

УДК: 616.61-089.843-036.12:614.2

**ВЕДЕНИЕ РЕЦИПИЕНТОВ ДОНОРСКОЙ ПОЧКИ НА ЭТАПЕ РЕАБИЛИТАЦИИ
ВРАЧАМИ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

Исмаилов Сайдимурод Ибрагимович – Директор Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Хирургии имени академика В.Вахидова.

Бахритдинов Фазлитдин Шамситдинович – руководитель отделения хирургии сосудов и трансплантации почки, Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Хирургии имени академика В.Вахидова

Суюмов Азамат Сайфуллаевич – Старший научный сотрудник отделения хирургии сосудов и трансплантации почки, Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Хирургии имени академика В.Вахидова

Абдугафуров Зафарбек Улугбекович – хирург отделения хирургии сосудов и трансплантации почки, Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Хирургии имени академика В.Вахидова. E-mail: zafarbek1992@gmail.com

Аннотация. Пациенты после трансплантации почки имеют высокий индекс коморбидности из-за большого количества предшествующих заболеваний и применения иммуносупрессивных препаратов. Эти пациенты подвержены повышенному риску развития таких состояний, как гипертония, дислипидемия, посттрансплантационный диабет, сердечно-сосудистые нарушения и анемия. Кроме того, они особенно восприимчивы к инфекциям, таким как инфекции мочевыводящих путей и пиелонефрит, злокачественным новообразованиям, а также к желудочно-кишечным осложнениям, например диарее, которая может быть связана как с побочными эффектами лекарств, так и с инфекционными причинами. Наряду с этим важную роль играет тщательный контроль электролитного баланса и функции трансплантата. Перед назначением новых лекарственных средств необходимо с особой осторожностью оценивать возможные взаимодействия с иммуносупрессивными препаратами. Данный обзор призван помочь врачам первичного звена здравоохранения разобраться в этих сложных вопросах и выбрать оптимальные методы ведения этой быстро растущей и высоко уязвимой группы пациентов.

Ключевые слова: функция почек, гипертония, электролиты, иммуносупрессия, инфекции, вакцины, трансплантация почки, врач первичной медико-санитарной помощи.

Abstract. Kidney transplant recipients have a high comorbidity index due to numerous pre-existing conditions and the use of immunosuppressive medications. These patients are at increased risk for developing conditions such as hypertension, dyslipidemia, post-transplant diabetes, cardiovascular complications, and anemia. In addition, they are particularly susceptible to infections, such as urinary tract infections and pyelonephritis, malignancies, and gastrointestinal complications like diarrhea, which may be caused by either side effects of medications or infectious agents. Careful monitoring of electrolyte balance and graft function plays a critical role in the management of these patients. Before prescribing any new medications, it is essential to cautiously assess potential interactions with immunosuppressive drugs. This

review aims to support primary care physicians in navigating these complex issues and selecting optimal management strategies for this rapidly growing and highly vulnerable patient population.

Keywords: kidney function, hypertension, electrolytes, immunosuppression, infections, vaccines, kidney transplantation, primary care physician.

Annotatsiya. Buyrak ko'chirib o'tkazilgan bemorlar ko'plab avvalgi kasalliklar va immunosuppressiv dori vositalarining qo'llanilishi sababli yuqori komorbidlik indeksiga ega. Bu bemorlar gipertoniya, dislipidemiya, transplantatsiyadan keyingi diabet, yurak-qon tomir kasalliklari va anemiya kabi holatlar rivojlanish xavfiga ko'proq moyil bo'ladilar. Bundan tashqari, ular siydik yo'llari infeksiyalari va piyelonefrit kabi infeksiyalarga, yomon sifatli o'smalarga hamda dorilarni nojo'ya ta'sirlari yoki infeksiyon sabablar bilan bog'liq bo'lishi mumkin bo'lgan ichak buzilishlariga (masalan, diareya) nisbatan ayniqsa sezuvchan hisoblanadi. Shu bilan birga, elektrolit muvozanatini va ko'chirilgan buyrak faoliyatini sinchkovlik bilan nazorat qilish katta ahamiyatga ega. Yangi dori vositalari tayinlanishidan oldin ular bilan immunosuppressiv preparatlar o'rtasidagi o'zaro ta'sirlar ehtiyotkorlik bilan baholanishi lozim. Ushbu sharh birlamchi tibbiy yordam shifokorlariga bu murakkab masalalarni tushunishga va tez o'sib borayotgan, ayni paytda yuqori darajada zaif bo'lgan bemorlar guruhini optimal boshqarish usullarini tanlashga yordam berishga mo'ljallangan.

Kalit so'zlar: buyrak faoliyati, gipertoniya, elektrolitlar, immunosuppressiya, infeksiyalar, vaksinalar, buyrak transplantatsiyasi, birlamchi tibbiy yordam shifokori.

Введение. За последнее десятилетие наблюдается значительный рост количества трансплантаций почки, что привело к увеличению числа пациентов с комплексными проблемами здоровья. В 2022 году общее число трансплантаций почки в США впервые превысило 25 000 [13]. Трансплантация почки остается оптимальным методом лечения терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН), обеспечивая лучшую выживаемость и более высокое качество жизни по сравнению с диализом. Однако ведение пациентов после трансплантации почки требует особого подхода из-за высокого индекса коморбидности и необходимости постоянного применения иммуносупрессивной терапии [13]. Данный обзор направлен на предоставление врачам первичного звена здравоохранения Республики Узбекистан практических рекомендаций по амбулаторному наблюдению за пациентами с трансплантированной почкой.

Обзор иммуносупрессивной терапии.

Иммуносупрессивная терапия у пациентов после трансплантации почки, как правило, состоит из двух взаимосвязанных и перекрывающихся фаз: индукционной и поддерживающей.

Индукционная иммуносупрессия обычно начинается во время операции, еще до реперфузии трансплантата, с целью снижения риска острого отторжения. Дополнительные потенциальные преимущества включают уменьшение повреждения, вызванного ишемией и реперфузией, возможность отсроченного назначения или более медленного увеличения дозы ингибиторов кальциневрина (CNIs), а также отказ от кортикостероидов (CS) в центрах, где применяются такие протоколы. В зависимости от выбранного препарата, индивидуальных особенностей пациента и принятого протокола медицинского учреждения индукционная терапия может продолжаться в послеоперационный период и включать одну или несколько дополнительных доз [25]. По

последним данным национального регистра США, 91,3% пациентов получают индукционную терапию. Хотя эти препараты не назначаются после выписки, их влияние на иммунную систему может сохраняться более года, особенно в случае использования лимфоцит-удаляющих агентов, таких как кроличий антитимоцитарный глобулин и алемтузумаб [25].

Поддерживающая иммуносупрессия включает несколько классов лекарственных препаратов, которые применяются длительно для предотвращения отторжения трансплантата. Поддерживающая терапия после трансплантации почки включает несколько классов препаратов:

- Ингибиторы кальциневрина (CNIs) – циклоспорин и такролимус.
- Антиметаболиты или антипролиферативные препараты – азатиоприн и производные микофеноловой кислоты (MPA).
- Кортикостероиды (CS) – преднизолон и метилпреднизолон.
- Ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR) – эверолимус и сиролимус.
- Блокатор ко-стимуляции – белатацепт.

Большинство пациентов (93,1%) выписываются с режимом, включающим такролимус и производные микофеноловой кислоты, при этом у большинства (67,5%) терапия включает кортикостероид, а 25,6% пациентов проходят отмену стероидов в течение первой недели после трансплантации [5].

Альтернативные схемы могут включать:

1. Ингибитор кальциневрина и ингибитор mTOR с или без кортикостероида.
2. Ингибитор mTOR и антиметаболит с или без кортикостероида.
3. Белатацепт в сочетании с антиметаболитом и кортикостероидом, возможно с временным добавлением ингибитора кальциневрина.

Детальный анализ литературы, обосновывающей эти схемы, выходит за рамки данной статьи, однако ниже представлена информация о ключевых препаратах.

Такролимус.

Такролимус – мощный ингибитор T-лимфоцитов, подавляющий активность кальциневрина – фосфатазы, необходимой для ядерной транслокации транскрипционных факторов, таких как ядерный фактор активированных T-клеток, участвующих в их активации и пролиферации.

Препарат выпускается в двух формах, обычная форма с немедленным высвобождением (IR), которую принимают дважды в день и двойная форма с пролонгированным высвобождением (Astagraf XL и Envarsus XR), принимаемые один раз в день [4].

Биодоступность и выведение такролимуса зависят от двух механизмов: обратного выброса в кишечный просвет с помощью P-гликопротеина и интенсивного метаболизма ферментами цитохрома P450 3A4 и 3A5 в кишечнике и печени, с последующей билиарной экскрецией. Полиморфизм этих ферментов приводит к значительным индивидуальным различиям в метаболизме препарата [5]. Также отмечается циркадная изменчивость концентрации такролимуса, особенно у препаратов с немедленным высвобождением, где утренняя доза определяет общее воздействие на организм.

Такролимус – препарат с узким терапевтическим индексом, поэтому мониторинг его минимальных концентраций (C_0) имеет критическое значение для балансирования риска передозировки (инфекции, побочные эффекты, злокачественные новообразования) и недостаточной экспозиции (отторжение трансплантата).

Контроль уровня препарата в крови:

- IR – каждые 12 часов,
- Astagraf XL и Envarsus XR – каждые 24 часа.

Хотя детальный обзор целевых минимальных концентраций (C_0) выходит за рамки данной статьи, большинство медицинских центров, использующих индукционную терапию, устанавливают целевые уровни в диапазоне 4–12 нг/мл. При этом в начале терапии стремятся к верхнему пределу диапазона, постепенно снижая уровень препарата по мере уменьшения риска острого отторжения. Индивидуальные целевые значения могут корректироваться в зависимости от возникновения эпизодов отторжения, инфекций или злокачественных новообразований [6].

Помимо повышенного риска инфекций и злокачественных опухолей, характерного для всех иммуносупрессивных препаратов, такролимус часто вызывает побочные эффекты, затрагивающие различные органы и системы организма (Таблица 1). Подробный анализ побочных эффектов ингибиторов кальциневрина (CNIs) ранее был опубликован и представлен в Таблице 1 [12].

Эффекты	Такролимус	Циклоспорин	Производные микофеноловой кислоты	Азотиоприн	Ингибиторы mTOR
Неврологические нарушения (тремор, головная боль, парестезии)	***	*			
Артериальная гипертензия	**	***			
Ангионевротический отёк					*
Интерстициальный пневмонит					*
Дислипидемия или гипертриглицеридемия	*	**			**
Лейкопения			**	***	
Анемия			*	*	*
Тромбоцитопения			*	**	
Гиперурикемия	*	**			
Сахарный диабет после трансплантации	***	*			*
Желудочно-кишечные расстройства (диспепсия, тошнота, рвота, диарея)	*	*	***	**	*
Гиперкалиемия, метаболический ацидоз, гипوماгнемия	**	**			
Острая и	**	**			*

хроническая нефротоксичность					
Протеинурия					*
Алопеция (выпадение волос)	*				
Гирсутизм (избыточный рост волос по мужскому типу)		*			
Гиперплазия дёсен		*			
Афтозные язвы / мукозит			*		**
Периферические отёки					*
Задержка заживления ран					**
Тератогенное действие			***		***
Азооспермия и олигоспермия					***

Такролимус подвержен многочисленным фармакокинетическим взаимодействиям с пищей, травмами и лекарственными препаратами. Если эти взаимодействия не учитывать, возможны серьезные токсические эффекты вследствие передозировки либо, наоборот, снижение терапевтической эффективности, что может привести к отторжению трансплантата и его потере.

Производные микофеноловой кислоты.

Производные микофеноловой кислоты (МРА) подавляют пролиферацию Т- и В-лимфоцитов за счет ингибирования инозинмонофосфатдегидрогеназы – фермента, который выполняет ограничивающую скорость реакцию в пути *de novo* синтеза пуринов.

Доступны два производных МРА:

- Микофенолат мофетил (CellCept) – эстрифицированный пролекарственный препарат.

- Микофенолат натрия (Myfortic) – кишечнорастворимая форма.

Сообщаемый средний период полувыведения активного МРА варьируется от 6 до 17,9 часов. Оба препарата, как правило, принимают дважды в день. МРА-derivаты подвергаются глюкуронидации, после чего неактивный глюкуронидный метаболит выводится с желчью (через белок множественной лекарственной устойчивости MRP-2) и мочой. Однако часть метаболита из первого пути подвергается энтерогепатической рециркуляции после бактериальной деконъюгации в кишечнике [6].

Существуют коммерчески доступные анализы для мониторинга концентрации МРА, однако терапевтический мониторинг обычно не проводится, так как отсутствуют убедительные данные, подтверждающие его корреляцию с выживаемостью трансплантата или токсичностью [7].

Побочные эффекты: К основным нежелательным реакциям относятся желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диарея, диспепсия), миелосупрессия (нейтропения, анемия и тромбоцитопения), вероятно, связанная с тем, что клетки с быстрым обновлением частично зависят от пути *de novo* синтеза пуринов (Таблица 1).

Хотя желудочно-кишечные симптомы со временем обычно уменьшаются, можно предпринять следующие стратегии для улучшения переносимости препарата:

1. Переход на кишечнорастворимую форму (Myfortic).
2. Разделение суточной дозы на три приема вместо двух.
3. Снижение дозировки при выраженных побочных эффектах [6].

Лекарственные взаимодействия: МРА-дериваты имеют меньше лекарственных взаимодействий, чем другие иммунодепрессанты. Однако снижение уровней МРА может наблюдаться при приеме следующих препаратов, как смолы, связывающие холестерин (холестирамин, колестипол, колесевелам), циклоспорин, рифампицин [1].

Тератогенность и меры предосторожности: МРА-дериваты обладают выраженной тератогенностью, поэтому необходимо избегать незапланированной беременности без предварительного перевода пациентки на азатиоприн как минимум за 6 недель до зачатия.

Важно отметить, что МРА-дериваты снижают эффективность гормональных оральных контрацептивов, поэтому монотерапия такими контрацептивами считается недостаточной. Для надежной защиты необходимо использовать дополнительный метод контрацепции [24].

Глюкокортикостероиды (ГКС).

ГКС давно являются частью схемы поддерживающей иммуносупрессии и оказывают сложное, многогранное ингибирующее влияние на иммунную систему. Их действие связано с взаимодействием с глюкокортикоидными рецепторами, что приводит к ряду эффектов, включая ингибирование ядерной транслокации факторов транскрипции (например, ядерного фактора-кВ и активаторного белка-1) и подавление выработки провоспалительных цитокинов.

Использование ГКС связано с широким спектром побочных эффектов, особенно при высоких дозах и длительном применении. В трансплантационных центрах, где ГКС продолжают использовать в долгосрочной поддерживающей терапии, их дозировка обычно быстро снижается до 5 мг преднизолона или 4 мг метилпреднизолона в сутки. На этом уровне риск развития значительных побочных эффектов минимален [20].

Циклоспорин.

Хотя циклоспорин в значительной степени был вытеснен такролимусом, он все же используется как ингибитор кальциневрина (CNI) у пациентов, которые не переносят такролимус, учитывая различия в профиле побочных эффектов (Таблица 1). Метаболизм циклоспорина схож с такролимусом, и у них имеется значительное совпадение в лекарственных взаимодействиях, однако необходимость снижения дозировки для циклоспорина в дальнейшем, как правило, менее выражена по сравнению с такролимусом [7].

Азатиоприн.

Азатиоприн — один из первых препаратов, использованных при трансплантации почки. Он подавляет активность лимфоцитов, являясь пролекарством, которое в организме превращается в пуриновый аналог б-меркаптопурина и встраивается в ДНК клеток. Его метаболизм сложен и включает несколько ферментов, таких как ксантиноксидаза и тиопурина-S-метилтрансфераза, активность которых может зависеть от генетических полиморфизмов [6]. Азатиоприн является предпочтительным антиметаболитом для пациентов, которые беременны или у которых возможна беременность, а также для пациентов, не переносящих производные микофеноловой кислоты (МРА) (Таблица 1) [12].

При переводе пациентов на азатиоприн необходимо прекратить прием любых ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринол, фебуксостат) либо существенно снизить их дозировку, чтобы избежать тяжелой гематологической токсичности [8].

Ингибиторы mTOR.

Хотя изначально они рассматривались как альтернатива ингибиторам кальциневрина (CNI), ингибиторы mTOR в значительной степени утратили популярность среди пациентов с пересаженной почкой. Это связано с неудовлетворительными клиническими результатами и выраженными побочными эффектами, включая протеинурию (Таблица 1). Механизм их действия основан на ингибировании мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR), что препятствует переходу клеток из фазы G1 в фазу S и угнетает пролиферацию T-лимфоцитов.

В редких случаях они могут использоваться вместо ингибиторов кальциневрина (CNI) или антиметаболитов, однако они значительно ухудшают заживление ран. Поэтому при необходимости проведения хирургических вмешательств пациентам следует переводить на альтернативные иммуносупрессанты до полного заживления операционных ран.

Дислипидемия.

Посттрансплантационная дислипидемия широко распространена, и при рассмотрении посттрансплантационной терапии дислипидемии учитываются два основных результата: сохранение или улучшение функции трансплантата и снижение сердечно-сосудистого риска. Развитие посттрансплантационной дислипидемии обусловлено различными механизмами, часть которых зависит от иммуносупрессивной терапии [1]. Многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, направленное на изучение влияния флувастатина на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с трансплантацией почки, показало, что снижение уровня холестерина ЛПНП на 32% наблюдалось у пациентов, получавших статины [17]. Хотя снижение основного конечного риска при применении флувастатина не было статистически значимым, группа флувастатина имела меньше случаев сердечных смертей или нефатального инфаркта миокарда по сравнению с группой плацебо. Другие вторичные конечные точки, включая коронарные вмешательства, не показали значительных различий между группами [5]. В заключение, статины могут положительно влиять на некоторые сердечно-сосудистые исходы у реципиентов почечного трансплантата.

Флувастатин, правастатин, питавастатин и розувастатин метаболизируются разными изоферментами цитохрома, что снижает вероятность лекарственных взаимодействий. Хотя большинство статинов являются липофильными, гидрофильность правастатина и розувастатина обеспечивает их более высокий профиль безопасности.

Диабет и посттрансплантационный сахарный диабет (PTDM).

PTDM является распространенным осложнением после трансплантации солидных органов, с частотой встречаемости от 10 до 40% в различных исследованиях, особенно у реципиентов почечного трансплантата [3]. Помимо традиционных факторов риска, связанных с диабетом, таких как ожирение, этническая принадлежность, инфекции и гипомagneмия, к другим важным факторам риска, связанным с PTDM, относятся влияние иммуносупрессивных препаратов и инфекции, такие как гепатит C и цитомегаловирус (CMV) [4].

PTDM представляет собой значительный риск как для функции трансплантата, так и для выживаемости пациента, способствуя повышению уровня смертности и заболеваемости. Осложнения PTDM, включая отторжение почечного трансплантата,

сердечно-сосудистые заболевания и инфекции, являются основными факторами смертности среди реципиентов почечного трансплантата [4].

Для постановки диагноза PTDM у пациента должно быть выявлено как минимум одно из следующих критериев: уровень случайной плазменной глюкозы выше 200 мг/дл (11,1 ммоль/л) в сочетании с симптомами, связанными с сахарным диабетом (полиурия, полидипсия, потеря веса, усталость), уровень глюкозы в плазме натощак выше 126 мг/дл (7,0 ммоль/л), уровень глюкозы в плазме через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы выше 200 мг/дл или уровень HbA1c >6,5% [9].

Управление PTDM требует системного подхода, который включает как модификацию образа жизни, так и фармакологические вмешательства. Изменения образа жизни, такие как коррекция питания, контроль веса и физическая активность, рекомендуются в качестве первых шагов [9].

Новые препараты, такие как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы-4, были осторожно протестированы у реципиентов почечного трансплантата с PTDM, показывая потенциал для гликемического контроля [23]. Однако их влияние на снижение сердечно-сосудистых событий в этой группе высокого риска остается неясным. Хотя корректировка иммуносупрессивной терапии для улучшения толерантности к глюкозе является возможным вариантом, важно тщательно оценивать сопутствующие риски отторжения трансплантата.

Ранняя консультация с эндокринологом и совместная работа врачей первичного звена, эндокринологов и трансплантационных нефрологов играют ключевую роль в разработке эффективного плана лечения. Поскольку медицинские знания продолжают развиваться, важно следить за последними рекомендациями и руководствами [11], чтобы обеспечить наилучший возможный уход за реципиентами трансплантата с PTDM.

Анемия.

У реципиентов почечного трансплантата часто развивается посттрансплантационная анемия (РТА), которая может быть классифицирована как ранняя РТА (возникающая в течение 6 месяцев после трансплантации) и поздняя РТА (развивающаяся после первых 6 месяцев) [14].

Причины РТА разнообразны, причем дефицит железа является основным фактором. Примечательно, что поздняя РТА связана с ухудшением функции трансплантата, тогда как ранняя РТА является предиктором развития поздней РТА [14].

РТА влияет на исходы пациентов, включая снижение показателей выживаемости, выживаемости трансплантата и снижение скорости клубочковой фильтрации (GFR) [14]. Взаимосвязь между смертностью и РТА определяется тяжестью анемии и конкретными основными факторами.

Рекомендуется начинать лечение РТА сразу после трансплантации почки. В отличие от рекомендуемых уровней гемоглобина при хронической болезни почек, реципиентам почечного трансплантата с анемией может потребоваться более высокий целевой уровень гемоглобина, обычно в диапазоне от 12,5 до 13 г/дл. Однако в соответствии с рекомендациями KDIGO или KDOQI не существуют установленных целевых уровней гемоглобина для пациентов после трансплантации [14].

Инфекция мочевыводящих путей.

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) является распространенным осложнением у реципиентов почечного трансплантата и часто приводит к серьезным последствиям [16].

ИМП связаны с бактериемией, острым Т-клеточно-опосредованным отторжением, ухудшением функции трансплантата, потерей аллотрансплантата, госпитализацией или смертностью, особенно в случаях рецидивирующей инфекции или тяжелого сепсиса [16].

Хотя ИМП могут возникнуть на любом этапе после трансплантации, они наиболее распространены в течение первого года. К установленным факторам риска относятся женский пол, пожилой возраст, история ИМП до трансплантации, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, катетеризация, установка стента, трансплантация от умершего донора и аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек [16]. Диагностика включает анализ мочи с помощью тест-полоски, микроскопию и посев, а при подозрении на осложненные случаи — дополнительные посевы крови. Критерии включают признаки воспаления, пиурию и бактериальную нагрузку, превышающую 10^3 колониеобразующих единиц на миллилитр для острого простого цистита, хотя эти критерии не являются абсолютными [16, 18]. Визуализирующие методы, включая ультразвуковое исследование и компьютерную томографию, имеют решающее значение для оценки структурных аномалий, особенно в случаях рецидивирующих инфекций и у пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек (ADPKD) [16].

Лечение в первую очередь адаптируется к выявленной чувствительности по результатам посева мочи, в то время как эмпирическая терапия простого цистита в амбулаторных условиях включает пероральные фторхинолоны, амоксициллин-клавуланат или пероральный цефалоспорин третьего поколения на протяжении 7–10 дней, с последующей корректировкой антибиотикотерапии на основе идентификации возбудителя и его чувствительности [18].

Рецидивирующие ИМП (два или более эпизодов ИМП за шесть месяцев или три и более эпизода за год) могут потребовать направления к специалисту по инфекционным заболеваниям трансплантатов для рассмотрения возможности профилактической или супрессивной терапии [16].

Мониторинг функции почек и управление нарушениями электролитного баланса.

Частота острого повреждения почек (AKI) среди реципиентов почечного трансплантата составляет примерно 11,3% в течение первых трех лет после трансплантации. Это часто связано с применением ингибиторов кальциневрина (CNI), которые вызывают сужение приносящих артериол, а также повреждение канальцев [19].

Кроме того, такие факторы, как гиперфльтрация и отсутствие симпатической иннервации, приводящее к снижению задержки натрия и воды в проксимальных канальцах, способствуют повышенной восприимчивости к гемодинамическим нарушениям [19].

Важно продолжать мониторинг функции почек не реже одного раза в 2–3 месяца после первого года после трансплантации. Рекомендуются обращаться к трансплантационному нефрологу в случае появления нового эпизода AKI, особенно если пациент не проходит регулярные контрольные осмотры в трансплантационной нефрологической клинике.

Острое повреждение почек после трансплантации почки может быть вызвано следующими факторами:

- Токсичность CNI или других препаратов.
- Отторжение.
- Рецидив первичного заболевания почек.
- Анатомические проблемы, такие как обструктивная уропатия.
- ВК-нефропатия или другие инфекции.

Кроме того, важно повторно проводить тесты функции почек, выполнять анализ мочи с микроскопическим исследованием и посев мочи, проводить ультразвуковое исследование трансплантата и исключать ВК-нефропатию путем оценки вирусной нагрузки ВК-вируса, при этом поддерживая тесное взаимодействие с трансплантационной нефрологической командой.

Нарушения электролитного баланса.

Гиперкалиемия, гипомагниемия, гиперкальциемия и гипофосфатемия являются наиболее частыми нарушениями электролитного баланса у реципиентов почечного трансплантата, причем каждое из них связано с определенными осложнениями [19].

- **Гиперкалиемия:** Это наиболее распространенное нарушение электролитного баланса, затрагивающее примерно 25–44% реципиентов почечного трансплантата [15]. Гиперкалиемия может развиваться в результате таких факторов, как острое или хроническое снижение функции почек, метаболический ацидоз, а также прием определенных лекарственных препаратов, таких как ингибиторы кальциневрина (CNI), триметоприм, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACEI) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (ARBs).

- **Гипомагниемия:** Часто встречается в посттрансплантационный период и наблюдается примерно у 20% пациентов, у которых уровни магния остаются низкими [15]. Гипомагниемия может возникнуть из-за побочных эффектов лекарственных препаратов.

- **Гиперкальциемия:** Часто возникает вследствие персистирующего гиперпаратиреоза у реципиентов почечного трансплантата. Гиперкальциемия повышает риск повреждения трансплантированной почки, потери трансплантата, переломов и смертности.

- **Гипофосфатемия** также является следствием персистирующего гиперпаратиреоза, а также высокой почечной экскреции фосфатов, которая часто наблюдается после трансплантации.

Рекомендуется обсуждать необходимость фосфатной терапии с трансплантационным врачом, если гипофосфатемия выявлена в условиях первичной медико-санитарной помощи.

Остеопороз.

Ранний посттрансплантационный период (12–18 месяцев) связан с почти 10% снижением костной плотности в позвоночнике и бедренной кости [21]. В дальнейшем наблюдается стабилизация на третьем–пятом году и последующее увеличение плотности костей после шестого года после трансплантации [9].

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA) является «золотым стандартом» для оценки риска переломов и остеопороза. Данных для долгосрочных рекомендаций в данной группе пациентов недостаточно, при этом руководство KDIGO 2017 года рекомендует проводить обследование на остеопороз, если его результаты могут повлиять на выбор терапии [22].

Что касается лечения, бисфосфонаты являются наиболее изученной терапией, тогда как данных о применении терипаратида и деносумаба ограничено [21].

Врачам первичного звена рекомендуется обсуждать варианты лечения с ревматологом или эндокринологом (совместно с трансплантационным врачом), учитывая сложное взаимодействие сопутствующих заболеваний, лекарственных препаратов и нехватку данных.

Диарея.

Диарея является частым осложнением, более чем 50% пациентов после трансплантации почки сталкиваются с этой, казалось бы, безобидной проблемой (PMID:

17,989,612). Однако она связана с острой почечной недостаточностью (АКИ), снижением функции трансплантата и его выживаемостью, а также может приводить к повышенным уровням такролимуса и микофенолата мофетила (ММФ).

Исследование, проведенное Vunnarpradist и коллегами, включало 41 442 пациентов после трансплантации почки с средним периодом наблюдения около 2 лет. Среди них у 7 103 пациентов развилась диарея, а 8 104 случая закончились потерей трансплантата, из которых 4 201 привели к смерти [22].

Совокупная частота случаев диареи в течение трех лет составила 22%, из которых примерно 18% были классифицированы как неинфекционные и не имели установленной причины. Исследование выявило факторы, повышающие риск неспецифической неинфекционной диареи, включая женский пол, диабет 1 типа и одновременный прием такролимуса и ММФ. Кроме того, было показано, что неспецифическая неинфекционная диарея ассоциирована с повышенным риском утраты трансплантата и смерти пациента.

При оценке диареи у пациентов после трансплантации почки крайне важно исключить возможные инфекционные причины, такие как распространенные бактериальные или вирусные инфекции.

Так как прием ММФ может быть связан с развитием диареи, важно вовлекать трансплантационного нефролога на ранних стадиях для эффективного управления состоянием пациента и, при необходимости, коррекции доз иммуносупрессии [19].

Таблица 5 содержит перечень инфекционных и неинфекционных причин диареи у пациентов после трансплантации почки.

Категория	Причины
<u>Инфекционные</u>	
Бактериальные	<i>Clostridium difficile, Salmonella spp., Campylobacter spp., Escherichia coli, Aeromonas spp., избыточный бактериальный рост</i>
Паразитарные	<i>Giardia, Cryptosporidium, Cyclospora, Microsporidium, Entamoeba</i>
Вирусные	<i>Цитомегаловирус (ЦМВ), норовирус, ротавирус, аденовирус, энтеровирус, саповирус</i>
<u>Неинфекционные</u>	
Иммуносупрессоры	<i>Микофенолата мофетил (ММФ), такролимус, циклоспорин, сиролимус</i>
Неиммуносупрессивные препараты	<i>Антибиотики, слабительные, магнийсодержащие добавки, ингибиторы протонной помпы, сахароснижающие препараты, антиаритмические средства, ингибиторы протеазы</i>
Прочие причины	<i>Мальабсорбция, рак толстой кишки, лимфопролиферативное заболевание после трансплантации, реакция «трансплантат против хозяина», синдром раздражённого кишечника / воспалительные заболевания кишечника</i>

Вакцинация.

Иммунизация после трансплантации имеет решающее значение для предотвращения множества инфекционных заболеваний, хотя связана с различной степенью иммунного ответа [9].

Вакцина против гриппа особенно важна из-за высокого риска тяжелых осложнений при инфицировании у пациентов после трансплантации почки. Руководства рекомендуют стандартную дозу вакцины против гриппа для реципиентов солидных органов через 3–6 месяцев после трансплантации, с возможностью более раннего введения в случае вспышек инфекции и рассмотрением повторной дозы для раннего эффекта [10].

Для пациентов после трансплантации почки рекомендуются возрастные прививки в соответствии с общими рекомендациями для населения [24].

Живые аттенуированные вакцины должны быть избегаемы после трансплантации, а если они были введены до операции, пересадку следует отложить на 4 недели. К таким вакцинам относятся:

- Бацилла Кальметта-Герена (BCG),
- Живая аттенуированная вакцина против гриппа,
- Вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи (MMR) с или без ветряной оспы (MMRV),
- Оральная полиомиелитная вакцина (OPV),
- Вакцина против ветряной оспы (ветряная оспа),
- Вакцина против желтой лихорадки.

В целом, вакцинация после трансплантации должна быть отложена на 3–6 месяцев, за исключением инактивированной вакцины против гриппа, которую можно вводить через 1 месяц после трансплантации для защиты на сезон гриппа.

Некоторые неживые вирусные вакцины, такие как вакцины против гепатита А и В, а также против вируса папилломы человека (HPV), рассматриваются для пациентов после трансплантации, если они не были вакцинированы до операции, не имеют серопозитивности или их уровни антител (anti-HBs) недостаточны [26]. Однако сероконверсия после вакцинации может быть менее выраженной.

Инвазивная пневмококковая инфекция представляет опасность, поэтому Комитет по иммунизационным практикам (ACIP) рекомендует 15-валентную пневмококковую вакцину (PCV15) или 20-валентную пневмококковую вакцину (PCV20) для взрослых, которые ранее не получали PCV, если они:

- ≥ 65 лет,
- Имеют возраст 19–64 лет и определенные сопутствующие заболевания.

При использовании PCV15 через ≥ 1 год должна быть введена доза PPSV23 [61].

Вакцины против пневмококка и столбняка, дифтерии и коклюша (Tdap) рекомендуется вводить не ранее чем через 2 месяца после трансплантации или после завершения лечения эпизода отторжения.

Скрининг на рак.

Американские и Европейские трансплантационные организации рекомендуют регулярный скрининг рака кожи для реципиентов почечного трансплантата, включая ежемесячные самостоятельные осмотры кожи и полный осмотр кожи квалифицированными врачами или дерматологами каждые 6–12 месяцев [1].

Рекомендации по скринингу рака молочной железы, шейки матки и колоректального рака у пациентов после трансплантации почки основаны на общих рекомендациях по скринингу для населения [8].

Беременность и контрацепция у реципиентов трансплантата.

Женщинам репродуктивного возраста после трансплантации почки рекомендуется отложить беременность как минимум на один год после трансплантации. Эта рекомендация основана на данных, указывающих на повышенный риск дисфункции трансплантата, отторжения, потери беременности или преждевременных родов [18].

Американское общество трансплантации (AST) заявляет, что женщина может рассматривать возможность беременности, если:

- не было эпизодов отторжения в течение последнего года,
- функция трансплантата стабильна (уровень креатинина 1,5 мг/дЛ или ниже),
- протеинурия минимальна (менее 500 мг/24 ч),
- отсутствуют острые инфекции,
- пациентка находится на стабильной дозе иммуносупрессивной терапии [1].

Наиболее безопасным методом контрацепции для пациенток после трансплантации являются внутриматочные спирали (ВМС, IUDs), поскольку они:

- не взаимодействуют с лекарственными препаратами,
- обладают высокой эффективностью,
- обратимы (можно удалить при планировании беременности),
- имеют минимальный риск для реципиента.

Заключение.

В целом, успешное ведение пациентов после трансплантации в амбулаторных условиях требует понимания всех нюансов ухода за этой разнообразной группой пациентов. Первичным врачам настоятельно рекомендуется наладить тесное сотрудничество с трансплантационными нефрологами, чтобы обеспечить комплексный и скоординированный подход, способствующий оптимальному уходу и лучшим клиническим исходам.

Литература.

1. Acuna SA, et al. Cancer Screening recommendations for solid organ transplant recipients: a systematic review of clinical practice guidelines. *Am J Transpl.* 2017;17(1):103–14.
2. Agarwal A, Prasad GV. Post-transplant dyslipidemia: mechanisms, diagnosis and management. *World J Transpl.* 2016;6(1):125–34.
3. Ahmed SH, et al. Post-transplantation Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther.* 2020;11(4):779–801.
4. Astagraf. XL (tacrolimus) in Astellas pharma US, inc. 2022.
5. Bae S, et al. Statins in kidney transplant recipients: usage, all-cause mortality, and interactions with maintenance Immunosuppressive agents. *J Am Soc Nephrol.* 2023;34(6):1069–77.
6. Broen JCA, van Laar JM. Mycophenolate Mofetil, azathioprine and tacrolimus: mechanisms in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(3):167–78.
7. CellCept (mycophenolate mofetil) in Genentech USA, inc. 2022.
8. Cheung AK, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2021;99(3):559–69.
9. Chong PP, Avery RK. A Comprehensive Review of Immunization practices in Solid Organ Transplant and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Ther.* 2017;39(8):1581–98.
10. Danziger-Isakov L, Kumar D, Practice AICo. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transpl.* 2019;33(9):e13563.

11. ElSayed NA, et al. 9. Pharmacologic approaches to Glycemic Treatment: standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S140–57.
12. Farouk SS, Rein JL. The many faces of calcineurin inhibitor toxicity-what the FK? *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020;27(1):56–66.
13. Fritz K, et al. United Network for Organ Sharing (UNOS) database analysis of factors Associated with kidney transplant time on Waiting List. *Cureus*. 2023;15(2):e34679.1
14. Gafter-Gvili A, Gafter U. Posttransplantation Anemia in kidney transplant recipients. *Acta Haematol*. 2019;142(1):37–43.
15. Garnier AS et al. Serum magnesium after kidney transplantation: a systematic review. *Nutrients*, 2018. 10(6).
16. Goldman JD, Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transpl*. 2019;33(9):e13507.
17. Holdaas H, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9374):2024–31. Alotaibi et al. *BMC Nephrology* (2024) 25:102 Page 11 of 11
18. Issue I. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13323.
19. Kant S, et al. Management of hospitalized kidney transplant recipients for hospitalists and internists. *Am J Med*. 2022;135(8):950–7.
20. Keown P, Niese D. Cyclosporine microemulsion increases drug exposure and reduces acute rejection without incremental toxicity in de novo renal transplantation. International Sandimmun Neoral Study Group. *Kidney Int*. 1998;54(3):938–44.
21. Khairallah P, Nickolas TL. Bone and Mineral Disease in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(1):121–30.
22. Kobayashi M, et al. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine among U.S. children: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(37):1174–81.
23. Montada-Atin T, Prasad GVR. Recent advances in new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *World J Diabetes*. 2021;12(5):541–55.
24. Murthy N, et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for adults aged 19 years or older – United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(6):141–4.
25. Prograf (tacrolimus) in Astellas pharma US, inc. 2022.
26. Tantisattamo E, et al. Approach and Management of Hypertension after kidney transplantation. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:229.