

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 12. ВАКЦИНАЦИЯ*

12.1. Мы рекомендуем вводить всем kidney transplant recipients (KTRs) официально зарегистрированные инактивированные вакцины, согласно рекомендациям для населения в целом, за исключением вакцинации против гепатита В (1D).

12.1.1. Мы предлагаем проводить вакцинацию против гепатита В (в идеале до трансплантации) и контролировать титр анти-НВs-антител через 6–12 нед после завершения серии вакцинации (2D).

12.1.1.1. Мы рекомендуем ежегодно контролировать титр анти-НВs-антител (2D).

12.1.1.2. Мы предлагаем проводить ревакцинацию, если титр антител падает ниже уровня 10 mIU/мл (2D).

12.2. Мы рекомендуем избегать введения живых вакцин KTRs (2C).

12.3. Мы предлагаем избегать вакцинации, за исключением вакцинации против гриппа, в течение первых 6 мес после трансплантации почки (2C).

12.3.1. Мы рекомендуем возобновлять иммунизацию, как только пациенты начинают получать минимальные поддерживающие дозы иммуноподавляющих лекарств (2C).

12.3.2. Мы предлагаем всем KTRs, у которых прошел как минимум 1 мес после трансплантации, вводить вакцины против гриппа и делать это до начала ежегодного сезонного гриппа, независимо от статуса иммуносупрессии (1C).

12.4. Группам KTRs, которые в силу возраста, прямого контакта с больными, места жительства в эндемичных районах или поездок в такие районы либо других эпидемиологических факторов риска подвержены повышенному риску конкретных заболеваний, мы рекомендуем вводить нижеиследующие вакцины для предупреждения:

- бешенства (2D);
- клещевого менингоэнцефалита (2D);
- японского В-энцефалита – инактивированная (2D);
- менингококкового менингита (2D);
- пневмококковой пневмонии (2D);
- сальмонеллеза (typhi) – инактивированная (2D).

12.4.1. Консультируйтесь со специалистами-инфекционистами, медиками турагентств или должностными лицами общественного здра-

воохранения для получения информации о целесообразности вакцинации в конкретных случаях (уровень не дифференцирован).

Вводная информация

Рекомендуемые прививки – это те, которые одобрены и предложены местными и национальными органами здравоохранения для использования у своего населения. Это зависит от страны происхождения и географического расположения.

Эффективность вакцинации против гепатита В определяется профилактическими мерами против инфицирования вирусом гепатита В, которые косвенно оцениваются выработкой антител к поверхностному антигену (НВsAb) в титре > 10 mIU/мл.

Лицами, подверженными повышенному риску, являются те, которые имеют прямой контакт с больными, проживают в эндемичных районах или путешествуют в таких географических районах.

В случае менингококковой инфекции пациенты, которые перенесли спленэктомию, также подвержены повышенному риску.

Обоснование

Вред различных инфекций и потому потенциальные выгоды от вакцинации различны в зависимости от географического расположения.

- Имеющиеся описания содержат информацию о минимальном вреде или его полном отсутствии при использовании лицензированных инактивированных вакцин для региона KTRs.

- Большинство вакцин вызывает синтез антител, хотя и слабый, у иммуноослабленных лиц, включая KTRs.

- Потенциальные преимущества перевешивают ущерб от иммунизации KTRs с помощью инактивированных вакцин.

- Серьезные инфекции могут быть результатом введения живых вакцин иммуноослабленным пациентам, включая KTRs.

- При отсутствии данных о достаточной безопасности следует исходить из того, что вред живых вакцин перевешивает их преимущества для KTRs.

- Вакцинация скорее всего обеспечит максимальную эффективность, когда иммуносупрессия пациента самая низкая, а KTRs получают наи-

* Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S42–S43.

меньшие возможные дозы иммуноподавляющих средств.

- Вакцинацию против гриппа следует проводить на ежегодной основе заранее, до начала ежегодного сезона гриппа.

Даже в то время, когда KTRs получают высокие дозы иммуноподавляющих средств, преимущества своевременной вакцинации перевешивают риски отсроченной вакцинации.

- Некоторые KTRs подвергаются повышенному риску развития заболевания, вызываемого одним или несколькими (реже) патогенами в силу наличия прямого контакта с больными, если они проживают или путешествуют в эндемичных районах.

Хотя данные об эффективности этих инактивированных вакцин для редких патогенов ограничены, потенциальные выгоды скорее перевесят вред.

Инактивированные вакцины

Американское Общество развития руководств по трансплантологии, профилактике и лечению инфекционных осложнений при трансплантации солидных органов (The American Society for Transplantation's Guidelines for the Prevention and Management of Infectious Complications of Solid Organ Transplantation) предоставляет рекомендации по иммунизации, применимые к соответствующим пациентам. Эти рекомендации адекватны для населения Северной Америки, их не следует использовать для KTRs в других частях света.

Хотя лишь ограниченное число исследований оценивало безопасность и эффективность применения инактивированных вакцин среди реципиентов солидных органов в целом и у KTRs в частности, имеющиеся данные предполагают, что введение инактивированных вакцин безопасно.

Нет никаких доказательств того, что вакцинация может привести к повышенному риску отторжения.

К сожалению, данные об эффективности отдельных инактивированных вакцин ограничены.

В целом существующие данные свидетельствуют о том, что ответ на вакцинацию у KTRs слабее по сравнению с иммунизацией до трансплантации.

Соответственно оптимально проводить иммунизацию KTRs до трансплантации.

Однако это не всегда представляется возможным, и в некоторых случаях необходимы неоднократные повторные вакцинации после трансплантации.

В ряде исследований среди реципиентов пересаженных органов были получены результаты, демонстрирующие иммуногенность некоторых инактивированных вакцин после трансплантации солидных органов.

Вакцинация против гриппа относится к наиболее изученным у реципиентов пересаженных органов.

Хотя ответ KTRs на вакцинацию против гриппа среди пациентов может варьировать и различаться по годам, у 30–100% привитых KTRs вырабатывается достаточный уровень защитных, ингибирующих гемагглютинацию антител в сыворотке крови.

Следует заметить, что эффективность вакцинации против гриппа представляется более важной среди детей по сравнению со взрослыми KTRs.

Также доступны данные в поддержку использования 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины для KTRs старше 2 лет.

В отличие от этого вакцина против гепатита В имеет значительно сниженную иммуногенность у реципиентов пересаженных органов по сравнению с кандидатами на трансплантацию.

Конкретные данные относительно иммуногенности большинства оставшихся инактивированных вакцин по реципиентам солидных органов недоступны.

Хотя данные отсутствуют, большинство экспертов соглашаются, что польза перевешивает риски иммунизации инактивированными вакцинами.

Имеются достаточные данные по KTRs о том, что риск вакцинации инактивированными вакцинами является минимальным.

Риск заражения, с другой стороны, выше у KTRs, чем среди населения в целом.

По этой причине наиболее гарантирована польза вакцинации инактивированными вакцинами (табл. 1).

Таблица 1. Вакцины, рекомендуемые после трансплантации почек

Diphtheria–pertussis–tetanus / дифтерия–коклюш–столбняк
 Haemophilus influenzae B / вакцина гемофильной палочки типа B
 Hepatitis A / к гепатиту A*
 Hepatitis B / к гепатиту B

Pneumovax / пневмовакс
 Inactivated polio / инактивированная полиовакцина
 Influenza types A and B (administer annually) / грипп типов А и В (применять ежегодно)
 Meningococcus: administer if recipient is in high risk / менингококк (использовать, если у реципиента повышен такой риск)
 Typhoid Vi / тифозная вакцина Vi

*For travel, occupational or other specific risk, and edemic regions / для рисков, связанных с поездками, работой и другой спецификой, а также в эндемичных регионах
 Consider providing booster polysaccharide pneumococcal vaccination every 3–5 years / рассмотреть возможность более активной вакцинации полисахаридной пневмококковой вакциной через каждые 3–5 лет.

Живые вакцины

Лицензированные в настоящее время живые вакцины либо используют ослабленные вирусные штаммы, которые подверглись манипуляциям для сокращения их вирулентности при попытке сохранить их иммуногенность, либо, как и в случае с бациллой Кальметта–Жерена (*Bacillus Calmette–Guerin* – BCG, БЦЖ), замещают родственными бактериями, которые считаются менее патогенными, но все же могут вызвать формирование реакции перекрестного иммунитета к целевому патогену.

Хотя данные ограничены, существует значительное беспокойство по поводу использования живых вакцин у иммуноослабленных пациентов.

На сегодняшний день проведено лишь ограниченное число исследований по оценке использования живых вирусных вакцин среди реципиентов пересаженных органов.

Высокая распространенность инфекций у KTRs вызывает достаточно серьезную озабоченность по поводу того, что живые вакцины могут вызывать инфицирование KTRs.

Хотя количество публикаций по клиническому опыту с описанием использования некоторых живых вирусных вакцин среди реципиентов пересаженных органов ограничено, малое количество данных и небольшие масштабы исследованных примеров и выборок повышают озабоченность по поводу безопасности и эффективности использования этих вакцин у KTRs.

Соответственно большинство экспертов соглашаются, что в общем риски перевешивают потенциальные выгоды от использования живых вакцин у KTRs.

Ряд живых вакцин, лицензированных для использования среди населения в целом, противопоказан для KTRs (табл. 2).

Таблица 2. Вакцины, противопоказанные после трансплантации

Varicella zoster / ветряная оспа
 BCG / бацилла Кальметта–Жерена
 Smallpox / натуральная оспа
 Intranasal influenza / интраназальная грипповая вакцина
 Live oral typhoid Ty21a and other newer vaccines / живая оральная тифозная вакцина Ty21a и другие более новые вакцины
 Measles (except during an outbreak) / противокоревая вакцина (кроме периода вспышки эпидемии)
 Mumps / эпидемический паротит
 Rubella / краснуха
 Oral polio / оральная полиовакцина
 Live Japanese B encephalitis vaccine / живая вакцина японского энцефалита типа В
 Yellow fever / желтая лихорадка
 BCG = *Bacillus Calmette–Guerin*.

Сроки вакцинации

Ограниченность ответа синтезом антител на разные вакцины у KTRs вероятнее всего связана с иммуноподавляющей терапией.

Хотя нет соответствующих RCTs, разумно предположить, что введение вакцин в период, когда дозы иммуноподавляющих средств, которые получают пациенты, самые низкие, то наиболее вероятно ожидать максимизации ответа на вакцины.

Иммуноподавляющая терапия обычно является наиболее сильной в первые несколько месяцев после трансплантации, когда существует наибольший риск острого отторжения.

Некоторое время в течение первых 6–12 мес дозы иммуноподавляющей терапии обычно сокращают до самого низкого поддерживающего уровня, если нет острого отторжения, и это, вероятно, является лучшим временем для вакцинации.

Эти моменты минимальной поддерживающей иммуноподавляющей терапии и оптимальные для вакцинации могут быть иными для пациентов, проходящих лечение по поводу острого отторжения.

Гриппозная инфекция является потенциально важной причиной заболеваемости и смертности у KTRs.

Использование вакцинации против гриппа показало свою возможность быть безопасным и в общем эффективным средством для реципиентов пересаженных органов, включая KTRs.

В частности, стоит отметить, что нет доказанной связи между использованием вакцина-

ции против гриппа у реципиентов пересаженных органов и развитием отторжения.

Соответственно рекомендуется ежегодно проводить вакцинацию против гриппа у KTRs и тех, с кем они ежедневно контактируют в быту.

Поскольку заболевание гриппом будет происходить во время ежегодных сезонных эпидемий, то может оказаться невозможным отложить вакцинацию до момента, пока у конкретного пациента пройдет достаточное время после операции по пересадке или у него будет применена низкоуровневая иммуносупрессивная терапия.

Учитывая, что вирусная вакцина инактивирована, основным следствием ее использования в слишком раннем периоде будет отсутствие эффективности вакцинации.

Учитывая потенциальные преимущества введения вакцины, рекомендуется ее вводить до начала сезона ежегодного гриппа, если у реципиента пройдет по меньшей мере 1 мес после операции по пересадке.

Такой график выбирают по той причине, что вакцина наименее вероятно будет работать в течение первого месяца после трансплантации, особенно если KTRs получил индукционную терапию.

Ревакцинация против гепатита В

Необходимость усиления вакцинации против гепатита В является спорной, и практика варьирует в зависимости от страны.

Пациенты с нарушениями функции иммунной системы, как правило, имеют тенденцию к проявлению более низких пиковых уровней HBsAb по сравнению с иммунокомпетентными реципиентами.

Существуют ограниченные данные по длительности иммунологической памяти у иммуноослабленных пациентов.

Однако поступали сообщения о случаях клинически значимого инфицирования вирусом гепатита В у ранее привитых диализных пациентов, у которых выработка анти-HBsAb уже не поддавалась измерению.

Последовательные измерения уровней антител HBsAb для информирования о необходимости увеличения доз вакцины против гепатита В были рекомендованы Консультативным комитетом США по практике иммунизации (US Advisory Committee on Immunization Practices) для пациентов на диализе.

Кроме того, Европейская группа консенсуса по иммунитету к гепатиту В (the European Consensus Group on Hepatitis B immunity) расширила эти рекомендации и включила туда и пациентов с нарушениями иммунной функции.

Ухудшение иммунологической памяти происходит быстрее у иммунокомпрометированных реципиентов пересаженных почек.

Уровень выше 10 mIU/мл обычно считают достаточным для обеспечения защитной функции, но реципиенты пересаженных органов с титрами ниже 100 mIU/мл, как правило, имеют предрасположенность быстро их терять.

Способность низкого уровня антител к HBs маскировать инфекции (проявляется через поверхностный антиген гепатита В – HBsAg) и наличие их дальнейшего быстрого снижения заставили Европейскую группу консенсуса предложить проводить ускоренную ревакцинацию при титрах ниже 100 mIU/мл.

Несмотря на отсутствие четких доказательств в поддержку этой рекомендации с учетом относительного соотношения риска и выгоды по вакцинации против гепатита В, представляется разумным ежегодно оценивать необходимость ускоренной ревакцинации.

Дополнительные вакцины

Реципиенты почечного трансплантата могут быть подвержены повышенному риску воздействия потенциально предотвращаемых вакцинацией патогенов в случае проживания или путешествия в эндемичных районах или из-за случайного контакта с больным.

Рекомендации для лиц, путешествующих по конкретным географическим регионам, часто включают в себя проведение одной или более прививок.

Эти рекомендации логически должны быть применены в отношении KTRs, если необходимо использование инактивированных вакцин, например, полисахаридной вакцины против сальмонеллы Vi или менингококковой вакцины.

Консультации со специалистом-инфекционистом, медиками турагентств или должностными лицами общественного здравоохранения рекомендуются для уточнения надлежащего применения вакцинации для сценариев, когда поездка или контакт может оправданно потребовать этих дополнительных вакцинаций.

Хотя могут быть недоступны данные по эффективности для KTRs, инактивированные вакцины в целом безопасны.

Однако в некоторых случаях иммунологи традиционно советуют использовать для путешественников вакцины, доступные исключительно в форме живых вакцин.

Эти вакцины не могут быть рекомендованы нами для использования, так как данные ни по их безопасности, ни по эффективности недоступны для этой категории пациентов среди общего населения.

Научно-исследовательские рекомендации

Необходимо проводить исследования для определения следующего:

- оптимальные сроки иммунизации KTRs;
- длительность иммунологического ответа KTRs, которые получили прививки до и после трансплантации.