижения концентрации оксалатов в моче (2С);
- цитрат калия или натрия для ощелачивания мочи (2С);
- ортофосфат (2С);
- оксид магния (2С);
- интенсивный гемодиализ для выведения оксалатов (2С).

ACE – I-angiotensin-converting enzyme inhibitor; ANCA – antineutrophil cytoplasmic autoantibody; ARB – angiotensin II receptor blocker; FSGS – focal segmental glomerulosclerosis; GBM – glomerular basement membrane; HUS – hemolytic-uremic syndrome; IgA – immunoglobulin A; KTRs – kidney transplant recipients; MPGN – membranoproliferative glomerulonephritis.

Вводная информация

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

Рецидив первичного заболевания почек обычно устанавливается при обнаружении первичной почечной патологии в трансплантате, подтвержденном биопсией.

Обоснование

- Некоторые рецидивирующие почечные болезни являются причиной потери трансплантата.

- Лечение некоторых рецидивирующих почечных болезней может предотвратить или отсрочить утрату трансплантата.

- Скрининг на излечимые рецидивирующие болезни почек может способствовать ранней диа-

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

гностики и началу лечения, которое может оказаться эффективным.

Рецидив первичной почечной болезни является важной причиной осложнений и утраты почечного трансплантата как у взрослых, так и у детей.

В одном из обследований, проведенных у 1505 пациентов, случаи подтвержденных биопсией рецидивов гломерулярной болезни или утраты трансплантата как нативной почки, так и почечного трансплантата из-за рецидивирующего гломерулонефрита, находились на третьем месте среди наиболее частых причин утраты органа спустя 10 лет после трансплантации почек.

Рецидив первичного заболевания в трансплантате может проявляться повышением уровня сывороточного креатинина (снижение скорости клубочковой фильтрации – СКФ), а также вновь выявленной или увеличившейся протеинурией и (или) гематурией.

Влияние рецидива заболевания зависит от характера первичной почечной патологии.

Не все заболевания рецидивируют с одинаковой частотой.

Риск рецидива особенно высок при ФСГС, IgA-нефропатии, мембранозно-пролиферативном гломерулонефрите, гемолитико-уремическом синдроме, оксалозе и болезни Фабри и в меньшей степени – при волчаночном нефрите, болезни с антителами к клубочковой базальной мембране и васкулитах.

Кроме того, срок возникновения рецидива и особенности проявления для разных патологий различаются.

ФСГС, ГУС и оксалоз могут рецидивировать в период от первых нескольких суток до недель после пересадки, тогда как при других заболеваниях срок возникновения рецидива variabelен.

В большинстве случаев протеинурия и (или) сниженная СКФ обеспечивает первоначальную основу для подозрения на рецидив заболевания.

Поскольку эти параметры периодически оцениваются у реципиентов как часть их обычного мониторинга, отдельные стратегии для обнаружения рецидивов заболевания не являются оправданными.

Методы скрининга для некоторых из этих заболеваний, однако, могут отличаться от обычного посттрансплантационного мониторинга, если своевременное обнаружение не достигается обычными стратегиями посттрансплантационного мониторинга (таблица).

Например, ФСГС может рецидивировать в раннем периоде, следовательно, скрининг на его

рецидив требует раннего и частого мониторинга уровня протеинурии.

Рецидив ГУС требует поиска доказательств микроангиопатического гемолиза.

Скрининг на рецидив IgA-нефропатии, МПГН, анти-GBM-заболевания и васкулита требует исследования мочевого осадка для обнаружения микрогематурии и (или) присутствия цилиндров в дополнение к скринингу на протеинурию.

Подходящим является тестирование с помощью тест-полоски на протеинурию с последующим выполнением количественного анализа с расчетом индекса креатинин/протеинурия или сбора мочи за фиксированные интервалы времени.

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

Существуют также слабые доказательства (неконтролируемые тематические исследования и единичные наблюдения), свидетельствующие о том, что лечение конкретных заболеваний может быть эффективным при некоторых рецидивирующих заболеваниях.

Идиопатический ФСГС

Идиопатический, или первичный, ФСГС характеризуется типичным склерозом в сегменте почечного клубочка наряду с расплавлением малых ножек подоцитов при электронной микроскопии.

Склероз может быть не очевиден в начале рецидива, а световая микроскопия может показать обычную клубочковую архитектуру.

Рецидив подозревают, когда у пациента с документированным первичным ФСГС в нативной почке или предыдущем почечном трансплантате развивается протеинурия и (или) возрастает уровень креатинина сыворотки крови, как правило, вскоре после трансплантации.

Идиопатический ФСГС рецидивирует у 20–50% реципиентов (до 80%, если рецидив возник в предыдущем почечном трансплантате).

Важно отличать идиопатический ФСГС от вторичного, который, как правило, не рецидивирует.

Рецидив наследственного ФСГС также может быть диагностирован, если донор наверняка является носителем.

Таблица. Скрининг рецидивирующих заболеваний

Disease/заболевание	Screening (in addition to serum creatinine)/ скрининг (в дополнение к анализу креатинина сыворотки)	Minimum screening frequency/минимальная частота проведения скрининга	Diagnostic tests (in addition to kidney biopsy)/ диагностические тесты (в дополнение к биопсии почки)	Potential treatment/ потенциальные варианты лечения
FSGS/ФСГС	Proteinuria/протеинурия	Daily for 1 week, weekly for 4 weeks, every 3 months for 1 year, then annually/ ежедневно в течение 1 нед, еженедельно в течение 4 нед, каждые 3 мес в течение 1 г., затем ежегодно		Plasmapheresis/ плазмаферез
IgA-nephropathy/IgA-нефропатия	Proteinuria, microhematuria/ протеинурия, микрогематурия			
MPGN/мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит	Proteinuria, microhematuria/ протеинурия, микрогематурия	Once in the first month, every 3 months in the first year, then annually/1 раз в течение 1-го мес, каждые 3 мес в течение 1-го г., затем ежегодно	Serum complement levels/ сывороточный уровень комплемента	
Anti-GBM disease/ болезнь антител к базальной мембране клубочков	Proteinuria, microhematuria/ протеинурия, микрогематурия		Anti-GBM antibodies/ антитела к GBM	Plasmapheresis/ плазмаферез
Pauci-immune vasculitis/ пауци-иммунный васкулит	Proteinuria, microhematuria/ протеинурия, микрогематурия		ANCA	Cyclophosphamide and corticosteroids/ циклофосфамид и кортикостероиды
HUS/ГУС	Proteinuria/ протеинурия, platelet count/ количество тромбоцитов	During episodes of graft dysfunction/ во время эпизодов дисфункции трансплантата	Platelet count/ кол-во тромбоцитов, peripheral blood smear /мазки периферийной крови, LDH/ЛДГ	Plasmapheresis/ плазмаферез

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

Предполагаемые факторы риска рецидивирования включают в себя возраст начала ФСГС в нативных почках от 6 до 15 лет, быстрое развитие первичной болезни (например, менее 3 лет от момента установления диагноза до терминальной стадии хронической почечной недостаточности), диффузную мезангиальную пролиферацию по данным морфологии и этнически неафриканское происхождение.

Самый большой фактор риска – это рецидив патологии в предыдущем трансплантате.

Повышение проницаемости изолированных клубочков крыс для альбумина, вызываемое сывороткой пациента с рецидивом ФСГС, дает возможность более точного прогноза риска рецидива заболевания.

Однако этот тест является все еще экспериментальным.

Идиопатический ФСГС может повториться в любое время после трансплантации, но рецидив

наиболее вероятен в раннем периоде после трансплантации.

Рецидивирующая болезнь проявляется вместе с протеинурией, которая обычно является тяжелой.

Около 80% случаев рецидива происходят в течение первых 4 нед.

По этой причине скрининг на протеинурию следует проводить более часто в раннем посттрансплантационном периоде у тех, кто имеет терминальную стадию хронической почечной недостаточности (ХПН) в результате ФСГС, особенно при наличии фактора риска рецидива.

Точная частота не установлена.

Интерпретация уровня протеинурии, особенно в раннем посттрансплантационном периоде, требует информации о ее дотрансплантационном уровне.

Хотя нативная протеинурия после трансплантации снижается, срок ее исчезновения является переменным.

По этой причине посттрансплантационная протеинурия должна интерпретироваться в свете дотрансплантационных показателей.

Нет доказательных клинических исследований по терапии рецидивирующего идиопатического ФСГС.

Однако имели место отдельные случаи и серии неконтролируемых исследований, которые показали, что у пациентов с рецидивирующим идиопатическим ФСГС можно достичь существенного сокращения экскреции белка мочи после проведения им плазмафереза.

Вероятно, это происходит путем исключения циркулирующих факторов, которые изменяют клубочковую проницаемость для белка.

Предикторы эффективности плазмафереза включают в себя раннее начало лечения после рецидива и, возможно, ранний рецидив заболевания.

К сожалению, протеинурия может повториться после лечения и, следовательно, потребовать дополнительного плазмафереза или даже длительного периодического лечения.

Предполагается, что сокращение экскреции белка после плазмафереза помогает сохранить функцию трансплантата, но нет исследований, которые бы изучили эту тему.

Нет точных данных, сколько курсов лечения плазмаферезом требуется для уменьшения экскреции белка, но один научный обзор выявил медианное значение девяти сеансов до ремиссии протеинурии.

При обследовании небольшого количества пациентов применяли профилактический плазмаферез, но полученные данные не были убедительными, чтобы сказать, что это является эффективным средством для предотвращения рецидива ФСГС.

Высокие дозы CsA могут вызвать ремиссию протеинурии.

В одном из серийных обследований 14 детей из 17 вступили в период устойчивой ремиссии.

Смысл поддержания высокого уровня CsA в крови заключается в том, чтобы преодолеть эффект высокого холестерина в сыворотке, часто наблюдавшийся у пациентов с рецидивирующим ФСГС (липопротеины связывают CsA и снижают уровень свободного CsA).

Высокие дозы CsA могут быть комбинированы с плазмаферезом.

Исследование дало возможность сделать вывод о том, что только плазмафереза было недостаточно для стимулирования ремиссии за исключением случаев его сочетания с высокими дозами CsA.

Для пациентов, которые не отвечают на плазмаферез или имеют нефротическую протеинурию, ее снижение с помощью ингибитора ангиотензин-1-превращающего фермента (АСЕ-I) и (или) блокатора рецепторов ангиотензина-II (АРБ) может оказаться полезным.

IgA-нефропатия является наиболее распространенным типом гломерулонефрита во всем мире и служит основной причиной терминальной стадии ХПН у 20% реципиентов во многих странах.

Рецидивирующая IgA-нефропатия является обычным событием после трансплантации.

Зарегистрированные случаи рецидива варьируют от 13 до 53% в зависимости от различий в длительности наблюдения пациентов и биопсийной политики в различных трансплантационных центрах, с самыми высокими показателями в тех центрах, где протокольные биопсии выполняют рутинно.

Латентные депозиты IgA в почке донора, которые определяются во время биопсии до трансплантации, ответственны за «рецидивы» в некоторых случаях, когда трансплантацию выполняли по поводу ХПН, вызванной IgA-нефропатией в зонах с высокой распространенностью болезни.

Одиночные нуклеотидные полиморфизмы, снп, в генах интерлейкина (IL)-10 и TNF-alpha (фактор некроза опухоли альфа) были отмечены как предикторы риска рецидива.

Расчетная частота потери трансплантата через 10 лет из-за рецидива составила 9,7% (доверительный интервал=4,7-19,5%).

Риск рецидива при повторной трансплантации выше, если первый трансплантат был потерян из-за рецидива IgA-нефропатии менее чем через 10 лет.

Не существует эффективной терапии для предотвращения рецидива IgA-нефропатии.

Было обнаружено, что ACE-Is и ARBs уменьшали протеинурию и, возможно, помогали сохранить функцию почки при рецидивирующей IgA-нефропатии.

В одном из исследований среди 116 реципиентов с IgA-нефропатией использование АТГ в качестве индукционной терапии было связано с сокращением риска рецидива с 41 до 9% по сравнению с антагонистами рецепторов IL-2.

Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит

Причины вторичного МПГН, такие как гепатит С, должны быть исключены.

Частота гистологического рецидива при идиопатическом МПГН 1-го типа составляет 20–30% и превышает 80% при заболевании 2-го типа.

Проявления включают в себя микрогематурию, протеинурию и ухудшение почечной функции.

Факторы риска для рецидива включают тяжесть гистологических поражений нативных почек, HLA-B8DR3, наличие живого родственного донора и потерю предыдущего трансплантата от рецидива.

Имеются данные о наличии ответа на долгосрочное лечение циклофосфамидом, плазмаферезом и CsA.

Гемолитико-уремический синдром

ГУС определяется гистопатологически как пролиферация интимальных клеток, утолщение и некроз стенок, тромбы и сужение просвета капилляров клубочков, артериол и междольковых артерий.

Тяжесть может варьировать от отека и набухания эндотелия до полного кортикального некроза.

Клинически это проявляется микроангиопатической гемолитической анемией и быстрым ухудшением функции почки с вовлечением других органов или без такого вовлечения.

ГУС часто классифицируют как не связанный с диареей (D)–ГУС (атипичный) и D+ГУС (типичный).

Синдром часто рецидивирует у взрослых и детей, у которых исходная болезнь почек была D-вариантна.

Общий риск рецидива составляет менее 10% среди детей, D+ГУС обычно не рецидивирует, хотя идиопатический D– или наследственный ГУС может рецидивировать у 21–28% детей.

Рецидив возникает примерно у 80–100% пациентов с мутациями факторов H или I, хотя у пациентов с мутацией мембранного ко-факторного белка не бывает рецидивов.

Риск выше у взрослых, 33–56% имеют клинические проявления, и дополнительно у 16–20% пациентов наблюдается клинически скрытый рецидив.

Рецидив особенно часто проявляется у взрослых с аутосомно-рецессивным или доминантным ГУС.

В большинстве случаев рецидив развивается в течение 4 нед.

Большинство пациентов имеют микроангиопатическую анемию, тромбоцитопению и дисфункцию почек, тогда как другие демонстрируют быстро прогрессирующую дисфункцию трансплантата без классических гематологических проявлений.

Изменения по количеству тромбоцитов должны быть выявлены во время эпизодов дисфункции трансплантата с ГУС как первоначальной причиной терминальной стадии ХПН.

Для тех, у кого отмечено падение количества тромбоцитов, обязательно должны быть выполнены дополнительные исследования, такие как исследование мазка периферической крови на предмет наличия обломков клеток (шистоцитов), анализ крови на гаптоглобин и лактатдегидрогеназу для документирования гемолиза.

У пациентов с рецидивами долгосрочная выживаемость трансплантата ниже (около 30%).

Стратегии лечения включали плазмаферез, внутривенное введение иммуноглобулинов и ритуксимаб.

Агрессивный плазмаферез с использованием свежезамороженной плазмы (40–80 мл/кг массы тела за сеанс) повышает уровни дефицитных факторов и обеспечивает обнадеживающие результаты даже у тех пациентов, которые имеют мутации факторов H и I.

Поскольку фактор H синтезируется в печени, комбинированная трансплантация печени и почки (вместе с плазмаферезом до и во время операции с использованием свежезамороженной плазмы и низкомолекулярного гепарина) может снизить риск рецидива.

Внутривенное введение иммуноглобулинов и ритуксимаба показало возможность улучшить ситуацию с рецидивирующим ГУС, устойчивым к множественным курсам плазмафереза.

Нет никаких доказательств того, что неприменение ингибиторов кальциневрина, пролиферативного сигнала и ОКТ3 (которые сами могут вызвать тромботическую микроангиопатию) приводит к сокращению риска рецидива.

**ANCA-ассоциированный васкулит
и анти-GBM-заболевание**

И ANCA-ассоциированный васкулит, и анти-GBM-заболевание могут проявляться быстро прогрессирующей ХПН и гломерулонефритом с полулуниями.

Частота рецидива ниже, если во время пересадки заболевание находится в латентной фазе.

В анализе пула данных по 127 пациентам с ANCA-ассоциированным васкулитом у 17% больных был рецидив, с почечным проявлением – у 57,1%.

Дисфункция почки наблюдалась у 33% из пациентов, имевших рецидив.

Последние исследования показали меньшую частоту рецидивов (7%), в большинстве происшедших после 1-го года, с отсутствием прямого или косвенного влияния на функцию трансплантата.

Рецидивы ANCA-ассоциированного васкулита обычно проявляются в почечном трансплантате как пауци-иммунный некротизирующий гломерулонефрит, но функция трансплантата также может быть нарушена острым артериитом, стенозом мочеточника и обструктивной уропатией из-за гранулематозного васкулита.

Течение заболевания до трансплантации, подтип заболевания, тип и титр ANCA, время трансплантации или тип донора не помогают предсказать вероятность рецидива.

ANCA-ассоциированный васкулит почек обычно хорошо отвечает на высокие дозы преднизолона и циклофосамида.

Другие варианты лечения, которые были проверены, включают прием микофенолатов, плазмаферез с внутривенным введением иммуноглобулинов или без него и ритуксимаб.

Гистологические доказательства наличия анти-GBM-заболевания можно обнаружить при биопсии в 15–50% случаев.

Клинические рецидивы являются более редкими и описаны только изолированно в отчетах по разрозненным случаям.

Потеря трансплантата из-за рецидива считается редким случаем.

Частота рецидивов может быть выше у тех пациентов, которые имеют циркулирующие анти-GBM-антитела на момент трансплантации.

Лечение анти-GBM-заболевания в клинически активной стадии может включать пульсы стероидов, циклофосамид и плазмаферез, особенно

если имеется потенциально угрожающее жизни вовлечение легких.

Первичная гипероксалурия

Первичная гипероксалурия вызвана недостатком печеночного пероксисомального аланина: глиоксилат-аминотрансфераза ведет к увеличению синтеза и мочевой экскреции оксалатов, рецидивирующему оксалатному уролитиазу, необратимому нефрокальцинозу и конечной стадии ХПН.

При ХПН нерастворимые оксалаты накапливаются во всем организме, особенно в костях и сосудах.

Поскольку дефект фермента при первичной гипероксалурии не корректируется с помощью трансплантации изолированных почек, перепроизводство оксалатов сохраняется и ведет к рецидиву депозитов оксалата кальция в тканях свыше 90% пересаженных почек и в конечном итоге – к потере трансплантата, если фермент не заменяется путем одновременной трансплантации печени.

Общая концентрация оксалатов во всем организме очень высока у пациентов с терминальной стадией ХПН, а уровень экскреции мочевого оксалата значительно растет сразу после того, как стабилизируется функция трансплантата.

Уровни оксалатов плазмы и мочи могут остаться высокими в течение некоторого времени даже у пациентов, перенесших одновременную трансплантацию почек и печени.

Высокая концентрация мочевого оксалата способствует выпадению осадков кристаллов оксалата кальция сначала в дистальных почечных канальцах, а далее ведет к дисфункции трансплантата.

Вторично это также вызывает осаждение оксалата кальция в паренхиме трансплантата, а далее – дисфункцию трансплантата.

Очевидно, что этот риск возрастает у тех пациентов, кто имел первичную дисфункцию трансплантата.

Протоколы трансплантации, созданные таким образом, чтобы свести к минимуму осложнения рецидивирующих заболеваний, включают данные о раннем посттрансплантационном разжижении мочи через агрессивные жидкие среды, а также ранние и частые диализы у тех пациентов, кто имеет отсроченную функцию трансплантата.

Хотя трансплантация изолированных почек не рекомендуется при первичной гипероксалурии

рии, ее иногда осуществляют в развивающихся странах, где трансплантация печени недоступна.

Первичная гипероксалурия неизменно рецидивирует у тех пациентов, кто перенес изолированную трансплантацию почки, а далее ведет к потере трансплантата.

У пациентов с мутацией Gly170Arg, имеющих чувствительность к пиридоксину, нужно назначать высокие дозы пиридоксина, если им проводят пересадку только почки.

Это заболевание иногда диагностируют впервые после трансплантации почек при обнаружении депозитов оксалатов на биопсии у пациентов с дисфункцией трансплантата.

Когда это возможно, таких больных нужно направлять в специализированные центры для трансплантации печени.

На ближайшем послеоперационном этапе дополнительные сеансы диализа могут быть необходимы для контроля уровня оксалатов в крови, до тех пор, пока печень не начнет функционировать полноценно.

Конкретные меры, предназначенные для повышения экскреции оксалатов и снижения их выработки, помогают в минимизации рецидивов и должны быть применены для всех пациентов в течение первых месяцев или лет после трансплантации почек или комбинированной трансплантации печень-почка.

К ним относятся поддержание диуреза на уровне >3,0–3,5 л/сут и использование щелочного цитрата, нейтрального фосфата и оксида магния.

Строгие ограничения в диете по оксалатам дают очень ограниченный эффект, но прием продуктов, чрезвычайно богатых оксалатами и аскорбиновой кислотой, предшественником оксалатов, не рекомендуется.

Фармакологические дозы пиридоксина могут снизить гипероксалурию у некоторых пациентов, особенно у тех, кто имеет мутацию Gly170Arg.

Ответ на пиридоксин можно оценивать путем наблюдения >30% сокращения экскреции мочевых оксалатов при дозе пиридоксина 10 мг/кг/сут у кровных родственников больного с менее тяжелыми формами болезни почек, если это не было сделано на этапе до диализа.

Ощелачивание мочи цитратом уменьшает риск пресыщения мочевых путей оксалатами кальция путем образования растворимого комплекса с

кальцием, который уменьшает вероятность связки и выпадения осадков с другими веществами, такими как оксалаты.

Дозировка препарата натрия или натрия/калия цитрата должна быть рассчитана как 0,1–0,15 г/кг массы тела.

Адекватность терапии и соблюдения пациентом назначений может быть проверена путем измерения pH мочи и экскреции цитрата.

Ортофосфат (20–60 мг/сут), наряду с пиридоксином, также показал способность сокращать кристаллизацию оксалатов мочевого кальция.

Болезнь Фабри

Болезнь Фабри является редким, X-связанным наследственным заболеванием, которое характеризуется недостатком альфа-галактозидазы (alpha-Gal-A), приводящим к постепенному системному накоплению гликофинголипидов.

Трансплантация является лечением выбора для большинства больных с терминальной стадией ХПН в исходе болезни Фабри.

Хотя пациенты с этим заболеванием могут иметь гистологические рецидивы в трансплантате, не ясно, как часто эти рецидивы оказываются причиной потери трансплантата.

Недавние обследования US Organ Procurement and Transplantation Network 197 реципиентов с болезнью Фабри показали 74% выживание 5-летнего трансплантата по сравнению с 64% при других заболеваниях почек.

В настоящее время доступны два состава рекомбинантных alpha-Gal A человека: agalsidase-альфа (производитель – Replagal, Transkaryotic Therapies, Cambridge, MA) и agalsidase (производитель – Fabrazyme, Genzyme, Cambridge, MA).

Лечение рекомбинантным alpha-Gal A человека у пациентов, не являющихся реципиентами, показало уменьшение процента снижения функции почек.

Однако не ясно, увеличивает ли лечение выживаемость у них трансплантата или же уменьшает другие осложнения болезни Фабри.

Лечение, по-видимому, является безопасным, однако оно очень дорого, и не известна экономическая эффективность для улучшения результатов у реципиентов почечного трансплантата.