

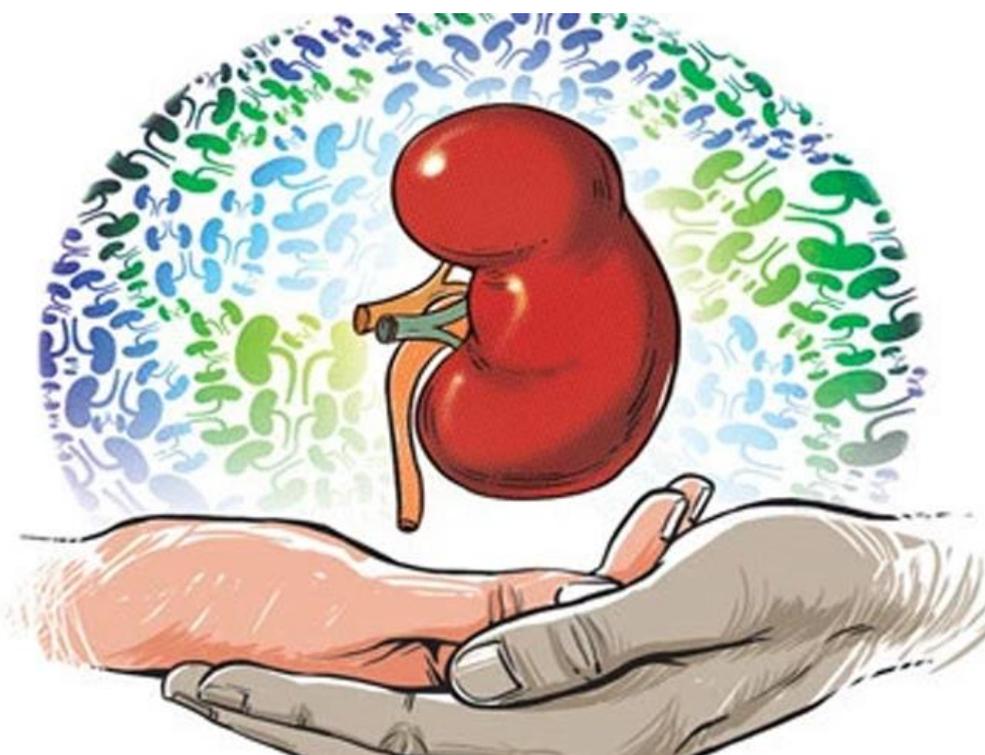
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»

Е.С. Евсейчик, Е.А. Свистунова

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ КОМОРБИДНЫХ
СОСТОЯНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ
ПОЧКИ.**

Практическое пособие для врачей



Гомель, ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2020

УДК 616.61-089.843-052-039.57(075.8)

Рекомендовано Ученым советом ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» в качестве практического пособия для врачей от 14.12.2020 протокол №12.

Составители:

Евсейчик Е.С. врач-терапевт (заведующий) терапевтическим отделением консультативной поликлиники ГУ РНПЦ РМиЭЧ,

Свистунова Е.А. — врач – нефролог терапевтического отделения консультативной поликлиники

Рецензенты:

Заведующий терапевтическим отделением ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», доцент, кандидат медицинских наук **А.В. Коротаяев.**

Врач-клинический фармаколог, заведующий отделением функциональной диагностики ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», кандидат медицинских наук **Д.И. Гавриленко.**

Заведующий терапевтическим отделением

У«Гомельская областная клиническая больница» **А.П.Скоропадский**

Доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПК и П УО «Гомельский государственный медицинский университет», кандидат медицинских наук **О.Н.Кононова**

Е.С. Евсейчик, Е.А. Свистунова

Современные подходы к коррекции коморбидных состояний у пациентов после трансплантации почки — Гомель: 2020. – с.31

В пособии изложены современные подходы к коррекции коморбидных состояний у пациентов, перенесших трансплантацию почки. Пособие предназначено для использования в практической деятельности врачей общей практики, врачей-терапевтов, врачей-кардиологов, оказывающих первичную и специализированную медицинскую помощь. Предназначено для врачей терапевтического профиля, врачей общей практики.

© Составители: Евсейчик Е.С., Свистунова Е.А.

© Оформление. ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение.....	3
II. Причины потери почечного трансплантата в позднем послеоперационном периоде.....	5
III. Почечный трансплантат и сердечно-сосудистые заболевания.....	6
IV. Дислипидемия.....	12
V. Гиперурикемия.....	15
VI. Посттрансплантационный сахарный диабет.....	16
VII. Инфекции после трансплантации почки.....	18
VIII. Гематологические осложнения после трансплантации почки.....	21
Приложения.....	24
Список литературы.....	30

Перечень условных сокращений:

- АГ — артериальная гипертензия
- АД — артериальное давление
- АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
- АТП — аллотрансплантация почки
- БАБ — бета-адреноблокаторы
- БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина
- ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
- ЖКТ — желудочно – кишечный тракт
- ИБС — ишемическая болезнь сердца
- ИМП — инфекции мочевыводящих путей
- ИКН — ингибиторы кальциневрина
- НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
- ОПП — острое почечное повреждение
- ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты
- ПТСД — посттрансплантационный сахарный диабет
- ПТ — почечный трансплантат
- СД — сахарный диабет
- ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
- ТГ — триглицериды
- ТХПН - терминальная хроническая почечная недостаточность
- ХБП — хроническая болезнь почек
- ХСН — хроническая сердечная недостаточность
- ХС - ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности
- ХТН — хроническая трансплантационная нефропатия
- ЦМВ — цитомегаловирусная инфекция
- ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство
- ЭКГ — электрокардиограмма
- ЭхоКГ — эхокардиография

I. Введение

Лечение заболеваний почек и терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН) является одной из основных проблем современной медицины. Распространенность хронической болезни почек (ХБП) превышает 10% среди населения, что связано как с ростом заболеваемости сахарным диабетом (СД), артериальной гипертензией (АГ), так и с другой почечной патологией. Ежегодно отмечается неуклонный прирост пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающихся в почечно-заместительной терапии. Аллотрансплантация почки (АТП) является оптимальным методом лечения таких пациентов. К преимуществам АТП относятся увеличение продолжительности жизни пациентов, улучшение ее качества и уровня медико-социальной реабилитации, а также снижение затрат на оказываемую медицинскую помощь. Однако, серьезной проблемой клинической трансплантологии остаются поздние осложнения посттрансплантационного периода, которые развиваются спустя 1 год и более после трансплантации почки: сердечно-сосудистые, инфекционные, гематологические, злокачественные новообразования, патология желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет, а также хроническая трансплантационная нефропатия (ХТН), в итоге приводящие к потере почечного трансплантата (ПТ) и гибели пациента. Помимо иммунологических факторов, способствующих ухудшению функции ПТ в отдаленном периоде, существенную неблагоприятную роль играют также АГ, дислипидемия, гипергликемия, ожирение.

II. Причины потери почечного трансплантата в поздний посттрансплантационный период

1. Хроническая нефропатия трансплантата (50%)

1А Антигензависимая:

- острая реакция отторжения;

- степень совместимости по HLA;
- пресуществующая сенсibilизация;
- неадекватная иммуносупрессивная терапия.

1B Антигеннезависимая:

- ишемия и отсроченная функция;
- преклонный возраст донора;
- нефротоксичность ингибиторов кальциневрина;
- артериальная гипертензия;
- гиперлипидемия / дислипидемия;
- инфекции (в том числе вирусные);
- протеинурия.

1C Лекарственная токсичность

1D Возврат основного заболевания или новое заболевание трансплантата

2. Смерть с функционирующим трансплантатом (50%):

2A Сердечно-сосудистые заболевания (50%);

2B Инфекции (25%);

2C Злокачественные новообразования (10%);

2D Другое (СД, желудочно-кишечные осложнения, нарушения фосфорно-кальциевого обмена) (15%).

III. Почечный трансплантат и сердечно-сосудистые заболевания

ССЗ продолжают оставаться основной причиной смерти пациентов с нормально функционирующим почечным трансплантатом. Ряд таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), ХСН, артериальная гипертензия у лиц с ПТ наблюдаются чаще, чем у населения в целом. В целом, наличие хронического заболевания почек относит пациентов к категории высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Таким образом, в посттрансплантационном периоде следует активно осуществлять мероприятия, направленные на первичную профилактику ССЗ.

ИБС широко распространена у пациентов с ХБП, и все большее число пациентов, нуждающихся в чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ), имеют сопутствующую ХБП [13]. Снижение СКФ сопровождается линейным увеличением риска сердечно-сосудистой смертности [13]. При обследовании пациентов с ХБП с подозрением на обструктивную ИБС особое внимание следует обратить на то, что стенокардия у них встречается реже, а безболевого ишемия миокарда чаще. Кроме того, неинвазивные стресс-тесты у пациентов с ХБП менее точны. Использование йодированных рентгенконтрастных веществ должно быть сведено к минимуму с целью предотвращения дальнейшего ухудшения функции почек. Реваскуляризация у пациентов с ХБП включает коронарное шунтирование и ЧКВ. Результаты метаанализа подтверждают, что коронарное шунтирование ассоциируется с более высоким краткосрочным риском смерти, инсульта и повторной реваскуляризации, в то время как ЧКВ с установкой DES ассоциируется с более высоким долгосрочным риском повторной реваскуляризации (табл.1).

Почечная дисфункция (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м²) распространена примерно у 30-40% пациентов с ОКС и ассоциируется с худшим прогнозом и высоким риском госпитальных осложнений [14]. Из-за стертой клиники (реже представлены типичные болевой синдром в грудной клетке и изменения по ЭКГ) установка диагноза может быть затруднительна. Несмотря на то, что реперфузия у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST должна быть проведена до того, как будет выполнена какая-либо оценка функции почек, важно, как можно скорее определить СКФ. На основе функции почек определяются антитромбоцитарные препараты и их дозировка, а также допустимый объем контрастного вещества. Пациенты с ОКС и ХБП часто получают избыточные дозы антитромбоцитарных препаратов, что повышает риск кровотечений. Следовательно, у пациентов с подтвержденной или подозрением на почечную дисфункцию следует либо отказаться от ряда антитромбоцитарных

препаратов, либо уменьшить их дозировку. Важно обеспечение надлежащей гидратации во время и после первичного ЧКВ, а также ограничение количества контрастного вещества и использование преимущественно низкоосмолярных контрастных препаратов.

Таблица 1 Рекомендации при ИБС в сочетании с ХБП

Рекомендации	Класс	Уровень
Контролировать основные факторы риска до целевых уровней (липиды, АД, гликемия)	I	A
Обращать особое внимание на дозу лекарственных препаратов с почечной экскрецией, применяемых для лечения ИБС	I	C
Ограничить применение йодированных контрастных веществ у пациентов с выраженной ХБП для предотвращения дальнейшего повреждения.	I	B

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (АГ) служит частым проявлением ТХПН. Повышенный уровень артериального давления (АД) является самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ТХПН. Повышение АД после трансплантации почки оказывает отрицательное влияние на функционирование ПТ, а также на состояние других органов – мишеней. Наличие АГ у пациентов после трансплантации почки повышает риск сердечно-сосудистых осложнений: уже через четыре года он увеличивается в 3–4 раза по сравнению с популяцией пациентов с поражением почек без АГ. В структуре смертности после трансплантации почки сердечно - сосудистые причины, ассоциированные с высоким уровнем АД, составляют 50–70%. Частота посттрансплантационной АГ у реципиентов почечного трансплантата составляет 50-90% [1,2]. Целевым значением АД после трансплантации почки является уровень 130\80 мм рт ст

Основные причины посттрансплантационной АГ:

- Прием иммуносупрессивных препаратов: глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, чаще циклоспорин;

- Сосудистые поражения: стеноз почечной артерии реципиента\аллографта или анастомоза;

- Дисфункция трансплантата.

Основные подходы к коррекции АГ после трансплантации почки.

- Немедикаментозные методы: ограничение солевой нагрузки (5 г соли в сутки), белков (0,7-0,8 г\кг в сутки), животных жиров, контроль калорийности, профилактика гиперкалиемии, сбалансированный прием продуктов, содержащих фосфор и кальций [3,4];

- Режим иммуносупрессии: перевод с циклоспорина на такролимус, уменьшение дозы или отмена глюкокортикостероидов;

- Адекватная гипотензивная терапия: применяются все классы современных гипотензивных препаратов. При выборе схемы терапии руководствуются дополнительными эффектами этих препаратов на сопутствующую патологию и другие посттрансплантационные осложнения [3], (табл. 2).

Таблица 2 Преимущества и недостатки основных классов гипотензивных препаратов у реципиентов почечного трансплантата

Класс препарата	Преимущества	Побочные эффекты	Примечания
Ингибиторы АПФ\БРА	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение протеинурии • Застойная сердечная недостаточность • Профилактика инсультов • Высокий сердечно-сосудистый риск 	<ul style="list-style-type: none"> • Анемия • Гиперкалиемия 	<ul style="list-style-type: none"> • Противопоказаны при стенозе почечной артерии реципиента\анастомоза, при беременности • Противопоказаны при выраженной почечной дисфункции в связи с

	<ul style="list-style-type: none"> • Посттрансплантационная полицитемия • Уменьшение инсулинорезистентности 		<p>риском развития олигоурии\анурии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Не применяются в первые 6 месяцев после трансплантации в связи с обратимым снижением СКФ
Диуретики	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение гиперкалиемии на фоне приема ингибиторов кальциневрина • Уменьшение отеков • Застойная сердечная недостаточность 	<ul style="list-style-type: none"> • Дислипидемия • Гиперурикемия • Обратимое повышение уровня креатинина • Снижение толерантности к глюкозе 	Применяются все группы диуретиков
БАБ	<ul style="list-style-type: none"> • ИБС • Инфаркт миокарда • Суправентрикулярная тахикардия • ХСН 	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперкалиемия • Дислипидемия • Снижение толерантности к глюкозе • Брадикардия\блокады проведения • бронхообструкция 	Не назначаются при бронхиальной астме
Блокаторы кальциевых каналов	<ul style="list-style-type: none"> • ИБС • Суправентрикулярная тахикардия • Повышают концентрацию ИКН (верапамил, дилтиазем), что позволяет снизить дозу последних 	<ul style="list-style-type: none"> • Отеки (группа дигидропиридинов) • Гиперплазия десен (в сочетании с циклоспорином) 	

	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшают гломерулярную вазоконстрикцию 		
Антагонисты альдостерона	<ul style="list-style-type: none"> • ХСН • Инфаркт миокарда • Резистентная АГ 	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперкалиемия • Гинекомастия • Эффект «ускользания ингибиции альдостерона» 	<p>Предпочтительно применение селективного антагониста альдостерона эплеренона.</p> <p>Противопоказаны при беременности</p>

В целом, принципы медикаментозной терапии АГ и сочетанной сердечно-сосудистой патологии после трансплантации почки не отличаются от принятой в общей популяции (табл.3). В качестве стартовой терапии согласно современным рекомендациям назначается комбинация двух антигипертензивных препаратов, при этом необходимо учитывать, что в раннем посттрансплантационном периоде (первые 6 месяцев) следует воздерживаться от назначения иАПФ из-за их способности обратимо снижать СКФ. В процессе динамического наблюдения при подборе оптимальной гипотензивной терапии необходимо избегать эпизодов гипотензии, так как это снижает кровоток в ПТ. Таким образом, стартовая гипотензивная терапия у пациентов с ПТ состоит из антагониста кальция дигидропиридинового ряда и диуретика, при наличии сопутствующей ИБС дополнительно назначаются БАБ, нитраты. Для профилактики сердечно-сосудистых осложнений всем пациентам с АГ и ИБС рекомендуется прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 75-150 мг в сутки.

Таблица 3 Дозы и режим применения основных классов гипотензивных препаратов

Класс	Препарат	Режим дозирования
Ингибиторы АПФ	• Рамиприл	1.25-5 мг 1 раз в сут
	• Эналаприл	2.5-10 мг 2 раза в сут

	<ul style="list-style-type: none"> • Периндоприл • Фозиноприл • Лизиноприл 	<p>2-8 мг 1 раз в сут</p> <p>10-20 мг 1 раз в сут</p> <p>5-15 мг 1 раз в сут</p>
БРА	<ul style="list-style-type: none"> • Лозартан • Валсартан • Кандесартан • Телмисартан • Эпросартан • Ирбесартан 	<p>25-50 мг 1-2 раза в сут</p> <p>40-80 мг 2 раза в сут</p> <p>8-16 мг 1 раз в сут</p> <p>20-80 мг 1 раз в сут</p> <p>400-600 мг 1 раз в сут</p> <p>75-300 мг 1 раз в сут</p>
Диуретики	<ul style="list-style-type: none"> • Гидрохлортиазид • Индапамид 	<p>12.5-25 мг 1 раз в сут</p> <p>2.5 мг 1 раз в сут</p>
БАБ	<ul style="list-style-type: none"> • Карведилол • Бисопролол • Метопролол • небиволол 	<p>25-50 мг 2 раза в сут</p> <p>2.5-10 мг 1 раз в сут</p> <p>25-100 мг 2 раза в сут</p> <p>2.5-5 мг 1 раз в сут</p>
Блокаторы кальциевых каналов	<ul style="list-style-type: none"> • амлодипин • нифедипин • фелодипин • верапамил • дилтиазем 	<p>5-10 мг 1-2 раза в сут</p> <p>10-20 мг 3-4 раза в сут</p> <p>5-10 мг 1 раз в сут</p> <p>40-80 мг 2-3 раза в сут</p> <p>60 мг 2-3 раза в сут</p>
Антагонисты альдостерона	<ul style="list-style-type: none"> • спиронолактон • эплеренон 	<p>25-50 мг 2 раза в сут</p> <p>25-100 мг 1 раз в сут</p>
Агонисты имидазолиновых рецепторов	<ul style="list-style-type: none"> • моксонидин 	<p>0.2 мг 2 раза в сут, максимально 0.6 мг в сут</p>

В случае резистентной АГ необходимо исключить сосудистую патологию с использованием ангиографии или\и МРТ.

IV. Дислипидемия.

Нарушения липидного обмена встречаются у 50% реципиентов почечного трансплантата. В исследованиях убедительно доказано отрицательное влияние дислипидемии на развитие ССЗ и связанную с ними

смертность [5]. В соответствии с рекомендациями KDIGO по дислипидемии, контроль липидограммы следует проводить у всех реципиентов в течение первых 3 месяцев после трансплантации, а также в течение 3 мес после изменения режима иммуносупрессии и далее, как минимум, 1 раз в год [5,6]. При контроле липидограммы особое внимание должно быть уделено ЛПНП (табл. 4).

Таблица 4. Показатели контроля липидного обмена

Показатель, ммоль\л	Целевые значения	
	мужчины	Женщины
Общий холестерин	<4,5	
ХС ЛПНП	<1,8	
ХС ЛПВН	>1,0	>1,2
Триглицериды	<1,7	

Терапия дислипидемии принципиально не отличается от таковой в общей популяции. Препаратами выбора являются статины. Статины рекомендуются к применению всем реципиентам с уровнем общего холестерина выше 5,2 ммоль\л и уровнем ХС - ЛПНП более 2,6 ммоль\л, особенно при уже имеющихся ССЗ, СД и других факторах высокого риска (табл.5). Необходимо регулярно контролировать уровни АЛТ, АСТ и КФК для своевременного выявления дисфункции печени и рабдомиолиза. При изолированной гипертриглицеридемии возрастает риск развития панкреатита, в связи с чем таким пациентам целесообразно назначать фибраты (при уровне триглицеридов выше 5,6 ммоль\л). Эффективным является комбинация статинов и эзетимиба — селективного ингибитора всасывания холестерина в тонкой кишке. Клиническая эффективность статинов у пациентов с пересаженной почкой изучена недостаточно вследствие отсутствия достаточного количества рандомизированных исследований у таких больных. Следует принимать во внимание потенциальные межлекарственные взаимодействия, особенно это касается циклоспорина, который метаболизируется СYP3A4, может способствовать повышению концентрации

статинов и риска миопатии. Циклоспорин способствует повышению концентрации всех статинов. Флувастатин, правастатин, питавастатин и розувастатин метаболизируются другой системой цитохромов, поэтому для них характерен меньший риск лекарственных взаимодействий [12]. Такролимус также метаболизируется CYP3A4, однако его взаимодействие со статинами подвергает пациентов меньшему риску, чем циклоспорина. По возможности следует избегать назначения других препаратов, влияющих на активность CYP3A4, пациентам, получающим комбинацию статинов и ингибиторов кальциневрина. Пациентам, которым выполнена трансплантация, возможно назначение эзетимиба в качестве альтернативы статинам при невозможности их приема или как дополнение к максимально переносимой дозе статина [12]. В настоящее время нет данных, касающихся прогноза при приеме этого препарата, который следует рассматривать как препарат второй линии. Циклоспорин способен увеличивать концентрацию эзетимиба в 2-12 раз. Требуется также соблюдать осторожность при назначении фибратов, поскольку они могут снижать уровень циклоспорина, а также способны вызывать миопатию. Особая осторожность требуется при назначении комбинации фибрата со статином, так как возрастает риск рабдомиолиза и ОПП. Холестирамин неэффективен в качестве монотерапии.

Таблица 5 Рекомендации по лечению дислипидемий у отдельных категорий пациентов, ESC/EAS, 2019

Рекомендации	Класс	Уровень
Целевой уровень ХС – ЛПНП у пациентов высокого риска < 1,8 ммоль/л	I	A
Для первичной и вторичной профилактики у пациентов очень высокого риска рекомендуется снижение ХС – ЛПНП $\geq 50\%$ от исходного, целевой уровень < 1,4 ммоль/л	I	A
Лечение статинами рекомендуется в качестве первого выбора для снижения риска ССЗ у пациентов высокого риска с ТГ >2,3 ммоль/л	I	B
У пациентов высокого риска и очень высокого риска с ТГ 1,5-5,6 ммоль/л, несмотря на лечение статинами, добавить омега-3 ПНЖК 2 г x 2 раза в день	IIa	B

В качестве первичной профилактики у пациентов, достигших целевого уровня ХС-ЛПНП с ТГ >2,3 ммоль/л добавить фенофибрат или безафибрат	Пб	В
Рекомендуется использовать статины или статины+эзетимиб пациентам с ХБП 3-5 стадии, не находящимся на диализе	I	A
Если находящийся на диализе пациент уже принимает статины или статин+эзетимиб, терапию следует продолжить	Па	С

Во всех ситуациях при лечении дислипидемии следует соблюдать осторожность при комбинации с ингибиторами кальциневрина в связи с увеличением концентрации этих препаратов в плазме крови и возрастанием риска развития токсичности, в связи с чем доза статина должна быть уменьшена до 50% от стандартной (табл.6).

Таблица 6. Рекомендуемые дозы и режимы применения основных гиполипидемических препаратов

Препарат	Режим дозирования
Аторвастатин	10-40 мг 1 раз в день на ночь
Ловастатин	10-20 мг в сут
Розувастатин	5-20 мг на ночь
Симвастатин	10-40 мг на ночь
Фенофибрат	145 мг 1 раз в сут
Эзетимиб	10 мг 1 раз в сут

V. Гиперурикемия.

У реципиентов почечного трансплантата гиперурикемия обусловлена снижением клиренса мочевой кислоты. Развитию гиперурикемии способствует прием ингибиторов кальциневрина, особенно циклоспорина. Гиперурикемия также является независимым фактором риска развития ССЗ, подагры, образования конкрементов в пересаженной почке, в связи с чем важно снижение уровня мочевой кислоты в плазме крови. Реципиентам не рекомендуется назначать НПВП в связи с риском значительного снижения почечной функции, развития ОПП или поражения ЖКТ. Препаратом, эффективно снижающим уровень мочевой кислоты, является аллопуринол.

При применении аллопуринола с азатиоприном необходимо снижение дозы последнего до 50%. Пациентам с гиперурикемией может быть показана коррекция иммуносупрессивной терапии. При ХБП снижается также доза аллопуринола (табл.7). Целевой уровень мочевой кислоты при лечении аллопуринолом у мужчин — менее 400 мкмоль\л, у женщин — менее 380 мкмоль\л.

Таблица 7. Режим дозирования аллопуринола у реципиентов почечного трансплантата.

Препарат	Доза и режим применения
Аллопуринол	Начальная доза 50-100 мг 1 раз в день. Дозу можно повышать каждые 2-4 недели до максимальной 300-600 мг в сутки под контролем мочевой кислоты. Препарат принимать 1 раз в сутки после еды, запивая большим количеством воды.

Если не удастся достичь нужного уровня мочевой кислоты, следует заменить аллопуринол на фебуксостат или урикозурические препараты (пробенецид или бензбромарон) или комбинировать аллопуринол и урикозурик. Если отмечается непереносимость аллопуринола, то начинать терапию можно с фебуксостата или урикозурических препаратов [8, 12]. При СКФ менее 30 мл/мин/1,72 м² аллопуринол не назначается.

VI. Посттрансплантационный сахарный диабет.

Посттрансплантационный сахарный диабет (ПТСД) - СД, развившийся de novo после трансплантации органов. Основной причиной данного состояния является иммуносупрессивная терапия.

Группы повышенного риска развития ПТСД:

- реципиенты пожилого возраста;
- наследственная предрасположенность к СД;
- ожирение и избыток массы тела;

- CMV и HCV-инфекция;
- реципиенты, получающие комбинированную терапию такролимусом и глюкокортикостероидами.

Диагностические критерии ПТСД такие же, как и СД в общей популяции (табл.8, 9). Следует отметить, что в первые 3 месяца после трансплантации диагноз ПТСД не выставляется.

Таблица 8. Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ, 2006)

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль\л	
	Капиллярная Кровь	Венозная
Норма		
Натощак	<5,6	
	<6,1	
Через 2 ч после ПГТТ		<7,8
Сахарный диабет		
Натощак	>6,1	>7,0
Через 2 ч после ПГТТ		>11,1
Случайное определение		>11,1
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак	<6,1	<7,0
Через 2 ч после ПГТТ		>7,8 и <11,1
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак	>5,6 и <6,1	>5,6 и <7,0
Через 2 ч после ПГТТ		<7,8

Таблица 9. HbA1c как диагностический критерий сахарного диабета

Норма	<6%
Сахарный диабет	>6,5%

Показания для назначения инсулинотерапии пациентам с ПТСД:

- впервые выявленный ПТСД с уровнем HbA1c>9%;
- как терапия первой линии при приеме такролимуса;

- при отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на комбинированной сахароснижающей терапии в максимально переносимых дозах;
- при необходимости оперативного вмешательства, острых интеркуррентных и обострении хронических заболеваний;
- при проведении рентгенконтрастного исследования (на период исследования);
- при кризе отторжения трансплантата и необходимости проведения пульс-терапии глюкокортикостероидами.

Обследование пациентов с ПТСД должно осуществляться на регулярной основе [7]:

- контроль HbA1c 1 раз в 3 месяца;
- консультация окулиста 1 раз в год;
- ЭКГ, эхоКГ 1 раз в 6 месяцев;
- Липидограмма 1 раз в 6 месяцев.

VII. Инфекции после трансплантации почки.

Типичная клиническая симптоматика инфекционного процесса у пациентов с ПТ нередко изменена или отсутствует. Сразу после трансплантации велик риск обычных послеоперационных инфекционных осложнений- раневых инфекций, пневмонии, инфекций мочевыводящих путей (ИМП). В течение первых 6 месяцев после трансплантации велик риск оппортунистических инфекций, поэтому в этот период очень важны меры по профилактике пневмоцистной пневмонии и цитомегаловирусной инфекции(ЦМВ).

Профилактика пневмоцистной пневмонии: ко-тримоксазол 480 мг 1 раз в сутки в течении 6 месяцев после трансплантации почки

Профилактика ЦМВ – инфекции: валганцикловир 450 мг 1 раз в сутки в течение 3 месяцев после трансплантации почки.

Инфекции легкой степени тяжести лечатся противомикробными и противовирусными средствами без ослабления степени иммуносупрессивной терапии. При инфекционном процессе тяжелой степени дозировка антипролиферативных препаратов (микофеноловая кислота, азатиоприн, сиролимус) снижается или временно отменяется. Дозировка ингибиторов кальциневрина также может быть снижена. При угрожающих жизни инфекционных состояниях пересматривается дозировка глюкокортикостероидов (в зависимости от клинической ситуации уменьшается или увеличивается).

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП)

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП)-наиболее частые инфекционные осложнения у реципиентов почечного трансплантата. Их переносят около 60% пациентов. Для профилактики ИМП, а также пневоцистоза назначается ежедневно ко-тримоксазол не менее 6 месяцев. При непереносимости ко-тримоксазола могут быть назначены фторхинолоны или нитрофурантоин. Примерно у 15% реципиентов почечного трансплантата выявляется бактериемия. Пиелонефрит почечного трансплантата, как правило, сопровождается симптомами системного воспаления, часто вызывает почечную дисфункцию, иногда уросепсис. В раннем послеоперационном периоде ИМП склонны к рецидивированию, следовательно, требуют более продолжительного лечения. В отдаленные сроки после операции ИМП имеют более благоприятное течение. Бессимптомная бактериурия у реципиентов почечного трансплантата всегда требует назначения антибиотикотерапии.

Для ИМП после трансплантации почки характерно наличие полирезистентной грамотрицательной флоры: *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter spp.* и др. Также может быть сочетанная бактериально-грибковая инфекция.

Для стартовой эмпирической терапии ИМП применяются:

- Защищенные пенициллины;
- Цефалоспорины II-III поколения;

- Фторхинолоны.

Доза препаратов и кратность введения определяется в соответствии с почечной функцией (СКФ) (табл. 10, 11) Замена препарата производится с учетом микробиологического анализа мочи.

Таблица 10. Схемы начальной эмпирической терапии ИМП после трансплантации почки

Препарат	Дозы и режимы использования*
Амоксициллин\клавуланат	в\в 1200 мг 3 раза в сутки 7-14 дней
Тикарциллин\клавуланат	в\в 3200 мг 3-4 раза в сутки 7-14 дней
Цефотаксим	в\в 1-2 г 3 раза в сутки 7-14 дней
Цефтриаксон	в\в 2 г 1 раз в сутки 7-14 дней
Левофлоксацин	в\в 500-750 мг 1 раз в сутки 7-14 дней
Амикацин	в\в капельно 1 г 1 раз в сутки 7 дней
Имипенем\циластатин	в\в 500 мг 3-4 раза в сутки 10-14 дней
Меропенем	в\в 500 мг 3 раза в сутки 10-14 дней
Пиперациллин\тазобактам	в\в 2,5 г 3 раза в сутки 7-14 дней

*Дозы препаратов должны корректироваться с учетом почечной функции (СКФ), при тяжелом пиелонефрите лечение продолжается более 2 недель. При назначении антибактериальной терапии должны учитываться результаты предыдущих микробиологических исследований, предшествующая антибактериальная терапия, данные о локальной резистентности микроорганизмов (в стационаре, отделении, регионе в целом).

Таблица 11. Возможные режимы терапии острого пиелонефрита почечного трансплантата

Препарат	Дозы и режимы использования
Имипенем\циластатин	в\в 500 мг 3-4 раза в сутки 10-14 дней
Меропенем	в\в 500 мг 3 раза в сутки 10-14 дней
Цефоперазон\сульбактам	в\в 2-4 г 2 раза в сутки 10-14 дней
Ванкомицин	в\в капельно 1 г 2 раза в сутки 10-14 дней
Линезолид	в\в капельно 600 мг 2 раза в сутки 10-14 дней
Тикарциллин\клавуланат+амикацин	в\в 3200 мг 3-4 раза в сутки 10-14 дней+в\в капельно 1 г 1 раз в сутки 10 дней

Линезолид+имипенем\циластатин	в\в капельно 600 мг 2 раза в сутки 10-14 дней+в\в 500 мг 3 раза в сутки 10-14 дней
--------------------------------------	--

VIII. Гематологические осложнения после трансплантации почки

После трансплантации почки наблюдается анемия и посттрансплантационный эритроцитоз. Результатом применения лекарственных средств, подавляющих пролиферацию клеток может быть лейкопения и тромбоцитопения. Ряд других отклонений является проявлением активации вирусных и бактериальных инфекций (табл. 12).

Таблица 12. Гематологическая токсичность иммунодепрессантов и других часто используемых препаратов

Эффекты	Часто	Редко
Анемия	Азатиоприн	ИКН
	Микофенолаты	Ко-тримоксазол
	Ингибиторы mTOR	
	Лефлюномид	
	Ингибиторы АПФ	
	БРА	
Нейтропения	Азатиоприн	Ритуксимаб
	Микофенолаты	Ингибиторы АПФ
	Ингибиторы mTOR	Тиклопидин+клопидогрель
	Лефлюномид	Ванкомицин
	АТГ	Линезолид
	Валганцикловир	
	Ко-тримоксазол	
Тромбоцитопения	Ингибиторы mTOR	Валганцикловир
	Микофенолаты	Тиклопидин+клопидогрель
	Азатиоприн	Гепарин
	АТГ	

Посттрансплантационная анемия

Анемия после АТП наблюдается у 25-30% пациентов. С наличием и степенью анемии связана худшая выживаемость трансплантатов и пациентов,

большая частота кризов отторжения и развития сердечно-сосудистых осложнений.

Причины посттрансплантационной анемии:

- скрытый дефицит железа
- дефицит фолатов и витамина В12
- гемолиз
- желудочно-кишечные кровотечения
- прием ингибиторов АПФ, азатиоприна, сиролимуса, микофенолатов
- угнетение функции пересаженной почки

Когда причина анемии не установлена, уровень железа нормальный, снижена почечная функция рекомендован прием препаратов эритропоэтинового ряда. При использовании эритропоэтина необходимо учитывать возрастание риска ССЗ, тромботических осложнений при высоком уровне гемоглобина крови, а также возможен канцерогенный эффект данных препаратов.

Посттрансплантационный эритроцитоз

Посттрансплантационный эритроцитоз — увеличение у пациентов с ПТ показателя гематокрита свыше 51%. Это отклонение определяется у 10% пациентов после АТП. Чаще всего развивается у курящих, пациентов без эпизодов острого отторжения ПТ и при наличии сахарного диабета. При эритроцитозе после АТП не наблюдается корреляции с уровнем эритропоэтина крови, он может быть нормальным или сниженным. Повышенный уровень инсулиноподобного фактора роста после трансплантации увеличивает чувствительность клеток-предшественников эритропоэтинового ряда к эритропоэтину.

Лечение посттрансплантационного эритроцитоза:

- Назначение ингибиторов АПФ, БРА в низких дозах;

- Кровоупускание при сохраняющихся уровнях гематокрита 55-60%;
- Исклучение стеноза артерии трансплантата (сочетание эритроцитоза, АГ, аускультативно шум над трансплантатом).

Категории сердечно-сосудистого риска ESC/EAS, 2019

ОЧЕНЬ ВЫСОКИЙ РИСК	<ol style="list-style-type: none"> 1. Атеросклеротическое ССЗ, выявленное клинически или по данным визуализации: <ul style="list-style-type: none"> • Клинически: анамнез ОКС, стенокардия напряжения, коронарная реваскуляризация или другие артериальные реваскуляризации, инсульт/ТИА • По визуализации: выраженная бляшка по КАГ (многососудистое поражение коронарных артерий со стенозами >50% в двух крупных эпикардальных артериях) или УЗИ сонных артерий 2. СД+поражение органов-мишеней, ≥ 3 больших факторов риска или ранее начало СД тип 1 длительностью >20 лет. 3. Выраженная ХБП (СКФ<30мл/мин/1,73м²) 4. SCORE$\geq 10\%$ 5. Семейная гиперхолестеринемия с ССЗ или другим большим фактором риска
ВЫСОКИЙ РИСК	<ol style="list-style-type: none"> 1. Изолированные значимо выраженные факторы риска: общий ХС>8 ммоль/л, ХС – ЛПНП>4,9 ммоль/л или АД$\geq 180/110$мм рт ст 2. Семейная гиперхолестеринемия без других больших факторов риска 3. СД без поражения органов-мишеней, с длительностью≥ 10 лет или другими факторами риска 4. Умеренная ХБП (СКФ 30-59 мл/мин/1,73м²) 5. 5%<SCORE<10%
УМЕРЕННЫЙ РИСК	<ol style="list-style-type: none"> 1. Молодые пациенты (СД 1 тип < 35 лет, СД 2 тип < 50 лет) с длительностью СД < 10 лет, без других факторов риска 2. 1%\leqSCORE\leq5%
НИЗКИЙ РИСК	SCORE<1%

Препараты, влияющие на концентрацию ИКН и ингибиторов mTOR.

Повышают концентрацию	Снижают концентрацию
Цефтазидим, колхицин, комбинированные оральные контрацептивы, доксициклин, макролиды, азолы, метилпреднизолон, метоклопрамид, пропафенон, тиазидные диуретики, верапамил, дилтиазем, никардипин, ингибиторы протеаз, омепразол, циметидин.	Барбитураты, варфарин, карбамазепин, рифампицин, изониазид, нифедипин, каспофунгин, тиклопидин, ко- тримоксазол.

Приложение 3

Рекомендуемые дозы некоторых антибактериальных препаратов при почечной недостаточности

Препарат	Обычная доза	СКФ, мл\мин\1,72м ²		
		20-50	10-19	<10
Амоксициллин\клавуланат	625мг каждые 8 ч внутри	Обычная доза	Каждые 12 ч	Каждые 24 ч
Ампициллин\сульбактам	3г каждые 6 ч в\в	Каждые 8 ч	Каждые 12 ч	1,5г каждые 12 ч
Пиперациллин\тазобактам	3,375г каждые 6 ч в\в	Обычная доза	2,25г каждые 6 ч в\в	2.25г каждые 8ч
Тикарциллин\клавуланат	3г каждые 6ч в\в	2г каждые 4ч	2г каждые 8ч	1г каждые 6ч
Цефепим	2г каждые 12ч в\в	Обычная доза	2г каждые 24ч	2г каждые 24- 48ч
Цефтриаксон	1-2г каждые 24	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза

	ч в\в или в\м			
Цефоперазон\сульбактам	1-2г каждые 12ч в\в	Обычная доза	500мг каждые 12ч	500мг каждые 12ч
Цефтазидим	1г каждые 8ч в\в	1г каждые 12ч	1г каждые 24ч	500мг каждые 24ч
Амикацин	7,5 мг\кг каждые 12ч	Каждые 12- 24ч	Каждые 24-48ч	Каждые 48- 72ч
Кларитромицин	0,5-1г каждые 12ч внутрь	Обычная доза	0,5г каждые 12ч	0,5г каждые 24ч
Азитромицин	0,5г каждые 24ч в\в	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза
Имипенем	500мг каждые 6- 8ч в\в	Каждые 8- 12ч	Каждые 12ч	250мг каждые 12ч
Меропенем	1г каждые 8 ч в\в	1г каждые 12ч	1г каждые 24ч	0,5г каждые 24ч
Левифлоксацин	500мг каждые 24 ч в\в	Обычная доза	250мг каждые 24ч	125мгг каждые 24ч
Ципрофлоксацин	250-750мг каждые 12ч внутрь 200-400мг каждые 12ч в\в	Обычная доза	Обычная доза	1 раз в сутки
Ванкомицин	1г каждые 12 ч в\в	10-15 мг\кг каждые 24- 48ч	10-15 мг\кг каждые 48-72ч	10- 15мг\кг\сутки

	0,125- 0,5каждые 8ч внутрь			в течение 4-7 дней
Линезолид	600мг каждые 8ч в\в	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза
Метронидазол	0,5г каждые 8- 12ч внутрь или в\в	Обычная доза	Каждые 12ч	Каждые 12ч
Тигециклин	100мг в\в, далее 50мг каждые 12ч	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза
Флуконазол	200-400мг каждые 24ч внутрь или в\в	50-200мг каждые 24ч	50-100мг каждые 24ч	50-100мг каждые 24- 48ч после диализа
Ко-тримоксазол	10мг\кг в сутки каждые 12 ч	5- 7,5мг\кг\сут каждые 12ч	2,5- 5мг\кг\сут каждые 24ч	1,25- 2,5мг\кг\сут каждые 24ч

Приложение 4

Индивидуализация иммуносупрессивной терапии с учетом коморбидных состояний

Факторы риска, осложнения	Уменьшение дозы или отмена
Тяжелая гиперлипидемия	Циклоспорин, кортикостероиды, m-TOR- ингибиторы
Тяжелая АГ	Циклоспорин, кортикостероиды
Сильный тремор	Такролимус, циклоспорин
Плохо контролируемый СД	Кортикостероиды
Посттрансплантационный СД	

Анемия, тромбоцитопения, лейкопения	Такролимус, циклоsporин, кортикостероиды
Резко сниженная функция ПТ	Азатиоприн, микофеноловая кислота, m-TOR- ингибиторы
Тяжелые заболевания печени	Циклоsporин, такролимус
Тяжелые инфекции	Азатиоприн, циклоsporин, m-TOR- ингибиторы
Подагра	Микофеноловая кислота, азатиоприн, m-TOR- ингибиторы, такролимус, циклоsporин Азатиоприн (при лечении аллопуринолом), замена циклоспорина такролимусом

Приложение 5

Межлекарственные взаимодействия иммуносупрессивных препаратов и экспериментальной COVID-19 противовирусной терапии

Иммуносупрессант	COVID-19- терапия	Потенциальный риск взаимодействия	Рекомендации
Ингибиторы кальциневрина (такролимус, циклоспорин)	Атазанавир или лопинавир/ритонавир	Потенциально повышают концентрацию иммуносупрессантов	Мониторинг и своевременная коррекция дозы
	или гидроксихлорохин		
Сиролимус	Атазанавир или лопинавир/ритонавир	Потенциально увеличивают концентрацию иммуносупрессантов	Избегать совместного назначения
	гидроксихлорохин		
Сиролимус	гидроксихлорохин	Потенциально увеличивают концентрацию иммуносупрессантов	Мониторинг и своевременная коррекция дозы
Такролимус, сиролимус, циклоспорин	тозилумаб	Потенциально увеличивают	Слабое взаимодействие, мониторинга

			концентрацию иммуносупрессантов	концентрации и не требуется
Микофенолаты	Лопинавир/ритонавир		Потенциально увеличивают концентрацию микофенолата	Мониторинг и своевременная коррекция дозы
Базиликсимаб	тоцилизумаб		Усиливают эффект иммуносупрессии	Избегать совместного назначения
Азатиоприн	Рибавирин тоцилизумаб интерферон	или или	Дополнительный миелотоксический эффект	Применение с осторожностью, мониторинг гематологических показателей

*Modified from Liverpool Drug Interaction Group (5 April 2020; <https://www.hep-druginteractions.org/>).

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Габриэль М. Данович Трансплантация почки / Габриэль. М. Данович. // Пер. с англ. под ред. Я.Г. Мойсюка. — Москва: ГЭОТАР –Медиа, 2013. – 848 с.
2. Готье С.В. Трансплантология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей / Готье С. В., Мойсюк Я.Г. — Москва: Е-ното, 2014. - 432с.
3. Дедов И.И., Эндокринология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей / Под ред. И.И.Дедова И.И., Г.А. Мельниченко — Москва - Е-ното, 2013. – 845с.
4. Ким И.Г. Коррекция сердечно-сосудистых и метаболических осложнений после трансплантации / Ким И.Г., Прокопенко И.Е., Сибякина А.А. — Москва, 2014. - С. 221-253.
5. Пилотович В.С. Хроническая болезнь почек. Методы заместительной почечной терапии / В.С. Пилотович, О. В. Калачик. – Минск - Мед. Лит., 2009 - 288 с.
6. Прокопенко Е.И. Профилактика и лечение инфекционных осложнений у реципиентов солидных органов / Прокопенко Е.И., Мойсюк Я.Г. — Москва, 2014. - С. 369-373.
7. Шрайер Р.В. Руководство по нефрологии / Р.В. Шрайер, пер. с англ. под ред. Н.А. Мухина. — Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 560 с.
8. Akkineni R., Tapp S., Tosteson A. N. A. et al. Treatment of asymptomatic hyperuricemia and prevention of vascular disease: a decision analytic approach / Akkineni R., Tapp S., Tosteson A. N. A. et al. // J. Rheumatol. – 2014 - №41. – P.739–748.

9. Deepali Kumar The AST handbook of transplant infections / Ed. by Deepali Kumar et al. // Wiley-Blackwell. – 2011. – P.231-300.
10. Peter J. Morris Kidney transplantation: principles and practice / Ed. By Sir Peter J. Morris and Stuart J. Knechtle // Philadelphia Elsevier Saunders. - 2008. – P. 563
11. Seth R. Allopurinol for chronic gout / Seth R., Kydd A., Buchbinder R. et al // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014/ - DOI: 10.
12. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: Evidencebased advances in monitoring and treatment, Kidney International. – 2020. - DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.024>
13. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) // Russian Journal of Cardiology. – 2020. - 25(2). – DOI: <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2020-2-3757>
14. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // Russian Journal of Cardiology. – 2020. - 25(5).
15. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Russian Journal of Cardiology – 2018. - 23 (5). – P.103–158 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-103-158>