

Трансплантация ПОЧКИ

T. Kälble, A. Alcaraz, K. Budde, U. Humke, G. Karam,
M. Lucan, G. Nicita, C. Süsal

Перевод: М.Ю. Федянин
Научное редактирование: Д.В. Перлин



**European
Association
of Urology**



СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	6
1.1.	Литература	7
2.	ДОНОРСТВО ПОЧКИ	7
2.1.	Этические аспекты в трансплантологии	7
2.1.1.	Основные (основополагающие) этические принципы	7
2.1.1.1.	Принципы милосердия: стремление к излечению пациента, непричинение вреда, защита прав человека, справедливость	7
2.1.2.	Трансплантация трупных органов	7
2.1.2.1.	Трансплантация трупных органов	7
2.1.2.2.	Распределение трупных органов	7
2.1.3.	Трансплантация органов живых доноров	8
2.1.4.	Литература	8
2.2.	Стратегии, позволяющие увеличить количество донорских органов, в том числе за счет использования трупных органов	9
2.2.1.	Донорские карты	10
2.2.2.	Оптимизация организационных структур и ресурсов	10
2.2.3.	Законодательство с опцией «отказ от донорства»	10
2.2.4.	Трансплантация органов после прекращения сердечной деятельности донора (NHBD-донорство)	11
2.2.5.	Пожилые доноры	11
2.2.6.	Литература	11
2.3.	Стратегии по увеличению активности трансплантации органов живых доноров	12
2.3.1.	Медицинские методы увеличения объемов трансплантации органов от живых доноров	13
2.3.1.1.	Приемлемость органов с анатомическими аномалиями	13
2.3.1.2.	Лапароскопическая нефрэктомия с целью взятия почки у живого донора (LLDN-операция)	13
2.3.1.3.	Литература	14
2.3.1.4.	AB0-несовместимые доноры	15
2.3.1.5.	Трансплантация почки от живого донора при его перекрестной несовместимости (положительном cross-match) с реципиентом	16
2.3.1.6.	Трансплантация почки живого донора, не имеющего родственной связи с реципиентом	16
2.3.1.7.	«Непрямая» трансплантация органов живого донора	16
2.3.1.8.	Материальное поощрение живых доноров специализированными центральными организациями	16
2.3.1.9.	Литература	17
2.3.2.	Этические способы поощрения доноров	18
2.3.2.1.	Донорская «медаль за заслуги»	18
2.3.3.	Организационные методы стимулирования донорства	18
2.3.3.1.	Кроссоверная трансплантация или обмен парных органов	18
2.3.3.2.	Отпуск по нетрудоспособности в связи с донорством	19
2.3.4.	Литература	19
2.4.	Отбор человека для донорства почки и критерии отказа	19
2.4.1.	Введение	19
2.4.2.	Инфекции	20
2.4.3.	Исключения в отношении инфекционных заболеваний	20
2.4.4.	Злокачественные новообразования	21
2.4.5.	Специальные исключения в отношении злокачественных новообразований	21
2.4.6.	Сосудистая патология и функциональное состояние почек	21
2.4.7.	«Маргинальные» доноры	22
2.4.8.	Пересадка одного или двух донорских органов реципиенту	22
2.4.9.	Литература	23
2.5.	Технические аспекты эксплантации	24
2.5.1.	Взятие органов умершего человека	24
2.5.2.	Трансплантация органов живых доноров	25

	2.5.2.1.	Оценка	25
	2.5.2.2.	Выбор почки	26
	2.5.2.3.	Тактика в предоперационном периоде	26
	2.5.2.4.	Хирургические альтернативы нефрэктомии у живых доноров	26
	2.5.2.5.	Тактика в послеоперационном периоде	27
	2.5.3.	Литература	28
2.6.		Сохранение трансплантируемых органов	31
	2.6.1.	Растворы для сохранения трансплантируемых почек	31
	2.6.2.	Методы сохранения донорских почек	31
	2.6.3.	Продолжительность консервации органов	31
	2.6.4.	Литература	31
3.		РЕЦИПИЕНТЫ ПОЧЕК	32
3.1.		Тактика в предоперационном периоде	32
	3.1.1.	Патология мочеполовой системы	32
	3.1.2.	Отведение мочи	33
	3.1.3.	Показания для выполнения предтрансплантационной нефрэктомии	33
	3.1.4.	Литература	34
3.2.		Критерии отбора пациентов и определения противопоказаний для трансплантации почек	34
	3.2.1.	Противопоказания	34
		3.2.1.1. Злокачественное новообразование	34
		3.2.1.2. Инфекция	35
		3.2.1.3. Другие противопоказания к трансплантации	36
	3.2.2.	Сопутствующие заболевания	36
		3.2.2.1. Кардиальная патология	36
		3.2.2.2. Атеросклеротическое поражение периферических артерий и церебральных артерий	37
		3.2.2.3. Сахарный диабет	37
		3.2.2.4. Ожирение	37
		3.2.2.5. Коагулопатии	38
		3.2.2.6. Другие заболевания, потенциально способные повлиять на успешность трансплантации	38
	3.2.3.	Возраст	38
	3.2.4.	Риск рецидивирования исходного заболевания почек	39
	3.2.5.	Пациенты, которым ранее выполнялась трансплантация донорских органов	40
	3.2.6.	Литература	40
3.3.		Трансплантация при беременности	44
	3.3.1.	Планирование беременности	44
	3.3.2.	Состояние трансплантата	45
	3.3.3.	Тактика ведения беременности	45
	3.3.4.	Иммуносупрессивное лечение	45
	3.3.5.	Динамическое наблюдение	46
	3.3.6.	Литература	46
4.		МЕТОДИКИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ	47
4.1.		Подготовка к трансплантации и методики трансплантации у взрослых субъектов	49
4.2.		Ранние осложнения	49
	4.2.1.	Общие осложнения	49
		4.2.1.1. Абсцессы послеоперационной раны (5%)	49
		4.2.1.2. Кровотечения	49
		4.2.1.3. Гематурия	50
		4.2.1.4. Послеоперационные грыжи (3–5%)	50
	4.2.2.	Мочевые свищи	50
		4.2.2.1. Тактика лечения	50
	4.2.3.	Артериальный тромбоз	50
		4.2.3.1. Лечение	50
	4.2.4.	Венозный тромбоз	51
4.3.		Поздние осложнения	51

4.3.1.	Стеноз мочеточника	51
4.3.2.	Рефлюкс и острый пиелонефрит	51
4.3.3.	Мочекаменная болезнь	52
4.3.4.	Стеноз почечной артерии	52
4.3.5.	Артериовенозные фистулы и псевдоаневризмы после биопсии почки	53
4.3.6.	Лимфоцеле	53
4.4.	Литература	53
4.5.	Трансплантация почки при заболеваниях и патологических состояниях мочеполовой системы	57
4.5.1.	Литература	57
5.	СОВМЕСТИМОСТЬ ДОНОРОВ И РЕЦИПИЕНТОВ	57
5.1.	Исследование гистосовместимости (по HLA-антигенам)	57
5.1.1.	Практические аспекты HLA-типирования	58
5.2.	Определение перекрестной антигенной совместимости	58
5.3.	Предсуществующие HLA-специфические антитела	59
5.3.1.	Программа совместимости донор–реципиент Eurotransplant	59
5.4.	AB0-совместимость	59
5.5.	Литература	60
6.	ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ	60
6.1.	Этические аспекты в трансплантологии	60
6.2.	Базовая иммуносупрессивная терапия	61
6.2.1.	Ингибиторы кальциневрина (CNI-препараты)	61
6.2.1.1.	Циклоспорин А	61
6.2.1.2.	Такролимус	62
6.2.1.3.	Заключение	62
6.2.2.	Микофенолаты	63
6.2.3.	Азатиоприн	65
6.2.4.	Кортикостероидные препараты	65
6.2.5.	Ингибиторы мишени рапамицина в клетках млекопитающих (m-TOR)	65
6.2.5.1.	Побочные эффекты	65
6.2.5.2.	Сравнение фармакокинетических характеристик и лицензированное применение	66
6.2.5.3.	Замена ингибиторов кальциневрина ингибиторами m-TOR	66
6.2.6.	T-лейкоцитоэлиминирующая индукционная терапия	67
6.2.7.	Антитела к рецепторам интерлейкина-2	68
6.2.8.	Литература	68
7.	ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ	73
7.1.	Введение	73
7.2.	Сверхострая реакция отторжения трансплантата (HAR-реакция)	74
7.2.1.	Профилактика	74
7.3.	Острая реакция отторжения аллотрансплантата	75
7.3.1.	Лечение T-лимфоцитопосредованной острой реакции отторжения трансплантата	76
7.3.2.	Лечение острой гуморальной реакции отторжения трансплантата (AHR-реакции)	76
7.4.	Хроническая дисфункция аллотрансплантата/интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия (IF/TA)	77
7.4.1.	Диагностика и лечение	77
7.5.	Литература	78
8.	ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ	80
8.1.	Пересадка донорского органа при наличии у донора злокачественного новообразования	81
8.2.	Наличие злокачественного новообразования в анамнезе у реципиента	82
8.3.	Злокачественные новообразования de novo у реципиента	83
8.3.1.	Рак кожи и саркома Капоши	84
8.3.2.	Лимфопролиферативные заболевания	84

8.3.3.	Злокачественные новообразования органов женской репродуктивной системы	84
8.3.4.	Рак простаты	85
8.3.5.	Злокачественные новообразования толстой кишки	85
8.3.6.	Уротелиальные опухоли	85
8.3.7.	Злокачественные новообразования почки	85
8.3.8.	Обзорная рентгенография грудной клетки	85
8.4.	Литература	86
9.	ЕЖЕГОДНЫЙ СКРИНИНГ	87
9.1.	Рекомендации по ежегодному скринингу	87
9.2.	Литература	88
10.	ВЫЖИВАЕМОСТЬ ТРАНСПЛАНТАТА И ПАЦИЕНТОВ	88
10.1.	Донорский материал живых и умерших доноров	89
10.1.1.	Частота успешного сохранения трансплантата	89
10.1.2.	Выживаемость пациентов	91
10.2.	Возраст донора и реципиента	91
10.2.1.	Возраст донора	91
10.2.2.	Возраст реципиента	92
10.3.	HLA-типирование	92
10.4.	Иммуносупрессия	93
10.5.	Частота выполнения трансплантаций	94
10.6.	Продолжительность фазы холодовой ишемии	95
10.7.	Продолжительность времени, в течение которого пациент находился на гемодиализе	96
10.8.	Литература	96
11.	СОКРАЩЕНИЯ	97

1. ВВЕДЕНИЕ

Большинство европейских центров трансплантации почки было основано урологами, однако в настоящее время многие из них возглавляются хирургами-трансплантологами. Именно это обстоятельство является главной причиной необходимости в систематизации знаний в области трансплантации почки, в связи с чем Европейской ассоциацией урологов (ЕАУ) были изданы Рекомендации по трансплантации почки.

Трансплантация почки во многом является междисциплинарной областью клинического знания, в связи с чем в Рекомендациях нашли свое отображение не только урологические, но и иммунологические (проф. д-р С. Süsal), а также нефрологические (проф. д-р Budde) знания. Помимо медицинских и технических аспектов, внимание также уделяется этическим, социальным и политическим положениям. Необходимость использования именно такого алгоритма построения Рекомендаций была обусловлена возрастающим несоответствием между «потребностью» в трансплантации почек по медицинским показаниям и «доступностью» материала для трансплантации. Надеемся, что Рекомендации помогут специалистам стран Европы более продуктивно сотрудничать и обмениваться опытом в области трансплантации почки.

На текущий момент по большинству разделов Рекомендаций проводится недостаточное количество проспективных рандомизированных клинических исследований (по некоторым направлениям исследовательская активность практически равна нулю). Таким образом, доказательная база Рекомендаций лишь в некоторых случаях превышает степень С. Тем не менее Рекомендации разрабатывались с учетом клинического опыта, накопленного в течение нескольких десятков лет в области трансплантации почки (речь идет прежде всего о технических аспектах трансплантации и эксплантации).

Уровни доказательности (УД), а также степень рекомендаций (СР) были указаны при наличии соответствующей доступной информации во всех возможных случаях [1]. Использование таких критериев преследует цель обоснования взаимосвязи между доказательной базой и данными рекомендациями.

Справка

Впервые Рекомендации по трансплантации почки были опубликованы в 2003 г. Частичные изменения были внесены в 2004 г., а полный пересмотр положений был осуществлен в 2009 г. Кроме того, в состав текущих Рекомендаций был включен список тематических интернет-ресурсов и справочной литературы. Все тексты могут быть просмотрены и загружены для персонального пользования на сайте <http://www.uroweb.org/professional-resources/guidelines/>.

Таблица 1. Уровни доказательности

Уровень	Тип данных
1a	Доказательность обеспечена результатами метаанализа в рамках рандомизированных исследований
1b	Доказательность обеспечена результатами по крайней мере одного рандомизированного исследования
2a	Доказательность обеспечена результатами одного специализированного нерандомизированного исследования
2b	Доказательность обеспечена результатами по крайней мере одного специализированного квазиэкспериментального исследования
3	Доказательность обеспечена результатами специализированных неэкспериментальных исследований, в частности, результатами сравнительных и корреляционных исследований, а также сообщениями о клинических случаях
4	Доказательность обеспечена отчетами экспертных комитетов, а также мнениями признанных экспертов в конкретной области клинического знания

Является измененным вариантом таблицы из Sackett et al. [1].

Таблица 2. Степени рекомендаций

Степень	Основание рекомендаций
A	Основанием для рекомендации является высокое качество клинических исследований и основательность изучения специфических вопросов; имеются результаты по крайней мере одного рандомизированного исследования
B	Основанием для рекомендации является высокое качество клинических исследований при отсутствии рандомизированных исследований
C	Рекомендации не подкреплены результатами качественно проведенных клинических исследований

Является измененным вариантом таблицы из Sackett et al. [2, 3].

1.1. Литература

1. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998.
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [accessed February 2009]

2. ДОНОРСТВО ПОЧКИ

2.1. Этические аспекты в трансплантологии

2.1.1. Основные (основополагающие) этические принципы

Трансплантология неразрывно связана с целым рядом основополагающих этических принципов [1 – 4]. В связи с этим попытка привести каждый клинический случай в соответствие со всеми указанными принципами зачастую приводит к возникновению конфликтных ситуаций.

2.1.1.1. Принципы милосердия: стремление к излечению пациента, непричинение вреда, защита прав человека, справедливость

Основополагающим принципом медицинской этики является стремление к излечению пациента. Несмотря на то, что процедура трансплантации органа сопряжена с причинением физического вреда донору, предполагается, что психологическая польза живому донору перевешивает имеющиеся риски [5].

Рекомендуется убедиться в том, что при проведении трансплантации органа соблюден соответствующий баланс между вредом, причиняемым донору, и пользой для реципиента. Таким образом, необходимо ориентироваться на всестороннюю оценку вреда, наносимого здоровью донора, что позволяет минимизировать риски при трансплантации почки от живого донора [6].

Заключение о «дееспособности» субъекта применительно к трансплантации почки делается в случае полного и ясного понимания значимой информации, последствий трансплантации и при принятии взвешенного решения на основании обсуждения. Основополагающим должно являться добровольное решение человека о донорстве.

Распределение донорского материала должно осуществляться в соответствии с принципом приоритетности (по медицинским показаниям). В трансплантологии целесообразно использовать взвешенный подход к определению совместимости донора с реципиентом.

2.1.2. Трансплантация трупных органов

Несмотря на то, что в последнее время прослеживается некоторая тенденция к увеличению частоты трансплантации органов живых доноров, в подавляющем большинстве случаев для трансплантации используются трупные органы, органы людей с зафиксированной гибелью коры головного мозга, а также органы людей с зафиксированной остановкой сердечной деятельности. Соответствующие программы в настоящее время приняты и используются несколькими центрами трансплантологии. Как бы то ни было, отмечается тенденция к истощению данного ресурса. Наряду с увеличением числа потенциальных реципиентов это оказывает определенное влияние на трансплантологическую программу.

2.1.2.1. Трансплантация трупных органов

В большинстве стран одним из наиболее сложных моментов применительно к трансплантации органов является получение согласия человека на донорство. Согласие может быть подписано как самим пациентом при жизни, так и родственниками пациента. Таким образом, «по умолчанию» не предполагается возможность донорства.

В некоторых странах Европы практикуется иной подход: «по умолчанию» трупные органы могут быть использованы для трансплантации, за исключением случаев заблаговременного отказа пациента от донорства. Данный тип трансплантологического законодательства может способствовать увеличению активности трансплантации органов. Например, в Испании, где практикуется подобный подход в системе здравоохранения сформировалась национальная сеть медицинских структур, в задачи которых входит обеспечение максимального числа доноров, а также наращивание объемов трансплантологических услуг [7].

2.1.2.2. Распределение трупных органов

При освещении данной тематики следует остановиться на следующих вопросах: кто является «владельцем» трупных органов, и кто принимает решения по разнарядке трупных органов [8–10]? Существует общее предписание, согласно которому государство обладает правом распоряжаться донорскими органами; полномоченными являются представители трансплантологической бригады [1]. Влияние атрибутов реципиента (раса, религия или уровень дохода) на распределение донорских органов недопустимо. Что касается вопросов трансплантации почек, системы здравоохранения стран Европы работают над тем, чтобы макси-

мизировать распределение донорских почек по принципу HLA-совместимости. Для каждого потенциального реципиента составляется индивидуальная карта, в которой отображаются такие параметры, как период ожидания, HLA-параметры и сенсбилизация реципиента. Система распределения донорских почек должна быть открытой для общественности и регулярно обновляться.

2.1.3. Трансплантация органов живых доноров

Как уже говорилось, донорство органов должно осуществляться с соблюдением ключевого принципа милосердия. Трансплантацию органов живых доноров стоит рассматривать как неизбежную необходимость в связи с ее более успешными результатами (исходя из лучшей выживаемости трансплантатов и реципиентов), а также в связи с недостатком трупных органов [12]. Хроническая нехватка трупных органов привела к более широкому использованию органов живых доноров. Каждый донор должен быть в достаточной степени защищен (т.е. получать консультации психиатра и нефролога и других специалистов из группы обследования доноров) для получения объективных сведений о процедуре донорства. При этом должно быть четкое разделение функций специалистов, участвующих в обследовании донора и лечении реципиента.

Во многих странах взятие почек для последующей трансплантации может осуществляться как у родственных, так и у неродственных доноров, включая супругов, друзей, знакомых или альтруистических (анонимных) доноров; также может проводиться парная трансплантация почек (см. раздел 2.3.3.1).

Оценка психологического состояния, а также дееспособности донора должны осуществляться специалистами соответствующего профиля, не имеющими какого-либо отношения к реципиенту. При этом должно учитываться право донора на конфиденциальность информации, а медицинское освидетельствование донора должно проводиться при отсутствии реципиента. Если для процедуры освидетельствования требуются услуги переводчика, то данный специалист не должен иметь какого бы то ни было отношения к донору или реципиенту. Донору должна быть предоставлена вся информация о преимуществах для здоровья (как физического, так и психического) реципиента донора, а также о степени риска для собственного здоровья (как физического, так и психического).

Затем следует перейти к оценке мотивации донора. Необходимо удостовериться в отсутствии принуждения или коммерческой заинтересованности донора. Целесообразно обсудить со всеми сторонами все возможные исходы трансплантации, включая психологические аспекты.

Рекомендации
• Человек имеет право являться как донором, так и реципиентом органов.
• Коммерчески мотивированная трансплантация почек недопустима, преследуется по закону и запрещена Международным трансплантологическим обществом.
• С улучшением результатов трансплантации от живых доноров (увеличение выживаемости пациентов и трансплантатов), а также в связи с нехваткой трупных органов, трансплантация от живых доноров должна всячески поощряться. Призыв к использованию почек от живых доноров частично обусловлен сокращением числа трупных доноров.
• Живой донор, руководствующийся альтруистическими побуждениями, должен подписать информированное согласие, которое может быть получено только при условии доказанной дееспособности донора (полного понимания сопряженного с этим риска и адекватное восприятие сопряженных рисков).
• Лечение должно производиться с учетом всех основополагающих прав человека (уважение человека как целостной и независимой личности).
• Привлечение живых неродственных доноров должно осуществляться исключительно с разрешения местного комитета по вопросам медицинской этики (с учетом государственного законодательства).

Поскольку этические ценности не могут быть измерены на «научной» основе, невозможно выразить степень доказательности рекомендаций.

2.1.4. Литература

1. Gillon R (ed). Philosophical medical ethics. Chichester: John Wiley, 1993.
2. Bierce A. The enlarged devil's dictionary. London: Penguin, 1990.
3. Boyd KM, Higgs R, Pinching AJ, eds. The new dictionary of medical ethics. London: BMJ Publishing, 1997.
4. General Medical Council. Good medical practice. 2nd edn. London: GMC, 1998.
5. de Graaf Olson W, Bogett-Dumlao A. Living donors' perception of their quality of health after donation. *Prog Transplant* 2001;11(2):108–15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11871045>
6. Reimer J, Rensing A, Haasen C, Philipp T, Pietruck F, Franke GH. The impact of living-related kidney transplantation on the donor's life. *Transplantation* 2006;81(9):1259–60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16699453>

7. Matesanz R, Miranda B. A decade of continuous improvement in cadaveric organ donation: the Spanish model. *J Nephrol* 2002;15(1):22–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11936422>
8. Andrews LB. My body, my property. *Hastings Cent Rep* 1986;16(5):28–38.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3771198>
9. Kreis H. The question of organ procurement: beyond charity. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(7):1303–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15919689>
10. Spital AA, Taylor JS. Routine recovery of cadaveric organs for transplantation: consistent, fair, and life-saving. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(2):300–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699428>
11. Dossetor JB. Ethics in Transplantation. In: Morris P Jr (ed). *Kidney transplantation*. 4th edn. Philadelphia: WB Saunders, 1994, 524–31.
12. Sells RA, Johnson R, Hutchinson I. Recommendations on the use of living kidney donors in the United Kingdom. *British Transplantation Society. Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293(6541):257–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3089478>

2.2. Стратегии, позволяющие увеличить количество донорских органов, в том числе за счет использования трупных органов

Как правило, стабилизация между потребностью в почках для трансплантации и наличием донорских органов отмечается при показателе более 40 почек на 1 млн населения; при значении ниже данного уровня возникает ощутимая потребность в донорских органах. Начиная с 2001 г., в разных европейских странах отмечается тенденция к росту (или стабилизации) показателя доступных донорских органов [1] (табл. 3).

Таблица 3. Трансплантация почек в 2007 г. [1]

Страна	Количество трупных почек на 1 млн населения	Количество почек живых доноров на 1 млн населения	Суммарное количество почек на 1 млн населения
Австрия (ЕТ)	37,2	7,5	44,7
Бельгия (ЕТ)	40,3	4	44,3
Болгария	1,5	2,2	3,7
Хорватия (ЕТ)	13,8	4,5	18,3
Кипр	25,7	51,4	77,1
Чехия	35,2	3,3	38,5
Дания (СТ)	21	10,2	31,2
Эстония	38,6	3,7	42,3
Финляндия (СТ)**	31,8	1	32,8
Франция	42,3	3,7	46
Грузия	0	1,8	1,8
Германия (ЕТ)	27	6,9	33,9
Греция	9,2	7,9	17,1
Венгрия	26,2	1,7	27,9
Исландия (СТ)**	0	22,4	22,4
Ирландия	31,9	1,2	33,1
Италия	26,1	1,7	27,8
Латвия	31,3	0,4	31,7
Литва	24,4	2,7	27,1
Люксембург (ЕТ)*	25	–	25
Мальта	12,5	5	17,5
Молдова	0	0,6	0,6
Нидерланды (ЕТ)*	26,6	21,8	48,4
Норвегия (СТ)**	36,8	18,2	55
Польша	17	0,6	17,6
Португалия	40,8	3,5	44,38
Румыния	3,33	7,23	10,56
Словакия	36,8	2,6	39,4
Словения (ЕТ)	14,9	–	14,9
Испания	45,9	3	48,9
Швеция (СТ)	27,9	13,4	41,3
Швейцария	21,6	13,2	34,8
Украина	1,2	1,6	2,8
Великобритания	20,1	13,4	33,5

ЕТ – страна-член Европейского трансплантологического общества. *СТ* – страна-член Скандинавского трансплантологического общества.

Представленные данные свидетельствуют о том, что показатель донорства более 40 почек на 1 млн населения может быть достигнут любой европейской страной, особенно в условиях социокультурной схожести. В любом случае донорство представляется сложным процессом, зависящим от многих факторов (в первую очередь коммуникационных); стоит упомянуть о том, что систему донорства в Европейском Союзе предстоит в значительной мере усовершенствовать и отработать. При относительной простоте создания минимальной стандартной законодательной базы для функционирования системы трансплантации органов организация специфических программ и мероприятий по поощрению доноров (при участии как государств, так и отдельных профессиональных организаций) представляется гораздо более сложное дело. Тем не менее ниже предлагается рассмотрение некоторых из ключевых аспектов.

2.2.1. *Донорские карты*

В некоторых странах (в частности, в Бельгии и Дании) используется схема, предусматривающая донорство «по умолчанию»; в других (Великобритания), напротив, доноры обязаны заблаговременно заполнить соответствующие документы.

Во многих странах существуют общественные компьютеризированные программы и схемы по стимулированию людей к донорству (регистрация в реестре доноров).

Это позволяет снизить риск отказа членов семьи от изъятия органов у потенциального донора. В Великобритании 15,1 млн человек зарегистрированы в качестве потенциальных доноров через компьютеризированную систему учета, тогда как 5–10% населения предпочитает традиционный способ регистрации – через систему донорских карт [2]. В целом по своей эффективности система донорства в Великобритании уступает таковым в других странах, где используется схема донорства «по умолчанию» (презумпция согласия). В условиях донорства «по умолчанию» необходимо создание условий открытости и прозрачности информации для повышения уровня доверия у людей, являющихся потенциальными донорами, а также доверия к клиническим центрам по трансплантологии. Кроме того, реаниматологам и координаторам по трансплантологии необходимо в режиме on-line сканировать информацию о потенциальных трупных донорах.

Рекомендация	СР
Во всех странах, где отсутствует законодательство о презумпции согласия, необходимо предпринимать более активные попытки по набору доноров за счет регистрации в реестре потенциальных доноров, а также за счет системы донорских карт	С

2.2.2. *Оптимизация организационных структур и ресурсов*

В целях увеличения объемов трансплантации трупных органов во многих странах необходимо оптимизировать организационные структуры и ресурсы. Способность обеспечивать число доноров на уровне более 25 доноров на 1 млн населения увеличивается в зависимости от количества и оснащенности реанимационных коек. В странах с высокой активностью трансплантации трупных органов (например, Испания, Франция, Бельгия) имеются не только технические условия для проведения трансплантации, но и расширенный штат лиц, участвующих в решении организационно-финансовых вопросов в процессе трансплантации органов (координаторы по трансплантологии и т. д.). Успешные образовательные программы, в частности Европейская образовательная программа по вопросам донорства в госпитальном звене (EDNEP-программа) [3] или институционные курсы (курс по вопросам донорства), позволяют реаниматологам получать всю необходимую информацию о необходимости донорства, а также представляют алгоритмы для общения с членами семьи донора на тему донорства. В обязанности координаторов по вопросам трансплантологии входит приведение всех процедур в соответствие с существующим законодательством, а также уменьшение активности общественной критики.

Рекомендации	СР
Профессиональным организациям рекомендуется оказывать давление на систему государственного здравоохранения с целью обеспечения необходимого количества реанимационных коек, создания и развития национальной системы кадров (координаторы по вопросам трансплантологии), создания и развития образовательных программ, предназначенных для врачей-реаниматологов	С

2.2.3. *Законодательство с опцией «отказ от донорства»*

Законодательство с опцией «отказ от донорства» характеризуется увеличением активности трансплантации трупных органов. Данный тип трансплантологического законодательства имеется во всех странах с показателем более 30 доноров почек на 1 млн населения ежегодно (см. табл. 3). В странах со сформировавшимся негативным мнением о трансплантации органов распространено использование так называемых «лояльных» информированных согласий, в которых учитывается также мнение членов семьи донора.

Далеко не во всех странах с принципом информированного согласия отмечается такая наиболее высокая активность трансплантации почек, как достигнута в США (24 донора почек на 1 млн населения ежегодно) за счет Объединенной системы распределения донорских органов (UNOS/OPT) [4, 5].

Рекомендации
• Не следует делать рекомендации, затрагивающие фундаментальные вещи, в частности изменения в законодательстве по вопросам трансплантации трупных органов.
• Как бы то ни было, для создания благоприятных условий для трансплантации почек желательно использование презумпции согласия с опцией «отказ от донорства».

2.2.4. Трансплантация органов после прекращения сердечной деятельности донора (NHBD-донорство)

Использование для трансплантации органов после прекращения сердечной деятельности донора (NHBD-донорство) – возможный путь решения проблемы нехватки трупных почек для трансплантации даже несмотря на то, что почки при NHBD-донорстве являются субоптимальными органами (вследствие повышения риска развития реакций отторжения трансплантата или первичной дисфункции почки). В любом случае в настоящее время указанных нежелательных явлений можно избежать благодаря использованию аппаратов, поддерживающих постоянную перфузию в органах непосредственно до их взятия [6].

Кроме того, аппараты, поддерживающие постоянную перфузию в донорских органах, могут использоваться при NHBD-донорстве почек для оценки их жизнеспособности (оценка осуществляется посредством определения параметров кровотока и путем определения экскретируемых ферментов в моче). Законодательство, подразумевающее использование презумпции согласия, позволяет обеспечить большее количество почек для NHBD-донорства, поскольку система быстрой интраартериальной холодной перфузии может поддерживать органы в физиологическом состоянии до прибытия членов семьи умершего. Как бы то ни было, при использовании принципа информированного согласия применение системы поддержания перфузии после смерти человека без согласия его родственников является незаконным. В связи с этим для развития трансплантологии предпочтительнее использование системы презумпции согласия.

Рекомендации	СР
• Рекомендуется расширять использование NHBD-доноров	В
• При доставке в госпиталь недавно умерших субъектов следует оформлять документацию таким образом, чтобы не противоречить критериям NHBD-донорства	В
• Консультации следует осуществлять на основе имеющейся законодательной базы	В

2.2.5. Пожилые доноры

В настоящее время отчетливо прослеживается тенденция к использованию в трансплантологии почек пожилых доноров (> 60 лет). В таких странах, как Испания, доля органов пожилых доноров составляет 40 %. Показатели длительного сохранения почечных функций при данном виде донорства примерно такая же, как и при других видах [8]. Выживаемость пациентов через 6 мес выше, чем у пациентов после трансплантации и по сравнению с пациентами на программном гемодиализе. Пересадка почек от доноров старше 70 лет сопряжена с более высоким риском нарушения функций трансплантата и с более высоким риском летального исхода, в особенности когда орган пересаживается реципиентам моложе 60 лет [9].

Рекомендации	СР
• Рекомендуется взвешенно подходить к отбору доноров старше 60 лет	В
• Оценка состояния здоровья доноров старше 70 лет должна осуществляться в индивидуальном порядке и с учетом того, что более удовлетворительные результаты наблюдаются при трансплантации их органов лицам старше 60 лет	В

2.2.6. Литература

1. Transplant Procurement Management. www.tpm.org
2. NHS Organ Donor Register.
<http://www.uktransplant.org.uk/ukt/statistics/statistics.jsp>
3. European Donor Hospital Education Programme.
http://www10.gencat.net/catsalut/ocatt/en/htm/fun_prm_edh.htm
4. United Network for Organ Sharing.
<http://www.unos.org/>

5. The Organ Procurement and Transplantation Network.
http://www.optn.org
6. Bagul A, Hosgood SA, Kaushik M, Kay MD, Waller HL, Nicholson ML. Experimental renal preservation by normothermic resuscitation perfusion with autologous blood. Br J Surg 2008;95 (1):111–8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17696214
7. Balupuri S, Buckley P, Snowden C, Mustafa M, Sen B, Griffiths P, Hannon M, Manas D, Kirby J, Talbot D. The trouble with kidneys derived from the non heart-beating donor: a single centre 10-year experience. Transplantation 2000;69(5):842–6.
Cadaveric donor\Balupuri S Transp 2000.htm
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10755537
8. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, Distant DA, Hulbert-Shearon TE, Metzger RA, Ojo AO, Port FK. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. JAMA 2005;294(21):2726–33.
Cadaveric donor\jama-ojo.pdf
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16333008
9. Chavalitdhamrong D, Gill J, Takemoto S, Madhira BR, Cho YW, Shah T, Bunnapradist S. Patient and graft outcomes from deceased kidney donors age 70 years and older: an analysis of the Organ Procurement Transplant Network/United Network of Organ Sharing database. Transplantation 2008;85(11):1573–9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18551062

2.3. Стратегии по увеличению активности трансплантации органов живых доноров

По сравнению с трансплантацией трупных почек пересадка органов живых доноров характеризуется меньшей частотой отторжения трансплантата, а также более удовлетворительными показателями выживаемости пациентов [1]. Обоснованием необходимости в увеличении активности пересадки органов живых доноров служат недавно установленные закономерности.

- В настоящее время отмечается улучшение результатов трансплантации почек, в связи с чем все больше пациентов с терминальной фазой почечной недостаточности предпочитают трансплантацию почки постоянному программному диализу.
- В отличие от среднегодового числа трупных почек ежегодно число живых доноров возрастает. Также вполне вероятно, что лапароскопическая донорская нефрэктомия (преимущества: меньшая продолжительность нетрудоспособности, меньшее число дней госпитализации) будет способствовать дальнейшему увеличению числа живых доноров.

В США значительно улучшилось снабжение трансплантатами за счет привлечения живых кровных и некровных доноров, обеспечивающих выполнение более 50% всех трансплантаций. При этом неродственные доноры составляют до 40% живых доноров [2, 3]. Напротив, в Европе доля трансплантатов трансплантационного материала от живых доноров составляет лишь 15%. Тем не менее, на сегодняшний день прослеживается четкая тенденция к увеличению данного показателя, особенно в скандинавских странах, в Нидерландах и на Кипре (см. табл. 3). Механизмы увеличения доли живых доноров могут реализоваться на различных этапах лечения пациентов, а также за счет ряда других способов (табл. 4).

Таблица 4. Способы увеличения числа живых доноров

<p>На этапе лечения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Разъяснительно-агитационная работа нефрологов (как в специализированных, так и в неспециализированных учреждениях): обсуждение вопросов трансплантологии с пациентами, страдающими терминальной стадией почечной недостаточности, а также с членами семей пациентов (оптимальным вариантом является работа с пациентами, которым только начинается проведение гемодиализа). Благодаря работе по данным направлениям обеспечивается увеличение частоты трансплантации почек до этапа, когда гемодиализ необходим пациенту по жизненным показаниям; также увеличивается общее число трансплантаций и оптимизируется использование ресурсов гемодиализа • Консультативная помощь (осуществляется, например, средним медицинским персоналом или координаторами по вопросам трансплантологии). Обсуждение скрининговых тестов, обеспечение пациентов информацией, покрытие некоторых расходов доноров в соответствии с законодательством • Если позволяет законодательство, рекомендуется привлекать живых неродственных доноров
<p>Прочие методы</p> <ul style="list-style-type: none"> • Медицинские методы, в частности лапароскопическое взятие донорского органа, парный обмен почками, трансплантация органов с анатомическими дефектами (сосудистыми, урологическими), нивелирование эффекта положительной перекрестной пробы при помощи плазмафереза и внутривенного введения иммуноглобулина • Этические методы: разъяснение преимуществ донорства • Организационные методы: оплачиваемый отпуск в связи с донорством, покрытие всех расходов донора

Рекомендации	СР
<ul style="list-style-type: none"> В Европе донорство с использованием органов живых людей должно поощряться. В настоящее время отмечается увеличение несоответствия между потребностью в донорском материале и его наличием (в связи с нехваткой трупных органов, подходящих для трансплантации). Тем не менее отмечается увеличение числа трансплантации органов живых доноров. В США наблюдается паритет между показателями частоты трансплантации органов живых и умерших доноров 	С
<ul style="list-style-type: none"> Донорство должно восприниматься в обществе как жест милосердия. Государственные и общественные институты должны всячески поощрять доноров (награды, оплачиваемые отпуска по нетрудоспособности, покрытие расходов, приоритет в очереди на трансплантацию органов, донорское страхование) 	С
<ul style="list-style-type: none"> Все нефрологи, занимающиеся лечением пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, должны изучить возможность пересадки органов от живых доноров, обсудить соответствующие моменты с родственниками пациента. Желательно решить вопрос о трансплантации почки в начальной фазе терминальной почечной недостаточности 	

2.3.1. Медицинские методы увеличения объемов трансплантации органов от живых доноров

2.3.1.1. Приемлемость органов с анатомическими аномалиями

На сегодняшний день большинство центров трансплантологии, имеющие большой опыт работы, рассматривают наличие анатомических аномалий в качестве относительных противопоказаний для пересадки органа (в связи с нехваткой живых доноров). К допустимым анатомическим аномалиям относятся: кисты в почках, обструкция мочеточниково-лоханочного соединения, единичные камни > 1 см, удвоение мочеточника, множественные почечные артерии и вены. Согласно ретроспективным обзорам при четком выполнении всех этапов трансплантации (даже при пересадке вены с циркумаортальной или ретроаортальной веной) увеличение риска возникновения осложнений не наблюдается [4].

Если у донора отмечается хорошая иммунологическая совместимость с реципиентом, а одна из почек содержит какие-либо анатомические аномалии (и если состояние реципиента на диализе расценивается при этом как тяжелое), то рекомендуется пересадить донорскую почку с анатомическими аномалиями, оставив донору лучшую.

Безопасность лапароскопической правосторонней донорской нефрэктомии сопоставима с безопасностью левосторонней нефрэктомии. Согласно результатам недавно проведенного проспективного исследования выполнение правосторонней и левосторонней донорской нефрэктомии характеризуется одинаковыми показателями частоты осложнений и реакций отторжения трансплантата [5].

Рекомендации	СР
<ul style="list-style-type: none"> Пересадка почки с множественной почечной артерией или с различными анатомическими аномалиями не является абсолютным противопоказанием, решение должно приниматься в индивидуальном порядке 	С
<ul style="list-style-type: none"> Безопасность лапароскопической правосторонней донорской нефрэктомии сопоставима с безопасностью левосторонней нефрэктомии (в плане частоты осложнений и реакций отторжения трансплантата) 	А

2.3.1.2. Лапароскопическая нефрэктомия с целью взятия почки у живого донора (LLDN-операция)

Лапароскопическая нефрэктомия с целью взятия почки у живого донора (LLDN-операция) является альтернативным хирургическим методом, позволившим увеличить показатели трансплантации органов живых доноров. В настоящее время именно данному методу все чаще отдается предпочтение при решении вопроса о трансплантации почки. В США лапароскопические донорские нефрэктомии используются чаще, чем открытые хирургические варианты данной операции. В Европе пока преобладает традиционная (открытая) хирургическая техника, однако отмечается динамика в том же направлении, что и в США [6].

LLDN-операция на сегодняшний день имеет внушительную доказательную базу, включающую в себя 3 систематических обзора (сравнение безопасности и эффективности по отношению к «золотому стандарту», каким является открытая донорская нефрэктомия), по меньшей мере 7 рандомизированных контролируемых исследований (с уровнем доказательности 1–2), 5 проспективных нерандомизированных исследований (с уровнем доказательности 2), а также несколько ретроспективных исследований [7–9]. По сравнению с открытым вариантом донорской нефрэктомии LLDN-операция характеризуется примерно такими же показателями успешного функционирования трансплантата, отторжения трансплантата, урологических осложнений, а также выживаемости пациентов. Тем не менее LLDN-операция превосходит открытый вариант донорской нефрэктомии по таким показателям, как необходимость в анальгетиках, выраженность болевого синдрома, продолжительность госпитализации и нетрудоспособности.

Показатели летальности доноров в связи с выполнением нефрэктомии примерно одинаковы независимо от вида операции и составляют 0,03% [10, 11]. Информация о возможной смерти при взятии почки должна быть обязательно включена в информированное согласие, подписываемое донором. Стоит также упомянуть о том, что LLDN-операция не влияет на вероятность развития терминальной почечной недостаточности в отдаленном послеоперационном периоде [12]. Тем не менее лапароскопическая операция занимает больше времени и требует больше технических ресурсов, чем открытый вариант донорской нефрэктомии. Как бы то ни было, затраты могут компенсироваться меньшей продолжительностью госпитализации и нетрудоспособности пациента. С момента внедрения в клиническую практику лапароскопической донорской нефрэктомии число случаев трансплантации органов живых доноров во многих специализированных учреждениях увеличилось более чем на 100%.

Подводя итоги, можно сказать, что лапароскопическая донорская нефрэктомия характеризуется (по сравнению с открытым вариантом данного вмешательства) меньшей выраженностью болевого синдрома в послеоперационном периоде, меньшими сроками выздоровления пациентов, а также более удовлетворительными косметическими результатами (по сравнению с традиционным открытым вариантом донорской нефрэктомии). При достаточном опыте специалиста, выполняющего хирургическое вмешательство, данная процедура не сопряжена с повышенным риском в отношении безопасности донора или функционального состояния аллотрансплантата. Таким образом, LLDN-операция, равно как и открытый вариант донорской нефрэктомии, на сегодняшний день являются «золотым стандартом».

Таблица 5. Лапароскопическая донорская нефрэктомия: преимущества и недостатки

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> • Меньшая выраженность болевого синдрома в послеоперационном периоде 	<ul style="list-style-type: none"> • Потеря или повреждение трансплантата при недостаточной квалификации оперирующего хирурга
<ul style="list-style-type: none"> • Минимальный косметический дефект (от послеоперационного рубца) 	<ul style="list-style-type: none"> • Возможно нарушение почечной перфузии в условиях пневмоперитонеума
<ul style="list-style-type: none"> • Быстрое восстановление жизнедеятельности и трудоспособности (в течение 4 нед) • Меньшая продолжительность госпитализации 	<ul style="list-style-type: none"> • Большая продолжительность операции
<ul style="list-style-type: none"> • Увеличенное изображение почечных сосудов 	

Рекомендации	СР
<ul style="list-style-type: none"> • Лапароскопическая нефрэктомия характеризуется примерно таким же уровнем урологических осложнений, нарушений функции трансплантата и частоты отторжения трансплантата, что и открытый вариант донорской нефрэктомии. При этом лапароскопическая нефрэктомия позволяет уменьшить продолжительность нетрудоспособности пациента в послеоперационном периоде, уменьшить продолжительность стационарного лечения и добиться более благоприятных косметических результатов 	А
<ul style="list-style-type: none"> • Использование лапароскопической нефрэктомии позволяет увеличить число желающих стать донорами. Хирургическое вмешательство должно выполняться исключительно квалифицированными и опытными специалистами 	С

2.3.1.3. Литература

1. Knight RJ, Burrows L, Bodian C. The influence of acute refection on long-term renal allograft survival: a comparison of living and cadaveric donor transplantation. *Transplantation* 2001;72(1):69–76. Living donor/comparison LD vs CD 2001.pdf <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11468537>
2. United Network for Organ Sharing. <http://www.unos.org/>
3. The Organ Procurement and Transplantation Network. <http://www.optn.org>
4. Hsu TH, Su LM, Ratner LE, Trock BJ, Kavoussi LR. Impact of renal artery multiplicity on outcomes of renal donors and recipients in laparoscopic donor nephrectomy. *Urology* 2003;61(2):323–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597939>
5. Minnee RC, Bemelman WA, Maartense S, Bemelman FJ, Goume DJ, Idu MM. left or right kidney in hand-assisted donor nephrectomy? A randomised controlled trial. *Transplantation* 2008;85(2):203–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18212624>

6. Kok NH, Weimar W, Alwayn IP, Ijzermans JN. The current practice of live donor nephrectomy in Europe. *Transplantation* 2006;82(7):892–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17038903>
7. Shokeir AA. Open versus laparoscopic live donor nephrectomy: a focus on the safety of donors and the need for a donor registry. *J Urol* 2007;178(5):1860–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17868736>
8. Tooher RL, Rao MM, Scott DE, Wall DR, Francis DMA, Bridgewater FH, Maddern GJ. A systematic review of laparoscopic live-donor nephrectomy. *Transplantation* 2004;78(3):404–14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15316369>
9. Giessing M. Laparoscopic living-donor nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 4):iv36–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15240847>
10. Matas AJ, Bartlett ST, Leichtman AB, Delmonico FL. Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999–2001: Survey of United States Transplant Centers. *Am J Transplant* 2003;3(7):830–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814474>
11. Hadjianastassious VG, Johnson RJ, Rudge CJ, Mamode N. 2509 living donor nephrectomies, morbidity and mortality, including the UK introduction of laparoscopic donor surgery. *Am J Transplant* 2007;7(11):2532–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17868058>
12. Fehrman-Ekholm I, Dunér F, Brink B, Tydén G, Elinder CG. No evidence of accelerated loss of kidney function in living kidney donors: results from a cross-sectional follow-up. *Transplantation* 2001;72(3):444–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502974>

2.3.1.4. АВ0-несовместимые доноры

АВ0-несовместимость несколько лет назад являлась противопоказанием для трансплантации почек, однако в настоящее время данная проблема решена благодаря применению новых методик (антительные адсорбционные колонны) [1] и новейшие иммуносупрессивные препараты (например, анти-CD20-моноклональные антительные препараты, например ритуксимаб) [2]. Все это позволило увеличить возможности для трансплантации органов. На сегодняшний день проведены исследования клинических случаев успешной пересадки органов, несмотря на несовместимость доноров и реципиентов по группам крови, причем, по данным ретроспективных исследований, отмечаются примерно такие же результаты, как и при пересадке органов донора реципиенту с одной группой крови [3, 4]. Тем не менее возможности статистического переноса полученных результатов достаточно ограничены вследствие сравнительно короткого периода динамического наблюдения и вследствие различий в протоколах терапии [5, 6]. Таким образом, научно-исследовательская работа в данном направлении продолжается [7–10]. Согласно имеющимся на сегодняшний день данным для успешного проведения трансплантации при АВ0-несовместимости донора и реципиента требуется более интенсивная и более затратная в материальном отношении иммуносупрессивная терапия [11–13] (уровень доказательности 3).

Данная процедура является экспериментальной и должна проводиться исключительно в рамках научных исследований до тех пор, пока не будет накоплено достаточное количество информации о состоянии здоровья реципиентов в отдаленном послеоперационном периоде. В связи с этим необходимо предоставить пациентам всю информацию о потенциальных рисках (большая выраженность иммунной супрессии, недостаточно информации о состоянии здоровья реципиентов в отдаленном послеоперационном периоде) и о преимуществах (меньшая продолжительность ожидания трансплантации органа живого донора). Также целесообразно принимать во внимание другие методы трансплантации, в частности кроссоверную трансплантацию, проводимую в соответствии со стандартными иммуносупрессивными протоколами (уровень доказательности 3).

Рекомендации	СР
• Трансплантация органов при АВ0-несовместимости донора и реципиента является многообещающей процедурой, клиническая эффективность которой изучается в настоящее время	С
• Учитывая экспериментальный характер данной процедуры, трансплантация органов при АВ0-несовместимости донора и реципиента должна осуществляться в специализированных клинических центрах и сопровождаться ведением соответствующей научной документации	С
• Пациентам должна предоставляться полная информация о потенциальных рисках и альтернативных вариантах	С

2.3.1.5. Трансплантация почки от живого донора при его перекрестной несовместимости (положительном cross-match) с реципиентом

Несколько лет назад перекрестная несовместимость донора с реципиентом расценивалась как противопоказание к трансплантации. Тем не менее результаты нескольких пилотных исследований [11–14] свидетельствуют об успешно проведенной трансплантации (с удовлетворительными результатами в раннем послеоперационном периоде) при использовании экстенсивных методов элиминации антител (например, плазмаферез), внутривенного введения иммуноглобулинов и методов более выраженной иммунной супрессии (антительная индукция, применение В-лимфоцитотоксических средств, таких как анти-CD20-антительный препарат ритуксимаб) (уровень доказательности 3).

В связи с нехваткой стандартизированных протоколов лечения и отдаленных результатов трансплантации при перекрестной несовместимости донора с реципиентом в больших когортах пациентов данная процедура остается экспериментальной и должна выполняться исключительно в рамках научных исследований. В связи с этим необходимо предоставить пациентам всю информацию о потенциальных рисках. Также целесообразно принимать во внимание другие методы трансплантации при высокой степени иммунизации пациентов (в частности, трансплантацию в рамках Европейской трансплантологической программы при групповой и антигенной несовместимости донора и реципиента, кроссоверную трансплантацию, проводимую в соответствии со стандартными иммуносупрессивными протоколами) [15] (уровень доказательности 4).

Рекомендация	СР
Трансплантация органов живых доноров при перекрестной несовместимости донора и реципиента является экспериментальной процедурой, которая должна осуществляться в рамках научных исследований. Пациентам должна предоставляться полная информация о потенциальных рисках и альтернативных вариантах	С

2.3.1.6. Трансплантация почки живого донора, не имеющего родственной связи с реципиентом

Трансплантация почки живого донора-альтруиста, не имеющего родственной связи с реципиентом, во многих европейских странах разрешена на законодательном уровне (при условии доказанной альтруистической мотивации донора и при исключении финансовой выгоды [15, 16]). Результаты при этом виде трансплантации сопоставимы с результатами других видов трансплантации органов живых доноров (уровень доказательности 3).

Рекомендации	СР
Трансплантация органов живых доноров, не имеющих родственной связи с реципиентами, должна поощряться национальным законодательством	В

2.3.1.7. «Непрямая» трансплантация органов живого донора

Данный вид трансплантации (при котором донор не имеет каких-либо сведений о реципиенте) практикуется лишь в нескольких специализированных центрах [17–19]. Тем не менее не существует каких бы то ни было моральных или социальных причин, по которым доноры, руководствующиеся исключительно альтруистическими побуждениями, не могли бы участвовать в подобного рода мероприятиях [16, 20]. Как бы то ни было, данный вид трансплантации на сегодняшний день не может рассматриваться как официально рекомендуемый в связи с определенными этическими и законодательными соображениями [21].

2.3.1.8. Материальное поощрение живых доноров специализированными центральными организациями

Несмотря на то, что данная мера потенциально могла бы привести к увеличению доступности донорских органов [22], по общему мнению, она неоднозначна с этической точки зрения [23, 24]. Настоятельно рекомендуется, чтобы все доноры органов получили пожизненный доступ к медицинскому обслуживанию, направленному на профилактику почечной недостаточности и потенциальных побочных эффектов донорства [15, 16].

Основополагающим принципом трансплантации органов в клинической практике является добровольное донорство органов, причем в качестве доноров обычно выступают живые родственники пациента. Жест доброй воли в виде донорства бесценен и не может оцениваться в денежном эквиваленте, о чем указывается в соответствующих разделах законодательства стран Европы. Согласно положению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) тело и его части не могут быть использованы в качестве объекта торговли; соответствующие коммерческие манипуляции должны быть запрещены на законодательном уровне [24] (уровень доказательности 4).

Рекомендации	СР
• В европейских странах коммерческие манипуляции с органами и тканями человека запрещены на законодательном уровне	С
• Донорство должно оставаться жестом доброй воли, не подразумевающим под собой финансовую выгоду	С

2.3.1.9. Литература

1. Kumlien G, Ullström L, Losvall A, Persson LG, Tydén G. Clinical experience with a new apheresis filter that specifically depletes ABO blood group antibodies. *Transfusion* 2006;46(9):1568–75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16965585>
2. Becker YT, Samaniego-Picota M, Sollinger HW. The emerging role of rituximab in organ transplantation. *Transpl Int* 2006;19(8):621–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16827678>
3. Ichimaru N, Takahara S. Japan's experience with living-donor kidney transplantation across ABO barriers. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4(12):682–92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18941430>
4. Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Berg U, Tydén G. ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation* 2008;85(12):1745–54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18580466>
5. Thielke J, Kaplan B, Benedetti E. The role of ABO-incompatible living donors in kidney transplantation: state of the art. *Semin Nephrol* 2007;27(4):408–13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17616273>
6. Gloor JM, Stegall MD. ABO incompatible kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16(6):529–34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18089966>
7. Wilpert J, Geyer M, Pisarski P, Drognitz O, Schulz-Huotari C, Gropp A, Goebel H, Gerke P, Teschner S, Walz G, Donauer J. On-demand strategy as an alternative to conventionally scheduled posttransplant immunoadsorptions after ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(10):3048–51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17623716>
8. Tydén G, Donauer J, Wadström J, Kumlien G, Wilpert J, Nilsson T, Genberg H, Pisarski P, Tufveson G. Implementation of a protocol for ABO-incompatible kidney transplantation—a three-center experience with 60 consecutive transplantations. *Transplantation* 2007 May 15;83(9):1153–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17496528>
9. Wilpert J, Geyer M, Teschner S, Schaefer T, Pisarski P, Schulz-Huotari C, Gropp A, Wisniewski U, Goebel H, Gerke P, Walz G, Donauer J. ABO-incompatible kidney transplantation—proposal of an intensified apheresis strategy for patients with high initial isoagglutinine titers. *J Clin Apher* 2007;22(6):314–22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18095303>
10. Tanabe K. Double-filtration plasmapheresis. *Transplantation* 2007;84(12 Suppl):30–32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18162985>
11. Grim SA, Pham T, Thielke J, Sankary H, Oberholzer J, Benedetti E, Clark NM. Infectious complications associated with the use of rituximab for ABO-incompatible and positive cross-match renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2007;21(5):628–32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17845637>
12. Warren DS, Zachary AA, Sonnenday CJ, King KE, Cooper M, Ratner LE, Shirey RS, Haas M, Leffell MS, Montgomery RA. Successful renal transplantation across simultaneous ABO incompatible and positive crossmatch barriers. *Am J Transplant* 2004;4(4):561–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15023148>
13. Dean PG, Gloor JM, Stegall MD. Conquering absolute contraindications to transplantation: positive crossmatch and ABO-incompatible kidney transplantation. *Surgery* 2005;137(3):269–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15746773>
14. West-Thielke P, Herren H, Thielke J, Oberholzer J, Sankary H, Raofi V, Benedetti E, Kaplan B. Results of positive cross-match transplantation in African American renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;8(2):348–54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18190659>
15. Delmonico F; Council of the Transplantation Society. Report of the Amsterdam Forum On the Care of the Live Kidney Donor: Data and Medical Guidelines. *Transplantation* 2005;79(6 Suppl):53–66.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15785361>
16. Ethics Committee of the Transplantation Society. The consensus statement of the Amsterdam Forum on the Care of the Live Kidney Donor. *Transplantation* 2004;78(4):491–2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15446304>
 17. Lennerling A, Fehrman-Ekholm I, Nordén G. Nondirected living kidney donation: experiences in a Swedish Transplant Centre. *Clin Transplant* 2008;22(3):304–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18499902>
 18. Segev DL, Montgomery RA. Regional and racial disparities in the use of live non-directed kidney donors. *Am J Transplant* 2008;8(5):1051–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18416741>
 19. Jendrisak MD, Hong B, Shenoy S, Lowell J, Desai N, Chapman W, Vijayan A, Wetzel RD, Smith M, Wagner J, Brennan S, Brockmeier D, Kappel D. Altruistic living donors: evaluation for nondirected kidney or liver donation. *Am J Transplant* 2006;6(1):115–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16433765>
 20. Mueller PS, Case EJ, Hook CC. Responding to offers of altruistic living unrelated kidney donation by group associations: an ethical analysis. *Transplant Rev (Orlando)* 2008;22(3):200–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18631879>
 21. Hillhorst MT, Kranenburg LW, Zuidema W, Weimar W, Ijzermans JN, Passchier J, Busschbach JJ. Altruistic living kidney donation challenges psychosocial research and policy: a response to previous articles. *Transplantation* 2005;79(11):1470–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15940033>
 22. Delmonico FL, Dew MA. Living donor kidney transplantation in a global environment. *Kidney Int* 2007;71(7):608–14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17290291>
 23. International Summit on Transplant Tourism and Organ Trafficking. The Declaration of Istanbul on organ trafficking and transplant tourism. *Kidney Int* 2008;74(7):854–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18810784>
 24. World Health Assembly Resolution 57.18. Human organ and tissue transplantation, 22 May 2004.
http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA57/A57_R18-en.pdf

2.3.2. Этические способы поощрения доноров

2.3.2.1. Донорская «медаль за заслуги»

Организациям, занимающимся этическими вопросами донорства, рекомендуется устраивать церемонии награждения заслуженных доноров. Донорская медаль должна вручаться в торжественной обстановке официальными представителями государственной власти (первыми лицами государства), с соответствующими выражениями признательности всему сообществу живых доноров, а также членам семьи умерших доноров [1, 2].

В настоящее время специалисты в области законодательства, лица, занимающиеся этическими аспектами, а также представители трансплантационных сообществ не имеют единого мнения относительно того, позволит ли поощрение семей доноров увеличить доступность донорского материала [3] (уровень доказательности 4). На сегодняшний день не существует каких-либо конкретных рекомендаций в связи с недостаточно высоким уровнем доказательности.

2.3.3. Организационные методы стимулирования донорства

2.3.3.1. Кроссоверная трансплантация или обмен парных органов

Кроссоверная трансплантация почек, или парный обмен почками, заключается в обмене почками между двумя и более несовместимыми парами доноров и реципиентов (по системе АВ0 или по перекрестному соответствию) с учетом индивидуальных пожеланий. При этом достигается совместимость доноров и реципиентов (по системе АВ0 или по перекрестному соответствию).

Ключевыми критериями должны являться размеры почек и возраст донора/реципиента. Программа кроссоверной трансплантации почек позволяет осуществлять обмен органами между двумя живыми донорами [4] или (в некоторых странах) между одним живым и одним умершим донором [5]. Благодаря использованию описанной схемы улучшаются результаты трансплантации почек живых доноров. Также это позволяет увеличить доступность донорского материала и уменьшить продолжительность диализа, проводимого реципиенту перед трансплантацией органа [6]. Показатели частоты отторжения трансплантата и иные характеристики операции сопоставимы с соответствующими характеристиками других методов трансплантации органов живых доноров [7] (уровень доказательности 3).

Рекомендация	СР
При отсутствии противоречий с законодательством парный обмен почками может позволить добиться увеличения активности трансплантации почек	С

2.3.3.2. Отпуск по нетрудоспособности в связи с донорством

Все расходы донора, связанные с взятием у него органа для трансплантации реципиенту, должны быть покрыты [8]. Законодательство многих стран предусматривает 30-дневный оплачиваемый отпуск по нетрудоспособности в связи с донорством [9]. Согласно рекомендациям Американского трансплантологического сообщества донорам должен быть предоставлен оплачиваемый отпуск, аналогичный тому, который предоставляется матерям по уходу за новорожденным ребенком (уровень доказательности 3).

Рекомендации	СР
• Здоровье и благополучие живых доноров должно охраняться в соответствии с законодательством; все текущие проблемы должны заноситься в соответствующий реестр	С
• Должен функционировать план национального страхования по охране здоровья всех живых доноров	С

2.3.4. Литература

1. H.R. 708. Gift of life Congressional Medal Act of 2001 (U.S. Rep. P. Srak, Calif.).
2. S. 235. Gift of life Congressional Medal Act of 2001 (U.S. Sen. W. Frist, Tenn.).
3. Bryce CL, Siminoff LA, Ubel PA, Nathan H, Caplan A, Arnold RM. Do incentives matter?. Providing benefits to families of organ donors. *Am J Transplant* 2005;5(12):2999–3008.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16303016>
4. Ross LF, Rubin DT, Siegler M, Josephson MA, Thistlethwaite JR, Woodle ES. Ethics of a paired kidney-exchange-program. *N Engl J Med* 1997;336(24):1752–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9180096>
5. Delmonico FL, Morrissey PE, Lipkowitz GS, Stoff JS, Himmelfarb J, Harmon W, Pavlakis M, Mah H, Goguen J, Luskin R, Milford E, Basadonna G, Chobanian M, Bouthot B, Lorber M, Rohrer RJ. Donor kidney exchanges. *Am J Transplant* 2004;4(10):1628–34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367217>
6. de Klerk M, Witvliet MD, Haase-Kromwijk BJ, Claas FH, Weimar W. A highly efficient living donor kidney exchange program for both blood type and crossmatch incompatible donor-recipient combinations. *Transplantation* 2006;82(12):1616–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17198246>
7. Montgomery RA, Zachary AA, Ratner LE, Segev DL, Hiller JM, Houp J, Cooper M, Kavoussi L, Jarret T, Burdick J, Maley WR, Melancon JK, Kozlowski T, Simpkins CE, Phillips M, Desai A, Collins V, Reeb B, Kraus E, Rabb H, Leffel MS, Warren DS. Clinical results from transplanting incompatible live kidney donor/recipient pairs using kidney paired donation. *JAMA* 2005;294(13):1655–93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16204665>
8. Abecassis M, Adams M, Adams P, Arnold RM, Atkins CR, Barr ML, Bennett WM, Bia M, Briscoe DM, Burdick J, Corry RJ, Davis J, Delmonico FL, Gaston RS, Harmon W, Jacobs CL, Kahn J, Leichtman A, Miller C, Moss D, Newmann JM, Rosen LS, Siminoff L, Spital A, Starnes VA, Thomas C, Tyler LS, Williams L, Wright FH, Youngner S; The Live Organ Donor Consensus Group. Consensus statement on the live organ donor. *JAMA* 2000;284(22):2919–26.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11187711>
9. Organ Donor Leave Act, H.R. 457, Pub. L. No. 106–56.
http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=106_cong_public_laws&docid=f:publ056.106.pdf

2.4. Отбор человека для донорства почки и критерии отказа

2.4.1 Введение

Потенциальным умершим донором органов может являться человек, находящийся в состоянии комы, которому был поставлен диагноз: смерть головного мозга. Целесообразно заблаговременно установить у потенциального донора наличие заболеваний, передающихся с кровью, а также оценить состояние органа (-ов), трансплантация которого (-ых) запланирована.

Результаты в раннем послеоперационном периоде у лиц, которым была произведена трансплантация почек доноров старше 65 лет, сопоставимы с аналогичными результатами у пациентов, перенесших трансплантацию почек более молодых доноров. Тем не менее в отдаленном послеоперационном периоде у лиц, которым была произведена трансплантация почек доноров старше 65 лет, выживаемость трансплан-

тата хуже [1]. Кроме того, основным физиологическим риском при пересадке «пожилых» почек является пролонгированное время холодовой ишемии [2, 3]. С учетом вышеуказанных закономерностей можно с уверенностью говорить о том, что ключевым фактором при решении вопроса о трансплантации почки служит не возраст доноров, а физиологическое состояние трансплантируемых органов. В связи с данным обстоятельством не рекомендуется пренебрегать возможностью трансплантации физиологически полноценных органов. Таким образом, не существует абсолютного ограничения в донорстве по возрасту. Тем не менее не следует забывать о наличии у пожилых людей многих сочетанных патологий, в связи с чем необходимо максимально сокращать период ишемии органов. Прослеживается аналогичная тенденция по увеличению верхней возрастной границы старше 55 лет у живых доноров. [4].

2.4.2. Инфекции

Потенциальный донор должен быть тщательно обследован на наличие инфекционных заболеваний (табл. 6).

Таблица 6. Инфекции, которые необходимо исключить у потенциального донора

• Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) -1, ВИЧ-2
• Гепатит С
• Поверхностный антиген гепатита В (HBsAg), анти-НВс; острый гепатит (оценка активности печеночных ферментов в крови)
• Цитомегаловирус (ЦМВ)
• Вирус Эпштейна–Барр (EBV), при решении вопроса о пересадке органов детям
• Активный сифилис
• Вирусные инфекции, сепсис, туберкулез, инфекции неизвестной этиологии
• Отягощенный (или клинические проявления, которые могут быть обусловлены) болезнью Крейтцфельда–Якоба наследственный анамнез

Высокий риск передачи ВИЧ-инфекции от потенциальных доноров отмечается при отягощенном наркологическом анамнезе (подозрение на внутривенное введение наркотических средств). Также следует помнить о том, что на протяжении инкубационного периода ВИЧ-инфекции (2 мес) или гепатита (до 6 мес) результаты серологических тестов могут оставаться отрицательными, равно как и при внутривенном введении большого количества жидкости в рамках реанимационного лечения (эффект разведения) [5]. В связи с вышеуказанными особенностями рекомендуется повторное выполнение серологических тестов (а также использование дополнительных методов диагностики, например полимеразной цепной реакции – ПЦР) в целях исключения инфекции у донора.

2.4.3. Исключения в отношении инфекционных заболеваний

В тех случаях, когда у реципиента имеется подтвержденная ВИЧ-инфекция или гепатит, в стандартный алгоритм вносятся коррективы (табл. 7).

Таблица 7. Пересадка донорских органов инфицированным реципиентам

Пересадка органов HCV-инфицированных доноров
• Если реципиент также инфицирован вирусом гепатита С (HCV), трансплантация допустима после подписания информированного согласия на трансплантацию
• Если реципиент не инфицирован вирусом гепатита С (HCV), то имеется высокий риск передачи заболевания. Тем не менее трансплантация может производиться в экстренных случаях, после подписания реципиентом информированного согласия
Пересадка органов HBsAg-положительных доноров
• Если у реципиента также идентифицируются HBsAg (при отсутствии HDV-антигена), то он должен подписать информированное согласие на трансплантацию
• При отсутствии у реципиента HBsAg, но при высоком титре анти-НВс-антител, а также при выявленном НВс, проведение трансплантации разрешено после подписания информированного согласия
• При отсутствии у реципиента HBsAg, но при умеренном/высоком титре анти-НВс-антител, а также при отсутствии НВс-антител проведение трансплантации сопряжено с высоким риском инфицирования, но разрешено после подписания информированного согласия
• При отсутствии у реципиента HBsAg, титра анти-НВс-антител, а также при отсутствии выявленного HDV проведение трансплантации разрешено по жизненным показаниям после подписания информированного согласия

Пересадка органов доноров с выявленными анти-НВс-антителами

- При пересадке печени доноров с выявленными анти-НВс-антителами имеется высокий (50%) риск передачи гепатита В реципиенту. В подобных ситуациях трансплантация печени разрешена только после подписания реципиентом информированного согласия. При пересадке почек, сердца и легких риск передачи гепатита В ниже, чем при пересадке печени, но все же сохраняется. В связи с этим трансплантация почек НВсAg-положительного реципиента или НВсAg-отрицательного реципиента с титром анти-НВс-антител ≥ 10 МЕД/мл, возможна после подписания реципиентом информированного согласия
- При отсутствии у реципиента НВсAg и анти-НВсAg-антител трансплантация органов инфицированного донора возможна только по жизненным показаниям, после подписания реципиентом информированного согласия

2.4.4. Злокачественные новообразования

Наличие в анамнезе злокачественного новообразования обычно не является противопоказанием к донорству органов. Тем не менее существует ряд абсолютных противопоказаний, исключающих возможность трансплантации органов конкретного донора реципиентам. К таким абсолютным противопоказаниям относятся активный онкологический процесс или наличие в анамнезе метастатического рака (за исключением нескольких нозологий, таких как рак яичка), а также злокачественных новообразований с высокими показателями рецидивирования (поздние стадии рака груди, меланома, лейкоз или лимфома). Кроме того, если у потенциального донора в анамнезе имеется кровоизлияние в вещество головного мозга неясной этиологии, то целесообразно исключить метастатическое внутричерепное кровоизлияние. Например, у доноров-женщин показано определить концентрацию хорионического гонадотропина в плазме крови с целью исключения хориокарциномы.

Что касается других типов злокачественных новообразований, то если с момента завершения лечения прошло менее 10 лет, показано провести тщательную оценку риска/пользы (речь идет о соотношении риска передачи злокачественного новообразования и пользы от трансплантации органа по жизненным показаниям). По причине нехватки доноров во многие трансплантационные программы были внесены коррективы, согласно которым можно осуществлять трансплантацию донорских органов при продолжительности безрецидивного периода более 5 лет после проведения лечения по поводу злокачественного новообразования. В связи с этим в некоторых случаях после проведения трансплантации у реципиентов отмечается развитие злокачественных новообразований, ранее диагностированных у донора [6]. На сегодняшний день имеются описания успешной трансплантации почек после полного иссечения почечно-клеточных карцином с низкой степенью злокачественности и небольших размеров. В информированном согласии, подписываемом реципиентом перед трансплантацией, должна содержаться информация о наличии у донора в анамнезе злокачественного новообразования; в послеоперационном периоде реципиент должен регулярно наблюдаться у онколога [7].

2.4.5. Специальные исключения в отношении злокачественных новообразований

Специальные исключения в отношении злокачественных новообразований представлены в разделе 8.1.

2.4.6. Сосудистая патология и функциональное состояние почек

Важным фактором риска развития органной недостаточности служит наличие в анамнезе сахарного диабета или выраженной артериальной гипертензии с поражением сосудов сетчатки. Факторами, на основании которых делается заключение о непригодности донора или о частичной пригодности (возможность трансплантации лишь некоторых органов), являются:

- наличие в анамнезе инфаркта миокарда;
- наличие стенокардии или аорто-коронарного шунтирования в анамнезе;
- выраженная системная сосудистая патология;
- последствия продолжительной гипотензии;
- олигурия;
- продолжительная интенсивная терапия.

Оценка почечной функции донора должна проводиться при поступлении; рекомендуется использовать формулу Кокрофта–Гаулта (Cockcroft–Gault) для подсчета клиренса креатинина с учетом возраста, массы тела и пола [8]. Также рекомендуется оценить состояние мочевой системы (анализ 24-часовой протеинурии, УЗИ почек), в особенности у пожилых доноров. Во многих центрах трансплантологии значение клиренса креатинина 50 мл/мин является нижней границей применимости органа для трансплантации (независимо от гистологического строения органа) с учетом данных анамнеза. В ряде центров трансплантологии также выполняется биопсия почек с целью выявления признаков артерио- и гломерулосклероза [9]. Острая почечная недостаточность сама по себе не служит противопоказанием к трансплантации почки, однако все манипуляции должны выполняться только после тщательной оценки функционального состояния органа (уровень доказательности 3).

2.4.7. «Маргинальные» доноры

Говорить о «маргинальном» для трансплантации органе можно при наличии следующих критериев [10] (уровень доказательности 3).

- Возраст донора старше 70 лет при отсутствии прочих факторов риска.
- Возраст донора от 60 до 70 лет при наличии в анамнезе сахарного диабета, артериальной гипертензии, клинически выраженной протеинурии – до 1 г/24 ч, или патологических изменений сосудов сетчатки.
- При значениях креатининового клиренса 50 мл/мин органы пригодны для трансплантации.
- При значениях креатининового клиренса < 50 мл/мин органы пригодны для трансплантации при отсутствии патологических гистологических изменений.
- При гломерулосклерозе примерно 5–20% почечной ткани (по результатам биопсии; в биоптате должно содержаться не менее 25 гломерулярных комплексов из обеих почек) органы пригодны для трансплантации.
- При гломерулосклерозе более 20% почечной ткани решение о возможности трансплантации должно приниматься в индивидуальном порядке в зависимости от почечной функции.

Истинное клиническое значение каждого критерия неизвестно, поскольку тщательного изучения каждого из них не проводилось и у клиницистов не имеется единого мнения по многочисленным вопросам, таким как, например, целесообразность биопсии почки перед трансплантацией [11, 12].

2.4.8. Пересадка одного или двух донорских органов реципиенту

Обоснование необходимости пересадки двух «маргинальных» почек включает в себя 2 частично противоречащих друг другу принципа. Во-первых, в почках с небольшой нефронной массой отмечается гиперфильтрация и гломерулярная гипертензия, вследствие чего создаются условия для прогрессирующего гломерулосклероза [13]. В единичной «маргинальной» почке отмечается сниженная масса почечной ткани, а также субоптимальное количество нефронов, причем холодовая ишемия, трансплантационная травма и потенциальная нефротоксичность иммуносупрессивной терапии еще в большей степени усугубляют ситуацию. Увеличение нефронной массы, а также предотвращение повреждения почек могут достигаться за счет одновременной трансплантации обеих почек одному и тому же реципиенту.

Во-вторых, верификация функционального резерва «маргинальных» почек может осуществляться только после проведения трансплантации. Кроме того, после трансплантации нередко отмечается увеличение скорости гломерулярной фильтрации пересаженной почки [14–16]. В связи с этим трансплантация двух органов может быть расценена как необоснованно избыточная (особенно с учетом нехватки донорского материала).

Два вышеуказанных противоречивых принципа не позволяют определиться с тем, какое количество (одну или две) «маргинальных» почек целесообразно пересадить реципиенту [17]. Согласно результатам проспективного многоцентрового исследования [18], трансплантация двух «маргинальных» почек безопасна, хорошо переносима, характеризуется такой же частотой осложнений, как и после пересадки одной «маргинальной» почки.

На сегодняшний день еще не существует стандартизированной хирургической методики трансплантации двух почек реципиенту [19, 20] (уровень доказательности 3).

Рекомендации	СР
<ul style="list-style-type: none"> • В качестве потенциальных доноров могут рассматриваться все субъекты любого возраста, находящиеся в коме, при диагностированной смерти головного мозга 	С
<ul style="list-style-type: none"> • Согласие на взятие органов для трансплантации должно быть получено у родственников или близких потенциального донора в соответствии с законодательством. Согласие на изъятие рекомендуется получить, даже если законодательством предусмотрена презумпция согласия. – Для формирования положительного общественного мнения о донорстве необходимо, чтобы контроль правовых аспектов и общение с родственниками осуществлялись высококвалифицированными специалистами. – В качестве потенциальных доноров не должны рассматриваться умершие люди, негативно отзывавшиеся о донорстве при жизни 	
<ul style="list-style-type: none"> • При наличии у донора трансмиссивной патологии (инфекции, злокачественные новообразования) перед трансплантацией органа целесообразно тщательно взвесить риски и преимущества 	
<ul style="list-style-type: none"> • Реципиентам должно быть гарантировано высокое качество трансплантируемых органов; в каждом центре трансплантации должны быть разработаны собственные рекомендации и критерии допустимости трансплантации. Органы «маргинальных» доноров должны тщательно изучаться. При подписании информированного согласия реципиенту должна предоставляться вся информация о состоянии здоровья донора 	

2.4.9. *Літєратура*

1. Alexander JW, Bennett LE, Breen TJ. Effect of donor age on outcome of kidney transplantation. A two-year analysis of transplants reported to the United Network for Organ Sharing Registry. *Transplantation* 1994;57(6):871–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8154034>
2. Wyner LM, McElroy JB, Hodge EE, Peidmonte M, Novick AC. Use of kidneys from older cadaver donors for renal transplantation. *Urology* 1993;41(2):107–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8497979>
3. Ciccirelli J, Iwaki Y, Mendez R. The influence of donor age on kidney graft survival in the 1990s. *Clin Transpl* 1999;13:335–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11038652>
4. Kerr SR, Gillingham KJ, Johnson EM, Matas AJ. Living donors > 55 years: to use or not to use? *Transplantation* 1999;67(7):999–1004.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10221484>
5. Scheinkestel CD, Tuxen DV, Cooper DJ, Butt W. Medical management of the (potential) organ donor. *Anaesth Intensive Care* 1995;23(1):51–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7778748>
6. Taioli E, Mattucci DA, Palmieri S, Rizzato L, Caprio M, Costa AN. A population-based study of cancer incidence in solid organ transplants from donors at various risk of neoplasia. *Transplantation* 2007;83(1):13–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17220783>
7. Penn I. Precautions to be taken to prevent transmission of neoplastic diseases in the grafting process. In: *Organ and Tissue Transplantation in the European Union*. London: Graham and Trotman, 1994: 33–41.
8. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1244564>
9. Karpinski J, Lajoie G, Cattran D, Fenton S, Zaltzman J, Cardella C, Cole E. Outcome of kidney transplantation from high-risk donors is determined by both structure and function. *Transplantation* 1999;67(8):1162–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10232568>
10. European best practice guidelines for renal transplantation (part 1). *Transplantation Section II: Evaluation and selection of donors*. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 7):39–51.
<http://www.ndteducational.org/images/Renal%20Transplantation%20I%20Section%20II.pdf>
11. Andres A, Herrero JC, Morales E, Praga M, Vazquez S, Vereda M, Cebrian P, Rodicio JL, Morales JM, Aguirre F, Diaz R, Polo G, Leiva O. The double or single renal graft depending on the percentage of glomerulosclerosis in the preimplant biopsy reduces the number of discarded kidneys from donors older than 60 years. *Transplant Proc* 1999;31(6):2285–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10500580>
12. Pokorna E, Vitko S, Chadimova M, Schuck O, Ekberg H. Proportion of glomerulosclerosis in procurement wedge renal biopsy cannot alone discriminate for acceptance of marginal donors. *Transplantation* 2000;69(1):36–43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10653377>
13. Brenner BM, Cohen RA, Milford EL. In renal transplantation, one size may not fit all. *J Am Soc Nephrol* 1992;3(2):162–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1391717>
14. Halloran PF, Melk A, Barth C. Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(1):167–81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9890324>
15. Berardinelli L, Beretta C, Raiteri M, Pasciucchio A, Carini M. Long-term results of 211 single necrokidney transplantations from extreme-age donors: why dual allograft?. *Transplant Proc* 2001;33(7-8):3774–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11750606>
16. Beckurts UT, Stippel D, Pollok M, Arns W, Weber M, Holscher AH. Single-centre experience with the 'old for old' program for renal transplantation. *Transplant Proc* 2001;33(7-8):3779–80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11750608>
17. Alfrey EJ, Lee CM, Scandling JD, Witter MM, Carter JT, Markezich AJ, Salvatierra O, Dafoe DC. Expanded criteria for donor kidneys: an update on outcome in single versus dual kidney transplants. *Transplant Proc* 1997;29(8):3671–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9414884>
18. Remuzzi G, Grinyo J, Ruggenti P, Beatini M, Cole EH, Milford EL, Brenner BM. Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. *Double Kidney Transplant*

- Group (DKG). J Am Soc Nephrol 1999;10(12):2591–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589699>
19. Dietl KH, Wolters H, Marschall B, Senninger N, Heidenreich S. Cadaveric 'two-in-one' kidney transplantation from marginal donors: experience of 26 cases after 3 years. Transplantation 2000;70(5):790–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11003359>
20. Lu AD, Carter JT, Weinstein RJ, Prapong W, Salvatierra O, Dafoe DC, Alfrey EJ. Excellent outcome in recipients of dual kidney transplants: a report of the first 50 dual kidney transplants at Stanford University. Arch Surg 1999;134(9):971–5, discussion 975–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10487592>

2.5. Технические аспекты эксплантации

2.5.1 Взятие органов умершего человека

Рекомендуется как можно быстрее извлечь солидные органы с целью минимизации их ишемического повреждения. Удаление сердца, легких, печени и поджелудочной железы (табл. 8) обычно осуществляется до взятия почек (см. табл. 7) [1–10] (уровень доказательности 3). Использование автоматизированной непрерывной перфузии позволяет уменьшить выраженность ишемических и реперфузионных повреждений и улучшить результаты в раннем послеоперационном периоде после проведенной трансплантации [8–10] (уровень доказательности 3).

Таблица 8. Рекомендации при взятии сердца, легких, печени и поджелудочной железы

<ul style="list-style-type: none"> • Перед взятием органа ввести в аорту 3 л UW-раствора (разработано Университетом штата Висконсин)
<ul style="list-style-type: none"> • Вскрыть фасцию Героты для обнажения почек (с целью охлаждения поверхности). При удалении сердца и введении холодного перфузата в брюшную полость поместить ледяную шугу с целью поверхностного охлаждения печени, почек и поджелудочной железы
<p><i>После удаления сердца и печени следует уделить особое внимание следующим моментам:</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • Не продвигать аортальную канюлю за устья почечных артерий. Это позволит избежать риска неадекватной перфузии и излишней тепловой ишемии
<ul style="list-style-type: none"> • Если верхняя мезентериальная артерия не удалена вместе с чревным стволом при взятии печени, то можно пережать верхнюю часть оставшейся аорты для поддержания перфузии в почках, а также с целью охлаждения почек в период удаления печени
<ul style="list-style-type: none"> • Если верхняя мезентериальная артерия удалена вместе с чревным стволом при взятии печени, то пережать верхнюю часть оставшейся аорты зажимом не представляется возможным, хотя это могло бы позволить продолжать перфузию почек, но сопровождается риском окклюзии просветов почечных артерий (особенно на правой стороне)
<ul style="list-style-type: none"> • Пересечение полой вены на участке между печенью и почками должно осуществляться аккуратно, поскольку существует риск повреждения правой почечной вены. Правая почечная вена зачастую располагается сверху перед впадением в полую вену, вследствие чего существует риск случайного пересечения правой почечной вены. Принимая во внимание то, что подпеченочный сегмент полой вены требуется при трансплантации печени, целесообразно проинструктировать об этом хирургическую бригаду, занимающуюся взятием правой почки
<ul style="list-style-type: none"> • Взятие поджелудочной железы должно производиться до взятия почек. Также при диссекции поджелудочной железы существует риск случайного повреждения левых почечных артерий или вены. Зачастую взятие поджелудочной железы (реже почек) осуществляется единым блоком с печенью, после чего отделение органов и соответствующих структур производится на препаровальном столе
<ul style="list-style-type: none"> • Не стоит выполнять чрезмерную мобилизацию почки до ее взятия, в особенности при взятии нескольких органов для трансплантации. В ходе такой ретроперитонеальной диссекции имеется риск случайного пересечения aberrантных почечных артерий, что впоследствии может приводить к неполноценной перфузии и тепловой ишемии почек [2–4] (уровень доказательности 2a)

Таблица 9. Моменты, которые необходимо учитывать при взятии донорских почек

<ul style="list-style-type: none"> • Диссекция выполняется в краниально-заднем направлении; линия диссекции ориентирована по уровню параспинальных мышц. Фасция Героты должна входить в формируемый органый комплекс. У верхних полюсов почек надпочечники оставляются интактными, фиксированными к почкам. Взятие почек осуществляется единым блоком, без идентификации воротных структур
<ul style="list-style-type: none"> • На препаровальном столе следует идентифицировать возможные aberrантные почечные артерии, которые могут отходить от подвздошных артерий или от дистальной или от верхней части аорты. Сегмент аорты оставляют интактным. Определяют длину, количество и диаметр мочеточников
<ul style="list-style-type: none"> • Перед упаковкой почки ее рекомендуется отмыть до чистых вод

<ul style="list-style-type: none"> • Если взятие печени не планируется, то в аорту может быть установлена двухбаллонная перфузионная канюля для обеспечения селективной почечной перфузии. Для обеспечения оттока венозной крови из почки производится установка катетера в нижнюю полую вену
<ul style="list-style-type: none"> • Затем диссекция почек может быть продолжена; мобилизуется восходящая ободочная кишка, визуализируется правая почка, нижняя полая вена и нисходящая часть аорты. Производится идентификация и перевязка нижних мезентериальных артерий и вены, пересечение чревных нервов. После этого мобилизуется нисходящая ободочная кишка и визуализируется левая почка. Производится идентификация, перевязка и пересечение чревного ствола
<ul style="list-style-type: none"> • С целью минимизации промывания печени может выполняться пережатие гепатодуоденальной связки. Если возраст донора не достигает 3–4 лет, то хирургу необходимо убедиться, что канюля не перекрывает просвет почечных артерий

Усовершенствование методик взятия органов у доноров с отсутствием сердечной деятельности (NBH-доноры) позволило увеличить доступность донорского материала. Вслед за сообщениями об удовлетворительном функционировании органов, взятых данным способом, были разработаны более совершенные методики поддержания перфузии в аорте [11–13]. В Европе (по данным Eurotransplant) NBH-доноры составляют 11,06%, а в США – 6,5% [12–18].

По мере развития методик взятия нескольких органов для трансплантации [19] назрела необходимость в более эффективном взаимодействии между собой хирургических бригад, логистических служб и координаторов [2, 19–21].

Рекомендации	СР
<ul style="list-style-type: none"> • При взятии для трансплантации нескольких органов работа с почками должна проводиться в последнюю очередь. Необходимо четко установить аортальную канюлю для холододового охлаждения <i>in situ</i> 	С
<ul style="list-style-type: none"> • После взятия органов грудной клетки и печени при необходимости взятия поджелудочной железы целесообразно выполнение изъятия почек и поджелудочной железы единым блоком (после чего отделение органов и соответствующих структур производится на препаровальном столе) 	В
<ul style="list-style-type: none"> • При взятии нескольких донорских органов существует необходимость в эффективном взаимодействии между собой хирургических бригад 	С

2.5.2. Трансплантация органов живых доноров

В настоящее время доля трансплантируемых почек живых доноров в Европе составляет 20% (по данным Eurotransplant), а в США – 40% [14, 16] (уровень доказательности 2а). В странах с низкими показателями использования органов умерших доноров соответствующий показатель превышает 75% [22].

В большинстве случаев в качестве живых доноров выступают члены семьи больного, однако в последнее время отмечается увеличение количества доноров, не имеющих генетического родства с больным (друзья, близкие). По данным Eurotransplant, в 2005 г. около 50% живых доноров не имели родственной связи с больными (42,2%). В США соответствующий показатель составляет 37,2% [14, 16] (уровень доказательности 2а).

Согласно требованиям этического законодательства живые доноры не должны быть финансово или каким-либо другим образом заинтересованы в донорстве. Донорство живых людей должно расцениваться как жест доброй воли и являться приоритетным при наличии такой возможности (табл. 10) [23–26] (уровень доказательности 2b).

Таблица 10. Преимущества трансплантации органов живых доноров

<ul style="list-style-type: none"> • Более удовлетворительные результаты (как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде) по сравнению с использованием органов умерших доноров
<ul style="list-style-type: none"> • Быстрое восстановление функционального состояния трансплантируемого органа и более эффективный контроль патологических процессов
<ul style="list-style-type: none"> • Меньшая продолжительность ожидания пациентом трансплантации
<ul style="list-style-type: none"> • Меньшая агрессивность иммуносупрессивного воздействия
<ul style="list-style-type: none"> • Эмоциональное воодушевление донора
<ul style="list-style-type: none"> • Повышение уровня обеспечения трансплантацией почки в целом

2.5.2.1. Оценка

Оценка состояния здоровья потенциального донора может осуществляться независимым врачом и включает в себя: сбор анамнеза, физикальное обследование, рутинное лабораторное обследование, серологи-

ческую диагностику вируса Эпштейна–Барр (EBV), простого герпеса, ЦМВ, ВИЧ, а также гепатитов В и С (HBV, HCV). Кроме того, в состав рутинного лабораторного обследования должны входить общий анализ (и посев) мочи, а также суточный анализ мочи для определения креатининового клиренса и экскреции белка. В рамках диагностики может проводиться измерение артериального давления не менее трех, а желательнее до 10 раз (с фиксацией пограничных гипертензивных значений). Использование ангиографии почек может быть показано только при недоступности спиральной компьютерной томографии (КТ) с трехмерной реконструкцией или МРТ-ангиографии с реконструкцией.

Заключение о невозможности донорства делается на основании различных причин (табл. 11). При наличии брата или сестры с сахарным диабетом потенциальным донорам должен проводиться 5-часовой глюкозотолерантный тест, а также выполняться суточный анализ мочи на предмет протеинурии. Микроскопическая гематурия неясной этиологии может свидетельствовать о наличии неустановленной почечной патологии. Наличие в анамнезе тромбоэмболии или тромбоза вен нижних конечностей автоматически обуславливает у потенциального донора повышенный риск эмболии легочной артерии и является противопоказанием к донорству, равно как и декомпенсированная сердечная патология, а также наличие в анамнезе злокачественных новообразований. Ожирение является относительным противопоказанием для любых потенциальных доноров при превышении значений идеальной массы тела более чем на 30%.

Таблица 11. Критерии недопустимости донорства для живых доноров

Абсолютные противопоказания
• Возраст < 18 лет
• Неконтролируемое течение артериальной гипертензии
• Сахарный диабет
• Протеинурия (> 300 мг/24 ч)
• Отклонения от возрастной нормы СКФ
• Микрогематурия
• Высокий риск тромбоэмболии
• Значимые с медицинской точки зрения заболевания (хроническая легочная патология, недавний анамнез злокачественного новообразования, сердечная патология)
• Двусторонний нефролитиаз в анамнезе
• Наличие ВИЧ-инфекции
Относительные противопоказания
• Активные очаги хронической инфекции (например, туберкулез, гепатиты В/С, паразитарные инфекции)
• Ожирение
• Психические заболевания

СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

Пациенты с психическими заболеваниями должны быть тщательно обследованы специалистом соответствующего профиля для того, чтобы убедиться в понимании донором предстоящей процедуры (осознанное согласие).

2.5.2.2. Выбор почки

Если врач идентифицирует аномалию сосудов или дренажной системы в почке донора, то необходимо выяснить, не слишком ли высоки риски для донора и реципиента. При асимметрии почек (одна почка больше по размерам) или при наличии минимальной структурной патологии донор должен жить после выполненной операции с «более хорошей» почкой.

2.5.2.3. Тактика в предоперационном периоде

В предоперационном периоде обязательными являются осмотр анестезиолога и планирование обезболивания.

2.5.2.4. Хирургические альтернативы нефрэктомии у живых доноров

Существует несколько способов взятия почек у живых доноров (табл. 12) [11–13, 21, 27–35]. Выбор той или иной техники операции зависит от опыта и предпочтений оперирующего хирурга.

Таблица 12. Методы взятия почек у живых доноров

Доступ	Описание
• Классический трансперитонеальный доступ	Срединная лапаротомия или разрез в правом/левом подреберье
• Под- или надреберный экстраперитонеальный доступ	Может быть как левосторонним, так и правосторонним
• Дорсальный люмбарный доступ	Разрез может выполняться ниже 12-го ребра, по 12-му ребру (с резекцией данного ребра) или выше 12-го ребра (экстраперитонеальный, экстраплевральный)
• Лапароскопический доступ	Может быть как транс-, так и ретро-перитонеальным. В США и Скандинавских странах более широко используется трансперитонеальный доступ

Стадии операции аналогичны таковым при трансперитонеальной нефрэктомии (при хирургическом лечении злокачественных или доброкачественных заболеваний почки). В 2,3% случаев также показано выполнение одномоментной спленэктомии [11–13, 21, 28–35] в связи с повреждениями селезенки при мобилизации ободочной кишки. Кроме того, при использовании трансперитонеального доступа отмечается существенное увеличение частоты осложнений со стороны кишечника, в частности кишечной непроходимости (как паралитической, так и обструктивной).

При донорской нефрэктомии более предпочтительным вариантом является взятие у живого донора левой почки (вследствие большей длины левой почечной вены) [36–38].

Перед началом операции обеспечивается увеличение интенсивности диуреза донора за счет введения 25 г маннитола. Профилактика артериоспазма обеспечивается за счет введения папаверина [39].

Лапароскопическая донорская нефрэктомия (табл. 13) является менее травматичной хирургической методикой, характеризуется меньшей выраженностью болевого синдрома и меньшей продолжительностью пребывания пациента в стационаре, вследствие чего люди более охотно соглашаются на донорство почки.

Таблица 13. Важные аспекты при планировании лапароскопической донорской нефрэктомии

Подготовка пациента	В процессе взятия органа, в особенности при пересечении почечной ножки, пациенту требуется адекватная инфузионная терапия (с использованием маннитола) для максимизации почечной функции в течение операции и после выполнения трансплантации [15–17, 40, 41]
Положение пациента на операционном столе	Пациент должен располагаться на операционном столе на боку с подложенным под противоположный бок валиком. Предпочтительнее лапароскопическое взятие левой почки в связи с большей длиной ее вены. При лапароскопическом взятии правой почки могут возникнуть технические сложности (при использовании трансперитонеального доступа), обусловленные наличием печени
Трансперитонеальный лапароскопический доступ	При использовании трансперитонеального доступа у оперирующего хирурга имеется больше свободы для манипуляций. Доступ к почке обеспечивается за счет мобилизации ободочной кишки и вскрытия париетальной брюшины (длина разреза может варьировать). Доступ к почечной артерии является более сложным вследствие того, что она располагается позади почечной вены. После пересечения основных сосудов извлечение почки может осуществляться с большей легкостью через нижний умбиликальный разрез
Ретроперитонеальный доступ	При ретроперитонеальном доступе представляется возможным с большей легкостью обнаружить почечную артерию и получить прямой доступ к ветвям почечной вены. Основным недостатком данного доступа является ограниченное пространство для маневра, что затрудняет использование endobag для быстрой экстракции почки

2.5.2.5. Тактика в послеоперационном периоде

Ключевым моментом в профилактике послеоперационных осложнений (таких, как ателектаз и пневмония) является адекватная анальгезия [20, 21]. Также целесообразна профилактическая антибиотикотерапия. С целью профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей показано применение гепарина (подкожные инъекции), а также эластическое бинтование нижних конечностей (в том числе использо-

вание специализированных чулок). Большинство пациентов могут возобновлять пероральное питание начиная со 2-го или 3-го дня после выполненной операции; выписка донора из стационара может осуществляться на 2 – 6-й день после донорской нефрэктомии. В послеоперационном периоде настоятельно рекомендуется выполнять оценку функционального состояния трансплантированной почки. Несмотря на то, что у доноров отмечается первичное увеличение концентраций креатинина плазмы крови на 25%, нормализация лабораторных показателей обычно происходит в течение 3 мес.

В настоящее время не имеется достаточно убедительных данных в пользу того, что у живых доноров отмечается увеличение отсроченного риска в связи с отсутствием одной почки. В послеоперационном периоде всем донорам рекомендуется регулярная оценка функционального состояния единственной оставшейся почки. Динамическое обследование может осуществляться персональным лечащим врачом донора [14–17, 40–43] (уровень доказательности 2a).

Рекомендации	СР
• При трансплантации органов живых доноров наблюдаются более высокие показатели, чем при трансплантации органов умерших доноров. Многим пациентам благодаря возможности трансплантации органов живых доноров представляется возможным уменьшить срок ожидания трансплантации и иногда даже избежать диализа	В
• Во всех случаях строго обязательно выполнение независимой оценки функционального состояния донорской почки нефрологом или группой специалистов	В
• Рекомендуется выполнить психиатрическую или независимую медицинскую оценку мотивации и психологического состояния донора, а также удостовериться в том, что донор осознает риски, связанные с оперативным вмешательством	В
• В обязанности хирурга входит как медицинская, так и психологическая подготовка донора; следует учитывать состояние пересаживаемого органа, а также ожидания реципиента, связанные с трансплантацией органа	В
• Донор после трансплантации должен остаться со здоровой почкой. Трансперитонеальная нефрэктомия характеризуется более высокой частотой осложнений со стороны селезенки и кишечника, чем нефрэктомия через другие доступы	В
• Открытую донорскую нефрэктомию рекомендуется выполнять через экстраперитонеальный (внебрюшинный) доступ, через подреберные доступы или с использованием дорсального люмботомического доступа	В
• Лапароскопическая донорская нефрэктомия (как транс-, так и ретроперитонеальная) должна выполняться только теми специалистами, которые в полной мере владеют данной методикой	В
• Лапароскопическая донорская нефрэктомия с ручным ассистированием (hand-assisted) минимизирует время тепловой ишемии по сравнению с классической лапароскопической донорской нефрэктомией	В

2.5.3. Литература

1. Brasile L, Stubenitsky BM, Booster MH, Lindell S, Araneda D, Buck C, Bradfield J, Haisch CE, Kootstra G. Overcoming severe renal ischemia: the role of ex vivo warm perfusion. *Transplantation* 2002;73(6):897–901.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11923688>
2. Boggi U, Vistoli F, Del Chiaro M, Signori S, Pietrabissa A, Costa A, Bartolo TV, Catalano G, Marchetti P, Del Prato S, Rizzo G, Jovine E, Pinna AD, Filipponi F, Mosca F. A simplified technique for the en bloc procurement of abdominal organs that is suitable for pancreas and small-bowel transplantation. *Surgery* 2004;135(6):629–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15179369>
3. Dalle Valle R, Capocasale E, Mazzoni MP, Busi N, Sianesi M. Pancreas procurement technique. Lessons learned from an initial experience. *Acta Biomed* 2006;77(3):152–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17312985>
4. Frilling A. [Standards of visceral organ procurement.] *Zentralbl Chir* 2003;128(10):804–15 [article in German].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14763454>
5. Hauet T, Han Z, Doucet C, Ramella-Virieux S, Hadj Aïssa A, Carretier M, Papadopoulos V. A modified University of Wisconsin preservation solution with high-Na+ low-K+ content reduces reperfusion injury of the pig kidney graft. *Transplantation* 2003;76(1):18–27.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12865781>
6. Nunes P, Mota A, Figueiredo A, Macário F, Rolo F, Dias V, Parada B. Efficacy of renal preservation: comparative study of Celsior and University of Wisconsin solutions. *Transplant Proc* 2007;39(8): 2478–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17954152>
 7. Opelz G, Döhler B. Multicenter analysis of kidney preservation. *Transplantation* 2007;83(3):247–53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17297393>
 8. Balupuri S, Strong A, Hoernich N, Snowden C, Mohamed M, Manas D, Kirby J, Talbot D. Machine perfusion for kidneys: how to do it at minimal cost. *Transpl Int* 2001;14(2):103–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11370162>
 9. Kwiatkowski A, Wszola M, Kosieradzki M, Danielewicz R, Ostrowski K, Domagala P, Lisik W, Nosek R, Fesolowicz S, Trzebicki J, Durluk M, Paczek L, Chmura A, Rowinski W. Machine perfusion preservation improves renal allograft survival. *Am J Transplant* 2007;7(8):1942–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617857>
 10. Maathuis MH, Manekeller S, van der Plaats A, Leuvenink HG, 't Hart NA, Lier AB, Rakhorst G, Ploeg RJ, Minor T. Improved kidney graft function after preservation using a novel hypothermic machine perfusion device. *Ann Surg* 2007;246(6):982-8, 989–91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18043100>
 11. Sanni AO, Wilson CH, Wyrley-Birch H, Vijayanand D, Navarro A, Gok MA, Sohrabi S, Jaques B, Rix D, Soomro N, Manas D, Talbot D. Non-heart-beating kidney transplantation: 6-year outcomes. *Transplant Proc* 2006;38(10):3396–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17175282>
 12. Snoeijis MG, Dekkers AJ, Buurman WA, van den Akker L, Welten RJ, Schurink GW, van Heurn LW. In situ preservation of kidneys from donors after cardiac death: results and complications. *Ann Surg* 2007;246(5):844–52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968178>
 13. Gok MA, Bhatti AA, Asher J, Gupta A, Shenton BK, Robertson H, Soomro NA, Talbot D. The effect of inadequate in situ perfusion in the non heart-beating donor. *Transpl Int* 2005;18(10):1142–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16162100>
 14. Oosterlee A, Rahmel A, van Zwet W (eds). Annual report 2005. Eurotransplant International Foundation, Leiden: 2005.
http://64.233.183.104/search?q=cache:N2A2NVhd1dsJ:www.eurotransplant.nl/files/annual_report/AR2005_def.pdf+978-90-71658-25-9&hl=nl&ct=clnk&cd=1&gl=nl
 15. Dittrich S, Groneberg DA, von Loeper J, Lippek F, Hegemann O, Grosse-Siestrup C, Lange PE. Influence of cold storage on renal ischemia reperfusion injury after non-heart-beating donor explantation. *Nephron Exp Nephrol* 2004;96(3):e97–102.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15056986>
 16. Malaise J, van Deynse D, Dumont V, Lecomte C, Mourad M, Dufrane D, Squifflet JP, van Ophem D, Verschuren F, Meert P, Thys F, El Gariani A, Wittebole X, Laterre PF, Hantson P. Non-heart-beating donor, 10-year experience in a Belgian transplant center. *Transplant Proc* 2007;39(8):2578–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17954180>
 17. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart beating donors. *Transplant Proc* 1995;27(5):2893–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7482956>
 18. Gok MA, Asher JF, Shenton BK, Rix D, Soomro NA, Jaques BC, Manas DM, Talbot D. Graft function after kidney transplantation from non-heartbeating donors according to Maastricht category. *J Urol* 2004;172(6 Pt 1):2331–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538260>
 19. Spital A, Jacobs CL. The beauty of the gift: the wonder of living organ donation. *Clin Transplant* 2007;21(4):435–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17645701>
 20. Lucan M (ed). [Textbook of surgical urologic techniques.] Bucharest: Infomedica, 2001:528–36 [article in Romanian].
 21. Signori S, Boggi U, Vistoli F, Del Chiaro M, Pietrabissa A, Costa A, Vanadia Bartolo T, Coletti L, Gremmo F, Croce C, Morelli L, Mosca F. Regional procurement team for abdominal organs. *Transplant Proc* 2004;36(3):435–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15110547>
 22. Lucan M. Five years of single-center experience with paired kidney exchange transplantation. *Transplant Proc* 2007;39(5):1371–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17580142>
 23. Abouna GM. Ethical issues in organ and tissue transplantation. *Exp Clin Transplant* 2003;1(2):125–38.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15859919>
24. Banasik M. Living donor transplantation—the real gift of life. Procurement and the ethical assessment. *Ann Transplant* 2006;11(1):4–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17025022>
 25. Kuss R, Bourget P. An illustrated history of organ transplantation: the great adventure of the century. Rueil-Malmaison, France: Laboratoires Sandoz, 1992.
 26. Moritsugu KP. Organ donation: the gift of life. *J Am Diet Assoc* 2007;107(1):15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17197259>
 27. Simforoosh N, Bassiri A, Ziaee SA, Tabibi A, Salim NS, Pourrezagholi F, Moghaddam SM, Maghsoodi R, Shafi H. Laparoscopic versus open live donor nephrectomy: the first randomized clinical trial. *Transplant Proc* 2003;35(7):2553–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14612012>
 28. Brown SL, Biehl TR, Rawlins MC, Hefty TR. Laparoscopic live donor nephrectomy: a comparison of the conventional open approach. *J Urol* 2001;165(3):766–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176463>
 29. Buell JF, Edye M, Johnson M, Li C, Koffron A, Cho E, Kuo P, Johnson L, Hanaway M, Potter SR, Bruce DS, Cronin DC, Newell KA, Leventhal J, Jacobs S, Woodle ES, Bartlett ST, Flowers JL. Are concerns over right laparoscopic donor nephrectomy unwarranted? *Ann Surg* 2001;233(5):645–51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11323503>
 30. El-Galley R, Hood N, Young CJ, Deierhoi M, Urban DA. Donor nephrectomy: a comparison of techniques and results of open, hand assisted and full laparoscopic nephrectomy. *J Urol* 2004;171(1):40–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665839>
 31. Ng CS, Abreu SC, Abou El-Fettouh HI, Kaouk JH, Desai MM, Goldfarb DA, Gill IS. Right retroperitoneal versus left transperitoneal laparoscopic live donor nephrectomy. *Urology* 2004;63(5):857–61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134965>
 32. Handschin AE, Weber M, Demartines N, Clavien PA. Laparoscopic donor nephrectomy. *Br J Surg* 2003;90(11):1323–32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14598409>
 33. Ratner LE, Montgomery RA and Kavoussi LR. Laparoscopic live donor nephrectomy: a review of the first 5 years. *Urol Clin North Am* 2001;28(4):709–19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11791488>
 34. Ruiz-Deya G, Cheng S, Palmer E, Thomas R, Slakey D. Open donor, laparoscopic donor and hand assisted laparoscopic donor nephrectomy: a comparison of outcomes. *J Urol* 2001;166(4):1270–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547056>
 35. Dalla Valle R, Mazzoni MP, Capocasale E, Busi N, Pietrabissa A, Moretto C, Gualtierotti M, Massa M, Mosca F, Sianesi M. Laparoscopic donor nephrectomy: short learning curve. *Transplant Proc* 2006;38(4):1001–2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757244>
 36. Berardinelli L. Technical problems in living donor transplantation. *Transplant Proc* 2005;37(6):2449–50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16182704>
 37. Desai MR, Ganpule AP, Gupta R, Thimmegowda M. Outcome of renal transplantation with multiple versus single renal arteries after laparoscopic live donor nephrectomy: a comparative study. *Urology* 2007;69(5):824–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482914>
 38. Ruszat R, Wyler SF, Wolff T, Forster T, Lenggenhager C, Dickenmann M, Eugster T, Gürke L, Steiger J, Gasser TC, Sulser T, Bachmann A. Reluctance over right-sided retroperitoneoscopic living donor nephrectomy: justified or not?. *Transplant Proc* 2007;39(5):1381–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17580144>
 39. Sasaki TM, Finelli F, Bugarin E, Fowlkes D, Trollinger J, Barhyte DY, Light JA. Is laparoscopic donor nephrectomy the new criterion standard?. *Arch Surg* 2000;135(8):943–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10922257>
 40. Azar SA, Nakhjavani MR, Tarzarni MK, Faragi A, Bahloli A, Badroghli N. Is living kidney donation really safe? *Transplant Proc* 2007;39(4):822–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17524822>
 41. Hazebroek EJ, Gommers D, Schreve MA, van Gelder T, Roodnat JI, Weimar W, Bonjer HJ, IJzermans JN. Impact of intraoperative donor management on short-term renal function after laparoscopic donor nephrectomy. *Ann Surg* 2002;236(1):127–32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131095>
 42. Goldfarb DA, Matin SF, Braun WE, Schreiber MJ, Mastroianni B, Papajcik D, Rolin HA, Flechner S, Goormastic M, Novick AC. Renal outcome 25 years after donor nephrectomy. *J Urol* 2001;166(6):2043–7.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696703>

43. Gres P, Avances C, Iborra F, Mourad G, Guiter J. Long-term morbidity of living donor kidney harvesting. *Prog Urol* 2007;17(2):194–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17489317>

2.6. Сохранение трансплантируемых органов

2.6.1. Растворы для сохранения трансплантируемых почек

В настоящее время у специалистов нет единого мнения относительно того, какой из механизмов, указанных в табл. 14, имеет наибольшее значение в плане влияния на функциональное состояние трансплантированной почки после стадии ишемии [1–6]. Ни один из используемых в настоящее время растворов не сочетает в себе все механизмы. Ранее достаточно широко использовался раствор Евро-Коллинс (Euro-Collins), однако на сегодня от данного раствора практически отказались. Стандартными растворами, которые применяют сейчас при мульти- и моноорганном взятии донорских органов (в частности, донорской почки), являются Celsiog, UW (разработан Университетом штата Висконсин) и НТК (гистидин-триптофан-кетоглутарат) [7–10] (уровень доказательности 1b). При взятии органов живых доноров, когда не предполагается длительное время холодовой ишемии, достаточно перфузии кристаллоидными растворами (например, раствором Рингера Лактата).

Таблица 14. Цели применения современных растворов для консервации донорских почек [1–6]

• Уменьшение выраженности клеточного отека в фазу гипотермической ишемии
• Поддержание внутри- и внеклеточного электролитного градиента в фазу ишемии
• Компенсация ацидоза
• Обеспечение энергетического резерва
• Минимизация оксидативного реперфузионного повреждения

2.6.2. Методы сохранения донорских почек

В настоящее время в клинической практике используются два метода сохранения донорских почек.

- Первичная промывка холодным сохраняющим (презервационным) раствором с последующим помещением органа в лед.
- Переменная пульсационная гипотермическая перфузионно-машинная консервация (применяется при взятии органов у доноров после прекращения сердечной деятельности или взятии органов у «маргинальных» доноров).

2.6.3. Продолжительность консервации органов

Рекомендуется уменьшить продолжительность фазы холодовой ишемии, насколько это возможно. Чувствительность к ишемии почек пожилых (> 55 лет) и «маргинальных» доноров выше соответствующей характеристики молодых органов (уровень доказательности 1b). Консервация органов в основном обеспечивается за счет гипотермии, в условиях которой уменьшается метаболическая активность тканей, сохраняются запасы аденозина трифосфата (АТФ) и предотвращается образование свободных радикалов в фазу реперфузии.

Рекомендации	СР
• В настоящее время стандартными растворами, применяющимися с одинаковой эффективностью при мульти- и моноорганном взятии донорских органов, являются растворы UW (разработан Университетом штата Висконсин) и НТК (гистидин-триптофан-кетоглутарат)	А
• Эффективность раствора Celsiog одинакова при мульти- и моноорганном взятии донорских органов	В
• При трансплантации почек следует максимально возможно уменьшить время холодовой и тепловой ишемии	А

2.6.4. Литература

1. Belzer FO, Ashby BS, Dunphy JE. 24-hour and 72-hour preservation of canine kidneys. *Lancet* 1967;2(7515):536–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4166894>
2. Collins GM, Bravo-Shugarman M, Terasaki PI. Kidney preservation for transportation. Initial perfusion and 30 hours' ice storage. *Lancet* 1969;2(7632):1219–22.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4187813>
3. Cofer JB, Klintmalm GB, Morris CV, Solomon H, Watenberg IA, Husberg BS, Jennings LW. A prospective randomized trial between Euro-Collins and University of Wisconsin solutions as the initial flush in hepatic allograft procurement. *Transplantation* 1992;53(5):995–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1585493>
 4. Opelz G, Terasaki PI. Advantage of cold storage over machine perfusion for preservation of cadaver kidneys. *Transplantation* 1982;33(1):64–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7039024>
 5. Buhl MR, Jorgensen S. Breakdown of 5'-adenine nucleotides in ischaemic renal cortex estimated by oxypurine excretion during perfusion. *Scand J Clin Lab Invest* 1975;35(3):211–17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1153918>
 6. Lam FT, Mavor AI, Potts DJ, Giles GR. Improved 72-hour renal preservation with phosphate-buffered sucrose. *Transplantation* 1989;47(5):767–71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2655211>
 7. Agarwal A, Murdock P, Fridell JA. Comparison of histidine-tryptophan ketoglutarate solution and University of Wisconsin solution in prolonged cold preservation of kidney allografts. *Transplantation* 2006;81(3):480–2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16477239>
 8. Booster MH, van der Vusse GJ, Wijnen RM, Yin M, Stubenitsky BM, Kootstra G. University of Wisconsin solution is superior to histidine tryptophanketoglutarate for preservation of ischemically damaged kidneys. *Transplantation* 1994;58(9):979–84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7974736>
 9. De Boer J, De Meester J, Smits JM, Groenewoud AF, Bok A, van der Velde O, Doxiadis II, Persijn GG. Eurotransplant randomized multicenter kidney graft preservation study comparing HTK with UW and Euro-Collins. *Transpl Int* 1999;12(6):447–53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10654357>
 10. Muhlbacher F, Langer F, Mittermayer C. Preservation solutions for transplantation. *Transplant Proc* 1999;31(5):2069–70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10455972>

3. РЕЦИПИЕНТЫ ПОЧЕК

Трансплантация почек позволяет увеличить продолжительность жизни, уменьшить выраженность патологических проявлений, улучшить качество жизни, облегчить социальную и медицинскую реабилитацию пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, а также снизить затраты на лечение данной категории пациентов.

Трансплантация почек представляет собой хирургическую процедуру, проведение которой сопряжено с определенными анестезиологическими и хирургическими рисками. Кроме того, в связи с необходимостью в продолжительной иммуносупрессивной терапии в послеоперационном периоде возможно появление побочных эффектов, связанных с угнетением иммунной системы.

На этапе предоперационной подготовки пациента оцениваются потенциальные противопоказания для проведения трансплантации, а также факторы риска (например, риск возникновения злокачественных новообразований и инфекционных осложнений) (уровень доказательности 2b).

Рекомендации	СР
• Для увеличения показателей выживаемости трансплантатов и пациентов после выполненной трансплантации целесообразно заблаговременное и тщательное обследование пациентов в предоперационном периоде	В

3.1. Тактика в предоперационном периоде

3.1.1. Патология мочеполовой системы

В отношении пациентов, у которых терминальная почечная недостаточность обусловлена врожденными (например, задний уретральный клапан, spina bifida, синдром недостаточности мышц живота, пузырно-почечный рефлюкс, экстрофия мочевого пузыря, синдром VATER) или приобретенными (сморщенный или нейрогенный мочевой пузырь) мальформациями нижних отделов мочевыводящей системы, наиболее оправданной является тактика устранения патологии до выполнения трансплантации [1–4].

Следует избегать имплантации мочеточников в фиброзированную, утолщенную стенку мочевого пузыря (вследствие уретрального клапана) в связи с высоким риском возникновения хирургических ослож-

нений и потерей трансплантата [1]. При несостоятельном мочевом пузыре целесообразно проведение фармакотерапии (например, использование парасимпатиколитических средств) с интермиттирующей самокатетеризацией или без таковой. При неэффективности указанных методик показано выполнение аугментации мочевого пузыря. Если катетеризация технически невыполнима, то показано суправезикальное отведение мочи.

Анатомические или функциональные урологические патологии явным образом не влияют на успех трансплантации почки (уровень доказательности 3).

3.1.2. Отведение мочи

При несостоятельности сфинктера (например, при нейрогенном мочевом пузыре) или же при отсутствии мочевого пузыря имеются показания к суправезикальному отведению мочи, в частности к использованию кондуита или континентного катетеризируемого резервуара. Кроме того, в качестве альтернативного варианта может рассматриваться имплантация искусственных сфинктеров. При несостоятельном мочевом пузыре и наличии интактного сфинктера обе методики (аугментация пузыря и континентный резервуар) могут рассматриваться в качестве альтернативы [4–9].

Чаще всего специалисты предпочитают суправезикальное отведение мочи по меньшей мере за 10–12 нед до выполнения трансплантации [6, 8]. Выполнение аугментации или формирование кондуита возможно и после трансплантации [6]. Пациенты с кондуитом, аугментированным или аномальным мочевым пузырем чаще подвержены инфекции мочевых путей [1, 4–6].

В целом показатели эффективности хирургического лечения субъектов, перенесших трансплантацию почки, сопоставимы с общепопуляционными показателями [7, 9–12] (уровень доказательности 3).

3.1.3. Показания для выполнения предтрансплантационной нефрэктомии

В зависимости от показаний (табл. 15) могут выполняться как открытый, так и лапароскопический варианты нефрэктомии (уровень доказательности 3–4).

Таблица 15. Показания для выполнения предтрансплантационной нефрэктомии

Аутосомно-доминантный синдром поликистозных почек	
<ul style="list-style-type: none"> Односторонняя или двусторонняя нефрэктомия показана при отсутствии достаточного пространства для трансплантации почки, а также при наличии осложнений (инфицирование кисты, разрыв кисты с гематурией или без нее), болевого синдрома или при ношении абдоминального бандажа 	
<ul style="list-style-type: none"> Нефрэктомия может выполняться как перед трансплантацией, так и одномоментно; при этом наблюдаются сопоставимые исходы и частота осложнений [2, 13, 14] 	
Неподающаяся медикаментозной коррекцией артериальная гипертензия	
<ul style="list-style-type: none"> После выполнения двусторонней нефрэктомии обычно требуется менее интенсивная антигипертензивная терапия [15]. В настоящее время данная тактика используется все реже, что обусловлено появлением более совершенных методов коррекции артериальной гипертензии, а также применением более эффективных режимов гемодиализа и медикаментозной терапии 	
Хроническая инфекционная патология почек	
Подозрение на почечно-клеточный рак или на уротелиальные злокачественные новообразования	
Мочекаменная болезнь	
<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие абсолютных показаний для удаления нативных почек при уролитиазе 	
<ul style="list-style-type: none"> Нефрэктомия показана при наличии риска возможного инфицирования на фоне мочекаменной болезни 	
Рекомендации	СР
<ul style="list-style-type: none"> При наличии патологии мочеполовой системы обязательным условием является тщательное обследование пациента перед выполнением трансплантации почки (первостепенное значение имеет оценка состояния уродинамики). 	В/С
<ul style="list-style-type: none"> Если фармакотерапия или интермиттирующая катетеризация не привели к успеху или невозможны, показана деривация мочи путем формирования континентного резервуара, кондуита или цистопластика. 	В/С
<ul style="list-style-type: none"> При наличии аутосомно-доминантного синдрома поликистозных почек, а также при наличии определенных условий (недостаточное пространство для трансплантации, наличие осложнений, хронических инфекционных процессов, подозрений на злокачественные новообразования) имеются показания для предтрансплантационной или одномоментной нефрэктомии. 	В/С

3.1.4. Литература

1. Adams J, Mehls O, Wiesel M. Pediatric renal transplantation and the dysfunctional bladder. *Transplant Int* 2004;17(10):596–602.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15517166>
2. Fuller TF, Brennan TV, Feng S, Kang S, Stock PG, Freise CE. End stage polycystic kidney disease: indications and timing of native nephrectomy relative to kidney transplantation. *J Urol* 2005;174(6):2284–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280813>
3. Fusaro F, Zanon GF, Ferreli AM, Giuliani S, Zacchello G, Psserini-Glazel G, Rigamonti W. Renal transplantation in prune-belly syndrome. *Transpl Int* 2004;17(9):549–52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15517165>
4. Hamdi M, Mohan P, Little DM, Hickey DP. Successful renal transplantation in children with spina bifida: long term single center experience. *Pediatr Transplant* 2004;8(2):167–70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15049797>
5. Hatch DA, Koyle MA, Baskin LS, Zaontz MR, Burns MW, Tarry WF, Barry JM, Belitsky P, Taylor RJ. Kidney transplantation in children with urinary diversion or bladder augmentation. *J Urol* 2001;165(6 Pt 2):2265–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11371960>
6. Koo HP, Bunchman TE, Flynn JT, Punch JD, Schwartz AC, Bloom DA. Renal transplantation in children with severe lower urinary tract dysfunction. *J Urol* 1999;161(1):240–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037414>
7. Mendizabal S, Estornell F, Zamora I, Sabater A, Carcia Ibarra F, Simon J. Renal transplantation in children with severe bladder dysfunction. *J Urol* 2005;173(1):226–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592081>
8. Power RE, O'Malley KJ, Little DM, Donovan MG, Creagh TA, Murphy DM, Hickey DP. Long-term followup of cadaveric renal transplantation in patients with spina bifida. *J Urol* 2002;167(2 Pt 1):477–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792900>
9. Rigamonti W, Capizzi A, Zacchello G, Capizzi V, Zanon GF, Montini G, Murer L, Glazel GP. Kidney transplantation into bladder augmentation or urinary diversion: long-term results. *Transplantation* 2005;80(10):1435–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16340788>
10. Luke, PP, Herz DB, Bellinger MF, Chakrabarti P, Vivas CA, Scantlebury VP, Hakala TR, Jevnikar AM, Jain A, Shapiro R, Jordan ML. Long-term results of pediatric renal transplantation into a dysfunctional lower urinary tract. *Transplantation* 2003;76(11):1578–82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14702527>
11. Nahas WC, Mazzucchi E, Arap MA, Antonopoulos IM, Neto ED, Ianhez LE, Arap S. Augmentation cystoplasty in renal transplantation: a good and safe option-experience with 25 cases. *Urology* 2002;60(5):770–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12429293>
12. Ozcan O, Tekgul S, Duzova A, Aki F, Yuksel S, Bakkaloglu A, Erkan I, Bakkaloglu M. How does the presence of urologic problems change the outcome of kidney transplantation in the pediatric age group. *Transplant Proc* 2006;38(2):552–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16549172>
13. Glassman DT, Nipkow L, Bartlett ST, Jacobs SC. Bilateral nephrectomy with concomitant renal graft transplantation for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol* 2000;164(3 Pt 1):661–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10953121>
14. Rozanski J, Kozłowska I, Myslak M, Domanski L, Sienko J, Ciechanowski K, Ostrowski M. Pretransplant nephrectomy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Transplant Proc* 2005;37(2):666–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15848495>
15. Power RE, Callearly JG, Hickey DP. Pre-transplant bilateral native nephrectomy for medically refractory hypertension. *Ir Med J* 2001;94(7):214–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11693214>

3.2. Критерии отбора пациентов и определения противопоказаний для трансплантации почек

3.2.1. Противопоказания

3.2.1.1. Злокачественное новообразование

Наличие активного онкологического процесса является противопоказанием к выполнению трансплантации органов, поскольку течение основного заболевания (в данном случае злокачественного новообразования) может ухудшаться на фоне иммуносупрессивной терапии, тем самым угрожать жизни пациента и ставить под сомнение успешность трансплантации [1–3]. При наличии у пациентов в анамнезе злокачественных новообразований настоятельно рекомендуется перед проведением трансплантации добиться контроля онкологического процесса (см. раздел 8 «Злокачественные новообразования»).

3.2.1.2. Инфекция

Инфекционные процессы – наиболее грозные потенциальные осложнения после выполненной трансплантации, особенно на фоне проведения интенсивной иммуносупрессивной терапии. Таким образом, до выполнения трансплантации показано проведение скрининга с целью исключения активных инфекционных процессов, угрожающих успешности трансплантации [1–3]. Напротив, хронический инфекционный процесс не приводит к возникновению осложнений в раннем послеоперационном периоде. При выявлении хронической инфекции рекомендуется провести весь комплекс необходимых лечебно-профилактических мероприятий до и после трансплантации. Кроме того, в рамках скрининга инфекций описывается так называемый инфекционный статус реципиента, что позволяет отслеживать передачу инфекции от донора. При получении отрицательных серологических результатов анализов на ЦМВ, HBV, HCV и ВИЧ рекомендуется повторить исследования после проведения трансплантации. Также необходимо изучить вирусный статус донора и реципиента для исключения передачи соответствующих инфекций. Стоит отметить, что наличие бактериальных и вирусных инфекций учитывается при распределении донорского материала (уровень доказательности 3).

Если при сборе анамнеза или в ходе физикального обследования пациента возникает подозрение на наличие фонового инфекционного процесса, то целесообразно углубленно изучить состояние здоровья, в том числе с привлечением специалистов соответствующего профиля (лор-врачи, стоматологи, дерматологи, урологи и гинекологи) для окончательного исключения очагов инфекции [1–3] (уровень доказательности 3).

Перед выполнением трансплантации принципиальное значение имеет выявление таких возбудителей, как HBV, HCV, ВИЧ, туберкулез, ЦМВ, а также *Treponema pallidum* [1–3]. Особо важное значение имеет серологическое выявление HBV и HCV, поскольку вирусные гепатиты являются основной причиной инфекционного повреждения печени после трансплантации почек, а также обуславливают увеличение показателей заболеваемости и смертности реципиентов [4–6] (уровень доказательности 3). Для оценки развития заболевания у HBV- или HCV-положительных реципиентов до трансплантации может потребоваться биопсия печени. Таким образом, перед выполнением трансплантации органа необходимо рассматривать возможность проведения противовирусной терапии в соответствии с современными рекомендациями [7–9] (уровень доказательности 3).

Рекомендуется исследовать серологический статус реципиентов по ЦМВ-инфекции [1–3] (уровень доказательности 3). Современные иммуносупрессивные терапевтические режимы характеризуются высокой частотой возникновения потенциально опасной для жизни ЦМВ-инфекции [4, 10], которую можно предотвратить при использовании соответствующего профилактического алгоритма (уровень доказательности 1a).

Скрининг ВИЧ-инфекции является строго обязательным, поскольку ее развитие служит противопоказанием к проведению трансплантации [1–3]. По данным ретроспективных исследований, трансплантация почки может быть успешной при эффективном контроле (отсутствие идентифицируемой вирусной нагрузки) и лечении ВИЧ-положительных реципиентов [3] (уровень доказательности 3). Важным моментом представляется наличие в анамнезе туберкулеза, поскольку заблаговременное принятие адекватных мер (например, профилактика изониазидом [11, 12]) позволяет исключить реактивацию туберкулеза в условиях выраженной иммунной супрессии после выполненной трансплантации (уровень доказательности 1a). В скрининг по туберкулезу должны входить тщательный сбор анамнеза и рентгенография грудной клетки [1–3] (уровень доказательности 3).

Несколько лет назад в состав обязательных скрининговых мероприятий входил поиск *T. pallidum* [1, 2]. Однако данная необходимость отпала вследствие низких показателей первичной заболеваемости сифилиса. В качестве альтернативного варианта диагностики в группе с высоким риском заболеваемости сифилисом может использоваться исследование трепонемной гемагглютинации (ТРНА-тест) (уровень доказательности 3).

При обследовании детей и подростков [13], которым запланирована трансплантация органов, в скрининг целесообразно также включить выявление инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (EBV-инфекции), поскольку в этом возрасте отмечается сравнительно высокий риск возникновения EBV-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний. У остальных скрининг по EBV-инфекции необязателен (уровень доказательности 3).

Рекомендации	СР
• Активный инфекционный процесс, который может представлять собой угрозу для жизни реципиента после проведенной трансплантации, является противопоказанием к трансплантации	В
• Все кандидаты для трансплантации органов должны пройти скрининг с целью идентификации вирусных и бактериальных инфекций. В частности, целесообразно исключить инфекционные процессы, вызванные такими возбудителями, как HBV, HCV, ВИЧ, ЦМВ и туберкулез (сбор анамнеза и обзорная рентгенография грудной клетки)	В
• Всестороннее обследование пациента с привлечением специалистов различного профиля не является обязательным	В

3.2.1.3. Другие противопоказания к трансплантации

В связи с дефицитом донорского материала, сложностями процедуры трансплантации и возможным повышением периоперационной смертности трансплантация должна проводиться в первую очередь пациентам, у которых имеется высокий потенциал для длительного функционирования трансплантата. Недопустимо высокий риск неэффективной трансплантации отмечается при небольшой ожидаемой продолжительности жизни реципиента, а также при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний (например, тяжело протекающие психические заболевания). При отсутствии адекватной реакции (некомплаентности) со стороны потенциального реципиента показано тщательное психологическое обследование с целью установления этиологии [14]; для дальнейшего лечения пациент может быть направлен в специализированное учреждение [15]. Спустя некоторое время показана повторная оценка психического статуса потенциального реципиента.

Рекомендация	СР
При наличии тяжелых сопутствующих заболеваний или при неадекватном поведении (некомплаентности) потенциального реципиента показано тщательное индивидуальное психологическое обследование	С

3.2.2. Сопутствующие заболевания

В связи с определенными рисками, связанными с хирургическим вмешательством, анестезией и посттрансплантационной иммуносупрессивной терапией, показано заблаговременное и тщательное обследование потенциальных реципиентов (наиболее пристальное внимание следует уделить оценке состояния сердечно-сосудистой системы). Подобная тактика позволяет уменьшить частоту случаев потери трансплантата, обусловленных техническими причинами, и увеличить показатели выживаемости пациентов в посттрансплантационном периоде [1–3].

3.2.2.1. Кардиальная патология

Зачастую смертность у субъектов, которым была выполнена трансплантация почки, обусловлена именно кардиальной патологией [16]. Тем не менее выживаемость пациентов с уремией и сердечно-сосудистыми изменениями выше после трансплантации почки, чем у находящихся на диализе [17, 18]. Однако стоит отметить, что у пациентов с кардиальной патологией отмечается более высокий периоперационный риск [19, 20]. Таким образом, в отношении всех потенциальных реципиентов должна использоваться тактика, включающая в себя тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование с целью исключения кардиальной патологии (в том числе выполнение электрокардиографии (ЭКГ) и обзорной рентгенографии грудной клетки) [21] (уровень доказательности 3).

При наличии в анамнезе у потенциальных реципиентов ишемической болезни сердца, облитерирующего атеросклероза периферических артерий, выраженного атеросклеротического поражения сосудов головного мозга, длительного периода почечной недостаточности и длительного диализа [22, 23], а также в отношении пожилых пациентов и лиц, страдающих сахарным диабетом [22, 24, 25], показано дополнительное детальное обследование сердечно-сосудистой системы (уровень доказательности 3).

В состав диагностического алгоритма должны быть включены [22, 23]:

- эхокардиография для исключения клапанной патологии, кардиомиопатии, а также систолической и/или диастолической левожелудочковой недостаточности [26];
- ЭКГ в условиях физической нагрузки и/или нагрузочная таллиевая сцинтиграфия, или «стрессовая» эхокардиография при обследовании пациентов, плохо переносящих физическую нагрузку [22, 23];
- коронарография рекомендуется при наличии неясных (с диагностической точки зрения) моментов (особенно при обследовании пожилых диализных пациентов и/или больных сахарным диабетом, а также лиц с длительным анамнезом почечной недостаточности) [27].

Рекомендуется выполнение реваскуляризации (как хирургической, так и коронарной ангиопластики) у соответствующей категории потенциальных реципиентов [18, 24] заблаговременно до проведения трансплантации (уровень доказательности 3).

Рекомендации	СР
• Заблаговременно до проведения трансплантации показано тщательное индивидуальное обследование потенциального реципиента с целью выявления кардиальной патологии	В
• В отношении пациентов с высоким риском кардиальной патологии настоятельно рекомендуется детальное обследование с целью исключения ишемической болезни сердца	В
• При наличии показаний заблаговременно до проведения трансплантации рекомендуется выполнение реваскуляризации (как хирургической, так и коронарной ангиопластики)	В

3.2.2.2. Атеросклеротическое поражение периферических артерий и церебральных артерий

Атеросклеротическое поражение периферических артерий встречается достаточно часто у пациентов с уремией [28]. При наличии выраженного атеросклеротического поражения тазовых сосудов трансплантация может быть противопоказана в связи с большим риском потери трансплантата по техническим причинам и увеличением риска ампутации по необходимости. Атеросклеротическое поражение церебральных артерий способно приводить к увеличению послеоперационных осложнений и летальности реципиентов [29, 30].

Рекомендуется заблаговременно диагностировать атеросклеротическое поражение артерий у потенциального реципиента. В частности, рекомендуется рутинно выполнять рентгенографию таза заблаговременно до выполнения трансплантации [31, 32]. При выявлении признаков кальцификации сосудов, а также при наличии факторов риска атеросклеротического поражения артерий (например, пожилой возраст, сахарный диабет, длительное проведение гемодиализа) показано детальное обследование потенциального реципиента. В диагностические мероприятия должны быть включены дуплексное ультразвуковое сканирование периферических и церебральных артерий [33] и/или неконтрастное КТ-сканирование брюшной полости и таза. В отдельных случаях могут выставляться показания к применению ангиографической визуализации и хирургического восстановления проходимости артерий до выполнения трансплантации. Следует избегать использования магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режиме контрастного усиления, поскольку введение контрастного вещества увеличивает риск возникновения нефрогенного системного фиброза [34] (уровень доказательности 3).

Рекомендация	СР
Заблаговременно до проведения трансплантации показано тщательное индивидуальное обследование потенциального реципиента с целью выявления атеросклеротического поражения тазовых, периферических и церебральных артерий. Рекомендовано использовать весь необходимый арсенал лечебно-диагностических мероприятий	С

3.2.2.3. Сахарный диабет

У пациентов, страдающих сахарным диабетом, показатели летальности выше, а выживаемость трансплантатов в отдаленном периоде ниже, чем в соответствующих группах пациентов с нормальным метаболизмом глюкозы [35]. Тем не менее наличие сахарного диабета само по себе не служит противопоказанием к трансплантации почки [1–3]. Более того, выживаемость и качество жизни у пациентов, которым выполняется трансплантация почки или комбинированная трансплантация «почка–поджелудочная железа», выше, чем аналогичные показатели у пациентов на диализе [36, 37] (уровень доказательности 3).

Таким образом, возможность проведения трансплантации почки должна рассматриваться в отношении каждого пациента, у которого имеется уремия на фоне сахарного диабета, при отсутствии явных противопоказаний (в первую очередь сердечно-сосудистой патологии). При наличии у пациентов сахарного диабета I типа предпочтительнее комбинированная трансплантация «почка–поджелудочная железа», поскольку при этом обеспечивается удовлетворительный контроль гликемии и замедление прогрессирования сердечно-сосудистой патологии [38, 39] (уровень доказательности 3).

С учетом исключительно высокой частоты возникновения сердечно-сосудистой патологии у диализных пациентов с сахарным диабетом [21–23] обычно возникает необходимость в «отсеивании» пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (в качестве диагностических методик используются периферическая ангиография или неинвазивная КТ-визуализация) [27]. Нейропатия мочевого пузыря является часто встречающимся осложнением у пациентов, страдающих сахарным диабетом [40]; в связи с этим зачастую требуется детальное урологическое обследование. У некоторых пациентов рекомендуется оценка уродинамических показателей (уровень доказательности 3).

Рекомендация	СР
Наличие сахарного диабета не является противопоказанием к трансплантации органов. Тем не менее заблаговременно до выполнения трансплантации целесообразно детальное обследование пациентов	В

3.2.2.4. Ожирение

У пациентов с избыточной массой тела отмечается более высокая частота хирургических и нехирургических осложнений [41, 42]. Ожирение является традиционным фактором риска развития сахарного диабета, артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее трансплантация почки позволяет увеличить выживаемость и улучшить качество жизни диализных пациентов с избыточной массой тела [43, 44] (уровень доказательности 3). На сегодняшний день не рекомендуется выставлять противопоказания к трансплантации органов исключительно на основании отклонений индекса массы тела (ИМТ) от нормы.

Рекомендация	СР
Само по себе ожирение не является противопоказанием к трансплантации органов. Тем не менее заблаговременно до выполнения трансплантации целесообразно детальное обследование пациентов и предпринятие попыток уменьшения массы тела	С

3.2.2.5. Коагулопатии

Нарушения в системе свертывания крови увеличивает риск потери трансплантата (вследствие тромбоза сосудов трансплантата, а также тромботических осложнений после трансплантации) [45, 46]. Профилактика тромбоза трансплантата в раннем периоде после пересадки донорского органа может обеспечиваться с помощью ранней посттрансплантационной антикоагулянтной терапии [47, 48]. Таким образом, заблаговременно до выполнения трансплантации рекомендуется диагностировать имеющиеся нарушения в системе свертывания крови, в особенности у пациентов с рекуррентными тромбозами сосудистых шунтов или при наличии в анамнезе тромботических осложнений. В отношении данной категории пациентов обязательным является заблаговременное и тщательное обследование перед выполнением трансплантации. В частности, должны оцениваться такие показатели, как активность антитромбина (АТ) III, протейна С, резистентность активированного протейна С (фактора V Лейдена), протейна S и концентрации антифосфолипидных антител (уровень доказательности 3).

Трансплантация может выполняться пациентам, получающим антикоагулянтную терапию (например, варфарин, ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел). При выполнении оперативного вмешательства у субъектов указанной категории целесообразно учитывать особенности свертывания крови.

Рекомендация	СР
С целью профилактики ранних послеоперационных тромботических осложнений показано заблаговременное и тщательное изучение состояния системы свертывания крови перед выполнением трансплантации у пациентов повышенного риска	С

3.2.2.6. Другие заболевания, потенциально способные повлиять на успешность трансплантации

На фоне иммуносупрессивной терапии после выполнения трансплантации может отмечаться обострение течения некоторых заболеваний и патологических состояний, что, в свою очередь, может приводить к возникновению жизнеугрожающих осложнений [1–3]. Характерными примерами служат дивертикулез (с ранее отмечавшимися эпизодами дивертикулита или без них), желчекаменная болезнь, гиперпаратиреоз. Предтрансплантационная тактика в подобных случаях должна определяться коллегиально (с участием специалистов различного профиля), а также с учетом особенностей конкретно взятого клинического случая (уровень доказательности 4).

Умственная отсталость и психические заболевания не являются противопоказаниями к трансплантации донорских органов [1–3]. Трансплантация может проводиться, если пациент способен к адекватному восприятию необходимых процедур и терапии (уровень доказательности 4).

Рекомендация	СР
С целью профилактики послеоперационных осложнений показано заблаговременное выявление и лечение фоновых заболеваний перед выполнением трансплантации	С

3.2.3. Возраст

На сегодняшний день специалисты единогласно считают, что трансплантация почки позволяет увеличить выживаемость и улучшить качество жизни сравнительно молодых пациентов с терминальной фазой почечной недостаточности. Что касается перспектив трансплантации донорских почек пожилым реципиентам, то на данный счет мнения расходятся.

В рамках ряда исследований было продемонстрировано, что трансплантация почки пациентам старше 65 лет позволяет снизить показатели смертности по сравнению с пациентами, включенными в «лист ожидания» [35, 36]; аналогичная закономерность прослеживается и в отношении трансплантации органов более пожилым пациентам [49, 50] (уровень доказательности 3). В любом случае при значительной продолжительности периода ожидания преимущества (как клинические, так и социально-экономические) от трансплантации донорского органа зачастую нивелируются [51, 52]. В связи с этим рекомендуется прилагать максимум усилий для уменьшения продолжительности ожидания в группах пожилых (> 65 лет) потенциальных реципиентов. Рекомендуется максимально широко задействовать субъектов данной категории в специальных программах, таких как Eurotransplant (ЕТ), Senior-программа [50], а также рассмотреть возможность использования органов живых доноров-добровольцев (уровень доказательности: 3).

При принятии решения о трансплантации почки пожилому пациенту рекомендуется провести тщательную оценку состояния здоровья (с целью выявления фоновой сердечно-сосудистой патологии и злокачественных новообразований) [53]. Также пациентов необходимо проинформировать о потенциальных рисках, связанных с процедурой трансплантации, в частности о высоких показателях смертности и возникновения инфекционных осложнений на первом году после выполнения трансплантации [49, 50, 53–56] (уровень доказательности 3). При наличии признаков возрастной деменции показано психиатрическое обследование потенциального реципиента.

Рекомендация	СР
Несмотря на то, что сам по себе возраст не является противопоказанием к выполнению трансплантации, все потенциальные реципиенты должны быть заблаговременно и детально обследованы. Целесообразно тщательно взвесить риски и ожидаемую пользу; пациенты должны быть информированы об увеличении вероятности возникновения послеоперационных осложнений с возрастом	В

3.2.4. Риск рецидивирования исходного заболевания почек

Гистологические признаки рецидива исходного заболевания нередко отмечаются в трансплантатах. Несмотря на высокую частоту рецидивирования некоторых заболеваний почек, суммарный 10-летний риск потери трансплантата от возвратного заболевания не превышает 10 % [57, 58]. Более высокая частота наблюдений возвратных заболеваний при трансплантации от живых родственных доноров, особенно раннее их развитие, требует дальнейшего изучения и обсуждения (уровень доказательности 3).

Некоторые редкие заболевания почек, характеризующиеся высокой частотой рецидивирования, приводящие к ранней потере трансплантата, являются противопоказанием к пересадке донорской почки. К соответствующей группе нозологий относятся болезнь Вальденстрема, первичный оксалоз, а также антигломерулярные антительные реакции (сопровождающиеся образованием антител к базальным мембранам гломерул) [1–3]. Тем не менее в ряде ситуаций выполнение трансплантации возможно.

- При контролируемом течении антигломерулярных антительных реакций (после элиминации антител к базальным мембранам гломерул) трансплантация может проводиться [1–3] (уровень доказательности 3).
- В отношении пациентов с первичным оксалозом рекомендуется комбинированная трансплантация «печень–почка» [1–3] (уровень доказательности 3).
- В отношении пациентов с амилоидозом или болезнью Вальденстрема не имеется специальных рекомендаций (в связи с низкой частотой встречаемости данных нозологий). Согласно клиническим наблюдениям успеха у пациентов указанной категории можно добиться при помощи химиотерапии или применения аутологичных стволовых клеток (с трансплантацией или без трансплантации почки) [59–61] (уровень доказательности 3).

При наличии у пациентов системных заболеваний (например, системной красной волчанки, васкулита, гемолитико-уремического синдрома) рекомендуется лечение фонового заболевания с целью достижения фазы ремиссии на момент трансплантации [1–3] (уровень доказательности 3).

В отношении большинства пациентов с гломерулонефритом не имеется специальных рекомендаций [1–3]. После выполнения трансплантации могут отмечаться случаи рецидивирования фокального и сегментарного гломерулосклероза [62, 63]; лечение должно включать в себя плазмаферез и/или анти-CD20-антительные препараты (ритуксимаб) [64, 65]. При потере предыдущего трансплантата вследствие рекуррентного гломерулонефрита (особенно при рецидивировании фокального и сегментарного гломерулосклероза) пациент должен быть проинформирован о высоком риске неудачи повторной трансплантации. Тем не менее успешные исходы возможны и у пациентов данной категории [62, 63] (уровень доказательности 3).

Рекомендации	СР
• Случаи рецидивирования исходной патологии почек достаточно часты, однако потери трансплантата при этом встречаются редко.	С
• Лишь при некоторых редко встречающихся нозологиях (характеризующихся высокой частотой рецидивирования) во многих случаях наблюдается быстрая потеря трансплантатов, что обуславливает противопоказание к выполнению трансплантации.	С
• При наличии риска рецидивирования исходной патологии почек пациент должен быть об этом проинформирован (особенно если планируется взятие органа у родственного живого донора).	С

3.2.5. Пациенты, которым ранее выполнялась трансплантация донорских органов

При наличии в анамнезе потери функции трансплантата рекомендуется тщательное обследование пациента на предмет злокачественных новообразований, сердечно-сосудистых заболеваний и повышенного иммунологического риска (наличие антител к первому трансплантату) [66]. Рекомендуемой тактикой в отношении пациентов данной категории является временная отмена иммунной супрессии после выполненной трансплантации, поскольку при длительной иммунной супрессии риск возникновения послеоперационных осложнений более высокий (уровень доказательности 3). При появлении патологических проявлений со стороны трансплантата рекомендуется незамедлительно выполнить нефрэктомия [69]. В качестве альтернативного варианта может рассматриваться эмболизация сосудов трансплантата [70]. Тем не менее профилактическая трансплантатэктомия не служит гарантией от последующих иммунных реакций [71–73]. При подборе органа рекомендуется избегать повторных аллогенных несовместимостей (уровень доказательности 3).

Реципиентам непочечных трансплантатов с развившейся терминальной почечной недостаточностью [74, 75] выполнение пересадки почки возможно, но сопровождается повышенным риском осложнений [76] (уровень доказательности 3). На этапе предоперационной подготовки рекомендуется тщательное обследование пациента на предмет злокачественных новообразований, сердечно-сосудистых заболеваний и повышенного иммунологического риска, а также оценки функции ранее пересаженного органа для определения целесообразности комбинированной трансплантации (уровень доказательности 3).

Рекомендация

При планировании повторной трансплантации, а также при наличии в анамнезе экстраренальной трансплантации рекомендуется оценить степень иммунологического риска (в том числе провести тщательный анализ титров анти-HLA-антител)

3.2.6. Литература

1. EBPG (European Expert Group on Renal Transplantation); European Renal Association (ERA-EDTA); European Society for Organ Transplantation (ESOT). European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1). *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 7):1–85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11286185>
2. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, Rush DN, Vazquez MA, Weir MR; American Society of Transplantation. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001;1(Suppl 2):3–95.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12108435>
3. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, Landsberg D, Rush D, Cole E; Kidney Transplant Working Group of the Canadian Society of Transplantation. Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ* 2005;173(10):1181–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16275969>
4. Kotton CN, Fishman JA. Viral infection in the renal transplant recipient. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(6):1758–74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15829710>
5. Viral hepatitis guidelines in hemodialysis and transplantation. *Am J Transplant* 2004;4(Suppl 10):72–82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15504218>
6. Barclay S, Pol S, Mutimer D, Benhamou Y, Mills PR, Hayes PC, Cameron S, Carman W. The management of chronic hepatitis B in the immunocompromised patient: recommendations from a single topic meeting. *J Clin Virol* 2008;41(4):243–54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18203658>
7. Broumand B, Hakemi MS, Sabet MS. Impact of hepatitis C virus infection on short-term outcomes in renal transplantation. *Exp Clin Transplant* 2004;2(2):242–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15859935>
8. Fabrizi F, Marzano A, Messa P, Martin P, Lampertico P. Hepatitis B virus infection in the dialysis population: current perspectives. *Int J Artif Organs* 2008;31(5):386–94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18609511>
9. Okoh EJ, Bucci JR, Simon JE, Harrison SA. HCV in patients with end-stage renal disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103(8):2123–34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18796105>
10. Snyderman DR. The case for cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplantation. *Rev Med Virol* 2006;16(5):289–95.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16888821>
11. Naqvi R, Akhtar S, Noor H, Saeed T, Bhatti S, Sheikh R, Ahmed E, Akhtar F, Naqvi A, Rizvi A. Efficacy of isoniazid prophylaxis in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 2006;38(7):2057–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16979998>

12. Vikrant S, Agarwal SK, Gupta S, Bhowmik D, Tiwari SC, Dash SC, Guleria S, Mehta SN. Prospective randomized control trial of isoniazid chemoprophylaxis during renal replacement therapy. *Transpl Infect Dis* 2005;7(3-4):99–108.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16390397>
13. Okano M, Gross TG. Advanced therapeutic and prophylactic strategies for Epstein-Barr virus infection in immunocompromised patients. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5(3):403–13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17547505>
14. Dobbels F, van Damme-Lombaert R, Vanhaecke J, De Geest S. Growing pains: non-adherence with the immunosuppressive regimen in adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2005;9(3): 381–90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15910397>
15. Baines LS, Zawada ET Jr, Jindal RM. Psychosocial profiling: a holistic management tool for noncompliance. *Clin Transplant* 2005;19(1):38–44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15659132>
16. Chang SH, Russ GR, Chadban SJ, Campbell SB, McDonald SP. Trends in kidney transplantation in Australia and New Zealand, 1993–2004. *Transplantation* 2007;84(5):611–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17876274>
17. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant* 2004;4(10):1662–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367222>
18. Jeloka TK, Ross H, Smith R, Huang M, Fenton S, Cattran D, Schiff J, Cardella C, Cole E. Renal transplant outcome in high-cardiovascular risk recipients. *Clin Transplant* 2007;21(5):609–14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17845634>
19. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(2):496–506.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15615820>
20. Kasiske BL, Maclean JR, Snyder JJ. Acute myocardial infarction and kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(3):900–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481414>
21. Woo YM, McLean D, Kavanagh D, Ward L, Aitken S, Miller GJ, Egan P, Hughes K, Clark L, Carswell K, Morris ST, Northridge DB, Rodger RS, Jardine AG. The influence of pre-operative electrocardiographic abnormalities and cardiovascular risk factors on patient and graft survival following renal transplantation. *J Nephrol* 2002;15(4):380–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12243367>
22. Pilmore H. Cardiac assessment for renal transplantation. *Am J Transplant* 2006;6(4):659–65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16539621>
23. Kasiske BL, Malik MA, Herzog CA. Risk-stratified screening for ischemic heart disease in kidney transplant candidates. *Transplantation* 2005;80(6):815–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16210970>
24. Lentine KL, Schnitzler MA, Brennan DC, Snyder JJ, Hauptman PJ, Abbott KC, Axelrod D, Salvalaggio PR, Kasiske B. Cardiac evaluation before kidney transplantation: a practice patterns analysis in Medicare-insured dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(4):1115–24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18417743>
25. Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, Negishi K, Okamoto K, Maesato K, Saito S. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(4):1141–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15743997>
26. Sharma R, Chemla E, Tome M, Mehta RL, Gregson H, Brecker SJ, Chang R, Pellerin D. Echocardiography-based score to predict outcome after renal transplantation. *Heart* 2007;93(4):464–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16980518>
27. Witczak BJ, Hartmann A, Jenssen T, Foss A, Endresen K. Routine coronary angiography in diabetic nephropathy patients before transplantation. *Am J Transplant* 2006;6(10):2403–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952302>
28. Snyder JJ, Kasiske BL, Maclean R. Peripheral arterial disease and renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(7):2056–68.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16775031>
29. Oliveras A, Roquer J, Puig JM, Rodriguez A, Mir M, Orfila MA, Masramon J, Lloveras J. Stroke in renal transplant recipients: epidemiology, predictive risk factors and outcome. *Clin Transplant* 2003;17(1): 1–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12588314>
30. Lentine KL, Rey LA, Kolli S, Bacchi G, Schnitzler MA, Abbott KC, Xiao H, Brennan DC. Variations in the risk for cerebrovascular events after kidney transplant compared with experience on the waiting list and after graft failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(4):1090–101.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385393>
31. Zeier M, Ritz E. Preparation of the dialysis patient for transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(4):552–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11917044>
 32. Fritsche L, Budde K, Neumayer HH. Evaluating candidates for kidney transplantation: some recommendations still lack convincing clinical evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(3):621–2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12584294>
 33. Aull-Watschinger S, Konstantin H, Demetriou D, Schillinger M, Habicht A, Hörl WH, Watschinger B. Pre-transplant predictors of cerebrovascular events after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(4):1429–35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18045824>
 34. Bhave G, Lewis JB, Chang SS. Association of gadolinium based magnetic resonance imaging contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *J Urol* 2008;180(3):830–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635232>
 35. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341(23):1725–30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10580071>
 36. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, Distant DA, Hulbert-Shearon TE, Metzger RA, Ojo AO, Port FK. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA* 2005;294(21):2726–33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16333008>
 37. Luan FL, Miles CD, Cibrik DM, Ojo AO. Impact of simultaneous pancreas and kidney transplantation on cardiovascular risk factors in patients with type 1 diabetes mellitus. *Transplantation* 2007;84(4):541–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17713440>
 38. Reddy KS, Stablein D, Taranto S, Stratta RJ, Johnston TD, Waid TH, McKeown JW, Lucas BA, Ranjan D. Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. *Am J Kidney Dis* 2003;41(2):464–70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12552511>
 39. Becker BN, Odorico JS, Becker YT, Groshek M, Werwinski C, Pirsch JD, Sollinger HW. Simultaneous pancreas-kidney and pancreas transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(11):2517–27.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11675431>
 40. Fedele D. Therapy insight: sexual and bladder dysfunction associated with diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Urol* 2005;2(6):282–90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474810>
 41. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipshutz GS, Singer JS. Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant* 2006;6(2):357–63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426321>
 42. Pelletier SJ, Maraschio MA, Schaubel DE, Dykstra DM, Punch JD, Wolfe RA, Port FK, Merion RM. Survival benefit of kidney and liver transplantation for obese patients on the waiting list. *Clin Transpl* 2003;77–88.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15387099>
 43. Schold JD, Srinivas TR, Guerra G, Reed AI, Johnson RJ, Weiner ID, Oberbauer R, Harman JS, Hemming AW, Meier-Kriesche HU. A ‘weight-listing’ paradox for candidates of renal transplantation? *Am J Transplant* 2007;7(3):550–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17173655>
 44. Schnitzler MA, Salvalaggio PR, Axelrod DA, Lentine KL, Takemoto SK. Lack of interventional studies in renal transplant candidates with elevated cardiovascular risk. *Am J Transplant* 2007;7(3):493–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17250551>
 45. Heidenreich S, Junker R, Wolters H, Lang D, Hessing S, Nitsche G, Nowak-Göttl U. Outcome of kidney transplantation in patients with inherited thrombophilia: data of a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(1):234–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506156>
 46. Kranz B, Vester U, Nadalin S, Paul A, Broelsch CE, Hoyer PF. Outcome after kidney transplantation in children with thrombotic risk factors. *Pediatr Transplant* 2006;10(7):788–93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17032424>
 47. Irish A. Hypercoagulability in renal transplant recipients. Identifying patients at risk of renal allograft thrombosis and evaluating strategies for prevention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004;4(3):139–49.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134466>
 48. Friedman GS, Meier-Kriesche HU, Kaplan B, Mathis AS, Bonomini L, Shah N, DeFranco P, Jacobs M, Mulgaonkar S, Geffner S, Lyman N, Paraan C, Walsh C, Belizaire W, Tshibaka M. Hypercoagulable states

- in renal transplant candidates: impact of anticoagulation upon incidence of renal allograft thrombosis. *Transplantation* 2001;72(6):1073–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11579303>
49. Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Kayler LK. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation* 2007;83(8):1069–74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17452897>
 50. Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizii V, Arbogast H, Margreiter R, Fricke L, Voiculescu A, Kliem V, Ebel H, Albert U, Lopau K, Schnuelle P, Nonnast-Daniel B, Pietruck F, Offermann R, Persijn G, Bernasconi C. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients—a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant* 2008;8(1):50–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17973969>
 51. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002;74(10):1377–81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12451234>
 52. Schold JD, Meier-Kriesche HU. Which renal transplant candidates should accept marginal kidneys in exchange for a shorter waiting time on dialysis? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(3):532–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699256>
 53. de Fijter JW. An old virtue to improve senior programs. *Transpl Int* 2008 [Epub ahead of print].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18954372>
 54. Giessing M, Budde K, Fritsche L, Slowinski T, Tuerk I, Schoenberger B, Neumayer HH, Loening SA. ‘Old-for-old’ cadaveric renal transplantation: surgical findings, perioperative complications and outcome. *Eur Urol* 2003;44(6):701–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14644123>
 55. Bentas W, Jones J, Karaoguz A, Tilp U, Probst M, Scheuermann E, Hauser IA, Jonas D, Gossman J. Renal transplantation in the elderly: surgical complications and outcome with special emphasis on the Eurotransplant Senior Programme. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(6):2043–51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18203840>
 56. Boddingbauer M, Pakrah B, Steininger R, Berlakovich G, Rockenschaub S, Wekerle T, Muehlbacher F. The advantage of allocating kidneys from old cadaveric donors to old recipients: a single-center experience. *Clin Transplant* 2006;20(4):471–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16842524>
 57. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2002;347(2):103–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12110738>
 58. Golgert WA, Appel GB, Hariharan S. Recurrent glomerulonephritis after renal transplantation: an unsolved problem. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(3):800–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18272827>
 59. Leung N, Griffin MD, Dispenzieri A, Haugen EN, Gloor JM, Schwab TR, Textor SC, Lacy MQ, Litzow MR, Cosio FG, Larson TS, Gertz MA, Stegall MD. Living donor kidney and autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis (AL) with predominant renal involvement. *Am J Transplant* 2005;5(7):1660–70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15943624>
 60. Bergesio F, Ciciani AM, Manganaro M, Palladini G, Santostefano M, Brugnano R, Di Palma AM, Gallo M, Rosati A, Tosi PL, Salvadori M; Immunopathology Group of the Italian Society of Nephrology. Renal involvement in systemic amyloidosis: an Italian collaborative study on survival and renal outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(3):941–51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17951308>
 61. Lorenz EC, Gertz MA, Fervenza FC, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Gastineau DA, Leung N. Long-term outcome of autologous stem cell transplantation in light chain deposition disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(6):2052–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18178602>
 62. Vincenti F, Ghiggeri GM. New insights into the pathogenesis and the therapy of recurrent focal glomerulosclerosis. *Am J Transplant* 2005;5(6):1179–85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15888021>
 63. Fine RN. Recurrence of nephrotic syndrome/focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22(4):496–502.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17186280>
 64. Bayrakci US, Baskin E, Sakalli H, Karakayali H, Haberal M. Rituximab for post-transplant recurrences of FSGS. *Pediatr Transplant* 2008 Sep 4 [Epub ahead of print].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18822107>

65. Yabu JM, Ho B, Scandling JD, Vincenti F. Rituximab failed to improve nephrotic syndrome in renal transplant patients with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Transplant* 2008;8(1):222–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17979998>
66. Arnold ML, Dechant M, Doxiadis II, Spriewald BM. Prevalence and specificity of immunoglobulin G and immunoglobulin A non-complement-binding anti-HLA alloantibodies in retransplant candidates. *Tissue Antigens* 2008;72(1):60–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18588575>
67. Smak Gregoor PJ, Zietse R, van Saase JL, op de Hoek CT, IJzermans JN, Lavrijssen AT, de Jong GM, Kramer P, Weimar W. Immunosuppression should be stopped in patients with renal allograft failure. *Clin Transplant* 2001;15(6):397–401.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11737116>
68. Marcén R, Teruel JL. Patient outcomes after kidney allograft loss. *Transplant Rev (Orlando)* 2008;22(1):62–72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18631859>
69. Secin FP, Rovegno AR, del Rosario Brunet M, Marrugat RE, Dávalos Michel M, Fernandez H. Cumulative incidence, indications, morbidity and mortality of transplant nephrectomy and the most appropriate time for graft removal: only nonfunctioning transplants that cause intractable complications should be excised. *J Urol* 2003;169(4):1242–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12629335>
70. Delgado P, Diaz F, Gonzalez A, Sanchez E, Gutierrez P, Hernandez D, Torres A, Lorenzo V. Intolerance syndrome in failed renal allografts: incidence and efficacy of percutaneous embolization. *Am J Kidney Dis* 2005;46(2):339–44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16112054>
71. Perl J, Bargman JM, Davies SJ, Jassal SV. Clinical outcomes after failed renal transplantation—does dialysis modality matter? *Semin Dial* 2008;21(3):239–44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18533967>
72. Bennett WM. The failed renal transplant: in or out? *Semin Dial* 2005;18(3):188–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15934960>
73. Langone AJ, Chuang P. The management of the failed renal allograft: an enigma with potential consequences. *Semin Dial* 2005;18(3):185–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15934959>
74. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, Arndorfer J, Christensen L, Merion RM. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349(10):931–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12954741>
75. Stratta P, Canavese C, Quaglia M, Balzola F, Bobbio M, Busca A, Franchello A, Libertucci D, Mazzucco G. Posttransplantation chronic renal damage in nonrenal transplant recipients. *Kidney Int* 2005;68(4):1453–63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16164622>
76. Ojo AO. Renal disease in recipients of nonrenal solid organ transplantation. *Semin Nephrol* 2007;27(4):498–507.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17616280>

3.3. Трансплантация при беременности

3.3.1. Планирование беременности

Хроническая почечная недостаточность зачастую сопровождается нарушениями сексуальной и репродуктивной функций. После трансплантации почки половая жизнь и репродуктивная функция восстанавливаются [1]. Мужчины и женщины с терминальной стадией почечной недостаточности должны быть хорошо информированы по вопросам беременности. Беременность должна протекать при хорошем состоянии общего здоровья и трансплантата, обычно не ранее чем через 1–2 года после выполнения трансплантации [2]. При наступлении беременности через несколько лет после трансплантации имеется риск развития хронического отторжения и/или ухудшения функции почек.

При стабильном функциональном состоянии трансплантата и постоянной иммуносупрессивной терапии, а также при отсутствии признаков отторжения трансплантата, артериальной гипертензии, протенурии, гидронефроза или хронической инфекции не отмечается существенного различия исходов ранней, оптимальной или поздней беременности [3] (уровень доказательности 2a). При гидронефрозе отмечается более высокий риск прерывания беременности вследствие увеличения вероятности развития инфекции или мочекаменной болезни, которые могут осложнять течение III триместра беременности. Рекомендуется как можно раньше диагностировать беременность для максимально раннего начала динамического наблюдения и коррекции иммуносупрессивной терапии.

Рекомендации	СР
• Беременность должна планироваться только в условиях хорошего общего состояния, стабильной функции трансплантата и при постоянной иммуносупрессивной терапии, а также при отсутствии признаков отторжения трансплантата, артериальной гипертензии, протеинурии, гидронефроза или хронической инфекции	В
• Идеальным временем для беременности является второй год после выполненной трансплантации	В

3.3.2. Состояние трансплантата

Согласно последним данным отмечается увеличение частоты беременности у женщин, перенесших трансплантацию почки, с 2 до 5%. Успешная гестация встречается часто у женщин, перенесших трансплантацию различных органов [4] (табл. 16).

Таблица 16. Факторы, угрожающие нормальному состоянию почечного трансплантата в течение беременности

• Гемодинамические изменения
• Артериальная гипертензия
• Нарушения почечной функции [5–10] (уровень доказательности 2a)
• Иммунологические реакции, направленные против трансплантата [11]
• Инфекции мочеполовой системы

Беременность у женщин, перенесших трансплантацию органов, зачастую не является проблемой, однако данные пациентки во всех случаях должны включаться в категорию повышенного риска; беременность должна протекать под динамическим наблюдением акушера-гинеколога, нефролога и уролога.

Рекомендации	СР
• Беременность у женщин, перенесших трансплантацию почки, возможна и хорошо переносится в большинстве случаев	В
• Тем не менее беременные женщины, ранее перенесшие трансплантацию, во всех случаях должны быть включены в категорию повышенного риска; беременность должна протекать под динамическим наблюдением акушера-гинеколога, нефролога и уролога	В

3.3.3. Тактика ведения беременности

При ведении беременных женщин, ранее перенесших трансплантацию, основное внимание должно быть уделено контролю факторов риска, указанных в табл. 16. В частности, следует выполнять с периодичностью 1 раз в месяц анализы мочи (ранняя диагностика инфекций мочеполовой системы), устранять бактериурию независимо от наличия клинических проявлений. Выбор антибиотиков должен делаться из групп пенициллинов и цефалоспоринов, во избежание фето- и нефротоксичности. Каждая эндоскопическая манипуляция (например, цистоскопия) также должна проводиться с применением антибиотиков. Настоятельно рекомендуется профилактика и подавление любых вирусных инфекций во избежание внутриутробных дефектов (например, умственная отсталость ребенка после перенесенной внутриутробной ЦМВ-инфекции). Для ранней диагностики внутриутробных инфекций рекомендуется культурологическое исследование амниотической жидкости [12].

Рекомендация	СР
При ведении беременных женщин, ранее перенесших трансплантацию, следует обратить внимание на коррекцию протеинурии, артериальной гипертензии (преэклампсия встречается у 30% пациенток), почечной недостаточности, активности реакции отторжения трансплантата, а также инфекционных процессов	В

3.3.4. Иммуносупрессивное лечение

Как правило, в состав иммуносупрессивного лечения при беременности входит циклоспорин с азатиоприном и преднизолоном или без них [6, 13]. Указанные препараты проходят через плацентарный барьер, но при этом не обладают тератогенной активностью. При применении циклоспорина могут отмечаться изменения концентрации данного препарата в плазме крови (как правило, в сторону уменьшения),

особенно в III триместре беременности; они обусловлены увеличением объема циркулирующей крови, а также фармакокинетическими изменениями. В связи с этим возникает необходимость в увеличении концентраций препарата. Согласно недавно полученным результатам новый препарат такролимус [14, 15] (уровень доказательности 3, 2b), применяющийся с целью иммунной супрессии после трансплантации почки, сердца и печени, также характеризуется достаточно высокой безопасностью. Лишь отдельные исследования свидетельствуют о том, что микофенолата мофетил (ММФ) и сиролимус обладают тератогенностью, в связи с чем их использование противопоказано при беременности [16].

Рекомендации	СР
• Циклоспорин и такролимус согласно имеющимся данным не увеличивают риск тератогенности и в настоящее время применяются в сочетании с кортикостероидами и азатиоприном или без них	В
• Лечение на основе микофенолата (микофенолата мофетила или микофенолата натрия) или на основе m-TOR-ингибиторов (сиролимус или эверолимус) не рекомендуются при беременности	В

3.3.5. *Динамическое наблюдение*

Показатели частоты спонтанных (14%) или терапевтических (20%) абортс у женщин, перенесших трансплантацию донорских органов, аналогичны соответствующим общепопуляционным показателям. Несмотря на то, что наличие трансплантированного органа в тазу не препятствует механически естественному механизму родов, в группе беременных женщин, перенесших трансплантацию донорских органов, чаще (50%) отмечаются преждевременные роды и родоразрешения путем кесарева сечения. Указанная закономерность объясняется наличием многочисленных факторов риска (неконтролируемое течение артериальной гипертензии, гипоксия плода, преждевременный разрыв плодных оболочек на фоне кортикостероидной терапии). В связи с этим примерно у 20% новорожденных в данной категории наблюдается недостаточная масса тела (средняя масса тела $2,5 \text{ кг} \pm 0,67$ по сравнению с нормой $3,5 \text{ кг} \pm 0,53$) [17, 18]; частота встречаемости наследственной патологии обычно не отличается от нормативной. Грудное вскармливание не рекомендовано в связи с высоким риском попадания иммуносупрессивных препаратов в организм новорожденного. На протяжении первых 3 мес после родов целесообразно динамически оценивать состояние здоровья матери, еженедельно проводя лабораторную оценку функционального состояния почек. Вакцинацию детей в данной категории следует начинать с 6-летнего возраста.

На сегодняшний день имеется недостаточно сведений об отклонениях в развитии в отдаленном послеродовом периоде и во взрослой жизни детей, рожденных матерями после выполненной трансплантации почки. Достаточно часто наблюдаются преждевременные роды и недостаточная масса тела у новорожденных. Лишь относительно недавно началось проведение исследований, в рамках которых изучаются отсроченные эффекты иммуносупрессивной терапии во время беременности. Других важных сведений на сегодняшний день не имеется. Дети отцов, получавших иммуносупрессивную терапию после трансплантации почки, клинически никак не отличаются от среднестатистических субъектов того же возраста. Преждевременное прерывание беременности отмечается реже, чем в группе матерей, перенесших трансплантацию почки. Стоит отметить, что при наличии у отца наследственных заболеваний риск их передачи существенно возрастает.

Рекомендации	СР
• При отсутствии фоновой патологии беременности или гипоксии плода возможны естественные роды	В
• Грудное вскармливание не рекомендовано в связи с высоким риском попадания иммуносупрессивных препаратов в организм новорожденного	В

3.3.6. *Литература*

1. Pezeshki M, Taherian AA, Gharavy M, Ledger WL. Menstrual characteristics and pregnancy in women after renal transplantation. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85(2):119–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15099772>
2. Bar J, Ben-Rafael Z, Pados A, Orvieto R, Boner G, Hod M. Prediction of pregnancy outcome in subgroups of women with renal disease. *Clin Nephrol* 2000;53(6):437–44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10879663>
3. Stratta P, Canavese C, Giacchino F, Mesiano P, Quaglia M, Rossetti M. Pregnancy in kidney transplantation: satisfactory outcomes and harsh realities. *J Nephrol* 2003;16(6):792–806. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736006>
4. Kok TP, Tan A, Koon TH, Vathsala A. Effect of pregnancy on renal graft function and maternal survival in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2002;34(4):1161–3.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12072304>
5. Hou S. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999;33(2):235–52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023634>
 6. Fischer T, Neumayer HH, Fischer R, Barenbrock M, Schobel HP, Lattrell BC, Jacobs VR, Paepke S, von Steinburg SP, Schmalfeldt B, Schneider KT, Budde K. Effect of pregnancy on long-term kidney function in renal transplant recipients treated with cyclosporine and with azathioprine. *Am J Transplant* 2005;5(11):2732–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16212634>
 7. Ehrich JHH, Loirat C, Davison JM, Rizzoni G, Wittkop B, Selwood NH, Mallick NP. Repeated successful pregnancies after kidney transplantation in 102 women (Report by the EDTA Registry). *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(7):1314–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8672028>
 8. Sturgiss SN, Davison JM. Effect of pregnancy on long-term function of renal allograft: an update. *Am J Kidney Dis* 1995;26(1):54–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7611268>
 9. First MR, Combs CA, Weisltel P, Miodovnik M. Lack of effect of pregnancy on renal allograft survival or function. *Transplantation* 1995;59(4):472–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7878748>
 10. Rahamimov R, Ben-Haroush A, Wittemberg C, Mor E, Lustig S, Gafer U, Hod M, Bar J. Pregnancy in renal transplant recipients: long-term effect on patient and graft survival. A single center experience. *Transplantation* 2006;81(5):660–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16534465>
 11. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 4):50–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12091650>
 12. Hagay ZJ, Biran G, Ornoy A, Reece EA. Congenital cytomegalovirus infection: along-standing problem still seeking a solution. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(1 Pt 1):241–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8572014>
 13. Armenti VT, Moritz MJ, Davison JM. Drug safety issues in pregnancy following transplantation and immunosuppression: effects and outcomes. *Drug Saf* 1998;19(3):219–32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9747668>
 14. Kainz A, Harabacz I, Cowlrick IS, Gadgil SD, Hagiwara D. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation* 2000;70(12):1718–21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11152103>
 15. Jain A, Venkataramanan R, Fung JJ, Gartner JC, Lever J, Balan V, Warty V, Starzl TE. Pregnancy after liver transplantation under tacrolimus. *Transplantation* 1997;64(4):559–65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9293865>
 16. Sifontis NM, Coscia LA, Costantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to micophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* 2006;82(12):1698–702.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17198262>
 17. Davison JM, Milne JEC. Pregnancy and renal transplantation. *Br J Urol* 1997;80(Suppl 1):29–32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9240221>
 18. Sgro MD, Barozzino T, Mirghani HM, Sermer M, Moscato L, Akoury H, Koren G, Chitayat DA. Pregnancy outcome post renal transplantation. *Teratology* 2002;65(1):5–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11835226>

4. МЕТОДИКИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

4.1. Подготовка к трансплантации и методики трансплантации у взрослых субъектов

Подготовка трансплантата имеет первоочередное значение в процессе трансплантации и не должна недооцениваться специалистами. Наиболее важные аспекты подготовки трансплантата представлены в табл. 17. Детальное описание процедуры трансплантации у взрослых субъектов представлено в табл. 18.

Таблица 17. Подготовка к трансплантации

Почка
<ul style="list-style-type: none"> • Поместите почку в стерильную емкость со льдом • Убедитесь в отсутствии злокачественных новообразований почек • Перевяжите пересеченные структуры в области ворот почки (с целью лимфостаза)
Вена
<ul style="list-style-type: none"> • Взятие правой почки рекомендуется производить в сочетании с нижней полой веной (может использоваться для удлинения почечной вены на препаровальном столе) [1]
Артерия
<ul style="list-style-type: none"> • Сохраните участок аорты, от которого отходит почечная артерия, убедитесь в нормальном состоянии интимы в данной области • При наличии выраженного атеросклеротического поражения данной области удалите данный участок аорты • При наличии множественных почечных артерий возникает необходимость в реконструкции на препаровальном столе [2, 3]
Мочеточник
<ul style="list-style-type: none"> • Сохраните парапельвикальную и проксимальную парауретеральную жировую клетчатку в области «золотого треугольника» • Убедитесь в отсутствии удвоения мочеточника
Трансплантационные биопсии
<ul style="list-style-type: none"> • Используйте автоматическую одноразовую иглу 16G или 18G • В некоторых центрах трансплантологии трансплантационные биопсии выполняются систематически, поскольку это может иметь существенное значение для оценки гистологических изменений в трансплантате в отдаленном периоде

Таблица 18. Методика выполнения трансплантации

Методика трансплантации у взрослых
Доступ
<ul style="list-style-type: none"> • Внебрюшинный доступ через подвздошную ямку • Возможно выполнение трансплантации как в контралатеральную, так и в ипсилатеральную ямку • Обязательно следует добиться лимфостаза при помощи клипирования или лигирования, что позволяет избежать образования лимфоцеле • Тотальная мобилизация наружной подвздошной вены позволяет избежать натяжения венозного анастомоза (в некоторых случаях возникает необходимость в перевязке внутренней подвздошной вены, в особенности при трансплантации правой почки, имеющей короткую почечную вену) • Минимальная диссекция подвздошной артерии
Сосудистый анастомоз
<ul style="list-style-type: none"> • Обычно для формирования сосудистого анастомоза используются наружные подвздошные сосуды; в зоне анастомоза, по возможности не должно быть атеросклеротических бляшек • Выбор локализации сосудистого анастомоза должен осуществляться в соответствии с длиной каждого сосуда (чтобы избежать образования перегиба складок или натяжения в зоне анастомоза) • Оба анастомоза выполняются непрерывным швом двумя половинами нерассасывающейся монофиламентной нити 6 × 0 или 5 × 0 • Внутренняя подвздошная артерия должна использоваться для формирования анастомоза только при наличии соответствующих показаний
Мочеточниковый анастомоз
<ul style="list-style-type: none"> • Методом выбора анастомоза является экстравезикальная имплантация мочеточника в передне-латеральную поверхность мочевого пузыря. Подшивание мочеточника к слизистой оболочке мочевого пузыря анастомоза выполняется непрерывным швом двумя половинами рассасывающейся нити 6 × 0 или 5 × 0. Данная методика характеризуется более удовлетворительными результатами, чем открытый вариант имплантации мочеточников в мочевой пузырь [4, 5] • В зону анастомоза с целью защиты может устанавливаться двойной J-образный стент, в особенности при высоком риске несостоятельности анастомоза. Указанная методика в настоящее время рутинно практикуется несколькими трансплантационными центрами [6–8]; двойные J-образные стенты обычно удаляются через 2–4 нед после установки (уровень доказательности 2b)

<ul style="list-style-type: none"> • При слишком коротком или плохо васкуляризированном мочеточнике в качестве альтернативного варианта может использоваться мочеточничко-мочеточниковый анастомоз. Подобная тактика также используется при установке 3-го по счету трансплантата или у детей [9]. В указанных ситуациях имеются абсолютные показания для применения двойных J-образных стентов (уровень доказательности 3)
Специфические моменты
<i>Использование почек, взятых у трупных доноров-детей массой тела < 15 кг</i>
<ul style="list-style-type: none"> • У взрослых реципиентов рекомендуется выполнение трансплантации донорского органа единым блоком (en-bloc), включая аорту и нижнюю полую вену • Выполняется анастомозирование двух мочеточников вместе при помощи экстравезикальной методики
<i>Сосудистые проблемы у реципиента</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Если не представляется возможным наложить зажим на сосуд (из-за атеросклероза), то целесообразно выполнить эндартерэктомию или одномоментное протезирование сосуда [10] • Если ранее выполнялось протезирование, то целесообразно сформировать анастомоз почечной артерии с протезом (при помощи перфоратора) [11] • При тромбозе подвздошной вены и/или полых вен возможно использование нативной почечной или верхней брыжеечной вены. Однако в большинстве таких случаев рекомендуется отказаться от выполнения трансплантации
<i>Реципиенты детского и подросткового возраста</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Более крупные по размерам почки рекомендуется трансплантировать детям младшего возраста выше, по направлению к поясничной области и использовать при этом аорту или правую общую подвздошную артерию, а также нижнюю полую вену • Установка донорской почки реципиентам детского и подросткового возраста может выполняться в подвздошную ямку [12, 13] (уровень доказательности 3)

Рекомендации	СР
• Подготовка к трансплантации имеет первоочередное значение в процессе трансплантации и не должна недооцениваться специалистами	С
• На этапах подготовки трансплантата, а также в ходе основной фазы трансплантации следует убедиться в эффективности лимфостаза	С
• Места сосудистых анастомозов должны соответствовать длине сосудов	С
• В качестве рутинной методики могут использоваться двойные J-образные стенты	С
• Перед выполнением трансплантации следует описать артериальный и венозный статус реципиента	С
• Установка донорской почки (при условии ее небольших размеров) реципиентам детского возраста (массой тела менее 20 кг) может выполняться в подвздошную ямку	С

4.2. Ранние осложнения

4.2.1. Общие осложнения

4.2.1.1. Абсцессы послеоперационной раны (5%)

Чаще встречаются в пожилом возрасте или у реципиентов, страдающих ожирением. Факторами риска являются сахарный диабет, гематома послеоперационной раны, ожирение, реакция отторжения трансплантата или избыточная иммунная супрессия [14, 15]. Вероятность абсцедирования может быть уменьшена за счет минимизации воздействия электрокоагуляции, а также при помощи использования систем активного аспирационного дренирования послеоперационной раны у пациентов, страдающих ожирением.

Тактика при поверхностных абсцессах включает в себя разведение краев послеоперационной раны; при глубоких абсцессах требуется хирургическое дренирование. Также важно исключить мочевые затеки.

4.2.1.2. Кровотечения

Факторами риска возникновения кровотечения являются применение препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту, плохая подготовка ворот трансплантата, наличие множественных почечных артерий, биопсия почки, а также сверхострое отторжение трансплантата [16–18]. При больших гематомах или при активном кровотечении требуется хирургическое дренирование. После выполнения дренирования рекомендуется проверить состояние пузырно-мочеточникового анастомоза, возможно, потребуется установка двойного J-образного стента.

4.2.1.3. Гематурия

После выполнения трансплантационной биопсии следует исключить наличие артериовенозной фистулы (АВФ) [19]. При наличии больших по размерам АВФ, а также при рецидивирующей гематурии имеются абсолютные показания для селективной чрескожной эмболизации. Сгустки способны вызывать обструкцию мочеточника, увеличивая риск гематурии. При неэффективности стентирования мочеточника или чрескожной нефростомии может возникнуть необходимость в проведении гемодиализа.

4.2.1.4. Послеоперационные грыжи (3–5%)

Факторами риска являются ожирение, сахарный диабет, гематома, реакция отторжения трансплантата, а также применение ингибиторов m-TOR. Тактика лечения такая же, как и в отношении «классических» послеоперационных грыж (герниопластика местными тканями или синтетической сеткой) [14, 20, 21].

4.2.2. Мочевые свищи

Мочевые свищи представляют собой наиболее часто встречающееся осложнение в раннем послеоперационном периоде. Они встречаются в 3–5% случаев, когда не используются двойные J-образные стенты [22–24]. Могут встречаться свищи мочеточника, мочевого пузыря или паренхимы. Чаще всего свищи образуются вследствие ишемического некроза мочеточника [23, 25].

4.2.2.1. Тактика лечения

Если представляется возможным установить локализацию фистулы, то целесообразно попытаться выполнить нефростомию и/или установить катетер в мочевой пузырь и двойной J-образный стент. При дистальном варианте некроза, а также при достаточной протяженности мочеточника возможно выполнение повторной имплантации. Во всех других случаях выполняется мочеточнико-мочеточниковый анастомоз с использованием нативного мочеточника пациента [26]. При образовании мочепузырного свища может выполняться установка надлобкового или трансуретрального катетера. При чашечковых свищах могут устанавливаться двойные J-образные стенты и мочепузырные катетеры. В большинстве случаев имеется необходимость в выполнении резекции нижнего полюса и пластики прядью сальника [27].

Рекомендации	СР
• Рекомендуется использовать короткий мочеточник и сохранять околомочеточниковую жировую клетчатку в области ворот почки [28]	С
• Следует избегать перевязки нижнеполюсной артерии в связи с риском некроза паренхимы и мочеточника	С
• Эффективность использования с профилактической целью двойных J-образных стентов остается противоречивой	С

4.2.3. Артериальный тромбоз

Частота возникновения артериального тромбоза в течение первой недели послеоперационного периода составляет 0,5%. Факторами риска являются атеросклероз, нераспознанный разрыв интимы, дефекты техники сосудистого шва перегиб артерии (если артерия длиннее вены или при неправильной локализации сформированного анастомоза), множественные артерии [29], а также детские трансплантаты [30–32]. Подозрения о наличии артериального тромбоза должны возникать при первичном отсутствии функции или при внезапной анурии. Диагностика артериального тромбоза осуществляется методами доплерографического сканирования или радиоизотопного технециевого сканирования; КТ-визуализация используется в качестве методики верификации диагноза.

4.2.3.1. Лечение

Во всех случаях необходимо хирургическое лечение. Ангиографическая тромбэктомия может успешно применяться лишь в течение первых 12 ч с момента артериального тромбоза. Однако необходимо помнить о том, что толерантность к тепловой ишемии обычно невысока и в большинстве случаев приходится прибегать к удалению трансплантата.

Рекомендации	СР
• Определяющее значение имеет качество техники изъятия органов	С
• Следует по возможности сохранять участок аорты, от которого отходят почечные артерии; в случае невозможности сохранения данного участка рекомендуется использовать перфоратор для формирования большого по диаметру артериального отверстия	С
• Перед формированием анастомоза следует убедиться в отсутствии возможных разрывов интимы	С
• Рекомендуется избегать перегиба артерии	С

4.2.4. Венозный тромбоз

Венозный тромбоз встречается достаточно редко (0,5% случаев после трансплантации почек взрослым реципиентам и 2,5% случаев после трансплантации почек детям) [32, 33]. Подозрение о наличии венозного тромбоза может высказываться при наличии таких признаков, как первичное отсутствие функции, гематурия или анурия; диагностика венозного тромбоза осуществляется при помощи доплеровского или технециевого изотопного сканирования. Тромбэктомия зачастую оказывается неэффективной, в связи с чем возникает необходимость в выполнении трансплантатэктомии.

Рекомендации	СР
• Удлините правую почечную вену при помощи нижней полой вены	С
• Старайтесь формировать широкий венозный анастомоз	С
• В послеоперационном периоде постарайтесь обеспечить стабильную гемодинамику, без резких перепадов артериального давления	С
• В качестве рутинной методики могут использоваться двойные J-образные стенты	С
• Обследуйте на наличие гиперкоагулянтных состояний или мутаций фактора Лейдена при наличии в анамнезе тромбоза	С

4.3. Поздние осложнения

4.3.1. Стеноз мочеточника

При указанном осложнении отмечается расширение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) почки и нередко происходит увеличение концентрации креатинина в плазме крови. Стенозы возникают в 5% случаев (разброс значений 2–7,5%) после проведенной трансплантации почки [34, 35]. Патологические проявления могут возникать достаточно поздно (через 1–10 лет после проведенной трансплантации почки) [36].

Выделяют 3 основные причины дилатации мочеточника:

- повышенное давление в мочевом пузыре, сопровождающееся гипертрофией стенки мочевого пузыря или задержкой мочи (данное состояние купируется при восстановлении оттока мочи из мочевого пузыря);
- пузырно-почечный рефлюкс необструктивного генеза;
- мочеточниково-пузырный стеноз вследствие процессов рубцевания и/или хирургических ошибок. Данная причина лежит в основе 80% стенозов мочеточника. В большинстве случаев патологические проявления появляются на первом году после выполненной трансплантации; с течением времени наблюдается увеличение риска возникновения мочеточниково-пузырного стеноза (до 9% случаев в течение 10 лет после выполненной трансплантации).

Факторами риска являются наличие множественных артерий, кровоснабжающих почку, пожилой возраст донора, недостаточно хорошее функциональное состояние трансплантата, а также ЦМВ-инфекция [34].

В состав первоочередных лечебных мероприятий должны входить: чрескожное дренирование и оценка динамики восстановления функции почки. Кроме того, необходимо применение визуализационных методик для определения уровня, степени и протяженности стеноза. От результатов визуализации зависит дальнейшая тактика лечения; возможно применение эндоскопических методик, как трансуретральных, так и чрескожных. Более благоприятные результаты дилатации отмечаются при ранних, дистальных и непротяженных стенозах [37–41]. Также могут выполняться открытые хирургические вмешательства (формирование мочеточниково-мочеточникового анастомоза или выполнение везикопиелостомии).

Рекомендации	СР
• Используйте короткий, хорошо васкуляризированный мочеточник, окруженный околочашечниковой жировой клетчаткой	С
• Не сужайте анастомоз и антирефлюксный подслизистый тоннель	С
• Эффективность использования двойных J-образных стентов является весьма противоречивой	С
• В качестве рутинной методики могут использоваться двойные J-образные стенты	С
• Рекомендуется рутинное выполнение контрольных ультразвуковых исследований с периодичностью 1 раз в год	С

4.3.2. Рефлюкс и острый пиелонефрит

Острый пиелонефрит является редко встречающимся осложнением [42, 43]. Гораздо чаще после выполнения трансплантации почек отмечается мочеточниково-почечный рефлюкс [44]. Частота встречаемости рефлюк-

са после выполнения операции Ледбеттера (Leadbetter) составляет до 30%, а после операции Лих-Грегуара (Lich-Gregoire) – 80%, также рефлюкс имеет место при недостаточной протяженности подслизистого туннеля и в 10% случаев при достаточной длине туннеля. При инфекциях нижних мочевых путей риск развития острого пиелонефрита составляет 80% при наличии рефлюкса и 10% при отсутствии рефлюкса. Лечение (эндоскопические инъекции в области устья) показано при каждом рефлюксе, осложняемом острым пиелонефритом. Успешность подобной тактики составляет 30–53% [45]. При неэффективности данного подхода целесообразно выполнение мочеточничко-мочеточникового анастомоза (при отсутствии рефлюкса в нативный мочеточник) или уретерovesикальной повторной имплантации с длинным туннелем (при наличии рефлюкса или при непригодности нативного мочеточника).

Рекомендации
• Протяженность антирефлюксного туннеля при формировании уретерovesикального анастомоза должна составлять 3–4 см
• Рекомендуется предотвращать развитие инфекций нижних мочевыводящих путей

4.3.3. Мочекаменная болезнь

Камни могут содержаться как в трансплантированных почках, так и появляться *de novo*. Частота возникновения нефролитиаза после трансплантации составляет менее 1% [46, 47]. Мочекаменная болезнь может проявляться гематурией, инфекциями мочевыводящих путей, а также обструктивными нарушениями оттока мочи. В целях диагностики может выполняться КТ без контрастирования. Некоторые камни выводятся самостоятельно, однако при необходимости активного лечения следует учитывать ряд моментов [48].

- На первом этапе лечения целесообразно предпринять попытку установки двойного J-образного катетера или выполнить чрескожную нефростомию под контролем УЗИ.
- При наличии камней в чашечно-лоханочной системе, а также менее крупных конкрементов может использоваться ударно-волновая литотрипсия.
- Более крупные камни рекомендуется удалять через чрескожный доступ [49] или при помощи открытой нефролитотомии.
- Для лечения уретеролитиаза также может применяться ударно-волновая литотрипсия [50] или уретероскопия [51].

Рекомендации
• Необходимо лечение гиперпаратиреоза у реципиента
• Для формирования анастомозов мочевыводящих путей рекомендуется использование рассасывающегося шовного материала
• Необходимо устранение препятствий оттоку мочи, а также лечение инфекций мочевыводящих путей
• Необходим мониторинг анализов мочи с целью выявления кальциурии

4.3.4. Стеноз почечной артерии

Частота встречаемости стеноза почечной артерии составляет 10% (разброс значений 2–38%). Подозрения о наличии данной патологии должны высказываться тогда, когда имеющаяся артериальная гипертензия становится невосприимчивой к медикаментозной терапии и/или при увеличении концентраций креатинина в плазме крови, без признаков гидронефроза [52, 53]. Диагностика стеноза почечной артерии осуществляется с помощью доплеровского ультразвукового сканирования (диагностическим критерием служит увеличение скорости кровотока в почечной артерии > 2 м/с).

Рекомендуемой тактикой при стенозе почечной артерии является медикаментозное лечение в сочетании с динамической оценкой функционального состояния почек; при стенозах > 70% просвета почечной артерии показано интервенционное лечение [54]. Транслуминальная дилатация в сочетании со стентированием или без него характеризуется меньшей эффективностью (70%), чем стандартные хирургические вмешательства, однако ввиду своей простоты именно данная тактика используется при равномерных дистальных стенозах [33].

Открытые хирургические вмешательства используются в основном при фиксированных перегибах или при стенозировании области анастомоза, при неэффективности чрескожной дилатации; суть открытой хирургической тактики состоит в резекции и последующей имплантации соответствующего сегмента сосуда. Реконструкция фрагментом большой подкожной вены нежелательна.

Рекомендации
• Используйте донорский фрагмент аорты
• Оцените состояние интимы артерии, зафиксируйте ее при необходимости или укоротите артерию до нормальной интимы

• Оставляйте длинный фрагмент левой почечной вены, удлинните правую почечную вену за счет поллой вены
• Избегайте натяжения в области анастомозов
• При отсутствии фрагмента аорты используйте перфоратор

4.3.5. Артериовенозные фистулы и псевдоаневризмы после биопсии почки

Артериовенозные фистулы встречаются в 10% случаев (разброс значений 7–17%) и проявляются обычно повторными эпизодами гематурии [55, 56]. Диагноз ставится на основании результатов доплеровского ультразвукового сканирования и верифицируется данными МРТ или ангиографии. Ангиография также является первым этапом лечения. Регрессирование фистул может происходить спонтанным образом [19], однако при наличии персистирующей гематурии или при диаметре фистул >15 мм имеются показания для выполнения селективной эмболизации. Псевдоаневризмы зачастую возникают вследствие грибковой инфекции [57] и могут приводить к летальным исходам.

Рекомендация	СР
Избегайте слишком глубокой биопсии в области ворот почки	С

4.3.6. Лимфоцеле

Лимфоцеле составляет 1–20% всех случаев осложнений. Как правило, лимфоцеле возникает вторично, вследствие недостаточного лимфостаза подвздошных сосудов и/или трансплантируемой почки. Частота возникновения лимфостаза увеличивается при ожирении и при использовании некоторых иммуносупрессивных препаратов (ингибиторы m-TOR) [58–60]. Обычно лимфоцеле не сопровождается какими бы то ни было патологическими проявлениями, однако в некоторых случаях отмечается появление боли вследствие сдавления мочеточника или развития инфекционного процесса. При незначительно выраженном лимфоцеле какого-либо специфического лечения не требуется, если не имеется признаков сдавления подвздошных сосудов или трансплантированного мочеточника. При наличии показаний для хирургического лечения в качестве метода выбора может использоваться лапароскопическая марсупиализация. При недоступности лапароскопии [61] или слишком высоком риске показано выполнение открытого хирургического вмешательства [62].

Рекомендация	СР
Необходимо добиться тщательного лимфостаза при помощи клипирования или лигирования лимфатических сосудов трансплантата, а также при диссекции подвздошных сосудов	С

4.4. Литература

- Barry JM, Fuchs EF. Right renal vein extension in cadaver kidney transplantation. Arch Surg 1978;113(3):300.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/346002>
- Brekke IB. Management of multiple renal transplant arteries. Transpl Int 1990;3(4):241.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2076175>
- Bakirtas H, Guvence N, Eroglu M, Ure M, Ozok HU, Karabulut I, Gul O, Banli O. Surgical approach to cases with multiple renal arteries in renal transplantation. Urol Int 2006;76(2):169–72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16493221>
- Thrasher JB, Temple DR, Spees EK. Extravesical versus Leadbetter-Politano ureteroneocystostomy: a comparison of urological complications in 320 renal transplants. J Urol 1990;144(5):1105–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2231880>
- Butterworth PC, Horsburgh T, Veitch PS, Bell PR, Nicholson ML. Urological complications in renal transplantation: impact of a change of technique. Br J Urol 1997;79(4):499–502.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9126075>
- Benoit G, Blanchet P, Eschwege P, Alexandre L, Bensadoun H, Charpentier B. Insertion of a double pigtail ureteral stent for the prevention of urological complications in renal transplantation: a prospective randomized study. J Urol 1996;156(3):881–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8709353>
- Nicol DL, P'Ng K, Hardie DR, Wall DR, Hardie IR. Routine use of indwelling ureteral stents in renal transplantation. J Urol 1993;150(5 Pt 1):1375–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8411403>
- Mangus RS, Haag BW. Stented versus nonstented extravesical ureteroneocystostomy in renal transplantation: a metaanalysis. Am J Transplant 2004;4(11):1889–96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15476491>

9. Lapointe SP, Charbit M, Jan D, Lortat-Jacob S, Michel JL, Beurton D, Gagnadoux MF, Niaudet P, Broyer M, Révillon Y. Urological complications after renal transplantation using ureteroureteral anastomosis in children. *J Urol* 2001;166(3):1046–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11490295>
10. Pampaloni F, Sanchez LJ, Bencini L, Taddei G. Simultaneous aortoiliac reconstruction and renal transplantation: is it safe? *Chir Ital* 2002;54(1):115–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11942002>
11. George P, Tan HP, Beebe H, Ratner LE. Successful renal transplantation after endovascular bifurcated stent graft repair of an abdominal aortic aneurysm. *Transplantation* 2001;72(3):533–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502990>
12. Furness PD 3rd, Houston JB, Grampsas SA, Karrer FM, Firlit CF, Koyle MA. Extraperitoneal placement of renal allografts in children weighing less than 15 kg. *J Urol* 2001;166(3):1042–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11490294>
13. Humar A, Arrazola L, Mauer M, Matas AJ, Najarian JS. Kidney transplantation in young children: should there be a minimum age? *Pediatr Nephrol* 2001;16(12):941–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11793077>
14. Dean PG, Lund WJ, Larson TS, Prieto M, Nyberg SL, Ishitani MB, Kremers WK, Stegall MD. Woundhealing complications after kidney transplantation: a prospective, randomized comparison of sirolimus and tacrolimus. *Transplantation* 2004;77(10):1555–61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15239621>
15. Humar A, Ramcharan T, Denny R, Gillingham KJ, Payne WD, Matas AJ. Are wound complications after a kidney transplant more common with modern immunosuppression? *Transplantation* 2001;72(12):1920–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773889>
16. Azar GJ, Zarifian AA, Frentz GD, Tesi RJ, Etheredge EE. Renal allograft rupture: a clinical review. *Clin Transplant* 1996;10(6 Pt 2):635–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996757>
17. Osman Y, Shokeir A, Ali-el-Dein B et al. Vascular complications after live donor renal transplantation: study of risk factors and effects on graft and patient survival. *J Urol* 2003;169(3):859–62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576799>
18. Schwarz A, Gwinner W, Hiss M, Radermacher J, Mengel M, Haller H. Safety and adequacy of renal transplant protocol biopsies. *Am J Transplant* 2005;5(8):1992–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15996250>
19. Brandenburg VM, Frank RD, Riehl J. Color-coded duplex sonography study of arteriovenous fistulae and pseudoaneurysms complicating percutaneous renal allograft biopsy. *Clin Nephrol* 2002;58(6): 398–404.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12508960>
20. Flechner SM, Zhou L, Derweesh I, Mastroianni B, Savas K, Goldfarb D, Modlin CS, Krishnamurthi V, Novick A. The impact of sirolimus, mycophenolate mofetil, cyclosporine, azathioprine, and steroids on wound healing in 513 kidney-transplant recipients. *Transplantation* 2003;76(12):1729–34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14688524>
21. Rogers CC, Hanaway M, Alloway RR. Corticosteroid avoidance ameliorates lymphocele formation and wound healing complications associated with sirolimus therapy. *Transplant Proc* 2005;37(2):795–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15848534>
22. Gogus C, Yaman O, Soygur T, Beduk Y, Gogus O. Urological complications in renal transplantation: long-term follow-up of the Woodruff ureteroneocystostomy procedure in 433 patients. *Urol Int* 2002;69(2):99–101.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187037>
23. Karam G, Maillet F, Parant S, Soullou JP, Giral-Classe M. Ureteral necrosis after kidney transplantation: risk factors and impact on graft and patient survival. *Transplantation* 2004;78(5):725–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371676>
24. Secin FP, Rovegno AR, Marrugat RE, Virasoro R, Lautersztejn GA, Fernandez H. Comparing Taguchi and Lich-Gregoir ureterovesical reimplantation techniques for kidney transplants. *J Urol* 2002;168(3):926–30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187192>
25. Shaul DB, Xie HW, Shimada H, Hardy BE, Anderson KD. Venous ischemia as a cause of ureteral necrosis in transplanted ureters. *J Pediatr Surg* 1999;34(11):1725–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10591580>
26. Li Marzi V, Filocamo MT, Dattolo E, Zanazzi M, Paoletti MC, Marzocco M, Villari D, Salvadori M, Nicita G. The treatment of fistulae and ureteral stenosis after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005;37(6):2516–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16182729>

27. Gutierrez-Calzada JL, Ramos-Titos J, Gonzalez-Bonilla JA, Garcia-Vaquero AS, Martin-Morales A, Burgos-Rodriguez R. Caliceal fistula formation following renal transplantation: management with partial nephrectomy and ureteral replacement. *J Urol* 1995;153(3 Pt 1):612–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7861495>
28. Salvatierra O, Olcott C, Amend WJ, Cochrum KC, Feduska NJ. Urological complications of renal transplantation can be prevented or controlled. *J Urol* 1977;177(4):421–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/321807>
29. Lechevallier E, Bretheau D, Berland Y, Olmer M, Rampal M, Coulange C. [Outcome of kidney transplants with multiple arteries]. *Prog Urol* 1995;5(3): 370–6 [article in French].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7670512>
30. Adams J, Gudemann C, Tonshoff B, Mehls O, Wiesel M. Renal transplantation in small children – a comparison between surgical procedures. *Eur Urol* 2001;40(5):552–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11752865>
31. Irish AB, Green FR, Gray DW, Morris PJ. The factor V Leiden (R506Q) mutation and risk of thrombosis in renal transplant recipients. *Transplantation* 1997;64(4):604–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9293873>
32. Ismail H, Kalicinski P, Drewniak T, Smirska E, Kaminski A, Prokurat A, Grenda R, Szymczak M, Chrupek M, Markiewicz M. Primary vascular thrombosis after renal transplantation in children. *Pediatr Transplant* 1997;1(1):43–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10084786>
33. Duckett T, Bretan PNJ, Cochran ST, Rajfer J, Rosenthal JT. Noninvasive radiological diagnosis of renal vein thrombosis in renal transplantation. *J Urol* 1991;146(2):403–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1856941>
34. Karam G, Hetet JR, Maillet F, Rigaud J, Hourmant M, Soullillou JP, Giral M. Late ureteral stenosis following renal transplantation: risk factors and impact on patient and graft survival. *Am J Transplant* 2006;6(2):352–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426320>
35. Schwartz BE, Chatham JR, Bretan P, Goharderakhshan R, Stoller ML. Treatment of refractory kidney transplant ureteral strictures using balloon cautery endoureterotomy. *Urology* 2001;58(4):536–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11597533>
36. Faenza A, Nardo B, Catena F, Scolari MP, d'Arcangelo GL, Buscaroli A, Rossi C, Zompatori M. Ureteral stenosis after kidney transplantation. A study on 869 consecutive transplants. *Transpl Int* 1999;12(5):334–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10551998>
37. Bhagat VJ, Gordon RL, Osorio RW, LaBerge JM, Kerlan RK Jr, Melzer JS, Bretan PN, Wilson MW, Ring EJ. Ureteral obstructions and leaks after renal transplantation: outcome of percutaneous antegrade ureteral stent placement in 44 patients. *Radiology* 1998;209(1):159–67.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9769827>
38. Conrad S, Schneider AW, Tenschert W, Meyer-Moldenhauer WH, Huland H. Endo-urological coldknife incision for ureteral stenosis after renal transplantation. *J Urol* 1994;152(3):906–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8051750>
39. Dugardin F, Rigaud J, Drapier E, Maillet F, Hetet JF, Bouchot O, Karam G. [Endoscopic incision of uretero-vesical junction after renal transplantation]. *Prog Urol* 2003;13(3):523–6 [article in French].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12940212>
40. Faenza A, Nardo B, Catena F, Scolari MP, Buscaroli A, D'Arcangelo GL. Ureteral stenosis after kidney transplantation: interventional radiology or surgery? *Transplant Proc* 2001;33(1–2):2045–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11267618>
41. Kristo B, Phelan MW, Gritsch HA, Schulam PG. Treatment of renal transplant ureterovesical anastomotic strictures using antegrade balloon dilation with or without holmium:YAG laser endoureterotomy. *Urology* 2003;62(5):831–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624903>
42. Ranchin B, Chapuis F, Dawhara M, Canterino I, Hadj-Aïssa A, Saïd MH, Parchoux B, Dubourg L, Pouillaude JM, Floret D, Martin X, Cochat P. Vesicoureteral reflux after kidney transplantation in children. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(11):1852–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11071977>
43. Vianello A, Pignata G, Caldato C, Di Falco G, Calconi G, Fandella A, Rabassini A, Maresca MC. Vesicoureteral reflux after kidney transplantation: clinical significance in the medium to long-term. *Clin Nephrol* 1997;47(6):356–61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9202864>
44. Ohba K, Matsuo M, Noguchi M, Nishikido M, Koga S, Kanetake H, Nazneen A, Liu D, Razzaque MS, Taguchi T. Clinicopathological study of vesicoureteral reflux (VUR)-associated pyelonephritis in renal

- transplantation. *Clin Transplant* 2004;18(Suppl 11):34–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15191371>
45. Mallet R, Game X, Mouzin M, Sarramon JP, Vaessen C, Malavaud B, Rischmann P. [Symptomatic vesicoureteral reflux in kidney transplantation: results of endoscopic injections of teflon and predictive factors for success]. *Prog Urol* 2003;13(4):598–601 [article in French].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14650289>
46. Abbott KC, Schenkman N, Swanson SJ, Agodoa LY. Hospitalized nephrolithiasis after renal transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3(4):465–70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12694070>
47. Crook TJ, Keoghane SR. Renal transplant lithiasis: rare but time-consuming. *BJU Int* 2005;95(7): 931–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839905>
48. Challacombe B, Dasgupta P, Tiptaft R, Glass J, Koffman G, Goldsmith D, Khan MS. Multimodal management of urolithiasis in renal transplantation. *BJU Int* 2005;96(3):385–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16042735>
49. Francesca F, Felipetto R, Mosca F, Boggi U, Rizzo G, Puccini R. Percutaneous nephrolithotomy of transplanted kidney. *J Endourol* 2002;16(4):225–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12042104>
50. Klingler HC, Kramer G, Lodde M, Marberger M. Urolithiasis in allograft kidneys. *Urology. Urology* 2002;59(3):344–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11880067>
51. Henderson A, Gujral S, Mitchelmore AE, Keeley FXJ. Endo-urological techniques in the management of stent complications in the renal transplant patient. *Transplant Int* 2002;15(12):664–6. Epub 2002.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478416>
52. Akbar SA, Jafri SZ, Amendola MA, Madrazo BL, Salem R, Bis KG. Complications of renal transplantation. *Radiographics* 2005;25(5):1335–56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16160115>
53. Bruno S, Remuzzi G, Ruggenti P. Transplant renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(1):134–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14694165>
54. Spinosa DJ, Isaacs RB, Matsumoto AH, Angle JF, Hagspiel KD, Leung DA. Angiographic evaluation and treatment of transplant renal artery stenosis. *Curr Opin Urol* 2001;11(2):197–205.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11224752>
55. Ladinsky GA, Goral S. Macroscopic hematuria in a kidney transplant recipient: a rare cause. *Am J Kidney Dis* 2006;47(1):e3–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16377377>
56. Taghavi M, Shojae Fard A, Mehraei R, Shadman M. Late onset anastomotic pseudoaneurysm of renal allograft artery: case report, diagnosis, and treatment. *Transplant Proc* 2005;37(10):4297–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16387101>
57. Laouad I, Buchler M, Noel C, Sadek T, Maazouz H, Westeel PF, Lebranchu Y. Renal artery aneurysm secondary to *Candida albicans* in four kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 2005;37(6):2834–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16182825>
59. Goel M, Flechner SM, Zhou L, Mastroianni B, Savas K, Derweesh I, Patel P, Modlin C, Goldfarb D, Novick AC. The influence of various maintenance immunosuppressive drugs on lymphocele formation and treatment after kidney transplantation. *J Urol* 2004;171(5):1788–92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076277>
60. Valente JF, Hricik D, Weigel K, Seaman D, Knauss T, Siegel CT, Bodziak K, Schulak JA. Comparison of sirolimus vs. mycophenolate mofetil on surgical complications and wound healing in adult kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3(9):1128–34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12919093>
61. Vitko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Kuypers D, Winkler M, Qyen O, Viljoen HG, Filiptsev P, Sadek S, Li Y, Cretin N, Budde K; RAD B201 Study Group. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant* 2005;5(10):2521–30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16162203>
62. Schips L, Lipsky K, Hebel P, Hutterer G, Gidaro S, Petritsch PH, Zigeuner RE. Laparoscopic fenestration of lymphoceles after kidney transplantation with diaphanoscopy guidance. *Urology* 2005;66(1):185–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15992897>
62. Fuller TF, Kang SM, Hirose R, Feng S, Stock PG, Freise CE. Management of lymphoceles after renal transplantation: laparoscopic versus open drainage. *J Urol* 2003;169(6):2022–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771709>

4.5. Трансплантация почки при заболеваниях и патологических состояниях мочеполовой системы
При решении вопроса о трансплантации почки реципиенту с заболеваниями и патологическими состояниями мочеполовой системы целесообразно учитывать ряд немаловажных аспектов.

- При имплантации трансплантируемых мочеточников в аугментированный пузырь, кондуит или резервуар применяется такая же хирургическая методика, как и при использовании собственного мочеточника пациента (например, после цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря) (по Bricker, Wallace).
- При аугментациях мочевого пузыря или при отведении мочи используется туннельная методика имплантации мочеточников (по Goodwin–Hohenfellner) либо экстравезикальный вариант операции (более предпочтительный в большинстве случаев), например при помощи методик Лих–Грегуара или Ледбеттера [1–3].
- При уретероцистопластике целесообразным является выполнение уретеро-уретеростомии с использованием собственных мочеточников пациента [1, 4].
- После выполнения отвода мочи с использованием илеоцекального сегмента (с формированием цистостомы или с выполнением илеопластики/формированием мочевого пузыря из подвздошной кишки) трансплантируемые почки должны располагаться на контралатеральной левой стороне, трансплантируемый мочеточник пересекает брюшную полость под сигмовидной кишкой [2, 3, 5] (уровень доказательности 3–4.)

4.5.1. Литература

1. Коо НР, Bunchman TE, Flynn JT, Punch JD, Schwartz AC, Bloom DA. Renal transplantation in children with severe lower urinary tract dysfunction. J Urol 1999;161(1):240–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037414>
2. Riedmiller H, Gerharz EW, Kohl U, Weingartner K. Continent urinary diversion in preparation for renal transplantation: a staged approach. Transplantation 2000;70(12):1713–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11152102>
3. Sullivan ME, Reynard JM, Cranston DW. Renal transplantation into the abnormal lower urinary tract, BJU Int 2003;92(5):510–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12930409>
4. Nahas WC, Mazzucchi E, Arap MA, Antonopoulos IM, Neto ED, Ianhez LE, Arap S. Augmentation cystoplasty in renal transplantation: a good and safe option-experience with 25 cases. Urology 2002;60(5):770–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12429293>
5. Mendizabal S, Estornell F, Zamora I, Sabater A, Ibarra FG, Simon J. Renal transplantation in children with severe bladder dysfunction. J Urol 2005;173(1):226–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592081>

5. СОВМЕСТИМОСТЬ ДОНОРОВ И РЕЦИПИЕНТОВ

Рекомендации	СР
• У всех кандидатов, находящихся в ожидании трансплантации почки, должны быть определены группы крови (по системе АВ0), а также HLA-фенотипы (А, В, и DR)	В
• С целью избежания сверхострого отторжения трансплантата перед каждой трансплантацией почки и перед каждой комбинированной трансплантацией почки/поджелудочной железы целесообразно выполнять исследование антигенной лимфоцитарной перекрестной совместимости донора и реципиента	В

5.1. Исследование гистосовместимости (по HLA-антигенам)

Исследование гистосовместимости (по HLA-антигенам) (или HLA-типирование) на сегодняшний день не утратило своей значимости при трансплантации почки, поскольку успешность трансплантации коррелирует с числом совпадений HLA-антигенов у донора с реципиентом [1, 2]. При несовместимости HLA-антигенов запускаются процессы пролиферации и активации Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+ реципиента, что сопровождается сопутствующей активацией процессов выработки аллоантител В-лимфоцитами. Как следствие, развивается клеточная и гуморальная реакция отторжения трансплантата.

Для HLA-антигенов характерен значительный полиморфизм. При исследовании гистосовместимости основное внимание следует уделить определению HLA-антигенов; от данного показателя зависит вероятность развития реакций отторжения трансплантата. У всех потенциальных доноров и ре-

ципиентов должны быть определены фенотипы HLA-A, HLA-B, и HLA-DR. При использовании почек умершего донора следует минимизировать частоту несовпадений HLA-антигенов. Данное положение также актуально, хотя и в меньшей степени, для трансплантации органов живых доноров [3]. При трансплантации органов живых доноров основные усилия должны быть направлены на минимизацию влияния других факторов риска, повышающих вероятность развития реакции отторжения трансплантата (речь идет, в частности, о продолжительности фазы холодовой ишемии, а также о возрасте донора).

5.1.1. Практические аспекты HLA-типирования

Лаборатории, выполняющие HLA-типирование и определение перекрестной антигенной совместимости донора и реципиента, должны иметь специальную аккредитационную лицензию, подтверждающую качество предоставляемых диагностических услуг. Кроме того, лаборатории должны следовать стандартам национальных и международных организаций, таких как Европейская федерация иммунной генетики. Также рекомендуется придерживаться ряда других практических положений [4, 5].

- Для HLA-типирования следует выделять клетки из периферической крови при соответствующих антикоагуляционных условиях (например, применение аммониевого гепарина, этилен-диамид-тетрауксусной кислоты (ЭДТА) или кислотного цитратного декстрозы – ACD). В большинстве HLA-лабораторий для серологического HLA-типирования используются с 20 мл гепаринизированной периферической крови, а для молекулярного типирования – 10 мл периферической крови с добавлением ЭДТА.
- Типирование доноров также можно проводить при помощи взятия лимфоцитов из лимфатических узлов, селезенки или из периферической крови.
- Рекомендуется использовать набор реагентов для идентификации всех наиболее часто встречающихся HLA-антигенов в соответствующей этнической группе.
- Для определения HLA-A- и HLA-B-специфичности допускается серологическое или молекулярное типирование. Для определения HLA-DR-специфичности допустимо только молекулярное типирование. Описание карты HLA-антигенов должно осуществляться в соответствии с последними рекомендациями ВОЗ [6].
- Для выявления возможной гомозиготности следует выполнить семейное типирование при выявлении в фенотипе потенциального реципиента менее 6 HLA-A, -B, -DR-антигенов.

5.2. Определение перекрестной антигенной совместимости

Для избежания развития реакции отторжения трансплантата перед каждой трансплантацией почки или перед комбинированной трансплантацией почка/поджелудочная железа следует определить перекрестную антигенную совместимость донора и реципиента. В группе риска находятся пациенты, у которых имеются HLA-специфические аллоантитела или у которых ранее были отмечены аутоиммунные проявления (при беременности, переливании крови или при предыдущей трансплантации).

Определение перекрестной антигенной совместимости позволяет выявить аллоантитела в плазме крови реципиента к лимфоцитам потенциального донора. В повседневной практике используется методика комплементзависимой лимфоцитотоксичности (CDC-анализ). Случаи антигенной несовместимости выделяются для определения перекрестной несовместимости (cross-match) несепарированных лимфоцитов или Т-обогащенных лимфоцитов потенциального донора. В-лимфоцитарные антигенные несоответствия могут идентифицироваться при необходимости в рамках специализированных трансплантационных программ. Т-лимфоциты экспрессируют на своей поверхности исключительно HLA-антигены I-го класса. Поскольку В-лимфоциты экспрессируют на своей поверхности, помимо HLA-I, также HLA-II-антигены, то В-лимфоцитарное перекрестное антигенное несоответствие считается более чувствительным, чем Т-лимфоцитарное. В селезенке содержится гораздо большее количество В-лимфоцитов, чем в периферической крови. Как следствие, определение перекрестной антигенной совместимости с использованием несепарированных лимфоцитов из селезенки обладает большей чувствительностью, чем аналогичное исследование с использованием несепарированных лимфоцитов из периферической крови. Положительные результаты теста на Т-лимфоцитарную перекрестную антигенную совместимость обычно являются противопоказанием к выполнению трансплантации. Положительные результаты теста на В-лимфоцитарную перекрестную антигенную совместимость могут быть обусловлены различными причинами, в частности наличием HLA-антител I и II класса или алло-антител, иммунных комплексов, проведением терапии анти-В-лимфоцитарными препаратами (ритуксимаб, алемтузумаб), а также наличием не-HLA-аллоантител (на сегодняшний день недостаточно изучено). При положительных результатах В-лимфоцитарной перекрестной антигенной несовместимости решение о выполнении трансплантации должно приниматься в индивидуальном порядке в соответствии с антительным статусом реципиента и с учетом иммунологического анамнеза. Для заключительного определения перекрестной антигенной совместимости следует использовать плазму крови, взятую через 14 дней с момента потенциальной сенсибилизации.

Следует принимать во внимание возможность получения ложноположительных результатов перекрестной антигенной совместимости, в особенности на фоне аутоиммунных заболеваний, клинически

часто проявляющихся выработкой аутоантител IgM. Минимизировать вероятность получения ложноположительных результатов перекрестной антигенной совместимости можно при помощи инактивации антител IgM дитиотреитолом (ДТТ), однако стоит помнить о том, что IgM-анти-HLA-аллоантитела также обладают ДТТ-чувствительностью. Анти-HLA-аллоантитела изотипа IgM встречаются редко, вследствие чего случаев перекрестной антигенной несовместимости по типу IgM-анти-HLA почти не наблюдается.

Проточная цитометрия с целью определения перекрестной антигенной совместимости может проводиться пресенсибилизированным реципиентам при высоком риске развития антительно-опосредованной реакции отторжения трансплантата. Однако при использовании данного высокочувствительного диагностического метода многим пациентам выставляются необоснованные противопоказания к трансплантации [1, 7]. В настоящее время активно изучаются возможности такого диагностического метода, как ферментно-связанный иммуносорбентный анализ (ELISA), основанный на твердофазной технологии выявления донорспецифических анти-HLA-антител.

5.3. Предсуществующие HLA-специфические антитела

Согласно рекомендациям национальных и/или международных трансплантологических организаций потенциальные реципиенты органов должны проходить скрининг HLA-специфических антител каждые 3 мес. После каждого иммунокомпрометирующего события (переливание крови, трансплантация, беременность и удаление трансплантата) данный вид скрининга должен осуществляться на 2-ю и 4-ю недели. Результаты HLA-антительного исследования сыворотки реципиента должны отображаться в процентном соотношении на панели реактивов (%PRA) в зависимости от HLA-специфичности к каждому из антительных диагностикомов. Кроме того, необходимо использовать методики отделения антител к HLA-антигенам II класса от антител к HLA-антигенам I класса. Панель лимфоцитарных диагностикомов, используемая в составе стандартного CDC-анализа, покрывает большинство часто встречающихся в популяции доноров HLA-аллелей и в идеале должна включать в себя не менее 50 различных HLA-типизируемых антительных диагностикомов.

Поскольку традиционное микролимфоцитотоксическое исследование характеризуется недостаточной чувствительностью, в некоторых случаях могут не обнаруживаться клинически значимые HLA-антитела I и II класса [8]. Некомплементофиксируемые антитела и вовсе не выявляются. В связи с назревшей необходимостью были разработаны более специфические и более чувствительные твердофазные методики, такие как проточная цитометрия и ELISA, основанные на использовании солубилизованных или рекомбинантных HLA-молекул вместо лимфоцитов. Наличие не-HLA-аллоантител также может влиять на выживаемость трансплантата [9]. Твердофазные анализы являются строго HLA-специфическими и не способны выявлять не-HLA-антитела. В настоящее время не совсем ясно, экспрессируются ли клинически значимые не-HLA-антитела на поверхности В-лимфоцитов и могут ли они распознаваться лимфоцитотоксическими диагностическими методиками. Ни одна из имеющихся на сегодняшний день антительных скрининговых диагностических методик не позволяет надежно идентифицировать аллоантитела, что предопределяет необходимость комбинированного или попеременного использования лимфоцитотоксических и твердофазных антительных скрининговых методов [6].

У пресенсибилизированных пациентов с высокими значениями PRA отмечается 2 отрицательных момента.

- В связи с часто встречающимся перекрестным антигенным несоответствием (положительным cross-match) они обычно дольше ожидают трансплантации органов, чем несенсибилизированные пациенты.
- Невыявляемые антитела или более высокая аллореактивность при перекрестном антигенном несоответствии существенно увеличивают вероятность развития реакций отторжения трансплантата.

5.3.1. Программа совместимости донор–реципиент Eurotransplant

Благодаря масштабным мероприятиям, в частности созданию программы совместимости донор–реципиент Eurotransplant, в настоящее время удалось достичь больших успехов в вопросах трансплантации органов высокосенсибилизированным пациентам ($PRA \geq 85\%$) [10]. Алгоритм действия в отношении данной категории пациентов заключается в следующем: вначале у потенциальных доноров проводится тщательный анализ HLA-антительной специфичности для исключения неприемлемых HLA-антигенов и выявления допустимых HLA-антигенов, при которых ожидается получение отрицательных проб перекрестной антигенной совместимости. Затем соответствующая категория пациентов включается в программу Eurotransplant, и именно им отдается предпочтение при распределении донорских органов (в случае отрицательных результатов теста перекрестной антигенной совместимости).

5.4. АВ0-совместимость

При решении вопроса о трансплантации почки ключевое значение имеет совместимость донора и реципиента по группе крови. Поскольку антигены группы крови существенно влияют на иммунный статус

трансплантата (например, за счет экспрессии на поверхности эндотелиоцитов в почках), несовместимость донора и реципиента по АВ0-антигенам может приводить к развитию раннего сверхострого отторжения трансплантата, что недопустимо. Однако по мере внедрения в клиническую практику методик элиминации антител, а также анти-В-лимфоцитарных препаратов все больше центров трансплантологии сообщает об успешных случаях трансплантации на фоне АВ0-несовместимости даже без выполнения спленэктомии [11].

Несмотря на повышенный риск развития посттрансплантационного гемолитического синдрома в связи с оставшимися донорскими В-лимфоцитами в трансплантате, почки потенциальных доноров с группой крови 0 теоретически могут пересаживаться реципиентам с группами крови А, В, или АВ. Во избежание увеличения несоответствия между потребностью в почках умерших доноров и доступностью донорского материала для реципиентов с группой крови 0, совместимость по АВ0 остается обязательной во многих организациях по распределению донорских органов за несколькими исключениями, например при полном совпадении по HLA-A+B+DR-антигенам донора и реципиента почки. При трансплантации органов живых доноров АВ0-совместимость также является желательным условием.

5.5. Литература

1. CTS Collaborative Transplant Study.
http://ctstransplant.org/protected/dataR/html_all/K-21111-0207.html
Last accessed October 19, 2008.
2. UNOS United Network for Organ Sharing.
<http://www.unos.org/> [access date January 2010].
3. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 1995 Aug;333(6):333–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7609748>
4. EFI European Federation for Immunogenetics. Standards for histocompatibility testing.
<http://www.efiweb.eu/> [access date January 2010].
5. The British Transplantation Society. Towards standards for organ and tissue transplantation in the United Kingdom. <http://www.bts.org.uk/Forms/Towards%20standards.pdf> [access date January 2010].
6. The Anthony Nolan Trust. Nomenclature for factors of the HLA system, monthly updates 2006–2008.
<http://www.anthonynolan.org.uk/research/hlaimformaticsgroup/updates/nomenclature-for-factors-of-the-hla-system-monthly-updates-2006-2008.htm?knownurl=http%3a%2f%2fwww.anthonynolan.org.uk%2fresearch%2fhlaimformaticsgroup%2fupdates%2f> [access date February 2010].
7. Christiaans MH, Overhof R, ten Haaf A, Nieman F, van Hooff JP, van den Berg-Loonen EM. No advantage of flow cytometry crossmatch over complement-dependent cytotoxicity in immunologically well-documented renal allograft recipients. *Transplantation* 1996 Nov;62(9):1341–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8932282>
8. Süsal C, Opelz G. Kidney graft failure and presensitization against HLA class I and class II antigens. *Transplantation* 2002 Apr;73(8):1269–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11981420>
9. Opelz G; Collaborative Transplant Study. Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies. *Lancet* 2005 May;365(9470):1570–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15866311>
10. De Meester J, Doxiadis II, Persijn GG, Claas FH. Renal transplantation of highly sensitised patients via prioritised renal allocation programs. Shorter waiting time and above-average graft survival. *Nephron* 2002; 92(1):111–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187093>
11. Segev DL, Simpkins CE, Warren DS, King KE, Shirey RS, Maley WR, Melancon JK, Cooper M, Kozłowski T, Montgomery RA. ABO incompatible high-titer renal transplantation without splenectomy or anti-CD20 treatment. *Am J Transplant* 2005 Oct;5(10):2570–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16162210>

6. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

6.1. Этические аспекты в трансплантологии

Принцип, лежащий в основе успешной иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки, заключается в «балансе выживаемости». Необходимо назначить такие дозы препарата, которые будут достаточны для подавления реакции отторжения трансплантата без причинения вреда здоровью реци-

пиента. Благодаря увеличению объема знаний о природе иммунной реакции стало возможным создать безопасные современные иммуносупрессивные препараты [1], подавляющие активность сенсibilизированных к трансплантату лимфоцитов. Создание иммуносупрессивной среды особенно важно в раннем посттрансплантационном периоде, когда отмечается максимальная вероятность развития ранних посттрансплантационных реакций отторжения трансплантата. В позднем послеоперационном периоде происходит так называемая адаптация трансплантата, вследствие чего у пациентов, получающих поддерживающие дозы иммуносупрессивных препаратов, отмечается очень низкая вероятность развития посттрансплантационных реакций отторжения трансплантата. Таким образом, с течением времени профилактика реакции отторжения трансплантата выстраивается по принципу убывания: снижение доз и последующая отмена кортикостероидных препаратов, а также постепенное уменьшение доз ингибитора кальциневрина [2, 3] (уровень доказательности 1b).

К неспецифическим побочным эффектам иммуносупрессивной терапии относятся увеличение риска возникновения злокачественных новообразований и инфекций, особенно оппортунистических инфекций [1–3]. Для всех иммуносупрессоров характерны дозозависимые специфические побочные эффекты. Целью современных иммуносупрессивных протоколов является уменьшение выраженности препарат-специфических побочных эффектов с помощью синергистических режимов [4]. Истинный синергистический режим позволяет существенно сократить дозировки иммуносупрессивных препаратов и тем самым уменьшить выраженность побочных эффектов, при этом поддерживая необходимый уровень иммунной супрессии (уровень доказательности 1b).

Стандартная современная тактика первичной иммунной супрессии характеризуется высокой эффективностью и хорошей переносимостью [5, 6]. Данная тактика применяется в большинстве случаев и заключается в применении следующих групп препаратов:

- ингибиторы кальциневрина (циклоsporин или такролимус);
- микофенолат (ММФ или микофенолат натрия для энтерального применения, ЕС-MPS);
- кортикостероидные препараты (преднизолон или метилпреднизолон);
- в сочетании с индукционной терапией или без таковой.

Приведенный мультипрепаратный терапевтический режим отражает современные понятия о международных стандартах тактики в отношении реципиентов трансплантируемых органов [5, 6] (уровень доказательности 1b).

По мере появления новых иммуносупрессивных препаратов, а также новых терапевтических режимов данный стандартный режим будет претерпевать определенные изменения [7]. Кроме того, любой базовый терапевтический режим необходимо видоизменять в соответствии с особенностями каждого конкретного клинического случая, с учетом побочных эффектов, эффективности и целей лечения [3, 4, 6].

6.2. Базовая иммуносупрессивная терапия

6.2.1. Ингибиторы кальциневрина (CNI-препараты)

Для циклоsporина и такролимуса характерны выраженные побочные эффекты, представляющие угрозу как для пересаженного органа, так и для пациента [1–3, 8, 9]. Еще более важно то, что оба данных препарата нефротоксические [10, 11] (уровень доказательности 1a) и при продолжительном использовании служат основной причиной развития дисфункции почки, в результате приводящей к потере трансплантата или к необратимым изменениям почки (в том числе и у реципиентов, которым были пересажены другие органы, не почки) [12].

6.2.1.1. Циклоспорин А

Микроэмульсия циклоспорина А (CsA-ME, Неорал) характеризуется более благоприятным фармакокинетическим профилем и более подходит для пациентов, чем ее предшественник (Сандиммун) [1, 6, 13, 14]. Более важно то, что показатель абсорбции CsA-ME – площадь под кривой (AUC) – выше, чем аналогичный показатель Сандиммуна, и это позволяет уменьшать дозировки циклоспорина без снижения эффективности [8]. Терапевтические режимы на основе CsA-ME характеризуются также уменьшением частоты реакций отторжения трансплантата в течение 1 года после трансплантации [8] (уровень доказательности 1b).

Несмотря на то, что CsA-ME обладает доказанной эффективностью и безопасностью, для данного препарата существует так называемая критическая доза, в связи с чем отклонения от стандартной терапевтической концентрации могут сопровождаться выраженными токсическими проявлениями или неэффективностью лечения [13, 14]. Демонстрация биоэквивалентности у здоровых добровольцев в соответствии со стандартными критериями не представляет собой достаточную доказательную базу для поддержки аллореципиентов почки препаратами-дженериками циклоспорина. До тех пор, пока в нашем распоряжении не будет достаточного объема клинических данных, пациент и врач, назначающий препарат-дженерик, должны быть осведомлены о потенциальных различиях фармакокинетики и фармакодинамики, в том числе о вариабельности и влиянии пищи [15, 16]. Таким образом, при смене одной лекарственной формы циклоспорина на другую целесообразно соблюдать определенные предосторож-

ности (например, динамическое наблюдение за состоянием пациента и определение концентраций препарата в плазме крови) [13, 14] (уровень доказательности 2а).

От фармацевтических компаний и исследователей требуется предоставление подробных сведений о ключевых фармакокинетических характеристиках препарата в целевых категориях пациентов, в том числе у реципиентов *de novo* (субъекты в раннем посттрансплантационном периоде). Кроме того, производителям рекомендуется сформулировать более четкие критерии понятия «критическая доза» для исследуемых препаратов (уровень доказательности 4).

Применение циклоспорина сопровождается гиперхолестеринемией, стойким повышением артериального давления, гипертрофией слизистой оболочки десен, запорами, явлениями гирсутизма, а также образованием угрей [1–3, 8, 10] (уровень доказательности 1а). В связи с узким терапевтическим окном циклоспорина А, а также с учетом высокого потенциала взаимодействия с другими препаратами терапевтический мониторинг препарата является строго обязательным [17, 18] (уровень доказательности 3). Концентрация препарата через 2 ч после его применения (C2) может лучше коррелировать с показателями экспозиции, что подтверждают соответствующие ретроспективные исследования [17, 18] (уровень доказательности 3). На сегодняшний день еще не проводилось проспективных исследований в данной области, и при изучении фармакокинетики препарата нельзя ориентироваться исключительно на показатели C2, поскольку они не отображают всей картины в раннем посттрансплантационном периоде [17, 18] (уровень доказательности 2b). Более того, при определении концентраций C2 на результаты могут повлиять посторонние факторы, в частности несвоевременная доставка образцов крови в лабораторию. Весьма важно то, что аналогичные результаты прослеживались и при использовании стандартных мониторинговых стратегий. Подводя итог, можно сказать о том, что обе стратегии мониторинга (C0 и C2) фармакокинетики и фармакодинамики циклоспорина позволяют получить адекватное представление об экспозиции свойств данного препарата. Дополнительное измерение C0 у пациентов, мониторируемых по C2, и, наоборот, дополнительное измерение C2 у пациентов, мониторируемых по C0, предоставляют более объективные сведения об экспозиции препарата [18] (уровень доказательности 4).

6.2.1.2. Такролимус

Такролимус является более мощным иммуносупрессивным препаратом, чем циклоспорин, что подтверждается более выраженной способностью предотвращать возникновение реакций отторжения трансплантата. В любом случае при применении такролимуса имеется риск развития сахарного диабета, неврологических нарушений (тремор, головные боли), выпадения волос, нежелательных проявлений со стороны пищеварительной системы (например, диарея, тошнота, рвота), а также гипомагниемии [1–3, 8, 10] (уровень доказательности 1а). В сочетании с микофенолатом данный препарат также достаточно часто может вызывать гиперсупрессию, так называемый полиомный нефрит [19] (уровень доказательности 1b).

Сравнительно недавно была создана новая лекарственная форма такролимуса – Адваграф (Advagraf), применяемая 1 раз в сутки [20, 21]; препарат уже прошел клинические испытания в Европе, и в настоящее время аналогичные исследования проводятся в США. Адваграф отвечает в полной мере стандартным критериям биоэквивалентности, однако характеризуется незначительно более медленной экспозицией, меньшими пиковыми концентрациями и меньшими минимальными уровнями, чем стандартная лекарственная форма такролимуса. В связи с этим для достижения стандартного терапевтического эффекта требуется применение более высоких дозировок Адваграфа [20–23] (уровень доказательности 1b). Слишком низкий уровень экспозиции является недопустимым, особенно в раннем посттрансплантационном периоде.

По сравнению с циклоспорином обе лекарственные формы такролимуса обеспечивают эффективную профилактику реакций отторжения трансплантата и характеризуются примерно одинаковыми результатами применения в клинической практике [22] (уровень доказательности 1b). В связи с узким терапевтическим окном такролимуса, а также с учетом высокого потенциала взаимодействия с другими препаратами необходим мониторинг базовой концентрации (C0), что в достаточной мере позволяет судить об экспозиции препарата [20, 21] (уровень доказательности 3).

6.2.1.3. Заключение

Метаанализ такролимуса и циклоспорина продемонстрировал примерно одинаковую эффективность данных препаратов по отношению к среднестатистическому пациенту и к частоте реакций отторжения трансплантата [8] (уровень доказательности 1а). Несколько анализов показали, что такролимус обеспечивает более удовлетворительную профилактику реакций отторжения трансплантата и характеризуется более высокими показателями сохранения трансплантированного органа. Более удовлетворительное функциональное состояние почек также отмечалось у пациентов, получавших такролимус, однако указанные различия не являются статистически значимыми. В рамках нескольких последних клинических исследований удалось доказать, что профилактика отторжения трансплантата лучше достигается при применении такролимуса [22, 24, 25], однако при этом не было отмечено каких-либо преимуществ данного препарата применительно к пациенту и к частоте успешного сохранения трансплантата. Таким

образом, оба представителя группы ингибиторов кальциневрина обеспечивают эффективную профилактику острых реакций отторжения трансплантата (уровень доказательности 1a).

В случае появления специфических побочных эффектов одного из ингибиторов кальциневрина (например, гирсутизм, алопеция, гингивальная гиперплазия, полиомная нефропатия) замена данного препарата аналогом может оказаться эффективной и уменьшить выраженность побочных эффектов и нежелательных проявлений [26, 27] (уровень доказательности 1b). В связи с различиями параметров эффективности и безопасности при выборе ингибитора кальциневрина следует учитывать риски и пользу в конкретно взятом клиническом случае (уровень доказательности 4).

Несмотря на наличие побочных эффектов, использование ингибиторов кальциневрина лежит в основе режимов иммуносупрессивной терапии вот уже на протяжении более чем 20 лет, поскольку именно данные препараты позволили существенно улучшить показатели сохранения трансплантируемой почки. На фоне применения данной группы препаратов в клинической практике были достигнуты существенные успехи в трансплантации поджелудочной железы, сердца, печени и легких [1] (уровень доказательности 1a). Целью разрабатываемых терапевтических протоколов является минимизация или даже элиминация ингибиторов кальциневрина. Тем не менее пока данные протоколы не созданы, ингибиторы кальциневрина будут оставаться основными препаратами в раннем послеоперационном периоде [2, 3] (уровень доказательности 1b). При наличии выраженных побочных эффектов на фоне применения ингибиторов кальциневрина может возникнуть вопрос об их отмене, замене или об уменьшении доз [10] (уровень доказательности 2b). Особое внимание следует уделять тактике в отношении пациентов, получающих поддерживающие дозы препаратов, поскольку они нуждаются в существенно меньших дозах ингибиторов кальциневрина, чем полагали раньше [26, 28] (уровень доказательности 1b).

Рекомендации	СР
• Профилактика реакций отторжения трансплантата ингибиторами кальциневрина на сегодняшний день является «золотым стандартом» (с учетом того, что данных о долгосрочном применении более новых препаратов недостаточно)	A
• Выбор ингибитора кальциневрина осуществляется с учетом иммунологического риска, характеристик реципиента и социально-экономических факторов	A
• С целью недопущения недостаточной иммунной супрессии (повышенный риск отторжения трансплантата), а также слишком высоких концентраций препарата в плазме крови (вследствие чего повышается риск развития хронических побочных эффектов, в частности нефротоксичности) строго обязательен мониторинг уровня этих препаратов в крови	A

6.2.2. Микофенолаты

Микофенолаты, ММФ и ЕС-MPS, являются препаратами микофеноловой кислоты (МРА), ингибитора инозин-монофосфат-дегидрогеназы (ИМФДГ). Терапевтическое действие микофенолатов осуществляется за счет ингибирования синтеза гуанозин-монофосфата (ГМФ) в метаболическом процессе образования пуринов *de novo*. Поскольку функция и пролиферация лимфоцитов в большей степени (по сравнению с другими типами клеток) зависят от образования пуринов *de novo*, ингибиторы ИМФДГ могут позволить обеспечить более специфическую (лимфоцит-специфическую) иммуносупрессию [1]. МРА не обладает нефротоксичностью, однако она подавляет функции костного мозга, а также на фоне ее применения наблюдаются патологические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта, в частности диарея [29, 30]. Обе лекарственные формы МРА характеризуются одинаковой эффективностью и почти идентичной безопасностью [29] (уровень доказательности 1b), хотя в некоторых проспективных исследованиях говорится о меньшей выраженности патологических проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта при применении ЕС-MPS у пациентов с характерными жалобами, возникшими на фоне лечения ММФ. Как бы то ни было, на сегодняшний день не имеется основательной доказательной базы, которая подтверждала бы полученные в указанных исследованиях данные [31, 32] (уровень доказательности 2a).

Совместное применение микофенолата с преднизолоном и ингибиторами кальциневрина позволяет существенным образом снизить вероятность реакций отторжения трансплантата, что подтверждается результатами биопсии [33] (уровень доказательности 1b). При применении ММФ в рамках ретроспективного исследования было отмечено уменьшение частоты хронических реакций отторжения трансплантата на 27% по сравнению с азатиоприном, причем полученный эффект наблюдался независимо от уменьшения частоты острых клеточных реакций отторжения трансплантата у пациентов, получавших ММФ [33] (уровень доказательности 3). В рамках недавно проведенных ретроспективных исследований было высказано предположение о том, что уменьшение дозировок МРА сопровождается менее благоприятными клиническими исходами [31] (уровень доказательности 3).

К прочим побочным эффектам относятся потенциальная чрезмерная иммунная супрессия, чрезвычайно высокая частота возникновения ЦМВ-инфекции (в том числе тяжелых форм), а также высокая

частота возникновения полиомной нефропатии, особенно при комбинированном использовании микофенолата с такролимусом [1–3] (уровень доказательности 1b). Стандартные дозировки в комбинации с циклоспорином составляют: MMF 1 г 2 раза в сутки или ЕС-MPS 720 мг 2 раза в сутки (уровень доказательности 1b), причем в последнее время предлагаются и более высокие стартовые дозы [34, 35] (уровень доказательности 2b). МРА формально не рекомендована для применения в сочетании с такролимусом, однако данная комбинация препаратов наиболее часто используется во многих странах мира [5]. Несмотря на частое использование с такролимусом, относительно указанной комбинации на сегодняшний день не имеется доказательной базы для обоснования оптимальных дозировок [34, 35]. Такролимус прямо не влияет на экспозицию МРА, и при его совместном использовании экспозиция МРА примерно на 30% выше, чем при циклоспорине [34, 35] (уровень доказательности 2a). В большинстве центров трансплантологии используют такие же стартовые дозировки, как и при лечении циклоспорином [35] (уровень доказательности 2b), однако при этом нередко снижают дозы, вследствие побочных эффектов со стороны органов желудочно-кишечного тракта [35]. Спустя 6–12 мес в большинстве случаев назначаются ежедневные дозы MMF на уровне 1000–1500 мг, или ЕС-MPS на уровне 720–1080 мг [22, 24, 25]. В связи с высокой частотой возникновения побочных эффектов в ряде трансплантологических центров используют протоколы с уменьшением дозировок МРА у пациентов, получающих такролимус [34, 35] (уровень доказательности 3).

Рекомендуется регулярно осуществлять мониторинг в группах пациентов, получающих МРА в сочетании с такролимусом, с целью ранней диагностики полиома-ассоциированной нефропатии [36, 37] (уровень доказательности 3).

В связи с высокой частотой возникновения ЦМВ-инфекции на фоне применения МРА целесообразно проведение соответствующих мероприятий профилактики и скрининга [37–40] (уровень доказательности 1a). ЦМВ-положительным реципиентам, а также ЦМВ-отрицательным реципиентам, которым была выполнена трансплантация органов ЦМВ-инфицированных доноров, должна проводиться профилактика противовирусными препаратами (например, валганцикловир), поскольку в недавно проведенных исследованиях было отмечено уменьшение показателей заболеваемости и смертности от ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов [40], а также более удовлетворительные показатели выживаемости аллотрансплантата почки [38] после своевременно проведенной ЦМВ-профилактики (уровень доказательности 1a).

Преимущества мониторинга МРА в настоящее время не выглядят абсолютными и поэтому его не рекомендуют в большинстве случаев [34, 35, 41–44] (уровень доказательности 1b).

У пациентов, получающих поддерживающую терапию иммуносупрессорами, МРА с успехом может использоваться в большинстве случаев при необходимости отмены кортикостероидов [45, 46] (уровень доказательности 1a), а также при необходимости существенного уменьшения дозы нефротоксических ингибиторов кальциневрина, что сопровождается улучшением функционального состояния почек [2, 3, 28, 47] (уровень доказательности 1b). Несмотря на то, что к настоящему времени уже проведено несколько исследований потенциальных протоколов (терапия без ингибиторов кальциневрина с заменой данной группы на МРА и кортикостероиды), при полной отмене ингибиторов кальциневрина в течение первых 3 лет наблюдались существенное увеличение риска отторжения трансплантата и даже менее благоприятные исходы в рамках проспективных рандомизированных исследований [47–49] (уровень доказательности 1b). Напротив, аналогичная поддерживающая терапия (без ингибиторов кальциневрина с заменой данной группы на МРА и кортикостероиды) у пациентов по истечении 5 лет с момента трансплантации характеризовалась безопасностью и существенным улучшением функционального состояния почек [50, 51] (уровень доказательности 1b). В настоящее время изучается, является ли эффективной и безопасной ранняя отмена ингибиторов кальциневрина с проведением комбинированной терапии на основе МРА, кортикостероидов и ингибиторов m-TOR.

Рекомендации	СР
• В настоящее время применение микофенолатов является «золотым стандартом». Стандартные дозировки в комбинации с циклоспорином составляют MMF 1 г 2 раза в сутки или ЕС-MPS 720 мг 2 раза в сутки	A
• На данный момент комбинированная терапия на основе микофенолатов и такролимуса не является официально рекомендованной. Не имеется четких стандартов определения оптимальной дозы микофенолатов, поскольку у пациентов, получающих такролимус, отмечается большая (чем у пациентов, получающих циклоспорин) экспозиция МРА. Стандартная стартовая дозировка ЕС-MPS составляет 720 мг 2 раза в сутки. Указанная дозировка, применяющаяся в большинстве трансплантационных центров, обычно уменьшается на 30–50% в течение 1 года	A
• Преимущества мониторинга микофенолатов в настоящее время не обоснованы и поэтому не рекомендуются в большинстве случаев	A

6.2.3. Азатиоприн

В большинстве центров трансплантологии во всем мире на сегодняшний день препаратом первой линии терапии является микофенолат. По сравнению с азатиоприном МРА позволяет существенно уменьшить частоту реакций отторжения трансплантата, что было подтверждено результатами проспективных рандомизированных исследований [1, 5, 6, 28, 29] (уровень доказательности 1b). Несмотря на то, что в недавно проведенных масштабных проспективных исследованиях было установлено, что азатиоприн характеризуется удовлетворительными результатами при применении у пациентов с низким риском развития реакций отторжения трансплантата [52] (уровень доказательности 1b), обычно азатиоприн используется в качестве резервного препарата, назначаемого при непереносимости МРА [5, 6]. При включении азатиоприна в состав бипрепаратной терапии (циклоsporин + кортикостероиды) в ходе метаанализа не было отмечено каких-либо явных преимуществ азатиоприна в отношении к успешности трансплантации [53] (уровень доказательности 1a).

Рекомендации	СР
• Азатиоприн может назначаться в качестве первичного иммуносупрессора пациентам с низким риском развития реакций отторжения трансплантата, особенно при непереносимости МРА	A
• На данный момент не имеется обоснований эффективности азатиоприна в составе комбинированной терапии с ингибиторами кальциневрина и кортикостероидами	A

6.2.4. Кортикостероидные препараты

Применение (особенно продолжительное) кортикостероидных препаратов сопряжено с риском возникновения многочисленных побочных эффектов и нежелательных проявлений [1–3, 45, 54]. Даже несмотря на то, что в рамках многих проспективных рандомизированных клинических исследований у подавляющего большинства пациентов требуемый терапевтический эффект достигался и без применения преднизолона, большинство клиницистов продолжают использовать данный препарат в качестве базового иммуносупрессора [5, 45, 46, 55, 56] (уровень доказательности 1a). В рамках вышеуказанных исследований было высказано предположение о том, что риск отторжения трансплантата после отмены кортикостероидов зависит от использования других иммуносупрессоров, а также от иммунологического риска, этнической принадлежности и времени с момента трансплантации. Несмотря на то, что с течением времени риск развития реакции отторжения трансплантата уменьшается, потенциальные преимущества терапии могут быть не столь выраженными после продолжительного применения кортикостероидных препаратов [1–3, 45, 54, 57] (уровень доказательности 3).

Рекомендации	СР
• Проведение первичной иммуносупрессивной терапии кортикостероидными препаратами продолжает являться «золотым стандартом» в периоперационном и раннем посттрансплантационном периодах	A
• Накапливаются доказательства того, что через 3–12 мес комбинированной терапии ингибиторами кальциневрина и МРА у большинства пациентов представляется возможным отменить применение кортикостероидных препаратов	A
• При продолжительной иммуносупрессивной терапии без кортикостероидных препаратов отмечается уменьшение выраженности стероидиндуцированных побочных эффектов	A

6.2.5. Ингибиторы мишени рапамицина в клетках млекопитающих (m-TOR)

Такие иммуносупрессивные препараты, как сиролимус и эверолимус, по механизму действия являются ингибиторами мишени рапамицина в клетках млекопитающих (m-TOR) и подавляют пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов. Указанные препараты ингибируют кальцийзависимые и кальцийнезависимые метаболические пути, а также блокируют сигналы цитокинов к пролиферации Т-лимфоцитов. Аналогичные эффекты отмечаются по отношению к В-лимфоцитам, эндотелиоцитам, фибробластам и опухолевым клеткам [1–3, 57–60]. Ингибиторы m-TOR обладают такой же эффективностью, как и МРА в сочетании с ингибиторами кальциневрина при профилактике реакций отторжения трансплантата [57–60] (уровень доказательности 1b).

6.2.5.1. Побочные эффекты

Для ингибиторов m-TOR характерна дозозависимая токсичность по отношению к костному мозгу. Другими потенциальными побочными эффектами являются гиперлипидемия, отеки, лимфоцелле, угнетение репаративных процессов (в частности, при заживлении ран), пневмонит, протинурия, а также нарушения репродуктивной функции [57–60] (уровень доказательности 1b). При применении в сочетании

с ингибиторами кальциневрина строго обязательна профилактика пневмоцистной пневмонии (например, при помощи низких доз котримоксазола) [57–60] (уровень доказательности 3). Более важно то, что комбинированная терапия (ингибиторы m-TOR в сочетании с ингибиторами кальциневрина) усиливает нефротоксические проявления, индуцируемые ингибиторами кальциневрина, несмотря на то что сами по себе ингибиторы m-TOR не являются нефротоксическими препаратами [57–60] (уровень доказательности 1b). В нескольких исследованиях подтверждается опасность использования указанной комбинации, особенно при применении ингибиторов кальциневрина в стандартных дозировках [57–61] (уровень доказательности 3). Таким образом, следует существенно уменьшить дозы ингибиторов кальциневрина при применении их в сочетании с ингибиторами m-TOR, поскольку это не приводит к уменьшению эффективности терапии за счет высокого синергетического потенциала данного вида комбинированной терапии [57–60] (уровень доказательности 1b).

6.2.5.2. Сравнение фармакокинетических характеристик и лицензированное применение

На сегодняшний день не проводилось проспективных клинических исследований, в рамках которых сравнивались бы характеристики сиролимуса и эверолимуса. Оба данных представителя класса ингибиторов m-TOR характеризуются почти идентичными побочными эффектами и различаются главным образом фармакокинетическими характеристиками [57–60]. Период полужизни сиролимуса составляет примерно 60 ч, препарат применяется по схеме 1 раз в сутки и рекомендован исключительно для профилактики реакций отторжения трансплантата почки. Период полужизни эверолимуса составляет примерно 24 ч, препарат применяется по схеме 2 раза в сутки и рекомендован для профилактики реакций отторжения трансплантатов почки и сердца. Также лицензировано применение эверолимуса в сочетании с циклоспорином [57–60] (уровень доказательности 1b), причем прием обоих данных препаратов можно осуществлять одновременно, тогда как сиролимус следует принимать не ранее чем через 4 ч после циклоспорина [57–60]. Сиролимус также разрешен для применения в составе комбинированной терапии в сочетании с кортикостероидами (препарат замены циклоспорина) [57–60] (уровень доказательности 1b).

В связи с узким терапевтическим окном и высоким потенциалом взаимодействия с другими препаратами рекомендуется проведение мониторинга максимальных концентраций ингибиторов m-TOR [57–60] (уровень доказательности 3).

6.2.5.3. Замена ингибиторов кальциневрина ингибиторами m-TOR

Несмотря на обнадеживающие результаты первичных метаанализов [60], в ходе недавно проведенных клинических исследований было высказано предположение о том, что ингибиторы m-TOR не способны заменить ингибиторы кальциневрина на первичной стадии после трансплантации. Данный вывод был сделан в связи с менее высокой эффективностью ингибиторов m-TOR и большей вероятностью развития побочных эффектов, в частности угнетения репаративных процессов и образования лимфоцелле [2, 3, 24, 57–60] (уровень доказательности 1a). В рамках других клинических исследований было сделано предположение о том, что ингибиторы m-TOR с успехом способны заменить ингибиторы кальциневрина на более поздних стадиях, например через 3 мес после трансплантации, что позволяет улучшить функциональное состояние почек [2, 3, 57–60, 62] (уровень доказательности 1a). Как бы то ни было, особенно в раннем посттрансплантационном периоде отмечается незначительное увеличение риска отторжения трансплантата, что, однако, нивелируется преимуществами не-нефротоксической иммуносупрессии. Несмотря на увеличение риска отторжения трансплантата, в одном из исследований были продемонстрированы увеличение показателей выживаемости пациентов, более удовлетворительное функциональное состояние почек и меньшая частота возникновения злокачественных новообразований при применении сочетания сиролимуса с кортикостероидами, в отличие от более выраженных нефротоксических эффектов циклоспорина, кортикостероидных препаратов и сиролимуса [2, 3, 57–60, 62] (уровень доказательности 1b).

При наличии протеинурии и при ухудшении функционального состояния почек отмечаются менее благоприятные исходы. Замена ингибиторов кальциневрина ингибиторами m-TOR не рекомендуется при протеинурии > 800 мг/сут [57–60, 63, 64, 65] (уровень доказательности 1b). Пациентам с СКФ < 30 мл/мин следует назначать терапию с особой осторожностью и с учетом всех индивидуальных особенностей [57–60, 63–65] (уровень доказательности 3).

В связи с антипролиферативным эффектом и меньшей частотой возникновения злокачественных новообразований у пациентов, получающих сиролимус, замена ингибиторов кальциневрина ингибиторами m-TOR целесообразна в случае развития злокачественных новообразований после выполненной трансплантации, а также при высоком риске развития злокачественных новообразований в посттрансплантационном периоде [57–60, 66] (уровень доказательности 3). Тем не менее эффективность данного подхода пока не подтверждена результатами контролируемых клинических исследований. В настоящее время не имеется достаточно информации о долгосрочном применении ингибиторов m-TOR. В связи с потенциальными побочными эффектами, такими как протеинурия [66, 67] и бесплодие [68], терапию следует назначать с особой осторожностью и с учетом всех индивидуальных особенностей (уровень доказательности 3).

Рекомендации	СР
<ul style="list-style-type: none"> • Ингибиторы m-TOR, в частности сиролимус и эверолимус, в сочетании с ингибиторами кальциневрина могут эффективно применяться для профилактики острых реакций отторжения трансплантата. Тем не менее указанный режим комбинированной терапии характеризуется выраженной нефротоксичностью и может приводить к неблагоприятным исходам. С целью уменьшения нефротоксичности рекомендуется существенно снижать дозировки ингибиторов кальциневрина 	А
<ul style="list-style-type: none"> • Первичная комбинированная терапия ингибиторами m-TOR и МРА без ингибиторов кальциневрина не позволяет с такой же эффективностью, как и при стандартном режиме, обеспечить профилактику реакций отторжения трансплантата 	А
<ul style="list-style-type: none"> • На фоне применения ингибиторов m-TOR отмечается угнетение процессов репарации (как следствие, увеличение продолжительности заживления ран). В связи с этим пациентам, получающим ингибиторы m-TOR в периоперационном периоде, следует обеспечить проведение соответствующих профилактических хирургических мероприятий 	А
<ul style="list-style-type: none"> • Ингибиторы m-TOR могут достаточно эффективно заменить ингибиторы кальциневрина, за исключением раннего посттрансплантационного периода, и служат альтернативой ингибиторам кальциневрина при непереносимости последних (при наличии выраженных побочных эффектов, например нефротоксичности) 	А
<ul style="list-style-type: none"> • Рекомендуется регулярно определять концентрации сиролимуса и эверолимуса в плазме крови 	А

6.2.6. Т-лейкоцитозелиминирующая индукционная терапия

Во многих странах мира, особенно в США, профилактическая иммуносупрессия осуществляется в виде индукционных режимов, в рамках которых применяют биологические Т-лейкоцитозелиминирующие препараты. К указанным препаратам относятся антитимоцитарный глобулин (АТГ), ОКТ3, а также современный анти-CD52-антителный препарат (Campath1-H), применяемый после трансплантации почки [1, 5].

В некоторых центрах трансплантологии указанные препараты используются с целью эффективной профилактики реакции отторжения трансплантата с началом применения ингибиторов кальциневрина после восстановления трансплантата от ишемического повреждения. Тем не менее на сегодняшний день не имеется достаточно данных, подтверждающих целесообразность данной тактики [69, 70] (уровень доказательности 1b). Частота случаев отторжения трансплантата существенно уменьшается при проведении индукционной терапии [69, 70, 71]; тем не менее в рамках некоторых исследований высказывается предположение об увеличении частоты отторжения трансплантата на фоне недостаточности лимфоцитов [70, 72]. На сегодняшний день не имеется доказательств увеличения частоты успешного сохранения трансплантата у пациентов, получающих индукционную терапию, по сравнению с пациентами, получающими стандартное лечение [70, 73–75] (уровень доказательности 3). Напротив, имеются многочисленные подтверждения того, что проведение индукционной терапии (на основе Т-лимфоцитозелиминирующих препаратов) сопряжено с риском возникновения оппортунистических инфекций и злокачественных новообразований в послеоперационном периоде, в частности, лимфопролиферативных заболеваний после выполненной трансплантации донорского органа [70, 73–75] (уровень доказательности 3).

Рекомендации	СР
<ul style="list-style-type: none"> • Проведение индукционной терапии (на основе Т-лимфоцитозелиминирующих препаратов) сопряжено с риском возникновения оппортунистических инфекций и злокачественных новообразований в послеоперационном периоде, в частности лимфопролиферативных заболеваний после выполненной трансплантации донорского органа 	В
<ul style="list-style-type: none"> • Использование Т-лимфоцитозелиминирующих препаратов не характеризуется среднестатистическим увеличением благоприятных исходов 	В
<ul style="list-style-type: none"> • Т-лимфоцитозелиминирующие препараты не рекомендуется применять в группах реципиентов после первой трансплантации с низким риском отторжения трансплантата 	В
<ul style="list-style-type: none"> • Если пациенту назначается индукционная терапия, то следует заблаговременно (до начала лечения) проинформировать его об увеличении риска возникновения инфекций и злокачественных новообразований 	В

6.2.7. Антитела к рецепторам интерлейкина-2

На сегодняшний день для профилактики реакции отторжения трансплантата после выполненной трансплантации официально рекомендованы 2 препарата на основе высокоафинных моноклональных антител к рецепторам интерлейкина-2 (ИЛ-2): даклизумаб и базиликсимаб [1, 70, 76–78]. Указанные препараты применяются в виде коротких курсов на протяжении посттрансплантационного периода, они безопасны и согласно результатам рандомизированных контролируемых исследований уменьшают частоту острых клеточных реакций отторжения трансплантата примерно на 40% [70, 78] (уровень доказательности 1a).

Оба антительных препарата одинаково эффективны, однако каких-либо клинических исследований, в рамках которых сопоставлялись бы характеристики данных препаратов, не проводилось.

Эффективность антительных препаратов подтверждена результатами метаанализа, хотя при этом не было отмечено положительного эффекта в отношении выживаемости пациентов или частоты успешного сохранения трансплантата [78] (уровень доказательности 1a), что не совпало с предположениями, высказанными в ходе масштабных ретроспективных когортных исследований и недавно проведенного масштабного проспективного исследования [24, 70, 73, 75]. Эффект вышеуказанных антительных препаратов в сочетании с такролимусом и/или микофенолатом не исследовался в ходе метаанализа. Недавно опубликованные результаты масштабных контролируемых исследований подтверждают безопасность и эффективность квадротерапии данными препаратами [6, 22, 24, 25, 49, 55, 56, 70] (уровень доказательности 1b). Применение препаратов на основе антител к рецепторам ИЛ-2 потенциально может обеспечить более раннюю отмену кортикостероидных препаратов [55, 56] (уровень доказательности 1b), однако при этом отмечается увеличение частоты реакций отторжения трансплантата. Пожалуй, наиболее важным является то, что применение препаратов на основе антител к рецепторам ИЛ-2 позволяет существенно уменьшить дозировки ингибиторов кальциневрина, не уменьшая при этом общую эффективность терапии и сохраняя нормальное функциональное состояние почек [2, 3, 6, 24, 47] (уровень доказательности 1b).

Рекомендации	СР
• Применение препаратов на основе антител к рецепторам ИЛ-2 характеризуется эффективностью и безопасностью, снижает частоту реакций отторжения трансплантации, а также позволяет существенно уменьшить дозировки ингибиторов кальциневрина и кортикостероидных препаратов	A
• На сегодняшний день не имеется необходимого объема официальных доказательств положительного влияния препаратов на основе антител к рецепторам ИЛ-2 на выживаемость пациентов и частоту успешного сохранения трансплантата, в отличие от предположений, высказанных в рамках недавних масштабных клинических исследований	A

6.2.8. Литература

- Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351(26):2715–29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15616206>
- Augustine JJ, Hricik DE. Minimization of immunosuppression in kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16(6):535–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18089967>
- Srinivas TR, Meier-Kriesche HU. Minimizing immunosuppression, an alternative approach to reducing side effects: objectives and interim result. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 Mar;3(Suppl 2):101–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308998>
- Budde K, Glander P. Pharmacokinetic principles of immunosuppressive drugs. *Ann Transplant* 2008;13(3):5–10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18806727>
- Andreoni KA, Brayman KL, Guidinger MK, Sommers CM, Sung RS. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1996–2005. *Am J Transplant* 2007;7(5 Pt 2):1359–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428285>
- Knoll G. Trends in kidney transplantation over the past decade. *Drugs* 2008;68(Suppl 1):3–10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18442296>
- Vincenti F. What's next in the pipeline. *Am J Transplant* 2008;8(10):1972–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18828764>
- Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 2005;331(7520):810. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157605>
- Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2006;81(9):1234–48.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16699448>
10. Giessing M, Fuller TF, Tuellmann M, Slowinski T, Budde K, Liefeldt L. Steroid- and calcineurin inhibitor free immunosuppression in kidney transplantation: state of the art and future developments. *World J Urol* 2007;25(3):325–32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17333201>
 11. Jevnikar AM, Mannon RB. Late kidney allograft loss: what we know about it, and what we can do about it. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(Suppl 2):56–67.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309004>
 12. Ojo AO. Renal disease in recipients of nonrenal solid organ transplantation. *Semin Nephrol* 2007;27(4):498–507.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17616280>
 13. Johnston A, Belitsky P, Frei U, Horvath J, Hoyer P, Helderman JH, Oellerich M, Pollard S, Riad H, Rigotti P, Keown P, Nashan B. Potential clinical implications of substitution of generic cyclosporine formulations for cyclosporine microemulsion (Neoral) in transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60(6):389–95.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205865>
 14. Cattaneo D, Perico N, Remuzzi G. Generic cyclosporine formulations: more open questions than answers. *Transpl Int* 2005;18(4):371–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15773953>
 15. Qazi YA, Forrest A, Tornatore K, Venuto RC. The clinical impact of 1:1 conversion from Neoral to a generic cyclosporine (Gengraf) in renal transplant recipients with stable graft function. *Clin Transplant* 2006;20(3):313–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16824147>
 16. Kees F, Bucher M, Schweda F, Gschaidmeier H, Burhenne J, Mikus G, Faerber L. Comparative bioavailability of the microemulsion formulation of cyclosporine (Neoral) with a generic dispersion formulation (Cicloral) in young healthy male volunteers. *Ther Drug Monit* 2006;28(3):312–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16778713>
 17. Knight SR, Morris PJ. The clinical benefits of cyclosporine C2-level monitoring: a systematic review. *Transplantation* 2007;83(12):1525–35.
 18. Nashan B, Bock A, Bosmans JL, Budde K, Fijter H, Jaques B, Johnston A, Lock R, Midtvedt K, Pallardy LM, Ready A, Salam E, Salizzoni M, Suarez F, Thervet E. Use of Neoral C monitoring: a European consensus. *Transpl Int* 2005;18(7):768–78.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17589331>
 19. Chadban S, Morris R, Hirsch HH, Bunnapradist S, Arns W, Budde K. Immunosuppression in renal transplantation: some aspects for the modern era. *Transplant Rev (Orlando)* 2008;22(4):241–51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18657962>
 20. Cross SA, Perry CM. Tacrolimus once-daily formulation: in the prophylaxis of transplant rejection in renal or liver allograft recipients. *Drugs* 2007;67(13):1931–43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17722962>
 21. First RM. First clinical experience with the new once-daily formulation of tacrolimus. *Ther Drug Monit* 2008;30(2):159–66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367975>
 22. Silva HT Jr, Yang HC, Abouljoud M, Kuo PC, Wisemandle K, Bhattacharya P, Dhadda S, Holman J, Fitzsimmons W, First MR. One-year results with extended-release tacrolimus/MMF, tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7(3):595–608.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17217442>
 23. Alloway R, Steinberg S, Khalil K, Gourishankar S, Miller J, Norman D, Hariharan S, Pirsch J, Matas A, Zaltzman J, Wisemandle K, Fitzsimmons W, First MR. Two years postconversion from a prograf-based regimen to a once-daily tacrolimus extended-release formulation in stable kidney transplant recipients. *Transplantation* 2007;83(12):1648–51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17589351>
 24. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Grkan A, Margreiter R, Hugo C, Griny J, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloze P, Halloran PF; ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357(25):2562–75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18813097>
 25. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, Uchida K, Pescovitz MD, Marchetti P, Tuncer M, Citterio F, Wiecek A, Chadban S, El-Shahawy M, Budde K, Goto N; DIRECT (Diabetes Incidence after Renal Transplantation: Neoral C Monitoring Versus Tacrolimus) Investigators. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant* 2007;7(6):1506–14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17359512>

26. Bolin P, Shihab FS, Mulloy L, Henning AK, Gao J, Bartucci M, Holman J, First MR; OPTIMA Study Group. Optimizing tacrolimus therapy in the maintenance of renal allografts: 12-month results. *Transplantation* 2008;86(1):88–95.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18622283>
27. Ghisdal L, Bouchta NB, Broeders N, Crenier L, Hoang AD, Abramowicz D, Wissing KM. Conversion from tacrolimus to cyclosporine A for new-onset diabetes after transplantation: a single-centre experience in renal transplanted patients and review of the literature. *Transpl Int* 2008;21(2):146–51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17971033>
28. Frimat L, Cassuto-Viguiet E, Charpentier B, Noël C, Provot F, Rostaing L, Glotz D, Sraer JD, Bourbigot B, Moulin B, Lang P, Ducloux D, Pouteil-Noble C, Girardot-Seguín S, Kessler M. Impact of cyclosporine reduction with MMF: a randomized trial in chronic allograft dysfunction. The ‘reference’ study. *Am J Transplant* 2006;6(11):2725–34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17049060>
29. Budde K, Glander P, Diekmann F, Waiser J, Fritsche L, Dragun D, Neumayer HH. Review of the immunosuppressant enteric-coated mycophenolate sodium. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(6):1333–45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15163278>
30. Srinivas TR, Kaplan B, Meier-Kriesche HU. Mycophenolate mofetil in solid-organ transplantation. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4(12):2325–45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14640931>
31. Bunnapradist S, Ambühl PM. Impact of gastrointestinal-related side effects on mycophenolate mofetil dosing and potential therapeutic strategies. *Clin Transplant* 2008 ;22(6):815–21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18798850>
32. Filler G, Buffo I. Safety considerations with mycophenolate sodium. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6(4):445–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17688388>
33. Srinivas TR, Kaplan B, Schold JD, Meier-Kriesche HU. The impact of mycophenolate mofetil on longterm outcomes in kidney transplantation. *Transplantation* 2005;80(2 Suppl):211–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16251854>
34. van Gelder T, Le Meur Y, Shaw LM, Oellerich M, DeNofrio D, Holt C, Holt DW, Kaplan B, Kuypers D, Meiser B, Toenshoff B, Mamelok RD. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in transplantation. *Ther Drug Monit* 2006;28(2):145–54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16628123>
35. Jeong H, Kaplan B. Therapeutic monitoring of mycophenolate mofetil. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(1):184–91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699403>
36. Dall A, Hariharan S. BK virus nephritis after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3 (Suppl 2):68–75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309005>
37. Egli A, Binggeli S, Bodaghi S, Dumoulin A, Funk GA, Khanna N, Leuenberger D, Gosert R, Hirsch HH. Cytomegalovirus and polyomavirus BK posttransplant. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22 (Suppl 8):viii72–82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17890268>
38. Kliem V, Fricke L, Wollbrink T, Burg M, Radermacher J, Rohde F. Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of a randomized clinical trial. *Am J Transplant* 2008;8(5):975–83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18261177>
39. Hodson EM, Jones CA, Strippoli GF, Webster AC, Craig JC. Immunoglobulins, vaccines or interferon for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD005129.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443573>
40. Hodson EM, Craig JC, Strippoli GF, Webster AC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD003774.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16235341>
41. Arns W, Cibrik DM, Walker RG, Mourad G, Budde K, Mueller EA, Vincenti F. Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplant patients treated with mycophenolate mofetil: review of the literature. *Transplantation* 2006;82(8):1004–12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17060847>
42. Knight SR, Morris PJ. Does the evidence support the use of mycophenolate mofetil therapeutic drug monitoring in clinical practice? A systematic review. *Transplantation* 2008;85(12):1675–85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18580456>

43. Oremus M, Zeidler J, Ensom MH, Matsuda-Abedini M, Balion C, Booker L, Archer C, Raina P. Utility of monitoring mycophenolic acid in solid organ transplant patients. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2008;(164):1–131.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18457479>
44. van Gelder T, Silva HT, de Fijter JW, Budde K, Kuypers D, Tyden G, Lohmus A, Sommerer C, Hartmann A, Le Meur Y, Oellerich M, Holt DW, Tönshoff B, Keown P, Campbell S, Mamelok RD. Comparing mycophenolate mofetil regimens for de novo renal transplant recipients: the fixed-dose concentration-controlled trial. *Transplantation* 2008;86(8):1043–51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18946341>
45. Pascual J, Quereda C, Zamora J, Hernandez D; Spanish Group for Evidence-Based Medicine in Renal Transplantation. Updated metaanalysis of steroid withdrawal in renal transplant patients on calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil. *Transplant Proc* 2005;37(9):3746–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16386525>
46. Pascual J, Quereda C, Zamora J, Hernandez D; Spanish Group for Evidence-Based Medicine in Renal Transplantation. Steroid withdrawal in renal transplant patients on triple therapy with a calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Transplantation* 2004;78(10):1548–56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15599321>
47. Ekberg H. Calcineurin inhibitor sparing in renal transplantation. *Transplantation* 2008;86(6):761–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18813097>
48. Abramowicz D, Del Carmen Rial M, Vitko S, del Castillo D, Manas D, Lao M, Gafner N, Wijngaard P; Cyclosporine Withdrawal Study Group. Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil-containing immunosuppressive regimen: results of a five-year, prospective, randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):2234–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15917338>
49. Ekberg H, Grinyo J, Nashan B, Vanrenterghem Y, Vincenti F, Voulgari A, Truman M, Nasmyth-Miller C, Rashford M. Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: the CAESAR Study. *Am J Transplant* 2007;7(3):560–70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229079>
50. Suwelack B, Gerhardt U, Hohage H. Withdrawal of cyclosporine or tacrolimus after addition of mycophenolate mofetil in patients with chronic allograft nephropathy. *Am J Transplant* 2004 Apr;4(4):655–62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15023160>
51. Dudley C, Pohanka E, Riad H, Dedochova J, Wijngaard P, Sutter C, Silva HT; Mycophenolate Mofetil Creeping Creatinine Study Group. Mycophenolate mofetil substitution for cyclosporine a in renal transplant recipients with chronic progressive allograft dysfunction: the ‘creeping creatinine’ study. *Transplantation* 2005;79(4):466–75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15729174>
52. Remuzzi G, Cravedi P, Costantini M, Lesti M, Ganeva M, Gherardi G, Ene-Iordache B, Gotti E, Donati D, Salvadori M, Sandrini S, Segoloni G, Federico S, Rigotti P, Sparacino V, Ruggenenti P. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of chronic allograft dysfunction in renal transplantation: the MYSS follow-up randomized, controlled clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(6):1973–85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17460145>
53. Kunz R, Neumayer HH. Maintenance therapy with triple versus double immunosuppressive regimen in renal transplantation: a meta-analysis. *Transplantation*. 1997;63(3):386–92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9039928>
54. Rike AH, Mogilishetty G, Alloway RR, Succop P, Roy-Chaudhury P, Cardi M, Kaiser TE, Thomas M, Woodle ES. Cardiovascular risk, cardiovascular events, and metabolic syndrome in renal transplantation: comparison of early steroid withdrawal and chronic steroids. *Clin Transplant* 2008;22(2):229–35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18339144>
55. Woodle ES, First MR, Pirsch J, Shihab F, Gaber AO, van Veldhuisen P; Astellas Corticosteroid Withdrawal Study Group. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg* 2008;248(4):564–77.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18936569>
56. Vincenti F, Schena FP, Paraskevas S, Hauser IA, Walker RG, Grinyo J; FREEDOM Study Group. A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;8(2):307–16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18211506>
57. Kuypers DR. Benefit-risk assessment of sirolimus in renal transplantation. *Drug Saf* 2005;28(2):153–81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15691225>

58. Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE. Use of sirolimus in solid organ transplantation. *Drugs* 2007;67(3):369–91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17335296>
59. Sánchez-Fructuoso AI. Everolimus: an update on the mechanism of action, pharmacokinetics and recent clinical trials. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4(6):807–19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18611120>
60. Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2006;81(9):1234–48.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16699448>
61. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Howard RJ, Fujita S, Kaplan B. Sirolimus in combination with tacrolimus is associated with worse renal allograft survival compared to mycophenolate mofetil combined with tacrolimus. *Am J Transplant* 2005;5(9):2273–80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16095509>
62. Mulay AV, Cockfield S, Stryker R, Fergusson D, Knoll GA. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus for chronic renal allograft dysfunction: a systematic review of the evidence. *Transplantation* 2006;82(9):1153–62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17102766>
63. Abramowicz D, Hadaya K, Hazzan M, Broeders N, Hoang AD, Ghisdal L, Noel C, Wissing KM. Conversion to sirolimus for chronic renal allograft dysfunction: risk factors for graft loss and severe side effects. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(11):3727–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18567692>
64. Morath C, Arns W, Schwenger V, Mehrabi A, Fonouni H, Schmidt J, Zeier M. Sirolimus in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(Suppl 8):viii61–65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17890266>
65. Diekmann F, Budde K, Slowinski T, Oppenheimer F, Fritsche L, Neumayer HH, Campistol JM. Conversion to sirolimus for chronic allograft dysfunction: long-term results confirm predictive value of proteinuria. *Transpl Int* 2008;21(2):152–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18005087>
66. Campistol JM, Albanell J, Arns W, Boletis I, Dantal J, de Fijter JW, Mortensen SA, Neumayer HH, Qyen O, Pascual J, Pohanka E, Schena FP, Seryn D, Sparacino V, Chapman JR. Use of proliferation signal inhibitors in the management of post-transplant malignancies—clinical guidance. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(Suppl 1):i36–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17456617>
67. Letavernier E, Legendre C. m-TOR inhibitors-induced proteinuria: mechanisms, significance, and management. *Transplant Rev (Orlando)* 2008;22(2):125–30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18631865>
68. Huyghe E, Zairi A, Nohra J, Kamar N, Plante P, Rostaing L. Gonadal impact of target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) in male patients: an overview. *Transpl Int* 2007;20(4):305–11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17326771>
69. Mourad G, Garrigue V, Squifflet JP, Besse T, Berthoux F, Alamartine E, Durand D, Rostaing L, Lang P, Baron C, Glotz D, Antoine C, Vialtel P, Romanet T, Lebranchu Y, Al Najjar A, Hiesse C, Potaux L, Merville P, Touraine JL, Lefrancois N, Kessler M, Renoult E, Pouteil-Noble C, Cahen R, Legendre C, Bedrossian J, Le Pogamp P, Rivalan J, Olmer M, Purgus R, Mignon F, Viron B, Charpentier B. Induction vs. Noninduction in renal transplant recipients with tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 2001;72(6):1050–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11579299>
70. Nashan B. Antibody induction therapy in renal transplant patients receiving calcineurin-inhibitor immunosuppressive regimens: a comparative review. *BioDrugs* 2005;19(1):39–46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15691216>
71. Mehrabi A, Mood Zha, Sadeghi M, Schmied BM, Müller SA, Welsch T, Kuttymuratov G, Wente MN, Weitz J, Zeier M, Morath Ch, Riediger C, Schemmer P, Encke J, Bächler MW, Schmidt J. Thymoglobulin and ischemia reperfusion injury in kidney and liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(Suppl 8):viii54–60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17890265>
72. Abramowicz D, Wissing M. Induction protocols: yesterday, today, and tomorrow. *Transplant Proc* 1999;31(1–2):1100–1.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10083491>
73. Cherikh WS, Kauffman HM, McBride MA, Maghirang J, Swinnen LJ, Hanto DW. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation* 2003;76(9):1289–93.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14627905>
74. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B. Association of antibody induction with short- and longterm cause-specific mortality in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(3):769–72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11856783>
75. Opelz G, Naujokat C, Daniel V, Terness P, Döhler B. Disassociation between risk of graft loss and risk of non-Hodgkin lymphoma with induction agents in renal transplant recipients. *Transplantation* 2006;81(9):1227–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16699447>
76. Mottershead M, Neuberger J. Daclizumab. *Expert Opin Biol Ther* 2007;7(10):1583–96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17916050>
77. Ramirez CB, Marino IR. The role of basiliximab induction therapy in organ transplantation. *Expert Opin Biol Ther* 2007;7(1):137–48. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17150025>
78. Webster AC, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig JC. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2004;77(2):166–76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14742976>

7. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

7.1. Введение

Иммунная реакция отторжения трансплантата является частой причиной как раннего, так и позднего нарушения функций трансплантата [1, 2]. Время возникновения, выраженность реакции отторжения трансплантата, а также успешность терапии могут варьировать (табл. 19). Принято выделять несколько основных типов иммунологической реакции (табл. 20).

Таблица 19. Факторы, влияющие на возникновение реакций отторжения трансплантата, а также на эффективность проводимого лечения [1–5]

• Степень сенсибилизации к HLA-антигенам (определяется при помощи панели антительных диагностикумов – PRA), а также к специфическим анти-HLA-антителам
• Степень HLA-несоответствия, особенно у сенсибилизированных реципиентов [1]
• Наличие в анамнезе эпизодов реакции отторжения трансплантата
• Наличие в анамнезе трансплантации органов, особенно при неблагоприятном исходе (потеря трансплантата вследствие развития острой реакции отторжения)
• Погрешности в иммуносупрессивной терапии
• Некоторые вирусные инфекции, в частности, ЦМВ-инфекция

ЦМВ – цитомегаловирус.

Таблица 20. Основные типы реакции отторжения трансплантата [1–7]

Сверхострая реакция отторжения трансплантата (HAR-реакция)
• Антительно-опосредованная реакция отторжения трансплантата вызывается ранее образовавшимися анти-HLA- или анти-AB (группа крови)-антителами
• В настоящее время встречается редко, в связи с определением АВ0- и перекрестной антигенной совместимости донора и реципиента перед выполнением трансплантации
Острая клеточная реакция отторжения трансплантата (ACR-реакция)
• Встречается чаще, чем HAR-реакция, в 10–40% случаев
• Патологические проявления возникают не ранее, чем на 5-й день с момента трансплантации
• Максимальная вероятность возникновения – в течение первых 3 мес после трансплантации донорского органа, хотя в некоторых случаях может развиваться и позднее данного срока
• Положительный эффект обычно отмечается от болюсной кортикостероидной терапии

Острая гуморальная реакция отторжения трансплантата (АНР-реакция)
• Встречается реже, чем АСР-реакция, в 5–20% случаев
• Максимальная вероятность возникновения – в течение первых 3 мес после трансплантации донорского органа
• Характерны конкретные гистологические признаки и/или С4d-положительный эффект при иммунном окрашивании, и/или наличие анти-НЛА-антител
• Прогноз менее благоприятный, чем при АСР-реакции, поскольку хуже поддается терапии
Хроническая реакция отторжения аллотрансплантата (САР-реакция)
• Редко встречающийся иммунный процесс, характеризующийся медленным течением
• Неспецифические гистологические проявления и/или наличие анти-НЛА-антител
• На сегодняшний день не имеется неопровержимых доказательств того, что САР-реакция является хроническим иммунным процессом

«Золотым стандартом» диагностики АСР-, АНР- и САР-реакций отторжения трансплантата является биопсия трансплантата [1, 2] (см. ниже), по результатам которой во многих случаях может отмечаться смешанная гистологическая картина. Для интерпретации результатов биопсии используются универсальные, регулярно обновляемые критерии Банфф (Banff) [6, 7], на основании которых делается заключение о прогнозе и назначается лечение [8] (уровень доказательности 3).

Термин «IF/TA» в настоящее время используется вместо устаревшего термина «хроническая аллотрансплантатная нефропатия», применявшегося для описания хронического повреждения трансплантата, в сочетании с фиброзом и артериосклерозом неясной этиологии (по данным биопсии почки). IF/TA представляет собой характерную гистологическую манифестацию повреждения трансплантата (при идиопатическом характере поражения) [6–9]. По всей вероятности, IF/TA диагностируется в большинстве случаев при состоявшемся отторжении трансплантата; гистологические признаки IF/TA встречаются в той или иной степени в тканях трансплантата в период до 10 лет с момента трансплантации [9].

Термин «хроническая дисфункция аллотрансплантата» используется для обозначения хронического нарушения функций трансплантата при отсутствии видимых гистологических изменений (уровень доказательности 4).

7.2. Сверхострая реакция отторжения трансплантата (НАР-реакция)

Сверхострая реакция отторжения трансплантата (НАР-реакция) представляет собой наиболее выраженную и разрушительную реакцию иммунной системы реципиента на трансплантат [1–5]. Основную роль в развитии данной реакции играют циркулирующие в крови реципиента комплементфиксирующие антитела IgG, обладающие специфичностью к несовместимым антигенам донора, вследствие чего происходит разрушение эндотелия сосудов трансплантата. Данная реакция развивается в большинстве случаев при несовместимости донора и реципиента по группе крови и обуславливается наличием ранее выработанных изо-антител IgM. В случае совместимости по АВ0-антигенам НАР-реакция опосредована анти-НЛА-IgG-антителами [1–5] (уровень доказательности 3).

По мере внедрения в повседневную трансплантологическую практику методики определения перекрестной антигенной совместимости (cross-match) НАР-реакция стала наблюдаться гораздо реже. В настоящее время во всех центрах трансплантологии используется тест комплементзависимой цитотоксичности (CDC-тест). Кроме того, разработаны и более новые диагностические методики, позволяющие с большей чувствительностью идентифицировать специфические анти-НЛА-антитела [4, 5] (см. раздел 5). Тем не менее новые диагностические методики еще не прошли процедуру официальной аккредитации. Если указанные методики продемонстрируют способность выявлять специфические анти-НЛА-антитела при отрицательных значениях CDC-теста, то решение о выполнении трансплантации в подобных случаях будет приниматься в индивидуальном порядке (уровень доказательности 4).

Сверхострая реакция отторжения трансплантата представляет собой редко встречающееся осложнение, проявления которого обычно возникают интраоперационно. Спустя считанные минуты или часы с момента реперфузии почка покрывается пятнами, а затем темнеет и становится дряблой. Результаты гистологического исследования свидетельствуют о наличии генерализованных изменений по типу инфаркта трансплантата [4]. Отсроченная НАР-реакция может развиваться в течение первой недели после трансплантации и характеризуется острой анурией, лихорадкой и отеком трансплантата. Единственной целесообразной тактикой при развитии сверхострой реакции отторжения трансплантата считается трансплантатэктомия.

7.2.1. Профилактика

Профилактика сверхострой реакции отторжения трансплантата должна включать в себя заблаговременное определение АВ0-антигенной совместимости, а также перекрестной антигенной совместимости

(по результатам CDC-теста) (уровень доказательности 3). Всем пациентам, находящимся в ожидании трансплантации почки, показан скрининг анти-HLA-антител в плазме крови (данные антитела могут образовываться после беременности, предыдущей трансплантации, реакции отторжения трансплантата и переливания крови) [4, 5, 10] (уровень доказательности 3). Пациенты с высокой сенсibilизацией (> 50% PRA) затем должны распределяться на категории приоритетности в соответствии определенным количеством баллов антигенной несовместимости [10] (уровень доказательности 3).

Согласно рекомендациям национальных и международных программ по распределению донорских почек идентификация специфичности анти-HLA-антител, а также определение перекрестной антигенной совместимости у пациентов с высокой сенсibilизацией позволяет также разделить антигены донора на 2 группы: допустимые и недопустимые (в зависимости от потенциалом возможности вызвать реакцию отторжения трансплантата) [10]. Информация об антигенной картине донорского органа должна размещаться в специализированных базах данных (трансплантологические реестры), что позволяет исключить возможность нецелесообразной транспортировки донорских почек реципиентам с высокой антителной чувствительностью [10] (уровень доказательности 3).

Рекомендации	СР
<ul style="list-style-type: none"> • Всем реципиентам и донорам строго обязательно определение антигенов групп крови, а также выполнение тестов совместимости групп крови, благодаря чему можно исключить возможность несоответствия донора и реципиента по группе крови. Исключением являются случаи добровольного донорства живого субъекта, не совместимого с реципиентом по группе крови 	В
<ul style="list-style-type: none"> • Все центры, специализирующиеся на трансплантации почек, должны располагать информацией о серологическом статусе всех потенциальных реципиентов, а «лист ожидания» должен содержать сведения проценте и специфичности PRA и их изотипов, IgG или IgM 	В
<ul style="list-style-type: none"> • Лабораторные службы, выполняющие анализы перекрестной антигенной совместимости донора и реципиента, должны работать круглосуточно, чтобы в случае необходимости быстро проинформировать хирурга о результатах CDC-теста до получения органа трупного донора (в течение первых 5 ч с момента смерти) 	В

PRA – панель-реактивная антителая диагностика; CDC – комплементзависимая цитотоксичность (диагностическая методика).

7.3. Острая реакция отторжения аллотрансплантата

На сегодняшний день выделяют 2 типа острой реакции отторжения трансплантата: Т-лимфоцитарноопосредованная (ACR-реакция) и антително-опосредованная (острая гуморальная реакция отторжения трансплантата, АНР-реакция) в соответствии с последней версией критериев Banff [1–7]. Классическим гистологическим признаком Т-лимфоцитарноопосредованной АCR-реакции служит образование тубулоинтерстициальных инфильтратов из Т-лимфоцитов и макрофагов, а также в меньшей степени наличие нейтрофилов в эпителии канальцев.

Гуморальная реакция отторжения трансплантата нередко протекает параллельно и характеризуется аналогичными проявлениями. Как и при АCR-реакции диагностика АНР-реакции осуществляется по результатам биопсии аллотрансплантата. Принято выделять капиллярную и артериальную формы антително-опосредованной реакции отторжения трансплантата. В ходе послеоперационной гуморальной реакции отторжения трансплантата образуются антитела к эндотелиальным антигенам донора. В 20–25% случаев указанные антитела могут обнаруживаться специфическими методами в плазме крови реципиента [4, 5]. Зачастую острая гуморальная реакция отторжения трансплантата не диагностируется [11, 12]. При интерпретации результатов биопсии определяется отек тканей, а также кровоизлияния с очагами некроза. Для диагностики в соответствии с современными критериями Banff необходимым условием является определение фракции C4d комплемента в биоптате почки [6, 7, 11, 12]. При изолированном варианте АCR-реакции прогноз – менее благоприятный [4, 5, 11, 12] (уровень доказательности 3).

В связи с тем, что острая реакция отторжения трансплантата не может быть дифференцирована по клиническим проявлениям от других причин почечной недостаточности (например, от острого тубулярного некроза или от нефротоксических проявлений ингибиторов кальциневрина), для постановки диагноза и назначения лечения требуются результаты биопсии [1–6] (уровень доказательности 3). По возможности верификация всех реакций отторжения трансплантата должна осуществляться при помощи биопсии почки с обязательной градацией в соответствии с современными критериями Banff (за исключением случаев, когда биопсия почки противопоказана) [6–8] (уровень доказательности 3). Предпочтительнее выполнение биопсии трансплантационной почки под контролем УЗИ с использованием системы автоматизированной игольной биопсии (например, систем типа tru-cut и biopsy gun) [13] (уровень доказательности 3).

Рекомендации	СР
<ul style="list-style-type: none"> • Специалисты, занимающиеся трансплантацией почек, должны быть постоянно готовыми к развитию реакции отторжения трансплантата, особенно в течение первых 6 мес с момента трансплантации почки 	В
<ul style="list-style-type: none"> • В течение пребывания пациента в стационаре должны регулярно выполняться анализы крови (с определением биохимических и гематологических параметров) и мочи, а также УЗИ трансплантированного органа 	В
<ul style="list-style-type: none"> • При появлении у пациента лихорадки, болезненности в области трансплантированного органа, а также олигурии следует предполагать развитие реакции отторжения трансплантата. При подозрениях о наличии острой реакции отторжения трансплантата следует как можно быстрее исключить другие причины нарушения функций трансплантированного органа 	В
<ul style="list-style-type: none"> • Всем пациентам с предполагаемой острой реакцией отторжения трансплантата рекомендуется выполнение биопсии почки с обязательной градацией в соответствии с современными критериями Banff. При наличии противопоказаний для биопсии почки целесообразно начать болюсную терапию кортикостероидными препаратами. Применение кортикостероидов может быть начато до выполнения биопсии трансплантированной почки 	В
<ul style="list-style-type: none"> • Желательно, чтобы осеспечивалась постоянная возможность выполнения биопсии трансплантата под контролем УЗИ, а также достаточная квалификация патологоанатомов для дифференциальной диагностики острой реакции отторжения трансплантата и других типов дисфункции аллотрансплантата 	В
<ul style="list-style-type: none"> • В каждом центре трансплантации Должны быть созданы условия для незамедлительной и адекватной диагностики, а также лечения пациентов с острой реакцией отторжения трансплантата почки 	В
<ul style="list-style-type: none"> • При наличии у пациентов АСР-реакции желательно как можно быстрее определить наличие анти-HLA-антител IgG к трансплантату 	В

7.3.1. Лечение Т-лимфоцитопосредованной острой реакции отторжения трансплантата

Поскольку разработке различных терапевтических стратегий было посвящено лишь несколько рандомизированных клинических исследований, в настоящее время подбор терапии осуществляется в большей степени эмпирическим путем [1–4, 14]. Рекомендуется парентеральное назначение метилпреднизолона (500 мг–1 г), внутривенно в виде единичной пульсовой дозы в день, общей продолжительностью 3 дня [1–4] (уровень доказательности 3). При анурии, а также при резком нарастании концентраций креатинина в плазме крови может иметь место стероид-стероидрезистентная реакция отторжения трансплантата, при которой рекомендуется еще один 3-дневный курс пульс-терапии метилпреднизолона [1–4] (уровень доказательности 3). В ходе терапии также рекомендуется еще раз оценить адекватность базовой иммунной супрессии для корректировки экспозиции препарата [1–4] (уровень доказательности 3).

При значительной выраженности реакции отторжения трансплантата следует рассмотреть возможность замены циклоспорина такролимусом [1–4] (уровень доказательности 3). Т-лимфоцитэлиминирующие препараты, в частности ALG или анти-CD3-моноклональные антитела (ОКТ3), могут назначаться при стероидрезистентной реакции отторжения трансплантата [1–4, 14] (уровень доказательности 1а). При использовании биологических средств следует уменьшить дозировки других иммуносупрессоров (вплоть до их полной отмены); при этом показан ежедневный мониторинг состояния Т-лимфоцитарного звена иммунитета для минимизации дозировок биологических средств [15, 16] (уровень доказательности 4). Перед увеличением интенсивности иммунной супрессии, особенно перед назначением Т-лимфоцитэлиминирующих препаратов, следует дать оценку прогноза в отношении трансплантата, т.е. взвесить риски и потенциальные преимущества назначаемого лечения. Пациенту должна быть предоставлена вся информация о проводимом лечении (уровень доказательности 4).

Рекомендации	СР
<ul style="list-style-type: none"> • Рекомендуется проведение болюсной кортикостероидной терапии 	В
<ul style="list-style-type: none"> • При значительной выраженности реакции отторжения трансплантата, а также при стероидрезистентной реакции отторжения трансплантата возможны увеличение интенсивности иммунной супрессии с включением высоких доз стероидов, замена циклоспорина такролимусом, а также назначение Т-лимфоцитэлиминирующих препаратов 	В

7.3.2. Лечение острой гуморальной реакции отторжения трансплантата (АHR-реакции)

Лечение острой гуморальной реакции отторжения трансплантата осуществляется в соответствии с теми же принципами, что и лечение острой Т-лимфоцитарной реакции отторжения трансплантата [4, 17]

(уровень доказательности 3). Стандартная терапевтическая тактика основана на результатах ретроспективных исследований, а также на эмпирических рекомендациях. Обычно лечение заключается в болюсной терапии кортикостероидными препаратами (как минимум 3 дня по 500 мг/сут), а также в назначении такролимуса до достижения целевых концентраций > 10 нг/мл [4, 17] (уровень доказательности 3). Несмотря на то, что возможности Т-лимфоцитэлиминирующих препаратов считаются ограниченными, опубликованы результаты нескольких ретроспективных обзоров клинических случаев, а также небольшого по масштабу проспективного клинического исследования (применение данной группы препаратов у детей и подростков), свидетельствующие об эффективности анти-CD20-антител-препарата ритуксимаба [4, 17, 18] (уровень доказательности 1b). Тем не менее мы не располагаем результатами других аналогичных клинических исследований, и на сегодняшний день не проводилось изучение дозировок, побочных эффектов и параметров эффективности Т-лимфоцитэлиминирующих препаратов в более масштабных когортах пациентов при более продолжительном периоде динамического наблюдения. В большинстве центров трансплантологии также практикуется уменьшение титра антител при помощи плазмафереза и иммуносорбции. Эффективность указанных методик подтверждается результатами ретроспективных и проспективных исследований [4, 17, 19] (уровень доказательности 1b), однако условия проведения упомянутых исследований достаточно сильно различаются.

В некоторых трансплантологических центрах высказывается мнение о целесообразности внутривенного применения иммуноглобулинов [20], способных модулировать и/или подавлять выработку антител [4, 17, 20] (уровень доказательности 3). Диапазон доз составляет 0,2–2 г/кг массы тела. На сегодняшний день по данной тематике не опубликованы данные результатов исследований, в рамках которых проводилось бы сравнение эффективности различных терапевтических подходов. Ряд терапевтических стратегий обладает доказанной эффективностью при АНР-реакции. Тем не менее официальные терапевтические рекомендации не могут быть сделаны в связи с недостатком четких данных для обоснования их целесообразности (за исключением терапевтического уменьшения концентрации антител в плазме крови).

Рекомендации	СР
• При лечении АНР-реакции рекомендуется прежде всего удаление антител из плазмы крови	В
• Также зачастую рекомендуются проведение болюсной кортикостероидной терапии, замена циклоспорина такролимусом, назначение Т-лимфоцитэлиминирующих препаратов и назначение препаратов иммуноглобулинов для внутривенного применения	В
• В ряде случаев может быть эффективным назначение анти-CD20-антительного препарата ритуксимаба. Тем не менее на сегодняшний день нет достаточного обоснования эффективности данного лечения, а также сведений о побочных эффектах	В

7.4. Хроническая дисфункция аллотрансплантата/интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия (IF/ТА)

У многих пациентов неблагоприятный исход трансплантации обусловлен именно хронической дисфункцией аллотрансплантата [9]. При гистологическом исследовании в подобных случаях идентифицируются признаки хронического процесса IF/ТА. Лишь у небольшого числа пациентов при этом наблюдается классическая иммунологическая картина САР-реакции [1, 2]. Развитие IF/ТА происходит на протяжении нескольких месяцев или даже лет и характеризуется протеинурией и артериальной гипертензией в сочетании с одномоментным или отсроченным увеличением концентраций креатинина в плазме крови на протяжении нескольких месяцев [9]. Вероятно, что IF/ТА чаще встречается у пациентов, ранее имевших проявления АСР-реакции, в связи с этим понятна необходимость в профилактике острой клеточной реакции отторжения трансплантата. В состав дифференциального диагностического поиска рекомендуется включить хроническую нефротоксичность, характерную для пациентов, получающих ингибиторы кальциневрина, а также предсуществующую хроническую и/или бурно развившуюся патологию почки «маргинального» донора [9]. При гистологическом исследовании биоптата определяются признаки фиброза, атрофии коркового слоя, концентрической фиброплазии интимы крупных артерий с дилатацией капилляров, гиалинозом артериол и утолщением базальных мембран (уровень доказательности 3).

7.4.1. Диагностика и лечение

Заключительный диагноз ставится на основании результатов биопсии почечного трансплантата [5, 6]. При вовремя поставленном диагнозе, особенно при наличии признаков токсичности на фоне применения ингибиторов кальциневрина, прогрессирование патологических изменений может быть замедлено за счет отмены данной группы препаратов [22–24] (уровень доказательности 1a). Безопасным вариантом терапии является назначение ингибиторов m-TOR. При применении подобной тактики были отмече-

ны благоприятные исходы без выраженной протеинурии (< 800 мг/сут) [24, 25] (уровень доказательности 1a). В качестве альтернативы может рассматриваться вариант замены ингибиторов кальциневрина на МРА, особенно при лечении пациентов в течение первых 3 лет с момента трансплантации [22, 23] (уровень доказательности 1b). При непереносимости ингибиторов m-TOR или МРА целесообразно назначение терапевтического режима на основе азатиоприна, хотя подобная тактика сопряжена с некоторым увеличением риска развития реакций отторжения трансплантата [26] (уровень доказательности 1a). При слишком высоком риске отторжения трансплантата можно существенно снизить дозировки ингибиторов кальциневрина параллельно с терапией на основе МРА [21, 27] (уровень доказательности 1b). При наличии протеинурии назначение ингибитора АПФ или блокатора рецепторов ангиотензина II [28] может способствовать замедлению темпов прогрессирования почечной недостаточности (уровень доказательности 3). К другим необходимым («поддерживающим») мероприятиям относится коррекция артериального давления, липидемии, гликемии, анемии, ацидоза и лечение заболеваний костной системы [29–34] (уровень доказательности 3). Тем не менее пациенту в конечном итоге вновь потребуются трансплантация органа (если состояние пациента позволяет внести его в «лист ожидания») или гемодиализ.

Рекомендации	СР
• На этапе многолетнего динамического наблюдения после выполненной трансплантации почки показано регулярно контролировать уровень концентрации креатинина в плазме крови, клиренс креатинина, показатели артериального давления, а также протеинурии	A
• При наличии выраженных изменений указанных параметров с течением времени показана госпитализация для выполнения биопсии почечного трансплантата, а также для дальнейшего диагностического поиска (исключение инфекционной патологии и анти-HLA-антител). Для исключения обструкции мочевого тракта или стеноза почечной артерии показано УЗИ почечного трансплантата	A
• При выявлении конкретной причины нарушения функции почки следует незамедлительно начать соответствующее лечение	A
• При подтверждении неспецифической реакции IF/TA показано симптоматическое лечение (например, коррекция артериальной гипертензии, протеинурии и т. д.)	A
• Целью поддерживающих мероприятий является адекватное купирование последствий хронической почечной недостаточности (например, анемии, ацидоза, костной патологии), а также контроль факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (например, гиперлипидемия, сахарный диабет)	A
• Пациентам с диагностированной реакцией IF/TA, получающих ингибиторы кальциневрина, и/или при наличии гистологических признаков токсичности данных препаратов (например, гиалиноз артериол, фиброз) без выраженной протеинурии (< 800 мг/сут) можно провести конверсию на ингибиторы m-TOR или существенно снизить дозировки ингибиторов кальциневрина «под прикрытием» МРА. Пациентам, получающим поддерживающую иммуносупрессивную терапию (по прошествии более 5 лет с момента трансплантации почки), можно отменить ингибиторы кальциневрина параллельно с терапией на основе МРА и кортикостероидов	A

7.5. Литература

1. Cornell LD, Smith RN, Colvin RB. Kidney transplantation: mechanisms of rejection and acceptance. *Annu Rev Pathol* 2008;3:189–220.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18039144>
2. Tomasoni S, Remuzzi G, Benigni A. Allograft rejection: acute and chronic studies. *Contrib Nephrol* 2008;159:122–34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18391589>
3. Kuypers DR. Immunosuppressive drug therapy and subclinical acute renal allograft rejection: impact and effect. *Transplantation* 2008;85(7 Suppl):25–30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18401259>
4. Gloor J, Cosio F, Lager DJ, Stegall MD. The spectrum of antibody-mediated renal allograft injury: implications for treatment. *Am J Transplant* 2008;8(7):1367–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18510643>
5. Terasaki PI, Cai J. Human leukocyte antigen antibodies and chronic rejection: from association to causation. *Transplantation* 2008;86(3):377–83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18698239>
6. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, Campbell PM, Cascalho M, Collins AB,

- Demetris AJ, Drachenberg CB, Gibson IW, Grimm PC, Haas M, Lerut E, Liapis H, Mannon RB, Marcus PB, Mengel M, Mihatsch MJ, Nankivell BJ, Nickleit V, Papadimitriou JC, Platt JL, Randhawa P, Roberts I, Salinas-Madruga L, Salomon DR, Seron D, Sheaff M, Weening JJ. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant* 2007;7(3):518–26.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17352710>
7. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, Halloran PF, Baldwin W, Banfi G, Collins AB, Cosio F, David DS, Drachenberg C, Einecke G, Fogo AB, Gibson IW, Glotz D, Iskandar SS, Kraus E, Lerut E, Mannon RB, Mihatsch M, Nankivell BJ, Nickleit V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Regele H, Renaudin K, Roberts I, Seron D, Smith RN, Valente M. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008;8(4):753–60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17352710>
 8. Mengel M, Sis B, Halloran PF. SWOT analysis of Banff: strengths, weaknesses, opportunities and threats of the international Banff consensus process and classification system for renal allograft pathology. *Am J Transplant* 2007;7(10):2221–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17848174>
 9. Najafian B, Kasiske BL. Chronic allograft nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17(2): 149–55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18277147>
 10. Doxiadis II, Duquesnoy RJ, Claas FH. Extending options for highly sensitized patients to receive a suitable kidney graft. *Curr Opin Immunol* 2005;17(5):536–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16084709>
 11. Sis B, Campbell PM, Mueller T, Hunter C, Cockfield SM, Cruz J, Meng C, Wishart D, Solez K, Halloran PF. Transplant glomerulopathy, late antibody-mediated rejection and the ABCD tetrad in kidney allograft biopsies for cause. *Am J Transplant* 2007;7(7):1743–52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17564636>
 12. Colvin RB. Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(4):1046–56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17360947>
 13. Schwarz A, Gwinner W, Hiss M, Radermacher J, Mengel M, Haller H. Safety and adequacy of renal transplant protocol biopsies. *Am J Transplant* 2005;5(8):1992–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15996250>
 14. Webster AC, Pankhurst T, Rinaldi F, Chapman JR, Craig JC. Monoclonal and polyclonal antibody therapy for treating acute rejection in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized trial data. *Transplantation* 2006;81(7):953–65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16612264>
 15. Nashan B. Antibody induction therapy in renal transplant patients receiving calcineurin-inhibitor immunosuppressive regimens: a comparative review. *BioDrugs* 2005;19(1):39–46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15691216>
 16. Mehrabi A, Mood ZhA, Sadeghi M, Schmied BM, Müller SA, Welsch T, Kuttymuratov G, Wente MN, Weitz J, Zeier M, Morath Ch, Riediger C, Schemmer P, Encke J, Büchler MW, Schmidt J. Thymoglobulin and ischemia reperfusion injury in kidney and liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(Suppl 8):viii54–60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17890265>
 17. Venetz JP, Pascual M. New treatments for acute humoral rejection of kidney allografts. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16(5):625–33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17461736>
 18. Zarkhin V, Li L, Kambham N, Sigdel T, Salvatierra O, Sarwal MM. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant* 2008;8(12):2607–17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18808404>
 19. Böhmig GA, Wahrmann M, Regele H, Exner M, Robl B, Derfler K, Soliman T, Bauer P, Müllner M, Druml W. Immunoabsorption in severe C4d-positive acute kidney allograft rejection: a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2007;7(1):117–21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17109725>
 20. Glotz D, Antoine C, Julia P, Pegaz-Fiornet B, Duboust A, Boudjeltia S, Fraoui R, Combes M, Bariety J. Intravenous immunoglobulins and transplantation for patients with anti-HLA antibodies. *Transpl Int* 2004;17(1):1–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14685653>
 21. Srinivas TR, Meier-Kriesche HU. Minimizing immunosuppression, an alternative approach to reducing side effects: objectives and interim result. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(Suppl 2):101–16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308998>

22. Suwelack B, Gerhardt U, Hohage H. Withdrawal of cyclosporine or tacrolimus after addition of mycophenolate mofetil in patients with chronic allograft nephropathy. *Am J Transplant* 2004;4(4):655–62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15023160>
23. Dudley C, Pohanka E, Riad H, Dedochova J, Wijngaard P, Sutter C, Silva HT Jr; Mycophenolate Mofetil Creeping Creatinine Study Group. Mycophenolate mofetil substitution for cyclosporine A in renal transplant recipients with chronic progressive allograft dysfunction: the ‘creeping creatinine’ study. *Transplantation* 2005;79(4):466–75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15729174>
24. Mulay AV, Cockfield S, Stryker R, Fergusson D, Knoll GA. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus for chronic renal allograft dysfunction: a systematic review of the evidence. *Transplantation* 2006;82(9):1153–62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17102766>
25. Diekmann F, Budde K, Slowinski T, Oppenheimer F, Fritsche L, Neumayer HH, Campistol JM. Conversion to sirolimus for chronic allograft dysfunction: long-term results confirm predictive value of proteinuria. *Transpl Int* 2008;21(2):152–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18005087>
26. Kasiske BL, Chakkera HA, Louis TA, Ma JZ. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(10):1910–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11004223>
27. Frimat L, Cassuto-Viguiet E, Charpentier B, Noël C, Provot F, Rostaing L, Glotz D, Sraer JD, Bourbigot B, Moulin B, Lang P, Ducloux D, Pouteil-Noble C, Girardot-Seguin S, Kessler M. Impact of cyclosporine reduction with MMF: a randomized trial in chronic allograft dysfunction. The ‘reference’ study. *Am J Transplant* 2006;6(11):2725–34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17049060>
28. Barama AA. Mechanisms and management of proteinuria in kidney transplant patients. *Drugs* 2008;68(Suppl 1):33–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18442299>
29. Shirali AC, Bia MJ. Management of cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(2):491–504.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18287250>
30. Ambühl PM. Posttransplant metabolic acidosis: a neglected factor in renal transplantation? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16(4):379–87.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17565282>
31. Winkelmayr WC, Chandraker A. Posttransplantation anemia: management and rationale. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(Suppl 2):49–55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309003>
32. Bia M. Evaluation and management of bone disease and fractures post transplant. *Transplant Rev (Orlando)* 2008;22(1):52–61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18631858>
33. Bloom RD, Crutchlow MF. New-onset diabetes mellitus in the kidney recipient: diagnosis and management strategies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(Suppl 2):38–48.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309002>
34. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R Jr, Levin A, Masri B, Parekh R, Wanner C, Wheeler DC, Wilson PW; National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004;4(Suppl 7):13–53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15027968>

8. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

Существует 3 ситуации, при которых в посттрансплантационном периоде у реципиента развиваются злокачественные новообразования пересаженного органа.

- Пересадка донорского органа, пораженного злокачественным новообразованием.
- Ранее имевшееся или латентное злокачественное новообразование, имевшееся у реципиента.
- Злокачественное новообразование *de novo*, развившееся у реципиента уже после трансплантации донорского органа.

8.1. Пересадка донорского органа при наличии у донора злокачественного новообразования

Риск передачи злокачественного новообразования от донора к реципиенту оценивается на уровне 0,2% [1], при этом он увеличивается при пересадке органов пожилых и «маргинальных» доноров. В отношении риска передачи злокачественного новообразования доноры могут быть распределены на 3 группы.

- Доноры, не имеющие злокачественных новообразований.
- Доноры с интраоперационно диагностированными злокачественными новообразованиями.
- Доноры с наличием в анамнезе злокачественных новообразований.

В любом случае даже в первой группе всегда существует очень небольшой риск того, что у доноров имеется недиагностированное злокачественное новообразование, например рак простаты [2].

В рамках одного из клинических исследований подозрение на наличие злокачественного новообразования было высказано в отношении 337 (4,4%) из 7608 доноров [3]. Из них 131 человек были признаны подходящими для донорства, после чего для трансплантации был взят 241 орган без случаев передачи онкологического процесса от донора реципиенту. По данным 1069 доноров с наличием в анамнезе злокачественных новообразований, при отсутствии случаев передачи онкологического процесса от донора реципиенту, наиболее частыми нозологиями являлись рак кожи (не меланома) (31%), опухоли центральной нервной системы – ЦНС (25%), рак тела и шейки матки (13%) [4]. Наиболее агрессивное течение характерно для донор-трансмиссивных меланом и хориокарцином [5].

Рекомендуется не рассматривать в качестве доноров субъектов с активным онкологическим процессом или с наличием в анамнезе метастатического злокачественного новообразования, а также при наличии в анамнезе онкологического процесса с высоким риском рецидивирования (например, медуллобластома и мультиформная глиобластома) [6]. В некоторых случаях метастазы в головной мозг могут манифестировать как первичные опухоли головного мозга или как кровоизлияния в вещество головного мозга, в связи с чем необходимо проведение дифференциального диагностического поиска, поскольку метастатический онкологический процесс служит противопоказанием к донорству.

Однако наличие в анамнезе злокачественных новообразований в настоящее время уже не рассматривается как абсолютное противопоказание к донорству. Донорами могут быть неоперированные субъекты с немеланомным раком кожи низкой степени злокачественности, а также с отдельными типами опухолей ЦНС. Наличие следующих новообразований не является противопоказанием к донорству:

- базально-клеточная карцинома;
- неметастатическая спиноцеллюлярная карцинома кожи;
- рак шейки матки *in situ*;
- рак голосовых связок *in situ*.

На сегодняшний день нет единого мнения в отношении возможности донорства при переходноклеточной карциноме мочевого пузыря стадии TaG1 (по классификации TNM). Скрининг рака простаты также различается в разных странах по характеру и объему мероприятий и показан только при обоснованной онкологической настороженности.

Донорство почки возможно при определенных видах опухолей головного мозга низкой степени злокачественности (I и II степени) (табл. 21). Донорами не могут быть субъекты с опухолями головного мозга любой степени злокачественности после выполнения вентрикуло-перитонеального шунтирования вследствие высокого риска системной диссеминации опухолевых клеток через шунт (уровень доказательности 3).

Таблица 21. Опухоли головного мозга с низкой степенью злокачественности, при которых возможно донорство

• Астроцитомы с низкой степенью злокачественности
• Аденомы гипофиза
• Эпидермоидные кистомы
• Коллоидные кистомы 3-го желудочка
• Пилоцитарная астроцитомы, эпендимомы
• Олигодендроглиомы с низкой степенью злокачественности (стадии А и В по классификации Schmidt)
• Папилломы хориоидального сплетения
• Опухоли из ганглионарных клеток (ганглиома, ганглиоцитомы)
• Доброкачественная менингиома

• Краниофарингеома
• Гемангиобластома (при отсутствии синдрома фон Хиппеля – Линдау)
• Шваннома слухового нерва
• Пинеоцитома
• Высокодифференцированная тератома

При обнаружении злокачественных новообразований у донора после выполненной трансплантации почки не стоит сразу выполнять трансплантатэктомию и отменять иммуносупрессивную терапию. Следует обсудить риски и возможные преимущества с реципиентом и уже после этого принять окончательное решение о дальнейшей тактике.

С учетом низкого риска рецидивирования при выявлении небольшого очага почечно-клеточной карциномы (ПКК) возможно выполнение органосберегающей эксцизионной операции и последующей трансплантации органа после получения информированного согласия реципиента. Риск развития ПКК в контралатеральной почке и/или риск появления метастазов в других органах еще менее высок; так же для принятия окончательного решения о дальнейшей тактике необходимо получение информированного согласия реципиента (уровень доказательности 4).

Рекомендации	СР
• Рекомендуется не рассматривать в качестве доноров субъектов с активным онкологическим процессом или с наличием в анамнезе метастатического злокачественного новообразования, а также при наличии в анамнезе онкологического процесса с высоким риском рецидивирования	С
• Наличие в анамнезе злокачественных новообразований в настоящее время уже не расценивается как абсолютное противопоказание для донорства	С

8.2. Наличие злокачественного новообразования в анамнезе у реципиента

Наличие у реципиента активного онкологического процесса является абсолютным противопоказанием к трансплантации почки в связи с риском диссеминации и конечным летальным исходом. Тем не менее наличие в анамнезе у реципиента злокачественного новообразования не служит достаточным основанием для автоматического исключения возможности выполнения трансплантации. Зачастую бывает сложно решить, кому, а также когда может быть выполнена трансплантация донорского органа. До недавнего времени при принятии решения ориентировались главным образом на Реестр Цинциннати (Cincinnati Registry), в котором учитывается тип опухоли и время, прошедшее с момента лечения до трансплантации почки. Тем не менее при принятии решения мы считаем целесообразным также учет таких факторов, как тип опухоли, стадия онкологического процесса по классификации TNM, а также риск рецидивирования после проведенного лечения.

Для большинства опухолей время ожидания трансплантации согласно Реестру должно составлять 2 года. Однако в течение данного периода происходит рецидивирование лишь в 13% случаев колоректального рака, 19% – рака молочной железы и 40% – рака простаты [7, 8]. При 5-летнем периоде ожидания имеется возможность определения большинства случаев рецидивирования онкологического процесса, однако подобный срок не подходит для пожилых реципиентов [9] и нецелесообразен при большинстве типов злокачественных новообразований. Таким образом, на сегодняшний день не имеется научно-практического обоснования целесообразности использования конкретного срока ожидания перед выполнением трансплантации донорского органа.

В отношении реципиентов, у которых диагностированы опухоли с низкой частотой рецидивирования, может быть рассмотрена тактика немедленной трансплантации после успешного лечения онкологического процесса (например, первичная ПКК, немеланомный рак кожи, а также рак тела и/или шейки матки *in situ*). В остальных случаях период ожидания трансплантации должен определяться в индивидуальном порядке с учетом вероятности наличия «спящих» метастазов, типа, стадии опухоли по классификации TNM, степени злокачественности опухоли, а также возраста и общего состояния здоровья реципиента. Пациенты, внесенные в «лист ожидания» трансплантации, должны регулярно обследоваться в целях раннего выявления рецидивирования онкологического процесса (уровень доказательности 4).

Для данной категории пациентов могут быть произведены изменения иммуносупрессивной терапии, поскольку (по данным последних клинических исследований) применение ингибиторов m-TOR позволяет снизить частоту возникновения злокачественных новообразований [10], в связи с чем могут быть снижены дозировки иммуносупрессивных препаратов.

Рекомендации	СР
• Наличие у потенциальных реципиентов активного онкологического процесса является абсолютным противопоказанием к трансплантации почки в связи с высоким риском диссеминации опухоли и в конечном итоге в связи с большой вероятностью летального исхода	С
• Период ожидания трансплантации у реципиентов, имевших в анамнезе злокачественное новообразование, должен определяться в индивидуальном порядке, с учетом вероятности наличия «спящих» метастазов, типа, стадии опухоли по классификации TNM, степени злокачественности опухоли, а также возраста и общего состояния здоровья реципиента	С
• В отношении реципиентов, у которых диагностированы опухоли с низкой частотой рецидивирования, может быть рассмотрена тактика немедленной трансплантации после успешного лечения онкологического процесса	С
• После выполнения трансплантации строго обязательно динамическое наблюдение за состоянием реципиентов (особенно в раннем посттрансплантационном периоде)	С

У пациентов с конечной стадией почечной недостаточности, находящихся в очереди на трансплантации почки, увеличивается риск потенциального развития латентного онкологического процесса в посттрансплантационном периоде. Кандидаты на трансплантацию почки, в частности субъекты старше 50 лет, должны подвергаться онкологическому скринингу в полном объеме (табл. 22).

Таблица 22. Онкологический скрининг в отношении потенциальных реципиентов

• Детальный сбор анамнеза и тщательное физикальное (включая дерматологическое) обследование
• Гинекологическое обследование: цитологическое исследование влагалищного мазка и кольпоскопия независимо от возраста
• Маммография у женщин старше 40 лет или при отягощенном наследственном анамнезе по раку молочной железы
• Обследование простаты: определение концентраций ПСА в крови, а также пальцевое ректальное исследование простаты у мужчин старше 50 лет
• Анализ кала на скрытую кровь или колоноскопия в соответствии с современными рекомендациями
• Обзорная рентгенография грудной клетки
• УЗИ брюшной полости для исключения ПЖК или других опухолей органов брюшной полости.

8.3. Злокачественные новообразования *de novo* у реципиента

Риск развития злокачественного новообразования в данной категории субъектов после трансплантации почки в несколько раз выше, чем в общей популяции [11, 12]. Онкологический процесс в посттрансплантационном периоде является одной из наиболее частых причин смерти пациентов: до 35% реципиентов сердца умирают от злокачественных новообразований [13]. Наиболее часто встречаются злокачественные новообразования кожи (40%) и лимфатической системы (11%). Высокая частота развития злокачественных новообразований у субъектов, перенесших трансплантацию донорских органов, обусловлена рядом факторов (табл. 23). В связи с этим в соответствующих категориях пациентов необходимо ежегодно проводить мероприятия онкологического и неспецифического скрининга.

Таблица 23. Факторы риска, способствующие увеличению частоты развития злокачественных новообразований *de novo* в посттрансплантационном периоде

• Воздействие солнечной радиации: рак кожи
• Применение анальгетиков: уротелиальный рак
• Приобретенный поликистоз почек: рак почки
• Применение иммуносупрессивных препаратов, например ингибиторов кальциневрина и лимфоцитозелиминирующих антител
• Вирусные инфекции, вызванные такими возбудителями, как вирус EBV, вирус герпеса 8-го типа, вирус папилломы человека, вирусы гепатитов В и С, гепатоэнтеровирус.

8.3.1. Рак кожи и саркома Капоши

Риск развития рака кожи увеличивается с возрастом (> 50 лет) [14], а также зависит от применения циклоспорина [10] и от продолжительности иммуносупрессивной терапии. Частоты возникновения вышеуказанных заболеваний через 5 лет после выполнения трансплантации увеличивается до 5%, через 10 лет – до 16%, а через 20 лет – до 52% [15]. Рак кожи составляет 40–60% случаев злокачественных новообразований в посттрансплантационном периоде, причем почти в половине случаев диагностируется плоскоклеточный рак. Соотношение мужчин и женщин (м: ж) по частоте встречаемости рака кожи составляет 4,8 : 1,3 [16]. Прослеживается прямая взаимосвязь между частотой развития данной опухоли и воздействием ультрафиолета и солнечной радиации, наличием антигена HLA-B27, а также степенью иммунной супрессии. Для рака кожи характерна высокая частота рецидивирования, особенно после трансплантации сердца и почек [17]. В связи с этим в посттрансплантационном периоде настоятельно рекомендуется ежегодное дерматологическое обследование и защита от лучей солнца [18, 19] (уровень доказательности 2а).

Распространенность саркомы Капоши в зависимости от географического расположения составляет от 0,5 до 4% [20]. Прослеживается взаимосвязь между выявлением данной нозологии и присутствием серологического маркера HHV8. Поэтому настоятельно рекомендуется регулярный скрининг маркера HHV8 в популяционных группах высокого риска (страны Средиземноморья), а также соответствующие профилактические мероприятия [21] (уровень доказательности 3). Использование ингибиторов m-TOR может быть предпочтительнее терапии на основе ингибиторов кальциневрина, поскольку применение последней группы препаратов, по всей вероятности, способствует увеличению риска развития саркомы Капоши [19] (уровень доказательности 3).

Рекомендации	СР
• Потенциальным реципиентам должна быть предоставлена вся необходимая информация, касающаяся вероятности развития рака кожи и соответствующих мероприятий профилактики	С
• Обязательным является дерматологическое обследование до трансплантации донорского органа и не реже 1 раза в год после нее	С
• В отношении реципиентов, у которых диагностирована саркома Капоши (или наличие данной патологии в анамнезе), может быть рассмотрена тактика применения ингибиторов m-TOR вместо ингибиторов кальциневрина	С

8.3.2. Лимфопролиферативные заболевания

Лимфопролиферативные заболевания в посттрансплантационном периоде представляют угрозу для жизни реципиента вследствие системной диссеминации и неблагоприятного исхода [12, 22]. Частота возникновения данных патологий (1–5%) увеличилась в связи с применением циклоспорина, а также таких антигиперлипидемических препаратов, как АЛГ и ОКТЗ в клинической практике [23]; значения показателя SIR (стандартного соотношения частоты заболеваемости) на данный момент составляют от 9 до 29 [24]. Лимфопролиферативные заболевания обычно развиваются в течение первого года с момента трансплантации и представлены неходжкинскими лимфомами с поражением В-лимфоцитов на фоне инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр. Лечение заключается в уменьшении дозирования иммуносупрессивной терапии (вплоть до ее полной отмены); частота успешного достижения ремиссии составляет 50–68%. Определенной эффективностью при лечении данных патологий обладают анти-CD20-антительные препараты, с химиотерапией или без нее, а также противовирусные препараты (ацикловир, ганцикловир) [25, 26] (уровень доказательности 3).

Рекомендации	СР
• Целесообразно по возможности ограничить применение Т-лимфоцитоэлиминирующих препаратов	С
• На протяжении первого года после трансплантации донорского органа рекомендуется каждые 3 мес обследовать молодых реципиентов и пациентов, получавших Т-лимфоцитоэлиминирующие препараты	С

8.3.3. Злокачественные новообразования органов женской репродуктивной системы

Частота развития рака шейки матки у женщин, перенесших трансплантацию донорских органов, в 3–16 раз превышает аналогичные общепопуляционные показатели. В 70% случаев диагностируется карцинома шейки матки *in situ* или цервикальная интраэпителиальная неоплазия (ЦИН).

Частота развития рака шейки матки увеличивается на фоне инфекционного процесса, вызываемого онкогенными штаммами ВПЧ, передающимися половым путем. Увеличение риска развития рака шейки матки в посттрансплантационном периоде объясняется реактивацией латентной ВПЧ-инфекции на фоне иммуносупрессии. Наличие ВПЧ, а также ЦИН в эпителиоцитах шейки матки отмечается почти у 45% женщин; в настоящее время прослеживается тенденция к снижению указанных показателей [27]. В связи с

этим рекомендуется иммунизировать молодых женщин, которым планируется трансплантация донорской почки, вакциной против ВПЧ.

В плановое обследование женщин в посттрансплантационном периоде рекомендуется включить ежегодное выполнение кольпоскопии с цитологическим исследованием. Периодически также следует выполнять маммографическое исследование и УЗИ органов малого таза, несмотря на то что формального обоснования целесообразности данной тактики не имеется [28] (уровень доказательности 4).

8.3.4. Рак простаты

Распространенность аденокарциномы простаты у мужчин в посттрансплантационном периоде составляет от 0,3 до 1,8%. Частота возникновения данной патологии увеличивается с возрастом и может достигать 5,8% (при проведении скрининга ПСА). В связи с этим всем мужчинам старше 50 лет в посттрансплантационном периоде рекомендуется ежегодно сдавать анализы крови на ПСА, а также осматриваться у уролога (пальцевое ректальное исследование простаты). Трансплантация почки не оказывает какого-либо влияния на концентрации ПСА, и в посттрансплантационном периоде большинство (84%) случаев рака простаты диагностируется на ранних (локализованных) стадиях [29] (уровень доказательности 4).

8.3.5. Злокачественные новообразования толстой кишки

Трансплантация почки не оказывает какого-либо влияния на частоту развития злокачественных новообразований толстой кишки. Тем не менее имеются данные об увеличении соответствующего показателя в 2,6 раза в течение 10 лет с момента выполненной трансплантации. В связи с этим не представляется возможным рекомендовать какую-либо тактику и периодичность динамического наблюдения. Целесообразно ежегодное выполнение анализа кала на скрытую кровь, однако данное лабораторное исследование является рутинным не во всех медицинских учреждениях. При отсутствии факторов, существенно увеличивающих риск развития рака толстой кишки, следует выполнять колоноскопию с периодичностью 1 раз в 5 лет. Фактором риска в отношении онкогенеза служит реактивация инфекций, вызванных вирусами ЦМВ и EBV [28] (уровень доказательности 4).

8.3.6. Уротелиальные опухоли

Частота развития уротелиальных злокачественных новообразований у реципиентов, перенесших трансплантацию донорского органа, превышает общепопуляционные показатели в 3 раза [29]. Обычно диагностируются злокачественные новообразования из переходного эпителия, аденокарциномы мочевого пузыря и нефрогенные аденомы. В связи с этим пациентам с микрогематурией, нефропатией на фоне анальгетической терапии, а также с наличием в анамнезе уротелиальных злокачественных новообразований рекомендуется выполнение цитологического исследования мочи, даже несмотря на низкую диагностическую чувствительность (30%) данного метода. При макрогематурии обязательно детальное обследование всей мочеполовой системы, включая мочевой пузырь, мочеточники и почки.

8.3.7. Злокачественные новообразования почки

ПКК обычно развивается в собственных (нативных) почках реципиента, однако также может возникнуть в почечном трансплантате. Разброс показателей распространенности составляет от 0,5 до 3,9%, что в 10–100 раз превышает общепопуляционные показатели [29]. Основным фактором риска является присутствие приобретенной хронической патологии почек. К прочим факторам риска относятся наличие в анамнезе ПКК, синдром фон Хиппеля – Линдау, а также (возможно) поликистоз почек. Наиболее частые гистологические типы – ПКК и тубулопапиллярная карцинома [30].

Рекомендуется ежегодное выполнение УЗИ нативной почки и трансплантата [28, 29] (уровень доказательности 4). При выявлении солидной опухоли почки показано выполнение ретроперитонеоскопической или лапароскопической нефрэктомии (уровень доказательности 4).

8.3.8. Обзорная рентгенография грудной клетки

Ежегодное выполнение обзорной рентгенографии грудной клетки рекомендуется с целью диагностики рака легких и кардиоторакальной патологии [28] (уровень доказательности 4).

Рекомендации	СР
• Риск развития онкологического заболевания после трансплантации органов в несколько раз превышает общепопуляционные показатели; динамическое наблюдение за реципиентами в посттрансплантационном периоде направлено на онкопоиск	С
• Ежегодно после трансплантации донорского органа рекомендуется обследовать реципиентов с целью выявления рака кожи, рака нативных почек, а также лимфопролиферативных заболеваний. Скрининговое обследование других органов следует осуществлять в соответствии с общепопуляционными нормативами	С

8.4. Литература

1. Birkeland SA, Storm HH. Risk for tumor and other disease transmission by transplantation: a population-based study of unrecognized malignancies and other diseases in organ donors. *Transplantation* 2002;74(10):1409–13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12451241>
2. Yin M, Bastacky S, Chandran U, Becich MJ, Dhir R. Prevalence of incidental prostate cancer in the general population: a study of healthy organ donors. *J Urol* 2008;179(3):892–5; discussion 895. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207193>
3. Zucchini N, Fiorentino M, D'Errico Grigioni A, Rizzato L, Venettoni S, Nanni Costa A, Grigioni WF; Italian Transplant Research Network. The Italian multiorgan donor cancer screening protocol: 2002–2005 experience. *Transplantation* 2008;85(8 Suppl):57–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425038>
4. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, Cheng Y, Hanto DW. Deceased donors with a past history of malignancy: an organ procurement and transplantation network/united network for organ sharing update. *Transplantation* 2007;84(2):272–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17667822>
5. Buell JF, Trofe J, Hanaway MJ, Lo A, Rosengard B, Rilo H, Alloway R, Beebe T, First MR, Woodle ES. Transmission of donor cancer into cardiothoracic transplant recipients. *Surgery* 2001;130(4):660–6; discussion 666–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11602897>
6. Kauffman HM, McBride MA, Cherikh WS, Spain PC, Delmonico FL. Transplant tumor registry: donors with central nervous system tumors 1. *Transplantation* 2002;73(4):579–82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11889434>
7. Penn I. Primary kidney tumors before and after renal transplantation. *Transplantation* 1995;59(4):480–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7878750>
8. Trivedi MH, Agrawal S, Muscato MS, Metzler MH, Marshall JB. High grade, synchronous colon cancers after renal transplantation: were immunosuppressive drugs to blame? *Am J Gastroenterol* 1999;94(11):3359–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10566744>
9. Solá R, Rodriguez S, Guirado L López-Navidad A, Caballero F, Diaz M, Baro E, Paredes D. Renal transplant for recipients over 60 years old. *Transplantation* 2000;69(11):2460–1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10868662>
10. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R., Friend P, Hutchison B, Morales JM, Claesson K, Stallone G, Russ G, Rostaing L, Kreis H, Burke JT, Brault Y, Scarola JA, Neylan JF. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(2):581–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434506>
11. Villeneuve PJ, Schaubel DE, Fenton SS, Shepherd FA, Jiang Y, Mao Y. Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7(4):941–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17331115>
12. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004;4(6):905–13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15147424>
13. Roussel JC, Baron O, Perigaud C, Bizouarn P, Pattier S, Habash O, Mugniot A, Petit T, Michaud JL, Heymann MF, Treilhaud M, Trochu JN, Gueffet JP, Lamirault G, Duveau D, Despins P. Outcome of heart transplants 15 to 20 years ago: graft survival, post-transplant morbidity, and risk factors for mortality. *J Heart Lung Transplant* 2008;27(5):486–93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18442713>
14. Naldi L, Fortina AB, Lovati S, Barba A, Gotti E, Tessari G, Schena D, Diociaiuti A, Nanni G, La Parola IL, Masini C, Piaserico S, Peserico A, Cainelli T, Remuzzi G. Risk of nonmelanoma skin cancer in Italian organ transplant recipients. A registry-based study. *Transplantation* 2000;70(10):1479–84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11118094>
15. Bordea C, Wojnarowska F, Millard PR, Doll H, Welsh K, Morris PJ. Skin cancers in renal-transplant recipients occur more frequently than previously recognized in a temperate climate. *Transplantation* 2004;77(4):574–79. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15084938>
16. Kanitakis J, Alhaj-Ibrahim L, Euvrard S, Claudy A. Basal cell carcinomas developing in solid organ transplant recipients: clinicopathologic study of 176 cases. *Arch Dermatol* 2003;139(9):1133–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12975154>
17. Euvrard S, Kanitakis J, Decullier E, Butnaru AC, Lefrançois N, Boissonnat P, Sebbag L, Garnier JL, Pouteil-Noble C, Cahen R, Morelon E, Touraine JL, Claudy A, Chapuis F. Subsequent skin cancers in kidney and heart transplant recipients after the first squamous cell carcinoma. *Transplantation* 2006;81(8):1093–100.
18. Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, Euvrard S. Skin cancer in organ transplant recipients—where do we stand today? *Am J Transplant* 2008;8(11):2192–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18782290>

19. Ulrich C, Degen A, Patel MJ, Stockfleth E. Sunscreens in organ transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(6):1805–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18492979>
20. Munoz P, Alvarez P, de Ory F, Pozo F, Rivera M, Bouza E. Incidence and clinical characteristics of Kaposi sarcoma after solid organ transplantation in Spain: importance of seroconversion against HHV- 8. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(4):293–304.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12169884>
21. Cattani P, Capuano M, Graffeo R, Ricci R, Cerimele F, Cerimele D, Nanni G, Fadda G. Kaposi's sarcoma associated with previous human herpesvirus 8 infection in kidney transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2001;39(2):506–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11158097>
22. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004;4(2):222–30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14974943>
23. Sheil AG, Disney AP, Mathew TH, Amiss N. De novo malignancy emerges as a major cause of morbidity and late failure in renal transplantation. *Transplant Proc* 1993;25(1 Pt 2):1383–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8442150>
24. Opelz G, Naujokat C, Daniel V, Terness P, Dohler B. Disassociation between risk of graft loss and risk of non-Hodgkin lymphoma with induction agents in renal transplant recipients. *Transplantation* 2006;81(9):1227–33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16699447>
25. Lee JJ, Lam MS, Rosenberg A. Role of chemotherapy and rituximab for treatment of posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation. *Ann Pharmacother* 2007 Oct;41(10): 1648–59.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17848421>
26. Vasudev B, Hariharan S. Cancer after renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007 Nov;16(6):523–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18089965>
27. Nordin P, Hansson BG, Hansson C, Blohmé I, Larkö O, Andersson K. Human papilloma virus in skin, mouth and uterine cervix in female renal transplant recipients with or without a history of cutaneous squamous cell carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2007;87(3):219–22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17533486>
28. Kasiske BL, Vasquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, Roth D, Scandling JD, Singer GG. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(Suppl 15):1–86.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11044969>
29. Muruve NA, Shoskes DA. Genitourinary malignancies in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2005;80(6):709–16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16210955>
30. Wong G, Chapman JR. Cancers after renal transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2008 Apr;22(2):141–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18631867>

9. ЕЖЕГОДНЫЙ СКРИНИНГ

Риск развития онкологического заболевания и кардиальной патологии после трансплантации органов в несколько раз превышает соответствующие общепопуляционные показатели [1, 2]. Злокачественные новообразования обуславливают высокую частоту летальных исходов и преждевременной утраты трудоспособности в посттрансплантационном периоде [1]. Наиболее часто смертность после аллотрансплантации почки обусловлена сердечно-сосудистой патологией [2, 3] (уровень доказательности 3).

9.1. Рекомендации по ежегодному скринингу

В посттрансплантационном периоде рекомендуется придерживаться следующей стратегии ежегодного скрининга.

- Пожизненное и регулярное посттрансплантационное наблюдение за состоянием реципиента, осмотр специалистами соответствующего профиля должен осуществляться не реже 1 раза в 6–12 мес.
- Более частые врачебные осмотры (например, каждые 4–8 нед), оценка функционального состояния почек, выраженности иммуносупрессии и побочных эффектов.
- В ежегодные скрининговые мероприятия должны быть включены дерматологическое обследование, онкопоиск (оценка состояния лимфатических узлов, анализ кала на скрытую кровь, об-

зорная рентгенография грудной клетки, гинекологическое и урологическое обследование, УЗИ органов брюшной полости, нативной и трансплантированной почки).

- Особое внимание в посттрансплантационном периоде должно уделяться диагностике протеинурии, а также рецидивов основного заболевания.
- В посттрансплантационном периоде также следует уделить пристальное внимание диагностике кардиальной патологии и минимизации влияния факторов сердечно-сосудистого риска. Целесообразно исключить вероятность прогрессирования кардиальной патологии.
- Рекомендуется контролировать показатели артериального давления, гликемии, холестеринемии и минимизировать влияние соответствующих факторов риска.
- Также врачам следует уделять внимание адекватной профилактике, диагностике и лечению сопутствующей патологии (например, костной патологии, анемии) и инфекционных заболеваний.

9.2. Литература

1. Shirali AC, Bia MJ. Management of cardiovascular disease in renal transplant recipients. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3(2):491–504.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18287250>
2. Wong G, Chapman JR. Cancers after renal transplantation. Transplant Rev (Orlando) 2008;22(2): 141–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18631867>
3. Kasiske BL, Vasquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, Roth D, Scandling JD, Singer GG. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. J Am Soc Nephrol 2000;11(Suppl 15):1–86.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11044969>

10. ВЫЖИВАЕМОСТЬ ТРАНСПЛАНТАТА И ПАЦИЕНТОВ

Рекомендации	СР
• Выживаемость трансплантата после среднестатистической трансплантации почки не должна быть менее 85% в течение первого года в посттрансплантационном периоде и менее 70% в течение 5 лет в посттрансплантационном периоде [1, 2] (рис. 1)	В
• Выживаемость пациентов после среднестатистической трансплантации почки не должна составлять менее 90% в течение первого года в посттрансплантационном периоде и менее 85% в течение 5 лет в посттрансплантационном периоде [1, 2] (рис.2)	В

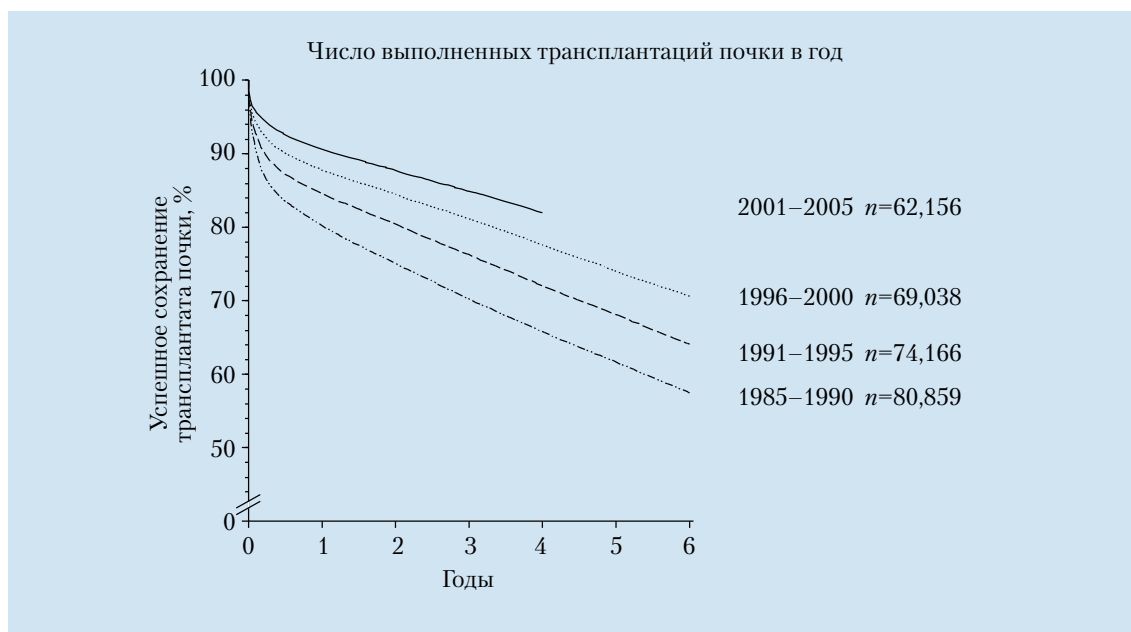


Рис. 1. Улучшение сохранения трансплантата почки в течение последних 20 лет

Использованы материалы CTS Collaborative Transplant Study с разрешения проф. Dr. G. Opelz, Гейдельберг, Германия

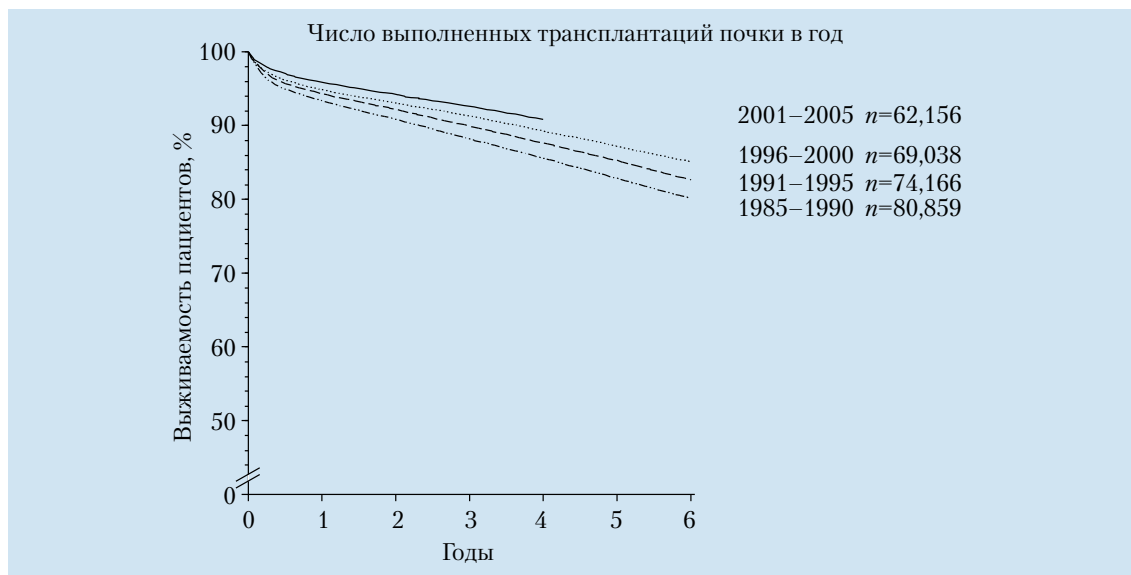


Рис. 2. Увеличение показателей выживаемости пациентов после выполненной трансплантации почки на протяжении последних 20 лет

Использованы материалы CTS Collaborative Transplant Study с разрешения проф. Dr. G. Opelz, Гейдельберг, Германия

Исход после выполнения трансплантации почки зависит от нескольких критериев, обсуждение которых представлено ниже.

10.1. Донорский материал живых и умерших доноров

10.1.1. Частота успешного сохранения трансплантата

Выживаемость трансплантата почки, как правило, выше при использовании органов живых доноров, чем при трансплантации почек умерших доноров (рис. 3). Вероятными объяснениями этому могут являться более тщательный отбор доноров, отсутствие признаков смерти головного мозга, а также меньшая продолжительность фазы холодовой ишемии.



Рис. 3. Выживаемость трансплантата после трансплантации почек живых и умерших доноров

Использованы материалы CTS Collaborative Transplant Study с разрешения проф. Dr. G. Opelz, Гейдельберг, Германия

Средний показатель частоты успешного сохранения трансплантата почки живого донора в течение первого года посттрансплантационного периода для почек живых HLA-идентичных родственных доноров составляет 97%, а для почек умерших доноров – 88% (рис. 4). Средний показатель частоты успешного сохранения трансплантата почки живого донора в течение 3 лет посттрансплантационного периода для почек живых HLA-идентичных родственных доноров составляет 95%, почек 1-гаплотип-идентичных родственных доноров – 90%, а почек умерших доноров – 83% (рис. 4).

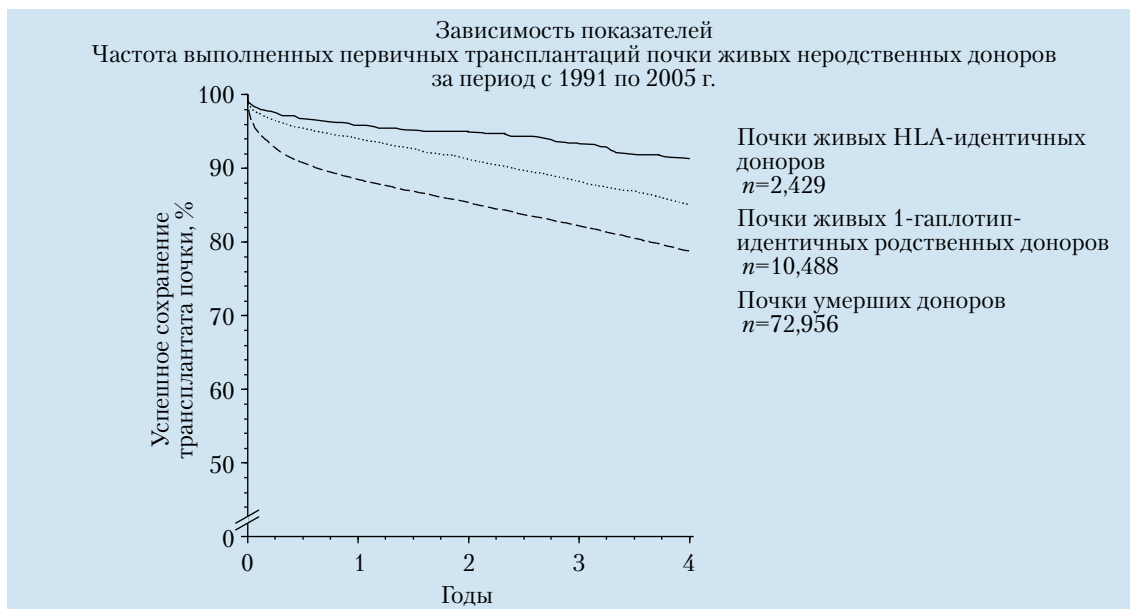


Рис. 4. Частота успешного сохранения трансплантата почки при использовании донорского материала живых и умерших доноров

Использованы материалы CTS Collaborative Transplant Study с разрешения проф. Dr. G. Opelz, Гейдельберг, Германия

После трансплантации почек живых неродственных доноров были отмечены весьма удовлетворительные результаты даже при неполной HLA-совместимости доноров с реципиентами [3]. Согласно данным CTS результаты трансплантации существенно лучше при использовании органов живых доноров с неполной HLA-совместимостью, чем при использовании органов умерших доноров с неполной HLA-совместимостью. Однако различия показателей почти не отмечаются при возрасте доноров от 15 до 45 лет (рис. 5). В связи с этим можно сделать вывод о том, что благоприятный исход при использовании органов живых неродственных доноров обусловлен прежде всего хорошим отбором доноров и отсутствием смерти головного мозга.

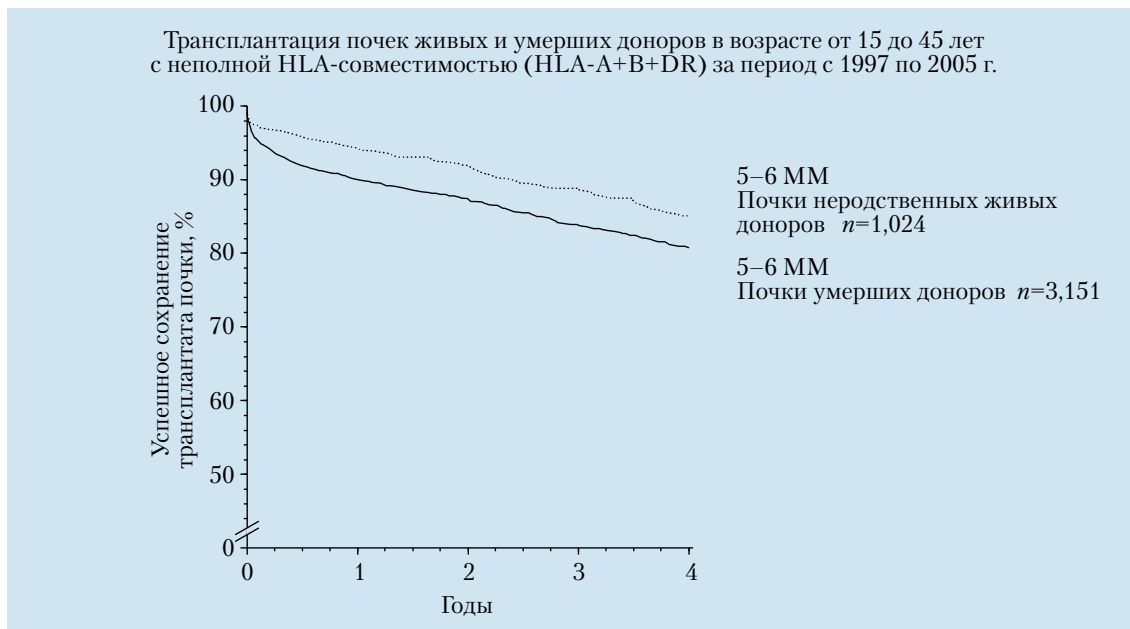


Рис. 5. Выживаемость трансплантата почки при использовании органов живых доноров с неполной HLA-совместимостью и при использовании органов умерших доноров с неполной HLA-совместимостью

Использованы материалы CTS Collaborative Transplant Study с разрешения проф. Dr. G. Opelz, Гейдельберг, Германия

Средние показатели выживаемости трансплантата при пересадке почки от мужа к жене, а также от жены к мужу за период с 1991 по 2005 г. характеризуются почти идентичными результатами. Частота успешного сохранения трансплантата почки в течение 3 лет посттрансплантационного периода составляет 87% (рис. 6). Исход менее благоприятен при беременности жены на момент трансплантации [3].



Рис. 6. Выживаемость трансплантата почки при использовании донорского материала живых неродственных доноров

Использованы материалы CTS Collaborative Transplant Study с разрешения проф. Dr. G. Opelz, Гейдельберг, Германия

10.1.2. Выживаемость пациентов

На сегодняшний день средняя 1-летняя выживаемость пациентов после трансплантации почки живого донора составляет примерно 98%, а средняя 5-летняя выживаемость – 90%. Данные показатели превосходят аналогичные показатели использования почек умерших доноров (средняя 1-летняя выживаемость – 95%, средняя 5-летняя выживаемость – 80%) [1, 2].

10.2. Возраст донора и реципиента

10.2.1. Возраст донора

Успешность исхода трансплантации почки трупного донора зависит во многом от возраста донора. По мере увеличения возраста донора (речь не идет о донорах- и реципиентах-детях) отмечается ухудшение первичной функции, отсроченной функции, а также показателей выживаемости. В частности, при использовании органов умерших доноров, показатели 3-летнего успешного сохранения трансплантата примерно на 20% выше у доноров в возрасте от 18 до 30 лет, чем доноров старше 70 лет (рис. 7) [1, 2, 4].

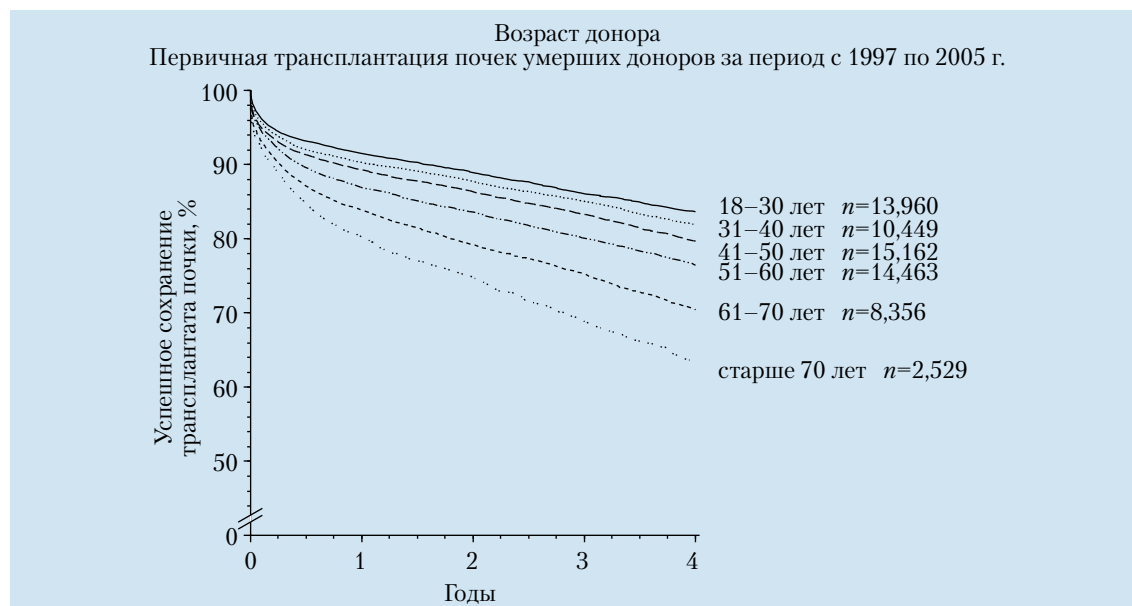


Рис. 7. Влияние возраста донора на частоту успешного сохранения трансплантата почки при использовании органов умерших доноров

Использованы материалы CTS Collaborative Transplant Study с разрешения проф. Dr. G. Opelz, Гейдельберг, Германия

Возраст донора влияет на успешность трансплантации при использовании органов как умерших, так и живых «маргинальных» доноров [4]. Отбор живых доноров осуществляется в зависимости от состояния здоровья, что, разумеется, не может быть выполнено в категории умерших доноров. Более того, вполне вероятно, что смерть головного мозга сопряжена с высвобождением цитокинов, хемокинов и др., что также отрицательно влияет на успех трансплантации органов умерших доноров.

10.2.2. Возраст реципиента

Успешность трансплантации в немалой степени зависит от возраста реципиента [5]. Показатели 5-летней посттрансплантационной выживаемости реципиентов в возрасте от 18 до 34 лет составляют 72% по сравнению с 59% у реципиентов старше 65 лет [2]. Тем не менее трансплантация почек пожилых доноров пожилым реципиентам является обоснованной и достаточно эффективной [6]. Необходимость HLA-маркирования в данной категории «пожилые донор–реципиент» на сегодняшний день не обоснована.

10.3. HLA-типирование

Несмотря на впечатляющее увеличение показателей успешности трансплантации, наблюдающееся на протяжении последних лет (рис. 1), важность HLA-совместимости продолжает оставаться несомненной. За период с 1995 по 2004 г. относительный риск отторжения трансплантата при 0–1 HLA-A+B+DR-антигенном несоответствии составлял 0,77 и 1,17 при 5–6 HLA-A+B+DR-антигенных несоответствиях. За период с 1985 по 1994 г. соответствующие показатели были почти идентичными – 0,76 и 1,16 соответственно [7, 8].

Согласно данным UNOS за период с 1997 по 2005 г. у реципиентов с 0 HLA-A+B+DR-несовместимостью после выполнения трансплантации почки умершего донора 5-летняя частота успешного сохранения трансплантата была на 11% меньше, чем у реципиентов с 6 антигенными несоответствиями (по данным CTS) (рис. 8). Согласно данным как CTS, так и UNOS успешность исхода трансплантации снижается с каждым дополнительным антигенным несоответствием [2]. HLA-типирование не утратило своей актуальности даже с появлением в клинической практике современных иммуносупрессивных препаратов, таких как такролимус, ММФ, рапамицин или препараты на основе антител к рецепторам ИЛ-2 (рис. 9). На сегодняшний день до сих пор не ясно, что влияет на успешность трансплантации в большей степени: HLA-DR-несоответствие или HLA-A+B-несоответствие.

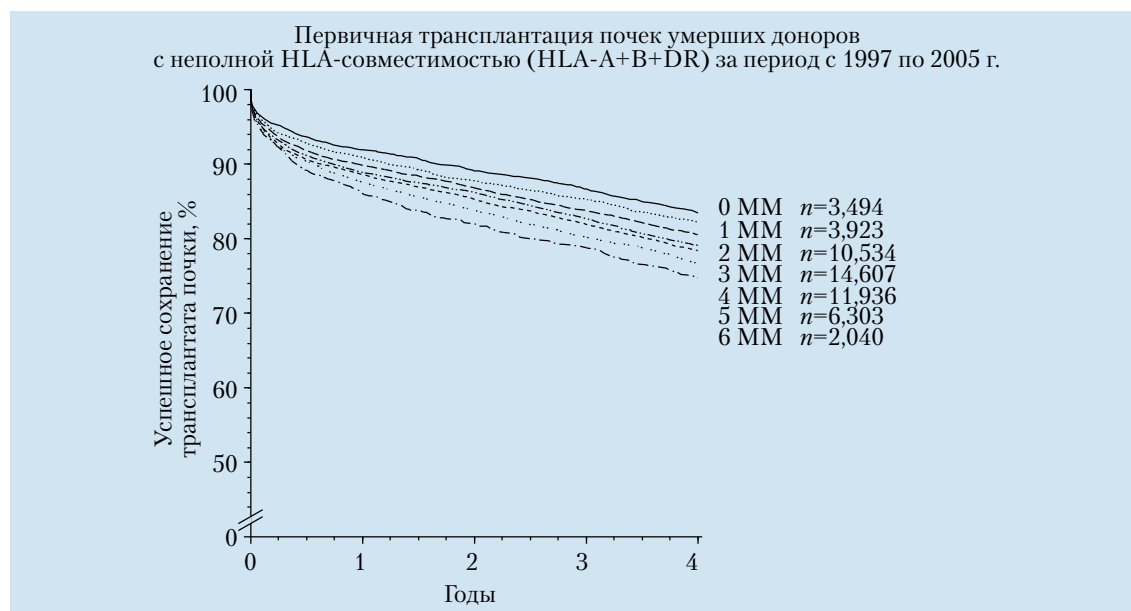


Рис. 8. Влияние HLA-совместимости на выживаемость трансплантата при использовании органов умерших доноров

Использованы материалы CTS Collaborative Transplant Study с разрешения проф. Dr. G. Opelz, Гейдельберг, Германия

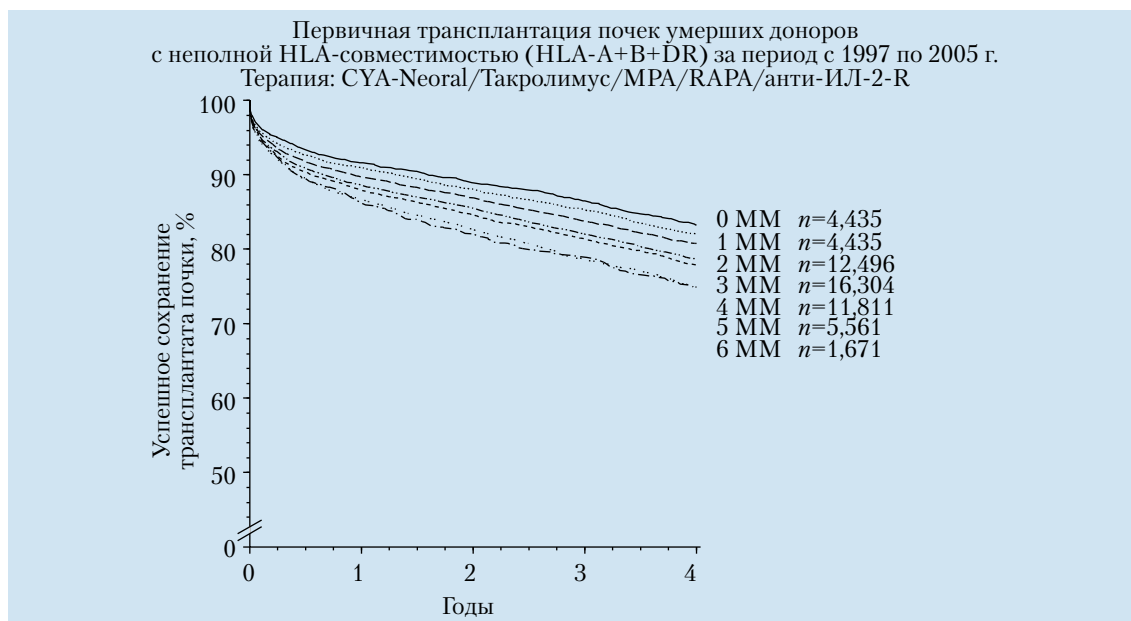


Рис. 9. Влияние HLA-совместимости на выживаемость трансплантата при использовании органов умерших доноров в условиях современной иммуносупрессивной терапии

Использованы материалы CTS Collaborative Transplant Study с разрешения проф. Dr. G. Opelz, Гейдельберг, Германия

CYA – циклоспорин А; MPA – микофенолата мофетил; RAPA – rapамицин

10.4. Иммуносупрессия

В ходе исследования CTS были наглядно продемонстрированы преимущества использования иммуносупрессивной терапии на основе циклоспорина А. При использовании данной тактики выживаемость трансплантата на 15% выше, чем аналогичные показатели без использования циклоспорина А (рис. 10). Тем не менее благодаря возможности использования различных комбинаций иммуносупрессивных препаратов в большинстве случаев удается добиваться нужного исхода (рис. 11).

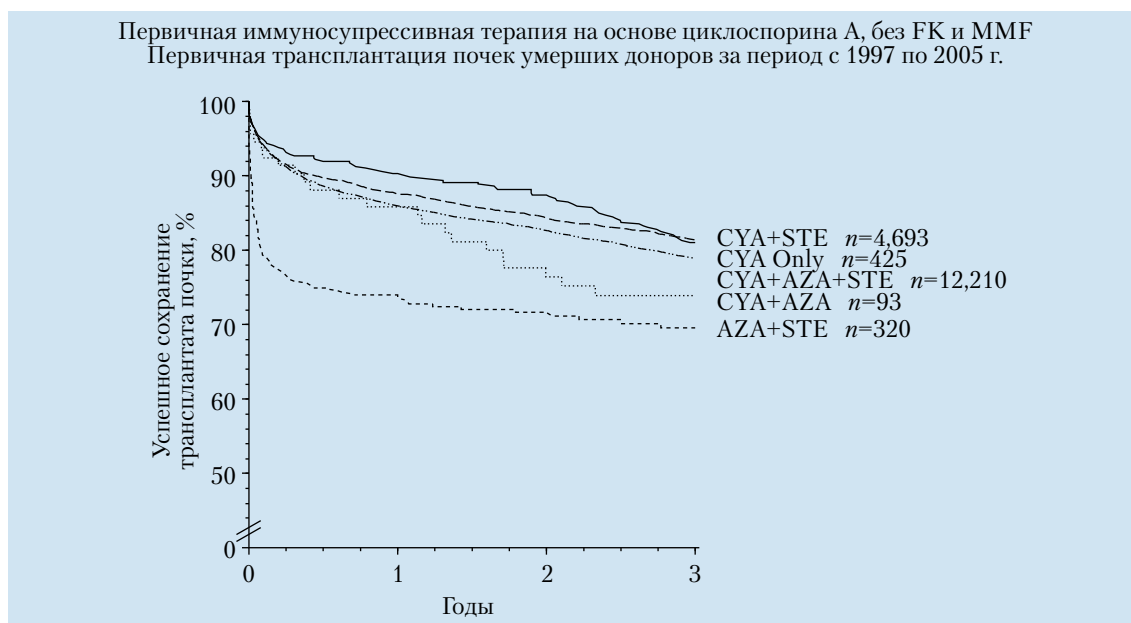


Рис. 10. Влияние иммуносупрессивной терапии на основе циклоспорина А на выживаемость трансплантата при первичной трансплантации

Использованы материалы CTS Collaborative Transplant Study с разрешения проф. Dr. G. Opelz, Гейдельберг, Германия

FK – FK506; MMF – микофенолата мофетил; CYA – циклоспорин А; AZA – азатиоприн; STE – кортикостероидные препараты

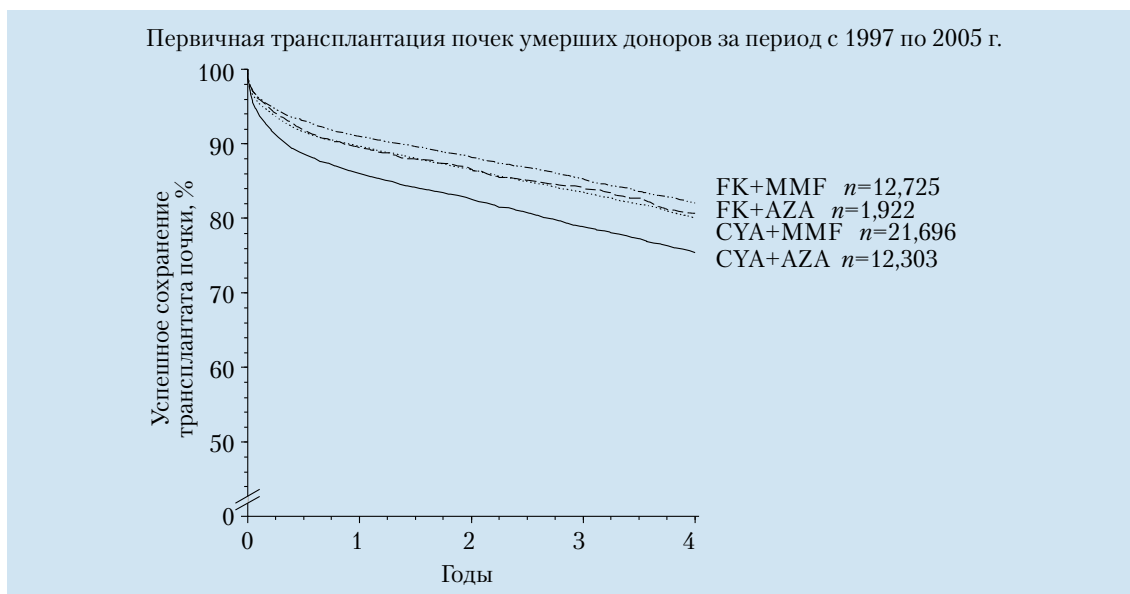


Рис. 11. Влияние различных комбинированных режимов современной иммуносупрессивной терапии на частоту успешного сохранения трансплантата при первичной трансплантации

Использованы материалы CTS Collaborative Transplant Study с разрешения проф. Dr. G. Opelz, Гейдельберг, Германия

CYA – циклоспорин А; FK – FK506; AZA – азатиоприн; MMF – микофенолата мофетил

10.5. Частота выполнения трансплантаций

Частота 4-летнего успешного сохранения трансплантата уменьшается примерно на 5% при выполнении 2-й трансплантации и еще на 5% при выполнении 3-й трансплантации. Частота 4-летнего успешного сохранения трансплантата при использовании органов посмертных доноров составляет для 1-й трансплантации – 80%, для 2-й – 75%, для 3-й – 70%, а для 4-й и последующих трансплантаций – 63% (рис. 12). При использовании органов живых доноров различия в выживаемости трансплантата менее выражены (обычно снижение показателя на 2% с каждой последующей трансплантацией) [1].

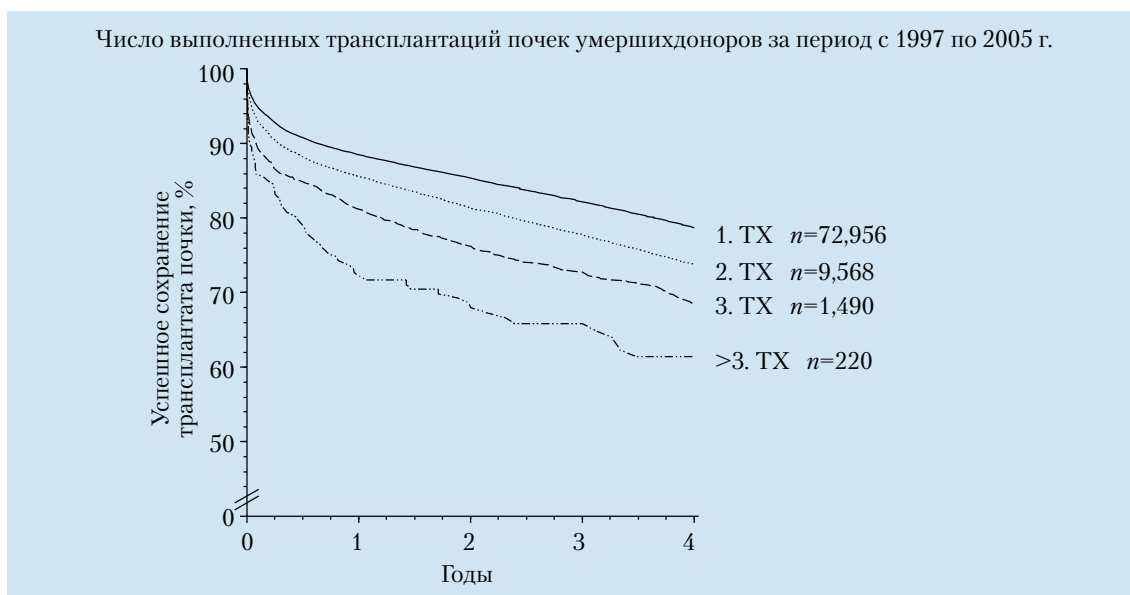


Рис. 12. Влияние числа трансплантаций на выживаемость трансплантата почки при первичной трансплантации

Использованы материалы CTS Collaborative Transplant Study с разрешения проф. Dr. G. Opelz, Гейдельберг, Германия

10.6. Продолжительность фазы холодовой ишемии

Более высокая частота успешных трансплантаций почек живых неродственных доноров наблюдается при небольшой продолжительности фазы холодовой ишемии. Однако согласно данным CTS на показатель частоты успешного сохранения трансплантата кардинальным образом влияет лишь продолжительность фазы холодовой ишемии менее 24 ч (рис. 13). Важную роль в данном отношении играет HLA-несоответствие, предопределяющее неблагоприятный исход даже при небольшой продолжительности фазы холодовой ишемии (рис. 14). По сравнению с другими консервационными растворами UW-раствор (разработан Университетом штата Висконсин) позволяет добиться более удовлетворительных результатов при продолжительности фазы холодовой ишемии более 24 ч, что подтверждается результатами исследования CTS [7].

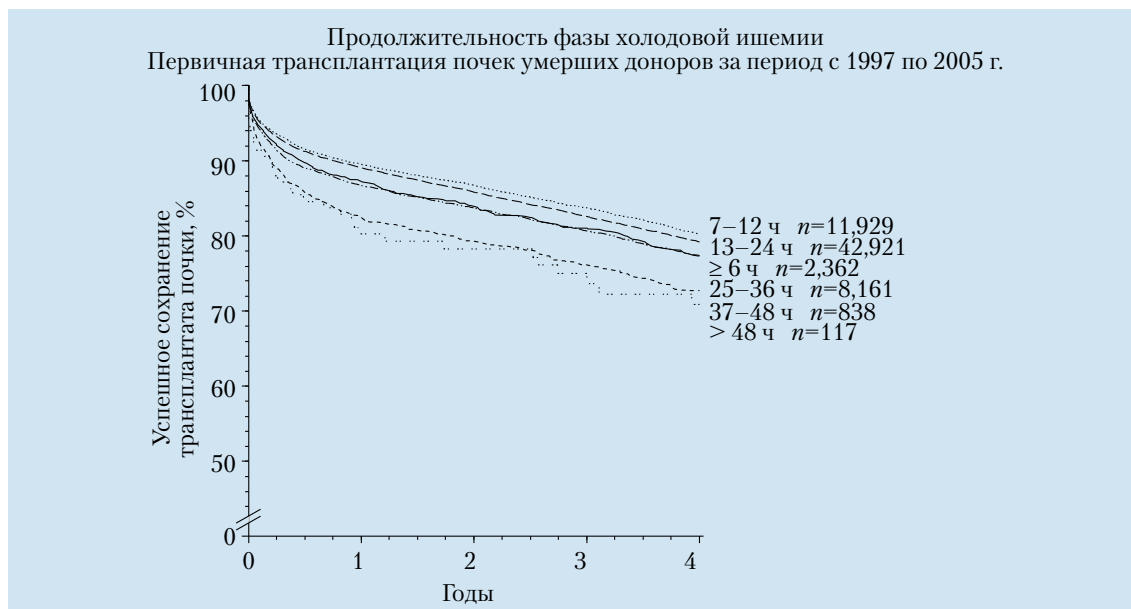


Рис. 13. Влияние продолжительности фазы холодовой ишемии на частоту успешного сохранения трансплантата при использовании органов умершего донора

Использованы материалы CTS Collaborative Transplant Study с разрешения проф. Dr. G. Opelz, Гейдельберг, Германия

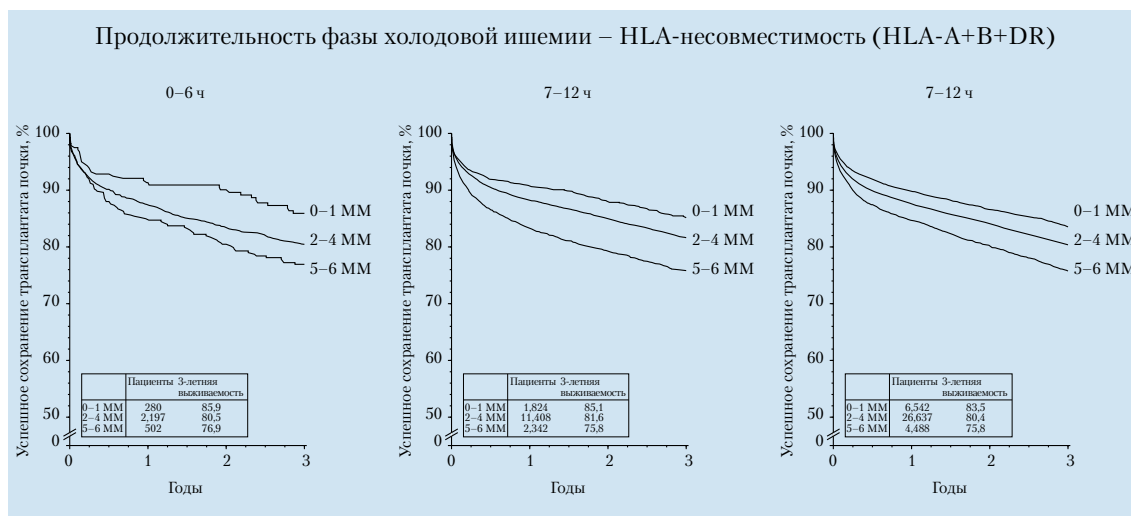


Рис. 14. Влияние HLA-совместимости и продолжительности фазы холодовой ишемии на частоту успешного сохранения трансплантата почки (по результатам выполненных трансплантаций почек умерших доноров за период с 1997 по 2005 г.)

Использованы материалы CTS Collaborative Transplant Study с разрешения проф. Dr. G. Opelz, Гейдельберг, Германия

10.7. Продолжительность времени, в течение которого пациент находился на гемодиализе

По данным CNS, наиболее высокая выживаемость трансплантата отмечается в тех случаях, когда пациенту никогда прежде не проводился гемодиализ. Вероятность успешного сохранения трансплантата уменьшается с каждым последующим дополнительным годом гемодиализа (рис. 15). Указанная закономерность подчеркивает важность ранней трансплантации донорских органов [9].

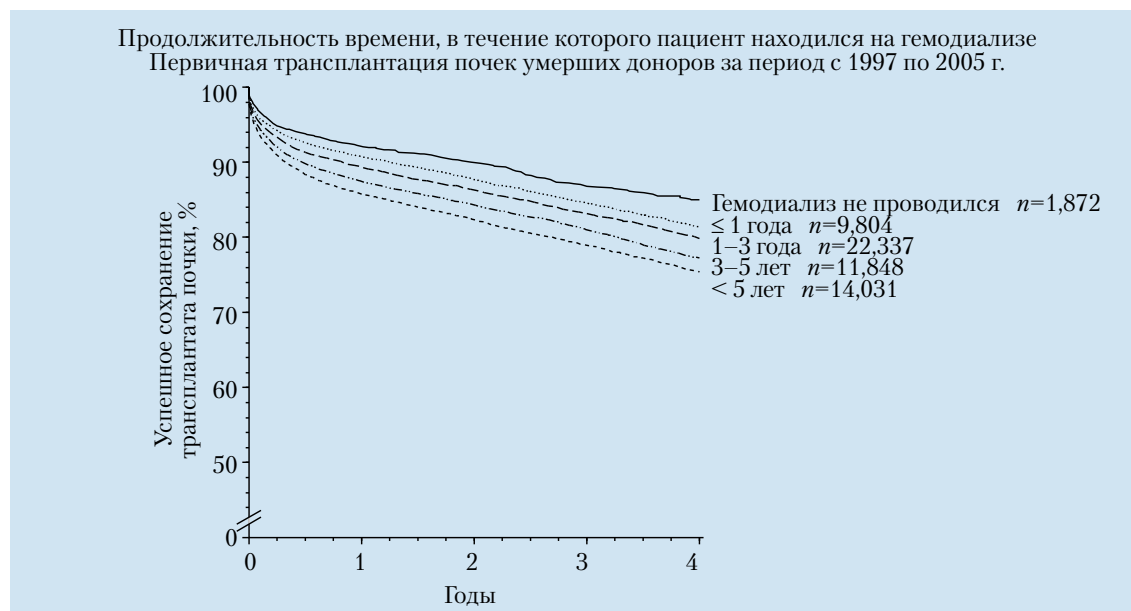


Рис. 15. Влияние продолжительности времени, в течение которого пациент находился на гемодиализе, на частоту успешного сохранения трансплантата при использовании органов умерших доноров
Использованы материалы CTS Collaborative Transplant Study с разрешения проф. Dr. G. Opelz, Гейдельберг, Германия

10.8. Литература

1. CTS Collaborative Transplant Study.
<http://ctstransplant.org> [accessed October 14, 2008.]
2. UNOS United Network for Organ Sharing.
<http://www.unos.org/> [accessed October 14, 2008.]
3. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 1995;333(6):333–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7609748>
4. CTS Collaborative Transplant Study Newsletter 1:2005.
<http://www.ctstransplant.org/public/newsletters.shtml#2005> [accessed October 14, 2008].
5. Morris J, Johnson R J, Fuggle S, Belger MA, Briggs JD. Analysis of factors that affect outcome of primary cadaveric renal transplantation in the UK. *Lancet* 1999;354(9185):1147–52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10513707>
6. Cohen B, Smits JM, Haase B, Persijn G, Vanrenterghem Y, Frei U. Expanding the donor pool to increase renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(1):34–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15522904>
7. Opelz G, Döhler B. Multicenter analysis of kidney preservation. *Transplantation* 2007;83(3):247–53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17297393>
8. Opelz G, Döhler B. Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades. *Transplantation* 2007;84(2):137–43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17667803>
9. Maier-Kriesche HU, Schold JD. The impact of pretransplant dialysis on outcomes in renal transplantation. *Semin Dial* 2005;18(6):499–504.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16398713>

11. СОКРАЩЕНИЯ

Неполный список общепринятых сокращений

АВФ – артериовенозная фистула
АнтиGBM – антитела к антигенам базальных мембран почечных клубочков
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ЕАУ – Европейская ассоциация урологов
ИЛ-2 – интерлейкин-2
ИМТ – индекс массы тела
ИМФДГ – инозин-монофосфат-дегидрогеназа (ингибиторы)
КТ – компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
ПКК – почечно-клеточная карцинома
ПСА – простатспецифический антиген
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ТБ – туберкулез
ЦМВ – цитомегаловирус
ЭДТА – этилен-диамид-тетрауксусная кислота

АВО – система классификации групп крови в зависимости от наличия агглютиногенов А, АВ, В и 0 (отсутствие агглютиногенов)
АСД – кислот-цитрат-декстроза
АСR-реакция – острая клеточная реакция отторжения трансплантата
АНR-реакция – острая гуморальная реакция отторжения трансплантата
ALG, ATG – антилимфоцитарный глобулин
AZA – азатиоприн
CAR-реакция – хроническая реакция отторжения трансплантата
CDC-тест – исследование комплемент-зависимой цитотоксичности
CsA-ME – микроэмульсия циклоспорина А
CTS – объединенное исследование глобальных проблем трансплантологии
CYA – циклоспорин А
ДТТ – дитиотреитол (исследование)
EBV – Вирус Эпштейна–Барр
ЕС – ЕвроКоллинз (ЕС-раствор)
ЕС-MPS – микофенолат натрия для энтерального применения
EDHEP – Европейская образовательная программа по вопросам донорства на госпитальном этапе
ELISA – ферментассоциированный иммуносорбентный анализ
ЕТ – Программа «Eurotransplant»
GR – степень рекомендации
HAR-реакция – гиперергическая реакция отторжения трансплантата
HBV – вирус гепатита В
HCV – вирус гепатита С
HDV – вирус гепатита D
HEV – вирус гепатита E
HLA – человеческий лейкоцитарный антиген, антиген гистосовместимости
НТК – гистидин-триптофанкетоглутарат
MMF – микофенолата мофетил
MPA – микофеноловая кислота
NHBD-донорство – трансплантация органов после прекращения сердечной деятельности донора (NHBD-донорство)
ОКТ3 анти-CD3 – моноклональные антитела
PRA – панель антительных диагностикумов
RAPA – рапамицин
STE – кортикостероидные препараты
UNOS/OPT – объединенная система распределения донорских органов
UW – Университет штата Висконсин (раствор)

Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по трансплантации почки предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация хранится в базе данных Центрального офиса Европейской ассоциации урологов (ЕАУ). Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ — некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

Клинические рекомендации ЕАУ 2010

Руководитель проекта – А.А. Белова
Координатор проекта – врач-онколог Э.Б. Санай
Редакторы - Т.В. Клюковкина, Н.В. Черножукова, А.Г. Шегай
Корректоры – Ю.А. Алексеева, Н.В. Колесникова,
А.Ф. Матвейчук, Т.С. Овчинникова
Верстка – Е.В. Степанова

Подписано в печать 20.09.2010.

Формат 60x90/8

Печ. л. 167

Бумага офсетная

Печать офсетная

Тираж 6000 экз.

Отпечатано в типографии «СПринт»

Заказ №022

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»
109443, Москва, Каширское ш., д. 24, стр. 15
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru