

Разработчик:
Научное общество нефрологов России,
Ассоциация нефрологов России

**Клинические рекомендации
«Диагностика и лечение
болезней трансплантированной почки»**

«Утверждено»
18 декабря 2014 г.

2014 г. Москва

Рабочая группа:

Мойсюк Я.Г. - ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, д.м.н., профессор

Ватазин А.В. – руководитель отдела оперативной нефрологии и хирургической гемокоррекции МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, д.м.н., профессор

Прокопенко Е.И. - профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ГБУЗ МО МОНИКИ (Московский областной научно-исследовательский клинический институт) им. М.Ф. Владимирского, факультет усовершенствования врачей, д.м.н.

Томилина Н.А. – зав.кафедрой нефрологии ФПДО МГМСУ им.А.И.Евдокимова, зав. отделом нефрологических проблем трансплантации почки ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова», д.м.н. профессор

Столяревич Е.С. - профессор кафедры нефрологии ФПДО МГМСУ им. А.И Евдокимова, старший научный сотрудник отдела нефрологических проблем трансплантации почки ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова», доктор медицинских наук

Сокращения:

АГ – артериальная гипертония

АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

ГБМ – гломерулярные базальные мембраны

ГУС – гемолитико-уремический синдром

ИК – ингибиторы кальциейрина

ПО - плазмообмен

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

РТ – ренальный трансплантат

СД – сахарный диабет

ТМА – тромботическая микроангиопатия

ТП – трансплантация почки

ТХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность

ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз

C_0 – концентрация препарата в крови до его приема

C_2 – концентрация препарата в крови через 2 часа после приема

mTOR –ингибиторы – ингибиторы пролиферативного сигнала

Оглавление:

1. Методика оценки рекомендаций.....
2. Основные понятия и определения.....
3. Классификация, этиология.....
4. Острое отторжение трансплантированной почки.....
5. Хроническое отторжение трансплантированной почки.....
6. Нефротоксичность ингибиторов кальцинейрина.....
7. Возвратные и *de novo* заболевания трансплантированной почки.....
8. Неспецифический тубуло-интерстициальный склероз и атрофия
канальцев почечного трансплантата.....
9. Литература.....

1. МЕТОДОЛОГИЯ

Методика оценки силы рекомендаций и уровня их предсказательности, использованная при составлении данных клинических рекомендаций *

По силе рекомендации подразделяются на три категории в убывающем порядке: уровень 1 (эксперты рекомендуют); уровень 2 (эксперты предлагают); «недифференцированный уровень» (табл. 1). Сила предсказательности рекомендаций подразделена на 4 уровня (табл. 2).

Таблица 1. Оценка силы рекомендаций

Уровень	Оценка рекомендаций		
	Со стороны пациентов	Со стороны врача	Дальнейшее направление использования
Уровень 1 «Эксперты рекомендуют»	Подавляющее большинство пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, предпочли бы следовать рекомендуемым путем и лишь небольшая часть из них отвергли бы этот путь	Подавляющему большинству своих пациентов врач будет рекомендовать следовать именно этим путем	Рекомендация может быть принята в качестве стандарта действия медицинского персонала в большинстве клинических ситуаций
Уровень 2 «Эксперты полагают»	Большая часть пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, высказались бы за то, чтобы следовать рекомендуемым путем, однако значительная часть отвергла бы этот путь	Для разных пациентов следует подбирать различные варианты рекомендаций, подходящие именно им. Каждому пациенту необходима помощь в выборе и принятии решения, которое будет соответствовать ценностям и предпочтениям данного пациента	Рекомендации, вероятно, потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве клинического стандарта
«Недифференцированный уровень»	Данный уровень применяется в тех случаях, когда в основу рекомендации укладывается здравый смысл исследователя-		

“Not Graded”- NG	эксперта или тогда, когда обсуждаемая тема не допускает адекватного применения системы доказательств, используемых в клинической практике.
------------------	--

Таблица 2. Предикторные уровни рекомендаций

Уровень	Характеристика уровня предсказательности	Значение/описание
А	Высокий	Эксперты абсолютно уверены в том, что при выполнении данной рекомендации, наблюдаемый эффект почти полностью совпадет с ожидаемым.
В	Умеренный	Эксперты ожидают, что при выполнении данной рекомендации, наблюдаемый эффект скорее всего будет близок к ожидаемому, однако не исключается возможность того, что он будет существенно отличаться от него.
С	Низкий	Предсказываемый эффект может существенно отличаться от реального.
Д	Очень низкий	Предсказание эффекта крайне ненадежно и очень часто будет отличаться от реального.

Методы, используемые для формулировки рекомендаций: Консенсус экспертов.

2. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Болезни трансплантированной почки – собирательное понятие, характеризующее различные патологические процессы, происходящие в ренальном трансплантате (РТ), приводящие к нарушению почечной функции, а в случае отсутствия адекватного лечения или его невозможности, к полной потере функции трансплантированного органа и рецидиву терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН) у пациента.

Комментарий

Прогресс современной клинической трансплантологии во многом зависит от совершенствования подходов к диагностике, предупреждению и лечению патологических процессов в трансплантированном органе. Факторы, влияющие на продолжительность функционирования РТ, многообразны. К ним относятся:

- Гистосовместимость донора и реципиента
- Тип донора и биологическое состояние донорского органа (лучше результаты при пересадке почки от живого донора молодого возраста)
- Сроки холодовой ишемии (консервации органа)
- Соответствие массы действующих нефронов донорского органа потребностям организма реципиента
- Возраст, основное заболевание реципиента, степень реабилитации к моменту операции
- «Эффект центра»
- Режим иммуносупрессии

Адекватность иммуносупрессивной терапии, которую получают все пациенты в течение всего периода функционирования трансплантированного органа для профилактики острого и хронического отторжения, является ключевым фактором благоприятного исхода ТП.

Особенностями заболеваний трансплантированной почки является латентное течение (особенно в позднем посттрансплантационном периоде) и общность клинико-

лабораторной симптоматики. Практически все заболевания РТ проявляются снижением почечной функции с нарастанием креатинина сыворотки, а также появлением или усугублением артериальной гипертензии (АГ) и протеинурии. Изменения осадка мочи мало характерны: лейкоцитурия чаще всего сопровождает инфекцию мочевыводящих путей/пиелонефрит трансплантата, гематурия может быть проявлением урологических осложнений трансплантации почки (ТП), реже тяжелого сосудистого отторжения или возвратных заболеваний - гломерулонефрита или васкулита. **Поэтому золотым стандартом верификации причин дисфункции трансплантированной почки является морфологическое исследование её биоптата.**

Известно, что биопсия РТ в 30-42% случаев изменяет диагноз, и в 38-83% случаев по результатам морфологического исследования проводится коррекция иммуносупрессивной терапии.

3. КЛАССИФИКАЦИЯ, ЭТИОЛОГИЯ

Дисфункцию трансплантированной почки можно условно разделить на раннюю и позднюю.

Причинами ухудшения функции РТ в раннем послеоперационном периоде могут быть:

- Острый канальцевый некроз
- Гиповолемиа
- Тромбоз артерии трансплантата
- Венозный тромбоз
- Обструкция мочеточника
- Обструкция катетера Фолея
- Мочевой затек
- Сверхострое отторжение
- Острое отторжение
- Нефротоксичность ингибиторов кальцинейрина (ИК)
- Тромботическая микроангиопатия (ТМА) трансплантата

При поздней дисфункции трансплантированной почки по характеру доминирующих изменений можно выделить следующие группы причин:

- антиген-опосредованные, связанные с активацией аллоиммунного ответа (острое и хроническое отторжение);
- нефротоксичность ингибиторов кальцинейрина (острая и хроническая);
- возвратная и *de novo* патология трансплантата, включающая, помимо гломерулонефрита, диабетическую нефропатию, а также случаи рецидива первичной гипероксалурии и амилоидоза почки;
- нефросклероз, вызванный неспецифическими причинами, не связанными ни с активацией иммунного ответа, ни с нефротоксическим действием препаратов

Поскольку сразу после операции ведением реципиентов РТ занимаются врачи специализированных отделений центров трансплантации, а нефрологи наблюдают больных в позднем посттрансплантационном периоде, в настоящих Рекомендациях рассматриваются преимущественно причины поздней дисфункции ТП.

4. ОСТРОЕ ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ

Ни один из применяемых режимов иммуносупрессии не исключает развитие отторжения, вероятность которого наиболее высока в первые 3-6 мес. после трансплантации. Острое отторжение представляет собой воспалительное поражение трансплантата в результате иммунного ответа реципиента на антигены донора. Данное состояние следует заподозрить

при резком повышении уровня креатинина (на 20–25% от исходного уровня и выше) в сочетании со снижением мочеотделения, уплотнением и болезненностью трансплантата, а в некоторых случаях – и лихорадкой. Представленные клинические симптомы обладают низкой чувствительностью и специфичность, они были характерны для ранее использовавшихся менее эффективных схем иммуносупрессии. По этой причине на первом этапе должны быть исключены другие причины дисфункции РТ (сосудистые, урологические), а для подтверждения острого отторжения обязательно выполнение пункционной биопсии. Следует отметить, что в идеале биопсия всегда должна предшествовать лечению, поскольку это позволяет избежать гипердиагностики стероидрезистентного острого отторжения. Так, у пациентов с чувствительным к глюкокортикоидам острым отторжением, т.е. после эффективной пульс-терапии, морфологические признаки острого отторжения сохраняются на 5-е сутки после лечения у 60% реципиентов, а через 10 дней — в 27% случаях.

Пункционная биопсия на сегодняшний день остается золотым стандартом диагностики острого отторжения. Адекватная морфологическая диагностика возможна только при получении двух фрагментов («столбиков») паренхимы, один из которых используется для иммуногистохимического исследования на наличие отложения в перитубулярных капиллярах C4d компонентов комплемента (диагностика гуморального отторжения).

Морфологически выделяют два основных варианта острого отторжения: клеточно-опосредованное и гуморальное, которые требуют разных подходов к терапии. Данные морфологического исследования согласно общепринятой международной классификации (Banff 97-2005) являются основанием для выбора тактики лечения (Таблица 3).

Таблица 3. Диагностические категории биопсий почечного аллотрансплантата, классификация Banff 1997–2005

Состояние	Тип (степень)	Описание
Антитело-опосредованное (гуморальное) отторжение		Отторжение, предположительно опосредованное антителами, обычно характеризуется аккумуляцией полиморфоядерных лейкоцитов в гломерулярных и перитубулярных капиллярах в ранние сроки после трансплантации с последующим повреждением эндотелия и капиллярным тромбозом: ♦ сверхострое (немедленное) отторжение; ♦ ускоренное острое отторжение
Пограничные изменения — подозрение на острое отторжение		Отсутствие интимального артериита при наличии очагов легкого тубулита (1–4 мононуклеарных клеток/срез канальца), инфильтрация мононуклеарными клетками не более 25% паренхимы
Острое клеточное отторжение	IA	Значительная интерстициальная инфильтрация мононуклеарными клетками (более 25% паренхимы) и очаги умеренного тубулита (более 4 мононуклеарных лейкоцитов/срез канальца)
	IB	Значительная интерстициальная инфильтрация мононуклеарными клетками (более 25% паренхимы) и очаги тяжелого тубулита (более 10 клеток/срез канальца)
	IIA	Значительная интерстициальная инфильтрация и умеренный интимальный артериит
	IIIB	Тяжелый интимальный артериит, занимающий более 25% площади артерии
	III	Трансмуральный артериит или фибриноидный некроз стенки артерии

В основе клеточно-опосредованного (или клеточного) отторжения лежит инфильтрация

ткани почки активированными Т-лимфоцитами с повреждением различных компонентов почечной паренхимы (интерстиций, канальцы, стенка сосудов, клубочки), которые могут быть вовлечены в процесс по отдельности или в различных сочетаниях. Наиболее часто острое клеточное отторжение протекает с картиной острого тубуло-интерстициального нефрита и повреждением стенки канальцев (интерстициальный клеточный вариант, Banff I). Более тяжелым вариантом клеточного отторжения является сосудистое клеточное отторжение (Banff II), характерным признаком которого считается интимальный артериит или инфильтрация лимфоцитами интимы артерии. В наиболее тяжелых случаях в процесс вовлекается вся сосудистая стенка, то есть имеет место трансмуральный артериит, часто сопровождающийся фибриноидным некрозом (Banff III).

В основе гуморального отторжения лежит взаимодействие антидонорских антител с антигенами, расположенными на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к активации системы комплемента и привлечению в очаг повреждения нейтрофилов. Тяжелое повреждение эндотелиальных клеток в результате активации системы комплемента приводит к развитию некроза сосудистой стенки и тромбоза.

Лечение первого эпизода отторжения. Первый эпизод острого отторжения в большинстве случаев носит характер острого клеточного отторжения и соответствует Banff I–II, чувствительного к глюкокортикоидам. Антитимоцитарные антитела позволяют купировать более 95% первых эпизодов отторжения. Несмотря на это, большинство протоколов предполагают в качестве терапии первой линии лечения острого отторжения пульс-терапию глюкокортикоидами. Это связано с большим удобством такой терапии, меньшими рисками развития побочных эффектов и меньшей стоимостью.

Высокодозная пульс-терапия глюкокортикоидами внутривенно позволяет купировать 75–80% эпизодов отторжения. Существуют несколько схем пульс-терапии, но нет убедительных доказательств того, что высокодозные внутривенные режимы (500–1000 мг метилпреднизолон в течение 3 дней) более эффективны, чем высокодозные пероральные (120–250 мг преднизолон в течение 3–5 дней). Однако с точки зрения безопасности и переносимости терапии предпочтительно использовать метилпреднизолон в виде внутривенной инфузии в течение 30–60 мин. Поддерживающая доза глюкокортикоидов может быть сохранена на прежнем уровне после завершения пульс-терапии, хотя некоторые протоколы предусматривают ее повышение с последующим быстрым снижением. Не показано постоянное повышение поддерживающей дозы глюкокортикоидов. Во время и после пульс-терапии оправдано возобновление профилактики ко-тримоксазолом.

Эффективность пульс-терапии оценивается на 2–3-и сутки лечения по динамике восстановления уровня креатинина. Считается, что на 5-е сутки после начала лечения уровень креатинина должен вернуться к исходному уровню или даже ниже от начала эпизода острого отторжения. Одновременно с проводимой терапией необходимо убедиться, что концентрация ингибиторов кальцинейрина находится в пределах терапевтического диапазона. Если данное условие не соблюдено, необходима коррекция дозы препарата. Доза микофенолатов не должна быть ниже рекомендуемой. При развитии эпизода острого отторжения на фоне адекватной концентрации циклоsporина можно рассмотреть конверсию на такролимус. При отсутствии эффекта от лечения рекомендуется обязательное выполнение повторной пункционной биопсии на 4–5 сутки от начала лечения.

Лечение повторного и стероидрезистентного отторжения. Метод выбора при терапии стероидрезистентного тяжелого клеточного отторжения (Banff IIВ–III) — назначение антител. Повторный эпизод острого отторжения представляет собой, как правило, тяжелое

стероидрезистентное острое клеточное отторжение (Banff IIb), требующее назначения препаратов поликлональных антилимфоцитарных антител. Приблизительно в 50% случаев обнаруживаются признаки острого гуморального отторжения. Развитие повторного отторжения сопровождается ухудшением отдаленного прогноза для выживаемости трансплантата.

Повторная пульс-терапия глюкокортикоидами может быть эффективной в лечении острых отторжений, однако назначать более двух курсов пульс-терапии перед применением антител не следует. Многие протоколы предполагают лечение антителами при всех повторных отторжениях, кроме тех, которые протекают благоприятно или развиваются как минимум через несколько недель после первого эпизода.

Некоторые протоколы рекомендуют начинать лечение антителами сразу, если не получено немедленного ответа на пульс-терапию, другие протоколы предлагают ожидать в течение нескольких дней. Если почечная функция быстро ухудшается, несмотря на пульс-терапию, следует немедленно начинать лечение антитимоцитарным глобулином.

Дозы, в которых антитимоцитарный глобулин применяется в лечении отторжения, могут быть выше по сравнению с индукционными, а длительность лечения должна составлять не менее 5–7 дней. В течение курса необходим контроль гематологических показателей и профилактическое применение ганцикловира в течение 2–3 недель. Перевод с циклоспорина на такролимус или добавление микофенолатов у пациентов, которые раньше не получали их, также могут быть показаны после повторных эпизодов отторжения.

Лечение гуморального (антитело-опосредованного отторжения). Термин «рефрактерное отторжение» применяется для определения отторжения, продолжающегося, несмотря на лечение глюкокортикоидами и антителами. Чаще всего оно имеет гуморальную природу. Лечение таких пациентов крайне сложно. Повторные курсы лечения лимфоцит-истоощающими антителами позволяют сохранить функцию трансплантата у 40–50%. Когда принимается решение о начале второго курса терапии антителами, следует взвешенно оценить тяжесть и потенциальную обратимость отторжения по данным биопсии, риски развития инфекционных осложнений и малигнизации, которые существенно повышаются в результате массивной антикризисовой терапии, особенно если два курса назначаются с небольшим интервалом.

Маркером активации системы комплемента является образование C4d фрагмента комплемента, не имеющего собственной функциональной активности, но ковалентно связывающегося с тканями почки. Показано, что свечение C4d на перитубулярных капиллярах тесно коррелирует с появлением анти-донорских антител в сыворотке пациента. Таким образом, острое гуморальное отторжение может быть диагностировано и считается достоверным при наличии четырех критериев:

- ухудшение почечной функции;
- фиксация C4d на перитубулярных капиллярах;
- гистологические признаки повреждения почечной ткани;
- появление циркулирующих антидонорских антител.

При наличии лишь двух из перечисленных критериев диагноз считается вероятным, но не достоверным.

Рекомендации:

4.1. Рекомендуется выполнять биопсию трансплантата до начала лечения острого отторжения, за исключением тех случаев, когда биопсия может существенно задержать начало лечения (*1B*)

4.2. Предлагается проводить лечение субклинического отторжения и «пограничных изменений» (подозрение на острое отторжение при морфологическом исследовании) (*2D*)

4.3. Для начального лечения острого клеточного отторжения рекомендуются кортикостероиды (*1D*).

4.3.1. При остром отторжении у пациентов, не получающих кортикостероиды, предлагается добавлять преднизолон в схему поддерживающей иммуносупрессии (*2D*).

4.3.2. Предлагается использовать антилимфоцитарные антитела для лечения острого клеточного отторжения у пациентов, не ответивших на кортикостероиды, или при повторном остром клеточном отторжении (*2C*).

4.4. Предлагается проводить лечение острого гуморального (антителоопосредованного отторжения) с помощью одного из следующих препаратов (методов) или их сочетания, с применением или без применения кортикостероидов (*2C*):

- плазмообмен;
- внутривенный иммуноглобулин
- анти-CD20 антитела (ритуксимаб)
- антилимфоцитарные антитела

4.5. Пациентам, не получающим азатиоприн или микофенолаты, при развитии отторжения, предлагается назначать микофенолаты, а больным, получающим азатиоприн, - проводить конверсию на микофенолаты (*2D*)

Комментарий: требуются дальнейшие исследования для оценки позитивного влияния на отдаленные результаты лечения «пограничных изменений» и разработки оптимальных протоколов лечения антитело-опосредованного отторжения.

5. ХРОНИЧЕСКОЕ ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ

В отличие от острого отторжения РТ хроническое отторжение характеризуется персистирующей, вялотекущей иммунной реакцией с вовлечением клеточных и/или гуморальных механизмов, ведущих к постепенному развитию и прогрессированию нефросклероза. Основной мишенью при развитии хронического отторжения трансплантата являются эндотелиальные клетки, в связи с этим наиболее характерные морфологические проявления включают изменения со стороны капилляров клубочка, интимы сосудов (артерий) и перитубулярных капилляров.

Наиболее часто хроническое отторжение трансплантата проявляется хронической трансплантационной гломерулопатией, под которой подразумевают диффузное удвоение контура капиллярных петель клубочка. Более чем в половине всех случаев морфологическая картина гломерулопатии сопровождается диффузным свечением C4d на перитубулярных капиллярах (от 49 до 66%), что свидетельствует о важной роли гуморального звена иммунитета в развитии этого процесса. Другим характерным морфологическим проявлением хронического отторжения трансплантата являются изменения артерий, описанные как хроническая трансплантационная артериопатия. Под этим термином понимают характерное концентрическое утолщение интимы артерий, ведущее к значительному сужению просвета сосудов. Изменения, касающиеся интерстиция и канальцев при хроническом отторжении трансплантата, являются

характерными, но неспецифичными, и включают фиброз интерстиция и атрофию канальцев — так же, как при нефросклерозе другой этиологии.

Особое значение у пациентов с хроническим отторжением трансплантата, как и в случаях острого отторжения, имеют данные иммунофлюоресценции, в зависимости от которых выделяют хроническое активное (C4d⁺) и неактивное (C4d⁻) отторжение, что, в свою очередь во многом определяет тактику ведения пациентов. Другим проявлением активности процесса считается сочетание признаков острого и хронического отторжения (активное клеточно-опосредованное хроническое отторжение трансплантата) независимо от свечения C4d. В этом случае терапевтическая тактика определяется тяжестью острого отторжения. При позднем остром отторжении разработана тактика конверсии на такролимус.

Показанием к конверсии можно считать и активное хроническое отторжение, которое диагностируется по характерной морфологической картине в сочетании со свечением C4d на перитубулярных капиллярах либо с признаками острого отторжения. Однако в этих случаях эффективность конверсии во многом определяется выраженностью сопутствующего нефросклероза, присутствие которого делает почку еще более чувствительной к нефротоксическому действию ингибиторов кальцинейрина и лимитирует использование такролимуса в эффективной дозе. Принимая решение о конверсии на такролимус необходимо учитывать не только показания к изменению иммуносупрессии, но и возможные побочные эффекты этого препарата. У пациентов с СД решение о назначении такролимуса при остром отторжении должно приниматься индивидуально в каждом случае, так как, с одной стороны, такролимус обладает большим диабетогенным действием по сравнению с циклоспорином, с другой стороны его использование позволяет снизить суммарную дозу кортикостероидов, также способствующих декомпенсации СД.

Рекомендации

5.1. Всем пациентам с хронической дисфункцией трансплантированной почки рекомендуется выполнять биопсию трансплантата (1B)

5.2. Предлагается не проводить активное лечение при хроническом неактивном отторжении РТ (2C).

5.3. Предлагается по возможности использовать у пациентов с хроническим отторжением РТ трехкомпонентную иммуносупрессию, включающую один из ингибиторов кальцинейрина, препарат из группы микофенолатов и стероиды (2D).

5.4. При активном хроническом отторжении и отсутствии выраженного нефросклероза предлагается проводить конверсию с циклоспорина на такролимус (2C).

5.5. В случае сочетания хронического и острого отторжения лечебная тактика должна определяться тяжестью острого отторжения (1C).

6. НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ КАЛЬЦИНЕЙРИНА

Нефротоксичность ингибиторов кальцинейрина является весьма частой причиной дисфункции трансплантированной почки в условиях иммуносупрессии на основе циклоспорина или такролимуса. В зависимости от сроков и механизмов развития она может проявляться тремя вариантами:

- острая нефротоксичность, которая развивается преимущественно в ранние сроки после трансплантации на фоне высокой экспозиции ингибиторов кальцинейрина в организме реципиента;

- хроническая нефротоксичность, формирующаяся по мере удлинения посттрансплантационного периода и выявляющаяся у подавляющего большинства реципиентов по истечении 6 и более лет после ТП;
- особый вариант, морфологическим субстратом которого является ТМА

Если острая нефротоксичность полностью обратима и регрессирует после коррекции дозы препарата, то хроническая нефротоксичность протекает с неуклонным прогрессированием. Она может развиваться в исходе острой нефротоксичности при сохраняющихся высоких концентрациях ингибиторов кальцинейрина, но чаще является следствием их кумуляции, даже если их текущая концентрация остается в пределах «терапевтического окна». Дисфункция трансплантата при хронической нефротоксичности обусловлена прогрессирующим тубуло-интерстициальным склерозом РТ. Тромботическая микроангиопатия является относительно редким вариантом нефротоксического эффекта ингибиторов кальцинейрина, при котором страдает преимущественно эндотелий с развитием поражения клубочков и артериол, сходного с наблюдаемым при гемолитико-уремическом синдроме.

Важно подчеркнуть, что, хотя нефротоксичность, индуцируемая циклоспорином и такролимусом, носит дозозависимый характер, тем не менее, она неизбежно сопряжена с иммуносупрессивным действием этих препаратов. Ингибция кальцинейрина, которая блокирует продукцию ИЛ-2 в Т-лимфоцитах, а также в неиммунокомпетентных клетках, вызывает вазоконстрикцию, действуя на гладкомышечные клетки сосудистой стенки, в том числе в почечных артериолах, а также активируя симпатическую нервную систему. Неизбежным следствием этих эффектов являются АГ, констрикция приносящих артериол с ишемией клубочков и вторичными изменениями в виде гломерулосклероза, атрофии канальцев и склерозом интерстиция.

Среди всех причин дисфункции РТ, не связанных с действием иммунных факторов, нефротоксичность ингибиторов кальцинейрина является наиболее часто встречающейся патологией у пациентов, получающих иммуносупрессию на основе циклоспорина или такролимуса.

Подтвержденная морфологически хроническая нефротоксичность ингибиторов кальцинейрина диктует необходимость минимизации доз этих препаратов, что, в свою очередь, при отсутствии адекватного восполнения объема иммуносупрессии чревато повышением риска отторжения. Интенсивный поиск новых комбинаций иммунодепрессантов, обеспечивающих профилактику острого и хронического отторжения трансплантата при минимизации побочных эффектов и инфекционных осложнений, продолжается и в настоящее время. Возможными мерами предупреждения острого отторжения в таких случаях является терапия препаратами микофеноловой кислоты в полной дозе, либо перевод пациентов на иммуносупрессию, базирующуюся на ингибиторах mTOR, что позволяет значительно снизить дозу ингибиторов кальцинейрина и даже отказаться от их применения, сохраняя при этом высокую эффективность иммуносупрессии. В случае снижения дозы ингибитора кальцинейрина в сочетании с полной дозой микофенолатов целевая концентрация циклоспорина составляет 80–100 нг/мл, такролимуса — 3–7 нг/мл (в зависимости от срока после трансплантации). В среднем требуется снижение дозы этих препаратов на 20–25%.

Режимы иммуносупрессии с минимизацией доз ингибиторов кальцинейрина (целевая C_0 циклоспорина 30–50 нг/мл, C_2 250–350 нг/мл) в сочетании с эверолимусом (C_0 3–8 нг/мл) более надежно, чем полный отказ от ингибиторов кальцинейрина, предупреждают развитие острого отторжения, не вызывая при этом тяжелых побочных эффектов. Доза

циклоспорина при этом снижается в среднем на 50–60%. Хотя многие авторы признают эту тактику наиболее перспективной в случаях выявления нефротоксичности, индуцированной ингибиторами кальцинейрина, исследования, позволяющие объективно оценить отдаленные результаты такой конверсии, пока еще немногочисленны.

Прогностически неблагоприятным считается сочетание признаков хронической нефротоксичности ингибиторов кальцинейрина с элементами острого отторжения. В этих случаях снижение дозы ингибиторов кальцинейрина, ведущее к уменьшению иммуносупрессивной эффективности терапии в целом, приводит к прогрессированию отторжения и рецидиву ТХПН. Острое отторжение, развившееся в условиях снижения дозы ингибиторов кальцинейрина, морфологически верифицировано в 3% случаев на фоне применения микофенолатов и у 6% пациентов, конвертированных на ингибиторы mTOR, соответственно.

Фактором, лимитирующим применение того или иного подхода при лечении хронической нефротоксичности, индуцированной ингибиторами кальцинейрина, является переносимость иммуносупрессантов. Непереносимость терапии при назначении ингибиторов mTOR отмечается в 15,5% случаев. Чаще всего она проявляется возникновением и нарастанием протеинурии, достигающей в некоторых случаях нефротического уровня, и в большинстве случаев приводит к отмене этих препаратов. Непереносимость микофенолатов отмечается у 16,3% пациентов, что проявляется в основном диареей либо гематологическими нежелательными явлениями (лейкопения, анемия), и в большинстве случаев требует снижения дозы препаратов либо перевода пациентов на азатиоприн.

В отличие от высокой эффективности снижения дозы ингибиторов кальцинейрина при раннем выявлении нефротоксического эффекта этих препаратов, в случаях далеко зашедшего склероза, занимающего более 50% почечной паренхимы, даже значительное уменьшение дозы ингибиторов кальцинейрина не позволяет предупредить дальнейшее прогрессирование нефросклероза. 3-летняя выживаемость трансплантата в таких случаях значительно ниже, чем при распространенности интерстициального склероза менее 50% (49% vs 79%), независимо от варианта проводимой коррекции иммуносупрессии. В этой связи особенно перспективными представляются подходы, направленные не столько на лечение клинически и морфологически манифестной нефротоксичности, индуцированной ингибиторами кальцинейрина, сколько на предупреждение ее развития. По данным крупных исследований конверсия на эверолимус в сочетании с низкими дозами ингибиторов кальцинейрина, выполненная на ранних стадиях нефропатии (до развития выраженных склеротических изменений и дисфункции трансплантата), позволяет предупредить развитие индуцированной ингибиторами кальцинейрина нефротоксичности и прогрессирование нефросклероза. Изучаются также возможность применения ингибиторов mTOR в сочетании с препаратами микофеноловой кислоты и полным отказом от ингибиторов кальцинейрина.

Рекомендации

6.1. Нефротоксичность ингибиторов кальцинейрина у реципиентов РТ должна быть подтверждена морфологически (1B).

6.2. Пациентам с хронической дисфункцией трансплантированной почки и морфологически подтвержденной нефротоксичностью ингибиторов кальцинейрина предлагается снижение дозы данных препаратов или их замена на другие иммуносупрессанты (2C).

6.2.1. Минимизацию доз ингибиторов кальцинейрина предлагается проводить на фоне использования в схеме иммуносупрессии полных доз микофенолатов либо ингибиторов mTOR (2C).

6.2.2. Конверсию на ингибиторы mTOR предлагается проводить реципиентам с протеинурией до 0,5 г/сут и pСКФ более 40 мл/мин/1,73 м² (2D).

6.3. Выявление нефротоксичности ингибиторов кальцинейрина не требует конверсии с одного ингибитора кальцинейрина на другой (с циклоспорина на такролимус и наоборот) (2C).

6.4. Реципиентам трансплантированной почки, имеющим сочетание признаков нефротоксичности ингибиторов кальцинейрина и отторжения, не рекомендуется снижать дозу ингибиторов кальцинейрина (1C).

7. ВОЗВРАТНЫЕ И DE NOVO ЗАБОЛЕВАНИЯ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ

Возвратная и *de novo* гломерулярная патология часто объединяется в одну группу, поскольку точная верификация диагноза в подавляющем большинстве случаев не представляется возможной из-за отсутствия данных биопсии собственных почек. Существует широкий спектр гломерулонефритов и метаболических заболеваний, способных рецидивировать в трансплантате, а также развиваться в нем *de novo*. Частота возвратной патологии в трансплантированной почке по данным разных авторов колеблется от 1 до 8%. Характер поражения определяется по светооптической картине и данным иммунофлюоресценции, имеющих те же морфологические особенности, как и при заболеваниях нативных почек.

Частота рецидивов и *de novo* возникших заболеваний трансплантата, по данным *Renal Allograft Disease Registry*, составила 3,4% за период наблюдения 5,4 года. Наблюдались рецидивы ФСГС (34,1%), IgA-нефропатии (13,2%), диабетической нефропатии (11,4%), мембранопролиферативного гломерулонефрита (10,8%), мембранозной нефропатии (9,6%), гемолитико-уремического синдрома и тромботической тромбоцитопенической пурпуры (4,8%), а также других заболеваний (16,1%). В группе больных с возвратными и вновь возникшими гломерулярными болезнями трансплантата по сравнению с другими пациентами чаще наблюдалось развитие дисфункции РТ (55% vs 25%, $p < 0,001$).

Возвратная и *de novo* патология РТ нередко сочетается с другими причинами поздней дисфункции трансплантированной почки, такими как острое или хроническое отторжение, нефротоксичность ингибиторов кальцинейрина и др., что затрудняет оценку влияния возвратных и *de novo* заболеваний на отдаленные результаты трансплантации. В целом рецидивы различных вариантов гломерулонефрита в трансплантате имеют более благоприятный прогноз, чем острое или хроническое отторжение. Однако риск рецидива и его влияния на судьбу трансплантата в значительной мере различаются в зависимости от характера заболевания. Например, IgA-нефропатия, хотя и является наиболее частой возвратной патологией после ТП, обычно имеет стертое течение, редко сопровождается снижением функции трансплантата и не требует специального лечения. В то же время пациенты с ФСГС имеют высокий риск рецидива заболевания после ТП и потери трансплантата. Чрезвычайно важно рано диагностировать рецидив ФСГС в трансплантате,

поскольку в ранние сроки может быть эффективен плазмообмен (ПО), а у пациентов с резистентностью к ПО оправданы попытки лечения ритуксимабом.

Волчаночный нефрит, анти-ГБМ-нефрит, и АНЦА-ассоциированный васкулит рецидивируют после ТП с частотой 1-9%, 5% и 17-19% соответственно. Рецидивы этих заболеваний редко приводят к быстрой потере трансплантата, однако могут потребовать активной терапии.

При мембранопролиферативном гломерулонефрите 2 типа («болезнь плотных депозитов») и некоторых формах атипичного гемолитико-уремического синдрома (ГУС) – у носителей мутаций генов, кодирующих циркулирующие факторы регуляции системы комплемента, риск возврата в РТ приближается к 100%. Возвратный атипичный ГУС развивается, как правило, в первый год после операции и имеет неблагоприятный прогноз, хотя в последнее время достигнуты существенные успехи в профилактике и лечении рецидива этого заболевания после ТП благодаря применению экулизумаба (моноклональных антител к C5-компоненту комплемента).

Наиболее частой возвратной метаболической патологией является диабетическая нефропатия. Диабетическая нефропатия рецидивирует в поздние сроки после ТП, и вероятность ее выявления прямо зависит от времени, прошедшего с момента операции. Принципы профилактики и лечения возвратной диабетической нефропатии не отличаются от таковых при этом заболевании нативных почек. У всех реципиентов РТ с СД особое внимание необходимо уделять контролю гликемии и нефропротекции, включая фармакологическую блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Первичная гипероксалурия I типа представляет собой редкий вариант метаболической патологии, способный рецидивировать в РТ. При этом аутосомно-рецессивном генетическом заболевании имеется дефект метаболизма оксалатов и их избыточное накопление из-за дефицита активности печеночного фермента аланин-глиоксилат-аминотрансферазы. У пациентов развивается выраженная гипероксалурия, нефрокальциноз и уролитиаз, приводящие к ТХПН в молодом возрасте. При изолированной ТП без пересадки печени и без специальной терапии в послеоперационном периоде наблюдается неизбежный рецидив болезни, ведущий к быстрой потере трансплантата более чем у 90% пациентов. В биоптатах трансплантированной почки обнаруживается отложение кристаллов оксалата кальция в просвете и в стенках канальцев, а также в интерстиции. Прогноз можно существенно улучшить, если в раннем послеоперационном периоде использовать специальный протокол ведения, включающий стимуляцию диуреза, интенсивный гемодиализ, введение больших доз пиридоксина, прием средств, ощелачивающих мочу.

Большинство нефропатий, способных рецидивировать в РТ, могут также развиваться в трансплантированной почке *de novo*. Мембранопролиферативный гломерулонефрит, впервые возникший в почечном трансплантате, описан у реципиентов с вирусным гепатитом С. Данные иммунофлюоресценции и электронной микроскопии биоптата (наличие характерных иммунных депозитов) позволяют отличить это заболевание от хронической трансплантационной гломерулопатии и хронической ТМКА, для которых также характерно удвоение базальных мембран капилляров клубочка. Мембранозная нефропатия чаще других гломерулопатий развивается в РТ *de novo*. Нередко она наблюдается у реципиентов с вирусными гепатитами В или С. Важно, что мембранозная нефропатия довольно часто сочетается с хроническим отторжением трансплантата, и может потребовать коррекции иммуносупрессии. Анти-ГБМ нефрит как вновь возникшая патология возникает у пациентов с ТХПН в исходе синдрома Альпорта, поскольку нормальные альфа-цепи коллагена 4 типа донорского органа распознаются организмом как чужеродные и запускают выработку антител против антигенов гломеруляных

базальных мембран трансплантата. Но картина тяжелого экстракапиллярно нефрита с быстрой потерей трансплантата развивается не более чем у 3-5% реципиентов.

В большинстве случаев, за некоторыми исключениями, возвратные и *de novo* заболевания РТ не требуют изменения поддерживающей иммуносупрессии.

Рекомендации

7.1. Реципиентам РТ с диагнозом ФСГС в посттрансплантационном периоде предлагается проводить регулярный скрининг на протеинурию (2С) не реже чем:

- ежедневно в течение первой недели после ТП (2D);
- каждую неделю в течение первых 4 недель (2D);
- каждые 3 месяца в течение первого года после операции (2D);
- далее 1 раз в год (2D).

7.2. Предлагается проводить скрининг на микрогематурию реципиентам РТ с возможными рецидивами IgA-нефропатии, мембранопролиферативного гломерулонефрита, анти-ГБМ гломерулонефрита, АНЦА-ассоциированного васкулита (2С) не реже чем:

- в первый месяц после ТП, чтобы определить исходное состояние (2D);
- каждые 3 месяца в течение первого года (2D);
- далее 1 раз в год (2D).

7.3. Пациентам с первичным диагнозом ГУС при эпизодах дисфункции трансплантированной почки необходимо проводить скрининг на ТМА (количество тромбоцитов, уровень гемоглобина, мазок периферической крови с целью выявления шизоцитоза, гаптоглобин плазмы, ЛДГ, уровень С3) (2D).

7.4. Если результаты скрининга позволяют предположить развитие возвратного или *de novo* заболевания трансплантированной почки, предлагается выполнить биопсию трансплантата (2С).

7.5. Лечение возвратных заболеваний РТ:

7.5.1. У пациентов с первичным диагнозом ФСГС при выявлении в биоптате РТ минимальных изменений или ФСГС предлагается проводить плазмообмен (2D).

7.5.2. При возвратном АНЦА-ассоциированном васкулите или анти-ГБМ гломерулонефрите предлагается лечение высокими дозами кортикостероидов и циклофосфамидом (2D).

7.5.3. Реципиентам РТ с возвратным гломерулонефритом и протеинурией предлагается назначать ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (2С).

7.5.4. У пациентов с первичной гипероксалурией после ТП предлагается применять меры по предотвращению отложения оксалата кальция до нормализации уровня оксалатов в плазме и моче (2С), включая:

- пиридоксин (2С);
- низкооксалатная диета с высоким содержанием кальция (2С);
- пероральная нагрузка жидкостью (2С);
- натрия или калия цитрат для ощелачивания мочи (2С);
- ортофосфат (2С);
- оксид магния (2С);
- интенсивный гемодиализ для удаления оксалатов (2С)

8. НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ТУБУЛО-ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ СКЛЕРОЗ И АТРОФИЯ КАНАЛЬЦЕВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Для обозначения дисфункции трансплантата, развивающейся в результате прогрессирующего нефросклероза, не связанного с действием антиген-зависимых факторов длительное время использовался термин хроническая трансплантационная нефропатия. Однако, учитывая многофакторность этой патологии, в последнем варианте классификации Vanff, принятой в 2005 г., было предложено отказаться от этого термина, выделяя в структуре нефросклероза отдельные его варианты, различающиеся по своей природе: нефросклероз вследствие АГ, хронического пиелонефрита, обструктивной нефропатии, вирусной инфекции и.т.д. Если только, несмотря на использование всех возможностей морфологической и иммуногистохимической диагностики, невозможно определить причину развития склеротических изменений, допустимо использование термина «неспецифический тубуло-интерстициальный склероз и атрофия канальцев». Эта категория включает случаи ишемически-реперфузионного поражения трансплантата, а также фиброз интерстиция и атрофию канальцев в исходе острого отторжения, вирусной или бактериальной инфекции трансплантата, выявленных в поздней стадии, когда характерные черты патологии, вызвавшей процесс склерозирования, уже отсутствуют.

Иммуносупрессия при нефросклерозе, вызванном действием неспецифических причин, весьма различается в различных центрах трансплантации. Чаще всего в таких случаях предпочитается продолжение иммуносупрессии на основе ингибиторов кальцинейрина в сочетании с препаратами микофеноловой кислоты. При этом доза ингибиторов кальцинейрина поддерживается на нижней границе терапевтического окна, а для торможения прогрессирования нефропатии целесообразно назначение ингибиторов АПФ либо блокаторов рецепторов ангиотензина. Учитывая большую чувствительность почки с признаками нефросклероза к нефротоксическому действию ингибиторов кальцинейрина, а также принимая во внимание большое значение этого механизма в формировании нефросклероза в трансплантате в целом, при неспецифическом нефросклерозе оправданным также является назначение ингибиторов mTOR с минимизацией или отменой ингибиторов кальцинейрина. Как отмечалось выше, по имеющимся литературным данным такая тактика эффективна при ранней конверсии (в сроки 3–4 мес после трансплантации почки) у пациентов с низким иммунологическим риском для профилактики хронической трансплантационной нефропатии.

Если функция трансплантата продолжает ухудшаться, несмотря на все принятые меры, необходимо готовить больного к заместительной почечной терапии и своевременно ее начинать, а иммуносупрессия должна быть постепенно редуцирована и отменена полностью только после удаления трансплантата. Если трансплантат не подлежит удалению, должна быть сохранена поддерживающая доза глюкокортикоидов - 2,5–5 мг/сут.

Рекомендации

8.1. У пациентов с неспецифическим тубуло-интерстициальным склерозом и атрофией канальцев необоснованное увеличение дозы ингибиторов кальцинейрина не является благоприятным и может приводить к нарастанию нефротоксичности (2C)

8.2. Предпочтение должно быть отдано снижению дозы или даже отмене терапии ингибиторов кальцинейрина с тщательным последующим наблюдением за функцией трансплантата (2C).

8.2.1. Снижение дозы ингибиторов кальцинейрина предлагается сопровождать добавлением или продолжением приема иммунодепрессантов без нефротоксического действия – микофенолатов или ингибиторов mTOR (при отсутствии значимой протеинурии) (2D).

8.3. Высокие поддерживающие дозы глюкокортикоидов не рекомендуются. Пульс-терапия глюкокортикоидами показана при доказанных биопсией эпизодах острого отторжения, но повторное ее назначение нецелесообразно (2C).

8.4. Проведение повторных биопсий у пациентов с подтвержденным выраженным фиброзом (интерстициальный склероз >50%) аллотрансплантата имеет ограниченные показания (2C).

8.5. Пациентов с хронической дисфункцией РТ рекомендуется вести в соответствии со стандартными рекомендациями, разработанными для ХБП, вызванной другими причинами, включая контроль АГ, прием ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II, мониторинг минерального обмена, лечение анемии, своевременное начало заместительной почечной терапии при утрате функции РТ (1B).

9. ЛИТЕРАТУРА

1. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов / Под ред. С. В. Готье. – М. – Тверь: ООО «ИздательствоТриада», 2011.
2. Инфекции в трансплантологии / Под ред. С. В. Готье. – М. – Тверь: ООО «Издательство Триада», 2010.
3. Мойсюк Я. Г., Столяревич Е. С., Томилина Н. А. Болезни почечного трансплантата / Нефрология: национальное руководство // под ред. Н. А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. (Серия «Национальные руководства»).
4. Мойсюк Я.Г., Томилина Н.А., Столяревич Е.С., Прокопенко Е.И., Сушков А.И. Иммуносупрессивная терапия после трансплантации почки/ Трансплантология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей/ под ред. С.В. Готье, Я.Г. Мойсюка. – М.: Е-нота,2014.
5. Очерки клинической трансплантологии / Под ред. С.В. Готье. – М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009.

6. Colvin R.B., Nickeliet V. Renal allograft pathology/ Jenette J.C. et al (eds)// *Heptinstalls Pathology of the kidney*. – Philadelphia: Lippincott-Raven, 2006. – P.1348-1490.
7. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, 2009. 9 Suppl 3: p. S1-155.
8. *Kidney transplantation: principles and practice*. 6th ed. / Ed. by Sir Peter J. Morris and Stuart J. Knechtle // Philadelphia Elsevier Saunders, 2008.