



The
Transplantation
Society

KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE CARE OF KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

УДК 616.61-089.843

РАЗДЕЛ 4: ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ¹

ВВЕДЕНИЕ: РИСК РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Реципиенты почки во всем мире подвержены значительно больше риску развития рака, чем население в целом (табл. 29). Это особенно справедливо для раковых заболеваний, связанных с вирусными инфекциями (например, лимфомы, связанные с вирусом Эпштейн–Барр). Некоторые виды рака широко распространены среди населения в целом, а также имеют более высокую распространенность среди KTRs (например рак кишки). Некоторые виды рака часто встречаются среди KTRs потому, что они широко распространены среди населения в целом и имеют аналогичные показатели заболеваемости и среди KTRs (например рак молочной железы). Другие виды рака редки, но имеют значительно более высокую распространенность у KTRs (например саркома Капоши) (620, 621). Существуют также виды раковых заболеваний, которые могут вызвать терминальную стадию ХПН и поэтому проявляются более часто у KTRs (например, миелома и почечно-клеточная карцинома). Когортные исследования продемонстрировали изменчивость риска развития рака в зависимости от возраста и пола, молодые пациенты KTRs имеют риск в 15–30 раз выше, чем общая популяция того же возраста, хотя для 65-летних KTRs риск только в два раза выше (625). После развития рака выживание реципиента ухудшается, и терапевтические возможности ограничены вследствие наличия трансплантата или сопутствующих заболеваний.

Таким образом, важно рассмотреть варианты превентивных мер и проведения скрининга KTRs, которые теоретически могут принести пользу от снижения заболеваемости и смертности посредством снижения частоты заболеваемости или раннего вмешательства.

Таблица 29

Классификация раковых заболеваний по SIR для KTRs и частота возникновения раковых заболеваний^a

SIR	Распространенные виды рака ^b	Распространенные виды рака у пациентов, перенесших трансплантацию (расчетный показатель) ^c	Редкие виды раковых заболеваний ^d
Высокий SIR ^e (>5)	Саркома Капоши (со СПИДом) ^e	Саркома Капоши ^f	Глаза
		^f Влажное	
		Неходжкинская лимфома	
		Почка	
		^f Не-меланомы кожи	
		^f Губы	
		Щитовидная железа	
		^f Пенис	
Средний SIR ^e (>1–5, p < 0.05)	Легкие	Рото-носоглотка	Меланома
	Кишечник	Пищевод	Гортань
	Шейка матки	Мочевой пузырь	Миеломная болезнь
	Желудок	Лейкемия	^f Анус
	Печень		Лимфома Ходжкина
Нет данных о повышенном риске ^e	Молочные железы		Яичник
	Простата		Матка
	^f Прямая кишка		Поджелудочная железа
			Мозг
			Яички

SIR= стандартизированный коэффициент встречаемости.

^a /в среднем в порядке понижения расчетной частоты (SIR x частота заболеваемости по популяции в целом)

^b заболеваемость пациентов, перенесших трансплантацию, и в общей популяции ≥ 10 на 100 000 чел.; основано на заболеваемости (622). Показатель, нормализованный по возрасту. Показатель, нормализованный на популяцию.

¹ Начало см. «Нефрология», Т. 15, №2, №3.

Первичный перевод рекомендаций был выполнен проф. Михаилом Кабаком и Еленой Виктор; вторичный перевод выполнен проф. Владимиром Добронравовым.

^C заболеваемость в популяции <10 из 100 000 человек, но расчетная заболеваемость пациентов, перенесших трансплантацию, (SIR x заболеваемость в общей популяции) ≥10 из 100 000 человек.

^D заболеваемость пациентов, перенесших трансплантацию, и в общей популяции <10 из 100 000 человек.

^E выдержка из табл. 4 авторов Grulich et al. (623).

^F /на базе частоты заболеваемости в США (624). Показатель, нормализованный по возрасту (нормализованный на население США). ИСТОЧНИК American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S82–S82

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 A, B, C или D.

* Степень убедительности рекомендаций – Уровень	Формулировка	Группа качества подтверждающих доказательств	Качество подтверждающих доказательств
Уровень 1	«Рекомендуем»	Группа A	Высокое
		Группа B	Среднее
Уровень 2	«Предлагаем»	Группа C	Низкое
		Группа D	Очень низкое

* Дополнительная категория «Без уровня» (=Уровень Не Дифференцирован), 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.

Не дифференцированные по уровням рекомендации обычно оформляются как простой декларативный документ, но не предназначены для того, чтобы толковаться как преимущественные по степени убедительности рекомендации по сравнению с рекомендациями Уровня 1 или 2.

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S83–S83 S83

ГЛАВА 18: РАК КОЖИ И ГУБ

18.1: Мы рекомендуем предупреждать KTRs об очень высоком риске рака кожи и губ, особенно тех, которые имеют светлую кожу, живут в условиях климата с высокой солнечной активностью, с избыточным солнечным воздействием из-за профессиональной деятельности и детей, а также имеющих в анамнезе рак кожи. (1C)

18.2: Мы рекомендуем KTRs на протяжении всей жизни минимизировать воздействие солнца и использовать соответствующие агенты, блокирующие ультрафиолетовый свет. (1D)

18.3: Мы предлагаем, чтобы взрослые KTRs проводили самостоятельные обследования кожи и губ и сообщали врачу обо всех обнаруженных новых изменениях. (2D)

18.4: Для взрослых KTRs мы предлагаем, чтобы ежегодное обследование кожи и губ KTRs выполняли квалифицированные специалисты, имеющие опыт в диагностике рака кожи, кроме, возможно, KTRs со смуглой или темной кожей. (2D)

18.5: Мы предлагаем, чтобы пациентов с анамнезом рака кожи или губ, или предраковыми поражениями, направляли к квалифицированным медицинским специалистам с опытом работы в диагностике и лечении рака кожи. (2D)

18.6: Мы предлагаем, чтобы пациентам с анамнезом рака кожи предлагали лечение пероральным ацитретином, если отсутствуют противопоказания. (2B)

Вводная информация

Рак кожи включает в себя базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, злокачественные меланомы.

Лица со светлой кожей – это представители белой европеоидной расы и особенно те из них, кто имеют светлые волосы и светлую кожу (626).

Климатические зоны с высокой солнечной активностью – это те, что находятся в районах мира, вблизи экватора, и те, которые имеют слабую защиту озонового слоя.

Должная защита от ультрафиолетовых солнечных лучей включает в себя пребывание в тени, избегание солнца в пиковые часы излучения, ношение защитной одежды и использование экранов, блокирующих проникновение ультрафиолетовых лучей.

Обследования кожи и губ должны выполняться путем самостоятельного пристального осмотра всех зон кожи с помощью зеркала и/или при помощи членов семьи, например супруга.

Квалифицированные специалисты с опытом в диагностике рака кожи – это врачи общей практики/терапевты, ассистенты врачей или средний медицинский персонал с опытом в диагностике рака кожи.

Квалифицированные специалисты с опытом работы в диагностике и лечении рака кожи – это дерматологи, врачи общей практики/терапевты или хирурги с опытом работы в диагностике и лечении рака кожи (включая проведение биопсии кожи и интерпретацию ее результатов).

Ацитретин был использован в RCTs в дозах от 0,2 до 0,4 мг/кг/день для профилактики рака кожи.

Обоснование

- Пациенты, которые имеют высокий риск, могут быть идентифицированы.
- Поведение пациента может уменьшить риск.
- Обучение пациентов, которые имеют высокий риск, будет стимулировать их вести себя так, чтобы сократить этот риск.
- Воздействие солнца является фактором риска развития рака кожи.
- Избегание солнечного воздействия может снизить заболеваемость раком кожи.
- Самостоятельные обследования дают возможность обнаружить рак кожи на более ранней стадии, чем другие меры.
- Своевременное раннее выявление и лечение будет снижать заболеваемость и смертность от рака кожи.
- Осмотр кожи и губ квалифицированными медиками может обнаружить рак кожи на ранней стадии.

- Рекомендация пациентам проводить регулярные самостоятельные обследования кожи с трудом запоминается и реализуется.
- Ацитретин может снизить риск развития рецидивирующей плоскоклеточной карциномы кожи у KTRs.
- Хотя неблагоприятные последствия, связанные с использованием ацитретина, распространены и зачастую требуют прекращения терапии, польза может перевесить вред у отдельных KTRs.

У KTRs рак кожи развивается гораздо более часто по сравнению с общей популяцией.

В дополнение, факторы риска развития рака кожи в общей популяции также, вероятно, будут таковыми и для KTRs.

К ним относятся: светлая кожа, проживание в условиях климата с высокой солнечной активностью, профессии, требующие пребывания на солнце, дети (имеющие значительное воздействие солнца), и наличие в анамнезе рака кожи (627).

Большинство мер по снижению риска рака кожи (описанные в положениях Практического Руководства выше) требуют сотрудничества с пациентом.

Хотя существуют лишь ограниченные данные RCT о том, что информирование KTRs о наличии у них повышенного риска развития рака кожи помогает уменьшить этот риск, польза от обучения пациента, скорее всего, перевешивает ущерб (628).

Есть доказательства о том, что нахождение в географических местах с увеличенным воздействием солнца связано с повышенным риском рака кожи и у KTRs, и в общей популяции (629).

Есть также доказательства того, что использование солнцезащитных экранов снижает заболеваемость раком в форме плоскоклеточной карциномы в общей популяции (630).

Хотя для KTRs не существует доказательств, что избегание воздействия солнца или использование солнцезащитных средств уменьшает риск рака кожи, потенциальная польза, скорее всего, перевешивает вред.

Воздействие солнца может быть блокировано пребыванием в тени, ношением защитной одежды, шляп с широкими полями и солнцезащитных очков, которые блокируют ультрафиолетовые лучи.

Есть опасения, что использование солнцезащитных экранов может привести к поведению, которое повышает общее солнечное воздействие (631).

Вполне вероятно, что самостоятельные обследования пациента приведут к более раннему обнаружению рака кожи по сравнению с более редкими обследованиями врача (632).

Также вероятно, что раннее обнаружение приведет к раннему началу лечения и тем самым снизит заболеваемость и смертность.

Однако самостоятельные обследования кожи и губ не показали своей эффективности в снижении общей смертности именно от рака, а также снижении заболеваемости ни в общей популяции, ни у KTRs.

Тем не менее, поскольку расходы и негативные последствия самостоятельных обследований низкие, использование программ обучения для поощрения самостоятельных обследований, особенно в районах высокой распространенности рака кожи, оправдано.

Американские (627) и европейские (633) профессиональные рекомендации по трансплантации советуют проводить скрининг рака кожи у KTRs, ежемесячные самостоятельные обследования кожи и осмотр дерматолога или врача с опытом соответствующей экспертизы не реже одного раза в год (634).

USPSTF пришла к выводу, что нет достаточных оснований рекомендовать или не рекомендовать скрининг рака кожи в популяции с использованием обследования кожи всего тела (635), хотя Американский колледж профилактической медицины (The American College of Preventive Medicine) рекомендовал скрининг для лиц с высоким риском (636).

Рекомендация проводить регулярные самостоятельные обследования кожи плохо запоминается и ее исполнение, таким образом, ненадежно (637).

Тем не менее, в популяционном RCT регулярного скрининга кожи результаты в группе скрининга были существенно лучше (638).

Визуальный осмотр KTRs также, скорее всего, не является таким надежным для обнаружения рака кожи, как регулярные осмотры кожи квалифицированным специалистом.

Исследования среди населения в целом показывают, что лица с надлежащей подготовкой и опытом, например дерматологи, обнаруживают рак кожи раньше, чем врачи общей практики (639).

Опытные врачи общей практики могут выполнять такие осмотры так же эффективно, как и дерматологи (640).

В случае отсутствия опытных врачей общей практики ежегодные осмотры у дерматолога могут быть недоступными для KTRs.

Поэтому самой экономически эффективной может быть стратегия, которая сочетает в себе первичный скрининг с обращением к дерматологу при наличии подозрительных поражений.

Развитие рака кожи гораздо более вероятно у пациентов, которые уже имели это заболевание, чем у больных без рака кожи в анамнезе (641).

Таким образом, пациенты, которые уже имели выявленный рак кожи, имеют большую вероятность пользы от регулярных осмотров у дерматолога или медицинского специалиста со сравнимой подготовкой.

Ранняя диагностика и лечение рака кожи имеет важнейшее значение для уменьшения вероятности калечащих хирургических вмешательств и для предотвращения смертности от распространенных или метастатических поражений.

Мало данных RCT с оценкой соотношения польза–вред при изменении режима иммуносупрессивных режимов для снижения заболеваемости раком кожи.

Например, в недавнем RCT KTRs, у которых прошло 10–15 лет после пересадки, были случайным образом распределены в группы конверсии CNI на сиролимус (N = 555), vs. оставшихся на CNI (N = 275) (119).

В течение 2 лет последующего мониторинга рак кожи был обнаружен у 12 чел. (2,2%) в группе конверсии vs. 21 чел. (7,7%) в группе оставшихся на CNI ($p < 0,001$).

Тем не менее, количество побочных эффектов в группе переведенных на сиролимус было выше, чем в группе оставшихся на CNI.

В действительности, Наблюдательный Совет по мониторингу безопасности лекарства (the Drug Safety Monitoring Board) досрочно остановил набор пациентов с рСКФ 20–40 мл/мин/1,73 м², так как в этой подгруппе (N = 77) композитный показатель исходов по безопасности (первое выявление подтвержденного биопсией острого отторжения, гибели трансплантата или пациента) был значительно выше в группе конверсии vs. в группе контроля (119).

Рабочая Группа заключила, что остается неясным, имеется ли группа высокого риска KTRs, для которых польза перевешивает ущерб при изменении режима иммуноподавляющей терапии для снижения заболеваемости раком кожи.

В трех RCTs, которые вместе охватили в общей сложности 93 KTRs (10–15 лет после трансплантации), те, кто получал ацитретин в течение 6–12 мес, продемонстрировали снижение темпов формирования новых раковых образований кожи по сравнению с теми, кто не получал такого лечения, без различий между дозировками 0,2 и 0,4 мг/кг/день (642).

В этих испытаниях несколько лиц имели неблагоприятные последствия, связанные с терапией (642); однако эти неблагоприятные последствия в основном проходили после прекращения лечения.

Неблагоприятные последствия, которые в результате привели к остановке лечения, включали в себя следующие: головная боль ($n = 3$), дислипидемия ($n = 2$), костно-мышечные жалобы ($n = 2$) и кожная сыпь ($n = 2$).

Кроме того, длительность лечения и последующего мониторинга в этих исследованиях были сравнительно короткими.

В целом, Рабочая Группа пришла к выводу о том, что имеются доказательства умеренной степени убедительности, что существуют компромиссы для профилактики с использованием ацитретина (см. Профиль доказательств и дополнительную вспомогательную табл. 52 по ссылке <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/>); для некоторых KTRs можно считать, что польза лечения перевешивает ущерб.

Научно-исследовательские рекомендации

• Необходимо провести RCT для более четкого определения оптимальной дозы, а также пользы и ущерба от приема ацитретина для предотвращения рецидивирующего рака кожи у KTRs.

ГЛАВА 19: НЕКОЖНЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

19.1: Разработайте план индивидуального скрининга для каждого KTR, который принимает во внимание медицинский и наследственный анамнез пациента, употребление табака, конкурирующие риски смерти и методологию скрининга. (Уровень Не Дифференцирован)

19.2: Проводите скрининг на нижеследующие виды рака в соответствии с местными рекомендациями для общей популяции (Уровень Не Дифференцирован):

- женщинам – рак шейки матки, молочной железы и кишечника;
- мужчинам – рак простаты и кишечника.

19.3: Получите данные об УЗИ печени и альфа-фетопропротеине каждые 12 мес у пациентов с компенсированным циррозом печени. (Уровень Не Дифференцирован)

[См. рекомендации 13.5.4 (по вирусу гепатита C) и 13.6.5 (по вирусу гепатита B)].

Вводная информация

Проведение скрининга рака имеет и пользу, и вред.

По KTRs с несколькими сопутствующими заболеваниями необходимо учитывать величину потенциального вреда, чтобы можно было соотнести ее с рисками развития (опухолевого) заболевания и пользой от раннего его обнаружения.

Есть достаточные основания полагать, что проведение скрининга, вред от проводимых вмешательств и достигаемое увеличение продолжительности жизни за счет раннего вмешательства могут существенно отличаться у KTRs в сравнении с общей популяцией.

Следовательно, при выработке рекомендаций по скринингу для KTRs нужно проводить тщательную индивидуальную оценку (643).

В целом, чем лучше прогноз по конкретному пациенту, тем выше его риск заболевания, и тем меньше риск вреда от скрининга, и тем больше шанс получить пользу (644).

С другой стороны, если человек имеет плохой прогноз по сердечным или другим сопутствующим заболеваниям, и поэтому невысокий риск (онкологического) заболевания, а вред от скрининга является значительным, то его проведение менее оправдано.

Например, проще рекомендовать скрининг рака шейки матки невакцинированной 45-летней пациентке с нормально функционирующим почечным трансплантатом, без сопутствующих заболеваний, чем анализ кала на скрытую кровь и последующую колоноскопию пациенту 69 лет с диабетом II типа и тяжелой ИБС.

Должна приниматься во внимание вероятность наступления заболевания, так же как и величина стандартизированного отношения заболеваемости (SIR), как представлено в табл. 29, поскольку учет двух факторов вместе определяет возможный риск любого данного заболевания у отдельного KTR.

К сожалению, у KTRs пока не проведены RCTs по скринингу рака.

Обоснование

• Сопутствующие заболевания и конкурирующие риски у KTRs могут влиять на потенциальные выгоды и вред от скрининга по некоторым видам рака.

- Решение о проведении скрининга на рак должно приниматься индивидуально по каждому пациенту.

Скрининг рака шейки матки

- По общей популяции имеются хорошие доказательства, что выгода от скрининга перевешивает ущерб.
- У KTRs рак шейки матки выше, чем среди общей популяции, и поэтому проведение скрининга может быть более полезно.
- Польза скрининга может перевесить вред у KTRs с несущественным снижением качества жизни и ожидаемой ее продолжительностью в сравнении с общей популяцией.
- В общей популяции имеются доказательства того, что польза от вакцинации против папилломавируса человека (ВПЧ) перевешивает вред.

- Нет оснований полагать, что у KTRs польза не перевесит ущерб, хотя вакцинация может быть менее эффективной.

Предлагать проведение скрининга рака шейки матки рекомендуется женщинам в течение 3 лет после начала половой жизни или по достижении возраста 21 год (в зависимости от того, что наступит раньше) с целью выявления злокачественных образований в результате персистирующей папилломавирусной инфекции (ВПЧ) (www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspsscerv.htm; последняя доступная версия от 17 июля 2009 г.) (645).

У иммуносупрессивных пациентов рак шейки матки возникает чаще, может более быстро развиваться и быть более агрессивным (646, 647), поэтому KTRs следует скрининговать чаще (648).

Американские и европейские руководящие пособия трансплантологов рекомендуют ежегодно проводить скрининг рака шейки матки с обследованием малого таза и взятием Пап-мазка (627, 633).

Применение ДНК тестирования на ВПЧ не получило широкого признания (www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspsscerv.htm; последняя доступная версия от 17 июля 2009 г.).

Скрининг рака шейки матки также предоставляет возможность осмотреть области ануса, влагалища и вульвы на предмет наличия рака, который также чаще встречается у женщин KTRs.

Стоимость скрининга рака шейки матки для KTRs рассчитан, исходя из 12 000 долларов США за каждый сохранный год жизни пациента, что сопоставимо с данными по общей популяции (от 25 000 до 50 000 \$ за каждый сохранный год жизни пациента) (649).

В общей популяции существуют веские доказательства, что польза от вакцинации перевешивает ущерб, но в настоящее время наибольшая продолжительность наблюдения – 52 мес.

Вакцинация девочек от ВПЧ до заражения ВПЧ была принята во многих странах (для онкогенных штаммов 16 и 18, на которые приходится около 70% рака шейки матки, а также вызывающих бородавки штаммов 6 и 11) (650, 651).

Вакцина является деактивированной и поэтому может быть использована и до трансплантации, и у KTRs, но нет доказательств ее эффективности или безопасности у иммуносупрессированных пациентов.

Скрининг рака груди

- Существует только слабая доказательная база того, что выгода от скрининга перевешивает ущерб в общей популяции.

- У KTRs заболеваемость раком молочной железы аналогична таковой в общей популяции.

- У KTRs с качеством жизни и ожидаемой продолжительностью жизни, аналогичными общей популяции, польза скрининга может перевесить вред.

Маммография для женщин в общей популяции в возрасте 50–74 лет снижает смертность от рака молочной железы на 23% (95% CI 13–31%) (652, 653).

Заболеваемость раком молочной железы очень близка в общей популяции и у KTRs.

Нет ни RCT, ни иных исследований для обоснования советов за или против скрининга KTRs рака молочной железы.

Два фактора, которые могут повлиять на решение о скрининге, – это процедура проведения скрининга и потенциальное продление жизни вследствие вмешательства.

Американские и европейские руководящие пособия трансплантологов рекомендуют проводить скрининг для KTRs возраста 50–69 лет с альтернативой скрининга в возрасте старше 40 лет (627, 633).

Точность маммографии варьирует от наилучших результатов у пожилых женщин до наихудших результатов у более молодых женщин.

Необходимо также учитывать возможность причинения физического и эмоционального вреда от ложнопозитивных и ложнонегативных результатов скрининга.

Модели проведения скрининга рака молочной железы у KTRs свидетельствуют о том, что это экономически эффективно для представителей европеоидной расы, не имеющих диабета (654).

Скрининг рака простаты

- В общей популяции нет веских доказательств, что выгода от скрининга перевешивает ущерб.

- У KTRs заболеваемость раком простаты аналогична показателям по общей популяции.

- У KTRs неясно, перевешивают ли преимущества от скрининга его вред.

В общей популяции неоднозначен вопрос о скрининге рака простаты с использованием простат-специфического антигена (PSA) и/или пальцевого ректального исследования.

Самые последние рекомендации USPSTF – избегать скрининга у мужчин 75 лет и старше (www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspstfprca.htm; последняя доступная версия от 17 июля 2009 г.).

Они также пришли к выводу, что нет достаточных оснований для оценки баланса выгоды и ущерба для проведения скрининга мужчин моложе 75 лет (www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspstfprca.htm; последняя доступная версия от 17 июля 2009 г.).

Заболеваемость раком предстательной железы у KTRs аналогична общей популяции, и будучи одним из самых распространенных видов рака у мужчин, поэтому абсолютный риск высок (см. табл. 29).

Однако нет данных по методике выполнения скрининга или о преимуществах для KTRs, но есть достаточные основания полагать, что выполнение теста на PSA может отличаться у KTRs по сравнению с общей популяцией.

Таким образом, нет советов в пользу или против скрининга рака простаты у KTRs, кроме применения местных рекомендаций/стандартов по скринингу рака простаты в общей популяции.

Скрининг рака прямой кишки

- По общей популяции имеются веские доказательства, что выгода от скрининга перевешивает ущерб для лиц возраста 50 лет и старше.

- У KTRs заболеваемость раком кишечника выше по сравнению с общей популяцией, особенно среди KTRs моложе 50-летнего возраста.

- У KTRs имеются основания полагать, что исследование кала на скрытую кровь может быть менее специфичным для рака кишечника, чем в общей популяции, но нет никаких доказательств, что колоноскопия является менее чувствительным или специфичным методом диагностики.

Исследования среди общей популяции продемонстрировали, что преимущества скрининга обычно перевешивают вред (655–658).

Руководящие пособия для общей популяции в Австралии/Новой Зеландии, США и Европе рекомендуют скрининг для лиц 50 лет и старше, используя ежегодные анализы кала на скрытую кровь и/или колоноскопию (655).

Стандартизированная распространенность рака прямой кишки увеличивается у KTRs по сравнению с общей популяцией, и имеются веские доказательства того, что рак кишки развивается в более раннем возрасте у KTRs по сравнению с общей популяцией (см. табл. 29).

Американские и европейские руководящие пособия трансплантологов рекомендуют проводить скрининг в возрасте 50 лет или в возрасте, который рекомендуется для общей популяции в конкретной стране (627, 633).

Скрининг с анализом кала на скрытую кровь может быть менее специфичным для KTRs, учитывая, что частота CMV-инфекции и токсичность препаратов может быть высокой.

Вред колоноскопии необходимо тщательно рассматривать для каждого человека с учетом его сопутствующих заболеваний, поскольку иммуносупрессия негативно влияет на последствия потенциальных осложнений от колоноскопии.

При отсутствии данных о преимуществах и вреде скрининга рака кишечника у KTRs предлагается выполнять скрининг, как это рекомендовано в настоящее время для общей популяции, с тщательным индивидуальным анализом риск–польза, основанного на общем прогнозе и сопутствующих заболеваниях.

Последний анализ показывает, что выгоды могут перевесить вред от скрининга KTRs в возрасте 35–50 лет (659).

Скрининг гепатоцеллюлярного рака

- По KTRs риск гепатоцеллюлярной карциномы выше, чем среди общей популяции.

- По общей популяции нет веских доказательств, что выгода от скрининга перевешивает ущерб.

Имеются рекомендации по скринингу в группах высокого риска (для пациентов с циррозом и носителей гепатита В), содержащие рекомендации проводить УЗИ брюшной полости и тест на альфа-фетопротеин каждые 6–12 мес (660–662).

Периодичность исследований каждые 6 мес основана на расчетном времени удвоения этой опухоли (660).

Рабочая Группа выбрала интервал тестирования в 12 мес ввиду неопределенности выгоды и ущерба тестирования.

Оба теста имеют ограниченную специфичность и чувствительность (663).

Тем не менее, известно, что скрининг гастроэнтерологом больных с высоким риском, составляет около 50% случаев, согласно опросам в США (664, 665), вмешательства имеют значительные риски, а RCTs, продемонстрировавших выгоды по выживаемости, нет.

Проведено несколько исследований эффективности затрат, но их выводы широко варьируют от очень высокой эффективности до затрат свыше US\$250,000 на год жизни, скорректированный по ее качеству (666).

Национальный институт рака США (The US National Cancer Institute) не рекомендует широкое проведение скрининга (www.cancer.gov/cancertopics/pdq/скрининг/hepato/сотовые/healthprofessional/page2; последняя доступная версия от 17 июля 2009 г.) из-за опасений нечастого, но существенного причинения ущерба из-за инвазивной диагностики после получения ложнопозитивных результатов.

В Азии были проведены два крупных популяционных RCTs у HBV-инфицированных лиц.

Более крупное исследование показало некоторую пользу, но оно было низкого качества, второе исследование пользу не показало (667, 668).

KTRs из группы наибольшего риска, но при этом с хорошим прогнозом, это лица с компенсированным циррозом и хроническим вирусным гепатитом, особенно HBV (669).

С учетом того, что преимущества неубедительны для больных с высоким пострасплатационным риском, рекомендации Национального института рака США вряд ли могут быть иными для KTRs.

Скрининг почечно-клеточного рака

- У KTRs почечно-клеточная карцинома встречается гораздо чаще, чем среди общей популяции; однако, нет никаких доказательств того, что преимущества скрининга перевешивают вред.

Скрининг для общей популяции обычно не рекомендуется.

И относительный, и абсолютный риск заболевания почечно-клеточным раком существенно выше у KTRs по сравнению с общей популяцией.

Несмотря на отсутствие веских доказательств, что смертность снижается, (670–672) в нескольких американских, европейских и азиатских центрах проводится скрининг на почечно-клеточную карциному после трансплантации.

Показатель частоты почечно-клеточной карциномы (число случаев на количество лет последующего наблюдения) трудно определить из этих сообщений, но представляется, что эти данные значительно различаются.

Двумя важными факторами риска для почечно-клеточного рака в этих сообщениях были: ранее выявленный почечно-клеточный рак и присутствие приобретенная кистозная болезнь почек.

Проведенный несколько лет назад анализ медицинских решений, преимущественно у диализных пациентов с низкой ожидаемой выживаемостью, определил, что преимущества планового скрининга будут низкими (673).

Скрининг вероятнее обнаружит многие незначительные изменения, которые потребуют дополнительного обследования, лечения и, тем самым, потенциально вреден.

Тем не менее, значительные преимущества могут получить реципиенты с высоким уровнем риска и имеющим более высокие, чем средние, показатели ожидаемой продолжительности жизни.

Пациенты с ранее выявленным почечно-клеточным раком подвергаются и риску рецидива, и новых первичных образований, независимо от того, перенесли ли они трансплантацию.

Некоторые заболевания, такие как анальгетическая нефропатия, туберозный склероз и приобретенная кистозная болезнь связаны с повышенным риском рака почечно-клеточной карциномы.

В рекомендациях Американского сообщества трансплантологов нет доказательств для совета проводить скрининг с визуализацией органа или цитологическим исследованием мочи (627).

Научно-исследовательские рекомендации

- Необходимо проводить обсервационные исследования для более четкого определения возрастоспецифических показателей SIR для большинства видов рака, предполагая, что более молодые KTRs имеют значительно более высокий SIR по сравнению с пожилыми KTRs.

- Исследования по проведению анализа кала на скрытую кровь у KTRs могли бы помочь определить его потенциальную роль для скрининга этих больных.

- Необходимо провести RCT для оценки пользы и вреда от скрининга vs. отказа от скрининга почечно-клеточного рака почечно-го эпителия.

Необходимы предварительные данные для определения смертности от почечно-клеточного рака после трансплантации и возрастоспецифических SIR, поскольку анализ предполагает, что более молодые KTRs имеют значительно более высокие SIR по сравнению с пожилыми KTRs.

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S86–S88

ГЛАВА 20: ВЕДЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПАЦИЕНТА С ПОМОЩЬЮ СОКРАЩЕНИЯ ИММУНОСУПРЕССИИ

20.1: Мы предлагаем рассмотреть вопрос о возможности сокращения иммуноподавляющей терапии для KTRs с раком. (2C)

20.1.1: Важнейшие факторы для решения включают (Уровень Не Дифференцирован):

- стадию рака при постановке диагноза;
- вероятность усугубить раковое заболевание иммуносупрессией;
- лечение, доступное при данном раке;
- мешают ли иммуносупрессивные медикаменты возможности назначения стандартной химиотерапии.

20.2: Для пациентов с саркомой Капоши мы предлагаем использовать mTORi наряду с сокращением иммуноподавляющей терапии в целом.

Обоснование

- У KTRs рак, имеющий высокий или умеренно увеличенный SIR (например, $\geq 3,0$), по всей вероятности вызывается или усугубляется иммуносупрессивной терапией.

- У KTRs с развивающимся раком, вызванным или усугубляющимся иммуносупрессивной терапией, уменьшение иммуносупрессивных лекарств может продлить жизнь.

- Маловероятно, что рак у KTRs, имеющий низкий SIR (например, $\leq 1,5$), вызван или усугублен иммуносупрессивной терапией.

• Когда маловероятно, что причиной развития или прогрессирования рака у KTRs является иммуносупрессивная терапия, менее вероятно и то, что ее уменьшение окажет существенное влияние на выживаемость и может повысить риск острого отторжения.

• Снижение качества жизни от потери трансплантата должно быть сбалансировано против возможности продления жизни путем уменьшения иммуносупрессии.

• Снижение иммуносупрессивной терапии может уменьшить осложнения от химиотерапии рака.

• У KTRs с саркомой Капоши выраженное сокращение объема поражения было связано с изменением иммуносупрессивной терапии на mTORi.

Непочечно-клеточный рак с высоким SIR (например, $\geq 3,0$) у KTRs вероятно вызван или усугубляется иммуносупрессивной терапией.

Есть веские доказательства того, что иммуносупрессивная терапия повышает риск некоторых конкретных видов рака, особенно рака, который может быть вызван вирусами (табл. 30).

Имеется мало доказательств того, что какие-либо конкретные иммуносупрессивные агенты больше, чем другие увеличивают риск рака.

Более вероятно, что скорее общий объем иммуноподавляющей терапии повышает риск рака, чем тип иммуносупрессивного препарата как таковой.

Данные обсервационных наблюдений дали возможность предположить, что существует связь между PTLД и использованием биологических анти-Т-клеточных агентов (674).

Есть доказательства из дополнительного анализа RCTs, что было отмечено снижение заболеваемости раком в группах, получавших сиролimus (119, 675).

Однако число пациентов с развивающимся раком было невелико, а апостериорный характер анализа повышает вероятность того, что результаты были случайными.

Уменьшение иммуноподавляющей терапии у KTRs с диагностированным раком является трудным решением.

Имеются доказательства того, что риск развития рака de novo возвращается к дотрансплантационным уровням после гибели трансплантата (676–679), позволяя предполагать, что снижение иммуноподавляющей терапии может быть оправданным.

Экспериментальные исследования продемонстрировали специфическое свойство CNIs увеличивать метастазирование (680).

Клинические исследования показали повышение риска рака при использовании антипролиферативных агентов и относительное снижение при использовании mTORi.

Однако не было проведено RCTs по исследованию эффектов снижения или отмены иммуносупрессивной терапии при посттрансплантационном раке, и возможно, что уже возникший рак и рак de novo ведут себя по-разному под влиянием иммуносупрессивной терапии.

Установленный стандарт по лечению PTLД и саркомы Капоши включает в себя сокращение иммуносупрессии и подтверждено, что этого достаточно для контроля или элиминации опухоли у некоторых KTRs (681).

При решении сократить или отменить иммуносупрессивные лекарства необходимо сопоставить качество жизни с функционирующим трансплантатом и без него, если прекращение иммуносупрессивной терапии приводит к отторжению трансплантата.

В целом, доказательная база предполагает, что рассмотреть возможность сокращения иммуноподавляющих медикаментов следует в каждом случае, но поскольку эти доказательства слабые, то следует принимать во внимание также тип рака, стадию заболевания и предпочтения пациентов.

У KTRs с раком, имеющих низкий SIR (например, $< 3,0$), маловероятно, что причиной рака является иммуносупрессивная терапия или он усугубляется таковой.

В отличие от тех видов рака у KTRs, при котором SIR повышается от иммуноподавляющей терапии, нет основания для уменьшения или прекращения терапии при раках, для которых нет доказательств повышения риска от иммуносупрессии.

У KTRs, когда вероятной причиной развития или прогрессирования рака вряд ли является иммуносупрессивная терапия, ее уменьшение, скорее всего, будет иметь небольшой эффект на выживаемость и может повысить риск острого отторжения.

Нет данных в пользу или против изменения иммуносупрессии после развития рака предстательной железы, молочной железы, яичника, матки, поджелудочной железы, глиомы головного мозга или яичка.

Однако многие осложнения противораковой химиотерапии совпадают с таковыми от иммуносупрессивных агентов у KTRs, и их сокращение для предотвращения или лечения осложнений химиотерапии оправдано.

Несколько исследований у пациентов с установленной саркомой Капоши продемонстрировали пользу перехода от стандартной иммуносупрессии на сиролimus либо эверолимус.

Случаи с саркомой Капоши, ограниченной только кожей, завершались разрешением кожных проявлений, в то время как при диссеминированном поражении солидных органов ответ был менее убедительным (682, 683).

Серьезная польза, продемонстрированная в этих исследованиях, вместе с экспериментальными данными и четкой научной обоснованностью эффективности через ингибирование рецепторов фактора роста эндотелия-F привели к заключению о том, что пациентам с саркомой Капоши следует проводить иммуносупрессию предпочтительно этими агентами.

С другой стороны – существуют также исследования, которые продемонстрировали регрессию саркомы Капоши только с сокращением иммуносупрессивной терапии (684).

Таблица 30

Опухоли, обусловленные вирусами

Вирус	Локализация новообразования/тип рака	
	Достаточные доказательства	Ограниченные доказательства
Вирус гепатита В и Вирус гепатита С	Печень	
Лимфотропный Т-клеточный вирус 1 типа	Неходжкинская лимфома	
Герпес-вирус человека типа 8	Саркома Капоши	
Вирус Эпштейна–Барр	Неходжкинская лимфома	
	Ходжкинская лимфома	
Вирус папилломы человека	Язык, рот, миндалины, анус, влагалище, шейка матки, /пенис	Не меланомные кожные, гортань

Изменено с разрешения (621).

РАЗДЕЛ 5: ДРУГИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ**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	Группа качества подтверждающих доказательств	Качество подтверждающих доказательств
Уровень 1	«Рекомендуем»	Группа А	Высокое
Уровень 2	«Предлагаем»	Группа В	Среднее
		Группа С	Низкое
		Группа D	Очень низкое

* Дополнительная категория «Без уровня» (=Уровень Не Дифференцирован), 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.

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

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S92–S92

ГЛАВА 21: ПОСТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОСТЕЙ

(см. также Практическое клиническое руководство KDIGO по диагностике, оценке, профилактике и лечению хронической болезни почек – минеральные и костные нарушения [ХБП–МКН].)

21.1: Пациентам в течение ближайшего посттрансплантационного периода мы рекомендуем еженедельно измерять уровень кальция и фосфата в крови, по крайней мере до стабилизации ситуации. (1B)

21.2: Пациентам после ближайшего посттрансплантационного периода разумно определять периодичность мониторинга кальция, ПТГ и фосфата в крови исходя из наличия и степени аномалии, а также скорости прогрессии ХБП. (Уровень Не Дифференцирован)

21.2.1: Разумной периодичностью мониторинга может быть следующее (Уровень Не Дифференцирован):

- Для пациентов с ХБП в стадиях 1–3Т: уровень кальция и фосфата в крови – каждые 6–12 мес; ПТГ – один раз, с последующей периодичностью в зависимости от базового уровня и прогрессии ХБП.
- Для пациентов с ХБП 4Т стадий: уровень кальция и фосфата в крови – каждые 3–6 мес; ПТГ – каждые 6–12 мес.
- Для пациентов с ХБП стадии 5Т: уровень кальция и фосфата в крови – каждые 1–3 мес; а ПТГ каждые 3–6 мес.
- На стадиях 3–5Т ХБП: измерение щелочной фосфатазы – ежегодно или более часто в случае повышения уровня ПТГ.

21.2.2: У пациентов с ХБП, получающих лечение ХБП–МКН, или у которых выявлены отклонения в биохимических анализах крови, целесообразно увеличить частоту измерений для контроля эффективности и побочных эффектов. (Уровень Не Дифференцирован)

21.2.3: Разумно при ведении этих пациентов использовать те же тактики ведения пациентов, что и для ХБП 3–5 стадий. (Уровень Не Дифференцирован)

21.3: Для пациентов с ХБП стадий 1–5Т мы предлагаем измерять 25(ОН)D (кальцидиол) с определением последующей периодичности в зависимости от базового уровня и вмешательства. (2C)

21.4: Для пациентов с ХБП стадий 1–5Т мы предлагаем корректировать дефицит и недостаток витамина D с помощью стратегий лечения, рекомендуемых для общей популяции. (2 C)

21.5: Для пациентов с уровнем eGFR выше, чем в среднем 30 мл/мин/1.73 м², мы предлагаем измерять BMD в течение первых 3 мес после пересадки почки, если такие пациенты получают кортикостероиды или имеют факторы риска развития остеопороза, как в общей популяции. (2D)

21.6: Для пациентов в первые 12 мес после пересадки почки с уровнем eGFR выше, чем в среднем 30 мл/мин/1.73 м² и низкой BMD, мы предлагаем рассмотреть возможность проведения лечения витамином D, кальцитриолом/альфакальцитриолом, или бисфосфонатами. (2D)

21.6.1: Мы предлагаем при выборе тактики лечения принимать во внимание присутствие ХБП–МКН, что определяется отклонениями в уровне кальция, фосфата, РТН, щелочной фосфатазы и 25(ОН)D. (2C)

21.6.2: Для определения дальнейшей тактики лечения разумно рассмотреть возможность проведения костной биопсии, особенно перед назначением бисфосфонатов из-за высокой частоты адинамической болезни костей. (Уровень Не Дифференцирован)

21.6.3: Нет достаточных данных для формулирования рекомендаций по лечению пациентов после первых 12 мес. (Уровень Не Дифференцирован)

21.7: Для пациентов с ХБП стадий 4–5Т мы предлагаем не проводить тестирование на BMD на постоянной основе, так как BMD не дает возможности предсказать риск переломов так, как он делает это для общей популяции, и BMD отнюдь не позволяет предсказать тип заболевания костей после пересадки почки. (2B)

21.8: Для пациентов с ХБП стадий 4–5Т с установленным низким уровнем BMD мы предлагаем использовать те же тактики ведения, как для недиализных пациентов с ХБП 4–5 стадий. (2 C)

Вводная информация

Мы во многом полагались на Практическое руководство KDIGO по ХБП–МКН, которое имеет прямое отношение к KTRs (684a).

Мы рассмотрели эти рекомендации, но не провели независимый обзор доказательств.

Обоснование

- Риск переломов после трансплантации почки высок.
- Неясно, как определить тех KTRs, которые могут выиграть от получения лечения.
- Костные заболевания зависят от многочисленных факторов, и большинство KTRs имеют уже существующую ХБП–МКН.
- У пациентов, не являющихся KTRs, низкая минеральная плотность костной ткани (BMD) или снижение BMD предполагают риск переломов, но данных по KTRs существует пока очень мало.
- Нет RCTs среди KTRs, изучавших специфическую костную терапию на базе анализа результатов лечения пациентов, включая смертность или переломы.
- Для повышения BMD у KTRs предложено проводить лечение препаратами кальция, кальцитриола или витамина D и/или бисфосфонатов.
- Малые исследования кальцитриола продемонстрировали ухудшение ремоделирования костей, но улучшение минерализации.
- Малые исследования лечения бисфосфонатами продемонстрировали ухудшение ремоделирования костей и минерализации.
- Не существует достаточных данных, чтобы предложить какие-либо конкретные виды костной терапии после первого года от момента трансплантации почки.

ХБП–МКН часто встречается у KTRs.

Большинство KTRs имеет какую-либо степень ХБП, и таким образом ХБП–МКН может присутствовать.

Специфическая посттрансплантационная терапия, особенно кортикостероидами, дополнительно может повлиять на дальнейшее ведение пациента с ХБП–МКН.

Отклонения в биохимических показателях являются общераспространенными после трансплантации.

Масштабы и степень отклонений в биохимических показателях у пациентов с ХБП–МКН колеблются в раннем периоде после трансплантации больше, чем в позднем.

Посттрансплантационные заболевания костей представляют собой важное осложнение, наблюдаемое у значительной части пациентов, однако этиология и патологий таких заболеваний различаются.

Ранние исследования продемонстрировали быстрое снижение BMD в течение первых 6–12 мес после успешной трансплантации почек и продолжающиеся далее потери, хотя и в меньшей степени, на протяжении многих лет (685).

Переломы являются общераспространенным явлением, и они связаны с существенной инвалидизацией.

Этиология посттрансплантационных заболеваний костей является многофакторной.

Пациенты уже до трансплантации имеют ХБП–МКН.

Кроме того, присутствует потенциальный вред от влияния иммуноподавляющих агентов (см. Вспомогательную табл. 53 по ссылке <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/>), снижения функции почек и других факторов, таких как постменопаузный статус, наличие диабета, курение, отсутствие физической активности и длительность терминальной стадии ХПН (686).

Предыдущие исследования среди KTRs показали наличие корреляции между кумулятивной/накопленной дозой глюкокортикоидов и BMD.

На основе нескольких биопсийных исследований костей у KTRs глюкокортикоиды представляются основным фактором, определяющим последующий объем костной ткани и ремоделирование костей.

Таким образом, кумулятивные и медианные значения доз преднизона негативно коррелируют с ремоделированием костей, тогда как корреляция с кумулятивной дозой CsA или уровнем ПТГ в сыворотке крови (687) не было отмечено.

Возможная роль CNIs по-прежнему не полностью изучена, имеются противоречивые сообщения об их воздействии на ремоделирование костей (687).

Кальцификация артерий тоже общераспространена после трансплантации почки, но она может быть скорее обусловлена предшествующей уреимией и диализом, чем самой трансплантацией.

У KTRs (с ХБП стадий 1–5T) было проведено только одно исследование, продемонстрировавшее распространенность кальцификации 24.4% (444).

Хотя это исследование было большим ($n = 1117$), кальцификация оценивалась путем переднезадней рентгенографии аорто-подвздошной области, которая, вероятно, менее чувствительная, чем компьютерная томография.

Кроме того, одной из основных трудностей при выявлении причин кальцификации у пациентов после трансплантации является переходящий эффект от стадии ХБП стадий 5 или 5 D.

В настоящее время только одно предварительное исследование доступно, оно предполагает, что прогрессия сердечно-сосудистой кальцификации может быть остановлена после трансплантации почек (688).

Для KTRs, у которых обнаруживается постоянный низкий уровень фосфата в сыворотке крови ($<1,0$ ммоль/л), следует рассмотреть вариант лечения препаратами, повышающими фосфат.

Тем не менее, лечение фосфорного дефицита имеет свои риски, следует принимать меры с осторожностью, так как это может усилить уже существующий вторичный гиперпаратиреозидизм.

По этой причине каждый раз при назначении препаратов следует выбирать строго минимальные дозировки.

Хотя нет клинических испытаний, конкретно рекомендуящих определенную частоту мониторинга у KTRs, KTRs, как правило, имеют ХБП и, следовательно, могут иметь ХБП–МКН.

Таким образом, ведение посттрансплантационного пациента с отклонениями в биохимии по ХБП–МКН должно быть аналогично тому, которое предлагается для больных с ХБП, не являющихся трансплантационными пациентами, и должно основываться на распространенности аномалии и рисках, связанных с этими аномалиями.

В недавнем исследовании в США среди 303 KTRs было обнаружено, что 11–25% пациентов имели отклонения в уровне кальция или в производстве кальция X фосфат в первый год после пересадки, и 24% пациентов с eGFR на уровне 40–60 мл/мин/1.73 м² имели стабильный уровень ПТГ > 130 пг/мл (130 нг/л) через 1 год после трансплантации почки (689).

Другие серийные исследования из Соединенного Королевства (690) оценивали 244 KTRs; 104 пациента в первый год, а остальных – после 1 года после трансплантации.

Гиперкалиемия присутствовала у 40% недавно оперированных пациентов и у 25% пациентов, оперированных давно.

Нехватка витамина D (на уровне 40–75 нмоль/л) была обнаружена у 29 и 43% пациентов, дефицит (на уровне 12–39 нмоль/л) у 56 и 46% пациентов и тяжелый дефицит (на уровне <12 нмоль/л) у 12% and 5%, пациентов, соответственно.

Более крупное исследование в Швейцарии (691) оценивало 823 KTRs в среднем через 7 лет после трансплантации.

Они обнаружили, что только у 27% пациентов ПТГ был в нормальном диапазоне (т.е. 15–65 пг/мл [15–65 нг/л]), тогда как 70% пациентов имели гиперпаратиреозидизм, (PTH > 65 пг/мл [65 нг/л]), и 2,8% имели гипопаратиреозидизм (PTH <15 пг/мл [15 нг/л]).

Фосфат в сыворотке крови был нормальным у 74% пациентов (0,85–1,45 ммоль/л) и увеличенным лишь у 3,6%.

Наконец, кальций в сыворотке крови был в норме у большинства пациентов (85,9%), причем только у 2,8 и 11,3% пациентов обнаружены гипо- и гиперкальцемия соответственно.

Таким образом, нарушения минерального обмена могут сохраняться в течение многих лет после трансплантации.

Существуют немногочисленные данные, описывающие взаимное влияние рисков биохимических аномалий при ХБП–МКН и смертности у KTRs.

Исследование среди 773 KTRs не обнаружило взаимосвязи между показателями кальция, фосфата или ПТГ в сыворотке крови и смертностью (692).

Однако пациенты с самым высоким уровнем фосфата (верхний квинтиль) имеют повышенный риск гибели почечного аллотрансплантата.

Аналогичным образом лица с самым высоким уровнем кальция (верхний квинтиль) имеют повышенный риск гибели почечно-аллотрансплантата.

Гиперкальцемию после трансплантации почки является общераспространенной и, как правило, ее причиной является гиперпаратиреозидизм, являющийся последствием предыдущего периода ХБП.

У 30–50% KTRs сохраняется аномально высокий уровень секреции ПТГ, вызывая гиперкальцемию, что может потребовать удаления паратитовидных желез (693–696).

Для пациентов с ХБП стадий 3–5 и ХБП–МКН будут применимы те же принципы, что и для пациентов с ХПН стадий 3–5Т.

Исследования, демонстрирующие, что низкая BMD или потеря BMD предрасполагают к переломам, отсутствуют относительно KTRs.

В одном из исследований (697) сокращение BMD было связано с ростом частоты переломов в исследованиях по остеопорозу в постменопаузе у женщин, у мужчин, у пациентов, принимающих глюкокортикоиды, у пациентов с пересаженным сердцем или печенью.

Однако этиология посттрансплантационных заболеваний костей скорее всего подвержена влиянию дотрансплантационных заболеваний ХБП–МКН и текущих ХБП–МКН после трансплантации, учитывая, что большинство пациентов имеют более или менее выраженную ХБП.

Таким образом, результаты исследований среди общей популяции и реципиентов других солидных органов не могут быть применимы к KTRs.

Витамин D

В исследованиях по оценке эффекта от приема витамина D как превентивной терапии BMD использовалась как критерий эффективности терапии.

В двух исследованиях увеличение BMD было замечено при приеме кальцитриола и альфакальцидола vs. отсутствие лечения или прием плацебо (698, 699).

За исключением мягкой гиперкальцемии в исследовании группы Josephson et al. (700) было выявлено немного отрицательных последствий.

К сожалению, нет RCT, изучавших вред и пользу для пациента от лекарств, защищающих кости, в частности, влияние на переломы, частоту госпитализации или смертность.

Бисфосфонаты

Два исследования оценили эффект бисфосфонатов у KTRs.

Coco et al. (701) изучали KTRs, которые получили памидронат внутривенно при трансплантации, через 1, 2, 3 и 6 мес после трансплантации.

Быстрое снижение BMD поясничного отдела позвоночника было предотвращено в группе, получавшей памидронат.

Изменения в BMD бедренной кости не были выявлены.

Не было никаких различий по числу переломов между группами после 1 года исследования.

Костная биопсия была сделана во время пересадки 21 пациенту и 14 пациентам после 6 мес, из них шести пациентам в группе принимающих памидронат и восьми пациентам в контрольной группе (701).

Средняя частота активации после 6 мес была существенно ниже в группе принимающих памидронат, чем в контрольной группе.

Все пациенты в группе принимающих памидронат имели адинамическую костную болезнь на 6-месячной биопсии; у четырех пациентов с исходным гиперпаратиреозидизмом и у одного пациента со смешанной уремической остео дистрофией также развилась адинамическая болезнь.

В контрольной группе три из восьми пациентов имели адинамическую костную болезнь.

Структура костной ткани улучшилась у пяти из восьми (62%) пациентов в контрольной группе и ни у кого из прошедших биопсию в группе принимающих памидронат.

Объем костной ткани ухудшился у одного при контрольной биопсии (12%) и у 5 из 6 пациентов (83%) при биопсии в группе принимающих памидронат.

В целом, гистология показывает развитие адинамической костной болезни у пациентов в группе принимающих памидронат, но репрезентативность результатов ограничивается небольшой выборкой и коротким периодом последующего мониторинга.

Также пока не является очевидным, перевешивает ли потенциальная выгода от сохранения объема костной ткани потенциальный вред от уменьшения костеобразования и/или более замедленной минерализации.

Grotz et al. (702) оценили внутривенный ибандронат при трансплантации и через 3, 6 и 9 мес после трансплантации.

Потери трабекул и кортекса костей, определяемые посредством BMD, предотвращались ибандронатом.

Меньшее количество позвоночных деформаций было замечено при рентгенологических исследованиях в группе принимающих ибандронат по сравнению с контрольной группой.

Не было обнаружено ни значительных побочных эффектов, ни снижения GFR.

В целом, качество превентивных исследований с бисфосфонатами оценено как среднее.

Некоторые из исследований показали ограниченный объем данных о переломах и/или биопсиях.

Наблюдения из исследования группы авторов Coco et al. показали, что у пациентов выявлены ранние признаки и прогрессия адинамической костной болезни, и это должно повысить уровень осторожности при принятии решений об использовании бисфосфонатов у KTRs.

Только одно RCT среди KTRs в позднем периоде после трансплантации оценило эффект кальцитриола плюс карбоната кальция vs. отсутствие лечения (703). Это исследование включило 45 пациентов, но только 30 из них прошли исследование до конца. Биопсия кости была конечной точкой в оценке результатов. Хотя существенное улучшение по BMD было отмечено после 1 года наблюдения

в группе, получавшей лечение, не было отмечено никаких различий между результатами при наличии или отсутствии лечения. Данных по переломам не поступало. Таким образом, общее качество доказательств низкое.

Результаты биопсии костей показали, что ремоделирование костей было лучше у 43% пациентов из контрольной группы и 12% пациентов из группы пациентов, получавших кальцитриол, но при этом обнаружено ухудшение ремоделирования у 28% пациентов из контрольной группы и у 50% у пациентов, получавших кальцитриол.

Не было зарегистрировано никаких неблагоприятных последствий.

Только одно рандомизированное сравнительное исследование изучало эффект приема бисфосфонатов пациентами KTRs в отдаленные сроки после трансплантации, с уже сформировавшейся остеопенией или остеопорозом. Jeffery et al. изучали 117 пациентов с ограниченной BMD (Т критерий ≤ -1). Пациенты были рандомизированы на ежедневный пероральный прием алендроната и кальция vs. прием кальцитриола и кальция (704). 90 пациентов прошли терапию в течение 1 года. Оба метода лечения показали значительный рост BMD в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости.

Различий между группами не было обнаружено.

Особые соображения относительно детей

Среди 60 детей – пациентов KTRs было проведено исследование, при котором пациенты были разделены на 4 группы. Группа принимавших альфакальцидол ± кальцитонин сравнивалась с группой принимавших алендронат с оценкой BMD и некоторых биохимических маркеров (705). Различия не были обнаружены. Данных о переломах не представлено.

30 пациентов из той же выборки, принимавших участие в исследователи получали, либо альфакальцидол, либо плацебо-терапию, при этом измерялись показатели BMD и некоторых биохимических маркеров (706).

Не было обнаружено никаких различий в результатах.

Учитывая нехватку данных по ХБП стадий 1–5Т и свойственную неточность при использовании двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии для оценки BMD у пациентов-детей, в настоящее время не существует достаточных доказательств, чтобы рекомендовать конкретные методы лечения болезней костей у детей после трансплантации почки.

Научно-исследовательские рекомендации

- Необходимы данные обсервационных исследований для определения уровня BMD, который является предиктором переломов у KTRs.

- Необходимы RCT по KTRs с низкой BMD на момент трансплантации для оценки воздействия аналогов бисфосфонатов или кальцитриола и витамина D на результаты лечения у пациентов, таких как смертность по всем возможным причинам, частота госпитализации, переломы, заболеваемость и смертность по болезням CCC, качество жизни.

- Для KTRs с низким уровнем кальцидиола в сыворотке крови во время трансплантации необходимы RCT для определения влияния добавок витамина D на изменения по BMD и результаты лечения у пациентов, например, таких как смертность по всем возможным причинам, частота госпитализации, переломы, заболеваемость и смертность по болезням CCC, качество жизни.

ГЛАВА 22: ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

22.1: Выполняйте общий анализ крови по крайней мере в следующем порядке (Уровень Не Дифференцирован):

- ежедневно в течение 7 дней или до выписки, в зависимости от того, что произойдет раньше;
- 2–3 раза в неделю в течение 2–4-й недель;
- еженедельно в течение 2–3-го месяцев;
- ежемесячно в течение 4–12-го месяцев;
- затем по крайней мере ежегодно, и после каждого изменения в лечении, которое может привести к нейтропении, анемии и тромбоцитопении.

22.2: Оценивайте степень и лечите анемию путем устранения первопричин всегда, когда это возможно, и с использованием стандартных мер, применимых к ХПН. (Уровень Не Дифференцирован)

22.3: Для лечения нейтропении и тромбоцитопении старайтесь всегда, когда это возможно, воздействовать на причину. (Уровень Не Дифференцирован)

22.4: Мы рекомендуем использовать ACE-Is или ARBs для первоначального лечения эритроцитоза. (1C)

Вводная информация

Гематологические аномалии являются общераспространенными неблагоприятными последствиями иммуносупрессии вообще и после трансплантации в частности.

Кроме того, гематологические аномалии могут привести к потенциально опасным для жизни осложнениям.

Таким образом, скрининг является объективной потребностью.

В большинстве лабораторий общий анализ крови включает определение содержания гемоглобина, лейкоцитов (с формулой) и тромбоцитов.

Анемия определяется как уровень гемоглобина $<13,5$ г/дл (135 г/л) у взрослых мужчин, $<12,0$ г/дл (120 г/л) у взрослых женщин и <5 перцентилей от нормы у детей (707).

Нейтропения определяется как уровень нейтрофилов $<15 \times 10^9$ /л.

Тромбоцитопения определяется как уровень тромбоцитов $<15 \times 10^11$ /л.

Эритроциты

Эритроцитоз, или полицитемия, определяется в специальной литературе по-разному, как уровень гемоглобина >16 – 18 г/дл или гематокрита >50 – 52% .

Некоторые источники содержат пороги уровня гематокрита в зависимости от пола пациента (53–55% для мужчин; 48–51% для женщин), другие требуют доказательств наличия устойчивого уровня в течение определенного периода или при нескольких тестах (627, 708–710).

Рабочая Группа выбрала как принцип для определения эритроцитоза уровень гемоглобина >17 г/дл или гематокрита $>51\%$.

Обоснование

- Для KTRs анемия, нейтропения и тромбоцитопения являются общераспространенными неблагоприятными последствиями.
- У KTRs анемия связана с заболеваемостью и смертностью, нейтропения – с инфекциями и тромбоцитопения – с кровотечениями.

Кроме того, эти гематологические аномалии могут указывать на потенциально опасные для жизни, но излечимые осложнения.

- У KTRs мониторинг, выявление причин и лечение будут снижать заболеваемость и смертность от анемии, нейтропении и тромбоцитопении.

Анемия

Рабочая Группа сделала обзор Практического руководства KDOQI по анемии при ХБП и пришла к выводу, что эти основанные на доказательствах руководства могут и должны быть руководящими документами при определении тактики ведения KTRs с анемией (707).

Читатели могут найти подробное обсуждение темы анемии при ХБП в этих руководствах.

Анемия в ближайший период после трансплантации, вероятно, вызвана анемией, имевшейся до трансплантации, и потерей крови во время операции.

Коррекция анемии после трансплантации зависит от восстановления нормальных показателей гемостаза, иммуноподавляющих лекарств, недостатка железа, других причин, подавляющих функцию костного мозга, и факторов, влияющих на функцию почек (например отсроченная функция трансплантата).

В ближайший период после трансплантации инфекции, отторжение, иммуноподавляющие лекарства, другие лекарственные препараты, например, ACE-Is и ARBs (табл. 31), гемолиз и – реже – рак, могут вызвать анемию или способствовать ее проявлению.

Имеются некоторые доказательства того, что у KTRs анемия может быть более выраженной, чем можно ожидать на основе оценки функции почек, даже без особых на то причин (711, 712).

Когда и как оценить степень анемии четко определено в Практическом руководстве KDOQI по тем KTRs, у которых нет активного кровотечения и которые имеют стабильную функцию почки (707).

Лечение должно быть направлено на устранение основной первопричины.

Недостаток железа является типичным явлением в этой ситуации.

Имеются данные из одного небольшого RCT, что прием препаратов железа приводит к более высокому уровню гематокрита (44%) по сравнению с ситуацией приема таких добавок (36%) у KTRs (713).

Также следует рассматривать возможность внесения изменений по принимаемым иммуноподавляющим агентам для лечения анемии, но это может быть непросто, особенно в раннем периоде после трансплантации, когда частота острого отторжения является максимальной, и адекватная поддерживающая иммуносупрессия имеет решающее значение.

Некоторые, но не все исследования, назвали анемию независимым предиктором смертности в промежуточном послетрансплантационном периоде (733–735).

Однако нет никаких RCT, доказывающих, что для KTRs преимущества терапии эритропоэтинами перевешивают ущерб, доказывающих целесообразность достижения оптимального целевого уровня гемоглобина.

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S97–S101 **S97**

Таблица 31

Препараты, назначаемые в случае гематологических отклонений

Гематологические осложнения	Препараты, вызывающие гематологические отклонения	
	обычный режим	Особый режим
Анемия	Азатиоприн (714–717)	Ингибиторы кальциневрина (722, 723)
	Микофеноловая кислота (718, 719)	ОКТЗ (722, 723)
	Сиролимус (50)	Триметоприм/сульфаметаксозол
	Лефлюномид (720)	
	ИАПФ (721)	
	Блокаторы рецепторов ангиотензина (721)	
Нейтропения	Азатиоприн (714, 715)	Ритуксимаб (726)
	Микофеноловая кислота (718)	ИАПФ (727)
	Сиролимус (50)	Тиклопидин/клопидогрель (728)
	Лефлюномид (720)	Другие антимикробные агенты (728)
	Антилимфоцитарные антитела (8)	
	Валганцикловир (724)	
	Триметоприм/сульфаметаксозол (725)	
Тромбоцитопения	Сиролимус (42)	ОКТЗ (730)
	Микофеноловая кислота (729)	Валганцикловир (722, 723)
	Азатиоприн (729)	Тиклопидин/клопидогрель (731)
	Антилимфоцитарные антитела (8)	Гепарин (732)

ИАПФ= ангиотензины; ОКТЗ — антитела против Т-клеток.

Существуют два небольших RCT, когда эритропоэтины использовались в раннем послетрансплантационном периоде, но общий эффект в лечении анемии был небольшим (711, 736).

Еще одно небольшое исследование показало, что пациенты, имевшие нормальный уровень гемоглобина на фоне терапии эритропоэтином до пересадки, имели те же финальные результаты, что и пациенты, которые с низким гемоглобином (737).

Не существует доказательств, подтверждающих эффективность регулярного приема эритропоэтинов для профилактики анемии (см. дополнительные вспомогательные табл. 54–55 по ссылке [http:// www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc](http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc)).

Европейские Практические Руководства по наилучшей практике при трансплантации почки рекомендуют проводить регулярный скрининг на анемию и тщательную оценку ее уровня (721).

Они также считают, что иммуноподавляющие агенты, ACE-Is и ARBs являются факторами причинно-следственной связи.

Эти Практические Руководства рекомендуют следовать тому, что изложено в Европейских Практических Руководствах по наилучшей практике при лечении анемии, в том числе рекомендациям не вводить в стандартную практику прекращение приема эритропоэтинов для пациентов, проходящих хирургическое лечение, и тех, у кого развиваются интеркуррентные заболевания (738).

Нет рекомендаций по остановке приема эритропоэтинов в раннем периоде после трансплантации.

Пациенты с погибающим почечным трансплантатом должны получать такое же лечение, как и любые другие пациенты с ухудшающейся почечной функцией.

Нейтропения

Многие из факторов, ответственных за возникновение анемии, также вызывают нейтропению (см. табл. 31).

Несмотря на отсутствие RCT по скринингу этих аномалий, потенциальные последствия непроведения скрининга являются достаточно серьезными.

Инфекции являются второй наиболее распространенной причиной смерти после сердечно-сосудистых заболеваний у KTRs (739).

Население с ятрогенной нейтропенией, не являющееся трансплантационными пациентами (абсолютное количество нейтрофилов $5 \times 10^8/\text{л}$), подвергается повышенному риску серьезных инфекций (740).

Возможно, основной дополнительной причиной нейтропении у KTRs является тот факт, что дисфункция почки может отсрочить вывод препаратов, которые способны подавлять выработку лейкоцитов в костном мозге.

Лекарственные препараты являются общераспространенной причиной лейкоцитарных аномалий.

Существуют ряд RCT, которые зафиксировали лейкопению в первые 1–3 года после трансплантации.

К сожалению, определения лейкопении разнятся в различных исследованиях; поэтому прямое сопоставление между исследованиями является проблематичным.

Различные классы иммуноподавляющих агентов по-разному влияют на лейкоциты.

CNI обычно не связаны с лейкопенией.

В отличие от этого антипролиферативные агенты являются одной из основных первопричин лейкопении.

В более ранних исследованиях прием азатиоприна был связан с лейкопенией (714, 715).

В европейском исследовании по приему ММФ vs. плацебо с CsA и преднизолоном лейкопения чаще возникала в группе, принимавших ММФ по 2 г в день (14%, $n = 165$) vs. группы плацебо (4%, $n = 166$) (718).

В ходе трехконтинентального исследования ММФ частота лейкопении была несколько меньше (достоверность не указана) в группе принимавших ММФ 2 г/день (19%, $n = 171$) vs. группы принимавших азатиоприн 100–150 мг/день (30%, $n = 162$) (729).

В двух исследованиях, оценивших безопасность EC-MPS vs. ММФ, не было отмечено существенных различий в лейкопении (42, 43).

Протоколы этих исследований включали в себя правила снижения доз или прекращения приема этих агентов при наличии лейкопении, что, вероятно, уменьшило степень тяжести и общую встречаемость лейкопении.

В Кохрановском систематическом обзоре mTORi были связаны с лейкопенией чаще (RR 2,02, 95% CI 1,12–3,66, путем метаанализа), чем с CNI (50).

Нет упоминаний о различиях в лейкопении у пациентов, принимавших сиролимус vs. плацебо с CsA и преднизон, или в метаанализе сравнения сиролимуса с другими антипролиферативными агентами (50,741).

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S97–S101

Исследование «Симфония» сравнило четыре вида вмешательства: стандартная доза CsA и MMF ($n = 384$), низкая доза CsA с MMF ($n = 408$), низкая доза такролимуса и MMF ($n = 403$) и сиролимус и MMF ($n = 380$) (30). Через 12 мес лечения лейкопения обнаружена у 10,2, 10,1, 13,4 и 10,3% пациентов соответственно ($p > 0,05$). Нет никаких доказательств того, что IL2-RA вызывают значительные гематологические аномалии. В отличие от этого, лимфоциторазрушающие антитела связаны с более серьезным уровнем ($p < 0,001$) лейкопении (33%, $n = 141$) по сравнению с IL2-RA, базиликсимабом (14,6%, $n = 137$) (8).

Более частое проявление лейкопении было продемонстрировано в RCT, сравнившем группу получавших лимфоциторазрушающие антитела с такролимусом или CsA с группой принимавших такролимус и не получавших лимфоциторазрушающие антитела (7).

Добавление терапии стероидами также оказывает влияние на лейкопению.

В одном исследовании лейкопения была отмечена чаще (достоверность не указана) в группе не принимавших стероиды (17,9%) и группе прекративших прием стероидов (16,5%) по сравнению со стандартной стероидной группой (13,8%) (48).

Другие лекарственные препараты, обычно используемые для лечения осложнений у KTRs, также связаны с лейкопенией.

Валганцикловир был связан с лейкопенией более часто по сравнению с ганцикловиром (8,2% против 3,2%) в RCT по реципиентам солидных органов с повышенным риском (724).

Однако альтернативный антивирусный препарат валацикловир не был связан с более частой лейкопенией по сравнению с приемом плацебо в RCT по профилактике CMV у KTRs, но вызванная лекарствами лейкопения в группе принимавших препараты, возможно, была компенсирована лейкопенией, вызванной CMV в контрольной группе (742).

Комбинированная терапия антивирусными препаратами и антипролиферативными агентами может увеличить число случаев лейкопении (743).

Риск нейтропении от приема бисептола у KTRs неясен.

Имели место несколько небольших RCT, они не представили никаких данных о различиях по числу случаев заболевания лейкопенией (744, 745).

В исследовании пациентов после трансплантации костного мозга профилактика бисептолом (vs. ципрофлоксацин) была связана с 6-дневной задержкой в разрешении нейтропении (746).

Отчеты по единичным случаям показали возможность развития агранулоцитоза вследствие приема бисептола (725).

Тромбоцитопения

Многие факторы, которые приводят к анемии и лейкопении, также вызывают тромбоцитопению (см. табл. 31).

Существуют также сравнительно редкие ситуации, например, рецидивная или de novo тромботическая микроангиопатия, которые могут привести к дисфункции почек, гемолитической анемии и тромбоцитопении (722, 723).

Тромбоцитопения также связана с несколькими лекарственными препаратами, используемыми у KTRs.

mTORi связаны с гораздо более высоким относительным риском тромбоцитопении по сравнению с CNI (RR 7,0, 95% CI 3,0–16,4) (42).

При приеме сиролимуса также продемонстрирована более частая тромбоцитопения по сравнению с азатиоприном и MMF (RR 1,95, 95% CI 1,29–2,97) (50).

Тромбоцитопения также часто была отмечена в трехконтинентальном исследовании ММФ, охватившем три континента (5% ММФ 3 г/день; 9% ММФ 2 г/день; 12% на азатиоприне, значение не указано) (729).

В (потенциально недостаточно мощном) исследовании, сравнившем индукцию тимоглобулином и базиликсимабом, частота тромбоцитопении (количество тромбоцитов $< 80\,000/\text{л}$) не сильно отличалась (10,6% vs. 5,8%, $p = 0,19$) среди группы получавших тимоглобулин vs. группы получавших базиликсимаб (8).

Тромбоцитопения также отмечена у пациентов с тромботической микроангиопатией, связанной с приемом CNI и реже с приемом других препаратов, таких как клопидогрель и валацикловир (722, 723, 731).

Другие причины лейкопении и тромбоцитопении включают в себя тяжелый сепсис, вирусные инфекции (ЦМВ, парвовирус В19) и прием других препаратов (716, 717, 719, 720, 726–728, 730, 732, 747–753).

Идиопатическая тромбоцитопения редко встречается после трансплантации и может быть связана с аутоиммунной реакцией, полученной от донора (754).

Преходящая тромбоцитопения также была отмечена у тех реципиентов, чьи доноры страдали генерализованным тромбогеморрагическим синдромом (755).

Пациенты с низкими тромбоцитами подвержены повышенному риску кровотечения.

Лечение тромбоцитопении включает в себя исключение препаратов, нарушающих выработку тромбоцитов, или лечение других первопричин.

Например, серийные исследования показали, что гематологические аномалии, связанные с парвовирусом В19, могут излечиваться внутривенным введением иммуноглобулинов (751).

Плазмаферез также используется для лечения ГУС/тромботической микроангиопатии, которые могут быть связаны с тромбоцитопенией (723).

Существует несколько докладов, документально подтвердивших использование колониестимулирующих факторов (CSFs) для лечения нейтропении у больных KTR (756–758).

Однако существует потенциальная опасность получить вред от лечения.

Одно описание клинического случая предполагает, что CSFs мог быть связанным с ухудшением функции почки (758).

Согласно литературе по клинической практике лечения рака, рак может быть связан с использованием CSFs (616).

Обзор, выполненный Американским Сообществом Клинической Онкологии (616), обнаружил многочисленные свидетельства того, что CSFs сокращает сроки заболевания нейтропенией.

Однако не существует достаточных данных о том, есть ли преимущества у пациентов с фебрильной нейтропенией (абсолютное кол-во нейтрофилов $<1 \times 10^9/\text{л}$).

Тем не менее, есть доказательства, что пациенты с фебрильной нейтропенией (абсолютное количество нейтрофилов $<5 \times 10^8/\text{л}$) могут получить пользу от CSFs вместе с антибиотиками, если присутствует пневмония, грибковые инфекции, гипотония, синдром сепсиса или полиорганная недостаточность.

Европейские Практические Руководства по наилучшей практике при трансплантации почки рекомендуют проводить регулярный скрининг на нейтропению и тщательную оценку ее уровня у KTRs (759).

Комбинации аллопуринола и азатиоприна следует избегать для предотвращения нейтропении (616).

По-видимому, пока нет никаких RCT по определению когда следует назначать CSFs для KTRs.

Их использование следует основывать преимущественно на практических руководствах по местной клинической практике и онкологических руководствах (708).

Существуют аналогичные практические руководства по лечению тромбоцитопении методом переливания тромбоцитов (760).

Эритроциты

- Эритроцитоз является одним из наиболее распространенных осложнений после трансплантации почек.

- В общей популяции эритроцитоз приводит к заболеваемости (усталость, одышка, тромботические осложнения и т.д.) и смертности.

- В общей популяции имеются некоторые свидетельства того, что коррекция связана с сокращением тромботических осложнений.

- Среди KTRs неблагоприятные последствия эритроцитоза могут быть более редкими, чем среди общей популяции.

- У KTRs лечение эритроцитоза является эффективным и безопасным посредством блокады ангиотензина.

Заболеваемость эритроцитозом варьируется от 8 до 22% в докладах из ранних практических клинических публикаций (627, 708–710).

Последние исследования показали, что эритроцитоз по-прежнему имеет место у KTRs (761–765).

Во многих исследованиях не приводится различий между повышением эритроцитов и снижением объема плазмы.

Эритроцитоз имеет тенденцию выявляться в течение первых 2 лет, но может возникать и гораздо позже.

Он может спонтанно рецидивировать в 20% случаев или более часто (709, 710).

Механизмы эритроцитоза неясны и, вероятно, многофакторны.

Устойчивое повышение уровня эритропоэтина обнаруживается не всегда, хотя представляется, что он увеличивался в большей степени, чем ожидалось по гематокриту (766).

Другие предлагаемые медиаторы эритроцитоза – это эндогенные андрогены, активация ренин-ангиотензиновой системы и другие факторы роста (710).

Выявленные и заявленные клинические факторы риска включают принадлежность к мужскому полу, поликистоз почек, курение, иммуносупрессию, сниженную функцию почек, отсутствие отторжения, стеноз почечной артерии, гидронефроз, гиперкальциемию, большую продолжительность диализа, более высокий дотрансплантационный гемоглобин, генотип ангиотензин-конвертирующего фермента, гипертонию и сахарный диабет (709, 710, 761–765, 767–778).

Последствия эритроцитоза могут быть серьезными.

Доказательства наличия отрицательных исходов, связанных с эритроцитозом, возникают, главным образом, из наблюдений над пациентами с истинной полицитемией.

Исторические наблюдения содержат данные о том, что 20% пациентов с истинной полицитемией имеют тромботические осложнения, и последующий тромбоз происходит в 50% случаев; однако, риск тромбозов было трудно количественно оценить (779, 780).

Пациенты с истинной полицитемией имеют более короткую ожидаемую продолжительность жизни, но это отчасти связано с прогрессией злокачественных новообразований (781).

Кроме того, большое исследование среди пожилых пациентов без истинной полицитемии, претерпевающих экстракардиальные хирургические вмешательства, показало, что повышенный гематокрит был связан со смертностью в краткосрочной перспективе и сердечно-сосудистой заболеваемостью (782).

В общей популяции лечение эритроцитоза является эффективным.

В большом обсервационном исследовании среди пациентов общей популяции с истинной полицитемией и тромбозом в анамнезе фармакологическая терапия по снижению объема эритроцитов была связана в 53% случаев с сокращением рецидивов тромботических событий (783).

Большое количество рецидивов имело место среди пациентов с неадекватным лечением (гематокрит $> 45\%$).

У KTRs эритроцитоз может протекать бессимптомно, или пациенты могут жаловаться на усталость, головные боли, плетору, одышку или нечеткое расфокусированное зрение (709, 767, 776).

Более серьезные последствия включают в себя повышенный риск венозного и артериального тромбоза (767, 768, 784).

Одно небольшое контролируемое исследование показало больше тромбозомболических осложнений у пациентов с истинной полицитемией (11 случаев у 53 пациентов) по сравнению с теми, кто не страдает эритроцитозом (0 человек из 49 в контрольной группе) (767).

Большинство других исследований по KTRs либо не сообщают о неблагоприятных последствиях, не описывают пациентов контрольной группы, либо не обнаружили роста числа неблагоприятных последствий (770, 771, 774).

В крупном регистровом анализе по KTRs эритроцитоз не был назван фактором риска инсульта (450).

Поскольку эритроцитоз теперь легко поддается лечению, а потенциальные последствия отсутствия лечения являются серьезными (венозный и артериальный тромбоз), по-видимому, не будет каких-либо долгосрочных RCT по сравнению эффекта лечения vs. отсутствия лечения на результаты.

Проведены ряд небольших RCT должного качества и серийные исследования, которые продемонстрировали, что использование ACE-Is или ARBs для снижения гематокрита дает в результате абсолютное значение между 4 и 15% (785–797).

Учитывая небольшую выборку и отсутствие данных о критических клинических результатах, существуют доказательства только низкого качества (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные табл. 56–58).

В RCT, сравнившем прием эналаприла (2,5 мг/день, n = 15) с плацебо (n = 10), гематокрит уменьшился на 6,6% в группе получавших лечение по сравнению только с 1,3% в контрольной группе (p = 0,004) (788).

В другом небольшом исследовании 15 пациентов были рандомизированы по приему ACE-I (эналаприл) и 12 пациентов – ARB (лозартан) (796).

Гемоглобин значительно уменьшился в обеих группах (174–149 г/л при приеме эналаприла и 171–159 г/л лозартана); однако, снижение было больше (p = 0,05) на эналаприле (уменьшение на 9,5 г/л), чем на лозартане (уменьшение на 17,0 г/л).

Теофиллин доказал свою полезность для трансплантационных пациентов, дав резкое абсолютное снижение гематокрита на 8–12% (798, 799).

Однако несколько исследований отметили, что ACE-Is были более эффективны по сравнению непосредственно с теофиллином (800–802).

В исследовании Trivedi et al. гематокрит снизился на 7,6% в группе принимавших ACEI (фозиниприл, n = 9) и не замечено существенных изменений (рост на 2,3%) в группе теофиллина (n = 5) (802).

Другие стратегии включают флеботомию и двустороннюю нефрэктомия, но это инвазивные вмешательства, и последнее может быть связано со значительной заболеваемостью (803).

Врачи также должны знать, что и ACE-Is, и ARBs связаны с небольшим обратимым снижением функции почек (557).

Европейские Практические Руководства по наилучшей практике при трансплантации почки рекомендуют в качестве терапии первого выбора по эритроцитозу (>52% гематокрит у мужчин и >49% у женщин) использовать ACE-Is или ARBs (708).

Американское Сообщество Трансплантологов заявляет, что эритроцитоз (>17–18 г/дл или гематокрит>51–52%) приводит к потенциально опасным для жизни осложнениям, но легко поддается лечению.

Научно-исследовательские рекомендации

- Необходимы RCT по оценке эффективности использования эритропоэтинов и определению оптимального уровня гемоглобина у KTRs.

- Необходимы RCT по использованию CSF и целевому значению показателей общего анализа крови.

- Необходимы исследования для документирования частоты и тяжести эритроцитоза при имеющихся схемах лечения.

- Необходимы исследования для документирования роли ACE-Is и ARBs в сокращении числа случаев эритроцитоза.

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S97–S101

ГЛАВА 23: ГИПЕРУРИКЕМИЯ И ПОДАГРА

23.1: Мы предлагаем проводить лечение гиперурикемии у KTRs при наличии осложнений, например, подагры, тофуса или камней в почках, образованных из солей мочевой кислоты. (2D)

23.1.1: Мы предлагаем использовать колхицин для лечения острой подагры с соответствующим сокращением доз при снижении функции почек и при сопутствующем использовании CNL. (2D)

23.1.2: Рекомендуется избегать назначения аллопуринола больным, получающим азатиоприн. (1B)

23.1.3: Мы предлагаем при любой возможности избегать использования НПВП и COX-2 ингибиторов. (2D)

Вводная информация

Определения гиперурикемии значительно различаются.

Местные лаборатории часто выставляют верхнюю границу диапазона нормы как среднее, медианное значение по общей популяции плюс два стандартных отклонения (в зависимости от пола пациентов), и это хорошо работает в клинической практике (804).

Международная экспертная группа рекомендует определять уровень > 0,36 ммоль/л (6,0 мг/дл) как гиперурикемию для общей популяции (804).

Для каждого повышения на 0,06 ммоль/л (1,0 мг/дл) свыше 0,06 ммоль/л скорректированный RR подагры повышается на 2,33 (95% CI 2,00–2,71).

Пороговое значение в 0,36 ммоль/л связано с 67% чувствительностью и 78% специфичностью для диагностики подагры.

Пороговое значение в 0,42 ммоль/л (7,0 мг/дл) связано с 57% чувствительностью и 92% специфичностью (805).

Однако из-за половых различий мужчины гораздо реже болеют подагрой на уровне между 0,36 и 0,42 ммоль/л (6,0 и 7,0 мг/дл) и обычно для мужчин используются показатели более высокого уровня (> 0,42 ммоль/л [7,0 мг/дл]) (804).

Подробная информация по KTRs недоступна, но Рабочая Группа выбрала критерий для определения гиперурикемии как >0,36 ммоль/л (6,0 мг/дл) у женщин и > 0,42 ммоль/л (7,0 мг/дл) у мужчин.

Обоснование

- Гиперурикемия является очень распространенным явлением у KTRs.

- Гиперурикемия увеличивает число случаев подагры и других осложнений у KTRs, и это может быть связано с потерей функции почек и ССЗ.

- Важные взаимодействия между препаратами и меры предосторожности изменяют стратегию лечения KTRs с подагрой. Встречаемость гиперурикемии доходит до 80% у KTRs (806, 807).

Недавно проведенный анализ 29,597 пользователей системы Medicare в США обнаружил, что совокупное число случаев подагры было 7,6% через 3 года после трансплантации (808).

Эта сравнительно высокая распространенность согласуется с данными из ряда более мелких докладов (809–812).

Механизмы, отвечающие за гиперурикемию и подагру, сложны.

Ряд исследований показали, что при приеме CNIs и особенно CsA частота выше по сравнению с азатиоприном (806, 808, 809, 811).

Заболееваемость гиперурикемией, по-видимому, одинакова на CsA и на такролимусе, в обоих случаях показатели частоты более высокие по сравнению с режимом без CNIs.

Например, в последнем крупном RCT через 1 год терапии уровни мочевой кислоты были схожи между пациентами, получавшими лечение низкими дозами CsA и такролимусом, и значительно выше по сравнению с пациентами на сиролимусе и MMF (813).

Этим результатам соответствуют результаты исследования, в котором 35 пациентов были переведены с CsA на такролимус, и при этом пациенты не имели изменений в уровнях мочевой кислоты (814).

Однако в другом докладе относительно пациентов, переведенных с CNIs на сиролимус, было отмечено значительное снижение уровня мочевой кислоты (815).

Аналогичным образом в маленьком ($n = 28$) RCT среди реципиентов печени переход с CNIs на MMF был связан с 15–20% снижением уровня мочевой кислоты (816).

Другие факторы риска, связанные с гиперурикемией и подагрой, предшествующее повышение уровня мочевой кислоты, ИМТ выше нормы, диуретики, зрелый возраст, наиболее ранние сроки после трансплантации и гипертензия (806–809, 812, 817).

Подагра является наиболее распространенным клиническим проявлением гиперурикемии.

Она может обуславливать потерю трудоспособности и ассоциируется с потерей рабочего времени.

Могут иметь место впечатляющие тофусные отложения в руках (806, 812).

Доказательства того, что гиперурикемия является причиной почечных болезней или ССЗ, или способствует их прогрессии, не являются убедительными, даже в общей популяции (804, 818, 819).

Были отмечены случаи острых почечных повреждений из-за очень высокого уровня мочевой кислоты (820).

Большое недавнее регистровое когортное исследование продемонстрировало связь между подагрой и повышенной смертностью (скорректированный коэффициент относительного риска 1,26, 95% CI 1,08–1,47) и потерей трансплантата (скорректированный коэффициент относительного риска 1,22, 95% CI 1,01–1,49) (808).

Впрочем, эта связь со смертностью не была отмечена в других исследованиях.

Нет RCTs свидетельствующих о том, что снижение уровня мочевой кислоты связано с лучшей выживаемостью трансплантата, функцией почек или выживаемостью пациентов.

Существует одно небольшое ($n = 54$) недавнее RCT по пациентам с нарушениями функции почек, не являющимся трансплантационными больными, в котором, однако, улучшение функции почки при сокращении уровня мочевой кислоты не достигло статистической значимости (821).

Серийные исследования не доказывают устойчивой пользы от снижения уровня мочевой кислоты для функции почек при ХПН (822).

Мониторинг пациентов на гиперурикемию во время других плановых мониторингов крови может помочь предотвратить дальнейшее повышение уровней мочевой кислоты и риска развития подагры.

Имеются свидетельства того, что мероприятия по регулированию массы тела и диета (потеря веса и уменьшение потребления мяса и алкоголя) и избегание диуретиков в общей популяции могут снизить уровень мочевой кислоты (804).

Исследований по KTRs нет.

Некоторые лекарственные препараты, используемые для KTRs, могут снизить уровень мочевой кислоты.

Например, в ходе перекрестного рандомизированного исследования среди 26 KTRs лозартан дал 8%-снижение уровня мочевой кислоты (823).

Эффект снижения уровня мочевой кислоты не будет единственной причиной для использования этих лекарственных препаратов, но может приниматься во внимание, если эти лекарства были необходимы по другим показаниям.

Мониторинг также может дать клиническим врачам особенное основание предполагать наличие атипичных симптомов подагры.

Измерение уровня мочевой кислоты показано для пациентов с подозрением на подагру; однако во время обострения подагры уровни могут быть нормальными (804).

Лечение бессимптомной гиперурикемии в целом не рекомендовано для общей популяции или KTRs, но это оспаривается для тех пациентов, кто имеет рецидивы симптоматичных эпизодов подагры, тофус или рентгенографические изменения, характерные для подагры (627, 804, 824).

Лечение подагры не является предметом данных руководящих пособий.

Существуют обзоры, основанные на доказательствах, по лечению гиперурикемии и подагры (824).

Вкратце, пероральные колхицины и/или нестероидные противовоспалительные агенты рекомендуются в качестве средств первого выбора при подагре (824).

Нестероидные противовоспалительные агенты и ингибиторы циклооксигеназы-2 могут быть связаны со значительным снижением функции почек и острым повреждением почек (825–827).

Больные с нормальной функцией почек могут использовать эти агенты в умеренных дозах в течение короткого времени, но по возможности KTRs следует избегать приема нестероидных противовоспалительных агентов (806).

Уровни колхицина могут быть увеличены у пациентов со сниженной функцией почек и получающих CsA (и, предположительно, такролимус).

Угрожающая жизни токсичность колхицина была описана у пациентов со сниженной функцией почек, получающих колхицин по 1 мг/сут всего лишь в течение 5–8 дней (828).

Мионейропатия, приводящая к потере трудоспособности, также была описана у пациентов со сниженной функцией почек, получающих долгосрочную терапию колхицином (829, 830).

Таким образом, следует избегать длительного использования колхицина для пациентов с $eGFR < 60$ мл/мин/1,73 м².

Однако колхицин можно использовать в сниженных дозах не более 1 недели для не требующих диализа пациентов с $eGFR > 10$ мл/мин/1,73 м².

Для пациентов с $eGFR < 60$ мл/мин/1,73 м² следует избегать доз выше 0,6 мг/сут.

Внутрисуставной или краткосрочный системный прием стероидов также был показан, если вышеуказанная терапия противопоказана или не переносится (824).

Аллопуринол является общераспространенным агентом снижения уровня мочевой кислоты (804).

Вместе с тем аллопуринол и азатиоприн при совместном использовании могут привести к глубокой угрожающей жизни панцитопении (627, 753), и таким образом использовать это сочетание следует с особой осторожностью или вообще не использовать.

При совместном использовании доза азатиоприна должна быть уменьшена по меньшей мере на 50% и для мониторинга взаимодействия следует часто проводить анализ крови (806).

Могут потребоваться и дополнительные сокращения доз.

Микофенолаты не взаимодействуют с аллопуринолом и могут использоваться вместо азатиоприна, если антипролиферативные агенты необходимы для иммуносупрессии (831).

При наличии аллергии к аллопуринолу пациентам может быть назначен бензодарон (832, 833).

Руководящие пособия Американского Сообщества трансплантологов рекомендуют измерять уровень мочевой кислоты один раз через 2–3 мес после трансплантации, с дополнительной проверкой далее у пациентов с ограниченной функцией почки и принимающих диуретики (627).

Руководящие медицинские пособия по лечению австралийских пациентов со сниженной функцией почек и ХБП заявляют, что лечение гиперурикемии отнюдь не замедляет прогрессии и не может быть рекомендовано; пациентам на диете с ограничением потребления белковой пищи, получающим аллопуринол, может потребоваться снижение дозы препарата (822).

Европейские Практические Руководства по наилучшей практике при трансплантации почки рекомендуют избегать использования комбинации аллопуринола и азатиоприна (708).

Научно-исследовательские рекомендации

• Необходимо одно статистически доказательное RCT по оценке эффективности лечения бессимптомной гиперурикемии для профилактики снижения функции почек, подагры и ССЗ.

ГЛАВА 24: РОСТ И РАЗВИТИЕ

24.1: Мы рекомендуем измерять рост и оценивать развитие детей следующим образом (1C):

- по крайней мере каждые 3 мес до 3-летнего возраста (включая окружность головы). (Уровень Не Дифференцирован)
- каждые 6 мес для детей начиная с 3 лет и далее до окончательного взросления, в том числе достижения роста в соответствии с возрастными нормами. (Уровень Не Дифференцирован)

24.2: Мы рекомендуем использовать гормон rhGH 28 МЕ/м²/нед (или 0,05 мг/кг/день) для детей со стойкими отставаниями в росте после трансплантации почек. (1B)

24.3: Мы предлагаем свести к минимуму или отказаться совсем от использования кортикостероидов у детей, которые по-прежнему имеют потенциал роста. (2C)

Обоснование

- ХБП и ХБП терминальной стадии может привести к нарушениям процессов роста у детей до трансплантации почек.
- Несмотря на успешную трансплантацию почек, могут сохраняться нарушения процессов роста у детей.
- Рекомбинантный гормон роста человека (rhGH) является безопасным и эффективным средством для детей с нарушениями процессов роста после трансплантации почек.

• Дети с нарушениями процессов роста (рост <3-й перцентили, показатель стандартной девиации нормативного значения роста <-2, или скоростью роста <25% для календарного возраста) растут быстрее после трансплантации почек при приеме rhGH в дозировке 28 МЕ/м²/нед в течение 1 года лечения по сравнению с теми, кто не получает никакого лечения.

• Длительный прием стероидов оказывает негативный эффект на нормальные процессы роста у детей.

• Протоколы минимизации приема стероидов/избежания их приема могут быть безопасными и эффективными для детей.

Три основных фактора, которые могут оказать влияние на процессы роста после успешной трансплантации почек, это возраст в момент трансплантации (препубертатный vs. пубертатный), функция аллотрансплантата и применение кортикостероидной терапии.

Интенсивный рост в период полового созревания менее выражен у детей с ХБП (834), и отсутствие нормального пубертатного рывка в росте у KTRs способствует неадекватному финальному взрослому росту (835).

Стойкие нарушения процессов роста, несмотря на успешную трансплантацию почек, привели к необходимости изучения проблем, связанных с использованием rhGH, в частности, его эффективности при наличии кортикостероидной иммуносупрессии, повышенного риска острого отторжения и потенциала для увеличения и без того высокой частоты злокачественных новообразований у иммуносупрессивного населения.

Рандомизированные контролируемые испытания показали, что rhGH эффективен для улучшения процессов роста детей с ХПН в течение первого года лечения, с увеличением по всем показателям роста (836), включая детей с задержкой развития после трансплантации почек.

Резюме RCTs, восемь из которых касались детей с пересаженной почкой (836), показало, что лечение rhGH (28 МЕ/м²/нед), привело к значительному увеличению стандартного отклонения по росту через 1 год и значительному увеличению скорости роста через 6 мес и 1 год.

Вместе с тем, не было никаких дальнейших увеличений по индексам роста в течение второго года лечения по сравнению с теми, кто не получал лечения.

В среднем получавшие rhGH дети показали улучшение по стандартному отклонению по росту на 0,8, в темпах прироста на 3,8 см в год и в темпах прироста стандартного отклонения по росту на 6 выше, чем те, кто не получал лечения (836).

Большинство детей после пересадки почки в исследованиях получали относительно низкие дозы глюкокортикоидов с GFR > 20 мл/мин/1.73 м² и все были с интервалом больше 1 года после пересадки, с ростом <3-й перцентили, стандартным отклонением по росту <-2 или темпом прироста роста <25% для календарного возраста на момент начала терапии.

В целом, есть доказательства умеренного качества, что прием rhGH лучше, чем плацебо для увеличения роста, и что 28 МЕ/м²/нед лучше, чем 14 МЕ/м²/нед (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные табл. 59–61 по ссылке <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc>).

В качестве альтернативы мультицентровое плацебо-контролируемое исследование показало, что rhGH в дозе 0,05 мг/кг/сут значительно увеличил рост у детей с ХПН (837).

Когортные исследования среди детей с ХБП продемонстрировали, что ответ на терапию rhGH лучше у детей в препубертатном периоде, чем в пубертатном периоде (838) и при ХБП стадий 3 и 4 по сравнению с ХБП 5 стадии (838).

Однако в краткосрочных исследованиях не было отмечено существенных различий в показателях увеличения роста, связанных с приемом rhGH, либо в зависимости от периода полового созревания (в том числе у детей KTRs (839, 840)), или у детей с ХБП между стадией 3 и 4 по сравнению с ХБП 5 стадии (836).

Хотя не публиковались результаты RCTs с окончательными данными по росту взрослых как итог, опубликованные данные предоставляют некоторые косвенные доказательства, поддерживающие наличие улучшений в финальном росте при приеме rhGH у детей с ХБП, в том числе KTRs.

Лонгитудинальное исследование детей с ХБП, получавших rhGH и находившихся далее под наблюдением до достижения ими окончательного роста взрослых людей, показали, что получавшие лечение дети наверстали отставание в росте, а дети с сопоставимыми характеристиками, но не получавшие лечение, прогрессировали в отставании в росте (838).

Реестр данных по трансплантологии США также сообщает об улучшениях в окончательном увеличении роста у детей, получавших лечение rhGH (841).

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S104–S105

Однако по-прежнему сохраняется необходимость определить, будет ли терапия rhGH приводить к увеличению окончательного показателя роста взрослых у детей, перенесших пересадку почки.

Заявленные неблагоприятные последствия, связанные с приемом rhGH, включают астму, острое отторжение, ухудшение функции почек, отеки, повышение уровня глюкозы натощак и толерантности к глюкозе.

Однако метаанализ не выявил существенной разницы между получавшими лечение и контрольной группой в изменении в костном возрасте, функции почек, холестерине, триглицеридах, апополипротеинах и толерантности к глюкозе (836).

Кроме того, нет никаких доказательств того, что прием rhGH способствует пубертатным рывкам в росте.

Стойкие нарушения процессов роста, несмотря на успешную трансплантацию почек, привели к необходимости изучения проблем, связанных с использованием rhGH, в частности, его эффективности при наличии кортикостероидной иммуносупрессии, повышенного риска острого отторжения и потенциала для увеличения и без того высокой частоты злокачественных новообразований у иммуносупрессивного населения (842).

Ни одно из четырех исследований среди KTRs – детей (839, 843–845) не сообщило об увеличении эпизодов острого отторжения, связанных с rhGH-терапией или неблагоприятными последствиями этого лечения на функцию трансплантата.

Однако два исследования определили, что имевшееся в анамнезе острое отторжение является фактором риска развития острого отторжения после начала rhGH-терапии (844, 845).

Вывод, сделанный из этих RCTs, говорит, что rhGH является хорошо переносимым и эффективным средством лечения KTRs с отставаниями в росте.

Однако ни одна фармацевтическая компания, которая производит rhGH, не подала заявку ни в FDA, ни в европейские органы контроля и регистрации на продление разрешения применять такое лечение у KTR-детей.

Опасения по поводу взаимодействия между приемом rhGH и развитием почечной карциномы у KTRs-детей, получающих гормональную терапию для стимулирования процессов роста, привело исследователей к поиску баз данных, которые ведутся фармацевтическими компаниями, производящими rhGH, для доказательства взаимодействия (846).

Только Международная База Данных по Процессам Роста собрала информацию по почечным новообразованиям у KTRs, принимающих rhGH.

rhGH не был назван независимым фактором риска развития почечно-клеточной карциномы (846).

У больных, получающих rhGH, выявлены отдельные эпизоды PTLN, но однозначно взаимосвязь не доказана.

При рассмотрении rhGH-терапии у KTRs-детей с задержкой процессов роста медицинский сотрудник должен информировать пациента и семью, что польза для роста должна быть сбалансирована с возможными неблагоприятными последствиями и сложностью соблюдения ежедневного режима подкожных инъекций.

Кортикостероиды были использованы у KTRs-детей в качестве поддерживающей иммуноподавляющей терапии и лечения острого отторжения с 60-х годов (847, 848).

Корреляция между ежедневными дозами кортикостероидов более 7 мг на 1 м² площади поверхности тела и замедленными процессами роста у KTRs-детей была зафиксирована по результатам исследований (849).

В течение нескольких лет практикующие врачи прилагают усилия для уменьшения доз стероидов для использования у KTRs-детей с целью избежания потенциально негативного воздействия на процессы роста.

В проспективных клинических исследованиях по минимизации стероидов исследователи наблюдали 35 KTRs в течение 14–27 мес после трансплантации, 17 из которых получали кортикостероиды через день и 18 – получали кортикостероиды ежедневно (850).

Через 1 год медианное значение стандартного отклонения по показателю роста было +0,49 в группе альтернирующей терапии (стероиды через день) по сравнению с –0,12 в группе ежедневной терапии кортикостероидами.

Анализ Североамериканской базы данных совместного исследования детей с пересаженной почкой (NAPRTCS) также установил, что краткосрочные улучшения стандартного отклонения по показателю роста были связаны с приемом кортикостероидов через день (851).

Не отмечалось снижения функции трансплантата у больных, получавших стероиды ежедневно vs. через день.

Однако важно, что при рассмотрении возможности перехода на прием стероидов через день в качестве стратегии минимизации стероидов врач рискует потенциально получить увеличение случаев несоблюдения назначенного режима из-за потенциальных трудностей соблюдения такого режима дозирования.

В 2001 г. экспериментальное исследование сообщило первоначальные положительные результаты избежания стероидов, используя антитела анти-IL2-рецепторов для индукции и каждые 2 нед в течение первых 5 мес после пересадки, в дополнение к приему такролимуса и MMF как поддерживающей иммуносупрессии (852).

Последующий доклад в 2003 г. содержит данные о существенном улучшении медианного значения стандартного отклонения по показателю роста через 1 год в группе избежания кортикостероидов по сравнению с исторической контрольной группой, которая получала лечение кортикостероидами ежедневно (853).

Это привело к проспективному мультицентровому RCT по избежанию стероидов, где 130 несенсибилизированных первичных KTRs возраста 0–21 года были рандомизированы на непринимающих стероиды vs. получающих иммуносупрессию на основе стероидов (2004–2006 гг.) с последующим мониторингом в течение 3 лет (854).

Пациенты из обеих групп получали иммуносупрессию на основе такролимуса и MMF.

Предварительный анализ не раскрывает в целом значительных преимуществ для процессов роста через 1 год у детей, получающих безстероидную терапию или иммуносупрессивную терапию на основе стероидов.

Долгосрочный мониторинг текущих и будущих RCT будет играть важную роль в определении воздействия безстероидной терапии или протоколов минимизации стероидов на процессы роста и функцию трансплантата у KTRs-детей.

Научно-исследовательские рекомендации

- Необходимо провести RCT для определения, улучшают ли половое развитие более высокие дозы rhGH в период полового созревания детей со стойкими отставаниями в росте после трансплантации почек.

- Последующий мониторинг текущих и будущих исследований необходим для оценки эффекта минимизации или избегания стероидов на процессы роста.

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S104–S105

ГЛАВА 25: СЕКСУАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ И ФЕРТИЛЬНОСТЬ

25.1: СЕКСУАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ

25.1.1: Проводите оценку сексуальной дисфункции взрослых после трансплантации почек. (Уровень Не Дифференцирован)

25.1.2: Включите обсуждение особенностей половой жизни и консультирование по контрацепции и практикам безопасного секса в программу мониторинга взрослых KTRs. (Уровень Не Дифференцирован)

Обоснование

- Сексуальная дисфункция является общераспространенным явлением среди мужчин и женщин-KTRs.
- Многие пациенты не будут спонтанно заявлять о сексуальной дисфункции.
- Изменение медикаментозного режима может смягчить сексуальную дисфункцию.
- Существуют различные методы лечения, хотя они менее доступны для женщин, чем для мужчин.
- Сексуальная дисфункция негативно влияет на качество жизни.
- Контрацепция поможет предотвратить нежелательную беременность.
- Практики безопасного секса могут помочь предотвратить приобретение заболеваний.

Сексуальная дисфункция часто имеет место у пациентов на всех стадиях ХБП, особенно среди пациентов с терминальной стадией ХБП или после трансплантации (855).

Сексуальная дисфункция у KTRs может иметь органические/физиологические и психологические причины (856–858).

Спектр проблемы включает в себя эректильную дисфункцию, снижение либидо и снижение частоты сексуальных отношений.

После трансплантации почки наступает улучшение метаболической среды, а у некоторых пациентов также улучшается и половая функция (859).

У других пациентов половая функция не меняется и даже может ухудшаться (860).

Одно из исследований сравнило половую функцию мужчин и женщин на гемодиализе, перитонеальном диализе с пациентами, имеющими ревматоидный артрит или в состоянии после трансплантации, и в результате было обнаружено, что мужчины и женщины на диализе имели статистически значимое увеличение числа «гипоактивности сексуального желания» по сравнению с пациентами в состоянии после трансплантации.

Мужчины на гемодиализе имели значительно более высокую заболеваемость «неприятием сексуальных отношений», а также «подавленным мужским оргазмом».

В этом исследовании «мужское эректильное расстройство» не отличалось между пациентами в группе диализа и после пересадки.

В целом исследование пришло к выводу, что сексуальная дисфункция у диализных пациентов была следствием утраченного сексуального интереса, который объясняется усталостью (858).

Проблемы, связанные с сексуальной функцией, являются общераспространенными после трансплантации почки, но зарегистрированная их распространенность варьируется.

Проблемы, связанные с сексуальной функцией, в целом зарегистрированы в диапазоне распространенности 45–50% (855, 861).

Одно обследование показало, что более 30% случаев зарегистрированы как проблема умеренной или острой степени (861).

Существует несколько исследований по этому вопросу с акцентом на женщинах (861).

У мужчин эректильная дисфункция может повлиять на качество жизни и быть связана с тревогой, депрессией и утратой самоуважения (862).

После трансплантации эректильная дисфункция может снизиться, особенно у молодых мужчин (862, 863).

Однако у других степень проблемы может не измениться или ситуация может даже ухудшиться (862–864).

В проведенном в Египте исследовании 400 KTRs-мужчин эректильная дисфункция отмечена у 36% (865).

В исследовании пациентов, одновременно перенесших пересадку почки и печени, 79% страдали от эректильной дисфункции в какой бы то ни было степени (866).

Трансплантационная хирургия может способствовать эректильной дисфункции.

Отведение крови из артерий пениса в случаях, когда внутренняя подвздошная артерия используется для анастомоза с артерией трансплантата, может играть определенную роль (863).

Терапия ингибиторами 5-фосфодиэстеразы может быть эффективным средством.

Эти агенты полезны для некоторых, но не всех пациентов (864, 867).

Двойное слепое перекрестное исследование RCT среди KTRs обнаружило, что силденафил является более эффективным, чем плацебо в отношении эректильной функции, оргастической функции, удовлетворения от полового акта и общего уровня удовлетворенности (868).

Существенного различия в сексуальном желании в этом исследовании не было обнаружено (868).

Модификация медикаментозного режима также может быть полезна для пациентов с эректильной дисфункцией и/или снижением либидо.

Часто остается неясным, нужно ли проводить оценку состояния мужчин с сексуальной дисфункцией или инициировать исследование по использованию ингибиторов 5-фосфодиэстеразы.

Если предписан прием ингибиторов 5-фосфодиэстеразы, необходимо позаботиться, чтобы пациент имел динамическую устойчивость в гемопоказателях и чтобы он избегал антагонистов альфа-адренорецепторов.

Менее очевидно, как консультировать и выбирать подход к терапии женщин с сексуальной дисфункцией.

Мониторинг KTRs должен включать обсуждение сексуальной активности и консультирование по контрацепции и практикам безопасного секса также, как это практикуется для общей популяции (и следовательно, это выходит за рамки данного руководства).

Сексуально активные пациенты, которые не состоят в долгосрочных моногамных половых отношениях, должны использовать латексные презервативы во время сексуального контакта для снижения риска их заражения CMV, HSV, ВИЧ, ВПЧ, ВГВ, вирусом гепатита С и другими инфекциями, передаваемыми половым путем.

Сексуально активным KTRs следует избегать сексуальных практик, которые могут привести к попаданию в рот кала или половых выделений.

Рекомендации по контрацепции должны выбираться на индивидуальной основе с учетом того, что является наиболее эффективным и что действительно может быть применимым.

Должны приниматься в расчет опасения, что внутриматочные спирали несут потенциал инфицирования, а также того, что они могут быть менее эффективны для пациентов после трансплантации (869).

Пока достоверно неизвестно, являются ли внутриматочные спирали более эффективным средством и снижают ли они риски для этой группы пациентов.

Рекомендации по исследованиям

- Необходимо проводить исследования для определения этиологии, методов диагностики и лечения сексуальной дисфункции у KTRs.

25.2: ЖЕНСКАЯ ФЕРТИЛЬНОСТЬ

25.2.1: Мы предлагаем отложить наступление беременности как минимум на 1 год после проведения трансплантации и предпринимать попытки забеременеть лишь при стабильности функции почки и протеинурии <1 г/сут (2C)

25.2.2: Мы рекомендуем предпринимать попытки забеременеть после того, как прием ММФ и ЕС-MPS прекращен или они заменены на азатиоприн. (1A)

25.2.3: Мы предлагаем предпринимать попытки забеременеть после того, как прием mTORi прекращен или произведена замена препарата. (2D)

25.2.4: Консультируйте KTRs-женщин с потенциалом деторождения и их партнеров по фертильности и беременности как можно скорее сразу после трансплантации. (Уровень Не Дифференцирован)

25.2.5: Консультируйте беременных KTRs и их партнеров о рисках и преимуществах грудного вскармливания. (Уровень Не Дифференцирован)

25.2.6: Направляйте беременных пациенток на консультацию к акушерам-гинекологам, специализирующимся на ведении беременности с повышенным риском. (Уровень Не Дифференцирован)

Вводная информация

KTRs-женщины с детородным потенциалом – это те, кто не находятся в возрасте непосредственно до, во время или постменопаузы, и те, кто имеют матку и по крайней мере один яичник.

Об опасности использования иммуноподавляющих медикаментов среди беременных нет проспективных исследований.

Доказательства того, что препарат не является безопасным при беременности, могут исходить из отчетов несерийных единичных наблюдений или исследований животных, которые демонстрируют токсичность доз, сопоставимых с теми, которые могут быть использованы для человека (при нормализации по площади тела).

При отсутствии данных препарат следует считать небезопасным, и пациентов следует лечить соответствующим этому образом.

Обоснование

- Фертильность у KTRs выше, чем у пациентов с ХБП 5 стадии до трансплантации.
- Беременность и роды у KTRs имеют высокий процент осложнений для матери и ребенка.

- Осложнения беременности и родов можно свести к минимуму путем использования низкорисковых иммуноподавляющих агентов и многопрофильного ухода, включающего наблюдение у акушеров-гинекологов, специализирующихся на ведении беременности повышенного риска.

Беременность у пациенток с ХБП 5 стадии встречается редко (870).

Однако фертильность улучшается и часто восстанавливается после успешной трансплантации почек (871, 872).

Риски беременности и родов для матери и ребенка выше у KTRs по сравнению с общей популяцией, но у стабильных KTRs беременность наиболее часто имеет хорошие исходы.

У KTRs с сохранной функцией почек, отсутствием протеинурии и хорошо контролируемым артериальным давлением существует низкий риск потери трансплантата (873–876).

Вместе с тем, KTRs со сниженной функцией почек подвергаются большему риску дисфункции и потери аллотрансплантата (877).

Существуют несколько опубликованных материалов с данными по KTRs, которые могут быть использованы в качестве основы для рекомендации безопасного уровня GFR.

Данные по населению, не перенесшему трансплантацию, свидетельствуют о том, что женщины с GFR <40 мл/мин/1.73м² и протеинурией >1 г в день подвержены повышенному риску существенного ускорения в снижении GFR, а также риску рождения младенцев с низкой массой тела (878).

Эти данные были использованы для вышеупомянутых рекомендаций.

Неясно, те же ли уровни применимы для KTRs.

Уровни циклоспорина снижаются во время беременности (877).

Тем не менее, число случаев острого отторжения во время беременности является относительно более низким (877).

Консенсус-конференция Американского сообщества трансплантологов рекомендовала пациентам ожидать в течение 1 года при отсутствии острого отторжения до наступления беременности при том условии, что индивидуальные обстоятельства могут изменить соответствующие сроки в сторону увеличения или сокращения периода ожидания.

Каждая ситуация должна оцениваться на основе обстоятельств конкретного случая (879).

Недавно сообщалось, что беременность в течение первых 2 лет с момента трансплантации может увеличить риск потери аллотрансплантата (880).

С другой стороны – зарегистрированы случаи успешной беременности, наступившей ранее конца первого года после трансплантации (872).

Некоторые доклады свидетельствуют о высокой распространенности гипертонии (873) и преэклампсии у беременных KTRs (881).

Родоразрешение чаще осуществляется через кесарево сечение по медицинским показаниям.

Пересаженная почка не препятствует естественным родам и не повреждается при вагинальных родах.

При отсутствии медицинских показаний возможны вагинальные роды (873).

Существует также более высокий риск для плода при беременности у KTRs.

Существует более высокий риск преждевременных родов (<37 нед) и риск рождения младенцев с низкой массой тела (<2500 г) (873, 877, 882).

Конечно, плод потенциально подвергается воздействию тератогенных иммуноподавляющих агентов (882).

Нет RCT, показывающих, какие, если таковые имеются, иммуноподавляющие агенты безопасны для использования во время беременности.

Микофенолаты, как сообщается, вызывают серьезные структурные пороки развития плода.

Характерные фенотипы, связанные с внутриутробным воздействием ММФ, суммируются в пороки развития губ (заячья губа) и нёба (волчья пасть), микротию и отсутствие наружных слуховых проходов (883–885).

Таким образом, в целом ММФ следует заменить на азатиоприн во время беременности, что является рекомендуемой практикой, одобренной Европейскими практическими руководствами по наилучшей практике (886).

Эти практические руководства предлагают делать перерыв не менее 6 нед после прекращения приема ММФ и начала приема азатиоприна до первых попыток забеременеть (886).

Эти же меры предосторожности должны также применяться при приеме EC- MPS.

Азатиоприн отнесен FDA к категории D (т.е. имеются свидетельства риска для человеческого плода, но польза от использования у беременных может быть приемлема, несмотря на риск).

Несмотря на категорию D от FDA, азатиоприн имеет подтверждения безопасного использования в течение нескольких лет у беременных после пересадки.

Он считается приемлемым иммуносупрессором для использования в клинических условиях.

В мета-анализе использования CsA во время беременности частота основных пороков развития плода была 4,1% (2,6–7,0%) (877).

Это было численно выше, но статистически существенно не отличалось от варианта лечения без CNIs.

Преднизолон в дозах, достаточно низких для предотвращения аплазии вилочковой железы (обычно менее 15 мг/день), безопасен для беременных KTRs.

Верхние уровни азатиоприна и преднизолона могут быть связаны с проблемами, которые не возникают, когда они используются в стандартных дозах.

Существуют несколько докладов об использовании mTORi при беременности.

FDA классифицирует сиролимус как препарат категории C.

Категория C указывает на то, что либо исследования на животных выявили отрицательное влияние на плод (тератогенный или эмбриоцидный эффект, или другие) и нет контролируемых исследований среди женщин, либо нет доступных исследований ни среди женщин, ни среди животных (887).

Утвержденная FDA метка для аннотации по сиролимусу отмечает, что сиролимус был токсичным для плода и эмбриона крыс при дозировке 0,2–0,5 доз клинических доз, с поправкой на площадь поверхности тела (887).

Добровольные реестры сообщили лишь о семи случаях беременности у реципиентов органов, получающих сиролимус (885).

Ни один из них не был связан с отрицательными результатами, хотя в большинстве случаев препарат был отменен при обнаружении беременности.

Есть данные единичных наблюдений о соблюдении нормальных сроков беременности у женщин, получающих сиролимус (888, 889).

Однако при отсутствии достаточных данных о безопасности целесообразно избегать приема mTORi во время беременности.

Консенсус-конференция Американского Сообщества трансплантологов пришла к заключению, что грудное вскармливание для KTRs не является противопоказанным (879).

Для KTRs, которые выбирают грудное вскармливание, преднизолон, вероятно, безопасен (890).

Преднизолон и азатиоприн выявляются в грудном молоке (891), но нет никаких подобных данных по ММФ или сиролимусу.

CsA не рекомендуется для кормящих матерей (877), так как выделяется в грудное молоко.

Научно-исследовательские рекомендации

- Необходимо проводить наблюдательные исследования для определения частоты и перечня осложнений у KTRs при беременности.

25.3: МУЖСКАЯ ФЕРТИЛЬНОСТЬ

25.3.1: Мы предлагаем уведомлять KTRs-мужчин и их партнеров о следующем:

- мужская фертильность может улучшиться после трансплантации почки (2D);
- беременность от KTRs-мужчин, как представляется, не несет больше осложнений, чем от мужчин общей популяции. (2D)

25.3.2: Мы рекомендуем информировать взрослых KTRs-мужчин о возможных рисках бесплодия из-за приема mTORi. (1C)

25.3.2.1: Мы предлагаем взрослым KTRs-мужчинам, которые хотели бы сохранить фертильность, рассмотреть возможность избежать приема mTORi или сдать сперму в банк спермы до приема mTORi. (2C).

Обоснование

- Мужская фертильность улучшается у большинства KTRs и может нормализоваться.
- Исходы беременности от KTRs-мужчин аналогичны тем, что имеют место от мужчин из общей популяции.
- Рапамицин связан с низким содержанием сперматозоидов в сперме.
- Аномалия является обратимой после прекращения приема рапамицина.

ХБП связана с ослабленным сперматогенезом, уменьшением выработки тестостерона, снижением либидо и увеличением гонадотропинов (892).

Уремический гиподинамизм является обратимым у лиц с успешной трансплантацией почек в долгосрочной перспективе (893).

Исследования, проведенные по азатиоприну и CsA, показали, что уровень тестостерона растет после трансплантации.

Гонадотропины могут уменьшаться, но не могут полностью нормализоваться, и анализ спермы у большинства KTRs является нормальным (893–898).

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S106–S109

Более длительное пребывание на диализе до трансплантации и дисфункция почек могут быть факторами риска для тех, кто страдает остаточной дисфункцией яичек (896, 899).

Биопсия яичек, выполненная после трансплантации, может показать значительное улучшение с некоторым остаточным сокращением клетки Сертоли и сперматогония (900).

Хотя неясно, играет ли CsA какую-либо роль в мужском бесплодии, совершенно очевидно, что рапамицин может привести к мужскому бесплодию (893, 899).

Это приводит к снижению сперматозоидов в сперме (901–904) посредством прерывания системы фактора стволовых клеток /c-kit, которая регулирует пролиферацию половых клеток, мейоз и апоптоз, что, следовательно, ингибирует сперматогенез (905).

Эффект от рапамицина, по-видимому, обратим (901–903)

В том, что касается потенциальных врожденных пороков развития, исходы беременностей от KTRs-мужчин не отличаются от тех, что наступили от мужчин общей популяции (906).

Эти выводы основаны на данных из Национального реестра трансплантологии среди беременных.

Этот реестр является добровольным и, тем самым, потенциально несет элементы предвзятости.

Тем не менее, данные, собранные в этом реестре, ограничены, но имеют важное значение.

Меньшее количество результатов по беременности поступает в реестр для мужчин, чем для женщин.

Научно-исследовательские рекомендации

- Необходимы дополнительные данные обсервационных исследований для определения частоты и перечня осложнений беременностей от KTRs-мужчин.

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S106–S109.

ГЛАВА 26: ОБРАЗ ЖИЗНИ

26: Мы рекомендуем, чтобы пациентам настоятельно советовали и помогали придерживаться здорового образа жизни, делать физические упражнения, соблюдать надлежащую диету и при необходимости добиваться снижения веса. (1 С) (см. также Ожирение, Рекомендация 16.4.1.).

Обоснование

- Имеется достаточное количество данных по общей популяции, что здоровый образ жизни, включающий физические упражнения, надлежащую диету и избежание ожирения, обеспечивают увеличение продолжительности и улучшение качества жизни.

- Хотя существует только одно небольшое RCT по KTRs, нет никаких оснований не верить в то, что физические упражнения будут также полезны для KTRs, как и для общей популяции.

- Нет никаких оснований не верить в то, что надлежащая диета может помочь предотвратить сердечно-сосудистые заболевания и другие осложнения и у KTRs, и в общей популяции.

- Нет большого вреда от физических упражнений, надлежащей диеты и снижения веса; таким образом, любая польза, вероятно, перевешивает ущерб.

Данные из RCTs по общей популяции свидетельствуют о том, что физические упражнения, надлежащая диета и снижение веса (у пациентов, страдающих ожирением) увеличивают продолжительность и улучшают качество жизни и другие основные результаты лечения.

В RCT с участием 100 KTRs, у пациентов, получавших регулярный совет по телефону заниматься физкультурой, через 1 год после трансплантации переносимость физических нагрузок была лучше по сравнению с пациентами, не получавшими таких советов (603).

Это исследование не имело достаточной статистической убедительности в изучении основных результатов лечения ССЗ.

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S110–S110.

ГЛАВА 27: ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ

27: Включите прямые опросы по поводу наличия депрессии и тревоги в программу обычного планового мониторинга пациента после трансплантации почек. (Уровень Не Дифференцирован)

Обоснование

- Депрессии и тревоги происходят у KTRs чаще, чем в общей популяции.

- Депрессии и тревоги могут быть причиной несоблюдения режима приема лекарственных препаратов, расстройств сна и других неблагоприятных последствий, которые делают важными проведение диагностики и лечения депрессии и тревоги.

- Различные методы лечения доступны при депрессии и тревоге.

Тревога и депрессия являются распространенными явлениями у диализных пациентов, гораздо больше, чем в общей популяции (907–913).

Для многих пациентов с почечной недостаточностью трансплантация почки является лучшей терапией, чем диализ.

Однако трансплантация почки не влияет на базовые системные расстройства или рецидив ранее случившегося физического ущерба.

Когда почечный трансплантат не работает должным образом, могут возникнуть другие медицинские проблемы, а при гибели трансплантата пациент обычно сталкивается с возвращением к нежелательным формам терапии, тем самым повышается уровень стресса.

Будь то из-за новых или уже существующих медицинских обстоятельств, таких как лекарственных препаратов, как кортикостероиды или изменения рабочего статуса, KTRs подвергаются риску тревоги и депрессии.

Имели место несколько исследований по расстройствам психического здоровья у KTRs.

Многие исследования фокусируются на качестве жизни, которое включает в себя психологические аспекты, но не обязательно изучают вопросы тревоги и депрессии или других психических расстройств (914).

Метаанализ, сравнивший эмоциональный стресс и психологическое благополучие при различных формах почечной заместительной терапии, показал меньший уровень эмоционального стресса и больший уровень благополучия при успешной трансплантации почки, чем при других формах лечения терминальной стадии ХБП (915).

Однако сочетание различных обстоятельств в группах, вероятно, оказало влияние на результаты, делая неясным, была ли это разница в состоянии пациентов или разница в методах лечения, что привело к различиям в результатах (915).

Исследования депрессии и тревоги у KTRs показывают противоречивые результаты.

Некоторые сообщили о сравнимых высоких уровнях депрессии у KTRs и диализных пациентов (916, 917), в то время как другие сообщили о меньшем уровне депрессии (918, 919).

Некоторые сообщили о меньшей тревожности у KTRs (920), а в других исследованиях не обнаружено разницы по сравнению с диализными пациентами (917, 919).

Исследования, изучавшие KTRs возраста от 5 до 22 лет, обнаружили у 36% эмоциональные травмы и/или депрессию (921).

Возврат на диализ после потери трансплантата был связан с серьезной депрессией (918).

Тревога и депрессия у KTRs были связаны с низким качеством жизни, плохими супружескими отношениями, половой функцией и качеством сна (922).

В одном исследовании высокий уровень посттрансплантационной тревоги был связан со снижением социальной активности, наличием жалоб на физическое состояние и возросшими экономическими проблемами.

Высокий уровень тревоги также были связаны с депрессией (923).

Депрессия также была связана с несоблюдением предписанного режима приема лекарственных препаратов (283, 924).

Госпитализация в связи с психозом не учащается у KTRs по сравнению с больными на хроническом диализе (925).

Госпитализация в связи с психозом была связана с повышенным риском смерти, а также потери трансплантата (925).

Депрессия, выявленная при анализе счетов Medicare, имела взаимосвязь с повышенным риском потери трансплантата, возвращением на диализ и смертью с функционирующим трансплантатом (926).

Психотерапия может быть полезной (927).

Одно РСТ, сравнившее индивидуальную и групповую психотерапию у KTRs, обнаружило, что оба подхода привели к снижению показателя по шкале оценки депрессий Бека.

Индивидуальная психотерапия дает лучшие результаты в этом исследовании (928).

Поскольку в большинстве центров трансплантации есть работники социальной сферы, эти специалисты могут быть полезным ресурсом для консультирования.

Часто используются антидепрессанты.

С учетом того, что некоторые из этих препаратов метаболизируются при вовлечении фермента CYP3A4, уровни иммуноподавляющих лекарственных препаратов, метаболизирующихся таким же способом, могут потребовать коррекции (929).

Как лучше всего оценить психическое здоровье реципиента, остается неясным.

Скрининг-инструменты, используемые психологами, требуют много времени и не знакомы обычным терапевтам.

Простые стратегии, например, прямой опрос по обзору систем или инструменты краткого скрининга (930), могут быть простым и полезным первоначальным подходом.

Чтобы лучше понять, как контролировать расстройства психического здоровья у KTRs, необходимы дальнейшие исследования.

Научно-исследовательские рекомендации

- Необходимы исследования по определению оптимального подхода к скринингу и вмешательствам при депрессии и других психических расстройствах у KTRs.

ИСТОЧНИК: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S111–S111