Общероссийская общественная организация трансплантологов
«Российское трансплантологическое общество»

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ

Национальные клинические рекомендации

2013 год

«Трансплантация почки» Национальные клинические рекомендации

Рассмотрены и рекомендованы к утверждению Профильной комиссией по трансплантологии Минздрава России на заседании 31 мая 2013 года в составе:
Готье С.В.(Москва), Хомяков С.М. .(Москва), Арзуманов С.В. (Москва), Астраков С.В. (Новосибирск), Борзенок С.А. .(Москва), Быков А.Ю. (Новосибирск), Ваганов Н.Н. (Москва), Валов А.Л. (Москва), Галеев Р.Х. (Казань), Галеев Ш.Р. (Казань), Григоров Е.В. (Барнаул), Губарев К.К. (Москва), Жеребцов Ф.К. (Санкт-Петербург), Колсанов А.В. (Самара), Курбангулов Э.Р. (Уфа), Минина М.Г. (Москва), Мойсюк Я.Г. (Москва), Перлин Д.В. (Волгоград), Пинчук А.В. (Москва), Платонов В.С. (Воронеж), Полторак Е.А. (Челябинск), Попов В.А. (Кемерово), Попцов В.Н. (Москва), Поршенников И.А. (Новосибирск), Резник О.Н. (Санкт-Петербург), Россоловский А.Н. (Саратов), Сапожников А.Д. (Волгоград), Семченко С.Б. (Омск), Солошенко А.В. (Белгород), Томилина Н.А. (Москва), Чернявский А.М. (Новосибирск)

Утверждены решением Координационного Совета общероссийской общественной организации трансплантологов «Российское трансплантологическое общество»
29 ноября 2013 года

Состав Координационного Совета

Академик РАМН, проф. Готье С.В. (Москва), проф. Мойсюк Я.Г. (Москва), член-корр. РАМН, проф. Гранов Д.А. (Санкт-Петербург), академик РАМН, проф. Багненко С.Ф. (Санкт-Петербург), к.м.н. Минина М.Г. (Москва), Быков А.Ю. (Новосибирск), д.м.н. Валов А.Л. (Москва), проф. Ватазин А.В. (Москва), проф. Галеев Р.Х. (Казань), к.м.н. Жеребцов Ф.К. (Санкт-Петербург), к.м.н. Загайнов В.Е. (Нижний Новгород), к.м.н. Климушева Н.Ф. (Екатеринбург), проф. Колсанов А.В. (Самара), проф. Корнилов Н.Г. (Иркутск), проф. Перлин Д.В. (Волжский), к.м.н. Платонов В.С. (Воронеж), член-корр., проф. Порханов В.А. (Краснодар), к.м.н. Сальмайер А.А. (Кемерово), проф. Семеновский М.Л. (Москва), к.м.н. Солошенко А.В. (Белгород), член-корр. РАМН, проф. Хубутия М.Ш. (Москва), проф. Чернявский А.М. (Новосибирск), проф. Шевченко О.П. (Москва), член-корр. РАМН, проф. Шумаков Д.В. (Москва)

Оглавление

Введение.....5

Уровни доказательности и степени рекомендаций 6

Уровни доказательности.....6
Степени рекомендаций.....6

Способы увеличения количества трансплантаций почки.....7

Расширение критериев посмертного донорства 7

Кандидаты на трансплантацию почки и реципиенты 8

Тактика в предоперационном периоде 8
Критерии отбора пациентов и определение противопоказаний для трансплантации почки 9

Трансплантация почки от умершего донора 16

Инфекции 16
Стандартные доноры.....16
Субоптимальные доноры 17
Консервация донорских почек 17
Пересадка одного или двух донорских органов реципиенту 18

Операция трансплантации и тактика лечения реципиента почки в послеоперационном периоде 19

Операция трансплантации 19
Хирургические осложнения после трансплантации почки 21
Трансплантатэктомия 27
Хирургические вмешательства не связанные с трансплантатом 27
Хирургические особенности у детей 28
Послеоперационный период.....29

Иммуносупрессивная терапия после трансплантации почки...33

Начальная иммуносупрессия после трансплантации почки.....34
Принципы дозирования и лекарственного мониторинга такролимуса 36
Замена ингибитора кальциневрина 37
Выбор дополнительного компонента иммуносупрессии 37
Ингибиторы пролиферативного сигнала (ингибиторы mTOR) 38
Правила изменения доз иммуносупрессивных препаратов после трансплантации почки39

Прекращение иммуносупрессии 39
Лечение острого отторжения почечного трансплантата.....40

Поддерживающая иммуносупрессия 42

Литература 45

Введение

Трансплантация почки имеет более чем полувековую историю. За этот период накоплен колоссальный опыт, касающийся модернизации хирургической техники, консервации органов, совершенствования и оптимизации протоколов иммуносупрессии, а также послеоперационного ведения пациентов. Уже к концу 90-х годов были достигнуты современные показатели выживаемости почечных трансплантатов и реципиентов. Успехи трансплантации почки, тем не менее, привели к тому, что «листы ожидания» на операцию ежегодно неуклонно растут во всем мире.

Помимо низких показателей, определяющих качество жизни, пациенты на заместительной диализной терапии имеют значительно меньшую прогнозируемую продолжительность жизни. Так, пациенты, получающие гемодиализ в возрасте 40-59 лет, живут в среднем на 11 лет меньше по сравнению с теми, кому выполнена трансплантация. Для больных, находящихся в возрастной группе 20-39 лет эта разница составляет уже 17 лет. Прогрессирующий дефицит донорских органов привел к тому, что с целью увеличения количества проводимых операций в последнее время повсеместно наблюдается тенденция к развитию прижизненного донорства.

В нашей стране первая трансплантация почки от живого родственного донора была выполнена академиком Петровским Б.В. 15 апреля 1965 года. В течение последних 15 лет количество пересадок трупных почек не только не увеличилось, что было отмечено в конце 80-х годов прошлого столетия, но и наметилась определенная тенденция к снижению числа подобных операций. Недостаточный уровень посмертного донорства органов в нашей стране, связанный с организационными и социально-экономическими трудностями последних лет, заставили пересмотреть отношение к этой проблеме. В России, начиная с 1999 г., отмечен рост проводимых операций за счет родственных трансплантаций почки.

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. 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.

Уровни доказательности и степени рекомендаций

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 корелляционных исследований, а также сообщениями о клинических случаях
4	Доказательность обеспечена отчетами экспертных комитетов, а также мнениями признанных экспертов в конкретной области клинического знания

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

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

Способы увеличения количества трансплантаций почки

Известно, что потребность в трансплантации почки составляет около 40 операций на 1 млн. населения. По данным за 2012 год в России данный показатель составил 5,5 трансплантаций на 1 млн. населения, что отражает ощутимую потребность в донорских органах. Основными направлениями преодоления дефицита являются:

- разумное расширение критериев посмертного донорства;
- увеличение пула живых доноров.

Расширение критериев посмертного донорства

Донор с расширенными критериями определяется как донор 60 лет и старше или донор 50-59 лет при наличии двух из дополнительных факторов риска:

- артериальная гипертензия
- смерть по причине нарушения мозгового кровообращения
- повышенный уровень креатинина.

Количество трансплантаций может быть увеличено за счет использования:

- асистолических доноров
- доноров с нестабильной гемодинамикой, требующих введения высоких доз вазопрессоров и катехоламинов
- доноров, длительно находящихся в ОРИТ
- трансплантатов с длительной (более 24 часов) холодовой ишемией

Трансплантаты от доноров с расширенными критериями составляют примерно 40% от всех почек пересаживаемых от умерших доноров. Вероятность, что трансплантат от донора с расширенными критериями прекратит функционировать в течение 2 лет после трансплантации на 70% выше, по сравнению с почками от стандартных доноров.

Несмотря на возможность расширения донорских критериев существуют абсолютные противопоказания, при наличии которых, использование органов для трансплантации невозможно:

- Хронические заболевания почек
- Острая почечная недостаточность
- Возраст менее 18 и более 70 лет *
- Онкологические заболевания
- Бактериальный сепсис
- Обнаружение HBsAg и HCV, ВИЧ
-

* - Изъятие органов для трансплантации невозможно у лиц моложе 18 лет в связи с отсутствием соответствующей инструкции по констатации смерти мозга.

Рекомендации	СР
• Рекомендуется взвешенно подходить к отбору доноров старше 60 лет	B
• 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	B

Кандидаты на трансплантацию почки и реципиенты

Трансплантация почки 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 лечении данной категории пациентов.

Трансплантация почки 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).

Тактика в предоперационном периоде

В отношении пациентов, у которых терминальная почечная недостаточность обусловлена врожденными (например, задний уретральный клапан, spina bifida, синдром недостаточности мышц живота, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, экстрофия мочевого пузыря) или приобретенными (сморщенный или нейрогенный мочевой пузырь) мальформациями нижних отделов мочевыводящей системы, наиболее оправданной является тактика коррекции мальформации до выполнения трансплантации. Следует избегать имплантации мочеточников в фиброзированную, утолщенную стенку мочевого пузыря (вследствие уретрального клапана) в связи с высоким риском возникновения хирургических осложнений и потерей трансплантата. 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.

Показания для выполнения предтрансплантационной нефрэктомии

В зависимости от показаний могут выполняться как открытый, так и лапароскопический варианты нефрэктомии.

1. Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек

• 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.

• Нефрэктомия может выполняться как перед трансплантацией, так и одномоментно; при этом наблюдаются сопоставимые исходы и частота осложнений

2. Неподдающаяся медикаментозной коррекции артериальная гипертензия

• После выполнения двусторонней нефрэктомии обычно требуется менее интенсивная гипотензивная терапия. 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.

3. Хронические инфекционные заболевания почек

4. Подозрение на почечно-клеточный рак или на уротелиальные злокачественные новообразования

5. Мочекаменная болезнь

- Нефрэктомия показана при наличии риска возможного инфицирования на фоне мочекаменной болезни

Критерии отбора пациентов и определение противопоказаний для трансплантации почки

Противопоказания

Злокачественные новообразования

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. При наличии у пациентов в анамнезе злокачественных новообразований настоятельно рекомендуется перед проведением трансплантации добиться контроля онкологического процесса.

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. 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.

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.

Перед выполнением трансплантации принципиальное значение имеет выявление таких возбудителей, как HBV, HCV, ВИЧ, туберкулез, ЦМВ, а также Treponema pallidum. Особо важное значение имеет серологическое выявление HBV и HCV, поскольку вирусные гепатиты являются основной причиной инфекционного повреждения печени после трансплантации почек, а также обусловливают увеличение

показателей заболеваемости и смертности реципиентов. 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.

Рекомендуется исследовать серологический статус реципиентов по ЦМВ-инфекции. Современные иммуносупрессивные терапевтические режимы характеризуются высокой частотой возникновения потенциально опасной для жизни ЦМВ-инфекции, которую можно предотвратить при использовании соответствующего профилактического алгоритма.

При обследовании детей и подростков 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.

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; для дальнейшего лечения пациент может быть направлен в специализированное учреждение. Затем показана повторная оценка психического статуса потенциального реципиента.

Сопутствующие заболевания

В связи с 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.

Зачастую смертность у субъектов, которым была выполнена трансплантация почки, обусловлена заболеваниями сердца. Тем не менее, выживаемость пациентов с уремией и сердечно-сосудистыми изменениями выше после трансплантации почки, чем у находящихся на диализе. Однако стоит отметить, что у пациентов с кардиальной патологией отмечается более высокий периоперационный риск. Таким образом, в отношении всех потенциальных реципиентов должна использоваться тактика, включающая в себя тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование с целью оценки сердечно-сосудистых нарушений.

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, а также в отношении пожилых

пациентов и лиц, страдающих сахарным диабетом, показано детальное обследование сердечно-сосудистой системы.

В состав диагностического алгоритма должны быть включены:

эхокардиография для исключения клапанной патологии, кардиомиопатии, а также систолической и/или диастолической левожелудочковой недостаточности;
ЭКГ в условиях физической нагрузки и/или нагрузочная таллиевая сцинтиграфия, или «стрессовая» эхокардиография при обследовании пациентов, плохо переносящих физическую нагрузку;
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).
Выполнение реваскуляризации (как хирургической, так и коронарной ангиопластики) у соответствующей категории потенциальных реципиентов рекомендуется до проведения трансплантации.

Атеросклеротическое поражение периферических артерий и церебральных артерий
Атеросклеротическое поражение периферических артерий встречается достаточно часто у пациентов с уремией. 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 конечности. Атеросклеротическое поражение церебральных артерий способно приводить к увеличению послеоперационных осложнений и летальности реципиентов на фоне нарушения мозгового кровообращения.

Рекомендуется заблаговременно диагностировать атеросклеротическое поражение артерий у потенциального реципиента. В частности, рекомендуется рутинно выполнять рентгенографию таза заблаговременно до выполнения трансплантации. 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 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.

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. Тем не менее, наличие сахарного диабета само по себе не служит противопоказанием к трансплантации почки. Более того, продолжительность и качество жизни у пациентов, которым выполняется трансплантация почки или комбинированная трансплантация «почка – поджелудочная железа», выше, чем аналогичные показатели у пациентов на диализе.

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-сосудистых заболеваний). При наличии у пациентов сахарного диабета I типа предпочтительнее комбинированная трансплантация «почка–поджелудочная железа», поскольку при этом обеспечивается удовлетворительный контроль гликемии и замедление прогрессирования осложнений сахарного диабета.

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

Ожирение

У пациентов с избыточной массой тела отмечается более высокая частота хирургических и нехирургических осложнений. Ожирение является традиционным фактором риска развития сахарного диабета, артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее, трансплантация почки позволяет увеличить продолжительность и качество жизни диализных пациентов с избыточной массой тела. На сегодняшний день противопоказания к трансплантации органов исключительно на основании отклонений индекса массы тела (ИМТ) от нормы не являются объективными.

Коагулопатии

Нарушения в системе свертывания крови увеличивает риск потери трансплантата (вследствие тромбоза сосудов трансплантата, а также тромботических осложнений после трансплантации). Профилактика тромбоза трансплантата в раннем периоде после пересадки донорского органа может обеспечиваться с помощью ранней посттрансплантационной антикоагулянтной терапии. Таким образом, заблаговременно до выполнения трансплантации рекомендуется диагностировать имеющиеся нарушения в системе свертывания крови, в особенности у пациентов с повторными 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, протеина С, резистентность активированного протеина С (фактора V Лейдена), протеина S и концентрации антифосфолипидных антител.

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

Другие заболевания, потенциально способные повлиять на успех 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. 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.

Возраст

На сегодняшний день специалисты единогласно считают, что трансплантация почки позволяет увеличить продолжительность 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. В связи с этим рекомендуется прилагать максимум усилий для уменьшения продолжительности ожидания в группах пожилых (> 65 лет) потенциальных реципиентов.

При принятии решения о трансплантации почки пожилому пациенту рекомендуется провести тщательную оценку состояния здоровья (с целью выявления фоновой сердечно-сосудистой патологии и злокачественных новообразований). 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. При наличии признаков возрастной деменции показано психиатрическое обследование потенциального реципиента.

Умственная отсталость и психические заболевания не являются противопоказаниями к трансплантации донорских органов. Трансплантация может проводиться, если пациент способен к адекватному восприятию необходимых процедур и терапии.

Риск рецидива исходного заболевания почек

Гистологические признаки рецидива исходного заболевания нередко отмечаются в трансплантатах. Несмотря на возможность рецидивирования некоторых заболеваний почек, суммарный 10-летний риск потери трансплантата от возвратного заболевания не превышает 10 %. Более высокая частота наблюдений возврата заболеваний при трансплантации от живых родственных доноров, особенно раннее их развитие, требует дальнейшего изучения и обсуждения.

Заболевания почек, характеризующиеся высокой частотой рецидивирования, приводящей к ранней потере трансплантата, являются противопоказанием к пересадке почки. К соответствующей группе нозологий относятся болезнь Вальденстрема, первичный оксалоз, а также антигломерулярные антительные реакции (сопровождающиеся образованием антител к базальным мембранам гломерул). Тем не менее, в ряде ситуаций выполнение трансплантации возможно.

В отношении пациентов с первичным оксалозом рекомендуется комбинированная трансплантация «печень–почка»

В отношении пациентов с амилоидозом или болезнью Вальденстрема не имеется специальных рекомендаций (в связи с низкой частотой встречаемости).

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

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

Пациенты, которым ранее выполнялась трансплантация

При наличии в анамнезе потери функции почечного трансплантата рекомендуется тщательное обследование пациента на предмет злокачественных новообразований, сердечно-сосудистых заболеваний и повышенного иммунологического риска (наличие антител к первому трансплантату). Рекомендуемой тактикой в отношении пациентов данной категории является отмена иммуносупрессии. При появлении патологических проявлений со стороны нефункционирующего трансплантата рекомендуется незамедлительно выполнить нефрэктомию. В качестве альтернативного варианта может рассматриваться эмболизация сосудов трансплантата. Тем не менее, профилактическая трансплантатэктомия не служит гарантией от последующих иммунных реакций. При подборе второго органа рекомендуется избегать повторных аллогенных несовместимостей.

Реципиентам других органов с развившейся терминальной почечной недостаточностью выполнение пересадки почки возможно, но сопровождается повышенным риском осложнений. 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.

Рекомендации	**СР**
• Для увеличения показателей выживания трансплантатов и пациентов после выполненной трансплантации целесообразно заблаговременное и тщательное обследование пациентов в предоперационном периоде	B
• При наличии заболеваний мочеполовой системы обязательным условием является тщательное обследование пациента перед выполнением трансплантации почки (первостепенное значение имеет оценка состояния уродинамики).	B/C
• 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.	B/C
• Активный инфекционный процесс, который может представлять собой угрозу для жизни реципиента после проведенной трансплантации, является противо- показанием к трансплантации	B
• Все кандидаты для трансплантации должны пройти скрининг с целью	B

идентификации вирусных и бактериальных инфекций. В частности, необходимо выявить инфекционные процессы, вызванные такими возбуди телями, как HBV, HCV, ВИЧ, ЦМВ и туберкулез (сбор анамнеза и обзорная рентгенография грудной клетки)	
• С целью профилактики послеоперационных осложнений показано выявление и лечение фоновых заболеваний перед выполнением трансплантации	C
• В отношении пациентов с высоким риском кардиальной патологии настоятельно рекомендуется детальное обследование с целью исключения ишемической болезни сердца	B
• При наличии показаний до проведения трансплантации рекомендуется выполнение реваскуляризации (как хирургической, так и коронарной ангиопластики)	B
• При наличии тяжелых сопутствующих заболеваний или при неадекватном поведении (некомплаентности) потенциального реципиента показано тщательное индивидуальное психологическое обследование	B
• 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	B
• Наличие сахарного диабета не является противопоказанием к трансплантации органов. Тем не менее, заблаговременно до выполнения трансплантации целесообразно детальное обследование пациентов	B
• Ожирение не является противопоказанием к трансплантации органов. Тем не менее, до выполнения трансплантации целесообразно детальное обследование пациентов и лечение, направленное на уменьшение массы тела	C
• С целью профилактики ранних послеоперационных тромботических осложнений показано тщательное изучение состояния системы свертывания крови перед выполнением трансплантации у пациентов повышенного риска	C
• Несмотря на то, что сам по себе возраст не является противопоказанием к выполнению трансплантации, целесообразно тщательно взвесить риски и ожидаемую пользу; пациенты должны быть информированы об увеличении вероятности возникновения послеоперационных осложнений в связи с возрастом	B
• Случаи рецидивирования исходного заболевания почек достаточно часты, однако потери трансплантата при этом встречаются редко.	C
• Лишь при некоторых редко встречающихся нозологических формах (характеризующихся высокой частотой рецидивирования) трансплантация противопоказана	C
• При наличии риска рецидивирования исходной патологии почек пациент должен быть об этом проинформирован.	C
• При планировании повторной трансплантации, а также при наличии в анамнезе экстраренальной трансплантации рекомендуется оценить	C

степень иммунологического риска (в том числе провести тщательный анализ титров анти-HLA-антител)	

Трансплантация почки от умершего донора

Изъятие органов у умершего донора должно производиться в соответствии с законодательством РФ.

Целесообразно заблаговременно установить у потенциального донора наличие заболеваний с высоким риском передачи, а также оценить состояние органа(-ов), трансплантация которого (-ых) запланирована.

Ключевым фактором при решении вопроса о трансплантации почки служит физиологическое состояние трансплантируемых органов. Не существует абсолютного ограничения в донорстве по возрасту. Не рекомендуется пренебрегать возможностью трансплантации физиологически полноценных органов. Тем не менее, не следует забывать о наличии у пожилых людей многих сопутствующих заболеваний, в связи с чем необходимо максимально сокращать период ишемии органов, полученных от посмертных доноров.

Инфекции

Потенциальный донор должен быть тщательно обследован на наличие инфекционных заболеваний.

Инфекции, которые необходимо исключить у потенциального донора:
• Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) -1, ВИЧ-2
• Гепатит С
• Поверхностный антиген гепатита В (HBsAg), анти-HBc; острый гепатит (оценка активности печеночных ферментов в крови)
• Цитомегаловирус (ЦМВ)
• Вирус Эпштейна–Барр (EBV), при решении вопроса о пересадке органов детям
• Активный сифилис
• Сепсис, туберкулез, инфекции неизвестной этиологии

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). 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.

Стандартные доноры

К критериям стандартного донора относят:

- Смерть мозга в результате изолированной тяжелой черепно-мозговой травмы
- Возраст менее 50 лет
- Креатинин плазмы менее 130 мкмоль/л

- Отсутствие в анамнезе артериальной гипертензии и диабета

Субоптимальные доноры

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.

Иногда возможно выполнение биопсии почек с целью выявления признаков артерио- и гломерулосклероза. Острая почечная недостаточность сама по себе не служит противопоказанием к трансплантации почки, однако все манипуляции должны выполняться только после тщательной оценки функционального состояния органа.

К критериям субоптимального донора можно отнести следующие факторы:

- Возраст донора старше 60 лет при отсутствии прочих факторов риска.
- Возраст донора от 50 до 59 лет в сочетании с двумя и более факторами: острое нарушение мозгового кровообращения, артериальная гипертензия в анамнезе, уровень креатинина плазмы более 130 мкмоль/л
- Асистолический донор

При гломерулосклерозе 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.

Консервация донорских почек

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

- Перфузия органа холодным консервирующим раствором с последующим помещением органа в лед.
- Аппаратная гипотермическая консервация (применяется при изъятии органов у доноров после прекращения сердечной деятельности или органов у субоптимальных доноров).

Рекомендуется максимально сокращать время холодовой ишемии. Повреждению в результате длительной консервации более подвержены почки, полученные от пожилых и субоптимальных доноров.

В настоящее время стандартными растворами, применяющимися с одинаковой

эффективностью при консервации органов, являются растворы UW (разработан Университетом штата Висконсин) и HTK (гистидин-триптофан-кетоглутарат).

Пересадка одного или двух донорских органов реципиенту

На сегодняшний день еще не существует однозначных показаний к трансплантации одному реципиенту двух почек. Также не разработана стандартная хирургическая методика трансплантации двух почек.

Рекомендации	CP
• Изъятие органов для трансплантации должно осуществляться согласно Закону о трансплантации органов и тканей РФ	C
• Потенциальный донор должен быть тщательно обследован на наличие инфекций	C
• При наличии у донора трансмиссивной патологии (инфекции, злокачественные новообразования) перед трансплантацией органа необходимо тщательно взвесить риски и преимущества для реципиента	C
• При трансплантации почек следует стремиться к минимизации периода тепловой и холодовой ишемии	B
• Решение об использовании почек, полученных от субоптимальных доноров, должно приниматься в индивидуальном порядке	C

Операция трансплантации и тактика лечения реципиента почки в послеоперационном периоде

Операция трансплантации

Непосредственная предоперационная подготовка

Принятие решения о проведении предоперационного диализа зависит от времени, прошедшего с момента последнего планового сеанса, от клинической оценки волемического статуса пациента и уровня электролитов плазмы, в особенности от уровня калия. Выполнение диализа до трансплантации увеличивает риск отсроченной функции трансплантата. В связи с опасностью развития гиперкалиемии в интра- и раннем послеоперационном периоде диализ целесообразно проводить пациентам с олигоурией и уровнем калия в плазме более 5,5 мэкв/л. Как правило, у пациентов, получающих адекватный диализ, предоперационное удаление жидкости не требуется. Если все-таки требуется удалить жидкость, то это необходимо сделать таким образом, чтобы после процедуры вес пациента равнялся его «сухому» весу или даже был немного больше. Это способствует восстановлению диуреза после трансплантации. Если время до начала операции ограничено, то короткий, в течение одного – двух часов диализ может быть достаточным для снижения уровня калия и оптимизации гемодинамики.

Оперативная техника

Поскольку все реципиенты трансплантата почки получают иммуносупрессивные препараты и многие из них уже имеют анемию и сниженный нутритивный статус, заживление послеоперационной раны может быть скомпрометировано. Необходимыми условиями выполнения трансплантации являются: прецизионная хирургическая техника, внимание к деталям, строжайшая асептика и тщательный гемостаз. Дренажи должны быть закрытыми системами и удаляться так быстро после операции, насколько это возможно.

Доступ

После профилактического введения антибиотика производится внебрюшинный доступ по Gibson: от симфиза латерально и вверх параллельно паховой связке. При необходимости широкой экспозиции разрез продлевают до нижнего края 12 ребра. Если трансплантация выполняется впервые, то доступ может быть осуществлен как справа, так и слева. Существуют различные подходы к выбору стороны операции. Один из них предполагает выполнение доступа только справа, независимо от того правая или левая почка донора будет пересажена. В этом случае бОльшая доступность правой подвздошной вены, по сравнению с левой облегчает выполнение операции. Другой вариант – это выполнение доступа со стороны, противоположной той, с которой получен трансплантат, то есть правая почка размещается слева и наоборот. Эта техника обычно применяется, когда для анастомоза используется внутренняя подвздошная артерия, так как сосуды находятся в удобной для этого позиции и лоханка обращена к передней брюшной стенке, что делает возможным последующие реконструкции при показаниях, в том числе и на мочеточнике. Третий подход предполагает осуществление доступа на стороне, ипсилатеральной донорской почке: при этом правая почка донора помещается в правой подвздошной области, а левая – слева. Этот способ предпочтителен, если для артериального анастомоза выбирается наружная подвздошная артерия. При этом, когда трансплантат «уложен» в нужную позицию, сосуды лежат без избыточного изгиба. При повторной трансплантации для выполнения доступа обычно выбирается сторона, противоположная стороне предыдущей операции. При дальнейших трансплантациях вопрос о выборе доступа становиться более сложным. Может потребоваться трансабдоминальный доступ. В подобных ситуациях могут быть использованы более проксимально расположенные сосуды.

У пациентов с сахарным диабетом I типа, которые в перспективе могут стать и реципиентами поджелудочной железы, донорскую почку предпочтительно размещать в левой подвздошной ямке – для облегчения трансплантации поджелудочной железы на правую сторону.

Венозный анастомоз

Почечную вену донорской почки обычно анастомозируют с наружной подвздошной веной реципиента по типу «конец в бок». Для анастомоза используют полипропиленовую нить 5-0. При наличии нескольких почечных вен для анастомоза обычно выбирают наибольшую; остальные вены могут быть безопасно перевязаны, так как внутрипочечная сеть венозного оттока имеет множество коллатералей. Если трансплантат имеет две равнозначные вены, они могут быть сшиты между собой по типу «штанов» и далее, одним устьем анастомозированы с подвздошной веной реципиента. Так же возможен вариант, когда две равнозначные почечные вены анастомозируются с наружной подвздошной веной по отдельности. В случае, если трансплантат забран от умершего донора, то короткая правая почечная вена может быть удлинена за счет участка нижней полой вены донора. С целью сокращения ишемии нижней конечности венозный анастомоз обычно накладывают в первую очередь.

Артериальный анастомоз

Почечную артерию трансплантата обычно анастомозируют с наружной подвздошной артерией по типу «конец в бок». Для анастомоза используют полипропиленовую нить 5-0 или 6-0. При трупной трансплантации трансплантаты с почечной артерией или артериями берутся на протяжении с участком аорты – так называемой *площадкой Карреля*, наличие которой делает выполнение анастомоза по типу «конец в бок» более легким и безопасным и особенно облегчает анастомозирование в случае множественных артерий. При трансплантации от живого донора формирование аортальной площадки невозможно, и к артерии реципиента пришивается собственно почечная артерия трансплантата. У маленьких детей или у пациентов подвергающихся повторной трансплантации на той же стороне может потребоваться доступ к общей подвздошной артерии, аорте или эпигастральной артерии. Во время формирования сосудистых анастомозов для минимизации тепловой ишемии почка должна быть обернута салфеткой с ледяной крошкой.

Множественные артерии

Предложено большое количество способов формирования сосудистых анастомозов при наличии множественных артерий трансплантата. В любом случае недопустима перевязка нижнеполюсной артерии – это может привести к некрозу мочеточника. Иногда могут быть обнаружены маленькие артерии, идущие к почечной капсуле. Эти сосуды можно безопасно перевязать - в результате на капсуле почки могут появиться незначительные участки ишемии. В случае трансплантации от трупного донора оптимальный вариант – это сохранить все почечные артерии на аортальной площадке и вшить ее в артерию реципиента. Если выполняется трансплантация почки от живого донора или по каким-то причинам площадка Карреля отсутствует почечные артерии трансплантата могут быть анастомозированы последовательно, раздельно с сосудами реципиента или между собой перед формированием анастомоза с сосудами реципиента. В некоторых случаях может быть выполнен анастомоз по типу «конец в конец» между небольшой нижнеполюсной артерией трансплантата и нижней надчревной артерией. Иногда при трансплантации почки с множественными артериями перед началом формирования артериальных анастомозов уместно ввести внутривенно болюсно 1000 МЕ гепарина и далее продолжить внутривенную инфузию гепарина со скоростью 100 МЕ/ч в течение всего периода госпитализации.

Анастомоз мочеточника

Мочеточник может быть анастомозирован или с мочевым пузырем реципиента, или с собственным мочеточником. Также собственный мочеточник может быть анастомозирован с

лоханкой трансплантата. Большинство хирургов по возможности предпочитает для формирования анастомоза с мочеточником мочевой пузырь реципиента. Предпочтительно, перед трансплантацией оценить функциональное состояние мочевого пузыря реципиента. Однако, как правило, после операции даже маленький, сократившийся мочевой пузырь, который «не видел» мочи на протяжении долгого времени, восстанавливает свою функцию и емкость. Если необходимо, мочеточник может быть соединен с заранее сформированным кондуитом из толстой или тонкой кишки.

Существует несколько вариантов имплантации мочеточника донорской почки в мочевой пузырь реципинета. Один из наиболее распространенных методов – экстравезикальная имплантация мочеточника по *Lich-Gregoir*. Сначала через катетер Фолея мочевой пузырь наполняют физиологическим раствором. Далее проводят диссекцию экстравезикальных тканей до мышечного слоя мочевого пузыря. После этого для формирования мышечного туннеля рассекают мышцу-детрузор на протяжении 2 – 4 сантиметров и обнажают слизистую мочевого пузыря. Следующим этапом укорачивают мочеточник до необходимой длины, сохраняя адекватное кровоснабжение дистальной части и рассекают вдоль по нижней поверхности. Далее делают надрез слизистой мочевого пузыря и либо отдельными, либо непрерывным швом соединяют слизистую мочеточника со слизистой мочевого пузыря. Для анастомоза используется нить PDS 5/0 или 6/0. После того, как анастомоз завершен над ним ушивают мышцу-детрузор и, таким образом, формируют антирефлюксный механизм. Рассасывающуюся нить используют для профилактики камнеобразования. При гладком течении катетер Фолея удаляют на 4-7 послеоперационные сутки.

Дренажи

С целью дренирования крови, мочи или лимфы в забрюшинное пространство через небольшую контрапертуру должна быть установлена дренажная трубка. Для снижения риска развития раневой инфекции более предпочтительна закрытая дренажная система типа Jackson-Pratt. Дренирование раны в раннем послеоперационном периоде позволяет снизить частоту образования лимфоцеле. Обычно дренажную трубку удаляют, когда количество отделяемого по ней по ней менее 100 мл в сутки.

Интраоперационное введение жидкостей

Адекватная перфузия трансплантированной почки крайне важна для немедленного восстановления послеоперационного диуреза, профилактики отсроченной функции трансплантата. Необходимо избежать сокращения объема циркулирующей жидкости. Более того, нужно поддерживать некоторую гиперволемию, соответствующую гемодинамическому статусу реципиента. Центральное венозное давление должно поддерживаться на уровне 10-12 мм рт. ст. Для этого следует использовать инфузию альбумина или изотонического раствора натрия хлорида. Среднее артериальное давление должно быть выше 80 мм рт. ст.

Обычно перед реперфузией трансплантата вводят метилпреднизолон в дозе 500 – 1000 мг у взрослых и 10 мг/кг массы тела у детей. Если для индукции иммуносупрессии используются препараты антител, то их введение должно быть закончено до включения почки в кровоток. Также, перед реперфузией, обычно вводят маннитол и фуросемид и продолжают дальнейшее восполнение жидкости.

Хирургические осложнения после трансплантации почки

Клинические проявления хирургических и нехирургических осложнений трансплантации почки могут быть очень схожи. Дисфункция трансплантата может быть следствием и острого отторжения и мочевого затека; лихорадка и болезненное увеличение трансплантата могут быть проявлением как раневой инфекции, так и отторжения. В случае возникновения

посттрансплантационных осложнений следует проводить тщательную дифференциальную диагностику, так как они могут иметь хирургические, иммунологические или другие причины, соответственно – разные подходы к лечению.

Принципиальный алгоритм диагностики послеоперационных нарушений функции трансплантата требует в первую очередь исключить урологические и сосудистые причины, чтобы далее проводить дифференциальную диагностику между другими состояниями, например, между отторжением и нефротоксичностью. Дифференциальная диагностика посттрансплантационных дисфункций трансплантa обсуждается в главе 9, рентгено-радиологическая диагностика – в главе 13. Допплеровское ультразвуковое исследование играет неоценимую роль в дифференциальной диагностике как хирургических, так и нехирургических осложнений после трансплантации почки.

Раневая инфекция

В настоящее время раневые инфекционные осложнения встречаются менее, чем в 1% случаев. Улучшение результатов связано с несколькими обстоятельствами: улучшилось предоперационное состояние пациентов, использование для профилактики и лечения отторжения меньших доз стероидных гормонов, профилактическое периоперационное назначение антибиотиков. Для предотвращения инфекционных осложнений очевидна необходимость соблюдения строжайшей асептики в операционной. При нагноении раны она должна быть адекватна дренирована для исключения микробной контаминации анастомозов и предупреждения формирования микотической аневризмы, также необходимо назначение парентеральных антибиотиков. Стоит иметь ввиду, что риск развития инфицирования и других раневых проблем значительно выше у пациентов с избыточным весом, или принимающих ингибиторы пролиферативного сигнала.

Лимфоцеле

Лимфоцеле образуется в результате скопления лимфы, истекающей из поврежденных во время операции лимфатических протоков по ходу подвздошных сосудов или в воротах донорской почки. По литературным данным частота возникновения лимфоцеле колеблется в широких пределах. Некоторые лимфоцеле невелики и бессимптомны, другие – больших размеров часто могут вызывать боль, обструкцию мочеточника или нарушение венозного оттока из трансплантата. Лимфоцеле может вызывать недержание мочи вследствие сдавления мочевого пузыря, отек мошонки или обструкцию нижней полой вены, которая, в свою очередь, может привести к тромбозу глубоких вен нижней конечности или к отеку ноги. Тщательное лигирование лимфатических сосудов, минимизация диссекции в области лоханки трансплантата и отказ от назначения сиролимуса в раннем послеоперационном периоде позволяют уменьшить частоту возникновения лимфоцеле. Кроме того, дренирование раны в раннем послеоперационном периоде позволяет избежать скоплений лимфы.

Лимфоцеле, как правило, диагностируется при ультразвуковом исследовании. Характерным ультразвуковым признаком лимфоцеле является округлое, эхонегативное образование, расположенное медиальнее трансплантата. Также может быть обнаружено расширение мочеточника и сопутствующий этому гидронефроз. Наличие эхопозитивных включений может указывать на нагноение лимфоцеле. Обычно клиническая и ультразвуковая картина позволяет отличить лимфоцеле от других типов околопочечных скоплений жидкости, таких, как гематомы или мочевые затеки. Пункционная аспирация жидкости в стерильных условиях позволяет верифицировать диагноз. При скоплении лимфы полученная жидкость прозрачна, имеет высокое содержание белка, концентрация креатинина в ней соответствует таковой в сыворотке пациента.

Если лимфоцеле бессимптомно и небольших размеров, то каких-либо специальных мер в этом случае не требуется. Чрескожная пункция и аспирация показана при подозрении на мочевой затек, обструкцию или инфицирование. Наиболее частым показанием к вмешательству является обструкция мочеточника. Если причиной обструкции является его сдавление, то дренирование лимфоцеле решит проблему. Однако часто бывает сужен сам мочеточник вследствие его вовлечения в воспалительную реакцию вокруг стенки лимфоцеле. Не рекомендуются повторные перкутанные аспирации, так как он не приводят к разрешению лимфоцеле, но часто способствуют присоединению инфекции.

Инфицированное или приводящее к обструкции мочеточника лимфоцеле может быть дренировано наружу при помощи открытой или закрытой систем. Закрытая система более предпочтительна, поскольку возможен контроль оттекающей жидкости и при этом меньше вероятность инфицирования. Предпочтительно внутреннее дренирование лимфоцеле в брюшную полость, из которой лимфа резорбируется брюшиной. Марсупиализация может быть выполнена как открытым способом, так и лапароскопически. Важно, чтобы доступ к полости лимфоцеле со стороны брюшины был достаточно широким для предотвращения быстрого запаивания брюшины, которое может привести к рецидивирующим ущемлениям петель тонкой кишки в ложе трансплантата. Часто используется интерпозиция пряди большого сальника, чтобы предупредить закрытие дренирующего отверстия в брюшине. Меры предосторожности должны быть предприняты, чтобы не повредить мочеточник, который может быть распластан по стенке лимфоцеле или быть частью этой стенки. В редких случаях во время операции может быть обнаружен поврежденный лимфатический коллектор, который должен быть перевязан.

Кровотечение

Риск развития послеоперационных кровотечений можно уменьшить, если оценить показатели свертывающей системы крови при предтрансплантационном обследовании пациента. Перед операцией необходимо отменить аспирин и антикоагулянтную терапию. Тщательная обработка трансплантата и гемостаз во время операции снижают риск развития кровотечения. Если в момент реперфузии отмечается большая кровопотеря на сосуды трансплантата необходимо вновь наложить зажимы и тщательно осмотреть почку. Кровотечение по линии анастомозов обычно устраняют накладывая дополнительные швы, а незначительное подтекание крови – легкой компрессией. Ранние послеоперационные кровотечения могут возникать из небольших сосудов в воротах почки, которые могли быть не обнаружены из-за их спазма. После операции, когда улучшается перфузия почки, эти сосуды могут стать источником кровотечения. Для распознавания такого кровотечения в первые послеоперационные часы необходимо постоянное наблюдение за показателями гемодинамики и гематокрита. Если кровотечение состоялось, в первую очередь, для исключения коагулопатии исследуют коагулограмму. Гемотрансфузия, эффективный диализ, инфузия эстрогена и вазопрессина в некоторых случаях позволяют избежать хирургической ревизии. Наличие в ложе трансплантата гематомы может быть подтверждено при ультразвуковом исследовании. Если в течение 48 часов перелито больше четырех доз крови, то обычно необходима ревизия раны и удаление гематомы. Кровотечение в отдаленном послеоперационном периоде может возникнуть из-за разрыва микотической аневризмы. В этом случае, как правило, требуется удаление трансплантата и восстановление целостности стенки артерии. Редко может потребоваться перевязка наружной подвздошной артерии с наложением шунта с противоположной стороны для восстановления кровоснабжения в нижней конечности.

Тромбозы

Тромбоз почечной артерии

Тромбоз почечной артерии чаще возникает у пациентов склонных к тромбофилии. Чаще это осложнение возникает если трансплантат имеет множественные артерии или имеются выраженные атеросклеротические изменения сосудов донора или реципиента. Артериальный тромбоз наиболее часто возникает в первые 2 – 3 дня после трансплантации, при этом пациент может отметить внезапное сокращение диуреза без какого-либо дискомфорта. В лабораторных анализах может быть тромбоцитопения и гиперкалиемия в связи с накоплением тромбоцитов в трансплантате; одновременно с этим отмечается резкий рост уровня сывороточного креатинина. Диагноз подтверждается допплеровским ультразвуковым исследованием при котором наблюдается отсутствие кровотока в донорской почке. К сожалению большинство трансплантатов с артериальным тромбозом подлежат удалению. Редко, в случае быстрой постановки диагноза пациент может быть взят на ревизию для выполнения артериотомии и тромбэктомии. Реципиенты, имеющие факторы риска артериального тромбоза, должны получать антикоагулянты.

Тромбоз почечной вены

Тромбоз вены трансплантата обычно происходит в раннем послеоперационном периоде и может быть результатом перегиба или скручивания почечной вены, стеноза анастомоза, гипотензии, гиперкоагуляции или острого отторжения. Если тромбоз вены происходит интраоперационно, то почка становится отечной и цианотичной, а в почечной вене может пальпироваться тромб. Отсроченный тромбоз почечной вены обычно выявляется при допплеровском ультразвуковом исследовании: в просвете вены может визуализироваться тромб и при этом ухудшается кровоток в трансплантате. В некоторых случаях тромболитическая терапия может быть эффективной, но скорее всего может потребоваться ревизия анастомоза и выполнение тромбэктомии. К сожалению, из-за длительной ишемии часто приходится удалять такие трансплантаты.

Тромбоз глубоких вен

Возможными причинами тромбоза может быть стаз крови ниже подвздошной вены из-за ее пережатия зажимами во время наложения анастомоза, повреждения интимы, агрессивная диссекция в зоне сосудов, послеоперационная неподвижность и недостаточная гидратация. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей может распространится на почечную вену или стать причиной жизнеугрожающей тромбоэмболии легочной артерии. Ультразвуковое исследование – чувствительный и специфичный метод диагностики проксимальных тромбозов глубоких вен однако не достаточно информативен при дистальных тромбозах вследствие недостаточной визуализации вен в области икроножной мышцы. Пациентам с тромбозом глубоких вен нижней конечности как минимум на 3 месяца должна назначаться антикоагулянтная терапия. Лечение гепарином заменяют на прием варфарина. Так как гепарин инактивируется почками, то реципиенты с неадекватно функционирующим трансплантатом могут получить опасную передозировку антикоагулянтами. Для профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей пациенты в течение нескольких дней после операции должны носить компрессионные чулки. Реципиентам почки с высоким риском тромбозов предпочтительно назначить 5000 МЕ нефракционированного гепарина подкожно, но при этом необходимо помнить о риске геморрагических осложнений при почечной недостаточности, поэтому не следует вводить больше 10000 МЕ нефракционированного гепарина интраоперационно. Антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином не приемлема в амбулаторных условиях в связи с тем, что степень антикоагуляции может быть непредсказуемой, а контроль в таких условиях затруднителен. Для амбулаторных пациентов с целью профилактики тромбозов прием аспирина - более предпочтительный вариант.

Стеноз почечной артерии

Стеноз артерии трансплантата встречается у 10% реципиентов почки. Ангиография является «золотым стандартом» диагностики стеноза, однако иногда более предпочтительно ультразвуковое исследование в связи с тем, что пациентам с компрометированной функцией трансплантата не рекомендуется вводить контрастные вещества. Пиковая систолическая скорость больше 250 см/с и пульсовая волна типа «tardus-parvus» - характерные ультразвуковые признаки стеноза артерии трансплантата. Если стеноз обнаружен в течение первого месяца после трансплантации, то хирургическая коррекция анастомоза является оптимальным вариантом лечения. Сообщается о 30% частоте потери трансплантата при хирургическом лечении стеноза, что отражает трудности прямого доступа к сосудистому анастомозу в почке. На сроках более 1 месяца после пересадки обычно выполняют чрескожную внутрисосудистую ангиопластику. Ниже представлены возможные причины стеноза. Термином *псевдостеноз почечной артерии* обычно обозначают ситуацию, при которой наличие атеросклеротической бляшки в подвздошном сосуде обедняет кровоток по артерии трансплантата. Мнение о том, что отторжение трансплантата способно привести артериальному стенозу, окончательно не подтверждено.

Возможные причины артериального стеноза

1. Атеросклероз артерии реципиента
2. Повреждение сосудистыми зажимами эндотелия сосудов донора или реципиента
3. Повреждение эндотелия артерии донора канюлей во время перфузии
4. Погрешности техники наложения шва артериального анастомоза: кисетный эффект сужения анастомоза, изменение потока крови линией шва, неподходящий шовный материал.
5. Изгиб из-за несоответствия длины почечной и подвздошной артерий
6. Псевдостеноз почечной артерии вследствие критического атеросклеротического поражения подвздошных артерий

Мочевой затек

Причиной мочевого затека может быть ишемия дистальной части мочеточника донорской почки, которая получает кровоснабжение только из артерии трансплантата. Для сохранения кровоснабжения мочеточника при наличии нижнеполюсной артерии недопустима ее перевязка. Кроме того нефрэктомия у донора должна быть выполнена максимально аккуратно. При выполнении трансплантации мочеточник должен быть максимально укорочен, однако не стоит допускать его натяжения. Наименее часто мочевые затеки возникают если выполнен анастомоз по методике Lich-Gregoir со стентом. Иногда из-за обструкции мочеточника дефект мочевых путей может возникать на уровне лоханки или чашечки трансплантата. Мочевой затек обычно возникает в течение первых дней после операции или, если наблюдается отсроченная функция трансплантата, то в ближайшее время после восстановления диуреза. Часто мочевой затек проявляется подтеканием мочи через швы, снижением темпа диуреза и напряжением в области трансплантата. Также затек может быть причиной абдоминальных болей или боли и отека мошонки. Диагноз становится очевидным если концентрация креатинина в отделяемом из раны намного превышает концентрацию в сыворотке. Для подтверждения может быть выполнена цистография, сцинтиграфия или антеградная нефростомография.

При малейшем подозрении на мочевой затек необходима постановка катетера Фолея. Катетер уменьшает внутрипузырное давление и обычно уменьшает или даже полностью останавливает подтекание мочи. Для диагностики и контроля отделения мочи может быть выполнена чрескожная антеградная нефростомия. В некоторых случаях эффективно наружное дренирование и стентирование мочеточника. Если затек возник из-за некроза мочеточника, то

малоинвазивные вмешательства будут неэффективны и лишь задержат хирургическое лечение. Поэтому, как правило, при мочевых затеках производят хирургическую ревизию и реконструкцию мочевыводящих путей.

Характер хирургического вмешательства зависит от уровня источника мочевого затека и жизнеспособности тканей. Если источником является несостоятельный анастомоз, то необходима резекция дистального участка мочеточника и реимплантация в мочевой пузырь. Если мочеточник нежизнеспособен в результате недостаточного кровоснабжения, то наилучшим решением будет формирование уретеропиелоанастомоза с собственным мочеточником. При тотальном некрозе мочеточника выполняют пиелоцистостомию: мочевой пузырь мобилизуют и подводят к лоханке трансплантата.

Обструкция мочеточника

Наиболее частые причины обструкции: сгустки крови, внешняя компрессия мочеточника, стриктура мочеточника, камни, гиперплазия предстательной железы и другие нарушения дренирования мочевого пузыря. Незначительная обструкция в раннем послеоперационном периоде, которая, как правило, разрешается сама, может быть вызвана отеком мочеточника при полиурии. Обструкция мочеточника обычно проявляется ухудшением функции трансплантата. Она может протекать без боли, так как отсутствует иннервация трансплантата. Очевидным признаком обструкции является прогрессирующий гидронефроз. Антеградная нефростома решает две задачи: быстро уменьшает обструкцию и может быть использована для выяснения причины обструкции.

При обструкции мочеточника эффективна нефростомия и стентирование мочеточника. Если протяженность стриктуры мочеточника менее 2 см, может быть выполнено эндоскопическое вмешательство: рассечение стриктуры, балонная дилатация и стентирование. При протяженных стриктурах (более 2 см) требуется открытая операция с иссечением стриктуры и реимплантацией мочеточника в мочевой пузырь. При недостаточной длине мочеточника, когда реимплантация невозможна, выполняют уретеропиелостомию с собственным мочеточником или цистопиелостомию. Внешнюю компрессию мочеточника устраняют дренированием лимфоцеле, гематомы или уриномы.

Желудочно-кишечные осложнения

У реципиентов трансплантата почки чаще всего развивается синдром ложной непроходимости толстой кишки (синдром Ogilvie). В послеоперационном периоде в связи с неподвижностью, дегидратацией, электролитными нарушениями, диабетом и перенесенной анестезией реципиенты почки склонны к запорам. При растяжении кишки прочность ее стенки снижается. Кортикостероиды – компонент иммуносупрессивной терапии, обостряют этот процесс, вызывают атрофию кишечных лимфатических путей, истончение стенки кишки и повышают риск перфорации. При выявлении синдрома Ogilvie (расширение толстой кишки более 10 см при отсутствии обструкции), пациенту отменяют пероральный прием пищи и лекарств и снижают дозу стероидных гормонов. Если трансплантат функционирует адекватно к терапии может быть добавлен ингибитор антихолинэстеразы. Если в течение 24 – 48 часов консервативная терапия неэффективна, то пациенту показана постановка газоотводной трубки или колоноскопия. Пациентам с картиной перитонита или клиническим ухудшением состояния для предотвращения перфорации кишки должна быть немедленно выполнена лапаротомия.

Другие осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта встречаются реже и могут быть связаны с ятрогенным повреждением кишки при трансплантации или вызваны медикаментами, например, микофенолатом мофетила. Назначение очистительных клизм

пациентам с уремией нежелательно в связи с их предрасположенностью к некрозу толстой кишки. Пациентам с не восстановившейся функцией трансплантата противопоказаны клизмы с фосфатами натрия, так как это может значительно повысить уровень фосфатов в сыворотке крови.

Трансплантатэктомия

Показания

Почка, функция который по техническим причинам или в результате отторжения недостаточна или утрачена, может потребовать удаления. Показаниями для удаления трансплантата служат симптомы и признаки, развивающиеся после отмены иммуносупрессивной терапии, но иногда они могут развиваться лишь спустя недели и месяцы. Обычно это субфебрилитет, напряжение и набухание трансплантата, недомогание, тромбоцитопения и гематурия. Трансплантаты, функция которых потеряна в течение первого года после пересадки, в большинстве случаев нуждаются в удалении. Потеря трансплантата в результате хронического отторжения после первого года, как правило, не требует нефрэктомии. Отторгнутые неудаленные трансплантаты обычно склерозируются. В них может развиваться кистозное перерождение, как это описывается при заболеваниях собственных почек.

Техника операции

Удаление трансплантата может технически оказаться более трудным, чем сама операция трансплантации вследствие рубцового процесса вокруг трансплантата, вызванного отторжением и воспалением. Обычно доступ осуществляется по старому рубцу. Внимание должно быть направлено на сохранение целостности брюшины, которая может покрывать поверхность почки. Если нефрэктомия выполняется вскоре после трансплантации, почка может быть удалена анатомически, так как не выражен спаечный процесс. Если имеет место хроническое отторжение, почка обычно сращена с окружающими тканями и подлежит субкапсулярному удалению. Сосуды в воротах почки рыхлые и ломкие, они нуждаются в перевязке и прошивании. Почти всегда оказывается возможным оставить небольшие участки сосудов донорской почки, что не требует реконструкции сосудов реципиента.

Осложнения

Немногочисленные сообщения в литературе свидетельствуют о высоком уровне осложнений удаления трансплантата почки. Потенциальные осложнения включают острое кровотечение вследствие повреждения подвздошных сосудов реципиента в ходе операции, повреждения окружающих структур, например толстой кишки, инфекции и лимфатические затеки. Оставление небольших сегментов артерии и вены трансплантата обычно не приводит к каким-либо проблемам. Если оставляется фрагмент донорского мочеточника, это может приводить к гематурии, которая почти всегда носит временный характер и не требует повторной операции.

Хирургические вмешательства не связанные с трансплантатом

Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, могут требовать значительных хирургических вмешательств, напрямую не связанных с собственно трансплантацией. Это может быть, например, аортокоронарное шунтирование, холецистэктомия, эндопротезирование тазобедренного сустава. Часто необходима помощь нефрологов или врачей отделений трансплантации в лечении таких пациентов во время операции.

Меры предосторожности, необходимые у пациентов с пересаженной почкой, подвергающихся другим хирургическим вмешательствам

1. Поддержание адекватной гидратации пациента
2. Применение антибиотиков без нефротоксического эффекта
3. Максимально быстрое начало приема ингибиторов кальциневрина и при необходимости - внутривенное введение
4. Выполнение визуализирующих исследований для предупреждения повреждения донорской почки и мочеточника
5. Интраоперационное введение стероидов
6. Дополнительные компоненты иммуносупрессивной терапии могут быть отменены на несколько дней
7. Мониторинг функции трансплантата, кислотно-щелочного состояния и калия плазмы

Степень нарушения функции трансплантата может значительно варьировать. Также может быть снижена способность трансплантата концентрировать мочу и поддерживать уровень натрия. Чтобы предупредить дальнейшее снижение функции почки, особенно важно обеспечивать поддержание гидратации в течение операции. Если пациент не может принимать ингибитор кальций-нейрина в течение 24 часов, то необходимо вводить его внутривенно из расчета одной трети от дневной дозы, получаемой ранее перорально в течение 4–8 часов. Дополнительные компоненты иммуносупрессивной терапии такие как микофенолата мофетил или эверолимус могут быть отменены на 2 – 3 дня.

Хирургические особенности у детей

Урологические расстройства и аномалии более чем в трети случаев является причиной терминальной почечной недостаточности у детей. Поэтому особенно важно исследовать функцию мочевого пузыря у детей с мочевыми инфекциями в анамнезе или у имеющих аномалии развития мочевыводящей системы. Реконструктивные операции должны выполняться с учетом возможной в будущем трансплантации почки. Родители и дети должны быть психологически подготовлены к периодическим катетеризациям, которые могут потребоваться после операции.

Хирургическая техника пересадки почки детям весом 20 – 25 кг не отличается от трансплантации взрослым. Если до пересадки выполнялись реконструктивные вмешательства на мочевом пузыре, например, его увеличение или операция Митрофанова, то сложность трансплантации многократно возрастает. Для предотвращения послеоперационных осложнений надо тщательно выбрать положение трансплантата и метод имплантации мочеточника. Детям, вес которых меньше 20 кг пересаживают почки от взрослых доноров, так как трансплантация почки от аналогичных по антропометрическим параметрам доноров детского возраста сопряжена с рядом технических трудностей. В случае совсем маленьких реципиентов вену трансплантата анастомозируют с нижней полой веной реципиента, а артерию вшивают в аорту при этом наилучшее положение донорской почки – правая половина брюшной полости. У детей весом 10 – 12 кг при трансплантации может быть использован экстраперитонеальный доступ. Правая сторона предпочтительнее, так как выделение общих подвздошных сосудов в этом случае проще. Если вес реципиента меньше 10 кг выполняют срединный трансабдоминальный доступ. Для доступа к сосудам мобилизуют слепую кишку и трансплантат размещают позади нее. Также, чтобы освободить место для трансплантата, выполняется правосторонняя нефрэктомия собственной почки. До трансплантации, пациентам с рефрактерной артериальной гипертензией выполняют билатеральную нефрэктомию. Перед формированием неоуретероцистоанастомоза мочеточник

трансплантата проводится над мочевым пузырем забрюшинно, что позволяет при возможных урологических осложнениях проводить повторные операции на мочеточнике без лапаротомии.

Тщательный интраоперационный контроль за введением жидкости важен для предотвращения тромбоза большой почки у маленького реципиента. Иногда необходимы значительные объемы кристаллоидных и коллоидных растворов, крови для поддержания адекватной гемодинамики перед реперфузией. При реперфузии большой почки для заполнения сосудистого русла трансплантата требуется довольно большая порция циркулирующей крови. Обычно применяется трансфузия крови дозами по 10 мл/кг до тех пор пока центральное венозное и среднее артериальное давление не станут адекватными для начала реперфузии трансплантата. Такая тактика весьма эффективна для профилактики острого канальцевого некроза, который может быть связан с гипотензией и неадекватной гемодинамикой в момент восстановления кровотока. Для стимуляции диуреза перед реперфузией вводится фуросемид (1 мг/кг) и маннитол (0,125 – 0,250 г/кг). Для профилактики тромбоза трансплантата интраоперационно проводится инфузия гепарина. Инфузия гепарина продолжается и после окончания операции с последующей конверсией на аспирин или варфарин в зависимости от риска тромбоза, который определяется до трансплантации.

Рекомендации (Техника трансплантации)	**СР**
• На этапах подготовки трансплантата, а также в ходе самой трансплантации следует проводить эффективный гемо- и лимфостаз	С
• Перед формированием сосудистых анастомозов следует убедиться в отсутствии возможных разрывов интимы	С
• Рекомендуется избегать перегиба почечной артерии и натяжения в области анастомозов	С
• Места сосудистых анастомозов должны соответствовать длине сосудов трансплантата	С
• Рекомендуется формировать широкий венозный анастомоз	С
• Рекомендуется использовать короткий мочеточник и сохранять околомочеточниковую жировую клетчатку в области ворот почки	С
• Следует избегать перевязки нижнеполюсной артерии в связи с риском некроза паренхимы и мочеточника	С
• При формировании мочеточникового анастомоза возможно использование двойного J-образный мочеточникового стента	С
• Протяженность антирефлюксного туннеля при формировании пузырно-мочеточникового анастомоза должна составлять 3-4 см	С

Послеоперационный период

Мониторинг

Неинвазивный:

- ЭКГ – постоянно, запись на ленту – 1 р/сут с последующим описанием в отделении функциональной диагностики
- Пульсоксиметрия - постоянно

- Частота дыхания – постоянно,
- АД – ежечасно. (Нельзя использовать руку с АВ- фистулой для измерения АД и пункций).
- Почасовое измерение диуреза. При нарушении оттока мочи, макрогематурии промывать физиологическим раствором под контролем хирурга-трансплантолога.
- Контроль отделяемого из дренажей. При подозрении на наличие мочи или большой объем отделяемого – анализ содержимого дренажа на мочевину, креатинин, электролиты.
- Контроль потребления жидкости per os.
- Подсчет баланса жидкостей каждые 6 часов

Инвазивный:

- ЦВД – через 4 часа, при полиурии/ олигурии – ежечасно.

Лабораторный:

- Общий анализ крови – 1 р/сутки,
- Гемоглобин, эритроциты, тромбоциты – по необходимости, при подозрении на кровотечение
- Биохимический анализ крови:
    - Белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, амилаза, СРБ - ежедневно
    - Гликемия – 2 р/сут, при необходимости – профиль (больные сахарным диабетом, пожилые пациенты)
    - Электролиты крови (калий, натрий, кальций, хлор) и мочевина, креатинин – ч/з 12ч, при полиурии или анурии – возможно чаще,
- КЩС – ч/з 6 часов первые сутки и до восстановления функции почки, рутинно – ч/з 12ч,
- Коагулограмма –1 р/сут,

- Содержание иммуносупрессанта в крови – ежедневно, до приема утренней дозы

Инструментальный:

- УЗИ органов брюшной полости (трансплантата почки) – не реже1 р/сут,
- Рентгенография органов грудной клетки – в первые 12ч после операции, далее по показаниям,
- Биопсия почки – при отсроченной функции трансплантата более 7 сут.

Назначения

- Голод в первые 12 часов, далее при появлении перистальтики. Питье по требованию, преимущественно питьевая вода.
- Ингаляция увлажненного кислорода.
- **Антибактериальная терапия**
  Цефалоспорин III/ IV (например, Цефепим 1,0 в/в ч/з 12ч) и другие антибиотики в зависимости от исходного бактериального пейзажа и внутрибольничной флоры
- Контроль посевов крови, мочи, раны.
- **Противогрибковая терапия**
  Флуконазол 0,2% - 200мл, в/в - 1 р/сут
- **Профилактика пневмоцистной пневмонии**
  Бисептол 480мг - 1р/сут,

- **Противовирусная профилактика**
  Ганцикловир или Валганцикловир – требуется коррекция дозы в зависимости от СКФ.
- **Анальгезия**
  наркотические и ненаркотические аналгетики по показаниям, НПВС – противопоказаны!
- **Гастропротекция**
  ингибиторы протонной помпы в сочетании с Н2-блокаторами.
- **Стимуляция диуреза**

При олигурии в качестве диагностического приема лазикс 40 - 60 мг, суточная доза до 200 мг. Избегать назначения К- сберегающих диуретиков!

- **Гипотензивные препараты**

Использовать дооперационную схему препаратов под тщательным контролем АД. Опасность гипотензии (риск острого канальцевого некроза) !

При рефрактерной гипертензии (более 180 мм рт ст)

- ингибиторы Са- каналов (адалат в/в 50мл продленно 5-15 мл/ч, нифедипин, пролонгированные формы нифедипина перорально).
- Клонидин 0,01%- 2мл до 20мл физ. р-р скорость 3-5 мл/ч
- Эбрантил (5мг/мл) 10мл до 50мл физ. р-р скорость 5-10мл/ч
- Нитропруссид (30мг/5мл) 10мл до 50мл физ. р-р скорость 1-5мл/ч
- Избегать нитроглицерина!

- **Другие препараты**

  Пентоксифиллин 2%-20мл в/в 1мл/ч
  Низкомолекулярные гепарины – фрагмин 2500ЕД п/к 1р/сут.

- **Инфузионная терапия**
  - Базовый раствор NaCl 0,9% в зависимости от темпа диуреза. Не использовать растворы, содержащие калий и лактат (Рингер и др. полиионные растворы).
  - При наличии гиперкалиемии – инфузия растворов глюкозы с инсулином, кальция.
  - При больших потерях жидкости калий вводить инфузоматом под контролем электролитов в крови.

Темп инфузии зависит от темпа диуреза

- Диурез менее 500 мл/ч – инфузия 100% от объема потерь.
- Диурез более 500 мл/ч и менее 1500 мл/ч – инфузия 2/3 от объема потерь.
- Диурез более 1500 мл/ч – инфузия ½ от объема потерь.

Обычно диурез не превышает 400 мл/ч и стабилизируется на уровне 100-200 мл/ч к 12-18 часу после операции.

Если наблюдается анурия - исключить:

- Гиповолемию.
- Гипотензию
- Механические причины (УЗИ, доплер почечных сосудов).

- **Гемотрансфузия**

Показания: снижение гемоглабина ниже 70 г/л, 80-90 г/л у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы, 100 г/л у пациентов с тяжелой кардиопатией.

Не использовать обычную эритроцитарную массу! (ЭМОЛТ, лейкодеплецированная эр

масса, облученная эр масса).

- **Иммуносупрессия по протоколу**
  (см. далее)
- **Показания к гемодиализу**
  - pH < 7,2,
  - Гиперкалиемия более 6,5 ммоль/л.
  - Мочевина более 30ммоль/л, креатинин более 500 ммоль/л.
  - Анурия/ олигурия (диурез менее 0,5 мл/кг/ч) с гипергидратацией (прибавка к сухой массе тела более 8%).
  - Признаки гипергидратации (отек легких).
  - Гидроперикард

Рекомендации (Ранний послеоперационный период)	**СР**
• Измерять объем мочи: • каждые 1–2 часа по крайней мере в течение 24 часов после трансплантации, далее ежедневно до стабилизации функции трансплантата.	С
• Измерять креатинин сыворотки по крайней мере: • ежедневно до выписки из больницы • от 2 до 3 раз за неделю в течение 2-4 недель • еженедельно со 2-ого по 3-й месяц • каждые 2 недели для периода с 4 по 6 месяц • ежемесячно для периода с 7 по 12 месяц • каждые 2-3 месяца впоследствии.	С
• Проводить измерения экскреции белка в моче по крайней мере: • еженедельно в первый месяц для определения базового уровня • каждые 3 месяца в течение первого года • ежегодно впоследствии.	С
• Выполнять УЗИ почечного трансплантата в рамки комплекса оценки дисфункции трансплантата	С
• Проводить биопсию трансплантированной почки при наличии стойкого необъяснимого увеличения креатинина в сыворотке.	С
• Проводить биопсию трансплантированной почки, если креатинин в сыворотке не вернулся к базовому уровню после лечения острого отторжения.	С
• Проводить биопсию трансплантированной почки каждые 7-10 дней при отсроченной функции	С
• Проводить биопсию трансплантированной почки, если предполагается, что функция почки не нормализуется в течение первых 1–2 месяцев после трансплантации	С
• Проводить биопсию трансплантированной почки, когда имеется вновь выявленнная протеинурия ≥3.0 г/л после трансплантации	С

Иммуносупрессивная терапия после трансплантации почки

При проведении иммуносупрессии на всех этапах основное внимание должно быть обращено на контроль реакции отторжения, профилактику и коррекцию развивающихся побочных эффектов. Как правило, более сильная иммуносупрессивная терапия может снизить риск отторжения трансплантата, но также может увеличить риск инфекции и возникновения опухолей. Принимая решение в каждом случае, необходимо корректно оценивать все положительные и отрицательные факторы, учитывая доступность разных медицинских подходов для конкретного пациента.

На сегодняшний день отсутствует «идеальный» и тем более стандартный режим иммуносупрессии после трансплантации почки. Это подтверждается использованием множества комбинаций уже известных и новых иммунодепрессантов в различных трансплантационных центрах. Однако соблюдение протокола, т.е. определенного единообразия в лечении пациентов после трансплантации почки имеет большое значение в повседневной клинической практике, поскольку позволяет полагаться на результаты крупных клинических исследований и существующих рекомендаций. Соблюдение иммуносупрессивного протокола обеспечивает адекватную и воспроизводимую эффективность терапии. В то же время, всегда существует возможность отклонения от протокола и выбора нестандартного подхода в лечении для минимизации НПР у конкретного пациента. Использование индивидуального подхода у отдельных категорий реципиентов должно основываться на общепринятых международных рекомендациях и собственном опыте трансплантационного центра.

Все пациенты различаются по риску развития отторжения или потери трансплантата, и с учетом этого обстоятельства протоколы иммуносупрессии должны быть индивидуализированными. Дети и подростки, пациенты после одномоментной трансплантации почки и поджелудочной железы или имеющие высокий уровень предсуществующих антител, как и перенесшие неудачные трансплантации в прошлом, нуждаются в более интенсивной иммуносупрессии. Реципиенты с отсроченной функцией трансплантата также имеют повышенный риск развития острого отторжения. Пожилые реципиенты могут плохо переносить усиленную иммуносупрессию и реже демонстрируют отторжение, а почка от пожилых доноров может быть менее толерантной к иммунологическому и другим повреждениям. Реципиенты трансплантатов от хорошо совместимых трупных доноров или от живых родственных доноров, особенно от доноров, совпадающих по двум гаплотипам, нуждаются в существенно менее интенсивной иммуносупрессии.

Основной целью любого протокола иммуносупрессии остается профилактика острого отторжения, то есть снижение его риска до минимального уровня. Современным стандартом признается частота острого отторжения в течение первого года не более 10–20%, а годичное выживание трансплантата — не менее 90%. Субклиническое отторжение, выявляемое при протокольных биопсиях, достигает 9% к 6 мес после трансплантации. Последний показатель строго взаимосвязан с развитием хронического отторжения, поэтому достаточный уровень иммуносупрессии в течение 1 года после трансплантации является наилучшей мерой профилактики хронического отторжения, включая гуморальное. В этот период одним из объективных показателей адекватности иммуносупрессии служит концентрация ингибиторов кальциневрина. И если низкая концентрация сопровождается увеличением частоты острого отторжения, то высокая неизбежно ведет к развитию нефротоксичности. Последняя становится частой причиной дисфункции почечного трансплантата в поздние сроки, имеющей четкие морфологические признаки. Ее проявления могут быть обнаружены при биопсии уже

через 1–3 мес после трансплантации и являются предикторами гломерулосклероза. *Таким образом, в первый год после операции необходима достаточно высокая доза ингибиторов кальциневрина для надежной профилактики острого отторжения, тогда как в последующем требуется снижение дозы или полная отмена этих препаратов, исходя из клинической ситуации.*

Соответственно тому, что иммунологический ответ выражен максимально в течение ближайшего посттрансплантационного периода и затем обычно ослабевает, весь период иммуносупрессии после пересадки любого органа и, в частности, почки может быть разделен на два этапа — начальной и поддерживающей иммуносупрессии.

Начальная иммуносупрессия охватывает первые 3 мес после трансплантации, для которых характерны неустойчивая функция трансплантата и повышенная аллореактивность с максимальной вероятностью кризов отторжения. Задачей иммуносупрессии в этот период является предупреждение и лечение раннего отторжения при минимальном риске дополнительных повреждений уже исходно пострадавшего в реультате ишемии/реперфузии донорского органа. Тактика иммуносупрессивной терапии также должна быть направлена на снижение риска других серьезных, в первую очередь, инфекционных осложнений. Начальная иммуносупрессия состоит из *индукционной и базисной* (обязательной) терапии.

Выбор протокола начальной иммуносупрессивной терапии основывается на оценке иммунологического статуса реципиента и особенностей почечного трансплантата. Особый подход с применением предтрансплантационной подготовки, включая иммуносупрессию, требуется к сенсибилизированным реципиентам крайне высокого иммунологического риска и при выполнении АВ0-несовместимой трансплантации почки (протоколы предоперационной десенсибилизации).

Поддерживающая иммуносупрессия может быть разделена на два подпериода. Первый из них, относительно короткий (до 1 года), может быть обозначен как период ранней поддерживающей терапии, когда постепенно планово снижаются дозы иммунодепрессантов. Второй — период продолжающейся на протяжении всего срока функционирования пересаженной почки поддерживающей иммуносупрессии, когда уровень иммуносупрессии относительно стабилен и достаточен для предупреждения отторжения при минимизации риска ее осложнений. В этот период в свзи с развитием дисфункции трансплантата может потребоваться изменение режима иммуносупрессии.

Начальная иммуносупрессия после трансплантации почки

Современные начальные иммуносупрессивные протоколы состоят из глюкокртикоидов, ингибитора кальциневрина, дополнительного препарата (трехкомпонентный протокол) и,возможно, индукции антителами

Компоненты иммуносупрессивного протокола начальной иммуносупрессии

Класс препарата	Варьируемые параметры
Ингибитор кальциневрина	Препараты: циклоспорин, такролимус
Глюкокортикоиды	Дозы и режимы применения
Дополнительные компоненты иммуносупрессии	Препараты: микофенолаты, ингибиторы пролиферативного сигнала,азатиоприн
Препараты антител для индукции	Лимфоцит-истощающие поликлональные (антитимоцитарные глобулины) или лимфоцитнеистощающие моноклональные антитела

	(базиликсимаб)

Среди широкого круга пациентов с различными уровнями иммунологического риска и режимами иммуносупрессии были получены данные о том, что по сравнению с базиликсимабом использование антитимоцитарного глобулина снижает частоту острого отторжения, но увеличивает риск возникновения инфекций и злокачественных новообразований. *Индукция истощающими антителами абсолютно показана пациентам с высоким иммунологическим риском или пациентам, у которых вероятна отсроченная функция трансплантата (доноры с расширенными критериями, субоптимальные доноры).*

Факторы высокого иммунологичского риска:
♦ несоместимость по HLA-DR;
♦ молодой возраст реципиента;
♦ пожилой возраст донора;
♦ PRA (панель-реактивные антитела) >20%, текущие или в анамнезе;
♦ наличие донорспецифических антител;
♦ отсроченная функция трансплантата;
♦ время холодовой ишемии >24 ч.

Примеры протоколов начальной иммуносупрессии на основе такролимуса и циклоспорина с индукцией базиликсимабом приведены в табл. 1 и 2

Таблица 1. Протокол начальной иммуносупрессии с циклоспорином и индукцией базиликсимабом

Препарат	Срок введения	Дозы и режимы введения
Базиликсимаб (индукция)	До разреза кожи или с началом операции, затем на 4-е сутки	Внутривенно, 20 мг в течение 30 мин
Метилпреднизолон	Интраоперационно перед реперфузией	Внутривенно, 10 мг/кг или 500-1000 мг для взрослых
	0-й день после операции	Внутривенно, 125–250 мг
Метилпреднизолон (преднизолон)	1–14-й день	Внутрь, 24 (30) мг
	15–21-й день	Внутрь, 20 (25) мг
	22–42-й день	Внутрь, 16 (20) мг
	43–56-й день	Внутрь, 12 (15) мг
	57–84-й день	Внутрь, 8 (10) мг
	Поддерживающая суточная доза	Внутрь, 4 (5) мг
Циклоспорин	1-й день	Внутрь, 6–10 мг/кг в 2 приема (в зависимости от начальной функции)
	Поддерживающая доза (начиная со 2-го дня)	Коррекция дозы по целевой концентрации (табл. 3)
Микофенолата мофетил (микофеноловая кислота)	1-й день	Внутрь, 1000 (720) мг 2 раза в сутки
	Поддерживающая доза	Внутрь, 1000 (720) мг 2 раза в сутки (коррекция дозы по переносимости)

Таблица 2. Протокол начальной иммуносупрессии с такролимусом и индукцией базиликсимабом

Препарат	Срок введения	Дозы и режимы введения

Базиликсимаб	До разреза кожи или с началом операции, затем на 4-е сутки	Внутривенно, 20 мг в течение 30 мин
Метилпреднизолон	Интраоперационно перед реперфузией	Внутривенно, 10 мг/кг или 500-1000 мг для взрослых
	0-й день после операции	Внутривенно, 125–250 мг
Метилпреднизолон (преднизолон)	1–14-й день	Внутрь, 16 (20) мг
	15–42-й день	Внутрь, 12 (15) мг
	43–84-й день	Внутрь, 8 (10) мг
	Поддерживающая суточная доза	Внутрь, 4 (5) мг, возможна отмена
Такролимус	1-й день	Внутрь, 0,1–0,2 мг/кг в 2 приема (в зависимости от начальной функции)
	Поддерживающая доза (начиная со 2-го дня)	Коррекция дозы по целевой концентрации в зависимости от срока после трансплантации (табл. 3)
Микофенолата мофетил (микофеноловая кислота)	1–14-й день	Внутрь, 1000 (720) мг 2 раза в сутки
	С 15-го дня	Внутрь, 500 (360) мг 2 раза в сутки

Таблица 3. Целевые концентрации иммунодепрессантов в зависимости от схемы иммуносупрессии и срока после трансплантации почки

Схема терапии	**Концентрация препарата, нг/мл**						
	Препарат	**С**	**1 мес**	**2–3 мес**	**3–6 мес**	**6–12 мес**	**>12 мес**
Циклоспорин + глюкокортикоиды + микофенолаты	Циклоспорин	C_0	200–300	180–200	170–180	150–170	120–150
		C_2	1000–1400	800–1000	800–1000	600–800	600–800
Такролимус + глюкокортикоиды + микофенолаты	Такролимус	C_0	8–15	8–12	8–10	7–8	5–8
Такролимус + микофенолаты	Такролимус	C_0	10–15	10–12	9–10	8–9	7–8
Циклоспорин + эверолимус глюкокортикоиды	Циклоспорин	C_0	150–200	100-150	80–100	50–70	25–50
		C_2	800–1000	600–800	450–650	350–450	300–400
	Эверолимус	C_0	5–10	5–10	5–8	3–8	3–8
Такролимус + эверолимус глюкокортикоиды	Такролимус	C_0	8-10	6-8	4-6	4-6	3–5
	Эверолимус	C_0	5–10	5–10	5–8	3–8	3–8

Принципы дозирования и лекарственного мониторинга такролимуса

Существуют два наиболее распространенных подхода к начальной трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии на основе такролимуса.

Первый подход (при хорошей начальной функции трансплантата):
♦ не обязательно, желательно применение индукционной терапии;
♦ целевая концентрация такролимуса 10–15 нг/мл на фоне приема суточной начальной дозы 0,1–0,2 мг/кг. С целью предсказуемости абсорбции такролимус принимается натощак (за 1 ч до еды или через 2 ч после приема пищи). При появлении нежелательных реакций или осложнений в этот период допускается снижение целевой концентрации (<10 нг/мл). При этом следует учитывать, что без надлежащей коррекции доз сопутствующих иммунодепрессантов риск отторжения трансплантата возрастает;

♦ микофенолата мофетил: стартовая суточная доза после операции 2 г в течение 2 нед, начиная с 3-й недели постепенное или одномоментное снижение дозы в 1,5–2 раза (1–1,5 г в сутки).

Второй подход (при отсроченной функции трансплантата):
♦ индукционная терапия (базиликсимаб или антитимоцитарный глобулин);
♦ целевая концентрация такролимуса 8–10 нг/мл, рекомендуемая начальная доза такролимуса составляет 0,1–0,15 мг/кг в сутки;
♦ микофенолата мофетил 2 г в сутки.

Необходимо тщательно мониторировать количество лейкоцитов в крови, поскольку сочетание такролимуса, антитимоцитарного глобулина и полной дозы микофенолатов способно вызвать тяжелую лейкопению и даже панцитопению. Может потребоваться снижение дозы микофенолатов или их временная полная отмена. Протоколы с применением базиликсимаба редко вызывают выраженную лейкопению.

Циклоспорин в суточной дозе 6–10 мг/кг (в зависимости от качества трансплантата и его начальной функции, наличия или отсутствия индукционной терапии, функции печени) назначается 2 раза в сутки внутрь, начиная с 1-го дня после трансплантации. При трансплантации почки от умершего донора стартовая доза 8–10 мг/кг считается высокой и обычно не применяется (или применяется редко) в связи с высокой вероятностью отсроченной функции. Циклоспорин может быть также назначен в виде внутривенной инфузии в течение 4 ч или в виде постоянной инфузии в течение 24 ч, внутривенная суточная доза при этом составляет 1/3 от расчетной пероральной дозы. Пациентам, получающим индукцию истощающими антителами, пероральный циклоспорин обычно назначается за несколько дней до окончания курса терапии антителами, с тем, чтобы уровни препарата достигали терапевтических к моменту последнего введения антител. Затем дозы корректируются по концентрации в крови для достижения рекомендованного уровня (см. табл. 3). Используемые дозы и целевые уровни зависят от применения дополнительных препаратов и анамнеза отторжений. Спустя 3 мес после трансплантации большинство пациентов получают циклоспорин в дозе 3–5 мг/кг в сутки.

Замена ингибитора кальциневрина

Если на фоне приема одного из ингибиторов кальциневрина развиваются отторжение или побочные эффекты, целесообразно рассмотреть возможность конверсии на другой препарат. Чаще всего поводом для ранней замены такролимуса циклоспорином становится нейротоксичность такролимуса. Основанием могут стать косметические соображения: при потере волос целесообразен переход с такролимуса на циклоспорин. Наоборот, оправдана замена циклоспорина на такролимус при гирсутизме и патологической гиперплазии десен. У некоторых пациентов *de novo* развившийся СД может регрессировать при конверсии с такролимуса на циклоспорин. Начальная доза, выбранная на момент конверсии, должна подбираться индивидуально. Безусловно оправдан переход с циклоспорина на такролимус в случаях раннего тяжелого отторжения. Нет необходимости перекрестного назначения препаратов, а также обычно не требуется «прикрытие» глюкокортикоидами. Развитие нефротоксичности ингибиторов кальциневрина не является основанием для замены одного препарата другим. После конверсии концентрацию всех препаратов следует тщательно мониторировать.

Выбор дополнительного компонента иммуносупрессии

В данном контексте термин «дополнительный компонент» используется для обозначения иммуносупрессивных препаратов, применяемых в комбинации с ингибиторами

кальциневрина и глюкокортикоидами в раннем посттрансплантационном периоде с целью усиления иммуносупрессии для снижения частоты эпизодов острого отторжения. Комбинация микофенолатов с такролимусом применяется примерно у 80% пациентов. Большинство таких протоколов предполагают использование комбинированной терапии и позднее, в качестве поддерживающей на протяжении всей жизни реципиента.

Микофенолаты в сочетании с циклоспорином или такролимусом должны быть назначены в максимальной суточной дозе — 1440 мг для микофеноловой кислоты и 2000 мг для микофенолата мофетила. В редких случаях, когда это оказывается невозможным из-за побочных эффектов или плохой переносимости, в качестве дополнительного компонента иммуносупрессии может быть рекомендован азатиоприн в начальной дозе 2 мг/кг.

Дозы микофенолатов не зависят от начальной функции трансплантата и контролируются по количеству лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови, а также с учетом появления и выраженности гастроинтестинальных побочных эффектов (диарея). При сочетании с такролимусом доза микофенолатов может быть снижена в 1,5–2 раза уже через 2 нед.

Ингибиторы пролиферативного сигнала (ингибиторы mTOR)

Могут применяться вместо микофенолатов с первого дня после операции со сниженной дозой ингибиторов кальциневрина. На основании рандомизированных клинических исследований было установлено, что поддержание C_0 эверолимуса в диапазоне 3–8 нг/мл достаточно для эффективной безопасной иммуносупрессии, эквивалентной приему микофенолата мофетила в суточной дозе 2 г в сочетании с циклоспорином и глюкокортикоидами. Вместе с тем также было установлено, что прием эверолимуса одновременно с общепринятыми дозами циклоспорина сопровождается увеличением среднего уровня креатинина по сравнению с группой пациентов, получавших микофенолата мофетил. Снижение дозы циклоспорина в среднем на 30–50% в группе эверолимуса не приводило к повышению уровня креатинина и не сопровождалось увеличением частоты острых отторжений, подтвержденных биопсией. Поскольку известно, что у эверолимуса отсутствует какой-либо нефротоксический эффект, снижение СКФ, по мнению исследователей, обусловлено потенцированием нефротоксического действия циклоспорина.

При совместном назначении ингибитора кальциневрина и mTOR ингибитора снижение дозы одного из них ожидаемо приводит к снижению концентрации в крови другого и, соответственно, требует коррекции дозы по результатам лекарственного мониторинга.

Целевые концентрации ингибиторов кальциневрина при применении схемы иммуносупрессии с эверолимусом представлены в табл. 4.

Таблица 4. Целевые концентрации циклоспорина или такролимуса при применении в схеме начальной иммуносупрессии с эверолимусом

Срок после операции	Целевой уровень концентрации, нг/мл		
	Циклоспорина		Такролимуса, C_0
	C_0	C_2	
1–7-е сутки	100–200	600–800	6–8
8–30-е сутки	75–125	500–700	6–8
2-й месяц	75–125	500–700	6–8
3–5-й месяц	50–100	400–600	4–6
6-й месяц и в последующем	25–50	300–500	3–5

Показания к применению эверолимуса в сочетании с минимизацией ингибиторов кальциневрина у de novo реципиентов почки:
♦ низкий иммунологический риск
♦ онкологические заболевания в анамнезе.

Противопоказания:
♦ высокий иммунологический риск;
♦ тяжелая гиперлипидемия (>350 мг/дл или >9 ммоль/л);
♦ тяжелая гипертриглицеридемия (>500 мг/дл или >8,5 ммоль/л);
♦ индекс массы тела >30 кг/м^2;
♦ протеинурия >800 мг в сутки.

Правила изменения доз иммуносупрессивных препаратов после трансплантации почки

Препараты	Правила коррекции доз
Циклоспорин или такролимус	♦ Целевые концентрации в крови должны быть достигнуты к 5–7 дню после операции ♦ В течение первых 4 нед после трансплантации доза корректируется по результатам лекарственного мониторинга не реже 2 раз в неделю. Изменение дозы должно проводиться не более чем на 25% для циклоспорина и 50% для такролимуса ♦ При 1,5–2 кратном превышении верхней границы рекомендованного диапозона концентрации допустим пропуск одного приема препарата с последующим снижением дозы ♦ Нельзя одновременно снижать дозу циклоспорина или такролимуса и преднизолона, это может повысить риск развития острого отторжения ♦ Необходимо оценивать уровень сывороточного креатинина и концентрацию циклоспорина и такролимуса через 2–3 дня после каждого изменения дозы препарата
Преднизолон	♦ Снижение дозы начинают через 2 нед после трансплантации при условии достижения и стабильности целевой концентрации циклоспорина или такролимуса ♦ Дозу обычно снижают на 2,5 мг за один раз (возможно снижение на 5 мг при приеме такролимуса). Когда доза снижена до 10 мг, дальнейшее снижение проводят по 2,5 мг в неделю ♦ Чем ниже поддерживающая доза, тем больший период времени должен проходить до следующего снижения ♦ Нельзя одновременно снижать дозу циклоспорина или такролимуса и преднизолона ♦ Необходимо контролировать уровень сывороточного креатинина и концентрацию циклоспорина или такролимуса через 2–3 дня после и перед каждым изменением дозы препарата ♦ При снижении дозы преднизолона можно ожидать повышение концентрации такролимуса
Микофенолаты	♦ Снижение дозы показано только в случае появления побочных гематологических или желудочно-кишечных осложнений ♦ При плохой переносимости суточная доза может быть разбита на 3–4 приема ♦ Дозу уменьшают на 30–50% ♦ При ярко выраженных побочных эффектах препарат может быть безопасно отменен на срок до месяца (только в случае, если в протокол иммуносупрессии входят глюкокортикоиды)

Прекращение иммуносупрессии

Снижение ранней и отдаленной смертности после трансплантации почки сегодня является в большой степени результатом понимания того, когда следует минимизировать или прекратить иммуносупрессию даже ценой потери трансплантата. Прекращение иммуносупрессии может быть необходимым у пациентов с жизнеугрожающей инфекцией или опухолями. Пациентов с прогрессивно ухудшающейся функцией трансплантата, несмотря на проведенное в полном объеме лечение отторжения, лучше вернуть на диализ, удалив трансплантат, и поставить в лист ожидания нового трансплантата. Если трансплантат не удаляется, нужно *постепенно редуцировать иммуносупрессию*. При этом

микофенолаты исключаются сразу, дозы ингибиторов кальциневрина уменьшаются на 25% в неделю, а глюкокортикоидов снижаются постепенно до поддерживающей дозы 2,5–5 мг/сутки.

Лечение острого отторжения почечного трансплантата

Ни один из применяемых режимов иммуносупрессии не исключает развития отторжения, вероятность которого наиболее высока в первые 3 мес после трансплантации. Острое отторжение представляет собой результат иммунного ответа реципиента на антигены донора. Данное состояние следует заподозрить при резком повышении уровня креатинина (на 20–25% от исходного уровня) в сочетании со снижением мочеотделения, уплотнением и болезненностью трансплантата, а также лихорадкой. Представленные клинические симптомы обладают низкой чувствительностью и специфичностью и были характерны для ранее использовавшихся схем иммуносупрессии. По этой причине на первом этапе должны быть исключены другие причины дисфункции почечного трансплантата (сосудистые, урологические), а для подтверждения острого отторжения обязательно выполнение пункционной биопсии. Следует отметить, что в идеале биопсия всегда должна предшествовать лечению, поскольку это позволяет избежать гипердиагностики острого отторжения.

Лечение первого эпизода отторжения

Первый эпизод острого отторжения в большинстве случаев носит характер острого клеточного отторжения и соответствует Banff I–II, чувствительного к глюкокортикоидам. Антитимоцитарные антитела позволяют купировать более 95% первых эпизодов отторжения. Несмотря на это, большинство протоколов предполагают в качестве терапии первой линии лечения острого отторжения пульс-терапию глюкокортикоидами. Это связано с большим удобством такой терапии, меньшими рисками развития побочных эффектов и меньшей стоимостью.

Высокодозная пульс-терапия глюкокортикоидами внутривенно позволяет купировать 75–80% эпизодов отторжения. Существуют несколько схем пульс-терапии, но нет убедительных доказательств того, что высокодозные внутривенные режимы (500–1000 мг,однократно метилпреднизолона в течение 3 дней) более эффективны, чем высокодозные пероральные (120–250 мг преднизолона в течение 3–5 дней). Однако с точки зрения безопасности и переносимости терапии предпочтительно использовать метилпреднизолон в виде внутривенной инфузии в течение 30–60 мин. Поддерживающая доза глюкокортикоидов может быть сохранена на прежнем уровне после завершения пульс-терапии, хотя некоторые протоколы предусматривают ее повышение с последующим быстрым снижением. Не показано постоянное повышение поддерживающей дозы глюкокортикоидов. Во время и после пульс-терапии оправданно возобновление профилактики ко-тримоксазолом.

Эффективность пульс-терапии оценивается на 2–3-и сутки лечения по динамике восстановления уровня креатинина. Считается, что на 5-е сутки после начала лечения уровень креатинина должен вернуться к исходному уровню или даже ниже от начала эпизода острого отторжения. Одновременно с проводимой терапией необходимо убедиться, что концентрация ингибиторов кальциневрина находится в пределах терапевтического диапазона. Если данное условие не соблюдено, необходима коррекция дозы препарата. Доза микофенолатов не должна быть ниже рекомендуемой. При развитии эпизода острого отторжения на фоне адекватной концентрации циклоспорина можно рассмотреть конверсию на такролимус. При отсутствии эффекта от лечения рекомендуется обязательное выполнение повторной пункционной биопсии на 4–5 сутки

от начала лечения.

Лечение повторного и стероидрезистентного отторжения

Метод выбора при терапии стероидрезистентного тяжелого клеточного отторжения (Banff IIB–III) — назначение антител. Повторный эпизод острого отторжения представляет собой, как правило, тяжелое стероидрезистентное острое клеточное отторжение (Banff IIB), требующее назначения препаратов поликлональных антител. Приблизительно в 50% случаев обнаруживаются признаки острого гуморального отторжения. Развитие повторного отторжения сопровождается ухудшением отдаленного прогноза для выживаемости трансплантата.

Повторная пульс-терапия глюкокортикоидами может быть эффективной в лечении острых отторжений, однако назначать более двух курсов пульс-терапии перед применением антител не следует. Многие протоколы предполагают лечение антителами при всех повторных отторжениях, кроме тех, которые протекают благоприятно или развиваются как минимум через несколько недель после первого эпизода.

Рекомендуется начинать лечение антителами сразу, если не получено немедленного ответа на пульс-терапию, другие протоколы предлагают ожидать в течение несколько дней. Если почечная функция быстро ухудшается, несмотря на пульс-терапию, следует немедленно начинать лечение антитимоцитарным иммуноглобулином.

Дозы, в которых антитимоцитарный глобулин применяется в лечении отторжения, могут быть выше по сравнению с индукционными, а длительность лечения должна составлять не менее 5–7 дней. В течение курса необходим контроль гематологических показателей и профилактическое применение ганцикловира в течение 2–3 нед. Перевод с циклоспорина на такролимус или добавление микофенолатов у пациентов, которые раньше не получали их, также могут быть показаны после повторных эпизодов отторжения.

Лечение гуморального (антитело-опосредованного отторжения)

Термин «рефрактерное отторжение» применяется для определения отторжения, продолжающегося, несмотря на лечение глюкокортикоидами и антителами. Чаще всего оно имеет гуморальную природу. Лечение таких пациентов крайне сложно. Повторные курсы лечения истощающими антителами позволяют сохранить функцию трансплантата у 40–50%. Когда принимается решение о начале второго курса терапии антителами, следует взвешенно оценить тяжесть и потенциальную обратимость отторжения по данным биопсии, риски развития инфекционных осложнений и малигнизации, которые существенно повышаются в результате массивной противокризовой терапии, особенно если два курса назначаются с небольшим интервалом.

Маркером активации системы комплемента является образование C4d фрагмента комплемента, не имеющего собственной функциональной активности, но ковалентно связывающегося с тканями почки. Показано, что свечение C4d в стенке перитубулярных капилляров тесно коррелирует с появлением анти-донорских антител в сыворотке пациента. Таким образом, острое гуморальное отторжение может быть диагностировано и считается достоверным при наличии четырех критериев:

♦ ухудшение почечной функции;
♦ фиксация C4d в стенке перитубулярных капилляров;
♦ гистологические признаки повреждения почечной ткани;
♦ идентификация донор-специфических анти-HLA антител.

При наличии лишь двух из перечисленных критериев диагноз считается вероятным, но не достоверным

Поддерживающая иммуносупрессия

Поддерживающая иммуносупрессия должна обеспечивать максимальную продолжительность жизни реципиента с функционирующим трансплантатом, что определяется адекватностью подавления аллоиммунного ответа, с одной стороны, и минимизацией риска побочных эффектов иммунодепрессантов, с другой стороны. После успешной трансплантации почки поддерживающая иммуносупрессивная терапия в подавляющем большинстве случаев включает три компонента, причем ее базисным препаратом, как правило, является ингибитор кальциневрина (циклоспорин или такролимус), в сочетании с микофенолатами, реже азатиоприном, и глюкокортикоидами в минимальной дозе. В последние годы для поддерживающей иммуносупрессии применяются также ингибиторы пролиферативного сигнала (ингибиторы mTOR).

В поздний период (более 6 мес) после пересадки почки концентрацию такролимуса обычно поддерживают на уровне 6–9 нг/мл. В сроки более 12 мес после трансплантации у пациентов с низким функциональным резервом трансплантата, малой массой функционирующих нефронов или особой чувствительностью к нефротоксическому действию такролимуса концентрацию можно снизить до 3–5 нг/мл. При этом также важно помнить о риске отторжения и при необходимости увеличить дозу сопутствующих препаратов.

Отмена и исключение глюкокортикоидов

На протяжении последних лет появились протоколы иммуносупрессии, предполагающие раннюю (в первые недели, чаще к 7-му дню) или позднюю (через 3–6 мес) отмену глюкокортикоидов, либо даже полный отказ от их применения. Отмену глюкокортикоидов, прекращение их приема в течение дней, недель или месяцев после трансплантации, необходимо отличать от исключения, когда глюкокортикоиды не назначаются вовсе. Следует подчеркнуть, что такие протоколы, как и в целом минимизация дозы глюкокортикоидов или даже их полная отмена, рекомендуются только при следующих условиях: проведение полноценной индукции антитимоцитарным глобулином, низкий иммунологический риск, хорошая функция трансплантата, использование в качестве базисного иммунодепрессанта такролимуса и отсутствие ранних эпизодов отторжения в течение первых 3 мес после трансплантации.

Есть основания полагать, что ранняя отмена глюкокортикоидов может быть более безопасной, чем поздняя. С другой стороны, быстрая отмена является более безопасной, чем полное исключение глюкокортикоидов. Так как большинство побочных эффектов глюкокортикоидов реализуется вследствие кумуляции высоких доз, которые назначались в ранний послеоперационный период, а также при высокодозной поддерживающей терапии, то представляется оправданным выполнять быструю отмену или применять низкодозовую поддерживающую терапию.

Очевидная польза отмены в отношении некоторых стероидобусловленных побочных эффектов (например, остеопороза, гиперлипидемии) труднодоказуема, предположительно из-за того, что эти пациенты получали глюкокортикоиды в очень низких дозах. Отмена глюкокортикоидов у некоторых пациентов может способствовать снижению риска сердечно-сосудистых осложнений. В то же время после отмены глюкокортикоидов возможно отдаленное ухудшение функции трансплантата. *Таким образом, риски и*

преимущества отмены глюкокортикоидов должны быть тщательно взвешены до того, как будут внесены изменения в протокол ведения конкретного пациента.

Рекомендации (Индукция иммуносупрессии)	**СР**
• Рекомендуется начинать введение комплекса иммуносупрессивных препаратов до или во время трансплантации почки.	A
• Рекомендуется включать индукционную терапию биологическими агентами как часть стартового комплекса иммуносупрессивных препаратов	A
• Рекомендуется чтобы IL2-RA были первоочередным средством в индукционной терапии	B
• Рекомендуется использовать лимфоцит-истощающие агенты вместо IL2-RA для реципиентов высокого иммунологического риска.	B

Рекомендации (Начальная иммуносупрессия)	**СР**
• Рекомендуется использовать комбинацию иммуносупрессивных лекарственных препаратов как поддерживающую терапию, включая CNI и антипролиферативный агент, с приемом или без приема кортикостероидов	B
• Применять такролимус как первоочередной ингибитор кальциневрина	C
• Применять микофенолаты как первоочередной антипролиферативный агент	B

Рекомендации (Поддерживающая иммуносупрессия)	**СР**
• Использовать самые низкие из запланированных доз иммуносупрессивных лекарственных препаратов к окончанию периода в 2–4 месяца после трансплантации, если не было острого отторжения	C
• Предпочтительно продолжение приема ингибиторов кальциневрина, чем отмена их	B
• Если преднизон используется дольше, чем в течение первой недели после трансплантации, предпочтительно скорее продолжать прием преднизона, чем отменить его	C

Рекомендации (Мониторинг иммуносупрессии)	**СР**
• Рекомендуется измерять уровень ИКН в крови (B) и предлагаем делать измерения, по крайней мере, в следующем режиме: • через день в течение ближайшего послеоперационного периода до тех пор, пока целевые уровни не будут достигнуты (C); • изменения в назначенных препаратах или состоянии пациента может	

повлиять на уровни концентрации препаратов в крови (C); • ухудшение функции почек может свидетельствовать о нефротоксичности или отторжении. (C)	
• Целесообразно проводить мониторинг уровня mTORi	C

Рекомендации (Лечение острого отторжения)	**CP**
• Необходимо проведение биопсии перед началом лечения острого отторжения, за исключением случаев, когда биопсия противопоказана или невозможна в ближайшее время.	A
• Целесообразно проводить лечение субклинического и пограничного острого отторжения.	C
• Рекомендуется применять кортикостероиды для первоначального лечения острого клеточного отторжения.	A
• Рекомендуется добавлять или возобоновлять назначение преднизона в качестве поддерживающей терапии для пациентов, которые не получают стероиды, но имеют эпизоды отторжения.	C
• Необходимо использовать лимфоцит-истощающие антитела для лечения острого клеточного отторжения, когда нет ответа на лечение кортикостероидами, а также для рецидивирующего острого клеточного отторжения.	C
• Лечение антитело-опосредованного острого отторжения возможно путем одной либо нескольких из следующих схем, с применением кортикостероидов или без них: • плазмаферез; • внутривенное введение иммуноглобулинов; • анти-CD20 моноклональные антитела; • лимфоцит-истощающие антитела.	C
• Для пациентов, которые имеют эпизоды отторжения рекомендуется добавлять микофенолат.	C

Литература

1. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов / Под ред. С. В. Готье. – М. – Тверь: ООО «ИздательствоТриада», 2011. – 382 с.
2. Мойсюк Я. Г., Столяревич Е. С., Томилина Н. А. Болезнь почечного трансплантата / Нефрология: национальное руководство // под ред. Н. А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 588 с. (Серия «Национальные руководства»).
3. Kidney transplantation: principles and practice. 6th ed. / Ed. by Sir Peter J. Morris and Stuart J. Knechtle // Philadelphia: Elsevier Saunders, 2008
4. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant, 2009. 9 Suppl 3: p. S1-155
5. T. Kable, A. Alcaraz, K. Budde, U. Humke, G. Karam, M., Lucan, G. Nicita, C. Susal Трансплантация почки: Клинические рекомендации Европейской Ассоциации Урологов, 2010 / Перевод с англ под ред. Д.В. Перлина. – М.: АБВ-Пресс, 2010. 2010. – 100 с.
6. Данович Габриэль М. Трансплантация почки / Пер. с англ. под ред. Я. Г. Мойсюка. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 848 с.
7. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med1999; 341: 1725–1730.
8. Szczech LA, Berlin JA, Aradhye S et al. Effect of anti-lymphocyte induction therapy on renal allograft survival: A meta-analysis. JAm Soc Nephrol 1997; 8: 1771–1777.
9. Thibaudin D, Alamartine E, de Filippis JP et al. Advantage of antithymocyte globulin induction in sensitized kidney recipients: A randomized prospective study comparing induction with and without antithymocyte globulin. Nephrol Dial Transplant 1998;13: 711–715.
10. Brennan DC, Daller JA, Lake KD et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. N Engl JMed 2006; 355: 1967–1977.
11. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ et al. A randomized trial of three renal transplant induction antibodies: Early comparison of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroid dosing, and newer immune-monitoring. Transplantation 2005; 80: 457–465.
12. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM et al. Obesity and outcome following renal transplantation. Am J Transplant 2006; 6: 357–363.
13. Pallardo Mateu LM, Sancho Calabuig A, Capdevila Plaza L et al. Acute rejection and late renal transplant failure: Risk factors and prognosis. Nephrol Dial Transplant 2004 19(Suppl. 3): iii38–42.
14. Boom H, Mallat MJ, de Fijter JW et al. Delayed graft function influences renal function, but not survival. Kidney Int 2000; 58:859–866.
15. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS et al. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: Meta-analysis and meta-regression of randomized trial data. BMJ 2005; 331: 810.
16. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. N Engl J Med 2007; 357: 2562–2575.
17. Rostaing L, Cantarovich D, Mourad G et al. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. Transplantation 2005; 79: 807–814.
18. Ekberg H, Grinyo J, Nashan B et al. Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: The CAESAR Study. Am J Transplant 2007;7: 560–570
19. Knight SR, Russell NK, Barcena L et al. Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared

with azathioprine: A systematic review. Transplantation 2009; 87: 785–794.
20. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. Transplantation 1996; 61: 1029–1037.
21. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA et al. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. Transplantation 2000; 69: 2405–2409.
22. Opelz G, Dohler B. Influence of immunosuppressive regimens on graft survival and secondary outcomes after kidney transplantation.Transplantation 2009; 87: 795–802.
23. Kasiske BL, Chakkera HA, Louis TA et al. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. JAm Soc Nephrol 2000; 11: 1910–1917.
24. Pascual J, Quereda C, Zamora J et al. Steroid withdrawal in renal transplant patients on triple therapy with a calcineurin inhibitor andmycophenolatemofetil: A meta-analysis of randomized, controlled trials. Transplantation 2004; 78: 1548–1556.
25. Kasiske BL, de Mattos A, FlechnerSMet al.Mammalian target of rapamycin inhibitor dyslipidemia in kidney transplant recipients.Am J Transplant 2008; 8: 1384–1392.
26. Langer RM, Kahan BD. Incidence, therapy, and consequences of lymphocele after sirolimus-cyclosporine-prednisone immunosuppression in renal transplant recipients. Transplantation 2002;74: 804–808.
27. Troppmann C, Pierce JL, GandhiMMet al. Higher surgicalwound complication rates with sirolimus immunosuppression after kidney transplantation: A matched-pair pilot study. Transplantation 2003; 76: 426–429.
28. Maes B, Hadaya K, de Moor B et al. Severe diarrhea in renal transplant patients: Results of the DIDACT study. Am J Transplant 2006; 6: 1466–1472.
29. Kyllonen LE, Salmela KT. Early cyclosporine C0 and C2 monitoring in de novo kidney transplant patients: A prospective randomized single-center pilot study. Transplantation 2006; 81: 1010–1015.
30. 85. Jorgensen K, Povlsen J, Madsen S et al. C2 (2-h) levels are not superior to trough levels as estimates of the area under the curve in tacrolimus-treated renal-transplant patients. NephrolDial Transplant 2002; 17: 1487–1490.
31. 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: 1675–1685.
32. Nashan B. Review of the proliferation inhibitor everolimus. ExpertOpin Investig Drugs 2002; 11: 1845–1857.
33. Solez K, Colvin RB, Racusen LC et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: Updates and future directions. Am JTransplant 2008; 8: 753–760.
34. Rush D, Nickerson P, Gough J et al. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: A randomized study. J AmSoc Nephrol 1998; 9: 2129–2134.
35. Kurtkoti J, Sakhuja V, Sud K et al. The utility of 1- and 3-month protocol biopsies on renal allograft function: A randomized controlled study. Am J Transplant 2008; 8: 317 323.
36. Webster AC, Pankhurst T, Rinaldi F et al. Monoclonal and polyclonal antibody therapy for treating acute rejection in kidney transplant recipients: A systematic review of randomized trial data. Transplantation 2006; 81: 953–965.
37. Zarkhin V, Li L, Kambham N et al. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation. Am J Transplant 2008; 8: 2607–2617.
38. Solez K, Colvin RB, Racusen LC et al. Banff ‘05 Meeting Report: Differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy (‘CAN’). Am J Transplant 2007;7: 518–526.
39. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ et al. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. N Engl JMed 2002; 347:103–109.
40. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL et al. The natural history of chronic allograft

nephropathy. N Engl J Med 2003; 349: 2326–2333.
41. Nankivell BJ, Chapman JR. Chronic allograft nephropathy: Current concepts and future directions. Transplantation 2006; 81:643–654.
42. Roodnat JI, Mulder PG, Rischen-Vos J et al. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. Transplantation 2001; 72: 438–444.
43. David-Neto E, Prado E, Beutel A et al. C4d-positive chronic rejection: A frequent entity with a poor outcome. Transplantation 2007; 84: 1391–1398.
44. American Diabetes Association clinical practice recommendations 2001. Diabetes Care 2001; 24(Suppl 1): S1–133.
45. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV et al. National Kidney Foundation's K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: Evaluation, classification, and stratification. Pediatrics 2003; 111: 1416–1421.
46. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39 (2 Suppl 1): S1–266.
47. Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Measurement of glomerular filtration rate. Kidney Int 1997; (Suppl 63): S151–154.
48. Hollenbeck M. New diagnostic techniques in clinical nephrology. Colour coded duplex sonography for evaluation of renal transplants–tool or toy for the nephrologist? Nephrol Dial Transplant 1994; 9: 1822–1828.
49. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL et al. Natural history, risk factors, and impact of subclinical rejection in kidney transplantation. Transplantation 2004; 78: 242–249.
50. Fereira LC, Karras A, Martinez F et al. Complications of protocol renal biopsy. Transplantation 2004; 77: 1475–1476.
51. Quan A, Sullivan EK, Alexander SR. Recurrence of hemolytic uremic syndrome after renal transplantation in children: A report of the North American Pediatric Renal Transplant CooperativeStudy. Transplantation 2001; 72: 742–745.
52. Fine RN, Becker Y, De Geest S et al. Nonadherence consensus conference summary report. Am J Transplant 2009; 9: 35–41.
53. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. N Engl J Med 2004; 351: 2715–2729.
54. Gaston RS. Maintenance immunosuppression in the renal transplant recipient: An overview. Am J Kidney Dis 2001; 38: S25–35.
55. Krueger KP, Berger BA, Felkey B. Medication adherence and persistence: A comprehensive review. Adv Ther 2005; 22: 313–356.
56. Morrissey PE, Flynn ML, Lin S. Medication noncompliance and its implications in transplant recipients. Drugs 2007; 67: 1463–1481.
57. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. Am J Transplant 2004; 4(Suppl 10): 160–163.
58. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. MMWR Recomm Rep 2001; 50: 1–43.
59. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Lancet 2000; 355: 561–565.
60. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB et al. Polyomavirusassociated nephropathy in renal transplantation: Interdisciplinary analyses and recommendations. Transplantation 2005;79: 1277–1286.
61. Almeras C, Foulongne V, Garrigue V et al. Does reduction in immunosuppression in viremic patients prevent BK virus nephropathy in de novo renal transplant recipients? A prospective study. Transplantation 2008; 85: 1099–1104.
62. Paya C, Razonable R. Cytomegalovirus infection after organ transplantation. In: Bowden R, Ljungman P, Paya C (eds). Transplant infections, 2nd ed. Lippincott, Williams and Wilkins, 2003, pp298–325.

63. Cytomegalovirus. Am J Transplant 2004; 4(Suppl 10): 51–58.
64. Hodson EM, Barclay PG, Craig JC et al. Antiviral medication for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev 2005: CD003774.
65. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: A collaborative transplant study report. Am J Transplant 2004; 4: 222–230.
66. Guidelines for the prevention and management of infectious complications of solid organ transplantation: HHV-6, HHV-7, HHV-8, HSV-1 and -2, VZV. Am J Transplant 2004; 4: 66–71.
67. Schmaldienst S, Dittrich E, Horl WH. Urinary tract infections after renal transplantation. Curr Opin Urol 2002; 12: 125–130.
68. Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO et al. A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: Clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. Am J Med 1990;89: 255–274.
69. Munoz P. Management of urinary tract infections and lymphocele in renal transplant recipients. Clin Infect Dis 2001; 33(Suppl1): S53–57.
70. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.7.2. Late infections. Tuberculosis. Nephrol Dial Transplant2002; 17(Suppl 4): 39–43.
71. Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: A prospective study. Kidney Int 2004; 66: 441–447.
72. Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE. Cardiovascular disease in stable renal transplant patients in Norway: Morbidity and mortality during a 5-yr follow-up. Clin Transplant 2004; 18: 596–604.
73. Kasiske BL, Maclean JR, Snyder JJ. Acute myocardial infarction and kidney transplantation. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 900–907.

Зарубежные национальные рекомендации по трансплантации почки

1.	Kidney disease. Improving global outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients	Всемирное трансплантологическое общество Международное общество нефрологов	https://www.tts.org https://www.tts.org/index.php?option=com_content&view=article&id=642&Itemid=246
2.	Guidelines on renal transplantation	Европейская ассоциация урологов	https://www.uroweb.org http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines
3.	Assessment for renal transplantation	Британское трансплантологическое общество UK Renal Association	https://www.bts.org.uk http://www.bts.org.uk/MBR/Clinical/Guidelines/Current/Member/Clinical/Current_Guidelines.aspx?hkey=a1eb37c5-3824-4836-b0b2-ad118479e53c
4.	Post-operative care of the kidney transplant recipient	Британское трансплантологическое общество	https://www.bts.org.uk http://www.bts.org.uk/MBR/Clinical/Guidelines/Current/Member/Clinical/Current_Guidelines.aspx?hkey=a1eb37c5-3824-4836-b0b2-ad118479e53c
5.	Guidelines for Post-Kidney Transplant Management in the Community Setting	Американское трансплантологическое общество	http://www.myast.org/content/guidelines-post-kidney-transplant-management-community-setting-0
6.	Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates : a scientific statement from the American heart association and the American college of cardiology foundation	Американская ассоциация по изучению заболеваний сердца	http://circ.ahajournals.org/content/early/2012/07/02/CIR.0b013e31823eb07a.full.pdf+html
7.	United kingdom guidelines for living donor kidney transplantation	Британское трансплантологическое общество	https://www.bts.org.uk http://www.bts.org.uk/MB

			R/Clinical/Guidelines/Current/Member/Clinical/Current_Guidelines.aspx?hkey=a1eb37c5-3824-4836-b0b2-ad118479e53c
8.	CARI Caring for Australasians with Renal Impairement	Австралийское трансплантологическое общество	http://www.cari.org.au/guidelines.php