

**Разработчик:**  
Научное общество нефрологов России,  
Ассоциация нефрологов России

**Клинические рекомендации**  
**«Диагностика, лечение и профилактика инфекционных осложнений**  
**у пациентов с трансплантированной почкой»**

**«Утверждено»**  
18 декабря 2014 г.

2014 г. Москва

**Рабочая группа:**

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

**Готье С.В.** - Директор ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова», Заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России, академик РАМН, д.м.н., профессор

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

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

**Сюткин В.Е.** - ведущий научный сотрудник Московского городского центра трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, д.м.н.

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

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СОКРАЩЕНИЯ.....	.....
1. ВВЕДЕНИЕ.....	.....
2. ВАЛИДИЗАЦИЯ И ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ.....	.....
3. ТИПЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ВРЕМЕННАЯ ШКАЛА ИХ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ.....	.....
4. ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ	
5. ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ	
6. ПНЕВМОЦИСТНАЯ ПНЕВМОНИЯ, ТУБЕРКУЛЕЗ И МИКОЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ	
7. ВАКЦИНАЦИЯ КАНДИДАТОВ НА ТРАНСПЛАНТАЦИЮ И ПАЦИЕНТОВ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ	

## СОКРАЩЕНИЯ

АД – артериальное давление
АЛТ – аланиновая аминотрансфераза
БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
в/в – внутривенно
ГД – гемодиализ
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИМП – инфекции мочевыводящих путей
МБТ – микобактерии туберкулёза, микобактериальный
ОКН – острый канальцевый некроз
ОПН – острая почечная недостаточность
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ПВТ – противовирусная терапия
ПД – перитонеальный диализ
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РКТ – рентгеновская компьютерная томография
РТ – ренальный трансплантат
СПОН – синдром полиорганной недостаточности
ТП – трансплантация почки
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХБП – хроническая болезнь почек
ЦНС – центральная нервная система
ЧСС – число сердечных сокращений
ВКV – ВК-полиомавирус
СМV – цитомегаловирус

D+ – донор органов с сывороточными антителами к CMV  
D- – донор органов, не имеющий антител к CMV в сыворотке крови  
EBV – вирус Эпштейна-Барр  
HBV – вирус гепатита В  
HCV – вирус гепатита С  
HSV-1 – вирус простого герпеса 1 типа  
HSV-2 – вирус простого герпеса 2 типа  
HHV-6 – вирус герпеса человека 6 типа  
HHV-7 – вирус герпеса человека 7 типа  
KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) - улучшение глобальных результатов лечения заболеваний почек  
R+ – реципиент с сывороточными антителами к CMV  
R- – реципиент, не имеющий антител к CMV в сыворотке крови  
VZV – вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса

## 1. ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки при отсутствии противопоказаний является оптимальным методом лечения больных с ХБП 5 стадии, обеспечивающим более высокую степень медицинской и социальной реабилитации, а также лучшее качество жизни по сравнению с ГД и ПД. Однако, кардиологические, инфекционные и онкологические осложнения, связанные с самой ХБП, а также с иммуносупрессивной терапией могут ухудшать результаты ТП.

Количество инфекционных осложнений после трансплантации органов за последние 10-15 лет заметно сократилось благодаря совершенствованию иммуносупрессии, улучшению хирургической техники, появлению новых поколений антимикробных препаратов, введению профилактики ряда инфекций – как медикаментозной, так и с помощью вакцинации пациентов [2]. ТП ассоциирована с более низким риском развития инфекций по сравнению с трансплантацией других солидных органов, что отражает особенности данной операции и клинического статуса реципиентов. Однако инфекционные осложнения остаются серьезной проблемой посттрансплантационного периода.

В течение первого года после ТП среди всех фатальных осложнений наиболее значимы именно инфекции, доля которых составляет не менее 1/3. В дальнейшем инфекционные осложнения отступают на второе место после сердечно-сосудистых, однако продолжают оставаться важнейшей причиной заболеваемости и летальности больных с трансплантированной почкой. По данным Российского регистра заместительной почечной терапии (отчёт за 1998-2011 г.), в настоящее время в структуре летальности больных с РТ доля инфекционных осложнений составляет 25,4%, даже несколько превышая кардиоваскулярную патологию – 23,6% [1].

Важность дальнейшего изучения и совершенствования диагностики и лечения инфекционных осложнений после ТП обусловлена выраженным негативным влиянием посттрансплантационных инфекций на результаты ТП, создаваемой ими угрозой функции трансплантата, возможностью гибели реципиентов с функционирующим трансплантатом, необходимостью повторных госпитализаций с увеличением продолжительности лечения и его стоимости, и в то же время возможностью предотвращения серьезных инфекционных осложнений, повышения выживаемости реципиентов и РТ при своевременной диагностике и адекватном лечении инфекций.

Настоящие рекомендации по диагностике, лечению и профилактике инфекционных осложнений у пациентов с трансплантированной почкой являются руководством для практических врачей, осуществляющих ведение и лечение данных пациентов. Рекомендации подлежат регулярному пересмотру в соответствии с новыми данными научных исследований в этой области. Рекомендации составлены на основании анализа литературы из доступных международных медицинских баз данных и согласованы с

Практическими Клиническими рекомендациями KDIGO, Международным Консенсусом по цитомегаловирусной инфекции при трансплантации солидных органов [23, 25].

Данные рекомендации носят общий характер и не содержат специфических протоколов лечения. Они составлены таким образом, чтобы предоставить врачам информацию и помочь в принятии решения в конкретной клинической ситуации. Их не следует рассматривать в качестве стандартов лечения, и при выборе лечебной тактики они не должны толковаться как единственно возможное руководство к действию. Отклонения в повседневной клинической практике неизбежны, так как клиницисты должны принимать во внимание нужды отдельного больного, доступные ресурсы и ограничения, имеющиеся в конкретном лечебном учреждении [23, 25].

## 2. ВАЛИДИЗАЦИЯ И ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Оценка качества доказательств и силы рекомендаций даны в соответствии с градацией по системе присвоения степеней GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation) и соответствуют Практическими Клиническими рекомендациями KDIGO [23] - таблицы 2.1, 2.2. Для каждой рекомендации сила рекомендации указана как уровень 1, уровень 2, или «нет степени», качество доказательной базы обозначено как А, В, С или D.

**Таблица 2.1.**

### СИЛА РЕКОМЕНДАЦИИ

Степень*	Следствия		
	Для пациентов	Для клиницистов	Организация здравоохранения
Уровень 1 «мы рекомендуем»	Большинство людей в Вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, и только меньшинство – не согласятся	Большинство пациентов должны получать рекомендуемое лечение	Рекомендация может быть оценена как потенциальная база для разработки инструкций и оценки критериев качества
Уровень 2 «мы предлагаем»	Большинство людей в Вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, но многие не согласятся	Различные варианты могут подойти разным пациентам. Каждому пациенту следует помочь принять решение о лечении в соответствии с его предпочтениями	Рекомендация может потребовать длительного обсуждения с привлечением заинтересованных сторон, прежде чем будут разработаны

			инструкции
--	--	--	------------

\*Дополнительная категория «нет степени» обычно используется для рекомендаций, основанных на здравом смысле, или указывается для случаев, когда содержание рекомендации не позволяет адекватно использовать доказательность. Рекомендации без степени даются в виде декларативных утверждений, однако при этом не следует думать, что они сильнее, чем рекомендации уровня 1 и 2.

Таблица 2.2.

### Качество доказательной базы

Степень	Качество доказательности	Значение
A	Высокое	Мы уверены, что истинный эффект близок к рассчитываемому эффекту
B	Среднее	Истинный эффект близок к рассчитываемому эффекту, но может и существенно отличаться
C	Низкое	Истинный эффект может существенно отличаться от рассчитываемого эффекта
D	Очень низкое	Рассчитываемый эффект очень неопределенный и может быть весьма далек от истинного

Данные клинические рекомендации применимы при осуществлении медицинской деятельности в рамках приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18 января 2012 г. N 17н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «Нефрология».

### 3. ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ВРЕМЕННАЯ ШКАЛА ИХ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Развитие инфекционных осложнений после трансплантации зависит от иммуносупрессивного статуса больного и эпидемиологического окружения. Иммуносупрессивный статус реципиента – полуколичественная характеристика, которая определяется сочетанием нескольких факторов: характером иммуносупрессивной терапии, дозами и последовательностью применяемых препаратов, продолжительностью лечения, основным и сопутствующими заболеваниями, повреждением тканей и наличием коллекторов жидкости в результате оперативного вмешательства, использованием дренажей, сосудистых и уретральных катетеров, инфицированностью иммуномодулирующими вирусами: CMV, HHV-6 и

HHV-7, EBV, вирусами гепатитов. Важное влияние оказывают также наличие уремии, нейтропении, анемии, гипопроотеинемии, гипергликемии и других метаболических нарушений [23].

В эпидемиологическом анамнезе у кандидата на ТП могут быть эпизоды перенесенных инфекций и лихорадки неясного генеза, контакты с инфекционными больными. Следует помнить, что на фоне иммуносупрессивной терапии часто происходит реактивация латентных инфекций, возбудители которых могут находиться в организме реципиента до трансплантации или попадать в него с донорским органом. Пути поступления инфекционного агента в организм реципиента РТ могут быть различными: инфицирование патогенами, типичными для общей популяции; внутрибольничное инфицирование (нозокомиальные инфекции); перенос возбудителя с донорским органом; реактивация латентного возбудителя, попавшего в организм больного еще до трансплантации [14].

По мере накопления клинического опыта было отмечено, что для развития определенных инфекций после трансплантации солидных органов характерна специфическая хронология (Табл. 3.1). Так, в первый месяц после операции наиболее часто встречаются внутрибольничные инфекции дыхательной системы, мочевых путей, катетер-ассоциированные инфекции, а также бактериальные осложнения, связанные с операцией и специфичные для каждого вида трансплантации (раневая инфекция, перитонит, медиастинит, перикардит, абсцессы), сепсис. На фоне массивной антибактериальной терапии может развиваться псевдомембранозный колит, вызванный *C. difficile*. Среди вирусных инфекций наблюдается преимущественно простой герпес (обычно в отсутствие противовирусной профилактики). В этот период встречается кандидоз и, в редких случаях, аспергиллез. Паразитарные инфекции в целом не характерны для этого временного промежутка после трансплантации.

**Таблица 3.1.** Временная шкала развития инфекций после трансплантации почки

Период после трансплантации, мес.	Типы инфекционных осложнений
0-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Нозокомиальные инфекции: пневмония, катетерная инфекция, инфекция мочевых путей</li> <li>◆ Послеоперационные инфекции: раневая инфекция, несостоятельность анастомозов, абсцессы, сепсис</li> <li>◆ Инфекции, передавшиеся от донора</li> </ul>
1-6	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Оппортунистические инфекции</li> <li>◆ Реактивация латентных инфекций, имевшихся у реципиента или передавшихся от донора (при проведении специфической профилактики могут развиваться и позже)</li> </ul>
>6	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Внебольничные инфекции</li> <li>◆ В отсутствие профилактики: реактивация латентной инфекции во время интенсивной иммуносупрессии при остром отторжении трансплантата</li> </ul>



С 1-го по 6-й месяц посттрансплантационного периода наибольшую роль играют типичные оппортунистические инфекции. На фоне иммуносупрессивной терапии происходит реактивация латентной инфекции, носителем которой является сам реципиент или перенесенный донорский орган. Наиболее часто встречаются герпесвирусные инфекции: CMV-, EBV-инфекция, простой и опоясывающий герпес. Могут также наблюдаться полиомавируная нефропатия (встречается только у реципиентов ренального трансплантата), реактивация HCV, аденовирусных инфекций и инфекций, вызванных респираторными вирусами. Из бактериальных инфекций для данного периода характерны листериоз, нокардиоз, туберкулез, легионеллез. Микозы представлены пневмоцистной инфекцией, а также аспергиллезом, криптококкозом, зигомикозом. При наличии соответствующего эпидемиологического окружения и путей передачи возможны редкие паразитарные заболевания, вызванные *Toxoplasma*, *Strongyloides*, *Trypanosoma*, *Leishmania*.

С 6-го месяца после трансплантации большинство реципиентов (более 80%) получают невысокие поддерживающие дозы иммуносупрессивных препаратов. У этих больных чаще всего развиваются инфекции, характерные для общей популяции: вирусные респираторные заболевания, пневмококковая пневмония и инфекции мочевыводящих путей. От 5 до 10% больных имеют сниженную функцию трансплантата на фоне острого или хронического отторжения и подвергаются более интенсивному иммуносупрессивному лечению. У таких пациентов может наблюдаться позднее начало CMV-инфекции (после профилактики), EBV-инфекции, рецидивирующий простой герпес, опоясывающий герпес, прогрессирование HCV, заболевания, вызванного ВК- или JC- полиомавирусом. При интенсификации иммуносупрессии возрастает риск развития грибковых инфекций: пневмоцистоза, аспергиллеза, зигомикоза, эндемичных микозов.

Развиваясь на фоне иммуносупрессии, инфекционные осложнения после ТП часто имеют атипичное течение, что затрудняет их своевременную диагностику и начало этиотропной терапии. Другими особенностями посттрансплантационных инфекций является преобладание среди них вирусных заболеваний, что связано с дисфункцией Т-лимфоцитов, и высокая частота оппортунистических инфекций, обусловленная иммуномодулирующим эффектом вирусов, активирующихся под влиянием иммуносупрессантов [4].

#### **4. ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ**

## 4.1. Цитомегаловирусная инфекция

Цитомегаловирусная инфекция (CMV-инфекция) занимает ведущее место среди вирусных инфекций у больных с пересаженными органами как по частоте развития, так и по серьезности последствий при отсутствии своевременной диагностики и полноценного лечения. В отсутствие профилактики она может развиваться у 25% пациентов после ТП. При несвоевременной диагностике и неадекватном лечении CMV-инфекция представляет реальную угрозу жизни реципиентов.

CMV редко вызывает явное заболевание у взрослых иммунокомпетентных лиц, но реактивируется при ослаблении иммунитета, в том числе — при проведении иммуносупрессивной терапии. Первичное инфицирование CMV, как и другими герпетическими вирусами, чаще всего происходит в детстве. Источником инфекции являются больные с клинически выраженными и стертыми формами болезни, здоровые вирусоносители. Частота вирусоносительства с наличием антител к нему в крови в общей популяции высока: в странах Восточной Европы — более 80–85%.

### Клиническая картина и классификация

У пациентов с трансплантированными органами выделяют «CMV-инфекцию» и «CMV-болезнь»:

- CMV-инфекция: подтвержденная репликация вируса без клинических симптомов;
- CMV-болезнь: подтвержденная репликация CMV в сочетании с соответствующими симптомами. CMV-болезнь в свою очередь подразделяется на «CMV-синдром» (лихорадка, недомогание, лейкопения и/или тромбоцитопения) и «тканево-инвазивную болезнь» (тяжелая форма заболевания с вирусным поражением различных органов и тканей).

Существует 3 основных эпидемиологических варианта CMV-инфекции у больных с трансплантированными органами:

- первичная инфекция, развивающаяся у CMV-серонегативных больных, получивших трансплантат от серопозитивных доноров – D+R- (частота CMV-болезни составляет до 60%);
- реактивация латентного эндогенного вируса – D-R+ (частота CMV-болезни – 10-15%);
- суперинфекция, когда и донор, и реципиент серопозитивны, а реактивирующийся вирус имеет донорское происхождение – D+R+ (у 25-30% больных развивается CMV-болезнь).

*Клинические симптомы CMV-болезни.* Характерна лихорадка выше 38°C, лейкопения и/или тромбоцитопения, повышение активности АЛТ. Наиболее тяжелой, угрожающей жизни формой заболевания является CMV-пневмония, характеризующаяся лихорадкой, отсутствием кашля или сухим непродуктивным кашлем, неуклонно нарастающей дыхательной недостаточностью, отсутствием специфических рентгенологических симптомов (на рентгенограмме отмечаются диффузные интерстициальные изменения), неэффективностью антибиотиков широкого спектра и отхаркивающих препаратов. При отсутствии специфического лечения дыхательная недостаточность быстро прогрессирует, пациента приходится госпитализировать в ОРИТ и начинать ИВЛ, но, несмотря на дыхательную поддержку, в течение последующих 1–3 суток наступает смерть от СПОН.

При CMV-болезни могут развиваться поражения различных отделов ЖКТ (гастродуоденит, колит), иногда с формированием обширных язв и развитием кровотечений. Иногда наблюдается CMV-холецистит, гепатит и панкреатит. CMV-ретинит более характерно для больных с ВИЧ-инфекцией, у пациентов после трансплантации солидных органов CMV-ретинит встречается редко.

CMV не только вызывает у больных с иммуносупрессией тяжелые органые поражения (прямое действие вируса), но и обладает рядом «непрямых» эффектов – общих и трансплантат-специфических (**Таблица 4.1.1**). Следует учитывать, что непрямые эффекты CMV могут реализовываться при длительно сохраняющемся невысоком уровне вирусной нагрузки, который обычно не сопровождается возникновением прямых эффектов.

**Таблица 4.1.1.** Возможные непрямые эффекты цитомегаловируса у реципиентов солидных органов

<b>Трансплантат-специфические непрямые эффекты CMV</b>
Острое отторжение трансплантата
Хроническая нефропатия аллотрансплантата и/или потеря ренального трансплантата
Ускоренный возврат вирусного гепатита С после трансплантации печени
Тромбоз печеночной артерии после трансплантации печени
Васкулопатия трансплантата после трансплантации печени
Облитерирующий бронхиолит после трансплантации легких
<b>Общие непрямые эффекты CMV – повышение риска</b>
Бактериальные инфекции
Грибковые инфекции
Другие вирусные инфекции

Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания
Сердечно-сосудистые осложнения
Посттрансплантационный сахарный диабет
Преждевременное иммунологическое старение
Летальность

### **Фактора риска развития CMV-инфекции после трансплантации почки**

- Особенности претрансплантационного CMV-серостатуса донора и реципиента. Наиболее высок риск развития активной CMV-инфекции при сочетании донора, имеющего специфические антитела к CMV (инфицированного вирусом), и реципиента без антител к CMV в сыворотке крови (D+/R-). Однако и варианты D+/R+ (и у донора, и у реципиента есть анти-CMV антитела), D-/R+ (антитела только у реципиента) не исключают развития CMV-болезни.
- Любое повышение интенсивности иммуносупрессии, например, очень высокие концентрации в крови циклоспорина или такролимуса, применение больших доз микофенолатов, использование антилимфоцитарных препаратов в качестве индукционной иммуносупрессии или лечения криза отторжения.
- Тяжелые сопутствующие заболевания
- Выраженное снижение количества лейкоцитов периферической крови

Наиболее высок риск развития CMV-инфекции и CMV-болезни в период 1-6 мес. после трансплантации, однако возможны эпизоды поздней CMV-инфекции (через 6-12 мес. и даже через несколько лет после операции), особенно после окончания плановой анти-CMV профилактики, на фоне других тяжелых инфекционных осложнений, при лечении отторжения трансплантата.

### **Рекомендации по диагностике CMV-инфекции после ТП**

Поскольку активная CMV-инфекция и CMV-болезнь не имеют специфических клинических симптомов, важнейшее значение приобретает специальная лабораторная диагностика, которая включает обследование как органных доноров, так и реципиентов, при этом ведущим методом диагностики активной инфекции у реципиента мониторинга эффективности терапии является определение вирусной нагрузки (количества копий CMV) в крови или в плазме с помощью ПЦР [19, 34].

- До трансплантации должно выполняться определение антител к CMV IgG у донора и реципиента для оценки риска заболевания реципиента в посттрансплантационном периоде. Если претрансплантационное обследование реципиента дало отрицательный результат, необходимо его повторить во время трансплантации (1B).
- Количественная ПЦР является предпочтительным методом диагностики CMV-инфекции после трансплантации органов, принятия решения о проведении превентивной терапии и мониторинга ответа на лечение в связи с возможностью стандартизировать этот метод исследования (1B).
- Для проведения ПЦР может быть использована и плазма, и цельная кровь пациента, но при этом необходимо учитывать различия вирусной нагрузки и вирусной кинетики. При проведении мониторинга у одного пациента *не должен меняться тип биологической пробы (исследуется только кровь, или только плазма)* (1B).
- В настоящее время невозможно установить универсальный для всех лабораторий уровень вирусной CMV-нагрузки (триггерная точка), при котором необходимо начинать терапию. В то же время, знание триггерной точки крайне необходимо для осуществления протокола превентивной терапии. Лаборатории сами должны устанавливать совместно с клиницистами собственные точки отсечения (*cutt-off*) и отслеживать клинические результаты с целью выбора триггерной точки начала терапии (1B).
- Вирусологическое культуральное исследование крови или мочи играет очень ограниченную роль в диагностике CMV-болезни. Гистологическое/иммуногистохимическое исследование – предпочтительный метод диагностики тканево-инвазивной CMV-болезни. Культуральное и ПЦР-исследование образцов тканей в целом не имеет большого значения в диагностике тканево-инвазивной болезни, но может быть полезным при поражении желудочно-кишечного тракта с отрицательным результатом ПЦР-исследования крови. Положительная культура бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) не всегда коррелирует с заболеванием (1B).

### **Предупреждение CMV-инфекции после трансплантации почки**

Поскольку начало лечения CMV-инфекции в стадии развернутых клинических проявлений недостаточно эффективно, основную роль играет

предупреждение заболевания, которое снижает частоту CMV-болезни и нивелирует «непрямые» эффекты вируса. Существуют две стратегии предупреждения CMV-инфекции: **превентивная (упреждающая) терапия** и **профилактика**, причем существуют значительные различия применения этих стратегий в разных центрах трансплантации. Некоторые центры применяют комбинированную (гибридную) стратегию – сочетание профилактики с последующей превентивной терапией.

Стратегия превентивной терапии предусматривает мониторинг содержания ДНК CMV в крови (регулярное, с определенными промежутками – обычно 1 раз в неделю, определение ДНК CMV в крови с помощью количественной ПЦР) и немедленное назначение лечения при обнаружении большого числа копий ДНК вируса (**Рисунок 4.1.1**).



**Рисунок 4.1.1.** Алгоритм превентивной терапии CMV-инфекции после ТП

<sup>1</sup> Пороговые положительные значения зависят от методики проведения исследований, а также органа, D/R серологического статуса, риска иммуносупрессии. Например, более низкий порог может быть использован у D+/R– реципиента легких в случае недавней индукции иммуносупрессии. Обычно используемые пороговые значения составляют 1000 копий в 1 мл для ПЦР на CMV в плазме при оценке методом *Roche Amplicor*.

<sup>2</sup> Превентивная терапия показана пациентам с низким уровнем риска CMV-инфекции.

<sup>3</sup> Может наблюдаться рецидив CMV ДНК-емии, что потребует повторной терапии.

*Профилактика* подразумевает назначение противовирусного препарата в течение первых месяцев после трансплантации всем реципиентам группы высокого риска CMV-инфекции. Профилактический прием эффективных в отношении CMV противовирусных препаратов не только предотвращает развитие CMV-синдрома и CMV-болезни, но и снижает риск развития других

герпетических инфекций (в том числе вызванных вирусами простого и опоясывающего герпеса) [3], бактериальных и протозойных инфекций, а также риск смерти от любой причины. Достоинствами противовирусной профилактики является высокая эффективность, влияние на непрямые эффекты CMV и простота применения, недостатком — относительно высокая стоимость.

В различных центрах для профилактики CMV-инфекции используют ганцикловир внутривенно или валганцикловир внутрь (**Таблица 4.1.2**), значительно реже — CMV-специфический иммуноглобулин.

Дозы ганцикловира и валганцикловира требуют обязательной коррекции в соответствии с СКФ конкретного пациента [5]. Эта коррекция крайне важна, особенности для пациентов с трансплантированной почкой, поскольку нередко наблюдается отсроченная или не оптимальная функция почечного аллотрансплантата. Применение полных доз противовирусных препаратов у таких пациентов чревато серьезными нежелательными явлениями.

**Таблица 4.1.2.** Возможные схемы профилактики цитомегаловирусной инфекции после ТП

Препарат	Обычная профилактическая доза для взрослых	Комментарии по применению и токсичности
Валганцикловир	Внутрь, 900 мг 1 раз в сутки	Основное нежелательное явление — лейкопения, требующая прекращения приема или снижения дозы препарата
Ганцикловир	Внутривенно, 5 мг/кг 1 раз в сутки	Необходимость внутривенного введения, основное нежелательное явление — лейкопения

### **Рекомендации по профилактике и предупредительной терапии CMV-инфекции после трансплантации органов**

- Как универсальная профилактика, так и превентивная терапия могут использоваться для предупреждения CMV-инфекции после трансплантации почки (1A).
- Для D+/R– трансплантаций почки рекомендуется использование превентивной терапии или профилактики (1A). Для центров или пациентов, которые не могут обеспечить превентивную терапию по строгим протоколам в связи с организационными особенностями, предпочтительнее профилактика (Без степени).

- Для CMV-серопозитивных (R+) реципиентов почки приемлемы обе стратегии (2C).
- Профилактика предпочтительнее у пациентов с другими факторами высокого риска – недавняя терапия антилимфоцитарными препаратами, мощная иммуносупрессия, включая протоколы десенситизации или подготовки к АВ0-несовместимой трансплантации (использование ритуксимаба, бортезомиба, экулизумаба, плазмафереза/иммуноадсорбции) и у пациентов с ВИЧ-инфекцией (2B).
- Рутинный мониторинг вирусной нагрузки у пациентов без симптомов и получающих противовирусную профилактику не имеет преимуществ (Без степени).
- Для снижения риска поздней CMV-инфекции у отдельных пациентов очень высокого риска развития поздней CMV-болезни может быть использован комбинированный подход (профилактика, а затем превентивная терапия), однако в связи с недостаточностью данных рутинное использование комбинированного подхода не рекомендуется в группах риска (2C).

Продолжительность медикаментозной профилактики CMV-инфекции является важным аспектом. До недавнего времени после ТП применялась трехмесячная профилактика валганцикловиром. Затем было проведено исследование IMPACT 200, целью которого было установить оптимальную продолжительность профилактического приема валганцикловира у больных с пересаженной почкой. В этом исследовании было убедительно показано, что профилактика валганцикловиром в течение 6 мес. после ТП повышала бессобытийную выживаемость реципиентов и существенно снижала частоту CMV-болезни и CMV-виремии [21].

Вторичная профилактика CMV-инфекции необходима также при лечении острого отторжения, особенно в случае использования антилимфоцитарных препаратов. Стандартом является пероральный прием валганцикловира в дозе 900 мг/сут при СКФ  $\geq 60$  мл/мин, альтернативой может быть использование ганцикловира внутривенно в дозе 5 мг/кг в сутки. Продолжительность профилактики CMV-инфекции при лечении криза отторжения составляет обычно 4-12 нед.

Для профилактики CMV-инфекции после ТП рекомендуются следующие препараты: валганцикловир внутрь или в/в ганцикловир или высокие дозы валганцикловира (при непереносимости валганцикловира и ганцикловира).



### **Рекомендации по продолжительности профилактики CMV-инфекции при трансплантациях D+/R–**

- Для D+/R– реципиентов почки необходима профилактика в течение 6 мес. (1A).

### **Рекомендации по продолжительности профилактики CMV-инфекции при трансплантациях R+**

- Когда профилактика проводится у R+ реципиентов РТ (и при D+, и при D-), ее продолжительность должна составлять не менее 3 месяцев (1B)
- У пациентов, получающих мощную иммуносупрессию (антилимфоцитарные антитела, протоколы десенситизации), может использоваться профилактика от 3 до 6 мес. (2C).
- D+R+ реципиенты имеют более высокий риск развития CMV-болезни в сравнении с D- R+ реципиентами (Без степени).

### **Профилактика CMV-инфекции у D-R- пациентов**

В целом у этих пациентов невысок риск развития CMV-болезни. Рутинная профилактика CMV-инфекции (валганцикловир или ганцикловир) не рекомендуется у большинства D-R- пациентов.

- Использование обедненных лейкоцитами или CMV-серонегативных продуктов крови рекомендуется у D-R- пациентов для предотвращения трансфузионного переноса CMV (1B). Интенсивная трансфузионная терапия повышает риск CMV-болезни, поэтому центры трансплантации могут проводить реципиентам, нуждающимся в трансфузиях гемокомпонентов, еженедельное определение вирусной CMV-нагрузки или назначать CMV-профилактику (2D).
- У D-R- пациентов может рассматриваться профилактика других герпетических инфекций (простой герпес, герпес зостер) с помощью ацикловира, валацикловира, фамцикловира (Без степени).

## **Профилактика CMV-инфекции во время лечения отторжения**

- При лечении отторжения почечного трансплантата антилимфоцитарными антителами в любые сроки после трансплантации необходимо возобновить CMV-профилактику или превентивную терапию на срок от 1 до 3 мес. (2B).
- Такая же тактика может быть применена при лечении отторжения трансплантата высокими дозами кортикостероидов (2D).

## **ЛЕЧЕНИЕ CMV-ИНФЕКЦИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ**

В отсутствие своевременно начатого специфического лечения CMV-болезнь создает реальную угрозу жизни реципиента, поэтому при установлении диагноза (и даже серьезном подозрении на активную CMV-инфекцию) лечение должно быть начато незамедлительно. При бессимптомной ДНК-емии, легкой или среднетяжелой форме заболевания может быть использован валганцикловир внутрь. Следует помнить, что в большинстве международных рекомендаций одобряется применение валганцикловира для лечения CMV-инфекции, но в России препарат лицензирован пока только для профилактики CMV-инфекции, поэтому лечение валганцикловирам относится к режиму off-label.

Пациентам с тяжелой CMV-болезнью, с поражением желудочно-кишечного тракта, с кистозным фиброзом (не изучена фармакокинетика валганцикловира), а также больным, у которых не произошло снижения вирусной нагрузки после семи и более дней лечения валганцикловиrom, назначают ганцикловир внутривенно капельно курсом не менее 14 дней 5 мг/кг 2 раза в сутки (с коррекцией дозы по величине СКФ) [5].

Целесообразно продолжать противовирусную терапию не менее 2 недель после окончания периода ДНК-емии и регрессии клинических симптомов. Необходимо учитывать, что вирусная нагрузка крови не всегда отражает тяжесть поражения органов и тканей, особенно ЦНС и стекловидного тела. В этих случаях необходимо полагаться на динамику клинических симптомов. Валганцикловир может быть использован для продолжения лечения, в этом случае препарат может применяться в течение 1–3 мес. У реципиентов с исходно низким уровнем антител и тяжелой формой заболевания, особенно с CMV-пневмонией, исход улучшается при сочетанном применении внутривенного ганцикловира и CMV-специфического иммуноглобулина или внутривенного иммуноглобулина.

Во всех случаях снижение уровня иммуносупрессии должно быть частью терапии CMV-инфекции. Необходима регулярная оценка риска возможного отторжения аллотрансплантата при снижении иммуносупрессии. Вопрос о степени редукции иммуносупрессивной терапии решается индивидуально. При необходимости снижения иммуносупрессии необходимо соблюдать большую осторожность в связи с риском развития острого отторжения. Могут быть снижены дозы микофенолатов, особенно при лейкопении, а также ингибиторов кальцинейрина — до низких терапевтических. При подозрении на ганцикловир-резистентность полезно выполнение генетического анализа резистентности, однако в нашей стране он пока недоступен. В случае клинической резистентности к ганцикловиру в/в возможно дальнейшее снижение иммуносупрессии, повышение дозы ганцикловира в/в в 2 раза (до 10 мг/кг каждые 12 часов) под контролем лейкоцитов периферической крови, добавление к лечению в/в иммуноглобулина или CMV-специфического иммуноглобулина. За рубежом при отсутствии эффекта от указанных выше мер принято использовать альтернативные препараты – фоскарнет в/в, цидофовир, марибавир, летермовир, однако в РФ эти препараты пока не разрешены к применению.

Поскольку существует риск рецидива CMV-инфекции, после успешного завершения курса лечения во многих центрах трансплантации проводится вторичная профилактика. Вторичная профилактика CMV-инфекции – это продолжение терапии, но в стандартных профилактических дозах. Продолжительность вторичной профилактики зависит от степени риска рецидива и варьирует от 1 и 3 мес.

### **Рекомендации по лечению CMV-инфекции после ТП**

- Для лечения нетяжелой CMV-болезни валганцикловир (900 мг каждые 12 час) или в/в ганцикловир (5 мг/кг каждые 12 час) рекомендуется в качестве лечения первой линии у взрослых пациентов (1B). Валганцикловир не используется в случаях угрожающего жизни заболевания или в случаях его сниженной биодоступности или неприверженности пациента лечению (1C).
- Ацикловир или валацикловир не должны использоваться для лечения CMV-болезни (1 B).
- Во время противовирусной терапии должна тщательно мониторироваться почечная функция, и дозы препаратов должны выбираться в соответствии с СКФ, рассчитанной по формуле Кокрофта-Голта (1A).

- Желательно избегать снижения дозы противовирусного препарата из-за нежелательных явлений для предотвращения развития лекарственной резистентности. При развитии лейкопении рассмотреть возможность модификации лечения другими препаратами, способными вызывать миелосупрессию (мофетил микофенолат, триметоприм-сульфаметоксазол). До снижения дозы или отмены противовирусного препарата из-за цитопении следует рассмотреть возможность применения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (1С).
- Лечение в/в ганцикловиром или валганцикловиром каждые 12 часов должно продолжаться до эрадикации вируса, но не менее двух недель (1В). У больных с факторами риска рецидива CMV-болезни (CMV-серонегативность на момент начала болезни, мощная иммуносупрессия, исходно высокая вирусная нагрузка, торакальные трансплантации, желудочно-кишечная тканево-инвазивная CMV-болезнь) требуется более длительное лечение. Может быть назначена вторичная профилактика валганцикловиром 900 мг 1 раз в день на срок от 1 до 3 мес., при этом у пациентов с высоким риском рецидива продолжительность профилактики должна быть больше (2С).
- Лабораторный мониторинг ДНК CMV в крови (еженедельное определение) необходим для оценки эффективности лечения (1В). Два последовательных отрицательных результата (с интервалом в 1 неделю) помогают определить эрадикацию вируса (1В). Периодическое определение вирусной нагрузки выполняется и во время вторичной профилактики (2В).
- Уменьшение объема иммуносупрессии должно рассматриваться у пациентов с тяжелой CMV-болезнью, не отвечающих на лечение, с высокой вирусной нагрузкой, с лейкопенией (1С). Если иммуносупрессия была снижена, решение о возврате к исходной иммуносупрессивной терапии принимается клиницистами, когда достигнут адекватный клинический и вирусологический ответ (1С).
- В случае рецидива CMV-болезни после успешного лечения и периода, свободного от обострений, назначается такая же терапия, как и при первом эпизоде CMV-болезни (1В). Выполняется оценка иммуносупрессивного статуса, и если необходимо, проводится изменение иммуносупрессии (1В).
- Резистентность к ганцикловиру можно предположить при отсутствии ответа на лечение полной дозой ганцикловира в течение 2 недель. В

этой ситуации предлагается снизить иммуносупрессию. Если это не приводит к эффекту, то можно повысить дозу ганцикловира до 10 мг/кг каждые 12 час. и назначить дополнительно в/в иммуноглобулин или CMV-специфический иммуноглобулин (Без степени).

#### **4.2. Инфекция, вызванная EBV, и посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания**

Вирус Эпштейна–Барр (EBV) называют также вирусом герпеса человека 4-го типа. Этот вирус может поражать эпителий верхних дыхательных путей и ЖКТ, а также В-лимфоциты. Первичная EBV-инфекция у серонегативных реципиентов может протекать бессимптомно или проявляться синдромом, напоминающим типичный инфекционный мононуклеоз. В редких случаях наблюдается фульминантное течение с органной диссеминацией и летальным исходом. Первичная EBV-инфекция развивается в течение 1-го года примерно у 6% реципиентов, поскольку большинство взрослых больных оказываются ранее инфицированными. Воздействие иммуносупрессивных препаратов на популяцию цитотоксических Т-лимфоцитов приводит к неконтролируемой пролиферации EBV-инфицированных лимфоцитов, что клинически проявляется развитием посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛЗ). Это группа EBV-ассоциированных клинических синдромов, тяжесть которых может варьировать от поликлональной лимфопролиферации, разрешающейся без лечения, до злокачественных новообразований с клональными хромосомными аномалиями.

В наибольшей степени повышают риск ПТЛЗ антитимоцитарные иммуноглобулины, использующиеся в качестве индукции или для лечения криза отторжения. В то же время показано, что ингибиторы пролиферативного сигнала, напротив, оказывают подавляющее действие на рост трансформированных EBV В-лимфоцитов, блокируя их клеточный цикл в ранней фазе.

Среди ПТЛЗ чаще всего встречаются злокачественные лимфомы (около 80% всех ПТЛЗ), несколько реже — плазмоклеточная гиперплазия и полиморфная лимфопролиферация. По иммуногистохимическим признакам ПТЛЗ подразделяются на В-клеточные, Т-клеточные и более редкие НК-клеточные. Более 80% В-клеточных и 30% Т-клеточных лимфопролифераций EBV-позитивны. ПТЛЗ развиваются примерно у 1% взрослых реципиентов. У детей риск развития лимфотропных вирус-ассоциированных нарушений значительно выше, особенно при первичной EBV-инфекции. Максимальный

риск развития ПТЛЗ имеют пациенты с быстро нарастающей в посттрансплантационном периоде вирусной EBV-нагрузкой.

В крупном исследовании было показано, что ПТЛЗ оказывают достоверно негативное влияние на результаты ТП: 5-летняя и 10-летняя выживаемость реципиентов с ПТЛЗ составила 73,6% и 36,9% соответственно, а соответствующие показатели у пациентов без ПТЛЗ – 87,8% и 75,9 (P<0,0001). Выживаемость трансплантатов при ПТЛЗ за 5 лет была 62,6% и за 10 лет - всего 27,3% по сравнению с 72,4% and 53,9% у реципиентов без данной патологии (P<0,0001) [16].

### **Диагностика посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний**

Развитие ПТЛЗ нередко сопровождается нарушениями функции трансплантата различного генеза. Отмена или снижение иммуносупрессии, которые используются в схеме лечения ПТЛЗ, нередко (хотя и не всегда) приводят к отторжению трансплантата. Нефротоксическое действие химиопрепаратов также может приводить к ухудшению почечной функции. Наконец, опухолевые массы, локализующиеся возле трансплантата, могут приводить к сдавлению сосудов и мочеточника, вызывая нарушения кровотока или оттока мочи. Возможна также инфильтрация паренхимы трансплантата печени или почки опухолевыми клетками. Именно поэтому ПТЛЗ обязательно должны учитываться при проведении дифференциальной диагностики дисфункции трансплантата.

В случае обнаружения в биоптате пересаженной почки выраженной лимфоцитарной инфильтрации, особенно мономорфной, необходимо проведение иммуногистохимического типирования с целью исключения лимфомы. Выявление антител к вирусу не может считаться надежным маркером активной EBV-инфекции. Наибольшей ценностью для диагностики обладает обнаружение ДНК вируса с помощью ПЦР в плазме и оценка вирусной нагрузки. Все образования, подозрительные на ПТЛЗ, должны подвергаться биопсии и изучаться морфологом, имеющим опыт диагностики лимфом [11].

Реципиентам с высоким риском развития первичной EBV-инфекции (донор серопозитивен/реципиент серонегативен) рекомендуется проводить мониторинг вирусной нагрузки после трансплантации.

## Лечение посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний

При ранней диагностике (в стадии поликлональной пролиферации) в лечении ПТЛЗ может быть эффективным снижение интенсивности иммуносупрессивной терапии и применение ганцикловира, валганцикловира или валацикловира (**Таблица 4.2.1**). Реципиентам с моноклональной злокачественной лимфомой иммуносупрессия должна быть существенно редуцирована или полностью отменена. Некоторым пациентам требуется агрессивная химиотерапия (циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон — протокол СНОР), позволяющая добиться длительной ремиссии заболевания. Однако в целом результаты стандартной терапии лимфом у больных после трансплантации неутешительны, летальность составляет более 80%. Основной причиной смерти больных являются тяжелые инфекционные осложнения, в т.ч. сепсис. В настоящее время предлагаются новые стратегии лечения, например, использование небольших доз химиопрепаратов в сочетании с моноклональными антителами анти-CD20 (ритуксимаб). У реципиентов солидных органов, не ответивших на снижение иммуносупрессии, хорошие результаты получены при последовательном применении ритуксимаба и протокола СНОР (4 введения ритуксимаба, затем после перерыва — 3 цикла СНОР). В ряде исследований показана эффективность комбинации ритуксимаба и сиролимуса.

**Таблица 4.2.1.** Тактика лечения EBV-инфекции и EBV-ассоциированных посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний

Характер заболевания	Лечение
Первичная EBV-инфекция	Снижение иммуносупрессии и противовирусная терапия валацикловром, ганцикловиром или валганцикловиром до существенного снижения вирусной нагрузки или исчезновения ДНК вируса из крови
Поликлональная лимфопролиферация	Снижение иммуносупрессии, возможна противовирусная терапия
Злокачественная лимфома	Существенная редукция или полная отмена иммуносупрессии, ритуксимаб ± ингибитор пролиферативного сигнала (сиролимус, эверолимус), в наиболее тяжелых случаях — ритуксимаб, затем протокол СНОР. По показаниям у отдельных пациентов — хирургическое лечение. Адоптивная клеточная иммунотерапия (введение EBV-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов)

Профилактика ПТЛЗ включает оптимизацию иммуносупрессивной терапии (использование по возможности неагрессивных протоколов иммуносупрессии) и профилактическое противовирусное лечение при возрастании вирусной нагрузки. Профилактический прием валганцикловира

после трансплантации может способствовать снижению риска развития не только CMV-инфекции, но и ПТЛЗ.

### **Рекомендации по диагностике и лечению EBV-инфекции после ТП**

- Предлагается мониторинг ДНК EBV в крови у реципиентов РТ высокого риска (донор EBV-серопозитивен/реципиент EBV-серонегативен) (2C):
  - ✓ в первую неделю после трансплантации (2D)
  - ✓ затем по крайней мере 1 раз в мес. до 3-6 мес. после ТП (2D)
  - ✓ затем 1 раз в 3 мес. до окончания первого года после ТП (2D)
  - ✓ дополнительно после лечения острого отторжения (2D)
- Предлагается снижение иммуносупрессивной терапии у EBV-серонегативных реципиентов с повышением вирусной EBV-нагрузки (2D)
- У пациентов с EBV-заболеваниями, включая ПТЛЗ, рекомендуется снижение или отмена иммуносупрессии (1C)
- Лечение реципиентов РТ с EBV-ассоциированными злокачественными лимфомами проводится совместно гематологами и трансплантологами (Без степени)

### **4.3. ВКВ-нефропатия почечного трансплантата**

ВКВ является этиологическим фактором полиомавирусной нефропатии трансплантата с прогрессирующим снижением его функции при отсутствии системных проявлений [2]. Полиомавирусы достаточно широко распространены в природе: доля серопозитивных лиц в общей популяции достигает 60-100%. Первичное инфицирование происходит обычно в детском возрасте воздушно-капельным и оральным путем. Однако, подтверждена также возможность переноса вируса с клетками и тканями, особенно при трансплантации почки [20]. ВКВ способен длительно персистировать в В-лимфоцитах и тубулярном почечном эпителии нормальной почечной ткани человека. Примерно у 5% здоровых лиц периодически отмечается реактивация полиомавируса с появлением вирурии. При нарушениях иммунитета



происходит реактивация вируса с развитием ВКВ-нефропатии у реципиентов РТ. После удаления почечного трансплантата с ВКВ-нефропатией происходит быстрое снижение содержания ДНК вируса в крови.

В развитии поражения трансплантата играют роль нарушения как гуморального, так и клеточного звена иммунитета. Важнейшим патогенетическим механизмом является нарушение образования ВКВ-специфических IgG. Серонегативные реципиенты имеют повышенный риск развития репликации ВКВ и ВКВ-нефропатии. В то же время больные с высоким уровнем ВКВ-специфических антител не полностью защищены от развития ВКВ-нефропатии, что подтверждает значение клеточного иммунитета. Факторами риска ВКВ-инфекции и заболевания являются серопозитивность донора, объем иммуносупрессии, использование комбинации такролимуса и микофенолата мофетила, отторжение аллотрансплантата. Полиомавирус обладает тропизмом к почечному тубулярному эпителию, но пока не совсем ясно, почему ВКВ-нефропатия развивается почти исключительно у реципиентов ренального трансплантата.

Характерным для ВКВ-инфекции симптомом считается обнаружение в осадке мочи «desou»-клеток, которые представляют собой большие атипичные клетки с крупными ядрами, содержащими характерные базофильные включения. «Desou»-клетки легко обнаружить при фазово-контрастной микроскопии. Для диагностики ВКВ-нефропатии применяется определение ДНК вируса в моче и в крови [26]. Отсутствие вирурии позволяет исключить ВКВ-нефропатию у 65-85% реципиентов РТ. У больных с вирурией и высокой вирусной нагрузкой плазмы крови (более 10000 копий/мл) диагностируется «предполагаемая» ВКВ-нефропатия. Скрининг на репликацию ВКВ проводится 1 раз в месяц в течение первых 3-6 мес., затем каждые 3 месяца до окончания первого года после ТП [23], а нефробиопсия выполняется обычно при дисфункции трансплантата.

Нефробиопсия является «золотым стандартом» диагностики ВКВ-нефропатии. Наиболее характерными гистологическими находками при поражении трансплантата ВКВ являются фокальная инфильтрация интерстиция мононуклеарами, плазматическими клетками, тубулярный некроз и внутриядерные включения. Подтверждением именно полиомавирусной этиологии выявленных в трансплантате изменений является иммуногистохимическое исследование с применением анти-SV-40 антител.

Лечение ВКВ-нефропатии заключается в снижении иммуносупрессии и тщательном мониторинге реципиента с целью выявления возможного отторжения [6]. Рекомендуется снижать дозу или отменять ММФ, снижать дозу такролимуса и ЦсА для поддержания минимального терапевтического уровня препарата. Необоснованное применение пульс-терапии кортикостероидами ухудшает прогноз для функции трансплантата. Предпринимаются попытки лечить ВКВ-нефропатию трансплантата лефлюномидом, внутривенным иммуноглобулином, а также противовирусными препаратами (видарабином, цидофовиром, топотеканом и

др.). Однако следует констатировать, что эффективная противовирусная терапия при ВКВ-инфекции пока не разработана.

#### **Рекомендации по диагностике и лечению ВКВ-нефропатии после ТП**

- Предлагается проведение скрининга на ВКВ у всех реципиентов РТ (2С):
  - ✓ ежемесячно в течение первых 3-6 мес. после операции (2D);
  - ✓ затем каждые 3 мес. до окончания первого года после ТП (2D);
  - ✓ при необъяснимом повышении сывороточного креатинина (2D);
  - ✓ после лечения острого отторжения (2D).
- ✓ Предлагается редукция иммуносупрессии при персистирующей вирусной ВКВ-нагрузке плазмы более 10000 копий/мл (2D).

#### **4.4. Вирус простого герпеса 1 и 2 типа**

Большинство исследователей подразделяет вирус простого герпеса (HSV) на 2 типа: HSV-1 чаще вызывает орофациальный герпес, а HSV-2 – генитальный герпес. Однако, это деление достаточно условно. Первичная HSV-инфекция редко встречается у реципиентов почечного трансплантата. Наиболее часто отмечается реактивация вируса, не сопровождающаяся развитием клинической симптоматики примерно в 40% случаев (вирус можно обнаружить в смывах из зева и иногда в моче). Клинически выраженная HSV-инфекция обычно развивается в первый месяц после ТП и проявляется появлением характерных везикулезных высыпаний на губах и слизистой полости рта. Иногда встречаются аногенитальные поражения, вирусный конъюнктивит, кератит и язвы роговицы. Диссеминация инфекции с вовлечением внутренних органов является редкостью. Фульминантный HSV-гепатит с развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания и печеночной недостаточностью труден для диагностики и имеет обычно неблагоприятный прогноз. В тяжелых случаях могут возникать язвенные поражения пищевода, прямой кишки и даже тонкой кишки, проявляющиеся диареей и кровотечением, а также менингоэнцефалит и пневмония, нередко приводящие к фатальному исходу [36].

Активностью против вирусов простого герпеса обладают ацикловир и ганцикловир. Оба эти препарата используются для лечения и профилактики инфекции HSV. Альтернативными препаратами являются валацикловир и фамцикловир. При поражении кожи и слизистых ацикловир назначается

внутривенно или перорально. Для лечения HSV энцефалита назначаются высокие дозы путем медленной инфузии.

- Рекомендуется пациентам после ТП с кожными поражениями, вызванными HSV1 или HSV2, проводить лечение соответствующими противовирусными препаратами (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) до исчезновения всех кожных элементов (1D).
- Реципиентам РТ с системной инфекцией, вызванной HSV1 или HSV2, проводить лечение ацикловиром в/в (1B) и проводить редукцию иммуносупрессивной терапии (1D).
- ✓ Рекомендуется проводить лечение ацикловиром в/в до получения клинического ответа (1B), а затем переходить на пероральный приём противовирусных препаратов (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) с общей продолжительностью лечения не менее 14-21 дня (2D)
- Предлагается реципиентам с частыми рецидивами HSV1- или HSV2-инфекции проводить противовирусную профилактику (2D)

#### **4.5. Вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса**

Вирус герпеса человека 3 типа способен вызывать два различных заболевания – ветряную оспу и опоясывающий лишай, поэтому в англоязычной литературе он обозначается как вирус varicella-zoster (VZV). Ветряная оспа крайне редко встречается у больных после трансплантации органов, однако herpes zoster ежегодно развивается примерно у 3% реципиентов ренального трансплантата. Иногда наблюдается субклиническая VZV-виремия. Рост титра антител к VZV без признаков заболевания отмечается в 2 раза чаще, чем появление явных поражений кожи и слизистых. Ветряная оспа у пациентов с иммуносупрессией имеет тенденцию к тяжелому течению. Высыпания могут быть сливными, геморрагическими или гангренозными. У больных с пересаженной почкой при опоясывающем герпесе элементы сыпи бывают более распространенными и дольше сохраняются, чем у здоровых лиц. Диссеминация вируса может вызывать появление генерализованных пузырьковых высыпаний. К редким появлениям VZV-инфекции относятся менингоэнцефалит и так называемый «двигательный зостер», характеризующийся поражением соответствующих

участков нервных корешков и развитием мышечной слабости и параличей. При диссеминированной VZV-инфекции с развитием гепатита, пневмонии и ДВС-синдрома летальность превышает 30%.

При любой форме заболевания, вызванного вирусом опоясывающего герпеса, у больных с ренальным трансплантатом необходима системная химиотерапия, поскольку весьма высок риск генерализации инфекции. Для лечения опоясывающего герпеса или первичной ветряной оспы применяются ацикловир, фамцикловир и валацикловир. Для лечения первичной инфекции и диссеминированного зостера должен назначаться ацикловир внутривенно (10-15 мг/кг каждые 8 часов в виде медленной инфузии). Для лечения умеренно выраженного дерматомного зостера может использоваться оральный ацикловир, валацикловир, фамцикловир или ганцикловир. При контакте с больным ветряной оспой или опоясывающим герпесом реципиенты ренального трансплантата, восприимчивые к вирусу, должны получить VZV иммуноглобулин не позднее чем через 96 часов после контакта.

- Рекомендуется реципиентам РТ с первичной VZV-инфекцией (ветряной оспой) проводить лечение в/в или пероральным ацикловиром (1C) и временно снижать объём иммуносупрессии (2D):
- ✓ Рекомендуется проводить лечение до тех пор, пока все элементы сыпи не подсохнут (1D)
- Рекомендуется реципиентов РТ с неосложненным herpes zoster лечить (1B) пероральным ацикловиром или валацикловиром (1B), по крайней мере, до подсыхания всех элементов сыпи (1D)
- Рекомендуется реципиентов с диссеминированным или инвазивным herpes zoster лечить (1B) в/в ацикловиром и временным снижением иммуносупрессии (1C), по крайней мере, до подсыхания всех элементов сыпи (1D)
- Рекомендуется проводить профилактику первичной VZV – инфекции у восприимчивых пациентов после контакта с больными активной VZV –инфекцией (1D):
- ✓ Ввести VZV-специфический иммуноглобулин (или в/в иммуноглобулин) в течение 96 часов после контакта (1D)
- ✓ Если иммуноглобулин не доступен или после контакта прошло

более 96 часов, в течение первых 7-10 дней после контакта необходимо начать 7-10-дневный курс перорального ацикловира (1D)

#### **4.6. Вирусные гепатиты после трансплантации почки**

Хронические заболевания печени являются четвертой по частоте наиболее важной причиной смерти после ТП, а наиболее часто прогрессирующие заболевания печени у реципиентов РТ вызывают HBV и HCV.

##### **4.6.1. Лечение и профилактика вирусного гепатита В**

Несмотря на успехи вакцинации против HBV, ее распространенность у больных хроническими заболеваниями почек, особенно, находящихся на диализе, остается высокой. Все больные, ожидающие трансплантацию почки, и получающие гемодиализ, должны быть скринированы для выявления у них HBV. Необходимо исследовать не только HBsAg, но также анти-HBc и анти-HBs (с количественным определением их содержания).

Всех больным, которым проводится лечение программным гемодиализом, у которых отсутствуют анти-HBs и HBsAg в крови, необходимо вакцинировать по стандартной (0, 1 и 6 мес) или ускоренной (0, 7, 21 день) схемам с последующим введением бустерной дозы вакцины через 12 мес после начала вакцинации. Эффективность вакцинации стандартными дозами рекомбинантной вакцины в диализной популяции больных составляет 60%. При отсутствии анти-HBs курс вакцинации может быть повторен двойными (40 мкг) дозами вакцины.

При выявлении HBsAg следует исследовать другие сывороточные маркеры инфекции HBV, такие как HBeAg, анти-HBe, ДНК HBV. Всем больным, у которых выявлен HBsAg до решения вопроса о возможности трансплантации почки необходимо провести обследование для уточнения степени тяжести поражения печени, а также исключить сопутствующую инфекцию HDV. Помимо вирусологических показателей это обследование должно включать определение выраженности фиброза печени комбинацией неинвазивных исследований (фиброэластометрия и серологические методы диагностики фиброза) или путем проведения биопсии печени. При выявлении значительного фиброза печени или цирроза следует рассмотреть вопрос об одновременной трансплантации почки и печени. Больным с низкими стадиями фиброза трансплантация почки может быть проведена при условии назначения адекватной противовирусной терапии.

Инфекция HBV после трансплантации почки клинически может характеризоваться только незначительным увеличением активности АЛТ и АСТ, но прогрессирует быстрее, чем у иммунокомпетентных больных. К факторам риска прогрессирования гепатита В относятся употребление алкоголя, длительное течение инфекции, высокая вирусемия, сочетанная инфекция вирусами гепатита С и D, ВИЧ. Показано, что наличие HBsAg у

реципиентов РТ является независимым и значимым фактором риска смерти и потери трансплантата [13]

Геном HBV содержит глюкокортикоид-отвечающий элемент, который провоцирует усиление репликации HBV на фоне применения глюкокортикоидов. Другие иммуносупрессивные препараты также приводят к интенсификации репликации HBV.

Более того, на фоне иммуносупрессивной терапии может наблюдаться реактивация перенесенной ранее инфекции HBV, поэтому необходимо тщательное наблюдение за больными, перенесшими трансплантацию почки, у которых на момент операции отсутствовал HBsAg, но выявлялись анти-HBc. Таким больным необходимо исследовать ДНК HBV не реже 1 раза в 3 мес или при повышении активности АЛТ и АСТ. При выявлении даже низкого уровня виремии (при наличии или отсутствии HBsAg) показано противовирусное лечение.

Для лечения хронического гепатита В у больных, находящихся на программном гемодиализе или перенесшим трансплантацию почки, следует использовать аналоги нуклеозидов (нуклеотидов) [29]. Ламивудин (100 мг в сутки) или телбивудин (600 мг в сутки) можно применять, если не планируется длительная терапия. Предпочтительным является назначение энтекавира (0,5 мг в сутки) или тенофовира (или их комбинации). Использование адефовира в целом не рекомендуется из-за нефротоксичности. Использование препаратов интерферона противопоказано из-за миелосупрессивного действия, а также риска отторжения и потери почки.

- У HBV-инфицированных реципиентов РТ могут быть использованы любые доступные в настоящее время иммуносупрессивные препараты как для индукции, так и для поддерживающей иммуносупрессии (2D)
- У HBV-инфицированных реципиентов РТ следует избегать лечения интерфероном (2C)
- Предлагается всем HBsAg-положительным реципиентам назначать тенофовир, энтекавир или ламивудин (2B):
- ✓ Лечение тенофовиром или энтекавиром предпочтительнее терапии ламивудином, так как при этом снижается риск развития лекарственной резистентности, однако при недоступности других препаратов может быть использован и ламивудин (Без степени)

- ✓ Во время противовирусного лечения следует каждые 3 мес. определять ДНК HBV и активность АЛТ для контроля эффективности терапии и выявления лекарственной устойчивости (Без степени)
- Для реципиентов РТ с резистентностью к ламивудину предлагается лечение адефовиром или тенофовиром (2D)
- У HBsAg-положительных реципиентов РТ с циррозом печени каждые 12 мес. необходимо проводить обследование с целью исключения гепатоцеллюлярной карциномы – УЗИ печени и определение альфа-фетопротейна (Без степени)
- HBsAg-негативным реципиентам РТ, имеющим титр анти-HBs антител ниже 10 mIU/ml предлагается проводить бустерную вакцинацию для повышения титра антител  $\geq 100$  mIU/ml (2D)

#### 4.6.2. Лечение и профилактика вирусного гепатита С

Распространенность инфекции HCV в популяции больных, получающих лечение гемодиализом, и перенесших трансплантацию почки по данным различных центров составляет от 10 до 50%. В отсутствие ПВТ выживаемость диализных пациентов, инфицированных HCV, ниже, чем реципиентов почки. Отрицательное влияние инфекции HCV на выживаемость после трансплантации почки связано как с собственно нарушением функции печени, так и с развитием таких внепеченочных осложнений как хронический гломерулонефрит, посттрансплантационный СД, хроническая нефропатия трансплантата и сепсис [33]. Заражение HCV при трансплантации солидных органов убедительно доказано. Риск смерти у реципиентов почки, получивших орган от инфицированных HCV лиц выше, чем в популяции. В ряде исследований продемонстрировано, что у больных с инфекцией HCV и хроническим заболеванием почек трансплантация почки ассоциируется с лучшей выживаемостью, чем диализ. В последних клинических руководствах не рекомендуется трансплантировать почку от инфицированных HCV доноров серопозитивным по анти-HCV реципиентам без вiremии.

Все больные, ожидающие трансплантацию почки, и получающие лечение гемодиализом, должны быть обследованы для выявления у них инфицирования HCV. При выявлении инфекции HCV (РНК HCV и анти-HCV в крови) до решения вопроса о возможности трансплантации почки необходимо провести обследование для уточнения степени фиброза печени комбинацией неинвазивных исследований (фиброэластометрия и

серологические методы диагностики фиброза) или путем проведения биопсии печени. Решение о проведении биопсии печени принимается индивидуально, основываясь на клиническом состоянии пациента и необходимости биопсии для определения лечебной тактики, и оценки тяжести повреждения печени. При выявлении значительного фиброза печени или цирроза следует рассмотреть вопрос об одновременной трансплантации почки и печени.

Риск прогрессирования гепатита С с развитием декомпенсированных форм заболевания печени у больных, получающих иммуносупрессивную терапию, значительно повышен. Поскольку единственным эффективным способом излечения от гепатита С является ПВТ, основанная на препаратах интерферона, а их использование после трансплантации почки сопряжено с высоким риском отторжения трансплантата, ПВТ гепатита С следует проводить до трансплантации почки [24]. Больные с ХПН и легким нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации > 60 мл/мин) могут получать лечение противовирусными препаратами, такое же, как и больные без заболеваний почек. Больные ХГС и тяжелым заболеванием почек, которым не проводится лечение гемодиализом, могут получать лечение пониженными дозами обоих пегилированных интерферонов в сочетании с рибавирином в дозах 200–800 мг/сутки при тщательном мониторинге побочных эффектов.

Лечение больных ХГС, получающих лечение гемодиализом, может проводиться как стандартным интерфероном (в дозах по 3 млн МЕ 3 раза в неделю внутримышечно или подкожно, так и сниженными дозами пегилированных интерферонов в режиме монотерапии. Важно, что при достаточной дозе препарата (9 млн МЕ в неделю — по 3 млн 3 раза в неделю) и продолжительности лечения (не менее 12 мес.) у диализных больных достигнутый устойчивый вирусологический ответ сохраняется и после ТП, несмотря на иммуносупрессивную терапию [22]. Поскольку рибавирин не выводится из крови при диализе, при использовании его даже в малых дозах он накапливается и приводит к тяжелому гемолизу. Использование рибавирина при лечении больных с терминальной ХПН, проходящих лечение программным диализом, не рекомендуется.

После проведения трансплантации почки лечение гепатита С препаратами интерферона и рибавирина показано только больным, у которых развивается фиброзирующий холестатический гепатит, из-за высокого риска отторжения и потери трансплантата.

- HCV-инфицированным реципиентам РТ предлагается проводить противовирусную терапию только в тех случаях, когда польза такого лечения перевешивает риск отторжения трансплантата, вызванного интерферонотерапией (например, у пациентов с фиброзирующим холестатическим гепатитом, жизнеугрожающим васкулитом) (2D)



- HCV-инфицированным реципиентам РТ предлагается проводить монотерапию стандартным интерфероном в тех случаях, когда польза перевешивает риск (2D)
- Все общепринятые в настоящее время режимы индукционной и поддерживающей иммуносупрессивной терапии могут использоваться у HCV-инфицированных реципиентов РТ (2D)
- У HCV-инфицированных реципиентов РТ определение активности АЛТ должно проводиться 1р. в мес. в течение первых шести мес. после операции, а затем каждые 3-6 мес. Ежегодно должны выполняться визуализационные исследования (УЗИ, при необходимости – МРТ) с целью выявления цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы (Без степени)
- У HCV-инфицированных реципиентов РТ по крайней мере 1 раз в 3-6 мес. должна определяться протеинурия (Без степени):
- ✓ У реципиентов с впервые выявленной протеинурией (отношение белок/креатинин мочи > более 1 или суточная протеинурия более 1 г при двух и более определениях) необходимо выполнить биопсию трансплантата с иммунофлюоресцентной и электронной микроскопией полученного материала (Без степени)
- Реципиентов РТ с HCV-ассоциированной гломерулопатией предлагается не лечить интерфероном (2D)

## **5. ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ (ИМП) ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ**

Инфекции мочевыводящих путей системы (ИМП) – наиболее частые инфекционные осложнения у больных после ТП (26% – 61%) [37]. Бессимптомная бактериурия выявляется у 4 - 60% больных с пересаженной почкой и требует назначения антибактериальных препаратов, учитывая иммуносупрессивное состояние данных пациентов. Примерно у 15% реципиентов РТ с ИМП выявляется бактериемия. Пиелонефрит почечного трансплантата, в отличие от инфекции нижних мочевых путей, сопровождается симптомами системного воспаления, может вызывать дисфункцию трансплантата и в некоторых случаях даже приводит к смерти

пациента из-за развития уросепсиса. Мочевые инфекции, развившиеся в ранние сроки после пересадки почки, имеют склонность к частому рецидивированию и, следовательно, требуют продолжительного лечения. ИМП в отдаленные сроки после операции имеют более благоприятный характер и легче поддаются лечению короткими курсами антибактериальной терапии.

Предрасполагающими факторами ИМП являются претрансплантационная инфекция мочевых путей, «урологические» заболевания собственных почек, длительная катетеризация мочевого пузыря, использование мочеточниковых стентов, нейрогенный мочевой пузырь, рефлюкс в области неоуретероцистоанастомоза, урологические осложнения ТП, посттрансплантационный сахарный диабет. Помимо направленной антимикробной терапии, для эффективного лечения ИМП необходимы коррекция урологических осложнений с восстановлением нормальной уродинамики, удаление мочеточниковых стентов, на которых образовались биопленки, дренирование жидкостных коллекторов и иссечение нежизнеспособных тканей.

Реципиенты, у которых уже подтвержден или подозревается пиелонефрит РТ, должны быть немедленно госпитализированы, им должна проводиться терапия внутривенными антибиотиками, по крайней мере, в начале курса антибактериальной терапии. Рекомендуемая продолжительность лечения составляет не менее 2 недель, но при абсцедировании, склонности к развитию рецидивов необходимы более длительные курсы лечения – до 6 недель и даже более. При продолжительном применении антибиотиков возрастает риск грибковых инфекций, поэтому следует назначать и противогрибковые препараты. Эффективность терапии контролируется бактериологическим исследованием мочи.

Для профилактики ИМП у реципиентов РТ рекомендуется ежедневный прием триметоприма-сульфаметоксазола (бисептола) не менее 6 мес. после трансплантации, у больных с аллергией на этот препарат могут быть использованы фторхинолоны или нитрофурантоин [15, 27]. В целом предпочтительнее прием триметоприма-сульфаметоксазола, так как этот препарат обладает и противомикробным эффектом в отношении пневмоцист.

- Предлагается всем реципиентам РТ проводить профилактику ИМП с помощью ежедневного приема триметоприма-сульфаметоксазола перорально, по крайней мере, в течение первых 6 мес. после ТП (2В).
- Реципиентов с пиелонефритом РТ предлагается

госпитализировать и проводить лечение антибиотиками в/в (2С).

- Если ИМП у реципиентов РТ развились на фоне урологических осложнений (обструкции мочевыводящих путей) антибактериальную терапию следует начинать после восстановления уродинамики (Без степени).

## **6. ПНЕВМОЦИСТНАЯ ПНЕВМОНИЯ, ТУБЕРКУЛЕЗ И МИКОЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ**

### **6.1. Пневмоцистная пневмония после трансплантации почки**

*Pneumocystis jiroveci* – оппортунистический возбудитель, вызывающий пневмонию у больных с ВИЧ-инфекцией и у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов. Микроорганизм встречается повсеместно, обнаруживается как у людей, так и у животных. Сероконверсия, характеризующая первичное инфицирование *P. carinii*, более чем в 90% случаев происходит в детском возрасте, однако источник инфекции остается неясным. Пневмоцисты, относящиеся к атипичным микрогрибам, способны специфически повреждать клетки альвеолярного эпителия I типа и пролиферировать, вызывая развитие острого пневмонита. Глубокие нарушения клеточного иммунитета и изменения легочного сурфактанта дают пневмоцистам возможность расти в легочной ткани.

Пневмоцистная пневмония развивается примерно у 5% реципиентов почечного трансплантата, не получающих специфическую профилактику [17]. Летальность от пневмоцистной пневмонии, несмотря на лечение, очень высока и достигает 50%. В большинстве случаев пневмоцистоз развивается через 3–6 месяцев после трансплантации. После первого года посттрансплантационного периода пневмоцистная пневмония встречается редко [17]. Факторами риска пневмоцистоза являются отторжение, лечение отторжения поликлональными или моноклональными антилимфоцитарными антителами, цитомегаловирусная инфекция (предшествующая или сопутствующая), наличие иммуномодулирующих инфекций – туберкулеза и гепатита С, высокая распространенность пневмоцистоза в данном стационаре [31].

Наиболее часто при пневмоцистной пневмонии встречаются следующие клинические признаки: лихорадка, непродуктивный кашель, артериально-альвеолярная диссоциация. В диагностике пневмоцистоза большую роль играет бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем, биопсия легочной ткани, а также КТ грудной клетки, особенно КТ высокого разрешения [18]. При КТ примерно в половине случаев обнаруживается симптом «матового стекла», реже – затемнение легочной ткани. Бронхоальвеолярный лаваж с

трансбронхиальной биопсией и окрашиванием материала является высоко чувствительным методом диагностики легочного заболевания.

Препаратом первой линии в лечении пневмоцистоза является триметоприм-сульфаметоксазол в дозе 15 мг/кг (по триметоприму) в течение 21 дня. Лечение тяжелого заболевания должно включать дополнительное назначение стероидов. Продолжительность специфической терапии обычно не менее 2–3 недель. К специфическим препаратам второй линии относятся пентамидин в дозе 3–4 мг/кг/сут внутривенно и дапсон/триметоприм (100 мг/сут дапсона и 15 мг/кг/сут триметоприма) [5].

С учетом плохого прогноза пневмоцистной пневмонии всем реципиентам рекомендуется проводить медикаментозную профилактику пневмоцистоза [23]. Препаратом выбора для профилактики считается триметоприм–сульфаметоксазол (ТМП–СМК) в дозе 80/400 мг/сут или 160/800 мг через день, длительность профилактического курса – не менее 3-6 месяцев после трансплантации. Больным, получившим антикризовую терапию, также должна быть назначена профилактика пневмоцистной пневмонии не менее 6 недель. В случае непереносимости триметоприма-сульфаметоксазола с целью профилактики может быть применен пентамидин в виде аэрозоля в дозе 300 мг один или два раза в месяц, дапсон ежедневно или атовакон ежедневно.

- Рекомендуется всем реципиентам РТ проводить профилактику пневмоцистной пневмонии с помощью ежедневного приёма триметоприма –сульфаметоксазола в течение 3-6 мес. после ТП (1B).
- Предлагается всем реципиентам РТ проводить профилактику пневмоцистной пневмонии триметопримом-сульфаметоксазолом по крайней мере в течение 6 недель во время и после лечения острого отторжения трансплантата (2C).
- Рекомендуется всем реципиентам РТ с пневмоцистной пневмонией, диагностированной с помощью исследования бронхоальвеолярного лаважа и/или биопсии легкого, проводить лечение высокими дозами триметоприма –сульфаметоксазола в/в, кортикостероидами и редукцией иммуносупрессии (1C).
- Рекомендуется проводить лечение кортикостероидами реципиентам РТ с умеренной и тяжелой пневмоцистной пневмонией ( $\text{PaO}_2 < 70$  мм рт. Ст. или альвеолярный градиент  $> 35$  мм рт. ст.) (1C).

## 6.2. Диагностика, лечение и профилактика туберкулёза у реципиентов ренального трансплантата

Туберкулез у больных с терминальной ХПН, получающих лечение гемодиализом, и особенно у реципиентов РТ, у которых проводится постоянная медикаментозная иммуносупрессия, является серьезным, часто угрожающим жизни заболеванием [12]. Частота туберкулеза у лиц, получающих лечение программным ГД или находящихся на перитонеальном диализе, существенно выше, чем в общей популяции, и составляет от 1 до 6%. Заболеваемость туберкулезом у больных на диализе и реципиентов почечного трансплантата, имеющих латентное туберкулезное инфицирование, соответственно в 10 и 50 раз превышает таковую в основной популяции [35]. Летальность у реципиентов с активным туберкулезом очень высока и составляет до 20-30%, при этом лечение острого отторжения, применение антилимфоцитарных антител в качестве антикризовой терапии и диссеминированный туберкулез являются значимыми прогностическими факторами летальности.

Иммунные нарушения, свойственные терминальной ХПН и полностью не корригируемые заместительной почечной терапией, а также лекарственная иммуносупрессия после трансплантации способствуют первичному инфицированию микобактериями, но чаще вызывают реактивацию старых очагов с диссеминацией туберкулезного процесса. Поэтому большое значение имеет выявление пациентов с латентным туберкулезом и проведение им противотуберкулезной химиотерапии до развития активного туберкулезного процесса. Риск активной микобактериальной (МБТ) инфекции у больных после трансплантации повышается при наличии таких заболеваний, как сахарный диабет, хронические заболевания печени и сопутствующие инфекционные осложнения, в том числе CMV-инфекция, пневмоцистоз, глубокие микозы.

Источники инфицирования туберкулезом больных после ТП разнообразны. Возбудитель может передаваться от органного донора, но это достаточно редкий путь передачи, частота такого инфицирования составляет менее 5%. Воздушно-капельный путь заражения от больных активным туберкулезом также встречается достаточно редко, но сопровождается тяжелым течением у больных с иммуносупрессией. Возможны внутрибольничные вспышки туберкулеза, связанные со сложностью диагностики активной МБТ-инфекции на фоне иммуносупрессивной терапии и несвоевременной изоляции источника инфекции. Но наиболее часто имеет место эндогенная реактивация или экзогенная суперинфекция на фоне снижения иммунитета макроорганизма. У иммунокомпрометированных больных нередко развивается микобактериоз, вызванный атипичными микобактериями, которые в условиях иммунодефицита становятся патогенными для человека. Диагностика микобактериоза является сложной

задачей, так как требует применения специальных лабораторных методов, которые не всегда доступны в обычной клинической практике.

**Диагностика туберкулеза.** У значительной части больных активный туберкулез возникает в первый год после трансплантации, но имеются случаи развития заболевания и через много лет после операции. Таким образом, риск заболеть туберкулезом в позднем посттрансплантационном периоде не уменьшается, несмотря на снижение интенсивности иммуносупрессии. У реципиентов ренального трансплантата чаще развивается туберкулез органов дыхания, но отмечается и внелегочная локализация процесса. Отмечена высокая частота развития генерализованного туберкулеза (до 40% всех заболевших). Туберкулез у пациентов с иммуносупрессией обладает необычайным полиморфизмом симптомов, создавая большие диагностические трудности для клинициста. У больных после трансплантации следует помнить о возможности изолированного туберкулезного поражения собственных нефункционирующих почек и почечного трансплантата. Длительная лихорадка, устойчивая к антибактериальной терапии, общая слабость, утомляемость, снижение массы и ночной пот отмечаются практически у всех реципиентов при большинстве форм туберкулеза.

Лучевые методы играют главную роль в диагностике туберкулеза органов дыхания, однако рентгенодиагностика активной МБТ-инфекции у реципиентов РТ имеет свои особенности. Нередко при стандартной рентгенографии не удается визуализировать изменения в легочной ткани. Постановке правильного диагноза в этих случаях помогает РКТ грудной клетки, позволяющая без увеличения лучевой нагрузки установить локализацию, протяженность, осложнения туберкулезного процесса. Высокой диагностической ценностью у иммуносупрессивных больных с легочными инфекциями обладает РКТ высокого разрешения.

Лабораторные методы необходимы для идентификации возбудителя, определения его лекарственной устойчивости. Применяется микроскопия окрашенного на кислотоустойчивые бактерии мазка (метод с высокой специфичностью, но низкой чувствительностью), люминесцентная микроскопия, обладающая более высокой чувствительностью. Ценным методом является посев на специальные плотные и жидкие питательные среды, позволяющий выделить МБТ, получить культуру и изучить лекарственную устойчивость, однако исследование требует значительного времени. Быстрым, высокочувствительным и специфичным методом является определение ДНК МБТ в мокроте, лаважной жидкости, плевральном выпоте, биоптате, моче (при уротуберкулезе). ПЦР в режиме реального времени позволяет быстро выявить лекарственную устойчивость возбудителя. Для дифференциальной диагностики туберкулезных и нетуберкулезных плевральных выпотов используется определение уровня  $\gamma$ -интерферона и аденозиндезаминазы в плевральном выпоте. Серологические методы (определение антигенов и антител к МБТ в крови) имеют вспомогательное значение. Для определения локализации туберкулезного поражения и

получения материала для лабораторных исследований в последнее время шире используются бронхоскопия с лаважем и трансбронхиальной биопсией и видеоторакоскопия с биопсией. Необходимо подчеркнуть, что у реципиентов ренального трансплантата бывает трудно получить микробиологическое подтверждение туберкулеза, поэтому начало лечения не следует откладывать до обнаружения микобактерий.

**Лечение туберкулеза после ТП.** Специфическое лечение должно быть начато как можно раньше, даже при предполагаемом туберкулезе. Такой подход существенно улучшает исход для реципиентов РТ с активным туберкулезом. Выделяются два этапа лечения туберкулеза: начальный, максимально интенсивный, и последующий – этап долечивания. Важнейшим правилом лечения туберкулеза является одновременное назначение комплекса противотуберкулезных препаратов. Комбинированная химиотерапия необходима для эффективного воздействия на бактериальную популяцию, состоящую из микобактерий, проявляющих чувствительность к отдельным препаратам, и устойчивых мутантов.

Протокол лечения активного туберкулеза у больных на диализе и после трансплантации почки должен приближаться к таковому в общей популяции [10]. В настоящее время в большинстве стран мира применяют режимы терапии туберкулеза, рекомендуемые ВОЗ. Согласно этим рекомендациям, больным общей популяции с впервые выявленным туберкулезом, сопровождающимся бактериовыделением, на первом этапе назначают четыре противотуберкулезных препарата – изониазид, рифампицин, пипразинамид и этамбутол (или стрептомицин). Пациенты, принимающие изониазид, в обязательном порядке должны получать витамин В6 с целью профилактики нейротоксических эффектов препарата.

Больным с рецидивами туберкулеза или при неэффективности ранее проводившегося лечения следует назначать все пять указанных препаратов или же заменять один из них протионамидом. Продолжительность первого этапа лечения определяется, прежде всего, длительностью бактериовыделения, но должна быть не менее 2–3 месяцев. Общая продолжительность лечения туберкулеза после ТП, по-видимому, должна быть больше, чем в общей популяции, хотя общего мнения по этому вопросу пока нет.

Применение рифампицина у реципиентов РТ сопряжено с серьезной проблемой – резким снижением концентрации ингибиторов кальцинейрина и ингибиторов пролиферативного сигнала (сиролимуса, эверолимуса) в крови, требующим более частого контроля концентрации иммуносупрессантов в крови и многократного повышения их дозы [7]. Альтернативным подходом может быть назначение рифабутина, который практически не оказывает влияния на метаболизм иммуносупрессивных препаратов. Ряд центров имеет успешный опыт лечения туберкулеза у реципиентов ренального трансплантата без применения рифампицина. Данный протокол включает изониазид, офлоксацин (вместо рифампицина), пипразинамид и этамбутол. Все четыре препарата используются 3 месяца, затем в течение еще 6 мес. продолжается

прием изониазида, офлоксацина и этамбутола, и еще 9 мес. – изониазида и этамбутола. Общая продолжительность терапии по этой схеме составляет не менее 18 мес. [32].

**Профилактика туберкулеза после ТП.** Для профилактики активного туберкулеза большое значение имеет скрининг диализных больных, внесенных в «лист ожидания», и реципиентов РТ на наличие латентной туберкулезной инфекции. К сожалению, методов скрининга немного, и отношение к ним со стороны специалистов неоднозначно. Туберкулинопозитивность (при использовании внутрикожного туберкулинового теста) является одним из факторов риска активного туберкулеза, хотя проба Манту не позволяет отличить инфицированность МБТ от состояния после вакцинации БЦЖ. Многие эксперты предлагают проводить профилактическое лечение туберкулеза всем туберкулинопозитивным реципиентам почечного трансплантата, независимо от того, вводилась ли им когда-либо противотуберкулезная вакцина. С другой стороны, многие пациенты на гемодиализе имеют ложноотрицательные результаты туберкулинового теста из-за высокой распространенности в данной популяции анергии (неспособностью развития реакции гиперчувствительности замедленного типа). Предпринимаются попытки выявления латентной МБТ-инфекции у диализных больных с помощью теста освобождения гамма-интерферона.

Применение изониазида после ТП у реципиентов группы высокого риска (имеющих латентную туберкулезную инфекцию) эффективно предотвращает развитие активного туберкулеза [28]. Поэтому туберкулинопозитивные больные, или пациенты, имеющие туберкулезный анамнез и/или туберкулезные контакты, рентгенологические признаки перенесенного туберкулеза, а также получившие орган от инфицированного туберкулезом донора, должны получать посттрансплантационную профилактику изониазидом в течение 9 месяцев, в некоторых случаях продолжительность профилактики может быть сокращена до 6 месяцев [10].

- Предлагается реципиентам РТ проводить лечение активного туберкулеза по протоколам, сходным с используемыми при туберкулезе в общей популяции (2D).
- Рекомендуются тщательный мониторинг концентрации в крови ингибиторов кальцинейрина и ингибиторов mTOR у пациентов, получающих рифампицин (1C):
- ✓ Возможна замена рифампицина на рифабутин для минимизации взаимодействия с ингибиторами кальцинейрина и ингибиторами mTOR (Без степени)



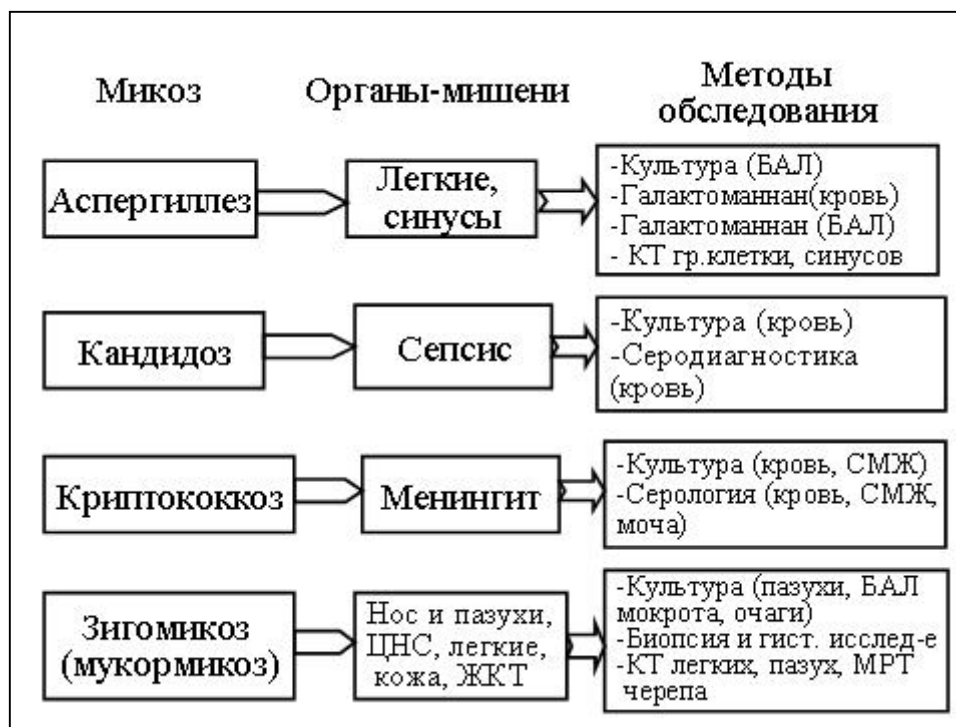
- ✓ У части пациентов (с выраженной нестабильностью концентрации в крови ингибиторов кальцинейрина и/или ингибиторов mTOR) возможно использование схем лечения без рифампицина с включением фторхинолонов (Без степени)
- Рекомендуется реципиентам РТ с латентным туберкулезом (высоким риском развития туберкулеза в посттрансплантационном периоде) проведение профилактики изониазидом в течение 6-9 мес. (1С)

### 6.3. Микозы у пациентов с трансплантированной почкой

Системные микозы являются одними из самых серьезных, хотя и не самых частых, инфекционных осложнений после трансплантации органов, особенно печени, поджелудочной железы, легких. Частота грибковых инфекций у больных после трансплантации различных органов варьирует, летальность от микозов остается высокой. Грибковые инфекции можно условно разделить на две группы. Это, во-первых, эндемичные системные микозы, встречающиеся в определенных регионах мира (гистоплазмоз, бластомикоз, кокцидиомикоз, паракокцидиомикоз), и, во-вторых, оппортунистические грибковые инфекции, возбудители которых редко вызывают инвазивное заболевание у лиц с нормальным иммунитетом (аспергиллез, кандидоз, криптококкоз, мукороз и др.). Наиболее часто возбудителями системных микозов у больных после трансплантации являются *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* и *Cryptococcus neoformans* [9].

Многие возбудители оппортунистических грибковых инфекций — широко распространенные почвенные грибы, споры которых постоянно присутствуют в воздухе. Для инфекций, вызываемых этими грибами, типичен респираторный путь заражения. Довольно часто у кандидатов на трансплантацию и реципиентов наблюдается колонизация грибами кожи и слизистых оболочек. Нередко встречается ятрогенный путь инфицирования — внесение спор возбудителя через кровь при загрязнении систем переливания, внутривенных катетеров, медицинского инструментария, внутрибольничное загрязнение операционных ран, перевязочного материала. Инфицирование грибами может происходить от трупного донора с нераспознанной грибковой инфекцией. Дифференциальная диагностика микозов с другими инфекциями и неинфекционными процессами бывает сложной. Нередко клиническим проявлением системного микоза в начале заболевания является «лихорадка неясного генеза», не отвечающая на антибактериальную терапию. В дальнейшем могут появляться разнообразные симптомы поражения легочной системы, носа и придаточных пазух носа, кожи, ЦНС и других органов и

систем. Большую роль в подтверждении диагноза грибковой инфекции играют лабораторные и инструментальные методы обследования (Рис. 6.3.1).



**Рис. 6.3.1.** Тактика обследования пациентов при подозрении на системный микоз

Профилактика микозов после трансплантации почки противогрибковыми препаратами системного действия обычно не проводится, за исключением отдельных пациентов, имеющих серьезные факторы риска, например, тяжелый системный микоз в анамнезе. Для предупреждения кандидоза полости рта и кандидозного эзофагита используется клотримазол или нистатин (неабсорбирующиеся из ЖКТ препараты) в течение 1–3 мес после трансплантации.

Успех лечения после идентификации возбудителя зависит от трех основных факторов: раннего начала терапии, ее агрессивности и снижения иммуносупрессии [38]. В ряде случаев хирургическое удаление пораженных тканей в сочетании с противогрибковой терапией способствует излечению пациента. Уменьшение интенсивности иммуносупрессивной терапии необходимо практически всегда.

Требуется достаточная продолжительность лечения. Большинство современных схем лечения инвазивных микозов включают два этапа фармакотерапии. Первый этап — индукция/консолидация ремиссии, продолжающийся 6–10 нед и более, наиболее эффективный при данном микозе препарат или сочетание препаратов вводится в высоких дозах, часто внутривенно. Второй этап — поддерживающее лечение — предполагает длительное, в течение нескольких месяцев, применение противогрибковых средств, обычно внутрь и в несколько меньших дозах, чем на первом этапе.

В настоящее время существует уже пять поколений препаратов для лечения системных микозов (Табл. 6.3.1). Первым системным антимикотиком был амфотерицин В дезоксихолат, который и в настоящее время остается, несмотря на выраженные токсические эффекты, одним из основных препаратов для лечения системных микозов из-за очень широкого спектра проивогрибковой активности. Производные имидазола являются препаратами второго поколения, к ним относятся миконазол для парентерального применения и кетоконазол для приема внутрь. Антимикотики третьего поколения (флуконазол и итраконазол), представляющие собой триазолы, обладают достаточно высокой эффективностью при хорошей переносимости терапии. Четвертое поколение составляют новые триазолы (вориконазол и позаконазол) и липидные формы амфотерицина В, созданные для уменьшения побочных эффектов амфотерицина В. К пятому поколению относятся препараты новых классов и механизмов действия, в том числе эхинокандины (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин).

**Таблица 6.3.1.** Группы противогрибковых препаратов

Группы		Препараты
Азолы (ингибиторы ланостерол 14- $\alpha$ -деметилазы)	Имидазолы	Кетоконазол, изоконазол, миконазол
	Триазолы	Флуконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол
Связывающие эргостерол	Полиеновые антибиотики	Амфотерицин В
Ингибиторы $\beta$ -глюкан-синтазы	Эхинокандины	Анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин

Эффективность различных препаратов в отношении отдельных возбудителей системных микозов значительно различается (Табл. 6.3.2). Только амфотерицин В действует почти на все возбудители микозов.

**Таблица 6.3.2.** Спектр активности антимикотиков в отношении основных возбудителей системных микозов

Возбудители	Амфотерицин В	Флуконазол	Итраконазол	Вориконазол	Каспофунгин
<i>Candida</i>	Да	Вариабельно	Вариабельно	Да	Да
<i>Aspergillus</i>	Да	Нет	Да	Да	Да
<i>Fusarium</i>	Да	Нет	Нет	Да	Нет
<i>Mucor</i>	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>Cryptococcus</i>	Да	Да	Да	Да	Нет

С учетом результатов крупных исследований, препаратами выбора являются: при аспергиллезе — вориконазол, при кандидемии — каспофунгин (или другие эхинокандины) или флуконазол, при криптококковом менингите — амфотерицин В или липидный амфотерицин В с последующим переходом на флуконазол, при мукомикозе — липидный амфотерицин В, позаконазол (Табл. 6.3.3)[5].

**Таблица 6.3.3.** Схемы терапии различных микозов

Микоз	Препараты 1-й линии	Альтернативные препараты
Аспергиллез	Вориконазол 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, затем 4 мг/кг 2 раза в сутки	Липосомальный амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицин В, каспофунгин, позаконазол, итраконазол, амфотерицин В
Кандидемия	Каспофунгин и флуконазол	Вориконазол, амфотерицин В
Криптококковый менингит	Амфотерицин В 1 мг/кг в сутки 2 нед или липидный амфотерицин В 4 мг/кг в сутки 2 нед, затем флуконазол 0,4 г/сут не менее 10 нед	Амфотерицин В 1 мг/кг в сутки в течение 6–10 нед, флуконазол 0,4–0,8 г/сут не менее 10 нед, липидный амфотерицин В, вориконазол, позаконазол
Зигомикоз (мукомикоз)	Липидный амфотерицин В 3–5 мг/кг в сутки, позаконазол 800 мг в сутки	Амфотерицин В 1–1,5 мг/кг в сутки

Выраженная нефротоксичность и реакции на введение амфотерицина В деоксихолата ограничивают использование этого препарата у больных после трансплантации органов, особенно при дисфункции почечного трансплантата. В значительной мере этих недостатков лишены липидные формы амфотерицина В, однако необходимо применять их более высокие дозы по сравнению с амфотерицина В деоксихолатом.

Необходимо помнить, что все препараты группы азолов значительно повышают концентрацию в крови ингибиторов кальцинейрина, поэтому необходимо более частое ее определение и коррекция дозы иммуносупрессивных препаратов. По степени влияния на концентрацию ингибиторов кальцинейрина и mTOR ингибиторов противогрибковые препараты азольного ряда распределяются следующим образом: кетоконазол > итраконазол = вориконазол > позаконазол > флуконазол. По возможности желательно использовать антимикотики, оказывающие минимальное воздействие на концентрацию ингибиторов кальцинейрина в крови, — липосомальный амфотерицин В и эхинокандины. По жизненным показаниям и на этапе поддерживающего лечения (вторичной профилактики) могут применяться и азолы при условии тщательного мониторинга концентрации циклоспорина или такролимуса в крови. Максимальные сроки вторичной профилактики после перенесенных угрожающих жизни системных микозов у больных, получающих иммуносупрессивную терапию, не определены. Некоторым пациентам показано длительное, даже пожизненное, применение антимикотиков.

- Предлагается реципиентам РТ проводить профилактику кандидоза полости рта и пищевода оральным клотримазолом или нистатином в течение 1-3 мес. после ТП и в течение 1 мес. после лечения антилимфоцитарными антителами (2С)
- Лечение инвазивных микозов у реципиентов РТ следует проводить системными антимикотиками с учетом выделенного возбудителя (2С)
- По возможности у реципиентов РТ необходимо применять антимикотики с минимальной нефротоксичностью и не оказывающие значимого влияния на метаболизм ингибиторов кальцинейрина (эхинокандины, липидные формы амфотерицина В), а при необходимости лечения азолами - тщательно контролировать концентрацию циклоспорина и такролимуса в крови (Без степени)
- При тяжелых микозах у реципиентов РТ следует проводить редукцию иммуносупрессии под контролем функции трансплантата (Без степени)

## 7. ВАКЦИНАЦИЯ КАНДИДАТОВ НА ТРАНСПЛАНТАЦИЮ И ПАЦИЕНТОВ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ

Ряд серьезных инфекционных осложнений у реципиентов солидных органов можно предотвратить вакцинацией [8, 30]. Еще до трансплантации у кандидатов на операцию должен быть выяснен анамнез предшествующих вакцинаций, и при необходимости выполнена дополнительная вакцинация или ревакцинация (Табл. 7.1). Обычно вакцинальный иммунитет при введении вакцины до трансплантации сохраняется в посттрансплантационном периоде, однако титр противомикробных антител может снижаться из-за иммуносупрессивной терапии.

*Важное правило: необходимо избегать вакцинации живыми вакцинами пациентов после трансплантации, уже получающих иммуносупрессивную терапию, таким больным можно вводить только «убитые» вакцины [23].*

Большое значение имеет вакцинация против HBV, которая в идеале должна быть проведена до трансплантации любого органа. Через 6–12 нед после завершения вакцинации и затем ежегодно необходимо определять титр анти-HBs антител. Если этот титр падает ниже 10 МЕ/л, следует провести ревакцинацию.

Если не имеется противопоказаний, VZV-серонегативные кандидаты на трансплантацию должны получить 2 дозы живой вакцины против ветряной оспы, а серопозитивные кандидаты 60 лет и старше — одну дозу вакцины против опоясывающего герпеса для снижения риска развития герпеса *Zoster*. Другие живые ослабленные вакцины, такие, как вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи, а также вакцина против ветряной оспы должны применяться не позднее чем за 4–6 нед до трансплантации с целью минимизации возможности вакцинальных инфекций в послеоперационном периоде.

В отличие от живых вакцин, инактивированные вакцины безопасны при назначении реципиентам органов. К этой группе вакцин относятся вакцины против гепатита А и против HBV, внутримышечная вакцина против гриппа А и В, 23-валентная неконъюгированная и 7-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина, вакцина против *Haemophilus influenzae* В, инактивированная полиомиелитная, против дифтерии, коклюша и столбняка, а также полисахаридные или конъюгированные менингококковые вакцины. Тем не менее, эти вакцины лучше применять не ранее чем через 6 мес после трансплантации, за исключением вакцины против гриппа, которую в

условиях приближающей эпидемии можно ввести уже через 1 мес. после операции. Данная тактика обусловлена высокой заболеваемостью и летальностью реципиентов, ассоциированной с вирусами гриппа, а также риском отторжения трансплантата на фоне активной инфекции.

В некоторых случаях с учетом специфических рисков, связанных с профессиональной деятельностью, необходимостью путешествий или проживанием в эндемичных по определенным инфекциям регионах, может быть показана дополнительная вакцинация: против бешенства, клещевого менингоэнцефалита, японского энцефалита В (инактивированной вакциной), против менингита, пневмококковой инфекции, брюшного тифа. Введение менингококковой вакцины рекомендуется также пациентам после спленэктомии, больным с врожденным дефицитом компонентов комплемента или получающим комплемент-подавляющую терапию, а также пациентам, проживающим в общежитии. Вакцинацию против вышеуказанных инфекций необходимо согласовывать со специалистом по инфекционным заболеваниям.

**Таблица 7.1.** Рекомендации по вакцинации детей и взрослых кандидатов на трансплантацию и реципиентов почечного трансплантата

Вакцина	Тип вакцины	Возраст реципиентов	Возможность вакцинации после трансплантации	Частота применения
<i>Haemophilus influenzae b</i>	Инактивированная	Детский	Да	3 дозы
Гепатит В	Инактивированная	Дети, взрослые	Да	3 дозы
Гепатит А	Инактивированная	Дети, взрослые	Да	2 дозы
Человеческий папилломавирус	Инактивированная	Дети, взрослые	Да	3 дозы (возраст 11–26 лет)
Грипп, инъекционная	Инактивированная	Дети, взрослые	Да	Ежегодно
Корь, паротит, краснуха	Ослабленная живая	Детский	Нет	2 дозы (до ТП)
Менингококковая (конъюгированная или полисахаридная вакцина)	Инактивированная	Дети, взрослые	Да	1 доза; показана при высоком риске
Полиомиелит, инактивированная вакцина	Инактивированная	Детский	Да	4 дозы

<i>S. pneumoniae</i> (конъюгированная или полисахаридная вакцина)	Инактивированная	Дети, взрослые	Да	Взрослые и дети старше 5 лет должны получить 23-валентную пневмококковую полисахаридную вакцину (Pneumovax). Дети младше 2 лет должны получить 3 дозы конъюгированной пневмококковой вакцины (Pneumnar). Введение вакцины Pneumovax должно регулярно повторяться (каждые 3–5 лет) после трансплантации
Столбняк, дифтерия, коклюш	Инактивированная	Дети, взрослые	Да	У детей 3 дозы коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины, затем 1 доза дифтерийно-столбнячной — каждые 10 лет
Ветряная оспа	Ослабленная живая	Дети, взрослые	Нет	Дети и непривитые взрослые должны получить 2 дозы вакцины (до ТП)
Герпес <i>Zoster</i>	Ослабленная живая	Взрослые	Нет	Взрослые старше 60 лет должны получить одну дозу вакцины (до ТП)

- Рекомендуется всем реципиентам РТ проводить вакцинацию одобренными инактивированными вакцинами в соответствии с календарём прививок в общей популяции, за исключением вакцинации против гепатита В (1D):
- ✓ Вакцинация против гепатита В в идеале должна быть выполнена до ТП, и через 6-12 недель после завершения вакцинации следует определить титры анти-НВs антител (2D):
  - В дальнейшем необходимо ежегодное определение титров анти-НВs антител (2D)
  - Предлагается проводить ревакцинацию против гепатита В,



если титр анти-НВs антител упадёт ниже 10 mIU/ml (2D)

- Реципиентам РТ предлагается не вводить живые вакцины (2D)
- В первые 6 мес. после ТП предлагается избегать вакцинаций, за исключением вакцинации против гриппа (2С)
- ✓ Предлагается проводить вакцинацию реципиентам РТ, получающим в качестве поддерживающей иммуносупрессии минимальные дозы иммуносупрессивных препаратов (2С)
- ✓ Рекомендуется всем реципиентам, у которых ТП была выполнена более 1 мес. назад, проводить вакцинацию против гриппа до начала сезонной эпидемии этого заболевания независимо от объёма иммуносупрессивной терапии (1С)
- ✓ Предлагается всем реципиентам РТ, восприимчивым в силу возраста, контактов, профессии или необходимости путешествий в эндемичные зоны или в силу других эпидемиологических факторов риска, проводить вакцинацию против следующих специфических заболеваний:
  - бешенства (2D)
  - клещевого менингоэнцефалита (2D)
  - японского энцефалита В (2D)
  - менингоэнцефалита (2D)
  - пневмококковой инфекции (2D)
  - брюшного тифа (инактивированной вакциной) (2D)
- ✓ Необходимо направлять реципиентов РТ к специалистам по инфекционным заболеваниям для получения рекомендаций и обеспечения соответствующими вакцинами в конкретных случаях необходимости

вакцинации против редких или специфических заболеваний (Без степени)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью методами перитонеального диализа и трансплантации почки в Российской Федерации в 1998-2011 г. (отчёт по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть вторая) // Нефрология и диализ. – 2014. - №2. - С. 192-227.
2. Данович Г.М. Трансплантация почки / Пер. с англ. под ред. Я.Г. Мойсюка. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 848 с.
3. Прокопенко Е.И., Щербакова Е.О., Ватазин А.В. и др. Результаты профилактики цитомегаловирусной инфекции валганцикловиром у пациентов с трансплантированной почкой // Клиническая нефрология. 2013. - №5. С. 37-41.
4. Томилина Н.А., Прокопенко Е.И., Мойсюк Я.Г., Ким И.Г. Инфекционные осложнения после трансплантации почки / Инфекции в трансплантологии // Под ред. С.В. Готье. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2010. – С.53-146.
5. Трансплантология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей / Под ред. С.В. Готье, Я.Г. Мойсюка. – М.: Е-ното, 2014. – 432 с.
6. Brennan D.C., Agha I., Bohl D.L. et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. Am J Transplant 2005; 5: 582–594.

7. Chenhsu R.Y., Loong C.C., Chou M.H. et al. Renal allograft dysfunction associated with rifampin-tacrolimus interaction // *Ann Pharmacother.* 2000. Vol.1. P. 27-31.
8. Cohn J., Blumberg E.A. Immunization for renal transplant candidates and recipients // *Nature Clin Practice Nephrology.* 2009. Vol. 5. P. 46-53.
9. Colomba C., Antinori S. Fungal infections in transplantation patients // *Recenti Prog Med.* 2003. Vol. 94(11). P. 516–528.
10. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. European best practice guidelines for renal transplantation. IV.7.2. Late infections. Tuberculosis // *Nephrol Dial Transplant.* 2002. Vol. 17 (Suppl 4). P. 39–43.
11. Epstein-Barr virus and lymphoproliferative disorders after transplantation // *Am J Transplant.* 2004. Vol. 4(Suppl 10). P. 59-65.
12. Ergun I., Ekmekci Y., Sengul S. et al. Mycobacterium tuberculosis infection in renal transplant recipients // *Transplant Proc.* 2006. Vol. 38. P. 1344–1345.
13. Fabrizi F., Martin P., Dixit V. et al. HBsAg seropositive status and survival after renal transplantation: Meta-analysis of observational studies // *Am J Transplant.* 2005. Vol. 5. P. 2913–2921.
14. Fishman J.A. Infections in organ-transplant recipients // *N Engl J Med.* 2007. Vol. 357. P. 2601-2614.
15. Fox B.C., Sollinger H.W., Belzer F.O. et al. A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: Clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis // *Am J Med.* 1990. Vol. 89. P. 255–274.
16. Franco A., Jiménez L., Sillero C. et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders in renal transplantation: two decades of experience // *Nefrologia.* 2010. Vol.30(6). P. 669-675.

17. Gordon S.M., LaRosa S.P., Kalmadi S. et al. Should prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in solid organ transplant recipients ever be discontinued? // *Clin Infect Dis* 1999. Vol. 28. P. 240–246.
18. Gupta S., Dash S.C., Sharma S. et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: role of high resolution computed tomography // *J Assoc Physicians India*. 2002. Vol. 50(5). P. 726–728.
19. Hirsch H.H., Lautenschlager I., Pinsky B.A. et al. An international multicenter performance analysis of cytomegalovirus load tests // *Clin Infect Dis*. 2013. Vol. 56. P. 367.
20. Hirsch H.H., Rinaldo C.H., Drachenberg C.D. et al. Emergence of rearrangements in the BKV non-coding control region in renal transplant patients // *Am J Transplant*. 2006. Vol. 6 [S2]. P. 91.
21. Humar A., Limaye A.P., Blumberg E.A. et al. Extended valganciclovir prophylaxis in D+/R- kidney transplant recipients is associated with long-term reduction in cytomegalovirus disease: two-year results of the IMPACT study // *Transplantation*. 2010. Vol. 90. P. 1427.
22. Kamar N., Toupance O., Buchler M. et al. Evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after alpha-interferon therapy in dialysis patients is sustained after renal transplantation. // *J Am Soc Nephrol*. 2003. Vol. 14. P. 2092–2098.
23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients // *Am J Transplant* 2009. Vol. 9(Suppl 3). S1–S157.
24. KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Evaluation and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease: Management of HCV-infected patients before and after kidney transplantation // *Kidney Int*. 2008. Vol. 73. S53-68.
25. Kotton C.N., Kumar D., Caliendo A.M. et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation // *Transplantation*. 2013. Vol. 96. P. 333-360.

26. Mannon R.B., Hoffman S.C., Kampen R.L. Molecular evaluation of BK polyomavirus nephropathy // *Am J Transplant*. 2005. Vol. 5. P. 2883-2893.
27. Munoz P. Management of urinary tract infections and lymphocele in renal transplant recipients // *Clin Infect Dis*. 2001. Vol. 33(Suppl 1). S53–57.
28. Naqvi R., Akhtar S., Noor H. et al. Efficacy of isoniazid prophylaxis in renal allograft recipients // *Transplant Proc*. 2006. Vol. 38. P. 2057–2058.
29. Park S.K., Yang W.S., Lee Y.S. et al. Outcome of renal transplantation in hepatitis B surface antigen-positive patients after introduction of lamivudine // *Nephrol Dial Transplant*. 2001. Vol. 11. P. 2222-2228.
30. Prelog M., Pohl M., Ermisch B. et al. Demand for evaluation of vaccination antibody titers in children considered for renal transplantation // *Pediatr Transplant*. 2007. Vol. 11. P. 73-76.
31. Radisic M., Lattes R., Chapman J.F. et al. Risk factors for *Pneumocystis carinii* pneumonia in kidney transplant recipients: a case-control study // *Transpl Infect Dis*. 2003. Vol. 5(2). P. 84–93.
32. Ram R., Swarnalatha G., Prasad N., Dakshinamurthy K.V. Tuberculosis in renal transplant recipients // *Transplant Infect Dis*. 2007. Vol. 9. P. 97-101.
33. Rao K.V., Ma J. Chronic viral hepatitis enhances the risk of infection but not acute rejection in renal transplant recipients // *Transplantation*. 1996. Vol. 11. P. 1765-1769.
34. Rollag H., Sagedal S., Kristiansen K.I. et al. Cytomegalovirus DNA concentration in plasma predicts development of cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients // *Clin Microbiol Infect*. 2002. №8. P. 431-438.
35. Rose D.N. Benefits of screening for latent *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Arch Intern Med*. 2000. Vol. 160. P. 1513 – 1521.
36. Rostaing L., Wéclawiak H., Mengelle C., Kamar N. Viral infections after kidney transplantation // *Minerva Urol Nefrol*. 2011. Vol. 63(1). P. 59-71.
37. Schmaldienst S., Dittrich E., Horl W.H. Urinary tract infections after renal transplantation // *Curr Opin Urol*. 2002. Vol. 12. P. 125–130.

38. Tolkoﬀ-Rubin N.E., Rubin R.H. Recent advances in the diagnosis and management of infection in the organ transplant recipient // *Semin Nephrol.* 2000. Vol. 2. P. 148-163.