

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.

РАЗДЕЛ 2. МОНИТОРИНГ ТРАНСПЛАНТАТА И ИНФЕКЦИИ*

ГЛАВА 8. МОНИТОРИНГ ФУНКЦИИ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА**

Введение

Методика присвоения рейтингов рекомендациям практического руководства

Каждая рекомендация подразделяется на уровни по степени убедительности (Уровень 1, Уровень 2 и Без уровня), также показано качество подтверждающих доказательств, которое подразделяется на Группы А, В, С или D:

Степень убедительности рекомендаций (Уровень)	Формулировка
Уровень 1	«Рекомендуем»
Уровень 2	«Предлагаем»

Группа качества подтверждающих доказательств	Качество подтверждающих доказательств
Группа А	Высокое
Группа В	Среднее
Группа С	Низкое
Группа D	Очень низкое

Дополнительная категория «Без уровня» (уровень недифференцирован), как правило, использовалась для выдачи руководящих/методических указаний, основанных на здравом смысле, или в том случае, где тема не допускает адекватного применения системы доказательств.

Наиболее распространенными примерами являются рекомендации, касающиеся мониторинга интервалов, ситуации консультирования и выдачи рекомендаций врачами других специальностей.

Недифференцированные по уровням рекомендации обычно оформляются как простой декларативный документ, но не предназначены для того, чтобы толковаться как преимущественные по степени убедительности рекомендаций в сравнении с рекомендациями Уровня 1 или 2.

8.1. Мы предлагаем измерять объем мочи (2C):

- каждые 1–2 ч по крайней мере в течение 24 ч после трансплантации (2D);
- ежедневно до стабилизации функции трансплантата (2D).

8.2. Мы рекомендуем проводить измерения экскреции белка в моче по крайней мере (2C):

- 1 раз в первый месяц для определения базового уровня (2D);
- каждые 3 мес в течение первого года (2D);
- ежегодно впоследствии (2D).

8.3. Мы предлагаем измерять креатинин сыворотки по крайней мере (1B):

- ежедневно в течение 7 сут или перед выпиской из больницы в зависимости от того, что наступает раньше (2C);
- от 2 до 3 раз за неделю в течение 2–4 нед (2C);
- еженедельно для 2-го и 3-го мес (2C);
- каждые 2 нед для периода с 4-го по 6-й мес (2C);
- ежемесячно для периода с 7-го по 12-й мес (2C);
- каждые 2–3 мес впоследствии (2C).

8.3.1. Мы рекомендуем рассчитывать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) всякий раз, когда определяется уровень креатинина сыворотки (2D), с помощью следующего:

- одна из нескольких формул для взрослых (2C) или формула Шварца для детей и подростков (2C).

8.4. Мы предлагаем включить УЗИ почечного трансплантата в рамки комплекса оценки дисфункции трансплантата (2C).

Вводная информация

Некоторые тесты необходимо выполнять регулярно с целью обнаружения аномалий для возможного последующего лечения или профилактики осложнений, которые являются общими для реципиентов (табл. 1).

Периодичность проведения скрининга основывается на частоте осложнений, по которым его осуществляют, поскольку нет никаких иных данных для определения оптимального интервала для скрининга.

* Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S25–S26.

**Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S27–S29.

Таблица 1. Типовой скрининг после трансплантации почки

Скрининг-тест	Интервалы проведения скрининга с момента после трансплантации					
	1 нед	1 мес	2–3 мес	4–6 мес	7–12 мес	>12 мес
a) Креатинин	Ежедневно	2–3 раза в неделю	Еженедельно	Каждые 2 нед	Ежемесячно	Каждые 2–3 мес
b) Белок мочи	1 раз		Каждые 3 мес			Ежегодно
c) Общий анализ крови	Ежедневно	2–3 раза в неделю	Еженедельно	Ежемесячно		Ежегодно
d) Диабет	Еженедельно		Каждые 3 мес			Ежегодно
e) Липидный профиль	–	–	1 раз	–	–	Ежегодно
f) Курение	Перед выпиской		–	–		Ежегодно
g) ВКВ (ПЦП)	Ежемесячно		Каждые 3 мес			–
h) EBV (ПЦП) (<i>seronegative</i>)	1 раз	Ежемесячно		Каждые 3 мес		–
Артериальное давление, пульс, рост, масса тела	Каждый визит к врачу					

Примечания: a – креатинин сыворотки; b – общий белок мочи и (или) альбумин мочи; c – общий анализ крови, включающий количество лейкоцитов, гемоглобина и тромбоцитов; d – скрининг по диабету с определением уровня глюкозы в крови натощак, пробы на толерантность к глюкозе или уровень *HbA1c*; e – липидный профиль, включающий уровень холестерина в крови натощак, *LDL-C*, *HDL-C* и триглицериды; f – скрининг на курение табака; g – скрининг на ВКВ ПЦП-методом; h – скрининг на EBV ПЦП-методом у пациентов с отсутствием антител к EBV при трансплантации.

Креатинин сыворотки является легко измеряемым, и этот анализ доступен в большинстве лабораторий.

Скрининг-тесты по экскреции белка мочи включают измерение общего белка или альбумина в образцах суточного сбора мочи тест-полосками, а также определение в разовых порциях мочи соотношений белок/креатинин или альбумин/креатинин.

Обоснование

- Обнаружение дисфункции почечного трансплантата на более ранних сроках даст возможность вовремя провести диагностику и назначить лечение, которое может улучшить результаты.
- Слишком малый или чрезмерно большой объем мочи свидетельствует о возможной дисфункции трансплантата.
- Измерения сывороточного креатинина и протеинурии – простые и диагностически ценные тесты для выявления острых и хронических дисфункций трансплантата.
- УЗИ является сравнительно недорогим и достаточно точным методом диагностики подающихся лечению причин дисфункции трансплантата.

Объем мочи

Объем мочи является легко измеряемым параметром ранней функции трансплантата.

Восстановлению функции почки, определяемому как снижение креатинина и мочевины в крови, обычно предшествует увеличение объема мочи.

Иногда чрезмерный объем мочи может означать наличие солевого диуреза или водного диуреза, вызванных повреждением канальцев.

В дополнение к своей роли в оценке ранней дисфункции трансплантата, измерение объема мочи необходимо для проведения инфузионной терапии.

Экскреция белка мочи

Протеинурия является ранним и чувствительным маркером повреждения почки при хронической почечной недостаточности.

Многие причины протеинурии потенциально обратимы при надлежащем лечении, и поэтому обнаружение протеинурии может улучшить результаты для трансплантата.

НЕКОТОРЫЕ ПРИЧИНЫ ПРОТЕИНУРИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Хронические заболевания нативных почек

Отторжение трансплантата и токсичность препаратов:

- острое отторжение;
- тромботическая микроангиопатия;
- хроническая трансплантационная нефропатия;
- гломерулопатия трансплантата.

Заболевания *de novo* и гломерулярные заболевания:

- болезнь минимальных изменений;
- фокально-сегментарный гломерулосклероз;
- IgA*-нефропатия;
- мембранозный гломерулонефрит;
- мембранопротролиферативный гломерулонефрит;
- постинфекционный гломерулонефрит;
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
- гемолитико-уремический синдром;
- васкулит;
- диабетическая нефропатия;
- системная красная волчанка;
- амилоидоз;

· болезни тяжелых и легких цепей.

* IgA – иммуноглобулин А.

Пациенты с протеинурией, как правило, имеют сниженную почечную функцию по сравнению с пациентами без протеинурии.

Протеинурия также связана с повышенным риском смертности и сердечно-сосудистой недостаточности у реципиентов почечного трансплантата.

Протеинурия включает как альбуминурию, так и экскрецию других белковых фракций.

Коэффициенты мочевого экскреции для альбумина и общего белка могут быть рассчитаны из соотношения альбумина или общего белка к концентрации креатинина в разовой порции мочи.

Экскреция креатинина у мужчин выше, чем у женщин.

Таким образом, пороговые значения соотношения между альбумином и креатинином мочи в норме в общей популяции и при патологии для мужчин ниже, чем для женщин (табл. 2).

Подробную информацию смотрите в Методических рекомендациях по CKD KDOQI, часть 5 «Выявление протеинурии» (www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/p5_lab_g5.htm; последняя доступная версия от 30 марта 2009 г.).

Таблица 2. Критерии выявления протеинурии и альбуминурии

Показатель	Метод сбора мочи	Норма	Микроальбуминурия	Альбуминурия или клиническая протеинурия	
Общий белок	24-часовая экскреция	<300 mg/day (взрослые)	NA	≥300 mg/day (взрослые)	
	–	<4 mg/m ² /h (дети)	–	≥4 mg/m ² /h (дети)	
	Тест-полоска	<30 mg/dL (взрослые и дети)	NA	≥30 mg/dL (взрослые и дети)	
	Коэффициент протеин/креатинин в разовой порции		<200 mg/g (взрослые)	NA	≥200 mg/g (взрослые)
			<0,2 mg/mg (дети 2 лет и старше)	–	–
		<0,5 mg/mg (<6–24 мес)	–	–	
Альбумин	24-часовая экскреция	<30 mg/day	30–300 mg/day	>300 mg/day	
	Тест-полоска на альбумин	<3 mg/dL	≥3 mg/dL	NA	
	Коэффициент альбумин/креатинин в разовой порции		<17 mg/g (мужчины)	17–250 mg/g (мужчины)	>250 mg/g (мужчины)
			<25 mg/g (женщины)	25–355 mg/g (женщины)	>355 mg/g (женщины)
		<30 mg/g (дети)	–	–	

Примечания: NA – не применимо (*not applicable*).

Креатинин сыворотки

Причины дисфункции почечного трансплантата, которые требуют срочного вмешательства для эффективного лечения, включают отторжение, обструкцию, мочевой затек, проблемы с сосудистой ножкой и некоторые рецидивирующие заболевания, например фокально-сегментарный гломерулосклероз.

Эти причины более распространены в начальный период (от первых дней до недель) после трансплантации почки, чем в последующие месяцы и годы.

По этой причине очень важно внимательно следить за функцией почки в самом начале после трансплантации.

Измерение концентрации креатинина сыворотки является простым, недорогим и повсеместно доступным методом для измерения СКФ, а также надежным показателем для обнаружения острых изменений в функции трансплантата.

Уровень креатинина сыворотки через год после трансплантации является фактором риска для последующих результатов, он может помочь в определении тактики лечения и наблюдения, например правильного установления частоты посещений пациентом врача.

Постепенный рост креатинина сыворотки после первого года может быть вызван острым отторжением, но чаще его причинами являются хроническая трансплантационная нефропатия, рецидив ранее имевшихся или *de novo* болезней почек.

К сожалению, креатинин сыворотки менее надежен для обнаружения хронических изменений в функции почек (через период от месяцев до нескольких лет).

Так же, как для всего населения в целом, измерение СКФ инулином, йоталаматом, йогексолом или другим подходящим маркером СКФ либо определение клиренса посредством анализов мочи и крови обеспечивает наиболее точную оценку трансплантата у реципиентов.

Но, хотя эти тесты подходят для клинического применения, рабочая группа не рекомендует их использование в повседневной клинической практике вследствие высокой стоимости, неудобства для пациентов и отсутствия такой возможности за пределами научных медицинских центров.

Измерение цистатина С также используется для наблюдения за функцией почек. Преимущество цистатина С состоит в его независимости от массы тела.

Однако в настоящее время еще нет достаточного количества исследований по цистатину С для оценки СКФ у реципиентов почечного трансплантата.

Различные формулы для оценки СКФ были протестированы на реципиентах, но ни одна формула не показала последовательно своего явного преимущества по отношению к другим формулам.

Маловероятно, что расчет СКФ для быстрой оценки функции трансплантата имеет преимущество перед простым определением уровня сывороточного креатинина, так как в большинстве формул единственным значительно изменяющимся компонентом является именно уровень креатинина.

Аналогичным образом неясно, может ли вычисление СКФ повысить диагностическую ценность определения уровня креатинина крови для оценки хронических изменений, особенно в тех случаях, когда креатинин сыворотки может изменяться в связи с изменениями мышечной массы за счет улучшения питания после трансплантации почки.

УЗИ почечного трансплантата

Многие из наиболее распространенных причин дисфункции трансплантата, кроме отторжения, могут быть диагностированы при проведении УЗИ.

К ним относятся артериальная окклюзия, венозный тромбоз, мочевиная обструкция, мочевой затек (большое скопление жидкости), сдавление паранефральной гематомой и артериовенозные фистулы после биопсии.

УЗИ полезно также при проведении биопсии трансплантата, поэтому его часто осуществляют во время биопсии.

Для почечного трансплантата может быть нормальным небольшое или умеренное расширение почечной лоханки, поэтому базовое УЗИ при нормальной функции почек может быть полезно для сравнения с результатами последующих УЗИ, выполняемых при дисфункции трансплантата.