

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ
ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА ИМЕНИ С.П. БОТКИНА

На правах рукописи

ДРОЗДОВ ПАВЕЛ АЛЕКСЕЕВИЧ

**РАЗРАБОТКА И ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА
К ПОВЫШЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ**

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:
академик РАН, доктор
медицинских наук, профессор
Алексей Васильевич Шабунин

Москва, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ОТСРОЧЕННАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА. ПРИЧИНЫ. ПОСЛЕДСТВИЯ. ПРОФИЛАКТИКА. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1 Терминальная стадия поражения почек. Трансплантация почки как метод заместительной почечной терапии.....	15
1.2 Отсроченная функция почечного трансплантата.....	19
1.3 Методы консервации почечных трансплантатов. Мировой опыт использования перфузионной консервации.....	23
1.4 Пролонгированные сроки вторичной тепловой ишемии, как фактор риска развития отсроченной функции. Влияние сокращения времени вторичной тепловой ишемии на функцию почечного трансплантата.....	35
1.5 Острая нефротоксичность ингибиторов кальциневрина, как причина отсроченной функции почечного трансплантата. Тактика назначения и коррекции иммуносупрессивной терапии у пациентов с высоким риском развития отсроченной функции.....	41
1.6 Повышенный индекс резистентности артериального кровотока трансплантата как предиктор развития его отсроченной функции. Методы медикаментозного воздействия на микроциркуляцию в почечном трансплантате.....	59
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	67
2.1 Материал исследования.....	67
2.1.1 Клиническая характеристика больных с определением факторов риска развития отсроченной функцией почечного трансплантата.....	70
2.1.2 Клиническая характеристика больных II группы наблюдения (сравнение статической холодной консервации и машинной оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата).....	72
2.1.3 Клиническая характеристика III группы больных (сравнение классической технологии и устройства для снижения влияния вторичной тепловой ишемии почечного трансплантата).....	79

2.1.4 Клиническая характеристика IV группы (сравнение стандартной и модифицированной схем иммуносупрессивной терапии в раннем посттрансплантационном периоде).....	85
2.1.5 Клиническая характеристика больных V группы наблюдения (сравнение результатов в зависимости от применения непрерывной внутривенной инфузии алпростатида в раннем послеоперационном периоде).....	91
2.1.6 Клиническая характеристика больных VI группы с применением комплексного подхода к профилактике развития отсроченной функции почечного трансплантата.....	97
2.1.7 Клиническая характеристика больных VII группы с использованием почечных трансплантатов, полученных от доноров с необратимой остановкой кровообращения.....	99
2.2 Методы исследования.....	100
2.2.1 Аллотрансплантация трупной почки.....	100
2.2.2 Послеоперационный период после трансплантации почки.....	106
2.2.3 Машинная оксигенированная холодовая перфузия почечного трансплантата.....	108
2.2.4 Определение температуры почечного трансплантата.....	112
2.2.5 Световая микроскопия почечного трансплантата.....	113
2.2.6 Электронная микроскопия почечного трансплантата.....	113
2.2.7 Стандартная технология снижения влияния вторичной тепловой ишемии.....	113
2.2.8 Применение устройства для снижения влияния вторичной тепловой ишемии.....	115
2.2.9 Ультразвуковое исследование почечного трансплантата.....	117
2.2.10 Статистика.....	117
ГЛАВА 3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ОТСРОЧЕННОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА И ЕЕ ВЛИЯНИЯ НА ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНЦИИ ПОЧКИ.....	119

3.1 Анализ факторов риска развития отсроченной функции почечного трансплантата.....	119
3.2 Влияние отсроченной функции почечного трансплантата на непосредственные и отдаленные результаты трансплантации почки.....	127
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ МАШИННОЙ ОКСИГЕНИРОВАННОЙ ХОЛОДОВОЙ ПЕРФУЗИИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА.....	132
4.1 Обоснование необходимости и принципы проведения машинной оксигенированной холодной перфузии	132
4.2 Непосредственные результаты применения машинной оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата, полученного от донора с расширенными критериями.....	138
4.3 Морфологические изменения почечных трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями с применением машинной оксигенированной холодной перфузии.....	142
4.4 Непосредственные результаты трансплантации почек, полученных от донора с расширенными критериями с применением статической холодной консервации.....	147
4.5 Морфологические изменения почечных трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями с применением статической холодной консервации.....	149
4.6 Сравнительный анализ непосредственных результатов трансплантации почки от доноров с расширенными критериями в зависимости от метода консервации.....	150
ГЛАВА 5. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ УСТРОЙСТВА ДЛЯ СНИЖЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ВТОРИЧНОЙ ТЕПЛОВОЙ ИШЕМИИ НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА.....	154
5.1 Обоснование необходимости и описание устройства для снижения воздействия вторичной тепловой ишемии.....	154
5.2 Сравнительный анализ применения классической методики и специального устройства для снижения влияния вторичной тепловой ишемии.....	157

ГЛАВА 6. МОДИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ	160
ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ.....	
6.1 Обоснование и разработка персонализированного протокола назначения пролонгированной формы такролимуса после трансплантации почки.....	160
6.2 Сравнительный анализ результатов применения стандартного и разработанного персонализированного протоколов назначения пролонгированной формы такролимуса у пациентов после трансплантации почки.....	164
6.3 Обоснование необходимости назначения непрерывной внутривенной инфузии раствора алпростадилла реципиентам почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде.....	167
6.4 Определение безопасности и эффективности назначения алпростадилла после трансплантации почки в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании.....	169
ГЛАВА 7. КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ	
РАЗВИТИЯ ОТСРОЧЕННОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕЧНОГО	
ТРАНСПЛАНТАТА.....	173
7.1 Обоснование необходимости применения комплексного подхода к профилактике отсроченной функции почечного трансплантата.....	173
7.2 Результаты трансплантации почки с применением комплексного подхода к профилактике отсроченной функции почечного трансплантата.....	174
7.3 Сравнительный анализ результатов лечения пациентов с применением комплексного подхода к профилактике развития отсроченной функции почечного трансплантата и ретроспективной группы.....	176
7.4 Сравнительный анализ результатов трансплантации почки от донора с необратимой остановкой кровообращения в зависимости от применения комплексного подхода к профилактике отсроченной функции.....	188
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	191
ВЫВОДЫ.....	198
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	200
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	201
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	202

Автор сердечно благодарит за неоценимую помощь своего научного консультанта – академика РАН, профессора Шабунина Алексея Васильевича (заведующего кафедрой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России).

Автор благодарит за помощь в наборе диссертационного материала весь коллектив хирургической клиники Боткинской больницы в лице главного врача, профессора Шабунина Алексея Васильевича, заместителя главного врача по медицинской части, д.м.н., профессора Багателию Зураба Антоновича, заместителя главного врача по хирургии, д.м.н., профессора Бедина Владимира Владимировича, профессора кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Парфенова Игоря Павловича.

Автор сердечно благодарит за постоянную помощь в написании диссертации профессора РАН, д.м.н., руководителя Московского координационного центра органного донорства Минину Марину Геннадьевну.

Автор благодарит за предоставление морфологического материала весь коллектив патологоанатомического отделения Боткинской больницы.

Автор благодарит за помощь в наборе материала весь коллектив отделения трансплантации органов и/или тканей человека ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, а именно д.м.н., профессора Нестеренко Игоря Викторовича, к.м.н. Макеева Дмитрия Александровича, к.м.н. Журавель Олесю Сергеевну, Карапетян Лауру Рубеновну, Астаповича Сергея Андреевича, Лиджиеву Эльзу Анатольевну.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Согласно статистике The National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, смертность от болезни почек в 2017 году составила 13%, что сделало данную патологию одной из десяти основных по уровню смертности. Именно терминальная стадия поражения почек, является наиболее актуальной с медицинской, социальной и экономической позиций.

На сегодняшний день трансплантация почки (ТП) является «золотым стандартом» лечения пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [14]. Несоответствие между потребностью в данном лечении и реалиями приводит к тому, что пересадка почки не может стать методом лечения первой линии для большинства пациентов [9]. В то же время, повышение доступности трансплантации почки с помощью расширения донорского пула за счет субоптимальных доноров является перспективной и общемировой тенденцией [16].

С другой стороны, использование трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями, ассоциировано с повышенной частотой развития отсроченной функции почечного трансплантата (ОФПТ), которая определяется как необходимость проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) в течение недели после операции.

Отсроченная функция почечного трансплантата ассоциируется с повышенным риском развития ранних послеоперационных осложнений и необходимостью в длительной госпитализации [64]. Ряд авторов, указывают на худшие отдаленные результаты выживаемости почечных трансплантатов при развитии отсроченной функции в раннем послеоперационном периоде [178]. Эти пациенты рано возвращаются на гемо- или перитонеальный диализ, вновь становятся в лист ожидания на трансплантацию трупной почки. Повторные трансплантации сопряжены с более высоким риском иммунологических

осложнений как в раннем, так и в позднем периодах, что ассоциируется с худшими отдаленными результатами трансплантации почки. Все это определяет медицинскую, финансовую и социальную проблемы лечения этих пациентов.

Помимо характеристик донора, на которые специалисты не могут оказать существенного влияния, в развитии отсроченной функции почечного трансплантата участвуют факторы риска во время консервации, трансплантации почки и раннего послеоперационного периода, ряд из которых могут быть потенциально-модифицируемыми и влияние на которые, поможет увеличить эффективность трансплантации почки.

Таким образом, разработка и внедрение новых технологий, направленных на профилактику влияния потенциально-модифицируемых факторов риска на отсроченную функцию почечного трансплантата, позволит улучшить результаты лечения пациентов после трансплантации почки, снизить бремя данного осложнения и безопасно повысить доступность трансплантации почки за счет использования доноров с расширенными критериями.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных терминальной стадией хронической почечной недостаточности за счет разработки, научного обоснования и внедрения комплексного подхода к повышению эффективности трансплантации почки.

Задачи исследования

1. Выявить на основании ретроспективного анализа факторы риска развития отсроченной функции почечного трансплантата.
2. Разработать методику машинной оксигенированной холодовой перфузии почечного трансплантата с использованием аппарата искусственного кровообращения.

3. Сравнить морфологические изменения почечных трансплантатов после применения статической холодной консервации и машинной оксигенированной холодной перфузии

4. Оценить влияние машинной оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата, полученного от донора с расширенными критериями, на частоту развития отсроченной функции.

5. Разработать устройство для снижения влияния вторичной тепловой ишемии на почечный трансплантат и оценить влияние его применения на частоту развития отсроченной функции.

6. Разработать и оценить влияние на частоту отсроченной функции почечного трансплантата персонализированного алгоритма назначения пролонгированной формы ингибитора кальциневрина.

7. Оценить влияние постоянной инфузии алпростадилла в раннем послеоперационном периоде на индекс резистентности почечного трансплантата и частоту развития отсроченной функции.

8. Проанализировать влияние комплексной профилактики на частоту развития отсроченной функции почечного трансплантата

Научная новизна

На основании анализа оперативных вмешательств по трансплантации почки определены факторы риска развития отсроченной функции почечного трансплантата и ее влияние на отдаленные результаты лечения.

Доказано влияние машинной оксигенированной холодной перфузии на сохранение жизнеспособности митохондрий в клетках почечного трансплантата в процессе консервации почечного трансплантата.

Доказано влияние машинной оксигенированной холодной перфузии на снижение интенсивности ишемически-реперфузионного повреждения почечного трансплантата.

Разработано устройство для снижения влияния вторичной тепловой ишемии почечного трансплантата и определено его влияние на температуру почечного трансплантата в процессе формирования сосудистых анастомозов.

Определены факторы, влияющие на суточную дозу ингибитора кальциневрина у реципиентов почечного трансплантата.

Теоретическая и практическая значимость

Впервые внедрена в клиническую практику оригинальная методика машинной оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата с использованием аппарата искусственного кровообращения.

Определены показания для использования машинной оксигенированной холодной перфузии при трансплантации почки.

Разработан и внедрен персонализированный алгоритм назначения продленной формы ингибитора кальциневрина у реципиентов почечного трансплантата, позволяющий снизить риск гипериммуносупрессии.

Определено влияние постоянной инфузии алпростадилла на частоту развития отсроченной функции почечного трансплантата при повышенном индексе сосудистого сопротивления.

Разработан и впервые внедрен в клиническую практику комплексный подход к профилактике развития отсроченной функции почечного трансплантата.

Методология и методы исследования

В исследование включены клинические данные пациентов, данные общих анализов крови, биохимических анализов крови, коагулограмм, морфологических исследований нефробиоптатов, а также результаты инструментальных методов исследований, таких как ультразвуковые исследования, мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастным усилением.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Модифицируемыми факторами риска развития отсроченной функции почечного трансплантата являются: время холодовой ишемии почечного трансплантата (донор с расширенными критериями) более 10 часов, время вторичной тепловой ишемии более 45 минут, концентрация ингибитора кальциневрина более 25 нг/мл в первую неделю после трансплантации, индекс сосудистого сопротивления после операции более 0,8.

2. Разработанная, научно-обоснованная и внедренная в клиническую практику методика машинной оксигенированной холодовой перфузии почечного трансплантата с использованием аппарата искусственного кровообращения снижает тяжесть ишемически-консервационно-реперфузионного повреждения почечного трансплантата, улучшая непосредственные и отдаленные результаты трансплантации почки.

3. Комплексная профилактика развития отсроченной функции почечного трансплантата, основанная на минимизации воздействия модифицированных факторов риска, увеличивает эффективность использования почечных трансплантатов от доноров с необратимой остановкой сердечной деятельности.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется объемом проведенных исследований (в исследование включен анализ лечения 478 реципиентов почечного трансплантата) с применением современных лабораторно-инструментальных методов исследования и статистической обработки.

Проведение диссертационной работы одобрено Комитетом по этике научных исследований Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного

профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 11 от 13.09. 2022 г.).

Апробация диссертации состоялась 08.11.2022 г. на расширенной научно-практической конференции сотрудников кафедры хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ученого совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы» (протокол № 10).

Результат исследований и основные положения диссертации доложены и обсуждены на: IX Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 2018 г.), XVII Ассамблее “Здоровье Москвы” (Москва, 2018), Научно-практической конференции, посвященной Всемирному дню почки “Здоровье почки всем и везде” (Москва, 2019), XIV Общероссийской научно-практической конференции Российского диализного общества (Москва, 2019), IV Российском национальным конгрессе с международным участием “Трансплантация и донорство органов” (Москва, 2019), XVIII Ассамблее “Здоровая Москва” (Москва, 2020), Форуме организаторов здравоохранения (Москва, 2020), Научно-практической конференции “Актуальные вопросы нефрологии, диализа и трансплантации” (Московская область, 2021), I Московском объединенном съезде нефрологов (Москва, 2021), VIII Конгрессе Московских хирургов “Инновации и практика. Новая реальность” (Москва, 2021), V Российском национальном конгрессе “Трансплантация и донорство органов” (Москва, 2021), II Московском объединенном съезде нефрологов (Москва, 2021), XVII Общероссийской научно-практической конференции Российского диализного общества (Москва, 2022), X Научно-практической конференции с международным участием “Трансплантационные программы в современных реалиях” (Москва, 2022), XI Всероссийском съезде трансплантологов с

международным участием (Москва, 2022), III Съезде хирургов Казахстана с международным участием “Актуальные вопросы хирургии и трансплантологии” (Алма-Аты, 2022).

Внедрение результатов исследования в практическую работу

Результаты исследования используются в работе отделения трансплантации органов и/или тканей человека Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», хирургического отделения трансплантации почки Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского».

Личный вклад автора

Личный вклад автора в получении результатов, изложенных в диссертации, является основным на всех этапах работы – анализ научной отечественной и зарубежной литературы, обоснование актуальности темы и степень ее разработанности, создание идеи работы, формулировку цели и задач, определение методологического подхода и методов их решения. Самостоятельно выполнена основная часть работы - проведение хирургических операций по трансплантации почки, наблюдение пациентов в динамике заболевания. Проведен анализ и статистическая обработка полученных данных, обобщение результатов, формулировка положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, подготовка публикаций и апробация результатов исследования.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 10 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Получено 2 патента РФ на изобретение

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 228 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, шести глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 24 отечественных и 201 зарубежный источников. Работа иллюстрирована 23 таблицами, 47 рисунками, и 2 формулами.

ГЛАВА 1. ОТСРОЧЕННАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА. ПРИЧИНЫ. ПОСЛЕДСТВИЯ. ПРОФИЛАКТИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Терминальная стадия поражения почек. Трансплантация почки как метод заместительной почечной терапии

Хроническая болезнь почек (ХБП) - это нарушение функции почек со снижением скорости клубочковой фильтрации в течение не менее 3 месяцев [1]. Основными причинами, которые приводят к снижению скорости клубочковой фильтрации, являются: артериальная гипертензия, гломерулярные, системные заболевания, сахарный диабет, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь и другие [2]. Стадирование ХБП основывается на скорости клубочковой фильтрации, которая рассчитывается из показателей креатинина крови, возраста и пола пациента. Согласно National Kidney Foundation Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI)[3] выделяют 5 стадий хронической болезни почек (таблица 1).

Таблица 1 - Стадии хронической болезни почек

Стадия	Описание	Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин на 1,73 м ²
I	Повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ	>90
II	Повреждение почек с умеренным снижением СКФ	60-90
III	Среднее снижение СКФ	30-59
IV	Выраженное снижение СКФ	15-29
V	Почечная недостаточность	<15 или диализ

*СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Согласно статистике The National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, смертность от болезни почек на 2017 год в США составила 13%, что сделало данную патологию одной из десяти основных по уровню смертности [4]. Высокая смертность от хронической болезни почек обусловлена тем фактом, что на ранних стадиях заболеваний компенсаторные способности почек, не позволяют диагностировать их повреждение, а на поздних, когда функция почек значительно снижается – восстановить ее уже невозможно. Таким образом, под терминальной стадией поражения почек принято понимать необратимое снижение их функции с наличием показаний к началу регулярной заместительной почечной терапии (ЗПТ) или подготовки к ней. Наиболее часто данное состояние ассоциируется с IV и V стадиями хронической болезни почек.

Необходимость регулярного проведения заместительной почечной терапии делают проблему лечения данной категории больных чрезвычайно значимой, как в медицинском, так и в социально-экономическом аспектах. В настоящее время активное развитие и совершенствование получили методы заместительной почечной терапии - гемодиализ и перитонеальный диализ, но в тоже время, их регулярное проведение ассоциируется с широким спектром осложнений [5], кроме того, их проведение не позволяет замещать все функции почек в организме человека. Это приводит к тому, что пациенты не достигают полной реабилитации при ХПН [6]. Привязанность данной категории больных к программной ЗПТ с одной стороны приводит к их стойкой инвалидизации и снижению трудоспособности, а с другой – увеличивает финансовую нагрузку на систему здравоохранения.

Еще на рубеже веков, многочисленными исследованиями была доказана лучшая медицинская, социальная и экономическая эффективность трансплантации почки (ТП) по сравнению с другими методами ЗПТ [7]. Так же по современным даннымUSRDS на 2021 год, пятилетняя выживаемость реципиентов почечного трансплантата, полученного от посмертного донора составила 77,6% по сравнению 46,5% и 41,7% у пациентов на перитонеальном

диализе и на гемодиализе, соответственно. Совершенствование хирургической техники, достижения трансплантационной иммунобиологии, повышение доступности ТП за счет развития координации органного донорства [8-11], на сегодняшний день, сделали трансплантацию почки «золотым стандартом» лечения пациентов с терминальной стадией ХБП без абсолютных противопоказаний [12-13].

Активное развитие диагностических и лечебных технологий в медицине привело к стремительному росту количества кандидатов на ТП в листах ожидания. Потребность в данной операции на сегодняшний день чрезвычайно высока. С 2015 по 2020 год число пациентов в листе ожидания увеличилось на 39% [14]. Так, на сегодняшний день в мире около 85% пациентов с диагностированной необратимой стадией поражения почек ожидают лишь первую трансплантацию почки. В последнем отчете по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества к концу 2019 года в базе находилось 35115 пациентов, получавших диализную терапию (ГД и ПД), в отношении которых был известен статус включения в лист «ожидания трансплантации почки», однако, лишь 5612 пациентов реально состояло в листе ожидания трансплантации, что составляет 68,4% от общего числа потенциальных кандидатов. Разница между числом больных, реально состоявших в листе ожидания, и количеством тех, кто мог бы быть потенциальным реципиентом донорской почки, в течение отчетного периода колебалась в незначительных пределах, но ежегодно не менее 30% потенциальных кандидатов на ТП оставались по тем или иным причинам не включенными в лист «ожидания» [15].

В Российской Федерации ежегодно выполняется в среднем 10 трансплантаций почки на миллион населения, в свою очередь в странах Европы и США данный показатель в 6–7 раз выше [12].

Тем не менее, дефицит донорских органов является общемировой проблемой клинической трансплантологии. Одним из оправданных шагов по снижению его бремени является расширение донорского пула за счет

субоптимальных доноров (доноров с расширенными критериями) [16]. К таковым, по общепринятым в нефротрансплантологии критериям [17] относятся доноры с констатированной смертью головного мозга старше 60 лет или в возрасте 50-59 лет, имеющих минимум 2 из 3 критериев:

- гипертоническая болезнь
- цереброваскулярная болезнь как причина смерти
- повышение креатинина сыворотки крови более 1,5 мг/дл (более 130 мкмоль/л).

В отечественной практике помимо указанных выше критериев к признакам субоптимального донора принято относить наличие сопутствующей патологии (сахарный диабет 2 типа и другие), а также потребность в высоких дозах препаратов вазопрессорной поддержки (норадреналин более 1000 нг/кг/мин или необходимость подключения второго вазопрессора) [17]. Использование трансплантатов, полученных от доноров с необратимой остановкой эффективного кровообращения (асистолических доноров), также является эффективным направлением повышения доступности ТП и активно внедряется, как в мировую, так и в отечественную практику ренальной трансплантации [18].

Стратегия расширения критериев к донорству, с одной стороны, как уже упоминалось, позволяет повысить доступность трансплантологической помощи, а с другой – использование трансплантатов, полученных от субоптимальных доноров, ассоциировано с повышенной частотой развития послеоперационных осложнений и меньшим сроком функционирования трансплантата, что отмечается многими авторами. Одним из подобных осложнений является и отсроченная функция почечного трансплантата.

1.2 Отсроченная функция почечного трансплантата

Отсроченная функция почечного трансплантата (ОФПТ), по данным мировой литературы, является одним из самых распространенных осложнений ТП в раннем послеоперационном периоде [19]. Клинически данное осложнение представляет собой острое почечное повреждение (ОПП) нефротрансплантата с наличием показаний к ЗПТ, однако, определяется не как повышение сывороточного креатинина в 2 раза в течение 48 часов, а как необходимость гемодиализа в течение 7 суток после трансплантации. Для использования в клинической практике данное определение нельзя назвать совершенным, но все же оно представляет стандарт, удобный для статистической обработки, по которому центры трансплантации могут прагматично сообщать о собственных результатах [20]. Морфологической основой ОФПТ является острый канальцевый некроз (ОКН), развивающийся на фоне ишемически-консервационно-реперфузионного повреждения (ИКРП) почечного графта [21]. Неоспоримым является тот факт, что увеличение частоты отсроченной функции, главным образом, ассоциировано с увеличением донорского пула за счет расширения критериев. Так, при трансплантации почки от живого донора она в среднем составляет 5-10%, от донора с констатированной смертью головного мозга – 15-35% и около 50% - от донора с необратимой остановкой эффективного кровообращения [18-19,27] (рисунок 1).



Рисунок 1 - Распространенность отсроченной функции почечного трансплантата в зависимости от типа донора (по данным мировой литературы)

Нельзя не отметить, что развитие отсроченной функции почечного трансплантата является предиктором множества отдаленных неблагоприятных последствий ТП, среди которых острое отторжение, снижение выживаемости трансплантата и другие [22], в связи с чем актуальность данной проблемы чрезвычайно высока.

В то же время, несмотря на очевидный вклад характеристик донора и качества аллотрансплантата в распространенность ОФПТ, многими авторами продемонстрирована статистически значимая связь развития данного осложнения с факторами риска со стороны реципиента, а также некоторыми периоперационными, потенциально модифицируемыми параметрами [23]. Основные факторы, которые по данным литературы, достоверно связаны с развитием отсроченной функции почечного трансплантата представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Факторы риска развития отсроченной функции почечного трансплантата (по данным мировой литературы)

Со стороны донора	Периоперационные	Со стороны реципиента
<ul style="list-style-type: none"> • Донор с необратимой остановкой эффективного кровообращения [24] • Возраст > 60 лет [25] • Индекс массы тела > 30 кг/м [2,26] • Наличие острого почечного повреждения у донора [27] • Наличие вазопрессорной поддержки у донора [28] 	<ul style="list-style-type: none"> • Пролонгированные сроки холодовой консервации [29] • Наличие и длительность первичной тепловой ишемии трансплантата [30] • Объем кровопотери [31] • Нефротоксичность ингибиторов кальциневрина [32] • Длительность вторичной тепловой ишемии [33] 	<ul style="list-style-type: none"> • Мужской пол [34] • Индекс массы тела > 30 кг/м² [34] • Наличие анти-HLA-антител [35] • Сахарный диабет [34] • Количество несовпадений по HLA-DR [34] • Длительность диализа [36] • Кардиоваскулярная патология [37] • Олигоанурия перед трансплантацией [38]

Вероятно, некоторые из описанных факторов риска, как, например, олигоанурия у реципиента перед ТП, никак не связаны с интенсивностью ИКРП трансплантата, однако так или иначе могут повысить потребность в гемодиализе в первую неделю после трансплантации [38]. В связи с этим, классическое определение ОФПТ (необходимость ЗПТ в течение первой недели после трансплантации) некоторыми авторами подвергается критике. К тому же частота ОФПТ широко варьирует в зависимости от его определения, поэтому отсутствие единого консенсуса ограничивает клиницистов в диагностике ОФПТ. Очевидна необходимость создания унифицирующего определения, которое включало бы в себя несколько критериев, на основании которых, можно было бы диагностировать ОФПТ с высокой точностью. Недостаток классического определения, основанного на диализе, заключается в том, что оно не позволяет дифференцировать различные посттрансплантационные осложнения, к тому же пациентам может потребоваться ЗПТ несмотря на хорошую функцию трансплантата по другой причине, например, при перегрузке объёмом, гиперкалиемии, не связанной с почечной недостаточностью. Поэтому существует ряд других определений данного осложнения, основанные на потребности в диализе в течение от одной до двух недель, уровне расчетного СКФ и креатинина в плазме. Очевидно, что чем больше критериев будет использоваться для постановки диагноза ОФПТ, тем ниже будет частота развития данного осложнения и это поможет оказывать более качественное лечение. Зарубежными авторами было выдвинуто более объективное определение ОФПТ, называемое функциональным, которое основано на неспособности уровня креатинина в сыворотке снижаться на 10% в течение 3 дней подряд после трансплантации [39]. Есть и другое определение, которое заключается в сочетании потребности в диализе (предпочтительно более одного раза) и коэффициента снижения креатинина до 25% (и меньше) в течение 48 часов после трансплантации. Такие объяснения ОФПТ имеют потенциальное преимущество перед определениями, основанными только на диализе, поскольку не будут исключать пациентов со

сниженной СКФ, высоким уровнем креатинина и других показателей, при этом не нуждающихся в проведении процедуры диализа [40].

Также на сегодняшний день в клинической нефротрансплантологии ведется активный поиск биомаркеров и новых диагностических критериев отсроченной функции почечного трансплантата, которые обладали бы большей специфичностью к данному осложнению. Например, uKIM-1 – молекула адгезии, синтез которой усиливается в клетках почечной паренхимы после повреждения почек. В нормально функционирующем органе молекула экспрессируется на низком уровне, однако, после трансплантации ее экспрессия сразу увеличивается, как у реципиентов с ОФПТ, так и у пациентов с немедленной функцией трансплантата, при этом через 6 часов у пациентов с немедленной функцией уровень uKIM-1 нормализуется, тогда как у пациентов с ОФПТ данный маркер остается повышенным [41]. Еще один биомаркер – белок KIM-1, его концентрация в плазме увеличивается еще до того, как произойдут значительные изменения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), аналогично цистатину С, данный показатель является очень чувствительным методом для выявления нарушенной функции почки [42]. Цистатин С является уже доказанным ранним показателем [43], отражающим ранее снижение СКФ. Уравнения, включающие цистатин С, более точно предсказывают СКФ, чем креатинин, так как уровень данного маркера не зависит от возраста, пола и степени развития мышечной мускулатуры. В целом было показано, что подходы к дозированию и мониторингу лекарств, включающие концентрации цистатина С, приводят к лучшему достижению минимальных уровней препарата [44]. Еще один достаточно широко изучаемый биомаркер – NGAL [45] (липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов), который повышается в моче и плазме у людей с ОПН, также его концентрация гораздо быстрее нарастает после трансплантации, нежели, чем креатинина, который возрастает только через несколько часов после пересадки. Было отмечено также, что снижение его уровня через 3 дня после трансплантации может быть предиктором хорошей функции трансплантата [42]. Для более точной постановки диагноза необходимо создание единой прогностической модели,

оценивающей риск развития ОФПТ и помогающей в выборе тактики лечения и профилактики.

Однако, вне зависимости от определения ОФПТ, необходимость проведения гемодиализа после трансплантации почки неоспоримо препятствует быстрой реабилитации пациентов, увеличивает длительность их госпитализации и экономические затраты стационара [43]. Более того, использование антикоагулянтов в ходе повторных сеансов гемодиализа может стать причиной развития послеоперационного кровотечения, которое, зачастую требует повторной операции или даже экстренной трансплантатэктомии, если имеет место тромбоз почечных сосудов на фоне сдавления гематомой [46].

Таким образом, отсроченная функция почечного трансплантата является распространенным и поистине многофакторным осложнением раннего послеоперационного периода. Достоверное влияние ОФПТ на повышение риска ближайших и отдаленных неблагоприятных последствий аллотрансплантации почки диктует необходимость разработки и внедрения максимального спектра профилактических мер, направленных на устранение ее потенциально модифицируемых факторов риска.

1.3 Методы консервации почечных трансплантатов. Мировой опыт использования перфузионной консервации

Одним из патофизиологически обусловленных факторов развития отсроченной функции почечного трансплантата является ишемически-консервационно-реперфузионное повреждение [47]. Оно развивается вследствие накопления недоокисленных продуктов метаболизма, развития клеточного отека и усиления повреждения активными формами кислорода при реперфузии [48-49].

Ишемия приводит к внутриклеточной гипоксии, которая запускает метаболизм глюкозы по анаэробному пути, что в скором времени приводит истощению запасов АТФ в клетке. Вследствие анаэробного метаболизма образуется молочная кислота и возникает внутриклеточный ацидоз. На этом фоне

активируются специфические ферменты: протеазы и фосфолипазы, которые способствуют образованию активных форм кислорода и перекисному окислению липидов. Кроме этого, истощение АТФ приводит к замедлению работы Na/K-АТФазы, которая необходима для поддержания мембранного потенциала. В норме она транспортирует 2 иона калия в клетку и 3 иона натрия из цитоплазмы в межклеточное пространство, создавая тем самым положительный заряд снаружи и слабоотрицательный заряд под мембраной. Нарушение работы натрий-калиевого насоса позволяет натрию и воде проникать в клетку, вызывая значительный клеточный отек. Внутриклеточная осмоляльность клетки также повышается за счет накопления аденозина, неорганического фосфата и других промежуточных соединений, что в свою очередь еще больше усугубляет отек. Последствия этих процессов включают разрушение цитоскелета, а также клеточных и митохондриальных мембран (рисунок 2).

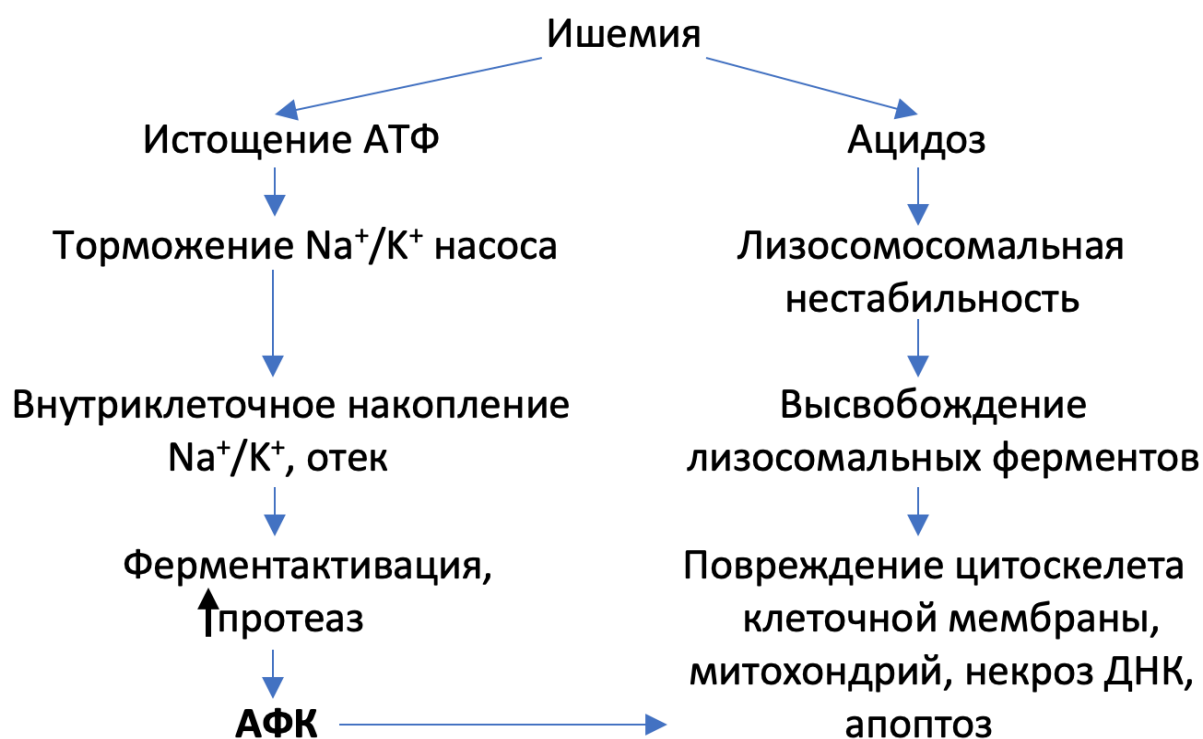


Рисунок 2 - Патолофизиологический механизм повреждения клеток почечного трансплантата при ишемии

Реперфузия также играет важную роль в повреждении почечного трансплантата. По мере восстановления окислительного метаболизма происходит

значительное и быстрое высвобождение активных форм кислорода, включая пероксид водорода и анионы супероксида, что приводит к апоптозу клеток. Кроме того, образование активных форм кислорода вызывает сильное высвобождение провоспалительных цитокинов, привлекающих нейтрофилы, моноциты, НК-клетки и Т-лимфоциты к аллотрансплантату. Рекрутированные лейкоциты связываются с молекулами адгезии на эндотелиальных клетках, закупоривая капилляры и увеличивая проницаемость эндотелия. В итоге в результате этого сложного провоспалительного каскада происходит повреждение клеток почечных канальцев и эндотелия сосудов. Кроме того, повышение уровня эндотелина и тромбоксана в сочетании со сниженным уровнем простациклина приводит к вазоконстрикции, что усугубляет повреждение тканей (рисунок 3) [48].

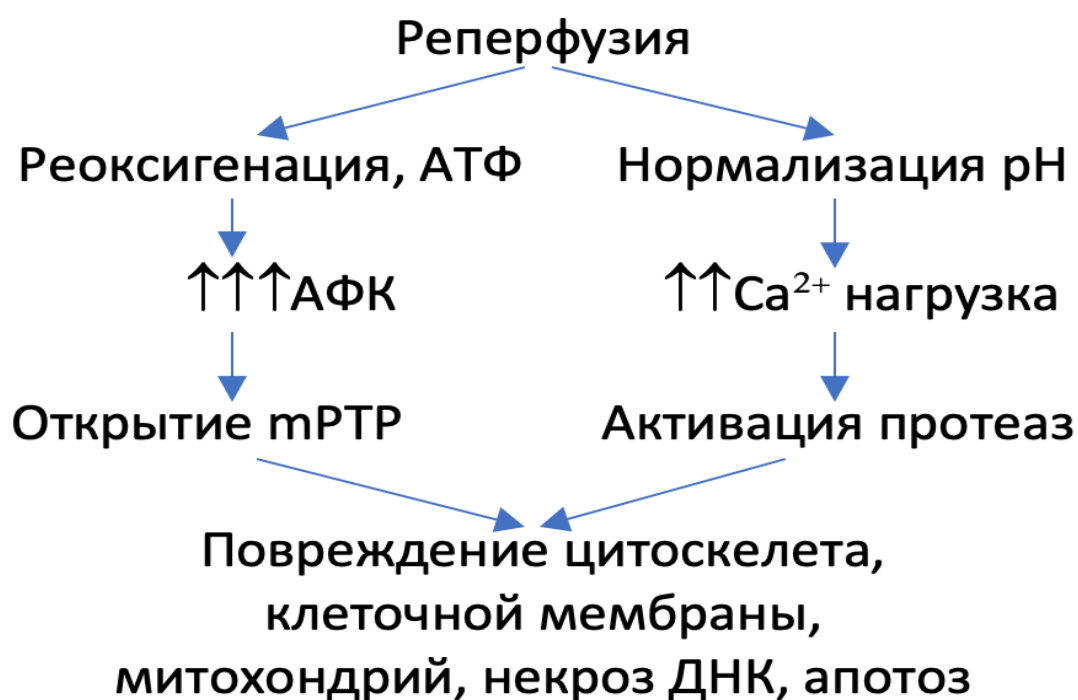


Рисунок 3 - Патофизиологический механизм повреждения клеток почечного трансплантата при реперфузии

Установлено, что чем хуже качество трансплантата, тем сильнее выражено ишемически-консервационно-реперфузионное повреждение и, соответственно, выше риск отсутствия его немедленной функции после операции. Золотым стандартом консервации донорского органа на данный момент является метод статической холодной консервации. Данный метод подразумевает однократное

промывание почки консервирующим раствором с последующим хранением в герметичном пакете, окруженном льдом для поддержания температуры около 4°C [50]. Гипотермия подавляет ферментативные процессы и снижает метаболизм в 2–3 раза при уменьшении температуры на каждые 10°C [48].

Истощение энергетических запасов является одним из патофизиологических факторов в клетке, находящейся в состоянии гипоксии. В связи с этим, особая роль в статической холодной консервации отводится консервирующим растворам. Их основной функцией является предотвращение набухания клеток трансплантата и сохранение их целостности путём поддержания электролитного, аминокислотного составов, а также стабильного кислотно-основного равновесия.

Для предотвращения набухания клеток в консервирующий раствор добавляют коллоиды. Их эффективность определяется молекулярной массой, при этом крупные молекулы считаются более эффективными [51]. Снижение внутриклеточного и межклеточного pH является непосредственным результатом анаэробных процессов и часто наблюдается в ишемизированных тканях. Было высказано предположение, что умеренный ацидоз способствует выживанию клеток за счет ингибирования активированных протеаз и фосфолипаз через лимитирующую скорость реакции - стадию гликолиза. Однако чрезмерная активация данных ферментов при тяжелом ацидозе может привести к распаду белков и липидов, повреждению лизосом и, соответственно, гибели клеток. Таким образом, адекватный контроль клеточного pH стал важной функцией консервирующих растворов. Для достижения этой цели применялись различные системы буферизации. В растворах Висконсинского университета (UW) и Euro-Collins (EC) в качестве буфера используется фосфат, тогда как в растворах Бретшнайдера (Кустодиол, НТК – гистидин, триптофан, кетоглутарат) и Celsior используется гистидин. Среди всех используемых растворов для консервации НТК обладает самой высокой буферной способностью из-за высокой концентрации гистидина [51].

Как уже было сказано, во время гипоксии из митохондрий высвобождается большое количество активных форм кислорода (АФК), приводящих к перекисному окислению липидов и нарушению целостности мембран клетки. Таким образом, ингибирование продукции АФК, особенно во время реперфузии, не менее важно, чем поддержание рН и предотвращение набухания. Благоприятное влияние антиоксидантов и поглотителей радикалов на ишемическое/гипоксическое повреждение было подтверждено многочисленными исследованиями. С целью элиминации АФК в состав раствора UW включены аллопуринол (ингибитор ксантиноксидазы), прерывающий путь образования активных форм кислорода, и глутатион, как донор электронов для восстановления кислородных радикалов. В растворе Кустодиол - триптофан и гистидин таким же образом стабилизируют кислородные радикалы [51].

В настоящий момент ведётся активный поиск компонентов, способных улучшить качество статической холодной консервации. Прямое введение лецитинизированной супероксиддисмутазы (lec-SOD), катализатора деградации АФК, в консервирующий раствор продемонстрировало долгосрочное преимущество снижения окислительного стресса [52]. H₂S также изучался на предмет его антиоксидантных свойств. Преимущества, возможно, были связаны со снижением образования свободных радикалов, индуцированием экспрессии генов антиоксидантов и антиапоптотических функций [53]. N-ацетилцистеин содержит тиоловую группу, которая доступна для внутриклеточного компартмента и может удалять свободные радикалы [51].

Некоторыми авторами сообщается, что почечная ишемия индуцирует фосфорилирование АМФ-активируемых протеинкиназ (АМПК) и последовательно способствует аутофагии посредством фосфорилирования нижестоящих эффекторов. В исследовании Zhao W и соавт. (2018) [54] на экспериментальных моделях было доказано, что лечение активатором АМПК SIRT-3 ослабляет почечную ишемию и реперфузионное повреждение, снижает частоту развития канальцевого некроза и экспрессию белков, связанных с апоптозом, а также улучшает скорость клубочковой фильтрации в раннем

послеоперационном периоде. Положительный результат доказывают гипотезу о том, что прерывание пути образования АФК и удаление существующих АФК может быть эффективным способом предотвращения ишемического/гипоксического повреждения при консервации почки.

Известно, что длительное время статической холодовой консервации является одним из основных факторов риска развития отсроченной функции почечного трансплантата [55]. При этом не было обнаружено существенной разницы при использовании стандартных растворов UW, НТК или Celsior [48]. Однако раствор IGL-1 (Institut Georges Lopez-1 solution) показал своё преимущество по сравнению со стандартными растворами и раствором SCOT (Solution de Conservation des Organes et Tissu) в значимом уменьшении риска развития ОФПТ при времени холодовой ишемии до 20 часов [55-56]. IGL-1 считается консервирующим раствором 4 поколения в Европе, в его состав входит полиэтиленгликоль, что делает его более осмолярным и эффективным в элиминации набухания и повреждения клеток [57].

На данный момент статическая холодовая консервация остается оптимальным методом сохранения трансплантатов почки из-за дешевизны и простоты использования. Тем не менее, из-за накопления в органе продуктов анаэробного метаболизма внимание исследователей все больше привлекает изучение методов машинной перфузии [58].

Возможность машинной перфузии, как метода консервации органа, была впервые продемонстрирована в эксперименте Humphries и соавт. в 1962 году. Авторы успешно выполнили аутотрансплантацию почки собаке после 24-часовой перфузии органа консервированной плазмой [59]. Впервые в клинической практике опыт применения машинной перфузии был представлен Belzer и соавт. в 1967 г. (Висконсин, США) [60]. Благодаря этим открытиям к сегодняшнему дню перфузионные технологии получили активное развитие и стали рутинной практикой во многих трансплантологических центрах всего мира.

К настоящему моменту можно выделить три принципиальных способа выполнения машинной перфузии: гипотермическую, гипотермическую оксигенированную (НОРЕ) и нормотермическую [61].

Гипотермическая машинная перфузия сочетает в себе преимущества гипотермии и постоянной циркуляции консервирующего раствора в трансплантате, чем выгодно отличается от статической консервации. Аппараты для машинной перфузии состоят из насоса, который с определённой скоростью (в среднем 60 мл/мин для почечного трансплантата) создает непрерывный или пульсирующий поток консервирующего раствора через вену или артерию [62]. Циркуляция раствора, обеспечиваемая при машинной перфузии, повышает выработку оксида азота сосудистым эндотелием [63], что уменьшает периферическое сопротивление микроциркуляторной сети почки. Также во время перфузии происходит очищение артериол, венул и капилляров от сладжа форменных элементов и накопления токсичных метаболитов. Все это, согласно данным исследований, приводит к значимому улучшению функции трансплантата в раннем послеоперационном периоде [64-65]. Гипотермическая машинная перфузия теоретически может элиминировать вазоактивные и воспалительные молекулы, тем самым, уменьшить зону воспаления внутри трансплантата после реперфузии [66].

В связи с этим продолжительность холодовой ишемии может быть безопасно и эффективно увеличена при перфузии почек. Имеются достоверные доказательства того, что гипотермическая машинная перфузия снижает частоту развития ОФПТ по сравнению со статической холодовой консервацией трансплантатов, полученных от доноров, как с констатированной смертью головного мозга (DBD), так и с необратимой остановкой эффективного кровообращения (DCD). Специфический статистический показатель - количество перфузий, необходимых для предотвращения одного эпизода ОФПТ, составил 7,26 и 13,60 в почках от DCD и DBD соответственно, что свидетельствует о том, что гипотермическая машинная перфузия особенно эффективна для трансплантатов, полученных от DCD [67]. Проспективное

рандомизированное исследование, опубликованное Кох J. и соавт. (2018) [67], показывает, что значимое преимущество гипотермической машинной перфузии почек достигается в первые 10 часов использования метода, однако, при перфузии свыше 20 часов различия между аппаратным методом и статической холодной консервацией статистически незначимы. Тем не менее, как при статической консервации, так и при гипотермической машинной перфузии значимым остаётся фактор времени холодной ишемии.

Также использование аппаратной перфузии может стать перспективным методом качественной оценки почечного трансплантата, в ходе которого возможно наблюдение за параметрами, характеризующими состояние сосудистого русла почки, что особенно актуально в условиях частого использования органов от доноров с расширенными критериями [64]. Так как гипотермическая машинная перфузия сама по себе не улучшает качество почек, а скорее помогает поддерживать качество почек таким, каким оно было во время извлечения [65].

Одним из вариантов гипотермической перфузией является гипотермическая оксигенированная машинная перфузия. Данный метод выполняется при 4 °С, давлении в почечной артерии 25 мм рт.ст. и парциальном давлении кислорода (раО₂) 500–750 мм рт.ст [68-69]. Кислород подается в консервирующий раствор посредством добавления мембранного оксигенатора в перфузионный контур. Добавление кислорода способствует поддержанию физиологических процессов в митохондриях с поддержанием нормальной активности электрон-транспортной сети. Об этом свидетельствуют низкие уровни таких маркеров анаэробного метаболизма как никотинамидадениндинуклеотид (НАД) и сукцинат. Также доказан повышенный уровень ресинтеза АТФ по сравнению со стандартной гипотермической машинной перфузией [68]. Кроме того, почки при машинной гипотермической перфузии статистически значимо быстрее охлаждаются ниже 8 °С из-за периферической вазодилатации и, следовательно, их остаточный

метаболизм снижается быстрее, чем у трансплантатов при статической холодной консервации [62].

Согласно крупному итальянскому одноцентровому проспективному исследованию [69] у пациентов, получивших трансплантат, который подвергался перфузионной обработке более 2 часов, частота DGF была статистически значимо ниже (0% против 40%, $p = 0,04$), чем в случаях трансплантации почек с меньшим временем аппаратной перфузии. Также в рандомизированном клиническом исследовании I. Jochmans и соавт. (2020) [70] показали, что гипотермическая оксигенированная перфузия почек, полученных от асистолических доноров, безопасна и снижает частоту развития острого отторжения трансплантата, хотя 1-летняя разница в СКФ (показатель функциональной активности органа) между группами оксигенированной и стандартной гипотермической машинной перфузии была статистически незначима. Также не было выявлено разницы в частоте развития ОФПТ, первичного нефункционирования трансплантата и однолетней выживаемости реципиентов.

При использовании гипотермической оксигенированной перфузии возникает вопрос, можно ли использовать стандартные растворы для данного типа машинной перфузии, поскольку известно, что в отличие от раствора Бельзера, НТК и UW не имеют специальных переносчиков кислорода [71]. В работе Т. Minor и соавт. [72] приводится сравнение растворов Бельзера и Кустодиола (НТК) при НОРЕ. По результатам авторов, как при оксигенированной перфузии раствором Бельзера, так и при использовании раствора Бретшнайдера средние уровни тканевого АТФ в ходе перфузии достоверно увеличивались. Безусловно, это доказывает возможность кустодиола насыщаться кислородом.

В 2013 году группой авторов под руководством А. Gallinat [73] была исследована возможность гипотермической оксигенированной перфузии с использованием модифицированного кустодиола, отличающийся от стандартного наличием хелатного железа, которое уменьшает активность

кислородных радикалов в клетке, а также увеличивает кислородную емкость. Эффективность модифицированного кустодиола сравнивалась с раствором KPS-1 Бельзера, также известным как UW-MPS. В результате постишемическое потребление кислорода, отображающее метаболическую активность почек, было значительно выше после 120 минут машинной перфузии с использованием модифицированного НТК (CND), чем KPS-1 ($5.34 \pm 0.48 \text{ g-1/min-1}$ против $3.79 \pm 0.40 \text{ g-1/min-1}$), что отражает больший уровень насыщения CND кислородом, чем KPS-1 [73].

Относительно современным и перспективным методом консервации является нормотермотермическая машинная перфузия. Отличием данного метода является его физиологичность, поскольку перфузионный раствор циркулирует по почечной сосудистой сети, доставляя кислород и питательные вещества, удаляя при этом токсические метаболиты, при температуре, аналогичной нормальной температуре тела человека ($35-37 \text{ }^\circ\text{C}$) [74]. Устройства для нормотермической машинной перфузии представляют собой несколько блоков: 1) блок перфузии, подающий раствор с определёнными показателями кислородной емкости, pH, онкотическим и осмотическим давлением, а также с вазодилататорами, антибиотиками и нутриентами (состав различается у разных исследователей); 2) блок поддержания артериального давления, представленный насосом (с постоянным или пульсирующим потоком) с датчиком сосудистого сопротивления; 3) блок кислорода, представленный оксигенатором; 4) блок поддержания температуры, роль которой выполняет теплообменник; и 5) блок сбора мочи, который подаёт в контур объем раствора (раствор Рингера, Рингер-лактат), соответствующий объёму образовавшейся мочи, не допуская потери объема [75]. Первое сообщение о применении этой технологии было опубликовано в Hosgood SA и соавт. (2011) [76]. На данный момент этот метод прошёл недостаточно клинических испытаний, однако, нормотермическая машинная перфузия широко изучается в экспериментальных исследованиях и показывает значимое преимущество перед статической холодной консервацией [77].

В одной из подобных экспериментальных работ сравнивается функциональная активность почечных трансплантатов после 30 минут первичной тепловой ишемии и последующих 16 часов холодовой статической консервации, гипотермической неоксигенированной перфузии, либо нормотермической машинной перфузии. Результаты показывают, что во время нормотермической машинной перфузии достигается близкое к физиологическому состояние трансплантата, производится его питание и поддерживается температура равная нормальной температуре тела. Перфузат состоял из сбалансированного количества электролитов, обладал физиологичным рН, онкотическим давлением и осмолярностью, которые были стабильны в течение 16 часов перфузии. В течение всего времени почки не имели признаков ухудшения перфузии. Такие гемодинамические параметры, как внутривисочечное сопротивление постепенно улучшались во время консервации. При этом маркеры клеточного повреждения, в частности АСТ и ЛДГ, стабилизировались и оставались низкими. Наблюдаемая во время эксперимента элиминация лактата и потребление глюкозы указывали на усиление аэробного метаболизма. В других аналогичных исследованиях данные маркеры напрямую коррелировали с улучшенной функцией трансплантата в раннем послеоперационном периоде [78]. Согласно данному исследованию преимуществами нормотермической перфузии является возможность влиять на характеристику органа непосредственно перед трансплантацией для улучшения ближайших послеоперационных результатов. Кроме того, данная технология позволяет оценивать жизнеспособность органов в режиме реального времени во время перфузии путем мониторинга функциональных параметров, метаболических конечных точек и маркёров повреждений.

На данный момент к ограничениям использования данного метода можно отнести технические сложности, трудоемкость и риск технического сбоя, требующий постоянного наблюдения за любой перфузией. Также данная методика обуславливает необходимость создания в центрах трансплантации

специализированного перфузионного кабинета или освобождения необходимого пространства в операционной для проведения нормотермической машинной перфузии в стерильных условиях. Кроме того, становится необходимым расширять операционную бригаду специальным персоналом, или же обучать сотрудников перфузии органов [79].

В наиболее крупном на сегодняшний день систематическом обзоре Hosgood SA и соавт. [80] был предложен персонализированный подход использования разных методов консервации в зависимости от типа донора. Согласно предложенному обзору статическую холодовую консервацию, предлагается использовать для родственного донора или идеального DBD. Для трупных доноров с расширенными критериями (ДРК), но со смертью мозга автор считает рациональным использовать различные варианты машинной гипотермической перфузии. А для доноров с неконтролируемой сердечной смертью (1,2 и 5 тип по Маастрихской классификации DCD) предлагается проводить нормотермическую машинную перфузию (рисунок 4).

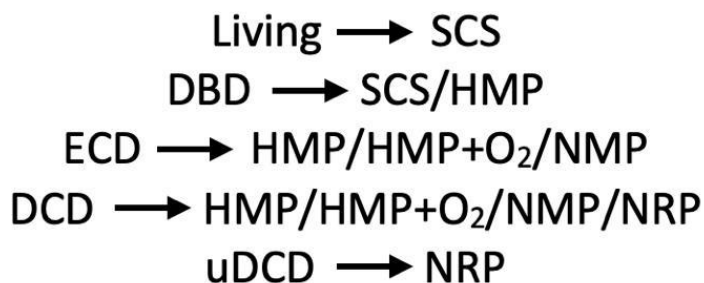


Рисунок 4 - Концепция применения перфузионных методов консервации в зависимости от типа донора (по Hosgood SA и соавт., 2021)

Автор объясняет такую концепцию тем, что дороговизна и логистические трудности делают невозможным использование методов машинной перфузии для всех трансплантатов, соответственно, польза от использования того или иного метода перфузии должна быть соотнесена с качеством трансплантата. Поэтому принцип: чем хуже трансплантат, тем сложнее методы консервации, является основополагающим.

Подводя итог можно сказать, что несмотря на доказанные рядом авторов преимущества методов аппаратной перфузии по сравнению со статической консервацией, все же в данном направлении есть ещё много нерешенных вопросов. Так, не определена оптимальная температура перфузии, необходимость оксигенации перфузата, до сих пор ведется поиск близкого к физиологическим показателям перфузионного раствора. Также не обоснован выбор между использованием пульсионного и непрерывного потока перфузии [81]. Вероятно, именно это не позволяет дать очевидного ответа об их высокой клинической эффективности и обосновать необходимость их внедрения в каждый центр нефротрансплантации и/или донорства органов. В Российской Федерации, на сегодняшний день, не зарегистрировано ни одного устройства для перфузионной консервации почечного трансплантата. Лишь единичные центры публикуют опыт разработки и использования собственных перфузионных машин и активно участвуют в развитии данного направления [82-84]. Несмотря на то, что с каждым годом в РФ увеличивается, как количество выполняемых трансплантаций почки, так и потребность в данных операциях.

1.4 Пролонгированные сроки вторичной тепловой ишемии как фактор риска развития отсроченной функции. Влияние снижения влияния вторичной тепловой ишемии на функцию почечного трансплантата

По данным некоторых авторов, одним из значимых факторов риска развития отсроченной функции почечного трансплантата являются пролонгированные сроки вторичной тепловой ишемии (более 45 минут) [85]. В клинической трансплантологии вторичную тепловую ишемию (ВТИ) принято ассоциировать с этапом имплантации донорского органа: от момента погружения трансплантата в рану до его реперфузии. Еще в 1971 году авторами Dienst S.G. и Ansari M.R. [86] было доказано, что с каждой минутой формирования сосудистых анастомозов, температура почки в среднем

повышается на 1°C и к моменту пуска кровотока может составлять более 20- 25°C . Как известно, охлаждение минимизирует ишемически-консервационное повреждение трансплантата, замедляя метаболические процессы в нем, однако, к сожалению, соблюсти оптимальный для холодовой консервации температурный режим (около 4°C) на каждом этапе: от изъятия до реперфузии нефротрансплантата, получается не всегда. В то же время, если в ходе эксплантации почек у донора-трупа (в особенности, у асистолического донора), не избежать их тепловой ишемии, то сокращение времени тепловой ишемии в ходе анастомозирования почечных сосудов можно достигнуть дополнительным поверхностным охлаждением трансплантата.

Классической методикой снижения влияния вторичной тепловой ишемии является обертывание почки в стерильную салфетку с ледяной крошкой [87]. Она применяется повсеместно, однако имеет ряд недостатков. Например, в ходе имплантации, лед может таять или высыпаться в рану, вследствие чего, оптимального охлаждения трансплантата не достигается. Это отчасти послужило поводом для разработки других способов поверхностного охлаждения почки: устройствами из силикона, полиуретана, полиэтилена и других материалов [88]. Большинство вариантов, на сегодняшний день, продемонстрировали эффективность в эксперименте на животных, однако их клиническую эффективность еще предстоит доказать. Определенный интерес представляет собой поиск оптимального охлаждающего элемента в контексте робот-ассистированной трансплантации почки. Так, Territo и соавт. (2021) [89] предложили свое «устройство для холодовой ишемии почечного трансплантата» и протестировали его для роботической и открытой ТП как в эксперименте на свиньях, так и в клинической практике. Авторский метод продемонстрировал высокую эффективность устройства в поддержании низкой температуры трансплантата, однако данные о ближайших и отдаленных последствиях у реципиентов не приводились.

Необходимо отметить, что несмотря на повсеместную распространенность методик снижения влияния вторичной тепловой ишемии, их эффективность в отношении отсроченной функции нефротрансплантата и других осложнений, как ни странно, не очевидна [90]. Более того, в мировой литературе есть публикации, опровергающие необходимость устранения вторичной тепловой ишемии в принципе. Karipineni и соавт. (2014) [91] опубликовали ретроспективное исследование, в которое вошло 134 пациента, перенесших трансплантацию почки. Из них у 66 при формировании сосудистых анастомозов использовалась упаковка почки в полиэтиленовый пакет с ледяной крошкой, у 68, составляющие контрольную группу, устранение вторичной тепловой ишемии не применялось. Авторы проанализировали частоту развития отсроченной функции трансплантата, острого отторжения, выживаемость трансплантата, выживаемость реципиента в каждой из групп, и при их сравнении, не нашли статистически значимых различий ни по одному из показателей. Тем не менее, вывод авторов о неэффективности охлаждения почечного трансплантата во время анастомозирования сосудов, возможно, несколько опрометчив. Помимо вторичной тепловой ишемии трансплантата, на развитие его отсроченной функции, а также других осложнений ТП, влияет множество факторов, как со стороны донора, так и реципиента. Среди них возраст и вес донора, пролонгированное время холодовой консервации, донорство после сердечной смерти, иммунологическая совместимость донора и реципиента, возраст, вес, наличие диабета у реципиента, длительность ЗПТ, наличие иммунной сенсibilизации и другие [92]. Для того, чтобы исследовать один из параметров как фактор риска развития ОФПТ, необходимо либо устранить все остальные факторы, потенциально влияющие на развитие данного осложнения, либо их наличие должно быть сопоставимо в группах сравнения. В обсуждаемом исследовании данное условие не было соблюдено (данные не представлены), вследствие чего, возможно, авторы получили подобные результаты.

В противовес вышеописанному стоит привести исследование Kamińska и соавт. (2016) [93], опубликованное в журнале «Nature». Это, пожалуй, самое значимое клиническое испытание, посвященное изучению влияния снижения влияния вторичной тепловой ишемии на результаты трансплантации почки. В него вошло 46 пациентов, перенесших трансплантацию трупной почки. Важным достоинством данной работы явился тот факт, что почки для реципиентов каждой из групп были получены от одного донора. Таким образом, из 23 пар донорских почек, изъятых в целях трансплантации, в одном случае в течение операции использовалось охлаждение почечного трансплантата, во втором – данная методика не применялась. Практически устранив влияние факторов риска со стороны донора, авторы получили ожидаемый результат. Наличие вторичной тепловой ишемии было независимым предиктором отсроченной функции и острого отторжения почечного трансплантата, как в однофакторном, так и в многофакторном анализе, что подтвердило необходимость ее устранения.

Среди множества предложенных способов устранения тепловой ишемии почечного трансплантата посредством охлаждающих элементов, на сегодняшний день, оптимального не найдено. Помимо эффективного охлаждения почки (поддержания стабильно низкой температуры), он должен быть воспроизводим и экономически выгоден. В обзоре Nameed и соавт. (2018) [94] приведены все опубликованные на момент его написания клинические и экспериментальные исследования способов минимизации вторичной тепловой ишемии при ТП (рисунок 5). Несмотря на наличие в обзоре публикациях лабораторных и морфологических данных, подтверждающих эффективность охлаждения почки в период имплантации в профилактике ОФПТ, по мнению авторов, требуются более крупные исследования по данному вопросу.

Author, Y; Center	Level of Evidence	Cooling Technique During Anastomoses	Thermodynamic Effects (Cooled Kidneys)
Surface/topical cooling			
Anderson et al, 1973 [14], St Louis, USA	4 (Case series)	Kidney placed in stockinette and intermittently washed with iced saline. Transplantation setting (Human)	NR
Doorschodt et al, 1997 [13], Amsterdam, The Netherlands	5 (Animal study)	Kidney wrapped in gauze, with surface irrigation using cold 0.9% saline (4°C) at 5-min intervals Isolated kidney model, without transplantation (Porcine)	Kidney cortex: 14°C at 10 min and 27°C at 30 min; 30°C at 60 min Kidney medulla: 10°C to 11°C at 10 min and 21°C at 30 min; 28°C at 60 min*
Feuillu et al, 2003 [5], Nancy, France	3 [†] (Case-control study)	Ice-cooled paper tissues placed on kidney during back-table preparation; flushed with and then immersed in cold serum until ready for anastomoses, at which point it was intermittently surface cooled with cold serum. Transplantation setting (Human)	See Fig 1 Kidney temperature as a function of time (t) was expressed by the following equation: Temperature = 7.2ln(t) - 0.6
Laven et al, 2007 [15], Chicago, USA	5 (Animal study)	Microparticulate ice slurry delivered laparoscopically to kidneys (surface) through a modified suction/irrigation cannula; flow of slurry maintained by peristaltic pump. In vivo ischemia-reperfusion model without transplantation (Porcine) (Laparoscopic)	Kidney cortex: 15°C achieved by 16.5 min Kidney medulla: NR
Menon et al, 2014 [16], Detroit, USA and Gurgaon, India	4 (Case series)	Kidney wrapped in gauze 'jacket', also containing ice slush; pelvic bed is lined with ice slush and then the kidney/gauze jacket is introduced via hand-access port; further ice slush is introduced onto the kidney/gauze once in pelvis. Transplantation setting (Human) (Robotic)	Kidney cortex: 20.3°C achieved at end-SWIT (mean, 46.6 min) Kidney medulla: NR
Szostek et al, 1996 [17], Warsaw, Poland	3 [†] (Case control study)	Kidney placed in holding net, onto which a 0.9% saline infusion (4°C) was continuously applied (ie, to kidney surface) during anastomoses. Transplantation setting (Human)	Kidney cortex: 19°C achieved at end-SWIT (mean, 33.6 min) Kidney medulla: NR Surface kidney temperature increased by 0.3°C/min

Рисунок 5 - Краткое описание и результаты исследований, посвященных изучению влияния вторичной тепловой ишемии на функцию почечного трансплантата по данным Nameed и соавт. (2018)

Действительно, для утверждения эффективности устранения вторичной тепловой ишемии посредством поверхностного охлаждения донорского органа при трансплантации почки, на сегодняшний день, данных недостаточно. В современных исследованиях также демонстрируется пагубное влияние резкого повышения температуры при реперфузии на трансплантат [95]. Несмотря на то, что эти испытания были выполнены в эксперименте *in vitro*, и ни в одном из них не затрагивалось снижение влияния вторичной тепловой ишемии, их данные, возможно, могут иметь актуальность и в контексте обсуждаемой темы. В то же

время, их достоверность в клинической практике трансплантации почки, на сегодняшний день, не доказана.

Ввиду наличия очевидных противоречий по данному вопросу у различных авторов, в 2021 году мы инициировали исследование, посвященное изучению снижения влияния вторичной тепловой ишемии на функцию почечного аутооттрансплантата в эксперименте на крупных свиньях. Использование экспериментальной модели аутооттрансплантации почки позволило на этапе планирования исследования исключить потенциальные факторы риска отсроченной функции почечного трансплантата помимо изучаемого: все экспериментальные операции были выполнены свиньям одной породы, возраста и массы тела, и использование почечного аутооттрансплантата позволило исключить иммунологический конфликт, также экспериментальные условия дали возможность создания идентичных сроков холодовой консервации и вторичной тепловой ишемии в группах. Всего было выполнено 23 эксперимента: в 12 случаях моделировалась трансплантация почки от стандартного донора и в 11 – ТП от асистолического донора посредством пережатия почечных сосудов на 30 мин перед удалением и консервацией. По результатам, при экспериментальной трансплантации почки на модели «стандартного донора» снижение влияния вторичной тепловой ишемии не влияла на развитие дисфункции трансплантата (уровень калия более 6 ммоль/л и/или олигоанурия менее 500 мл/сут на 3-4 сутки после операции) в раннем послеоперационном периоде, в то время как в модели ТП от «асистолического донора» частота развития значимой дисфункции трансплантата была достоверно ниже в группе с использованием снижения влияния ВТИ (16,7% против 80%, $p=0,036$).

Таким образом, вторичная тепловая ишемия является опасным, но модифицируемым фактором риска осложнений ТП, основным из которых является острое почечное повреждение, выражающееся развитием отсроченной функции нефротрансплантата. Снижение влияния вторичной тепловой ишемии донорской почки посредством поверхностного охлаждения представляется перспективным методом, однако его клиническую эффективность еще предстоит

доказать будущими проспективными исследованиями. Наряду с этим, отсутствие оптимального способа охлаждения почечного трансплантата во время формирования сосудистых анастомозов, который бы удовлетворял всем требованиям, также диктует необходимость выполнения сравнительных исследований различных методов устранения вторичной тепловой ишемии.

1.5 Острая нефротоксичность ингибиторов кальциневрина как причина отсроченной функции почечного трансплантата. Тактика назначения и коррекции иммуносупрессивной терапии у пациентов с высоким риском развития отсроченной функции

Открытие и внедрение ингибиторов кальциневрина - циклоспорина и такролимуса в иммуносупрессивные схемы после трансплантации органов в конце 80-х и середине 90-х годов привело к значительному прорыву в развитии трансплантологии. Именно с их появлением были достигнуты первые и основные положительные результаты: выживаемость реципиентов, как и краткосрочная выживаемость трансплантатов возросли в разы. На сегодняшний момент оба препарата играют ключевую роль в предотвращении отторжения и являются частью более 90% иммуносупрессивных протоколов, используемых при трансплантации органов. Открытие циклоспорина (CsA) - циклического пептида, выделенного из гриба аскомицета *Tolyrocladium inflatum*, стало первым важным шагом в развитии иммуносупрессивной терапии. В практике CsA впервые использовал сэр Рой Калн в 1987 году при трансплантации почки, однако, опыт оказался неудачным в связи с неправильным расчетом дозы препарата [96]. Тем не менее с этого момента началась современная эра клинической трансплантологии в мире, а CsA стал частью стандартной терапии, что привело к снижению частоты развития острого отторжения и увеличению однолетней выживаемости реципиентов и почечных трансплантатов до 85 % [97]. Такролимус (Tac) был открыт немного позже в Японии и внедрен в клиническую практику в 1990-х годах при трансплантации печени великим хирургом Томасом Старзлом,

затем был включен в протоколы иммуносупрессивного лечения после трансплантации почки, сердца, легких и поджелудочной железы [98]. Тас представляет собой макролидное соединение (FK506), выделенное из культуры *Streptomyces tsukubaensis*.

Циклоспорин и такролимус различаются по своей молекулярной структуре и характеристикам внутриклеточного связывания [99]. CsA связывается с группой молекул циклофилина, которые обладают высоким сродством к кальциневрину, ключевой протеинфосфатазе в процессе активации Т-клеток. В свою очередь, такролимус, проникая в Т-лимфоцит, образует комплекс со своим цитозольным партнером FK506-связывающим белком, который также связывается с кальциневрином. Блокируя кальциневрин, оба препарата ингибируют контролируемую фосфатазой транслокацию ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT) в ядро, и предотвращают экспрессию цитокинов и их рецепторов, необходимых для активации и пролиферации лимфоцитов и других иммунных клеток. Ингибирование пути кальциневрин-NFAT циклоспорином и такролимусом не является специфичным для иммунных клеток и может привести к токсическим побочным эффектам. Наиболее выраженным и прогностически неблагоприятным является нефротоксичность, о механизмах развития которых будет сказано позднее. В отличие от CsA, Тас обладает дополнительным положительным эффектом – стимуляцией механизмов апоптоза в антигенспецифических активированных Т-клетках. Тас также снижает выработку IL-10, который побуждает В-клетки продуцировать большое количества антител, тем самым обеспечивая профилактику острого отторжения в более низких дозах. Кроме того, в отличие от CsA, Тас подавляет экспрессию профибротического трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) в почечных трансплантатах. Эта особенность, вероятно, способствовала тому, что Тас стали широко использовать в большинстве иммуносупрессивных протоколов. В 2009 KDIGO предложили такролимус в качестве препарата первой линии после трансплантации почки в составе начальной и поддерживающей иммуносупрессивной терапии [100].

В мировой литературе немало работ посвящено сравнению циклоспорина и такролимуса. В ходе поиска информации в таких базах данных, как PubMed, Cochrane Collaboration resources, Google Scholar, с 2005 года было найдено 4 крупных мета-анализа, включившие РКИ, в которых сравнивалась эффективность CsA и Tac [101-104]. Общими для данных мета-анализов первичными исходными точками были частота острого отторжения и потерь трансплантата, а вторичными исходными точками были частота развития инсулинозависимого сахарного диабета, развития нефропатии, гиперхолестеринемии, и артериальной гипертензии. Во всех работах была продемонстрирована лучшая эффективность такролимуса по сравнению с циклоспорином, так, в группах такролимуса частота острого отторжения была гораздо ниже, а выживаемость трансплантата выше. Тем не менее, в некоторых исследованиях, в группах использования такролимуса отмечалось более частое развитие сахарного диабета, требующего коррекцию препаратами инсулина. Частота развития нефропатии и артериальной гипертензии была чаще всего равнозначна в обеих группах.

Несмотря на доказанное превосходство такролимуса, к сожалению, имеющиеся побочные эффекты не только постепенно ухудшают функцию почечного трансплантата, а также, являясь причиной серьезных сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет и артериальная гипертензия, приводят к повышению смертности у реципиентов в отдаленном периоде. Важной мерой профилактики побочных эффектов является контроль концентрации препарата в плазме с достижением баланса между адекватной иммуносупрессией и развитием нежелательных эффектов. Краеугольным камнем, побуждающим продолжать поиски наилучшего метода иммуносупрессии, является изменчивая фармакокинетика (ФК) и фармакодинамика (ФД) такролимуса, его индивидуальная восприимчивость, а также узкое терапевтическое окно [105]. ФК Tac характеризуется низкой и сильно вариабельной биодоступностью у разных людей при пероральном приеме (от 5 до 90 %, в среднем 25%) [106-107]. Как известно, Tac всасывается в желудочно-кишечном тракте и в основном метаболизируется ферментной системой P-450, а именно изоформами CYP3A5,

CYP3A4 и незначительно CYP3A7, CYP3A43, в свою очередь экспрессирующиеся в тонком кишечнике, печени и почках [108]. В тонком кишечнике происходит пресистемная биотрансформация Так, то есть первичный метаболизм лекарства до его попадания в системный кровоток [109], а основным местом метаболизма Так является печень. В совокупности это способствует плохой биодоступности такролимуса. После попадания в системный кровоток около 99% Так связывается с эритроцитами, поэтому концентрации в цельной крови в 10–30 раз превышают концентрации препарата в плазме. Однако, проникнуть в лимфатическую систему и оказать свое основное иммуносупрессивное действие Так может только в диссоциированной форме [110]. Наличие изоферментов CYP3A5 в почках может ограничивать накопление препарата в тканях [111], что отражается в несоответствии концентраций Так в крови и в паренхиме почки [112]. Кроме того, межлекарственные взаимодействия, генетические изменения в экспрессии метаболизирующих изоферментов цитохрома P-450 вместе вносят свой вклад в вариабельность целевой концентрации такролимуса у разных пациентов [113]. В результате чего бывает часто трудно достичь или поддерживать необходимую концентрацию Так в крови, и пациенты могут подвергаться риску либо отторжения трансплантата, либо возникновению побочных токсических эффектов. Для расчета идеальной терапевтической концентрации Так необходимо понять, какие факторы могут влиять на его биодоступность, биотрансформацию и распределение в организме. Также полное понимание ФК, ФД и фармакогенетики Так может помочь найти доступный лабораторный метод исследования для определения индивидуальной восприимчивости и возможности персонализированного подхода в каждом случае. Были выдвинуты предположения, что на развитие нефротоксичности при применении Так влияют такие факторы, как возраст донора, пол донора (мужской), возраст реципиента, индекс массы тела реципиента, время холодовой ишемии, несовпадение по HLA, наличие артериальной гипертензии у донора, сахарный диабет, атеросклероз у реципиента, наличие инфекционного заболевания, и генотип реципиента CYP3A5 *3/*3 [115-118]. Однако, Xia T и

соавт. [114] на основе метаанализа 12 проспективных исследований продемонстрировали значимость только трех факторов риска развития острой нефротоксичности – возраст донора, наличие атеросклероза и генотип CYP3A5 *3/*3 у реципиента. Помимо этого, в нескольких исследованиях было выявлено, что полиморфизм гена, ответственного за экспрессию фермента CYP3A5, способствует различиям в биодоступности такролимуса у разных групп населения [114]. Ген CYP3A5 имеет два аллеля (*1 и *3). Замена нуклеотида в гене CYP3A5 (гомозиготные по аллелю CYP3A5 * 3) приводит к отсутствию функциональной активности данного фермента в ткани печени (группа CYP3A5 – не экспрессоры). Для пациентов с таким фенотипом требуются меньшие дозы Тас для достижения оптимальной целевой концентрации в терапевтическом диапазоне. Гетерозиготные или гомозиготные носители аллеля типа CYP3A5 *1 (обозначаемые как *1/*1 и *1/*3), производят высокий уровень мРНК CYP3A5 и белка (группа CYP3A5-экспрессоры, быстрые метаболизаторы). При таких фенотипах для пациентов, принимающих Тас, могут потребоваться более высокие дозы препарата¹¹⁵⁻¹¹⁶. CYP3A5-экспрессорам требуется доза для достижения целевой концентрации, которая примерно на 50% выше, чем у большинства.

Несмотря на достоверное влияние генотипа CYP3A5 на потребность в дозе Тас [117-118], пациенты в листе ожидания на трансплантацию почки не генотипируются по CYP3A5 в обычной практике. Обычно пациенты получают стандартную дозу Тас в зависимости от их массы тела, а затем происходит коррекция дозы в зависимости от уровня концентрации в крови (так называемый терапевтический лекарственный мониторинг). Возникает вопрос, возможно ли внедрение технологических достижений, таких как предтрансплантационное генотипирование, в рутинную клиническую практику для расчета оптимальной дозы Тас в раннем периоде. На этот счет было проведено два относительно небольших рандомизированных исследования - первое во Франции (n=280) [119] и второе в Нидерландах (n=240) [115]. Оба исследования имели схожий дизайн, пациенты были разделены на две группы и рандомизированы, в первой группе расчет такролимуса был исходя из веса (по 0,20 мг/кг), а во второй группе в

зависимости от генотипа гена CYP3A5 (экспрессоры получали по 0,30 мг/кг, неэкспрессоры по 0,15 мг/кг). Разница заключалась лишь в дне начала приема такролимуса - в первом исследовании, где такролимус принимали на 7 сутки, выявилась статистическая значимость в группе определения генотипа, при этом достижение концентрации происходило за более короткий срок и больше пациентов находилось в целевом диапазоне (10-15 нг/мл). Во втором исследовании не было выявлено статистически значимой разницы между группами расчета такролимуса на основании веса и генотипа. Однако, оба исследования подтвердили влияние генотипа CYP3A5 на потребность в дозе Tас. Поэтому необходимо проведение дальнейших работ насчет целесообразности применения генотипирования.

Для более быстрого и доступного определения метаболизма такролимуса и в качестве прогностического индекса неблагоприятного исхода после трансплантации почки недавно было предложено минимальное соотношение концентрация/доза (C_0/D) такролимуса [120]. Соотношение C_0/D можно рассчитать путем деления концентрации такролимуса перед приемом (C_0) на соответствующую суточную дозу такролимуса (D). У пациентов с низким отношением C_0/D в раннем послеоперационном периоде чаще возникают проявления острой нефротоксичности, связанные с высокими концентрациями такролимуса, что было ассоциировано с более высокими уровнями C_2 такролимуса. Кроме того, существует гипотеза, что не сам Tас, а его метаболиты могут быть ответственны за нефротоксичность [121]. Высокая пиковая концентрация такролимуса (и/или его метаболитов) может объяснить более высокую частоту нефротоксичности и потерь трансплантата в этих группах [122]. Соотношение C_0/D такролимуса, возможно позволит выявить группу пациентов с повышенным риском неблагоприятного исхода после трансплантации почки. Вероятно, в данном случае необходимо контролировать пиковые концентрации такролимуса у этих пациентов и, если они высокие, снизить рассчитываемую дозу, при этом, увеличивая дозу второго иммуносупрессора. Также возможно заменить препарат на состав с пролонгированным высвобождением или выбрать

более частое введение препарата в меньших дозах, чтобы избежать высоких пиковых концентраций [123-125]. Однако, индекс C_0/D можно оценить только после стабилизации концентрации такролимуса, поэтому применение клинического показателя C_0/D в раннем посттрансплантационном периоде должно быть ограничено.

В раннем посттрансплантационном периоде острая нефротоксичность является наиболее частым нежелательным эффектом, которая, как правило, дозозависима и полностью обратима после коррекции. В основе острой нефротоксичности ингибиторов кальциневрина (calcineurin inhibitors - CNI) лежит изменение гемодинамики на микроциркуляторном уровне, дисфункция эндотелиальных клеток, повреждение канальцев, развитие тромботической микроангиопатии и нарушение ионного обмена, приводящие к снижению СКФ и увеличению креатинина в плазме [126]. Также известно, что внутривидовая концентрация CNI может не коррелировать должным образом с его концентрацией в цельной крови [127-128], вероятно, влияя на индивидуальную восприимчивость к CNI-индуцированной вазоконстрикции [129].

Несколько фундаментальных исследований показывают, что сосудистая дисфункция является результатом увеличения в плазме сосудосуживающих факторов, таких как эндотелин и тромбоксан, и активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС), а также снижения сосудорасширяющих факторов, таких как простациклин, простагландин E2 и оксид азота (NO) [130]. Все это приводит к вазоконстрикции афферентных артериол и запуску компенсаторных механизмов, усугубляющих гемодинамические расстройства. Кроме того, образование свободных радикалов, активация симпатической нервной системы, канальцевая дисфункция также играют роль в острой нефротоксичности. В настоящее время неизвестно, связаны ли эти эффекты с механизмами ингибирования кальциневрина и связывания с NFAT, но сходство нефротоксических эффектов между циклоспорином и такролимусом, которые имеют совершенно разную молекулярную структуру и сайт внутриклеточного связывания, предполагает, что эта теория имеет место быть.

Участие эндотелина в развитии острой нефротоксичности было обнаружено в исследовании при культивировании клеток почечного эпителия, в которых циклоспорин стимулировал высвобождение эндотелина [131]. Позже это было подтверждено в исследованиях на животных [132] и на людях [133]. Ключевая роль эндотелина в почечной дисфункции, связанной с CNI, дополнительно иллюстрируется обнаружением того, что антитела к эндотелину предотвращают развитие дисфункции почек, по крайней мере, у крыс [134]. Однако, механизм, лежащий в основе увеличения продукции эндотелина, связанного с CNI, еще не ясен.

Также CNI приводят к активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС) как за счет прямого воздействия на юктагломерулярные клетки, так и за счет косвенного воздействия гемодинамических изменений почечной сосудистой сети, вторичных по отношению к снижению сосудорасширяющих факторов и увеличению эндотелина [135]. Поскольку активация РАС снижает почечный кровоток под действием ангиотензина II, этот механизм представляет собой порочный круг, который еще больше усугубляет изменения почечной гемодинамики.

Кроме того, CNI вызывают дисбаланс соотношения метаболитов арахидоновой кислоты (эйкозаноидов). Объяснение можно найти в ассоциации NFAT и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Промотор гена COX-2 содержит сайты связывания для NFAT, и, как сообщается, NFAT имеет большое значение для регуляции экспрессии гена COX-2 *in vitro* [136]. Hoehlerh и соавт. [137] продемонстрировали избирательное подавление экспрессии ЦОГ-2 в почках как циклоспорином, так и такролимусом у крыс. Ингибирование NFAT-опосредованной экспрессии ЦОГ-2 также было зарегистрировано в других тканях [138]. В совокупности, хотя это и не изучалось напрямую, ингибирование ЦОГ-2 и связанное с ним снижение образования простагландина E₂ за счет ингибирования кальцинейрина/NFAT вполне могут быть основным механизмом, с помощью которого CNI приводят к вазоконстрикции и снижению СКФ.

Помимо увеличения синтеза вазоконстрикторов, CNI вызывают эндотелиальную дисфункцию, снижая синтез NO. Также происходит увеличение образования свободных радикалов и супероксидов, вероятно, из-за гипоксии, связанной с вазоконстрикцией. Снижение биодоступности и продукции NO может затем привести к беспрепятственной вазоконстрикции, что является ведущим механизмом гипертензии и снижения СКФ [129,139].

Острая нефротоксичность также часто сопровождается вакуолизацией канальцевой цитоплазмы, морфологически проявляющаяся увеличением эндоплазматического ретикулума и количества лизосом [140-141]. Вакуолизация может быть как результатом ишемии, вызванной вазоконстрикцией, так и повреждением структуры эндоплазматического ретикулума путем ингибирования кальциневрина в эпителиальных клетках канальцев. Было показано, что воздействие CNI индуцирует экспрессию белков теплового шока [142-144], снижение продукции NO [145] и изменение концентрации кальция [146-147], что дополнительно иллюстрирует токсические эффекты ингибирования кальциневрина на функцию канальцев. В патогенезе развития также может играть роль проапоптотический белок p53, способствующий дедифференцировке и гибели клеток [148-149]. Однако, вакуолизация не является специфическим признаком токсичности CNI, она также наблюдается у пациентов, получающих поддерживающую иммуносупрессию на основе стероидов и азатиоприна, при чисто ишемическом поражении почек, и повреждении канальцевого эпителия, вызванным внутривенным введением гиперосмотических жидкостей (например, растворы маннита, инулина, глюкозы, сахарозы, декстрана, гидроксипропилкрахмала, мочевины и рентгеноконтрастных веществ) [150,151]. Эту канальцевую вакуолизацию иногда называют «осмотическим нефрозом», и ее можно отличить от индуцированной CNI острой тубулярной токсичности по разным размерам вакуолей при «осмотическом нефрозе».

Еще одним из факторов развития острой нефротоксичности является развитие тромботической микроангиопатии (ТМА), хотя ТМА после трансплантации может возникать в результате многих факторов, включая

ишемическое реперфузионное повреждение эндотелия, влияние инфекционного агента, механизмы развития отторжения, наличие кардиолипидных антител, влияние различных лекарственных препаратов, также нельзя исключать и влияние CNI в развитии посттрансплантационной ТМА. Предполагается, что в основе патогенеза лежит повреждение эндотелия, вызванное местной и системной вазоконстрикцией, кроме того, известно, что CNI могут усиливать агрегацию тромбоцитов и активировать протромботические факторы [152-153].

Как уже было сказано, CNI произвели революцию в практике трансплантации, увеличив краткосрочную выживаемость в разы, что главным образом было связано со снижением рисков острого отторжения, но их нефротоксичность на сегодняшний день является «ахиллесовой пятой», останавливающей дальнейший прогресс в долгосрочной выживаемости трансплантатов. Как оказалось, прирост показателей отдаленной выживаемости почечного трансплантата оказался незначительным за этот период. Coemans и соавт. [154] провели комплексный статистический анализ показателей из Европейского регистра более 100 000 умерших реципиентов. В период с 1986 по 1995, с 1996 по 2005 и с 2006 по 2015 год наблюдалось прогрессивное увеличение 1-летней выживаемости трансплантатов с 86,8% до 91,1% и 92,0% и 5-летней выживаемости трансплантатов с 74,6. % до 82,4% и 84,4%, соответственно. В Северной Америке Lamb и соавт. [155] сообщили об аналогичной тенденции, на материале 164480 наблюдений показали, что потери почечного трансплантата первого послеоперационного года снизились с 20% в 1989 г до менее 8% в 2009 г., а в интервале от 3 до 5 и от 5 до 10 после трансплантации за этот же период времени показатель утраты практически не изменился и колеблется в пределах от 6 до 8%. Авторы заключают, что скорость улучшения 1-летней выживаемости трансплантата со временем снижается. Поскольку показатели выживаемости приближаются к 100%, остается мало возможностей для улучшения, с учетом постоянного расширения критериев для доноров (доноры с расширенными критериями составляли 9% до 1995 г., на данный момент они составляют 45% от всех доноров), увеличения возраста реципиентов и более длительного нахождения

на диализе до трансплантации (в среднем от 46 до 63 месяцев). Одной из главных причин замедления прироста выживаемости трансплантата, как в краткосрочном, так и в долгосрочном периоде помимо развития отторжения, возврата основного заболевания, является нефротоксичность CNI.

Это заставляет специалистов разрабатывать новые протоколы иммуносупрессивной терапии. В раннем посттрансплантационном периоде основным осложнением от приема CNI является острая нефротоксичность. Клинически это проявляется повышением уровня креатинина в сыворотке крови, без наличия других факторов острого повреждения почек, и сопутствующим повышением уровня C_0 такролимуса в крови (> 20 нг/мл) [156]. Таким образом, острая нефротоксичность CNI может стать причиной развития отсроченной функции трансплантата в раннем послеоперационном периоде и показанием к выполнению диализа [157-158]. Целевое значение свыше 20 нг/мл кажется чрезмерно высоким, поскольку терапевтическая целевая концентрация C_0 находится между 8 и 10 с максимальным значением до 15 нг/мл [159]. Таким образом, 15 нг/мл можно считать порогом токсичности такролимуса [160]. Предложено классифицировать значения возрастающей токсичности такролимуса в зависимости от концентрации препарата в плазме: от 15 до 20 нг/мл - умеренный риск токсичности; от 20 до 25 — высокий риск токсичности и выше 25 нг/мл — очень высокий риск токсичности [161]. При определении острой нефротоксичности следует исключить другие факторы острого повреждения почек: 1) преренальные (обезвоживание, сердечная недостаточность, сепсис), 2) почечные (отторжение, острый канальцевый некроз, интерстициальный нефрит, тубулотоксические антибиотики, рецидив гломерулонефрита, тромбоз почечных сосудов) или 3) постренальные (обструкция мочеточников, мочевые камни). Важно подчеркнуть, что диагноз должен быть поставлен путем исключения и после устранения всех других причин, упомянутых выше. В исследовании, проведенном Katagi и соавт. [162], двадцать два случая (17%) нефротоксического повреждения почки были выявлены среди 128 последовательных биопсий трансплантата. В группе, где развилась нефротоксичность, средний уровень

такролимуса в цельной крови составлял $31,6 \pm 10,6$ нг/мл, а эпизоды нефротоксичности были связаны с повышенным уровнем такролимуса в цельной крови у 82% пациентов. Затем в этом исследовании дозу такролимуса снижали ступенчато до тех пор, пока не был получен удовлетворительный результат уровня креатинина. В среднем снижение дозы составило $41\% \pm 21\%$, что привело к снижению на $86\% \pm 18\%$ уровня креатинина в плазме.

При поиске факторов риска ОФПТ было выдвинуто предположение о возможной связи раннего приема высоких доз такролимуса с увеличением частоты и тяжести развития ОФПТ [159,162-163]. В дальнейшем были разработаны исследования, сравнивающие раннее и отсроченное использование такролимуса после трансплантации, в которых оценивалось влияние начала приема такролимуса, как нефротоксического препарата, на возникновение ОФПТ. Ghadimi M и соавт. [164] в своем РКИ (n=53) случайным образом распределили пациентов в группы немедленного приема такролимуса в день операции и в группу отсроченного приема (на 4 сутки после операции), помимо этого все пациенты получали индукционную терапию тимоглобулином, и поддерживающую в виде микофенолата мофетила и преднизолона в стандартных дозах и пришли к выводу, что отсроченное начало применения такролимуса после трансплантации не привело ни к снижению частоты или продолжительности ОФПТ, ни к улучшению функции трансплантата, но статистически значимо увеличило 3-месячную выживаемость трансплантатов. В другом когортном ретроспективном исследовании Y.Liu и соавт. [165] (n=72) с похожими группами пациентов было подтверждено, что отсроченное начало введения такролимуса после антилимфоцитарной индукционной терапии также увеличивает риск развития ОФПТ (50% в группе с отсроченным приемом и 27% в контрольной) у реципиентов после трансплантации. Различий в развитии острого отторжения в группах не выявилось (6,7% и 7,2%). Однако, в Колумбийском университете провели биопсии 315 пациентам, из которых одной части (n=206) было назначено позднее начало приема такролимуса (через 24 часа после операции), другой части пациентов (n=109) в день операции [166], индукционная терапия была такая же,

как и в предыдущих исследованиях (антитимоцитарный иммуноглобулин/базиликсимаб). И частота возникновения острого отторжения, подтверждённого биопсией, была выше в группе отсроченного приема (19,4% против 6,4%). Вопрос оптимального времени для начала приема Тас является еще одним нерешенной научной задачей, так как, к сожалению, недостаточно исследований, посвященных его взаимосвязи с развитием острого отторжения и ОФПТ.

Иммунологический ответ выражен максимально в течение ближайшего посттрансплантационного периода и затем обычно ослабевает. Весь период иммуносупрессии после пересадки почки можно разделить на два этапа — начальной и поддерживающей иммуносупрессии. Начальная иммуносупрессия охватывает первые 3 месяца после трансплантации, для которых характерны неустойчивая функция трансплантата и повышенная аллореактивность с максимальной вероятностью кризов отторжения. Главной задачей иммуносупрессии в этот период является профилактика и лечение раннего отторжения при минимальном риске развития побочных эффектов. Начальная иммуносупрессия, в свою очередь, состоит из индукционной и базисной (обязательной) терапии. На данный момент несмотря на то, что почти все современные базовые препараты применяются уже довольно давно, продолжают предлагаться и апробироваться все новые протоколы иммуносупрессии, различающихся по ведущему препарату, по дозам и целевым концентрациям в крови. Базовую (поддерживающую) иммуносупрессивную терапию пациенты принимают в течение всего периода жизни трансплантата. При этом риск острого отторжения снижается с течением времени и постепенно возрастает риск снижения функции трансплантата за счет нефротоксичности принимаемых препаратов и возврата основного заболевания. В связи с хронической иммуносупрессией высока вероятность развития инфекционных осложнений и онкологических заболеваний по сравнению с общей популяцией. Поэтому задача поддерживающей терапии состоит с одной стороны в поддержании уровня иммуносупрессии, достаточной для профилактики отторжения, с другой стороны

– ее минимизации для предотвращения хронического токсического повреждения, а также снижения риска побочных эффектов иммуносупрессии. С этой целью постепенно снижают дозы принимаемых иммуносупрессивных препаратов и, соответственно, целевых концентраций в крови основных компонентов по сравнению со стартовой иммуносупрессией. Цель современных протоколов иммуносупрессивной терапии – снижение специфических побочных эффектов путем использования синергии лекарственных препаратов для сохранения эффективности при снижении побочных эффектов, поэтому режимы базовой стандартной иммуносупрессии во всем мире включают в себя тройную терапию, состоящую из ингибиторов кальциневрина (препарат выбора – такролимус), препаратов микофеноловой кислоты и глюкокортикостероидов, в качестве индукционной терапии у пациентов с невысокими рисками преимущественно используется базиликсимаб, а у пациентов с высоким риском – иммуноглобулин антиtimoцитарный. Однако, есть различия по целевым концентрациям такролимуса (C_0) начальном периоде. Так, в России, согласно национальным клиническим рекомендациям, в первый месяц пытаются достичь целевой концентрации такролимуса при трехкомпонентной терапии в диапазоне от 8 до 15 нг/мл. В рекомендациях Американского сообщества придерживаются концентраций в диапазоне от 5 до 10 нг/мл [167], в Европейских рекомендациях – от 4 до 8 нг/мл [168-169]. Отсутствие единого мнения по поводу назначаемых доз и необходимых целевых концентрациях такролимуса, вероятно, связано с недостаточным количеством проведенных больших многоцентровых рандомизированных исследований.

Частота определений концентрации Тас в крови диктуется клинической необходимостью. Поскольку Тас является лекарственным средством с низким клиренсом, достижение равновесной концентрации после коррекции дозы происходит в среднем через 2–4 дня. Тас по сравнению с циклоспорином характеризуется более лабильной фармакокинетикой (более значительной интра- и интериндивидуальной вариабельностью) и в отличие от циклоспорина имеет более сглаженную фармакокинетическую кривую. Именно поэтому при

пероральном приеме минимальная концентрация (C_0) Так отличается от пиковой (C_{max}) концентрации в среднем в 2 раза ($C_{max}/C_0 = 2$), поэтому в рутинной практике мониторинг Так осуществляется по C_0 через 12 ч (для стандартной формы) или 24 ч (для пролонгированной формы) после перорального приема препарата, то есть непосредственно перед приемом следующей дозы (обычно в течение 1 ч до приема очередной дозы). C_0 признается надежным маркером системной экспозиции такролимуса благодаря тесной корреляции с AUC. В раннем посттрансплантационном периоде мониторинг проводится 2–3 раза в неделю, а при поддерживающей терапии — 1–2 раза в месяц в течение первого года [159]. Концентрацию Так в крови необходимо контролировать при всяком изменении режима иммуносупрессивной терапии, после коррекции дозы, при назначении или отмене препаратов, влияющих на метаболизм и фармакокинетику Так, а также при дисфункции трансплантата и при отторжении. Например, глюкокортикоиды являются индукторами цитохрома CYP3A4 [170], поэтому их назначение (например, при пульс-терапии) может сопровождаться ускорением метаболизма Так и снижением его концентрации в крови. После отмены или снижения дозы глюкокортикоидов примерно у 60% пациентов наблюдается увеличение биодоступности Так и повышение его концентрации в крови, что может сопровождаться острым нефротоксическим эффектом с ростом концентрации сывороточного креатинина и быть ошибочно интерпретировано, как отторжение трансплантата почки. Поэтому при снижении дозы или отмене глюкокортикоидов рекомендуются внеочередные определения концентрации такролимуса и при значительном увеличении C_0 — снижение дозы препарата [171]. Также при переводе пациентов с препаратов такролимуса, требующих двукратного приема, на препарат пролонгированного действия, с однократным суточным приемом следует измерять минимальные уровни препарата как перед конверсией, так и в течение последующих 2 недель. Показано, что системная экспозиция при приеме пролонгированных форм такролимуса примерно на 10% ниже по сравнению с другими лекарственными формами [172-173].

Существует несколько путей решения проблемы токсичности такролимуса в раннем периоде – прием низких доз (с достижением целевой концентрации в пределах 3–8 нг/мл) в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами (ММФ, ингибиторы mTOR), отсроченное начало приема после операции, замена такролимуса на ингибиторы mTOR сразу после операции, а в более отдаленном периоде - полная отмена через 3-6-12 месяцев с переходом на ингибиторы mTOR [174]. Как было ранее сказано, отсроченный прием Тас может приводить к увеличению частоты развития ОФПТ и острого отторжения, поэтому необходимо дальнейшее изучение этого метода. А первым большим многоцентровым рандомизированным исследованием, сравнивающим низкие дозы CNI и ингибиторов mTOR является ELITE-Symphony [175]. В котором пациенты были случайным образом распределены в соотношении 1:1:1:1 в одну из четырех групп лечения: 1) группа стандартной дозы циклоспорина (стандартная доза циклоспорина и кортикостероиды), 2) группа низких доз циклоспорина (даклизумаб в течение первых 2 месяцев после трансплантации, низкие дозы циклоспорина, микофенолата мофетила и кортикостероиды), 3) группа низких доз такролимуса (даклизумаб в течение первых 2 месяцев после трансплантации, низкие дозы такролимуса для достижения целевых значений в диапазоне от 3-7 нг/мл, микофенолата мофетил и кортикостероиды); и 4) группа низкой дозы сиролимуса (даклизумаб в течение первых 2 месяцев после трансплантации, низкие дозы сиролимуса, микофенолата мофетил и кортикостероиды). Все группы получали перорально микофенолата мофетил в дозе 2 г в сутки. Через 1 год функция почек и показатель биопсии были значительно лучше при применении низких доз такролимуса, чем во всех других группах лечения. Выживаемость трансплантата была лучше при применении низких доз такролимуса по сравнению со стандартными дозами циклоспорина и низкими дозами сиролимуса. Через 3 года группа, получавшая низкие дозы такролимуса, по-прежнему имела самые высокие показатели выживаемости трансплантата и функции почек, но различия между группами со временем уменьшались. На основе этого исследования использование такролимуса в низких

дозах было включено в рекомендации KDIGO в 2009 году¹⁰⁰. Однако, испытание подверглось критике за малое количество этнических групп пациентов, неравномерное выбывание из наблюдения, отсутствие группы со стандартной дозой такролимуса и недостаточную продолжительность наблюдения (один год), которая была бы клинически значимой. В другом крупном исследовании Spare-the-Nephron [176] сравнивали начальные схемы лечения на основе микофенолата мофетила (ММФ) и сиролимуса (SRL) (n=151) в качестве режима CNI со стандартной схемой ММФ+такролимус (n=148). Исходные характеристики, включая СКФ, были одинаковыми между группами. Через 1 год СКФ по сравнению с исходным уровнем было значительно выше в группе ММФ/SRL по сравнению с группой ММФ/CNI. Через 2 года изменения уже были незаметны. Расчетный клиренс креатинина и СКФ были значительно выше при использовании ММФ/сиролимус через 2 года, в течение которых подтвержденное биопсией острое отторжение произошло у 14 пациентов в группе ММФ/SRL (3 потери трансплантата), и у 17 пациентов, получавших ММФ/CNI (6 потерь трансплантата). В группе, получавших ММФ/CNI, пять пациентов умерли, а в группе ММФ/SRL ни один. Таким образом, по сравнению с терапией ММФ/CNI, 2-летняя схема ММФ/SRL приводила к аналогичным показателям почечной функции, но с меньшим количеством летальных исходов и потерь трансплантатов, и с тенденцией к меньшему количеству отторжений, подтвержденных биопсией.

Для профилактики хронической нефротоксичности в последнее время довольно широкую клиническую апробацию проходят схемы иммуносупрессии с отсроченной отменой CNI за счет конверсии на ингибиторы m-TOR (эверолимус или сиролимус), прежде всего у пациентов с выраженными признаками токсичности [177]. Поздняя отмена CNI с конверсией на ингибиторы mTOR изучалась в нескольких одноцентровых исследованиях [178-179], но наиболее важным исследованием было многоцентровое исследование Sirolimus Renal Conversion Study (CONVERT) [180], в котором 555 из 830 реципиентов, получавших ингибиторы кальциневрина через 6–120 месяцев после

трансплантации переводили на поддерживающую терапию сиролимусом. CONVERT показал, что поздняя конверсия и отмена CNI не улучшала функцию почек и была вредна для пациентов с имеющимся нарушением функции почек с развитием протеинурией *de novo*. Результаты этого клинического исследования показывают, что целевой популяцией для конверсии должны быть пациенты с исходной СКФ более 40 мл/мин и экскрецией белка с мочой в пределах нормы и возможно есть вероятность лучшего исхода при конверсии на более ранних сроках (через 3 месяца). В другом проспективном открытом рандомизированном исследовании (n=58) также оценивали безопасность и эффективность перевода пациентов со стабильной функцией почек с Tас на схему на основе SRL после трансплантации почки [179]. Пациенты были случайным образом распределены для продолжения Tас (n = 29) или перехода на SRL (n = 29). Оценивались 3-летние результаты, включая выживаемость пациентов и трансплантатов, функцию трансплантатов. Трехлетняя выживаемость пациентов в группах SRL и Tас составила 93,1% против 100%, и трансплантатов 89,7% против 100%, соответственно. Однако, в группе SRL функция почек была значительно лучше со 2-го года после трансплантации до последнего наблюдения. У 4 (13,8%) пациентов в группе SRL и у 3 (10,3%) в группе Tас (P = 0,5) развилось острое отторжение, подтвержденное биопсией. Средняя экскреция белка с мочой значительно увеличилась после конверсии SRL. Средний уровень холестерина в сыворотке и триглицеридов значительно увеличился в группе SRL по сравнению с группой Tас. Выживаемость пациентов через 3 года составила 93,1% в группе SRL и 100% в группе Tас. Выживаемость трансплантата через 3 года составила 89,7% в группе SRL и 100% в группе Tас. Скорость экскреции белка с мочой увеличилась в группе SRL (с $0,1 \pm 0,1$ до $0,7 \pm 0,5$ г/24 ч), тогда как в группе Tас наблюдались незначительные изменения (с $0,1 \pm 0,1$ до $0,2 \pm 0,3$ г/24 ч). Однако, за этот период СКФ снизилась в группе Tас (с $73,2 \pm 8,3$ до $71,3 \pm 13,6$ мл/мин $1,73 \text{ м}^2$) и увеличилась в группе SRL (с $72,8 \pm 7,1$ до $74,2 \pm 7,5$ мл/мин $1,73 \text{ м}^2$). Частота острого отторжения, подтвержденного биопсией, составила 13,8% в группе SRL и 10,3% в группе Tас. Исследователи пришли к выводу, что переход

на SRL с терапии на основе CNI привел к улучшению функции почек и контролю артериального давления у реципиентов почечного трансплантата без увеличения риска острого отторжения, однако, эти преимущества не привели к увеличению выживаемости трансплантата или пациента.

В заключение, необходимо отметить, что несмотря на множество нерешенных вопросов и отсутствие единства иммуносупрессивных протоколах между центрами трансплантации, в мировой литературе прослеживается очевидная тенденция к персонализации послеоперационной терапии реципиентов солидных органов ингибиторами кальциневрина. Именно препараты этой группы: такролимус и циклоспорин, являются наиболее эффективными и составляют основу более 90% иммуносупрессивных схем, несмотря на большое разнообразие побочных эффектов. Вероятно, именно персонализированный подход, учитывающий все особенности пациента, способенкратно снизить риски развития побочного действия и нежелательных явлений от приема препаратов данной группы.

1.6 Повышенный индекс резистентности артериального кровотока трансплантата как предиктор развития его отсроченной функции.

Методы медикаментозного воздействия на микроциркуляцию в почечном трансплантате

Ультразвуковое доплеровское исследование является основным инструментальным методом, позволяющим неинвазивно оценить функцию трансплантата и внутриорганный кровоток в раннем послеоперационном периоде [181-182]. Для оценки внутриорганный кровообращения применяют, как качественные, так и количественные показатели гемодинамики, в частности, индекс периферического сопротивления (индекс резистентности - ИР) артериального кровотока – наиболее информативный и удобный для динамической оценки показатель, повышение которого указывает на нарушение микроциркуляции в трансплантате [183]. Он оценивается на уровне дугообразных

и междолевых артерий в верхнем, среднем и нижнем полюсах почек и представляет собой маркер сосудистого сопротивления [184]. Как известно, почечная перфузия, как и церебральная перфузия, характеризуется высоким потоком, сохраняющимся в течение всей фазы сердечного цикла, в результате чего центральное давление передается в неизменном виде вплоть до почечных артериол [185]. Поэтому на значение ИР помимо давления заклинивания почечных капилляров, оказывают влияние показатели центральной гемодинамики. Так, повышение артериального давления, тахикардия, гиповолемия организма человека, возраст пациента, наличие атеросклероза аорты, ИМТ реципиента, курение приводят к изменениям показателей, характеризующих периферическое сопротивление [186-193]. В связи с этим в клинической практике необходимо ориентироваться не только на абсолютное значение параметров внутриорганного кровообращения, но и на динамическое изменение индексов сосудистого сопротивления [194].

Многими исследованиями доказана значимость ИР, как одного из ранних предикторов отсроченной функции почечного трансплантата [195-199]. В единственном мета-анализе, включающим в себя 14 исследований, в т. ч. 4 проспективных, и 2741 пациентов утверждается о прогностической значимости данного метода в качестве предиктора ОФПТ [200]. Однако, выявленная предполагаемая диагностическая точность оказалась умеренной – специфичность - 71,9%, чувствительность – 52,2%. Несмотря на положительные результаты в настоящее время не существует единого консенсуса относительно его точной эффективности.

Помимо использования ИР в качестве раннего предиктора ОФПТ, также изучается его возможность в прогнозе отдаленной функции трансплантата. S. Kahraman и соавт. [201] провели ретроспективное исследование, которое было направлено на выявление в течение первой недели послеоперационного периода предикторов функции почки в более отдаленном периоде (через один год после трансплантации). Были исключены реципиенты с сахарным диабетом, курильщики, с осложнениями в виде острого канальцевого некроза и случаи

отторжения почечных трансплантатов в течение первого года после операции. Выполнялась регистрация индексов периферического сопротивления (индекса резистентности и пульсативного индекса - ПИ) с уровня междолевых артерий и определялась корреляция данных показателей с уровнем креатинина сыворотки крови. В итоге исследователи установили, что через год после трансплантации почки уровень креатинина соответствовал норме у пациентов, имеющих ИР $0,64 \pm 0,07$ и ПИ $1,11 \pm 0,44$ в течение первой недели после операции.

Также нет единого мнения относительно референтного диапазона ИР у пациентов в посттрансплантационном периоде. Однако ясно, что он должен быть разным для различных возрастных категорий из-за значительной связи между ИР и возрастом [202]. В раннем посттрансплантационном периоде ИР равный 0,60 считается нормальным, тогда как 0,70–0,80 считается верхним нормальным значением [195]. Имеются наблюдения, которые демонстрируют, что при хорошем функционировании почечных трансплантатов восстановление гемодинамических показателей, соответствующих нормативным параметрам, происходит на 2 сутки после трансплантации [203].

В эксперименте W. Finn и соавт. [204] по восстановлению почечной функции у крыс после постишемической реперфузии выяснилось, что этот процесс является двухфазным, начальной фазой восстановления почечной функции является регенерация канальцевого эпителия с одновременным устранением канальцевой обструкции, а следующей фазой является снижение сосудистого сопротивления, исчезновения вазоконстрикции и увеличение почечного кровотока.

К сожалению, невозможно использование только ИР в качестве предиктора развития ОФПТ, так как повышенный ИР ($>0,7$) в раннем послеоперационном периоде может обнаруживаться также при остром отторжении, тромбозе почечных вен, урологических осложнениях и других обстоятельствах [205]. Поэтому необходимо создание единой прогностической модели для обнаружения пациентов с повышенным риском, в которую будет включен ИР, как значимый предиктор.

Высокая частота развития отсроченной функции почечного трансплантата приводит к необходимости внедрения новых методов терапии, способных уменьшить последствия ишемически-консервационно-реперфузионного повреждения, и, тем самым, ускорить восстановление функции пересаженной почки в организме реципиента. Одним из наиболее перспективных препаратов для достижения данной цели является синтетический аналог простагландина E1 – алпростадил (Вазапостан). Известно, что при системном введении PGE стимулируют синтез цАМФ даже при низкой концентрации кислорода в тканях, стабилизируют клеточную мембрану и предупреждают высвобождение ферментов лизосом, оказывают сосудорасширяющее действие, снижают ОПСС без существенного влияния на АД [206-207], влияют на клеточный метаболизм путем повышения экстракции кислорода и глюкозы, улучшают реологические свойства крови, подавляя агрегацию тромбоцитов и улучшая эластичность эритроцитов [208], а также оказывают некоторое иммуносупрессивное действие на Т- и В-клеточный пул [209].

Применение алпростадилла с целью улучшения микроциркуляции и снижения тяжести ишемически-реперфузионного повреждения активно используют в клинической практике трансплантации печени [210-213], в то же время, лишь единичные публикации в отечественной и мировой литературе говорят о его возможной эффективности после трансплантации почки [214-216].

В небольшом рандомизированном исследовании в Университете в Миссури в 2013 году изучали может ли алпростадил способствовать раннему восстановлению почечной функции у реципиентов в раннем посттрансплантационном периоде [217]. Пациенты были разделены на 2 группы: 1) которым в/в вводили алпростадил в дозе 20 мкг ежедневно (n=125), 2) и контрольную группу (n=115). Между двумя группами сравнивали следующие критерии: объем мочи, креатинин, клиренс креатинина, индекс резистентности, частоту возникновения ОФПТ и острого отторжения определяли с помощью ультразвуковой доплерографии. В первой группе

объем мочи, клиренс креатинина были значительно выше, чем в контрольной группе, в то время как креатинин и индекс резистентности были ниже. Частота ОФПТ в группе алпростадилла составила 7,2%, а в контрольной группе – 11,2%, однако, не было существенной разницы в частоте развития острого отторжения между двумя группами. Wang Z. и соавт. (2013) [217] пришли к выводу, что введение алпростадилла реципиентам в раннем посттрансплантационном периоде может ускорить восстановление почечной функции и способствовать ранней реабилитации.

В другом исследовании Shen B. и соавт. [218] изучали влияние раннего применения алпростадилла на функцию трансплантата после комбинированной трансплантации печени и почки. В качестве экспериментальной группы было отобрано 6 пациентов с сочетанной трансплантацией печени и почки, которым назначали алпростадилл в дозе 30 мкг/сут во время трансплантации и через 3 недели после трансплантации. В контрольную группу, не получавшую системно алпростадилл, было отобрано 4 пациента с сочетанной трансплантацией печени и почки. У пациентов после трансплантации оценивали диурез, ИР, креатинин, клиренс креатинина, АЛТ, АСТ, общий билирубин, прямой билирубин и объем желчного дренажа. И были получены следующие результаты: диурез, клиренс креатинина, объем желчного дренажа у пациентов первой группы в раннем периоде были выше, чем в контрольной группе, а концентрация АЛТ, АСТ, общего и прямого билирубина, креатинина и ИР были ниже ($P < 0,05$). Результаты подтвердили, что алпростадилл оказывает положительное влияние на раннее восстановление функции трансплантированной печени и почек после комбинированной трансплантации печени и почек. Однако, данное исследование имеет очень большое ограничение, заключающееся в маленьком количестве пациентов. Поэтому необходимо проведение обобщающего систематического обзора и мета-анализа для выявления статистически значимых результатов.

На сегодняшний день, в ходе изучения литературы нами не найдено ни одного крупного рандомизированного исследования, посвященного изучению

эффективности и безопасности данного препарата у реципиентов почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде. Вероятно, это может быть связано с преимущественно почечным путем элиминации данного препарата из организма, что заставляет специалистов подходить к его назначению пациентам с терминальной стадией ХПН с повышенной осторожностью. После разложения первичных метаболитов путем бета- и омега-окисления, более полярные метаболиты выводятся в течение 72 часов почками (88%) и кишечником (12%), а полное выведение (92%) осуществляется в течение 24 часов после введения.

В исследовании Белорусова О.С. и соавт. [219] с помощью электромагнитной флоуметрии в условиях операционной исследовали почечную гемодинамику у живых родственных доноров в момент изъятия почки и у реципиентов после ее реваскуляризации. Авторы отметили, что в 35 % случаев еще у доноров в процессе изъятия почки развивается сосудистый спазм, который почти в половине наблюдений носит необратимый характер и приводит в последующем к резкому снижению функции почечного трансплантата. Поэтому для улучшения функции трансплантата от доноров с расширенными критериями, а также для устранения нарушений, связанных с ишемическим повреждением донорской почки, используются методы машинной перфузии с добавлением в перфузат аналогов PGE₁. Так, было выявлено, что добавление PGE₁ к перфузату улучшало гемодинамические показатели в раннем посттрансплантационном периоде, умеренно увеличивая почечный кровоток и уменьшая ИР. В группах, где применялась машинная перфузия с добавлением PGE₁, частота развития немедленной функции почечного трансплантата была гораздо выше, чем в контрольных группах без применения аналогов PGE₁ [220-222]. Таким образом, это может быть еще одним методом воздействия на микроциркуляторное русло в трансплантате, улучшающим его раннюю функцию.

Алпростадил также широко используется для профилактики контраст-индуцированного острого повреждения почки. В систематическом обзоре Ning

G. и соавт. [223] был проведен мета-анализ 7 рандомизированных клинических исследований с участием 1760 пациентов. У пациентов, проходящих процедуры с внутривенным введением контрастных сред, превентивное использование PGE₁ перед манипуляцией по сравнению с плацебо снижает уровень цистатина С в плазме крови и риск развития острого почечного повреждения через 48 часов после процедуры, однако, его применение не было связано со снижением уровня креатинина в плазме. В любом случае цистатин С по своей чувствительности превосходит креатинин, так как уровень креатинина, помимо зависимости от функции почек, сильно варьируется в связи с возрастом, полом, уровнем метаболизма в мышечной ткани и применяемыми медикаментами [224].

Помимо этого, алпростадил может применяться в лечении гипертонической нефропатии. Так, в 2022 году был проведен мета-анализ [225], в ходе которого выяснилось, что алпростадил в сочетании с традиционным лечением может более эффективно улучшать функцию почек у пациентов с гипертонической нефропатией. Всего в этот обзор было включено 20 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1441 пациента с гипертонической нефропатией. И результаты показали, что в группе применения алпростадила вместе с традиционной терапией было зафиксировано положительное влияние на основные показатели гипертонической нефропатии, а именно на 24-часовой белок мочи, креатинин, скорость клиренса креатинина, азот мочевины крови, цистатин С и среднее артериальное давление.

Конечно, существующей литературы по влиянию вазопростана (алпростадила) на почечную функцию в раннем посттрансплантационном периоде недостаточно, однако, несомненно, можно считать это перспективным методом как лечения, так и профилактики в будущем. Выявление пациентов с повышенным ИР в раннем посттрансплантационном периоде указывает на необходимость тщательного мониторинга функции трансплантата и уровней ингибиторов кальциневрина в пределах терапевтического диапазона.

Данный прогностический метод может быть полезным для будущих клинических испытаний, оценивающих профилактические меры ОФПТ. Однако, необходимо проведение большего количества рандомизированных исследований для выявления оптимального срока измерения ИР и его референсных значений в разных возрастных группах.

Таким образом, отсроченная функция почечного трансплантата оказывает непосредственное влияние как на непосредственные результаты трансплантации почки, так и на отдаленную выживаемость трансплантатов. Профилактика развития данного осложнения позволит улучшить результаты лечения больных терминальной стадией хронической почечной недостаточности, продлить время функционирования почечных графтов, сократить лист ожидания на трансплантацию трупной почки. Для профилактики развития данного осложнения необходимо выявление потенциально модифицируемых факторов риска и разработка для каждого из них мероприятий для минимизации их воздействия на почечный трансплантат. Наиболее целесообразным представляется комплексный подход, когда на каждом из этапов – консервация, трансплантация, послеоперационный период проводятся профилактические мероприятия для минимизации воздействия повреждающих факторов на почечный графт. На основании этого можно высказать предположение, что наиболее приоритетными технологиями для улучшения результатов трансплантации почки являются – разработка и внедрение новых протоколов консервации почечных трансплантатов, разработка новых устройств для охлаждения графта, внедрение персонализированных протоколов ведения ближайшего послеоперационного периода.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал исследования

Исследование проводилось на базе отделения трансплантации органов и/или тканей человека Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы “Городская Клиническая Больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы”.

В основе научной работы лежат три направления исследования. Первое – определения факторов риска развития отсроченной функции почечного трансплантата в условиях центра трансплантации, второе – разработка, применение и внедрение профилактических мероприятий для снижения влияния конкретного фактора риска на развитие отсроченной функции почечного трансплантата, третье – применение комплексного подхода, включающего все разработанные мероприятия, для снижения частоты данного осложнения трансплантации почки (ТП).

В данном исследовании использовался анализ лечения 478 больных терминальной стадией хронической почечной недостаточности, перенесших трансплантацию почки в ГКБ им. С.П. Боткина с 2018-2022 гг. (рисунок 6).



Рисунок 6 - Дизайн исследования

Средний возраст пациентов составил $46,70 \pm 11,5$ (19-73) лет. Женщин было 177, средний возраст составил $45,25 \pm 11,9$ (20-73) лет. Мужчин – 301, средний возраст составил $47,23 \pm 10,99$ (19-72) лет. У всех больных диагностирована 5 стадия хронической почечной недостаточности (ХПН). У 277 больных (57,9%) ХПН развилась на фоне хронического гломерулонефрита, у 42 больных (8,9%) в исходе аутосомно-доминантного поликистоза почек, у 39 больных (8,2%) на фоне диабетической нефропатии, у 31 больного (6,6%) в исходе хронического пиелонефрита, у 27 больных (5,6%) на фоне хронического тубулоинтерстициального нефрита (ХТИН), у 23 (4,8%) больных на фоне аномалии развития мочеполовой системы, у 13 больных (2,7%) в исходе нефроангиосклероза, у 12 больных (2,5%) на фоне мочекаменной болезни, у 6 больных (1,2%) – на фоне гипертонического нефроангиосклероза, у 4 больных (0,8%) на фоне геморрагического васкулита, у 4 больных (0,8%) – на фоне фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) (рисунок 7). На гемодиализе находилось 375 пациентов (78,3%), на перитонеальном - 78 пациентов (16,8%), додиализные больные – 25 (4,9%).

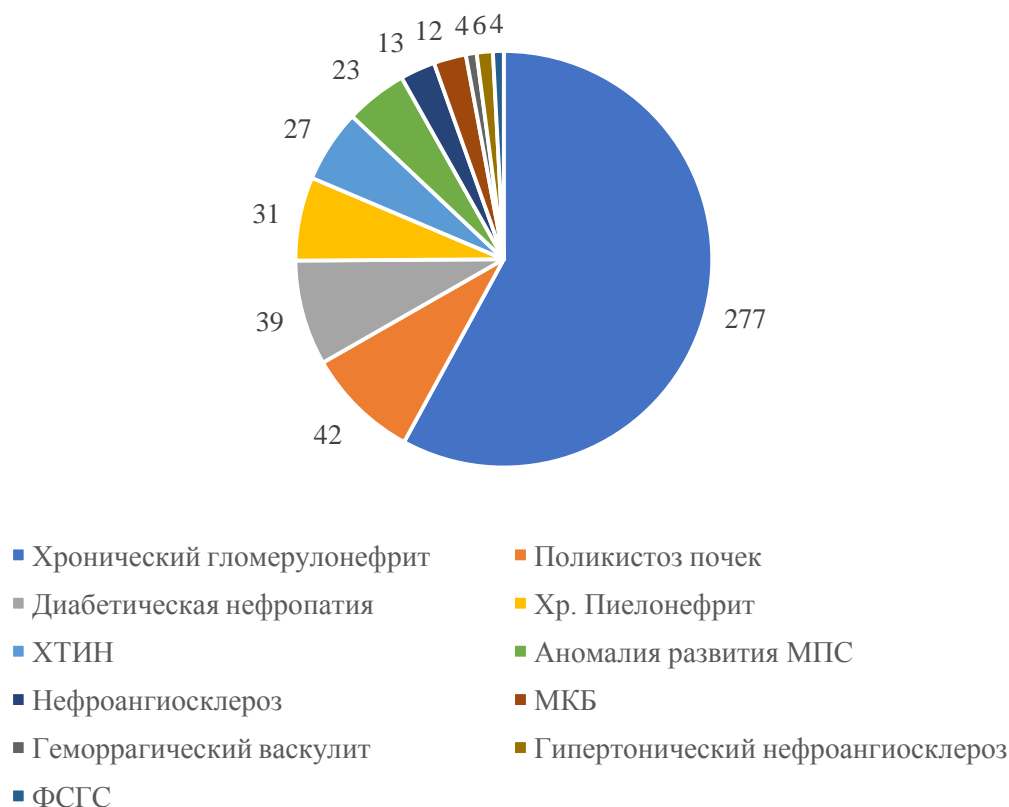


Рисунок 7 - Этиологическая структура терминальной хронической почечной недостаточности у реципиентов почечного трансплантата

Диурез до операции был у 316 больных (66,1%), отсутствовал у 162 (33,9%). Первая трансплантация почки выполнена у 408 больным (85,3%), вторая – 64 (13,4%), третья – 6 (1,3%). Медиана ИМТ у реципиентов составила 25,65 (IQR: 23-29) кг/м². Повышение уровня предрасполагающих антител I класса наблюдалось у 29 больных (6,1%), II класса – у 42 больных (8,8%).

Во всех случаях ТП была выполнена от посмертного донора. В 194 случаях (40,6%) донор почки был признан стандартным, в 273 случаях – с расширенными критериями (57,1%), донор с остановкой сердечной деятельности – 11 случаев (2,3%). Медианы возраста доноров составили 49 (IQR: 41-72) лет, ИМТ - 26,8 (IQR: 24,3-38,0) кг/м². Медианы уровня креатинина и времени нахождения в реанимации – 86,5 (IQR: 70-159) мкмоль/л и 49 (IQR: 30,5-77,0) часов, соответственно. Вазопрессорная поддержка имела место у 423 из 478 доноров (88,5%), среди которых у 62/423 (14,6%) доза норадреналина превышала 1000 нг/мг/мл, либо использовался второй вазопрессор.

Изъятие почек у донора, холодовая консервация, операция на реципиенте, ведение послеоперационного периода и иммуносупрессивная терапия проводились по стандартным методикам, согласно Национальным клиническим рекомендациям. Для консервации почечных трансплантатов во всех случаях использовался раствор НТК («Кустодиол»). Медиана времени холодовой консервации составила 10,4 (IQR: 8,5-12,3) часов. Медиана времени вторичной тепловой ишемии (формирования сосудистых анастомозов) составила 40 (IQR: 30-50) мин. Среднее время операции и интраоперационная кровопотеря составили $237,1 \pm 43,6$ (95% ДИ: 231,5-242,7) мин и $126,5 \pm 72,7$ (95% ДИ: 117,1-136,0) мл. Во всех случаях интраоперационно выполняли УЗ-доплерографию почечного трансплантата с определением индекса резистентности (ИР) артериального кровотока, медиана которого составила 0,7 (IQR: 0,6-0,73). В качестве иммуносупрессивной терапии в раннем послеоперационном периоде во всех случаях использовалась тройная схема, состоящая из пролонгированной формы такролимуса, производных микофеноловой кислоты и метилпреднизолона. Для индукции во всех случаях использовался базиликсимаб интраоперационно и на 4

сутки. Так же интраоперационно на 3, 5 сутки внутривенно вводилось 500 мг метилпреднизолона. Стартовая доза такролимуса, которую пациент принимал перед операцией, определялась из расчета 0,2 мг/кг. Целевой концентрацией такролимуса в раннем послеоперационном периоде считали 10-12 нг/мл.

2.1.1 Клиническая характеристика больных с определением факторов риска развития отсроченной функцией почечного трансплантата

В основу исследования включен ретроспективный анализ результатов трансплантации почки у 140 последовательных пациентов, оперированных с 2018 по 2019 года. Данные пациенты включены в I группу наблюдения. Средний возраст пациентов составил $45,34 \pm 10,47$ (22-69) лет. Женщин было 52, средний возраст составил $44,89 \pm 11,2$ (23-69) лет. Мужчин – 88, средний возраст составил $46,24 \pm 10,23$ (22-67) лет. У всех больных диагностирована 5 стадия хронической почечной недостаточности (ХПН). У 81 больного (57,9%) ХПН развилась на фоне хронического гломерулонефрита, у 13 больных (9,3%) в исходе аутосомно-доминантного поликистоза почек, у 11 больных (7,9%) на фоне диабетической нефропатии, у 9 больных (6,5%) в исходе хронического пиелонефрита, у 7 больных (5%) на фоне ХТИН, у 7 (5%) больных на фоне аномалии развития мочеполовой системы, у 3 больных (2,1%) в исходе нефроангиосклероза, у 3 больных (2,1%) на фоне мочекаменной болезни, у 2 больных (1,4%) на фоне геморрагического васкулита, у 2 больных (1,4%) – на фоне гипертонического нефроангиосклероза, у 2 больных (1,4%) – на фоне ФСГС. На гемодиализе находились 109 пациентов (77,8%), на перитонеальном - 23 пациента (16,4%), додиализные больные – 8 (5,8%). Диурез до операции был у 91 больного (65%), отсутствовал у 49 (33,6%). Первая трансплантация почки выполнена у 118 больных (84,2%), вторая – 21 (15%), третья – 1 (0,8%). Медиана ИМТ у реципиентов составила 26,11 (IQR: 22-30) кг/м². Повышение уровня преобладающих антител I класса наблюдалось у 9 больных (6,4%), II класса – у 11 больных (7,9%).

Во всех случаях ТП была выполнена от посмертного донора. В 84 случаях (60%) донор почки был признан стандартным, в 53 случаях – с расширенными критериями (37,8%), донор с остановкой сердечной деятельности – 3 случая (2,2%). Медианы возраста доноров составили 49 (IQR: 41-54) лет, ИМТ - 26,2 (IQR: 24,3-31,0) кг/м². Медианы уровня креатинина и времени нахождения в реанимации – 86,4 (IQR: 70-103) мкмоль/л и 47 (IQR: 31,5-77,2) часов, соответственно. Вазопрессорная поддержка имела место у 119 доноров (85%), среди которых у 9/119 (7,5%) доза норадреналина превышала 1000 нг/мг/мл либо подключался второй прессор.

Медиана времени холодовой консервации составила 10,2 (IQR: 8,4-12,2) часов. Медиана времени вторичной тепловой ишемии (формирования сосудистых анастомозов) составила 42 (IQR: 30-50) мин. Среднее время операции и интраоперационная кровопотеря составили $241,1 \pm 42,5$ (95% ДИ: 233,2-245,3) мин и $122,4 \pm 74,5$ (95% ДИ: 112,4-135,2) мл. Во всех случаях интраоперационно выполняли УЗ-доплерографию почечного трансплантата с определением индекса резистентности (ИР) артериального кровотока, медиана которого составила 0,7 (IQR: 0,6-0,73). Для снижения влияния вторичной тепловой ишемии применялась стандартная методика с использованием марлевой салфетки со льдом. В качестве иммуносупрессивной терапии в раннем послеоперационном периоде во всех случаях использовалась тройная схема, состоящая из пролонгированной формы такролимуса, производных микофеноловой кислоты и метилпреднизолона. Для индукции во всех случаях использовался базиликсимаб интраоперационно и на 4 сутки. Так же интраоперационно на 3, 5 сутки внутривенно вводилось 500 мг метилпреднизолона. Стартовая доза такролимуса, которую пациент принимал перед операцией, определялась из расчета 0,2 мг/кг. Целевой концентрацией такролимуса в раннем послеоперационном периоде считали 10–12 нг/мл.

2.1.2 Клиническая характеристика больных II группы наблюдения (сравнение статической холодовой консервации и машинной оксигенированной холодовой перфузии почечного трансплантата)

В основу исследования включен проспективный анализ результатов трансплантации почки у 87 пациентов, оперированных с 2019 по 2020 года. Данные пациенты включены во II группу наблюдения. Средний возраст пациентов составил $54,45 \pm 11,98$ (39–70) лет. Женщин было 33, средний возраст составил $54,11 \pm 12,1$ (40–70) лет. Мужчин – 54, средний возраст составил $55,32 \pm 11,54$ (39–68) лет. У всех больных диагностирована 5 стадия хронической почечной недостаточности (ХПН). У 50 больных (57,5%) ХПН развилась на фоне хронического гломерулонефрита, у 8 больных (9,2%) в исходе аутосомно-доминантного поликистоза почек, у 6 больных (7%) на фоне диабетической нефропатии, у 5 больных (5,7%) в исходе хронического пиелонефрита, у 5 больных (5,7%) на фоне ХТИН, у 4 (4,6%) больных на фоне аномалии развития мочеполовой системы, у 3 больных (3,4%) в исходе нефроангиосклероза, у 2 больных (2,3%) на фоне мочекаменной болезни, у 2 больных (2,3%) на фоне геморрагического васкулита, у 2 больных (2,3%) – на фоне гипертонического нефроангиосклероза. На гемодиализе находились 69 пациентов (79,3%), на перитонеальном - 13 пациентов (14,9%), додиализные больные – 5 (5,8%). Диурез до операции был у 59 больных (67,8%), отсутствовал у 28 (32,2%). Первая трансплантация почки выполнена у 73 больных (83,9%), вторая – 13 (14,9%), третья – 1 (1,2%). Медиана ИМТ у реципиентов составила 25,78 (IQR: 22–30) кг/м². Повышение уровня предсуществующих антител I класса наблюдалось у 6 больных (6,9%), II класса – у 8 больных (9,2%).

Во всех случаях ТП была выполнена от посмертного донора. Во всех случаях почечные трансплантаты были получены от донора с расширенными критериями. Медианы возраста доноров составили 58 (IQR: 51–72) лет, ИМТ - 29,3 (IQR: 28,3–38,0) кг/м². Медианы уровня креатинина и времени нахождения в реанимации – 101,4 (IQR: 70–159) мкмоль/л и 45 (IQR: 31,5–77,2) часов,

соответственно. Вазопрессорная поддержка имела место у 87 доноров (100%), среди которых у 26/87 (29,9%) доза норадреналина превышала 1000 нг/мг/мл или же подключался второй вазопрессор.

Медиана времени вторичной тепловой ишемии (формирования сосудистых анастомозов) составила 41 (IQR: 30–50) мин. Среднее время операции и интраоперационная кровопотеря составили $235,1 \pm 41,4$ (95% ДИ: 200–245) мин и $109,4 \pm 73,5$ (95% ДИ: 112–135) мл. Во всех случаях интраоперационно выполняли УЗ-доплерографию почечного трансплантата с определением индекса резистентности (ИР) артериального кровотока, медиана которого составила 0,7 (IQR: 0,6–0,9). Для снижения влияния вторичной тепловой ишемии применялась стандартная методика с использованием марлевой салфетки со льдом. В качестве иммуносупрессивной терапии в раннем послеоперационном периоде во всех случаях использовалась тройная схема, состоящая из пролонгированной формы такролимуса, производных микофеноловой кислоты и метилпреднизолона. Для индукции во всех случаях использовался базиликсимаб интраоперационно и на 4 сутки. Так же интраоперационно на 3, 5 сутки внутривенно вводилось 500 мг метилпреднизолона. Стартовая доза такролимуса, которую пациент принимал перед операцией, определялась из расчета 0,2 мг/кг. Целевой концентрацией такролимуса в раннем послеоперационном периоде считали 10–12 нг/мл.

Больные II группы наблюдения в зависимости от выбранного способа консервации были разделены на две подгруппы.

В подгруппу II.1 включено 42 пациента, кому применялась машинной оксигенированная перфузия почечного трансплантата. Средний возраст пациентов составил $54,62 \pm 11,84$ (38–70) лет. Женщин было 16, средний возраст составил $54,11 \pm 11,8$ (40–69) лет. Мужчин – 26, средний возраст составил $53,99 \pm 11,5$ (39–68) лет. У всех больных диагностирована 5 стадия хронической почечной недостаточности (ХПН). У 24 больных (57,1%) ХПН развилась на фоне хронического гломерулонефрита, у 4 больных (9,4%) в исходе аутосомно-доминантного поликистоза почек, у 3 больных (7,1%) на фоне диабетической нефропатии, у 2 больных (4,8%) в исходе хронического пиелонефрита, у 2

больных (4,8%) на фоне ХТИН, у 2 (4,8%) больных на фоне аномалии развития мочеполовой системы, у 2 больных (4,8%) в исходе нефроангиосклероза, у 1 больного (2,4%) на фоне мочекаменной болезни, у 1 больного (2,4%) на фоне геморрагического васкулита, у 1 больного (2,4%) – на фоне гипертонического нефроангиосклероза. На гемодиализе находились 34 пациента (80,9%), на перитонеальном - 6 пациентов (14,3%), додиализные больные – 2 (4,8%). Диурез до операции был у 29 больных (69,1%), отсутствовал у 13 (30,9%). Первая трансплантация почки выполнена у 36 больных (85,7%), вторая – 6 (14,3%). Медиана ИМТ у реципиентов составила 25,41 (IQR: 22–30) кг/м². Повышение уровня предсуществующих антител I класса наблюдалось у 3 больных (7,1%), II класса – у 4 больных (9,5%).

Во всех случаях ТП была выполнена от посмертного донора. Во всех случаях почечные трансплантаты были получены от донора с расширенными критериями. Медианы возраста доноров составили 59 (IQR: 51-72) лет, ИМТ - 29,4 (IQR: 28,1-37,4) кг/м². Медианы уровня креатинина и времени нахождения в реанимации – 100,5 (IQR: 71-160) мкмоль/л и 45 (IQR: 31,4-77,1) часов, соответственно. Вазопрессорная поддержка имела место у всех доноров (100%), среди которых у 13/42 (30,9%) доза норадреналина превышала 1000 нг/мг/мл либо подключался второй прессор.

У всех больных проводилась машинная оксигенированная холодовая перфузия почечного трансплантата. Среднее время проведения перфузии составило $205,54 \pm 35,35$ (150–250) минут. Среднее время холодовой консервации составило $321,84 \pm 114,54$ (300–550) минут. Медиана времени вторичной тепловой ишемии (формирования сосудистых анастомозов) составила 40 (IQR: 30–50) мин. Среднее время операции и интраоперационная кровопотеря составили $236,2 \pm 41,8$ (95% ДИ: 200–245) мин и $110,3 \pm 73,6$ (95% ДИ: 112-135) мл. Во всех случаях интраоперационно выполняли УЗ-доплерографию почечного трансплантата с определением индекса резистентности (ИР) артериального кровотока, медиана которого составила 0,7 (IQR: 0,6–1). Для снижения влияния вторичной тепловой ишемии применялась стандартная методика с

использованием марлевой салфетки со льдом. В качестве иммуносупрессивной терапии в раннем послеоперационном периоде во всех случаях использовалась тройная схема, состоящая из пролонгированной формы такролимуса, производных микофеноловой кислоты и метилпреднизолона. Для индукции во всех случаях использовался базиликсимаб интраоперационно и на 4 сутки. Так же интраоперационно на 3 и 5 сутки внутривенно вводилось 500 мг метилпреднизолона. Стартовая доза такролимуса, которую пациент принимал перед операцией, определялась из расчета 0,2 мг/кг. Целевой концентрацией такролимуса в раннем послеоперационном периоде считали 10–12 нг/мл.

В подгруппу II.II включено 45 пациентов, кому проводилась статическая холодовая консервация почечного трансплантата. Средний возраст пациентов составил $54,11 \pm 11,34$ (38–70) лет. Женщин было 17, средний возраст составил $54,35 \pm 12,2$ (40–69) лет. Мужчин – 28, средний возраст составил $54,84 \pm 11,2$ (39–68) лет. У всех больных диагностирована 5 стадия хронической почечной недостаточности (ХПН). У 26 больных (57,7%) ХПН развилась на фоне хронического гломерулонефрита, у 4 больных (8,8%) в исходе аутосомно-доминантного поликистоза почек, у 3 больных (6,6%) на фоне диабетической нефропатии, у 3 больных (6,6%) в исходе хронического пиелонефрита, у 3 больных (6,6%) на фоне ХТИН, у 2 (4,5%) больных на фоне аномалии развития мочеполовой системы, у 1 больного (2,3%) в исходе нефроангиосклероза, у 1 больного (2,3%) на фоне мочекаменной болезни, у 1 больного (2,3%) на фоне геморрагического васкулита, у 1 больного (2,3%) – на фоне гипертонического нефроангиосклероза. На гемодиализе находились 35 пациентов (77,7%), на перитонеальном - 7 пациентов (15,5%), додиализные больные – 3 (6,8%). Диурез до операции был у 30 больных (66,6%), отсутствовал у 15 (33,4%). Первая трансплантация почки выполнена у 37 больных (82,2%), вторая – 7 (15,5%), третья – 1 (2,3%). Медиана ИМТ у реципиентов составила 25,78 (IQR: 22–30) кг/м². Повышение уровня предсуществующих антител I класса наблюдалось у 3 больных (6,6%), II класса – у 4 больных (8,8%).

Во всех случаях ТП была выполнена от посмертного донора. Во всех случаях почечные трансплантаты были получены от донора с расширенными критериями. Медианы возраста доноров составили 58 (IQR: 51–72) лет, ИМТ - 29,1 (IQR: 28,2–37,1) кг/м². Медианы уровня креатинина и времени нахождения в реанимации – 99,3 (IQR: 71-160) мкмоль/л и 46 (IQR: 31,4-77,1) часов, соответственно. Вазопрессорная поддержка имела место у всех доноров (100%), среди которых у 13/45 (28,8%) доза норадреналина превышала 1000 нг/мг/мл либо подключался второй прессор.

Среднее время холодовой консервации составило $612,33 \pm 178,88$ (133–1180) минут. Медиана времени вторичной тепловой ишемии (формирования сосудистых анастомозов) составила 42 (IQR: 30–50) мин. Среднее время операции и интраоперационная кровопотеря составили $238,2 \pm 43,1$ (95% ДИ: 200–245) мин и $111,3 \pm 72,3$ (95% ДИ: 112-135) мл. Во всех случаях интраоперационно выполняли УЗ-доплерографию почечного трансплантата с определением индекса резистентности (ИР) артериального кровотока, медиана которого составила 0,7 (IQR: 0,6–1). Для снижения влияния вторичной тепловой ишемии применялась стандартная методика с использованием марлевой салфетки со льдом. В качестве иммуносупрессивной терапии в раннем послеоперационном периоде во всех случаях использовалась тройная схема, состоящая из пролонгированной формы такролимуса, производных микофеноловой кислоты и метилпреднизолона. Для индукции во всех случаях использовался базиликсимаб интраоперационно и на 4 сутки. Так же интраоперационно на 3, 5 сутки внутривенно вводилось 500 мг метилпреднизолона. Стартовая доза такролимуса, которую пациент принимал перед операцией, определялась из расчета 0,2 мг/кг. Целевой концентрацией такролимуса в раннем послеоперационном периоде считали 10–12 нг/мл (таблица 3).

Таблица 3 - Сравнительная характеристика подгрупп П.І и П.ІІ

Показатель	Группа П.І (n - 42)	Группа П.ІІ (n - 45)	p
Пол:			
<i>мужской</i>	26	28	0,91
<i>женский</i>	16	17	
Средний возраст (лет)	54,62 ± 11,84	54,11 ± 12,2	0,89
Диагноз:			
<i>хронический</i>	24	26	0,85
<i>гломерулонефрит</i>	4	4	
<i>поликистоз</i>	3	3	
<i>диабетическая нефропатия</i>	2	3	
<i>хронический пиелонефрит</i>	2	3	
<i>ХТИН</i>	1	1	
<i>мочекаменная болезнь</i>	2	2	
<i>аномалия развития</i>	2	1	
<i>нефроангиосклероз</i>	1	1	
<i>геморрагический васкулит</i>			
<i>гипертонический</i>	1	1	
<i>нефроангиосклероз</i>			
Диурез:			
<i>олигоурия</i>	29	30	0,88
<i>анурия</i>	13	15	
Диализ:			
<i>гемодиализ</i>	34	35	0,84
<i>перитонеальный диализ</i>	6	7	
<i>додиализный больной</i>	2	3	
Трансплантация в анамнезе:			
<i>I трансплантация</i>	36	37	0,79
<i>II трансплантация</i>	6	7	
<i>III трансплантация</i>	0	1	
Повышение предсуществующих антител:			
<i>I класса</i>	3	3	0,97
<i>II класса</i>	4	4	
Медиана индекса массы тела реципиентов	25,41	25,78	0,93
Тип донора:			
<i>идеальный</i>	0	0	0,96
<i>расширенные критерии</i>	42	45	
Медиана возраста доноров (лет)	59	58	0,78
Медиана индекса массы тела доноров	29,4	29,1	0,85

**Продолжение Таблицы 3 - Сравнительная характеристика подгрупп
II.I и II.II**

Показатель	Группа II.I (n - 42)	Группа II.II (n - 45)	p
Медиана уровня креатинина доноров (мкмоль/л)	100,5	99,3	0,88
Медиана времени нахождения донора в стационаре (часов)	45	46	0,79
Вазопрессорная поддержка доноров: <i>отсутствовала</i> <i>присутствовала</i>	0 42	0 45	0,89
Среднее время статической холодной консервации (минут)	321,84 ± 114,5	612,33 ± 178,8	< 0,001
Среднее время перфузии (минут)	205,5 ± 35,4	0	< 0,001
Медиана времени вторичной тепловой ишемии (минут)	40	42	0,74
Среднее время операции (минут)	236,2 ± 41,8	238,2 ± 43,1	0,87
Средний объем кровопотери (мл)	110,3 ± 73,6	111,3 ± 72,3	0,89
Медиана индекса резистентности	0,7	0,7	0,94
Гипериммуносупрессия в первые 7 суток (> 15 нг/мл)	37	39	0,85

Группы были сравнимы по полу (p = 0,91), возрасту (p = 0,89), этиологии ХПН (p = 0,85), вида диализа (p = 0,84), наличия диуреза до операции (p = 0,88), ИМТ (p = 0,93), уровня предсуществующий антител (p = 0,97) и др.

2.1.3 Клиническая характеристика III группы больных (сравнение классической технологии и устройства для снижения влияния вторичной тепловой ишемии почечного трансплантата)

В основу исследования включен проспективный анализ результатов трансплантации почки у 72 пациентов, оперированных с 2019 по 2021 года. Данные пациенты включены во III группу наблюдения. Средний возраст пациентов составил $47,11 \pm 10,98$ (19–70) лет. Женщин было 26, средний возраст составил $46,38 \pm 10,8$ (19–69) лет. Мужчин – 46, средний возраст составил $47,66 \pm 9,4$ (23–73) лет. У всех больных диагностирована 5 стадия хронической почечной недостаточности (ХПН). У 40 больных (55,5%) ХПН развилась на фоне хронического гломерулонефрита, у 6 больных (8,3%) в исходе аутосомно-доминантного поликистоза почек, у 6 больных (8,3%) на фоне диабетической нефропатии, у 4 больных (5,5%) в исходе хронического пиелонефрита, у 3 больных (4,2%) на фоне ХТИН, у 3 (4,2%) больных на фоне аномалии развития мочеполовой системы, у 3 больных (4,2%) в исходе нефроангиосклероза, у 3 больных (4,2%) на фоне мочекаменной болезни, у 2 больных (2,7%) – на фоне гипертонического нефроангиосклероза, у 2 больных (2,7%) – на фоне ФСГС. На гемодиализе находились 54 пациента (75%), на перитонеальном - 13 пациентов (18,1%), додиализные больные – 5 (6,9%). Диурез до операции был у 45 больных (62,5%), отсутствовал у 27 (37,5%). Первая трансплантация почки выполнена у 59 больных (81,9%), вторая – 11 (15,3%), третья – 2 (2,8%). Медиана ИМТ у реципиентов составила 27,11 (IQR: 22–32) кг/м². Повышение уровня предрасполагающих антител I класса наблюдалось у 4 больных (5,5%), II класса – у 7 больных (9,7%).

Во всех случаях ТП была выполнена от посмертного донора. Во всех случаях трансплантаты были получены от донора с расширенными критериями. Медианы возраста доноров составили 48 (IQR: 42–54) лет, ИМТ - 26,5 (IQR: 24,1–31,4) кг/м². Медианы уровня креатинина и времени нахождения в

реанимации – 89,4 (IQR: 72-101) мкмоль/л и 45 (IQR: 32,5-78,3) часов, соответственно. Вазопрессорная поддержка имела место у 58 доноров (80,5%), среди которых у 1/58 (1,7%) доза норадреналина превышала 1000 нг/мг/мл либо подключался второй прессор.

Медиана времени холодовой консервации составила 9,9 (IQR: 8,1–12,3) часов. Медиана времени вторичной тепловой ишемии (формирования сосудистых анастомозов) составила 58 (IQR: 45-80) мин. Среднее время операции и интраоперационная кровопотеря составили $229,5 \pm 44,2$ (95% ДИ: 229,5-242,3) мин и $118,4 \pm 73,5$ (95% ДИ: 112,4-135,2) мл. Во всех случаях интраоперационно выполняли УЗ-доплерографию почечного трансплантата с определением индекса резистентности (ИР) артериального кровотока, медиана которого составила 0,7 (IQR: 0,58-0,73). В качестве иммуносупрессивной терапии в раннем послеоперационном периоде во всех случаях использовалась тройная схема, состоящая из пролонгированной формы такролимуса, производных микофеноловой кислоты и метилпреднизолона. Для индукции во всех случаях использовался базиликсимаб интраоперационно и на 4 сутки. Также интраоперационно на 3, 5 сутки внутривенно вводилось 500 мг метилпреднизолона. Стартовая доза такролимуса, которую пациент принимал перед операцией, определялась из расчета 0,2 мг/кг. Целевой концентрацией такролимуса в раннем послеоперационном периоде считали 10-12 нг/мл.

Больные III группы наблюдения в зависимости от выбранного способа снижения влияния вторичной тепловой ишемии были разделены на две подгруппы.

В подгруппу III.1 включено 37 пациентов, кому для снижения влияния вторичной тепловой ишемии применялась марлевая салфетка с ледяной крошкой. Средний возраст пациентов составил $46,99 \pm 11,23$ (19-70) лет. Женщин было 15, средний возраст составил $47,22 \pm 10,9$ (19-69) лет. Мужчин – 22, средний возраст составил $46,67 \pm 9,5$ (23-73) лет. У всех больных диагностирована 5 стадия хронической почечной недостаточности (ХПН). У 21 больного (56,8%) ХПН развилась на фоне хронического гломерулонефрита, у 3

больных (8,1%) в исходе аутосомно-доминантного поликистоза почек, у 3 больных (8,1%) на фоне диабетической нефропатии, у 2 больных (5,4%) в исходе хронического пиелонефрита, у 2 больных (5,4%) на фоне ХТИН, у 2 (5,4%) больных на фоне аномалии развития мочеполовой системы, у 1 больного (2,7%) в исходе нефроангиосклероза, у 1 больного (2,7%) на фоне мочекаменной болезни, у 1 больного (2,7%) – на фоне гипертонического нефроангиосклероза, у 1 больного (2,7%) – на фоне ФСГС. На гемодиализе находились 27 пациентов (72,9%), на перитонеальном - 6 пациентов (16,3%), додиализные больные – 4 (10,8%). Диурез до операции был у 23 больных (62,1%), отсутствовал у 14 (37,9%). Первая трансплантация почки выполнена у 29 больных (78,3%), вторая – 7 (18,9%), третья – 1 (2,8%). Медиана ИМТ у реципиентов составила 26,84 (IQR: 22-32) кг/м². Повышение уровня предрасполагающих антител I класса наблюдалось у 2 больных (5,4%), II класса – у 4 больных (10,8%).

Во всех случаях ТП была выполнена от посмертного донора. Во всех случаях применялся донор с расширенными критериями. Медианы возраста доноров составили 55 (IQR: 51-70) лет, ИМТ - 29,2 (IQR: 27,1-37,4) кг/м². Медианы уровня креатинина и времени нахождения в реанимации – 92,1 (IQR: 72-101) мкмоль/л и 45 (IQR: 32,5-78,3) часов, соответственно. Вазопрессорная поддержка имела место у всех доноров, среди которых у 10/37 (27%) доза норадреналина превышала 1000 нг/мг/мл либо подключался второй прессор.

Медиана времени холодной консервации составила 9,9 (IQR: 8,1-12,3) часов. Медиана времени вторичной тепловой ишемии (формирования сосудистых анастомозов) составила 58 (IQR: 45-80) мин. Среднее время операции и интраоперационная кровопотеря составили 230,3±43,9 (95% ДИ: 231,3-243,4) мин и 118,4±73,5 (95% ДИ: 112,4-135,2) мл. Во всех случаях интраоперационно выполняли УЗ-доплерографию почечного трансплантата с определением индекса резистентности (ИР) артериального кровотока, медиана которого составила 0,7 (IQR: 0,58-0,73). В качестве иммуносупрессивной терапии в раннем послеоперационном периоде во всех случаях использовалась

тройная схема, состоящая из пролонгированной формы такролимуса, производных микофеноловой кислоты и метилпреднизолона. Для индукции во всех случаях использовался базиликсимаб интраоперационно и на 4 сутки. Так же интраоперационно на 3, 5 сутки внутривенно вводилось 500 мг метилпреднизолона. Стартовая доза такролимуса, которую пациент принимал перед операцией, определялась из расчета 0,2 мг/кг. Целевой концентрацией такролимуса в раннем послеоперационном периоде считали 10-12 нг/мл.

В подгруппу III.II включено 35 пациентов, кому для снижения влияния вторичной тепловой ишемии применялось разработанное в нашей клинике специальное устройство. Средний возраст пациентов составил $46,45 \pm 10,34$ (19-70) лет. Женщин было 11, средний возраст составил $47,76 \pm 10,9$ (19-69) лет. Мужчин – 24, средний возраст составил $45,99 \pm 9,8$ (23-73) лет. У всех больных диагностирована 5 стадия хронической почечной недостаточности (ХПН). У 19 больных (54,3%) ХПН развилась на фоне хронического гломерулонефрита, у 3 больных (8,5%) в исходе аутосомно-доминантного поликистоза почек, у 3 больных (8,5%) на фоне диабетической нефропатии, у 2 больных (5,7%) в исходе хронического пиелонефрита, у 2 больных (5,7%) в исходе нефроангиосклероза, у 2 больных (5,7%) на фоне мочекаменной болезни, у 1 больного (2,9%) на фоне ХТИН, у 1 (2,9%) больного на фоне аномалии развития мочеполовой системы, у 1 больного (2,9%) – на фоне гипертонического нефроангиосклероза, у 1 больного (2,9%) – на фоне ФСГС. На гемодиализе находились 27 пациентов (77,1%), на перитонеальном - 7 пациентов (20%), додиализные больные – 1 (2,9%). Диурез до операции был у 22 больных (62,9%), отсутствовал у 13 (37,1%). Первая трансплантация почки выполнена у 30 больных (85,7%), вторая – 4 (11,4%), третья – 1 (2,9%). Медиана ИМТ у реципиентов составила 27,11 (IQR: 22-32) кг/м². Повышение уровня преобладающих антител I класса наблюдалось у 2 больных (5,7%), II класса – у 3 больных (8,5%).

Во всех случаях ТП была выполнена от посмертного донора. Во всех случаях применялся донор с расширенными критериями. Медианы возраста доноров составили 54 (IQR: 51-72) лет, ИМТ - 30,1 (IQR: 27,2-36,4) кг/м². Медианы уровня креатинина и времени нахождения в реанимации – 89,4 (IQR: 72-101) мкмоль/л и 45 (IQR: 32,5-78,3) часов, соответственно. Вазопрессорная поддержка имела место у всех доноров, среди которых у 9/35 (25,7%) доза норадреналина превышала 1000 нг/мг/мл либо подключался второй прессор.

Медиана времени холодной консервации составила 10,1 (IQR: 8,1-12,3) часов. Медиана времени вторичной тепловой ишемии (формирования сосудистых анастомозов) составила 49 (IQR: 45-80) мин. Среднее время операции и интраоперационная кровопотеря составили $230,1 \pm 44,2$ (95% ДИ: 229,5-242,3) мин и $118,1 \pm 73,8$ (95% ДИ: 112,4-135,2) мл. Во всех случаях интраоперационно выполняли УЗ-доплерографию почечного трансплантата с определением индекса резистентности (ИР) артериального кровотока, медиана которого составила 0,7 (IQR: 0,58-0,73). В качестве иммуносупрессивной терапии в раннем послеоперационном периоде во всех случаях использовалась тройная схема, состоящая из пролонгированной формы такролимуса, производных микофеноловой кислоты и метилпреднизолона. Для индукции во всех случаях использовался базиликсимаб интраоперационно и на 4 сутки. Также интраоперационно на 3, 5 сутки внутривенно вводилось 500 мг метилпреднизолона. Стартовая доза такролимуса, которую пациент принимал перед операцией, определялась из расчета 0,2 мг/кг. Целевой концентрацией такролимуса в раннем послеоперационном периоде считали 10-12 нг/мл (таблица 4).

Таблица 4 - Сравнительная характеристика подгрупп III.I и III.II

Показатель	Группа III.I (n - 37)	Группа III.II (n - 35)	p
Пол:			
<i>мужской</i>	22	24	0,74
<i>женский</i>	15	11	
Средний возраст (лет)	46,99 ± 11,23	46,45 ± 10,34	0,91
Диагноз:			
<i>хронический гломерулонефрит</i>	21	19	0,86
<i>поликистоз</i>	3	3	
<i>диабетическая нефропатия</i>	3	3	
<i>хронический пиелонефрит</i>	2	2	
<i>ХТИН</i>	2	1	
<i>мочекаменная болезнь</i>	1	2	
<i>аномалия развития</i>	2	1	
<i>нефроангиосклероз</i>	1	2	
<i>ФСГС</i>	1	1	
<i>гипертонический нефроангиосклероз</i>	1	1	
Диурез:			
<i>олигоурия</i>	23	22	0,92
<i>анурия</i>	14	13	
Диализ:			
<i>гемодиализ</i>	27	27	0,83
<i>перитонеальный диализ</i>	6	7	
<i>додиализный больной</i>	4	1	
Трансплантация в анамнезе:			
<i>I трансплантация</i>	29	30	0,68
<i>II трансплантация</i>	7	4	
<i>III трансплантация</i>	1	1	
Повышение предсуществующих антител:			
<i>I класса</i>	2	2	0,87
<i>II класса</i>	4	3	
Медиана индекса массы тела реципиентов	26,84	27,11	0,9
Тип донора:			
<i>идеальный</i>	0	0	0,93
<i>расширенные критерии</i>	37	35	
Медиана возраста доноров (лет)	55	54	0,86
Медиана индекса массы тела доноров	29,2	30,1	0,82
Медиана уровня креатинина доноров (мкмоль/л)	92,1	89,4	0,91
Медиана времени нахождения донора в стационаре (часов)	45	45	0,93
Вазопрессорная поддержка доноров:			
<i>отсутствовала</i>	0	0	0,93
<i>присутствовала</i>	37	35	
Медиана время холодовой консервации (часов)	9,9	10,1	0,76
Медиана времени вторичной тепловой ишемии (минут)	58	49	0,53
Среднее время операции (минут)	230,3 ± 43,9	230,1 ± 44,2	0,91
Средний объем кровопотери (мл)	118,4 ± 73,5	118,1 ± 73,8	0,99
Медиана ИР	0,7	0,7	0,94
Гипериммуносупрессия в первые 7 суток (> 15 нг/мл)	29	31	0,9

Группы были сравнимы по полу ($p = 0,74$), возрасту ($p = 0,91$), этиологии ХПН ($p = 0,86$), вида диализа ($p = 0,83$), наличия диуреза до операции ($p = 0,92$), ИМТ ($p = 0,9$), уровня предрасполагающих антител ($p = 0,87$) и др.

2.1.4 Клиническая характеристика IV группы (сравнение стандартной и модифицированной схем иммуносупрессивной терапии в раннем посттрансплантационном периоде)

В основу исследования включен анализ результатов трансплантации почки у 183 пациентов, оперированных с 2018 по 2021 год. Данные пациенты включены во IV группу наблюдения. Средний возраст пациентов составил $46,32 \pm 10,11$ (21-71) лет. Женщин было 71, средний возраст составил $46,11 \pm 9,7$ (20-71) лет. Мужчин – 112, средний возраст составил $47,1 \pm 10,3$ (20-71) лет. У всех больных диагностирована 5 стадия хронической почечной недостаточности (ХПН). У 104 больных (56,8%) ХПН развилась на фоне хронического гломерулонефрита, у 12 больных (6,6%) в исходе аутоиммунно-доминантного поликистоза почек, у 12 больных (6,6%) на фоне диабетической нефропатии, у 11 больных (6,1%) в исходе хронического пиелонефрита, у 10 больных (5,4%) на фоне ХТИН, у 9 (4,9%) больных на фоне аномалии развития мочеполовой системы, у 8 больных (4,3%) в исходе нефроангиосклероза, у 8 больных (4,3%) на фоне мочекаменной болезни, у 5 больного (2,7%) – на фоне геморрагического васкулита, у 4 больного (2,3%) – на фоне ФСГС. На гемодиализе находились 141 пациент (77,1%), на перитонеальном – 33 пациентов (18,1%), додиализные больные – 9 (4,8%). Диурез до операции был у 116 больных (63,4%), отсутствовал у 67 (36,6%). Первая трансплантация почки выполнена у 153 больных (83,6%), вторая – 29 (15,8%), третья – 1 (0,6%). Медиана ИМТ у реципиентов составила 25,11 (IQR: 21-33) кг/м². Повышение уровня предрасполагающих антител I класса наблюдалось у 8 больных (4,3%), II класса – у 12 больных (6,6%).

Во всех случаях ТП была выполнена от посмертного донора. В 124 случаях (67,8%) донор почки был признан стандартным, в 56 случаях – с расширенными критериями (30,6%), донор с остановкой сердечной деятельности – 3 случая (1,6%). Медианы возраста доноров составили 47 (IQR: 41–55) лет, ИМТ - 26,2 (IQR: 24,0-31,1) кг/м². Медианы уровня креатинина и времени нахождения в реанимации – 86,2 (IQR: 70-93) мкмоль/л и 44 (IQR: 32,3-78,1) часов, соответственно. Вазопрессорная поддержка имела место у 145 доноров (79,2%), среди которых у 6/183 (3,3%) доза норадреналина превышала 1000 нг/мг/мл либо подключался второй прессор.

Медиана времени холодовой консервации составила 10,1 (IQR: 8,2–12,5) часов. Медиана времени вторичной тепловой ишемии (формирования сосудистых анастомозов) составила 41 (IQR: 31–51) мин. Среднее время операции и интраоперационная кровопотеря составили $227,4 \pm 45,1$ (95% ДИ: 226,8-244,9) мин и $117,8 \pm 76,6$ (95% ДИ: 112,4-135,2) мл. Во всех случаях интраоперационно выполняли УЗ-доплерографию почечного трансплантата с определением индекса резистентности (ИР) артериального кровотока, медиана которого составила 0,7 (IQR: 0,63–0,85). Применялась стандартная техника снижения влияния вторичной тепловой ишемии. В качестве иммуносупрессивной терапии в раннем послеоперационном периоде во всех случаях использовалась тройная схема, состоящая из пролонгированной формы такролимуса, производных микофеноловой кислоты и метилпреднизолона. Для индукции во всех случаях использовался базиликсимаб интраоперационно и на 4 сутки. Так же интраоперационно на 3, 5 сутки внутривенно вводилось 500 мг метилпреднизолона. Целевой концентрацией такролимуса в раннем послеоперационном периоде считали 10–12 нг/мл.

Больные IV группы наблюдения в зависимости от методики расчета стартовой дозы ингибитора кальциневрина были разделены на две подгруппы.

В подгруппу IV.1 ретроспективно набрано 128 пациентов из группы I, кому стартовая доза ингибитора кальциневрина определялась из расчета 0,2 мг/кг. Средний возраст пациентов составил $46,91 \pm 9,9$ (20-70) лет. Женщин

было 49, средний возраст составил $46,26 \pm 9,4$ (20-71) лет. Мужчин – 79, средний возраст составил $47,14 \pm 10,1$ (20-71) лет. У всех больных диагностирована 5 стадия хронической почечной недостаточности (ХПН). У 72 больных (56,3%) ХПН развилась на фоне хронического гломерулонефрита, у 9 больных (7%) в исходе аутосомно-доминантного поликистоза почек, у 8 больных (6,3%) на фоне диабетической нефропатии, у 7 больных (5,5%) в исходе хронического пиелонефрита, у 7 больных (5,5%) на фоне ХТИН, у 6 (4,7%) больных на фоне аномалии развития мочеполовой системы, у 5 больных (3,9%) в исходе нефроангиосклероза, у 5 больных (3,9%) на фоне мочекаменной болезни, у 5 больного (3,9%) – на фоне геморрагического васкулита, у 4 больного (3,0%) – на фоне ФСГС. На гемодиализе находились 99 пациентов (77,3%), на перитонеальном - 23 пациента (17,9%), додиализные больные – 6 (4,8%). Диурез до операции был у 81 больного (63,2%), отсутствовал у 47 (36,8%). Первая трансплантация почки выполнена у 107 больных (83,6%), вторая – 20 (15,6%), третья – 1 (0,8%). Медиана ИМТ у реципиентов составила 25,08 (IQR: 21–33) кг/м². Повышение уровня предрасполагающих антител I класса наблюдалось у 6 больных (4,7%), II класса – у 8 больных (6,3%).

Во всех случаях ТП была выполнена от посмертного донора. В 86 случаях (67,2%) донор почки был признан стандартным, в 40 случаях – с расширенными критериями (31,3%), донор с остановкой сердечной деятельности – 2 случая (1,5%). Медианы возраста доноров составили 47 (IQR: 41-55) лет, ИМТ - 26,2 (IQR: 24,0-31,1) кг/м². Медианы уровня креатинина и времени нахождения в реанимации – 87,37 (IQR: 70-93) мкмоль/л и 43 (IQR: 32,3-78,1) часов, соответственно. Вазопрессорная поддержка имела место у 101 донора (78,9%), среди которых у 4/101 (3,9%) доза норадреналина превышала 1000 нг/мг/мл, либо подключался второй вазопрессор.

Медиана времени холодной консервации составила 10,1 (IQR: 8,2-12,5) часов. Медиана времени вторичной тепловой ишемии (формирования сосудистых анастомозов) составила 41 (IQR: 31-51) мин. Среднее время

операции и интраоперационная кровопотеря составили $221,3 \pm 44,5$ (95% ДИ: 226,5-244,2) мин и $115,3 \pm 75,2$ (95% ДИ: 113,4-134,2) мл. Во всех случаях интраоперационно выполняли УЗ-доплерографию почечного трансплантата с определением индекса резистентности (ИР) артериального кровотока, медиана которого составила 0,7 (IQR: 0,63-0,85). Применялась стандартная техника снижения влияния вторичной тепловой ишемии. В качестве иммуносупрессивной терапии в раннем послеоперационном периоде во всех случаях использовалась тройная схема, состоящая из пролонгированной формы такролимуса, производных микофеноловой кислоты и метилпреднизолона. Для индукции во всех случаях использовался базиликсимаб интраоперационно и на 4 сутки. Так же интраоперационно на 3, 5 сутки внутривенно вводилось 500 мг метилпреднизолона. Целевой концентрацией такролимуса в раннем послеоперационном периоде считали 10-12 нг/мл.

В подгруппу IV.II включено 55 пациентов, кому применялся разработанный персонализированный подход к назначению стартовой дозы ингибитора кальциневрина. Средний возраст пациентов составил $46,12 \pm 10,4$ (21-71) лет. Женщин было 22, средний возраст составил $46,54 \pm 9,9$ (20-71) лет. Мужчин – 33, средний возраст составил $47,01 \pm 10,3$ (20-71) лет. У всех больных диагностирована 5 стадия хронической почечной недостаточности (ХПН). У 32 больных (58,1%) ХПН развилась на фоне хронического гломерулонефрита, у 4 больных (7,2%) на фоне диабетической нефропатии, у 4 больных (7,2%) в исходе хронического пиелонефрита, у 3 больных (5,5%) в исходе аутосомно-доминантного поликистоза почек, у 3 больных (5,5%) на фоне ХТИН, у 3 (5,5%) больных на фоне аномалии развития мочеполовой системы, у 3 больных (5,5%) в исходе нефроангиосклероза, у 3 больных (5,5%) на фоне мочекаменной болезни. На гемодиализе находились 42 пациента (76,3%), на перитонеальном - 10 пациентов (18,2%), додиализные больные – 3 (5,5%). Диурез до операции был у 35 больных (63,6%), отсутствовал у 20 (36,4%). Первая трансплантация почки выполнена у 46 больных (83,6%), вторая – 9 (16,4%). Медиана ИМТ у реципиентов составила 25,11 (IQR: 21-33) кг/м².

Повышение уровня преобладающих антител I класса наблюдалось у 2 больных (3,6%), II класса – у 4 больных (7,3%).

Во всех случаях ТП была выполнена от посмертного донора. В 38 случаях (69%) донор почки был признан стандартным, в 16 случаях – с расширенными критериями (29%), донор с остановкой сердечной деятельности – 1 случай (2%). Медианы возраста доноров составили 47 (IQR: 41-55) лет, ИМТ - 26,7 (IQR: 24,0-31,1) кг/м². Медианы уровня креатинина и времени нахождения в реанимации – 84,9 (IQR: 70-93) мкмоль/л и 47 (IQR: 32,3-78,1) часов, соответственно. Вазопрессорная поддержка имела место у 44 доноров (80%), среди которых у 2/44 (4,5%) доза норадреналина превышала 1000 нг/мг/мл либо подключался второй прессор.

Медиана времени холодовой консервации составила 10,6 (IQR: 8,2-12,5) часов. Медиана времени вторичной тепловой ишемии (формирования сосудистых анастомозов) составила 43 (IQR: 32-55) мин. Среднее время операции и интраоперационная кровопотеря составили $226,4 \pm 44,1$ (95% ДИ: 218,8-247,9) мин и $115,8 \pm 74,6$ (95% ДИ: 112,4-135,2) мл. Во всех случаях интраоперационно выполняли УЗ-доплерографию почечного трансплантата с определением индекса резистентности (ИР) артериального кровотока, медиана которого составила 0,7 (IQR: 0,63-0,85). Применялась стандартная техника снижения влияния вторичной тепловой ишемии. В качестве иммуносупрессивной терапии в раннем послеоперационном периоде во всех случаях использовалась тройная схема, состоящая из пролонгированной формы такролимуса, производных микофеноловой кислоты и метилпреднизолона. Для индукции во всех случаях использовался базиликсимаб интраоперационно и на 4 сутки. Так же интраоперационно на 3, 5 сутки внутривенно вводилось 500 мг метилпреднизолона. Целевой концентрацией такролимуса в раннем послеоперационном периоде считали 10-12 нг/мл (таблица 5).

Таблица 5 - Сравнительная характеристика подгрупп IV.I и IV.II

Показатель	Группа IV.I (n - 128)	Группа IV.II (n - 55)	p
Пол:			
<i>мужской</i>	79	33	0,64
<i>женский</i>	49	22	
Средний возраст (лет)	46,91 ± 9,9	46,54 ± 11,2	0,93
Диагноз:			
<i>хронический гломерулонефрит</i>	72	32	0,76
<i>поликистоз</i>	9	3	
<i>диабетическая нефропатия</i>	8	4	
<i>хронический пиелонефрит</i>	7	4	
<i>ХТИН</i>	7	3	
<i>мочекаменная болезнь</i>	5	3	
<i>аномалия развития</i>	6	3	
<i>нефроангиосклероз</i>	5	3	
<i>геморрагический васкулит</i>	5	0	
<i>ФСГС</i>	4	0	
Диурез:			
<i>олигоурия</i>	81	35	0,61
<i>анурия</i>	47	20	
Диализ:			
<i>гемодиализ</i>	99	42	0,67
<i>перитонеальный диализ</i>	23	10	
<i>додиализный больной</i>	6	3	
Трансплантация в анамнезе:			
<i>I трансплантация</i>	107	46	0,79
<i>II трансплантация</i>	20	9	
<i>III трансплантация</i>	1	0	
Повышение предсуществующих антител:			
<i>I класса</i>	6	2	0,84
<i>II класса</i>	8	4	
Медиана индекса массы тела реципиентов	25,08	25,11	0,92
Тип донора:			
<i>идеальный</i>	86	38	0,82
<i>расширенные критерии</i>	40	16	
<i>DCD</i>	3	1	
Медиана возраста доноров (лет)	47	47	0,91
Медиана индекса массы тела доноров	26,2	26,7	0,94
Медиана уровня креатинина доноров (мкмоль/л)	87,4	84,9	0,89
Медиана времени нахождения донора в стационаре (часов)	43	47	0,88
Вазопрессорная поддержка доноров:			
<i>отсутствовала</i>	27	11	0,78
<i>присутствовала</i>	101	44	
Медиана время холодовой консервации (часов)	10,1	10,6	0,84
Медиана времени вторичной тепловой ишемии, минут	41	43	0,8
Среднее время операции (минут)	221,3 ± 44,5	226,4 ± 44,1	0,82
Средний объем кровопотери (мл)	115,3 ± 75,2	115,8 ± 74,6	0,92
Медиана индекса резистентности	0,7	0,7	0,93

Группы были сравнимы по полу ($p = 0,64$), возрасту ($p = 0,93$), этиологии ХПН ($p = 0,76$), вида диализа ($p = 0,67$), наличия диуреза до операции ($p = 0,61$), ИМТ ($p = 0,92$), уровня предрасполагающих антител ($p = 0,84$) и др.

2.1.5 Клиническая характеристика больных V группы наблюдения (сравнение результатов в зависимости от применения непрерывной внутривенной инфузии алпростадила в раннем послеоперационном периоде)

В основу исследования включен проспективный анализ результатов трансплантации почки у 57 пациентов, оперированных в 2021-2022 годах. Данные пациенты включены во V группу наблюдения. Средний возраст пациентов составил $44,98 \pm 10,35$ (21-70) лет. Женщин было 22, средний возраст составил $45,11 \pm 10,1$ (20-70) лет. Мужчин – 35, средний возраст составил $44,42 \pm 10,2$ (21-72) лет. У всех больных диагностирована 5 стадия хронической почечной недостаточности (ХПН). У 39 больных (68,5%) ХПН развилась на фоне хронического гломерулонефрита, у 4 больных (7%) в исходе аутосомно-доминантного поликистоза почек, у 4 больных (7%) на фоне диабетической нефропатии, у 3 больных (5,3%) в исходе хронического пиелонефрита, у 3 больных (5,3%) на фоне ХТИН, у 2 (3,5%) больных на фоне аномалии развития мочеполовой системы, у 1 больного (1,7%) в исходе нефроангиосклероза, у 1 больного (1,7%) на фоне мочекаменной болезни. На гемодиализе находились 42 пациента (73,6%), на перитонеальном - 13 пациентов (22,8%), додиализные больные – 2 (3,6%). Диурез до операции был у 34 больных (59,6%), отсутствовал у 23 (40,4%). Первая трансплантация почки выполнена у 48 больных (84,2%), вторая – 7 (12,3%), третья – 2 (3,5%). Медиана ИМТ у реципиентов составила 25,01 (IQR: 21-32) $\text{кг}/\text{м}^2$. Повышение уровня предрасполагающих антител I класса наблюдалось у 4 больных (7%), II класса – у 5 больных (8,8%).

Во всех случаях ТП была выполнена от посмертного донора. В 37 случаях (64,9%) донор почки был признан стандартным, в 19 случаях – с расширенными критериями (33,3%), DCD - 1 случай (1,8%). Медианы возраста доноров составили

48 (IQR: 42-56) лет, ИМТ - 26,5 (IQR: 24,6-31,3) кг/м². Медианы уровня креатинина и времени нахождения в реанимации – 91,4 (IQR: 74-98) мкмоль/л и 43 (IQR: 32,3-78,1) часов, соответственно. Вазопрессорная поддержка имела место у 45 доноров (78,9%), среди которых у 2/45 (4,4%) доза норадреналина превышала 1000 нг/мг/мл либо подключался второй прессор.

Медиана времени холодной консервации составила 10,4 (IQR: 8,3-12,5) часов. Медиана времени вторичной тепловой ишемии (формирования сосудистых анастомозов) составила 42 (IQR: 32-53) мин. Среднее время операции и интраоперационная кровопотеря составили $220,1 \pm 44,2$ (95% ДИ: 216,7-247,7) мин и $119,3 \pm 74,3$ (95% ДИ: 116,4-138,2) мл. Во всех случаях интраоперационно выполняли УЗ-доплерографию почечного трансплантата с определением индекса резистентности (ИР) артериального кровотока, медиана которого составила 0,91 (IQR: 0,85-1). В качестве иммуносупрессивной терапии в раннем послеоперационном периоде во всех случаях использовалась тройная схема, состоящая из пролонгированной формы такролимуса, производных микофеноловой кислоты и метилпреднизолона. Для индукции во всех случаях использовался базиликсимаб интраоперационно и на 4 сутки. Так же интраоперационно на 3, 5 сутки внутривенно вводилось 500 мг метилпреднизолона. Стартовая доза такролимуса, которую пациент принимал перед операцией, определялась из расчета 0,2 мг/кг. Целевой концентрацией такролимуса в раннем послеоперационном периоде считали 10-12 нг/мл.

Больные V группы наблюдения в зависимости от назначения алпростадилла были разделены на две подгруппы.

В подгруппу V.I проспективно набрано 28 пациентов, кому алпростадилл при высоком индексе сосудистого сопротивления не назначался. В качестве плацебо, у данных пациентов выполнялось введение физиологического раствора по методике, аналогичной введению алпростадилла. Средний возраст пациентов составил $45,24 \pm 10,1$ (21-70) лет. Женщин было 11, средний возраст составил $43,11 \pm 10,4$ (20-70) лет. Мужчин – 17, средний возраст составил $42,42 \pm 10,2$ (21-72) лет. У всех больных диагностирована 5 стадия хронической почечной

недостаточности (ХПН). У 20 больных (71,4%) ХПН развилась на фоне хронического гломерулонефрита, у 2 больных (7,1%) в исходе аутосомно-доминантного поликистоза почек, у 2 больных (7,1%) на фоне диабетической нефропатии, у 1 больного (3,5%) в исходе хронического пиелонефрита, у 1 больного (3,5%) на фоне ХТИН, у 1 (3,5%) больного на фоне аномалии развития мочеполовой системы, у 1 больного (3,5%) в исходе нефроангиосклероза. На гемодиализе находился 21 пациент (75%), на перитонеальном - 7 пациентов (22,8%). Диурез до операции был у 17 больных (60,7%), отсутствовал у 11 (39,3%). Первая трансплантация почки выполнена у 24 больных (85,7%), вторая – 3 (10,7%), третья – 1 (3,6%). Медиана ИМТ у реципиентов составила 25,01 (IQR: 21-32) кг/м². Повышение уровня предрасполагающих антител I класса наблюдалось у 2 больных (7,1%), II класса – у 3 больных (10,7%).

Во всех случаях ТП была выполнена от посмертного донора. В 19 случаях (67,8%) донор почки был признан стандартным, в 8 случаях – с расширенными критериями (28,5%), DCD – 1 случай (3,7%). Медианы возраста доноров составили 47 (IQR: 42-56) лет, ИМТ - 26,2 (IQR: 24,6-31,3) кг/м². Медианы уровня креатинина и времени нахождения в реанимации – 94,8 (IQR: 74-98) мкмоль/л и 43 (IQR: 32,3-78,1) часов, соответственно. Вазопрессорная поддержка имела место у 22 доноров (78,5%), среди которых у 1/28 (3,5%) доза норадреналина превышала 1000 нг/мг/мл, либо подключался второй вазопрессор.

Медиана времени холодной консервации составила 10,2 (IQR: 8,3-12,5) часов. Медиана времени вторичной тепловой ишемии (формирования сосудистых анастомозов) составила 41 (IQR: 32-53) мин. Среднее время операции и интраоперационная кровопотеря составили $228,5 \pm 42,3$ (95% ДИ: 210,7-250,7) мин и $113,3 \pm 77,3$ (95% ДИ: 116,4-138,2) мл. Во всех случаях интраоперационно выполняли УЗ-доплерографию почечного трансплантата с определением индекса резистентности (ИР) артериального кровотока, медиана которого составила 0,94 (IQR: 0,85-1). Применялась стандартная техника снижения влияния вторичной тепловой ишемии. В качестве иммуносупрессивной терапии в раннем послеоперационном периоде во всех случаях использовалась тройная схема,

состоящая из пролонгированной формы такролимуса, производных микофеноловой кислоты и метилпреднизолона. Для индукции во всех случаях использовался базиликсимаб интраоперационно и на 4 сутки. Так же интраоперационно на 3, 5 сутки внутривенно вводилось 500 мг метилпреднизолона. Стартовая доза такролимуса, которую пациент принимал перед операцией, определялась из расчета 0,2 мг/кг. Целевой концентрацией такролимуса в раннем послеоперационном периоде считали 10-12 нг/мл.

В подгруппу V.II включено 29 пациентов, кому для коррекции ИР проводилась непрерывная внутривенная инфузия раствора алпростадила в дозе 120 мкг в сутки. Средний возраст пациентов составил $44,98 \pm 10,35$ (21-70) лет. Женщин было 11, средний возраст составил $45,11 \pm 10,1$ (20-70) лет. Мужчин – 18, средний возраст составил $44,42 \pm 10,2$ (21-72) лет. У всех больных диагностирована 5 стадия хронической почечной недостаточности (ХПН). У 19 больных (65,6%) ХПН развилась на фоне хронического гломерулонефрита, у 2 больных (6,9%) в исходе аутосомно-доминантного поликистоза почек, у 2 больных (6,9%) на фоне диабетической нефропатии, у 2 больных (6,9%) в исходе хронического пиелонефрита, у 2 больных (6,9%) на фоне ХТИН, у 1 (3,4%) больного на фоне аномалии развития мочеполовой системы, у 1 больного (3,4%) на фоне мочекаменной болезни. На гемодиализе находился 21 пациент (72,4%), на перитонеальном - 6 пациентов (20,7%), додиализные больные – 2 (6,9%). Диурез до операции был у 17 больных (58,6%), отсутствовал у 12 (41,4%). Первая трансплантация почки выполнена у 24 больных (82,8%), вторая – 4 (13,8%), третья – 1 (3,4%). Медиана ИМТ у реципиентов составила 25,52 (IQR: 21-32) кг/м². Повышение уровня предсуществующих антител I класса наблюдалось у 2 больных (6,7%), II класса – у 2 больных (6,7%).

Во всех случаях ТП была выполнена от посмертного донора. В 18 случаях (62%) донор почки был признан стандартным, в 11 случае – с расширенными критериями (38%). Медианы возраста доноров составили 46 (IQR: 42-56) лет, ИМТ - 27,2 (IQR: 24,6-31,3) кг/м². Медианы уровня креатинина и времени нахождения в реанимации – 91,9 (IQR: 74-98) мкмоль/л и 43 (IQR: 32,3-78,1)

часов, соответственно. Вазопрессорная поддержка имела место у 23 доноров (79,3%), среди которых у 1/29 (3,4%) доза норадреналина превышала 1000 нг/мг/мл либо, подключался второй вазопрессор.

Медиана времени холодной консервации составила 10,8 (IQR: 8,3-12,5) часов. Медиана времени вторичной тепловой ишемии (формирования сосудистых анастомозов) составила 42 (IQR: 32-53) мин. Среднее время операции и интраоперационная кровопотеря составили $224,1 \pm 45,2$ (95% ДИ: 221,7-251,7) мин и $123,3 \pm 76,3$ (95% ДИ: 116,4-138,2) мл. Во всех случаях интраоперационно выполняли УЗ-доплерографию почечного трансплантата с определением индекса резистентности (ИР) артериального кровотока, медиана которого составила 0,92 (IQR: 0,85-1). В качестве иммуносупрессивной терапии в раннем послеоперационном периоде во всех случаях использовалась тройная схема, состоящая из пролонгированной формы такролимуса, производных микофеноловой кислоты и метилпреднизолона. Для индукции во всех случаях использовался базиликсимаб интраоперационно и на 4 сутки. Так же интраоперационно на 3, 5 сутки внутривенно вводилось 500 мг метилпреднизолона. Стартовая доза такролимуса, которую пациент принимал перед операцией, определялась из расчета 0,2 мг/кг. Целевой концентрацией такролимуса в раннем послеоперационном периоде считали 10-12 нг/мл (таблица 6).

Таблица 6 - Сравнительная характеристика подгрупп V.I и V.II

Показатель	Группа V.I (n - 28)	Группа V.II (n - 29)	p
Пол:			
<i>мужской</i>	17	18	0,93
<i>женский</i>	11	11	
Средний возраст (лет)	45,24 ± 10,1	44,98 ± 10,35	0,89
Диагноз:			
<i>хронический гломерулонефрит</i>	20	19	0,72
<i>поликистоз</i>	2	2	
<i>диабетическая нефропатия</i>	2	2	
<i>хронический пиелонефрит</i>	1	2	
<i>ХТИН</i>	1	2	
<i>мочекаменная болезнь</i>	0	1	
<i>аномалия развития МПС</i>	1	1	
<i>нефроангиосклероз</i>	1	0	
Диурез:			
<i>олигоурия</i>	17	17	0,96
<i>анурия</i>	11	12	
Диализ:			
<i>гемодиализ</i>	21	21	0,82
<i>перитонеальный диализ</i>	7	6	
<i>додиализный больной</i>	0	2	
Повышение предсуществующих антител:			
<i>I класса</i>	2	2	0,79
<i>II класса</i>	3	2	
Медиана индекса массы тела реципиентов	25,01	25,52	0,92
Тип донора:			
<i>идеальный</i>	19	18	0,74
<i>расширенные критерии</i>	8	11	
<i>DCD</i>	1	0	
Медиана возраста доноров (лет)	47	46	0,9
Медиана индекса массы тела доноров	26,2	27,2	0,73
Медиана уровня креатинина доноров (мкмоль/л)	94,8	91,3	0,87
Медиана времени нахождения донора в стационаре (часов)	43	43	0,96
Вазопрессорная поддержка доноров:			
<i>отсутствовала</i>	6	6	0,91
<i>присутствовала</i>	22	23	
Медиана время холодовой консервации (часов)	10,2	10,8	0,81
Медиана времени вторичной тепловой ишемии (минут)	41	42	0,91
Среднее время операции (минут)	228,5 ± 42,3	234,1 ± 45,2	0,89
Средний объем кровопотери (мл)	113,3 ± 77,3	123,3 ± 76,3	0,79
Медиана индекса резистентности	0,94	0,92	0,8
Гипериммуносупрессия в первые 7 суток (> 15 нг/мл)	24	23	0,72

Группы были сравнимы по полу ($p = 0,93$), возрасту ($p = 0,89$), этиологии ХПН ($p = 0,72$), вида диализа ($p = 0,82$), наличия диуреза до операции ($p = 0,96$), ИМТ ($p = 0,92$), уровня предсуществующих антител ($p = 0,79$) и др.

2.1.6 Клиническая характеристика больных VI группы с применением комплексного подхода к профилактике развития отсроченной функции почечного трансплантата

В основу исследования включен проспективный анализ результатов трансплантации почки у 67 пациентов, оперированных в 2022 году. Данные пациенты включены во VI группу наблюдения. Средний возраст пациентов составил $45,53 \pm 10,7$ (20-71) лет. Женщин было 22, средний возраст составил $45,43 \pm 10,6$ (21-72) лет. Мужчин – 45, средний возраст составил $45,67 \pm 10,1$ (20-72) лет. У всех больных диагностирована 5 стадия хронической почечной недостаточности (ХПН). У 35 больных (52,3%) ХПН развилась на фоне хронического гломерулонефрита, у 8 больных (11,9%) в исходе аутосомно-доминантного поликистоза почек, у 8 больных (11,9%) на фоне диабетической нефропатии, у 6 больных (9%) в исходе хронического пиелонефрита, у 6 больных (9%) на фоне ХТИН, у 4 (5,9%) больных на фоне аномалии развития мочеполовой системы. На гемодиализе находились 59 пациентов (88%), на перитонеальном - 6 пациентов (9%), додиализные больные – 2 (3%). Диурез до операции был у 52 больных (77,6%), отсутствовал у 15 (22,4%). Первая трансплантация почки выполнена у 64 больных (95,5%), вторая – 3 (4,5%). Медиана ИМТ у реципиентов составила 25,66 (IQR: 21-32) $\text{кг}/\text{м}^2$. Повышение уровня предсуществующих антител I класса наблюдалось у 4 больных (5,9%), II класса – у 7 больных (10,4%).

Во всех случаях ТП была выполнена от посмертного донора. В 35 случаях (52,2%) донор почки был признан стандартным, в 26 случаях – с расширенными критериями (38,8%), донор с остановкой сердечной деятельности – 6 случаев (9%). Медианы возраста доноров составили 49,6 (IQR: 45-56) лет, ИМТ - 26,9

(IQR: 24,6-31,3) кг/м². Медианы уровня креатинина и времени нахождения в реанимации – 89,9 (IQR: 74-98) мкмоль/л и 45 (IQR: 32,3-78,1) часов, соответственно. Вазопрессорная поддержка имела место у 56 доноров (83,5%), среди которых у 4/56 (7,1%) доза норадреналина превышала 1000 нг/мг/мл, либо подключался второй прессор.

Среднее время проведения перфузии составило $211,35 \pm 42,67$ (180-320) минут. При выполнении перфузии среднее время статической холодной консервации составило $278,35 \pm 94,26$ (250-450) минут. Медиана времени вторичной тепловой ишемии (формирования сосудистых анастомозов) составила 40 (IQR: 31-52) мин. Для снижения влияния вторичной тепловой ишемии применялось разработанное в клинике устройство для снижения влияния вторичной тепловой ишемии. Среднее время операции и интраоперационная кровопотеря составили $219,3 \pm 45,3$ (95% ДИ: 214,7-249,5) мин и $117,9 \pm 74,1$ (95% ДИ: 115,3-140,9) мл. Во всех случаях интраоперационно выполняли УЗ-доплерографию почечного трансплантата с определением индекса резистентности (ИР) артериального кровотока, медиана которого составила 0,76 (IQR: 0,6-1). Для коррекции ИР больным данной группы проводилась постоянная инфузия алпростадилла в дозе 120 мкг в сутки. В качестве иммуносупрессивной терапии в раннем послеоперационном периоде во всех случаях использовалась тройная схема, состоящая из пролонгированной формы такролимуса, производных микофеноловой кислоты и метилпреднизолона. Для индукции во всех случаях использовался базиликсимаб интраоперационно и на 4 сутки. Так же интраоперационно на 3, 5 сутки внутривенно вводилось 500 мг метилпреднизолона. Стартовая доза такролимуса, которую пациент принимал перед операцией, определялась индивидуально исходя из возраста и веса пациента. Целевой концентрацией такролимуса в раннем послеоперационном периоде считали 10-12 нг/мл.

2.1.7 Клиническая характеристика больных VII группы с использованием почечных трансплантатов, полученных от доноров с необратимой остановкой кровообращения

В основу исследования включен проспективный анализ результатов трансплантации почки у 11 пациентов, оперированных в 2019–2022 годах. Данные пациенты включены во VII группу наблюдения. Средний возраст пациентов составил $44,36 \pm 9,6$ (21-70) лет. Женщин было 6, средний возраст составил $44,11 \pm 9,9$ (21-70) лет. Мужчин – 5, средний возраст составил $45,49 \pm 10,3$ (22-68) лет. У всех больных диагностирована 5 стадия хронической почечной недостаточности (ХПН). У 6 больных (54,5%) ХПН развилась на фоне хронического гломерулонефрита, у 1 больного (9,1%) в исходе аутосомно-доминантного поликистоза почек, у 1 больного (9,1%) на фоне диабетической нефропатии, у 1 больного (9,1%) в исходе хронического пиелонефрита, у 1 больного (9,1%) на фоне ХТИН, 1 больного (9,1%) на фоне аномалии развития мочеполовой системы. На гемодиализе находились 9 пациентов (81,8%), на перитонеальном - 2 пациентов (18,2%), Диурез до операции был у 8 больных (72,7%), отсутствовал у 3 (27,3%). Первая трансплантация почки выполнена у 10 больных (91%), вторая – 1 (9%). Медиана ИМТ у реципиентов составила 25,11 (IQR: 21-32) кг/м². Повышение уровня предсуществующих антител I класса наблюдалось у 1 больного (9,1%), II класса – у 1 больного (9,1%).

Во всех случаях ТП была выполнена от посмертного донора с необратимой остановкой кровообращения. Медианы возраста доноров составили 37,2 (IQR: 24-45) лет, ИМТ - 22,5 (IQR: 19,1-31,3) кг/м². Медиана уровня креатинина составила 85,2 (IQR: 74-98) мкмоль/л.

Группы были сравнимы по полу ($p = 0,83$), возрасту ($p = 0,74$), этиологии ХПН ($p = 0,52$), вида диализа ($p = 0,58$), наличия диуреза до операции ($p = 0,74$), ИМТ ($p = 0,58$), уровня предсуществующих антител ($p = 0,75$)

2.2 Методы исследования

2.2.1 Аллотрансплантация трупной почки

Трансплантации трупной почки выполнялись в стерильной операционной под комбинированным эндотрахеальным наркозом. Перед хирургическим доступом выполнялось обязательная катетеризация полости мочевого пузыря катетером Фоллея. Во время установки катетера выполнялся забор мочи реципиента на микробиологическое исследование. При анурии на микробиологическое исследование отправлялись промывные воду мочевого пузыря. Далее через установленный катетер полость мочевого пузыря заполнялась раствором антисептика, предпочтение отдавали растворам на основе полигексанида. Перед кожным разрезом проводилась антибиотикопрофилактика защищёнными ингибитором бета-лактамазы цефалоспорины 3 поколения. Для индукционной иммуносупрессии во всех случаях использовался Базиликсимаб в дозе 20 мг, который вводился после установки мочевого катетера.

Операция начиналась двумя бригадами, работающими параллельно. Первая бригада выполняла хирургический доступ на реципиенте, вторая бригада - предтрансплантационную обработку почечного трансплантата на отдельном столике (back-table). Выполнялся обязательный забор перфузата почечного трансплантата на микробиологическое исследование. Далее от почечного графта удалялась вся паранефральная клетчатка, выполнялась мобилизация почечная артерия до ворот почки, выделялась почечная вена, мелкие притоки которой пересекались и перевязывались, скелетизация мочеточника не проводилась из-за риска нарушения его кровоснабжения после реперфузии. Во время предтрансплантационной подготовки оценивались следующие параметры почечного трансплантата: особенность анатомии, качество выполненной во время эксплантации перфузии, исключались объёмные образования и дефекты эксплантации. При наличии правого почечного трансплантата выполнялось удлинение правой почечной вены за счёт площадки нижней полой вены по Варту-

Fuchs (рисунок 8). Излишняя аортальная площадка удалялась, при наличии атеросклеротической бляшки в устье - иссекалась.

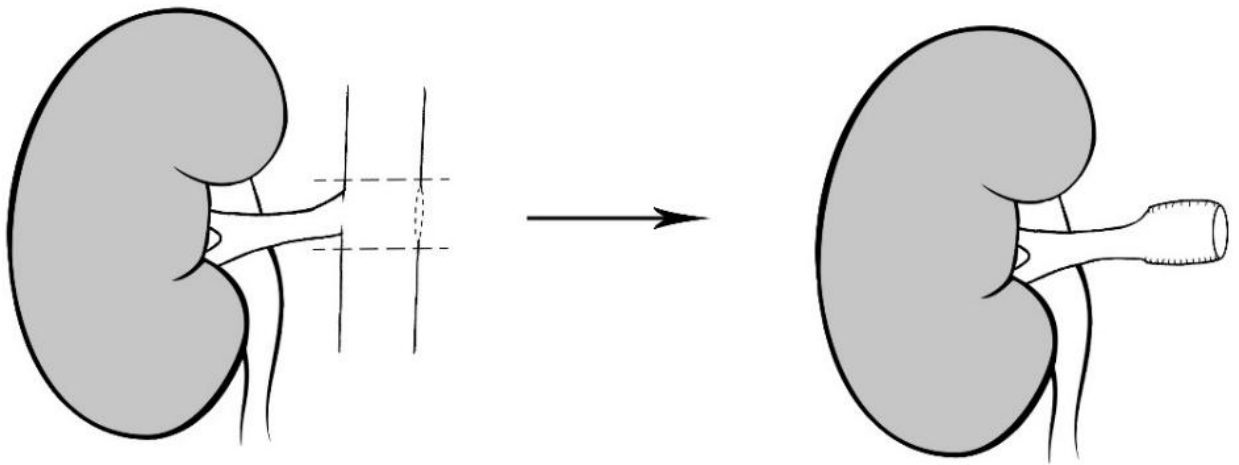


Рисунок 8 - Удлинение правой почечной вены на back-table по Barry-Fuchs

При наличии двух или более почечных артерий, устья которых располагались близко друг другу, вырезалась общая для всех длинная площадка аорты. Если дистанция между артериями по аорте была более 2–3 см, две аортальные площадки сшивались между собой (рисунок 9).

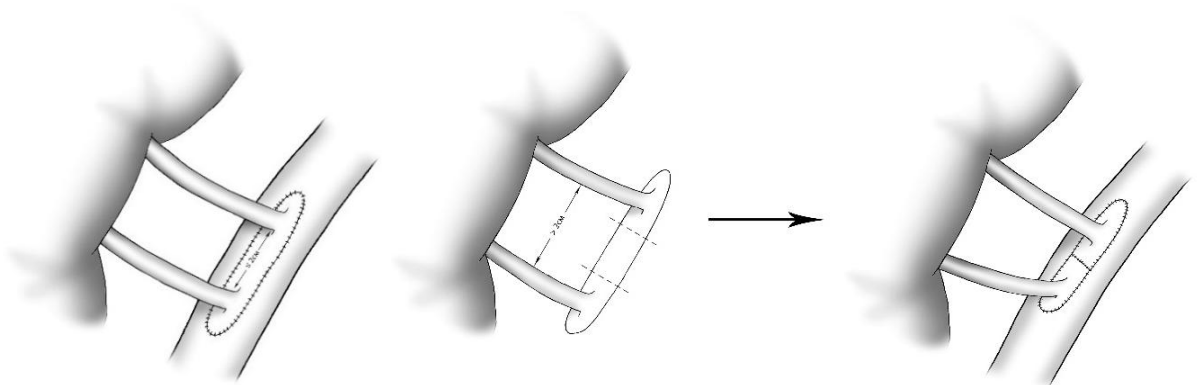


Рисунок 9 - Артериальная реконструкция при наличии двух равнозначных почечных артерий

В некоторых случаях, при случайном повреждении на этапе эксплантации органа дополнительной почечной артерии, особенно если речь шла о нижнеполюсной дополнительной артерии, которая участвует в кровоснабжении

мочеточника, конец дополнительной артерии либо вшивался в бок основного ствола почечной артерии трансплантата (рисунок 10А), либо дополнительная артерия анастомозировалась отдельно конец-в-конец с нижней эпигастральной артерией (рисунок 10Б) или конец-в-бок с наружной подвздошной артерией (рисунок 10В).

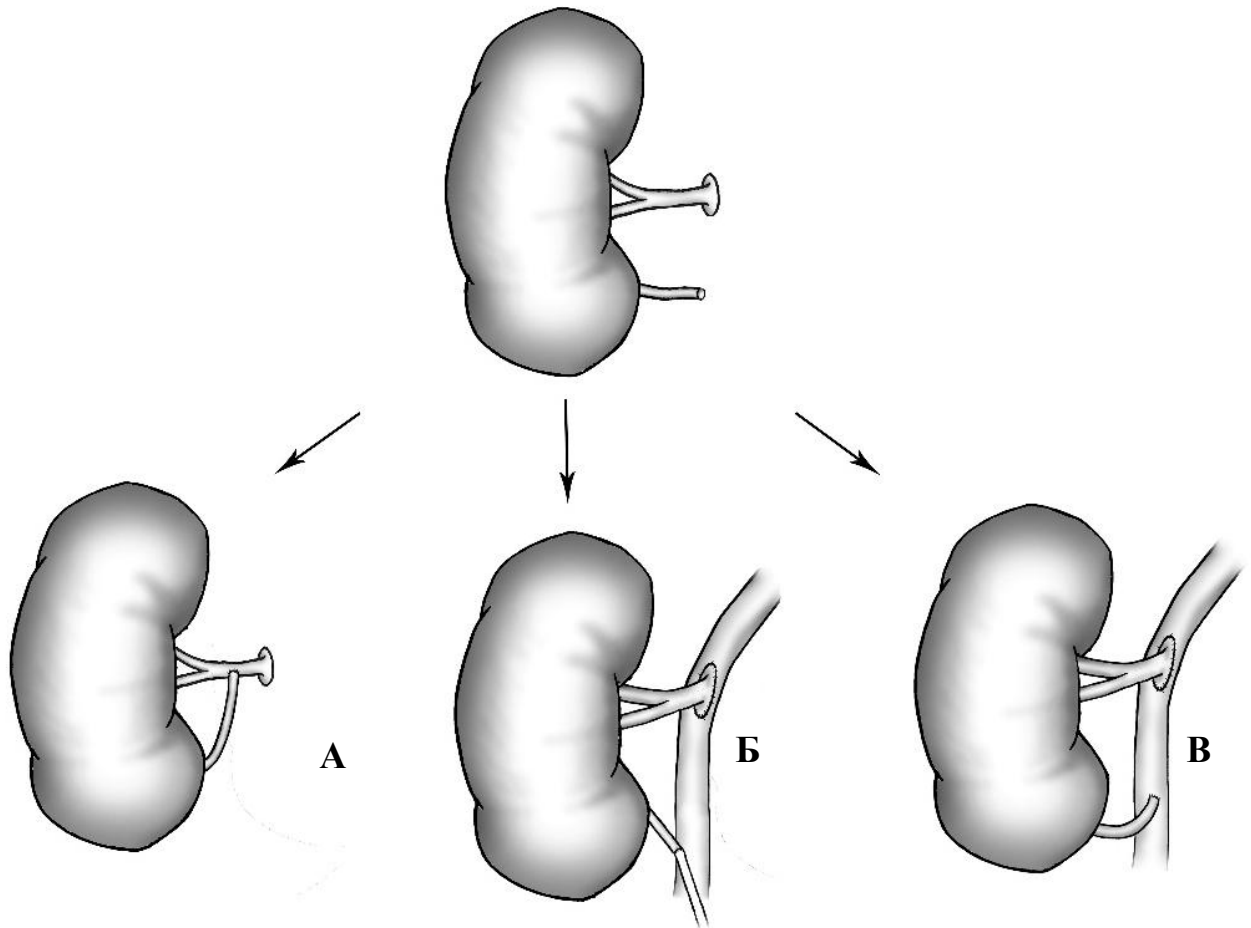


Рисунок 10 - Артериальная реконструкция при наличии основной и добавочной нижнеполюсной артерии

При первичной трансплантации почки выбирали преимущественно правосторонний доступ, за исключением тех случаев, когда установленные ранее катетер для перитониального диализа располагался в проекции хирургического доступа. При повторных трансплантациях выбирался контралатеральный первой пересадке доступ.

Доступ к забрюшинно расположенным подвздошным сосудам и мочевому пузырю начинался с дугообразного параректального разреза кожного покрова длиной 15-20 см. Рассекалась кожа, подкожно-жировая клетчатка, апоневроз, мышцы и поперечная фасция. Париетальная брюшина мобилизовалась медиально для избежания ненужного сдавления почечного трансплантата. Нижние надчревные сосуды пересекались с лигированием, круглая связка матки пересекалась с лигированием, семенной канатик оттягивался к низу при помощи держалки. Устанавливался ранорасширитель. Тупо и остро выполнялась мобилизация наружных подвздошных артерии и вены, последние брались на держалки. Мелкие кровеносные и лимфатические сосуды пересекались и лигировались. После завершения мобилизации, при помощи двух сосудистых зажимов пережималась наружная подвздошная артерия на протяжении, вскрывался ее просвет, немедленно промывался гепаринизированным физиологическим раствором. В рану укладывался трансплантат, окутанный марлей и слоем льда. Формировался артериальный анастомоз непрерывным проленовым швом 5-0 по типу конец почечной артерии в бок подвздошной артерии. Далее, после предварительного пережатия наружной подвздошной вены, накладывался венозный анастомоз конец в бок непрерывным проленовым швом 5-0.

Перед пуском трансплантата в кровоток врачом анестезиологом вводился метилпреднизолон в дозе 500 мг. Накладывались зажимы на почечные сосуды, выполнялся пуск кровотока по подвздошным сосудам с выполнением гемостаза по линиям анастомозов. Далее трансплантат освобождался от марли со льдом, удалялись зажимы с почечной вены и артерии, таким образом производился пуск графта в кровоток. Трансплантат и зона сформированных ранее анастомозов обкладывались горячими метровыми салфетками для отогревания графта и обеспечения гемостаза, по внешнему виду трансплантата оценивалось качество и скорость реперфузии, проводился гемостаз биполярной коагуляцией и прошиванием. При необходимости в наружную подвздошную артерию вводились препараты, улучшающие почечную перфузию - эуфиллин и/или папаверин (рисунки 11,12).

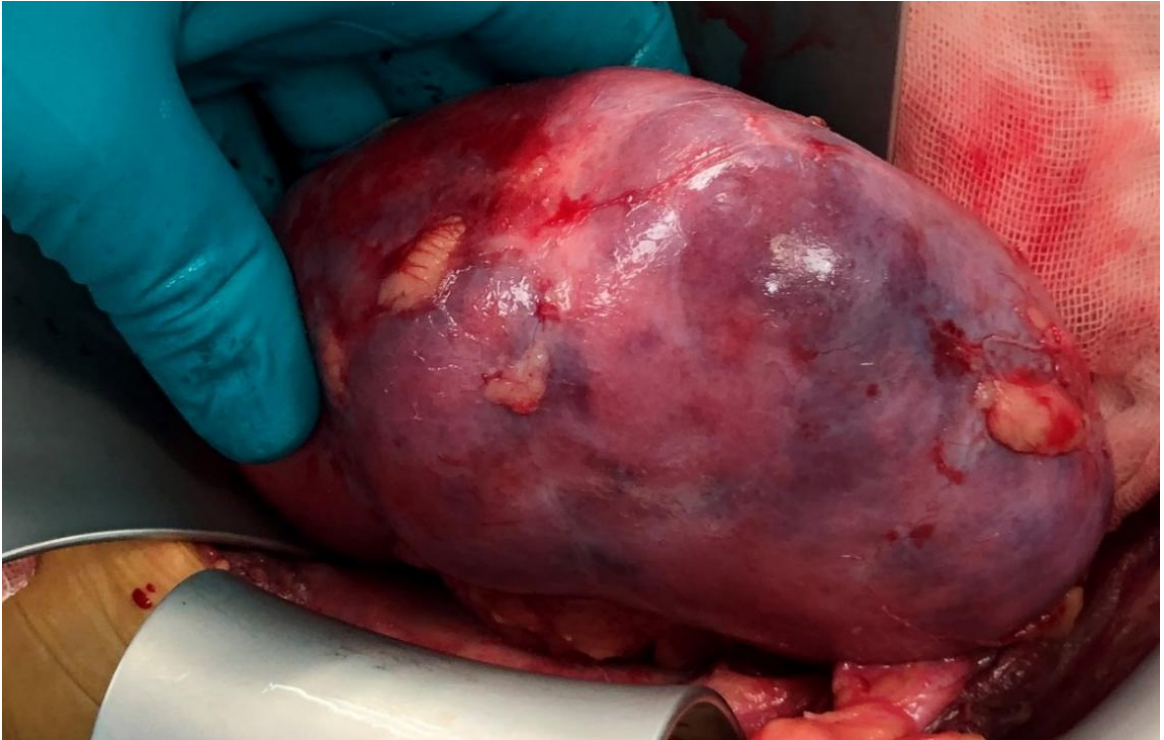


Рисунок 11 - Интраоперационное фото после пуска кровотока почечного трансплантата. Определяются участки реперфузии

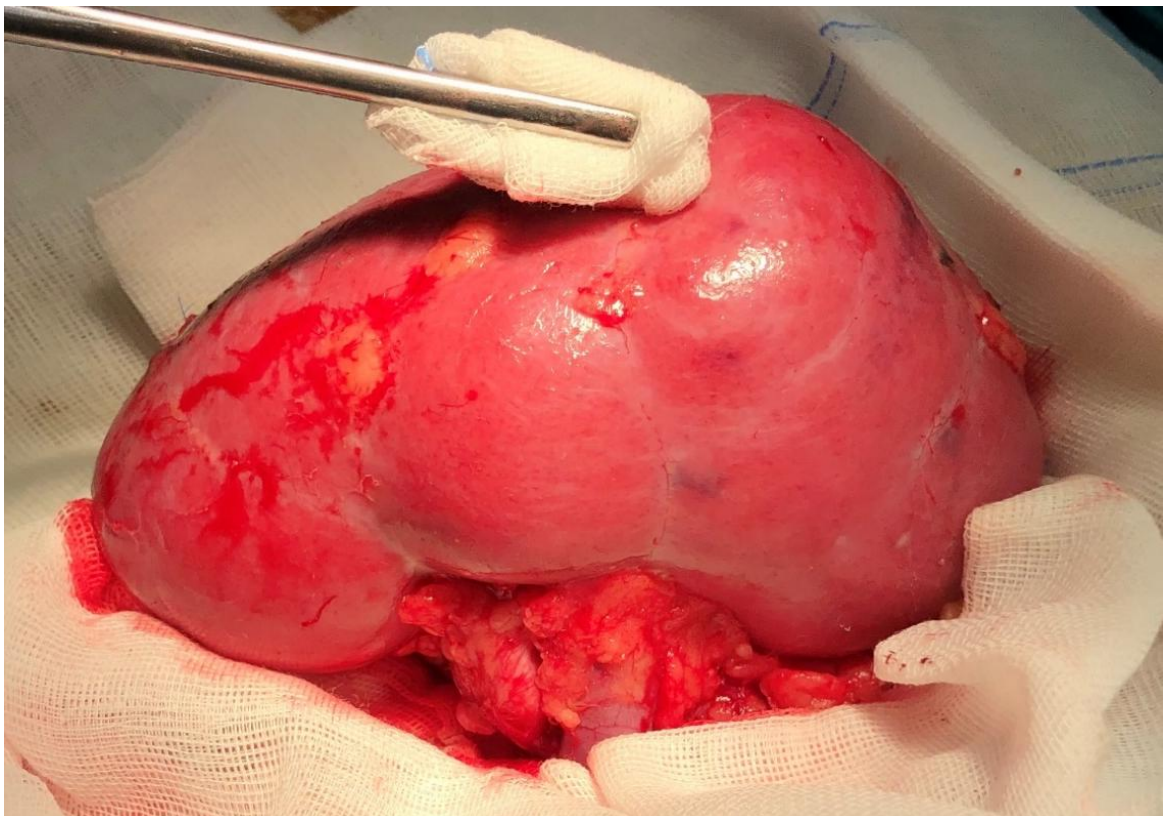


Рисунок 12 - Интраоперационное фото после пуска в кровоток почечного трансплантата. Эффект от введения лекарственных препаратов в почечную артерию

Трансплантат располагали в забрюшинном пространстве в наиболее удобную позицию без кинкинга и переломов почечной артерии и без сдавления почечной вены. При необходимости полость мочевого пузыря дополнительно заполнялась раствором антисептика до упругого наполнения. Выполнялась мобилизация переднебоковой стенки мочевого пузыря от паравезикальной клетчатки, намечалась зона будущего анастомоза. Уретеронеоцистоанастомоз выполнялся по методике Мебеля-Шумакова. Зажимом от мышечного слоя мочевого пузыря выделялся участок слизистой оболочки. Далее формировался подслизистый тоннель, через который выполнялось проведение мочеточника трансплантата. Мочеточник в тоннеле фиксировался отдельными швами за адвентицию к стенке пузыря. В обязательном порядке устанавливался внутренний мочеточниковый стент одним завитком в лоханку графта, другим - в полость мочевого пузыря. Слизистая пузыря надсекалась, формировался анастомоз между мочеточником и слизистой мочевого пузыря отдельными швами ПДС 6-0. Мышечный слой пузыря над сформированным анастомозом ушивался отдельными швами (рисунок 13).

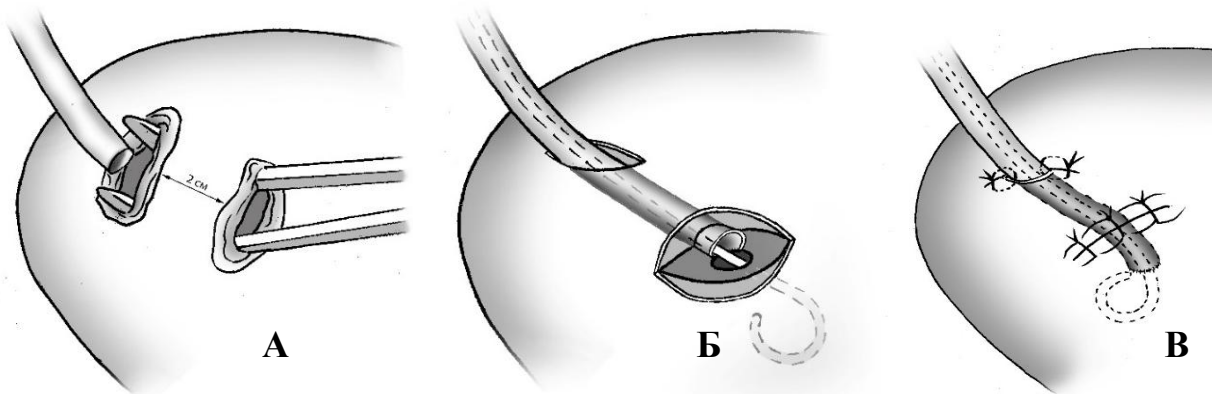


Рисунок 13 - Уретеронеоцистоанастомоз по методике Мебеля-Шумакова: А) Формирование подслизистого тоннеля тупым способом на протяжении 2 см, проведение в нем мочеточника трансплантата с последующим подшиванием к мышечной оболочке во входном отверстии двумя швами, Б) Анастомозирование задней губы мочеточника трансплантата и слизистой оболочки мочевого пузыря, установка JJ-стента, В) Завершение уретеронеоцистоанастомоза, ушивание детрузора

Устанавливался дренаж в ложе трансплантата. Выполнялось послойное ушивание раны отдельными узловыми капроновыми швами (мышечный слой и апоневроз отдельно). Перед и после ушивания апоневроза врачом-трансплантологом выполнялось интраоперационное ультразвуковое исследование с регистрацией кровотока и определением индекса резистентности в трансплантате. Подкожный жировой слой дополнительно обрабатывался раствором антисептика. Рана зашивалась отдельными узловыми швами.

2.2.2 Послеоперационный период после трансплантации почки

После завершения трансплантации больной экстубировался на операционном столе и переводился в палату пробуждения для динамического наблюдения. Сроки нахождения в палата определялись индивидуально для каждого пациента. Персоналом палаты пробуждения контролировались следующие показатели пациента: гемодинамика (АД), почечная функция, количество и характер отделяемого по страховому дренажу. Дважды в день контролировался уровень креатинина, мочевины и калия в плазме крови, оценивалось кислотно-щелочное состояние крови. Показаниями к проведению ЗПТ считали гиперкалиемию, гипергидратацию. Гемодиализ проводился в палате пробуждения.

Протокол медикаментозная терапия в послеоперационном периоде разработан на основании Национальных клинических рекомендаций. Схема иммуносупрессии: индукционная – базиликсимаб 20 мг интраоперационно и на 4 послеоперационные сутки, с первых суток назначалась пероральная форма метилпреднизолона в суточной дозе 32 мг, кроме того выполнялось введение 500 мг метилпреднизолона на 3,5 и 7 послеоперационные сутки, также с первых суток назначалась пролонгированная форма такролимуса и мофетил микофенолат с суточной дозе 2000 мг.

В раннем послеоперационном периоде продолжалась начатая интраоперационно антибиотикопрофилактика защищенными цефалоспоридами 3

поколения. Кроме этого, противoinфекционная профилактика, включала назначение противовирусного препарата валганцикловир в дозе 450 мг/сут и антибактериального препарата ко-тромоксазол 480 мг/сут. Доза последний корректировалась относительно СКФ реципиента. Проводилась противоязвенная терапия ингибитором протонной помпы в суточной дозе 80 мг. Профилактика тромботических осложнений осуществлялась назначением ацетилсалициловой кислоты в суточной дозе 100 мг и подкожным введением низкомолекулярных гепаринов под контролем тромбоэластограммы.

Удаление страхового дренаж производилось строго в междиализный день, после снижения дебита отделяемого менее 100 мл.

Мочевой катетер и наружные половые органы для профилактики мочевой инфекции обрабатывались медицинским персоналом а далее реципиентами антисептиком дважды в день до удаления мочевого катетера. Кожа в месте установки центрального венозного катетера (ЦВК) также обрабатывалась 1 раз в день, до его удаления. Уретральный катетер и ЦВК удалялись на 7-е сутки после операции с обязательным дальнейшим микробиологическим исследованием.

В схему лабораторного мониторинга за реципиентов почечного трансплантата было включено ежедневное определение на протяжении первых 3-5 дней: гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, лейкоциты, креатинин и мочевины крови, электролиты, такролимуса в крови, общий анализ мочи, коагулограмма и/или тромбоэластограмма.

Ультразвуковой контроль проводился ежедневно. При необходимости несколько раз в день.

В случае необходимости проведения программного гемодиализа после операции больному ограничивался приём жидкости, назначалась диализная диета с ограничением продуктов с высоким содержанием калия.

Мочеточниковый стент удалялся в операционной в стерильных условиях при цистоскопии на 14 послеоперационный день с обязательным дальнейшим микробиологическим исследованием.

2.2.3 Машинная оксигенированная холодовая перфузия почечного трансплантата

Машинная оксигенированная холодовая перфузия почечного трансплантата выполнялась в условиях операционной при строгом соблюдении правил асептики. В подготовке к процедуре участвовали два хирурга, перфузиолог и операционная сестра. Для перфузии органа использовался аппарат искусственного кровообращения (АИК). Операционная сестра подготавливала стерильный стол с набором инструментов для обработки трансплантата (back-table). Вскрывался набор стерильных магистралей и оксигенатор. Стерильные концы артериальной и венозной магистралей фиксировались на столике, венозная магистраль заправлялась насосным сегментом в роликовый насос по направляющей стрелке, далее к этой магистрали присоединяется оксигенатор, магистраль датчика давления, к оксигенатору присоединяется трубка подачи кислорода. К выходу из оксигенатора присоединяется артериальная магистраль, по которой насыщенный кислородом консервант подаётся на back-table.

Так называемые «венозная» и «артериальная» магистрали (которые обеспечивают соответственно забор и подачу раствора) надежно крепились зажимами к столику и погружались в стерильный таз, предварительно заполненный охлажденным Кустадиолом в объёме 3 литров. Конец венозной магистрали, во избежание подсоса воздуха утяжелялся зажимом. К артериальной магистрали крепилась силиконовая конусообразная канюля. В консервант укладывались стерильные хладагенты, замороженные до -18°C объёмом 1 литр.

Включался насос, контур заполнялся раствором, проверялась герметичность системы, работа датчика давления. После вытеснения воздуха и проверки системы устанавливалась минимальная скорость вращения насоса (до 50 мл/мин). Включалась подача кислорода к оксигенатору со скоростью 4 л/мин.

На следующем этапе извлекался упакованный почечный трансплантат из транспортного контейнера. Пакет после обработки антисептиком вскрывался, бралась проба консервирующего раствора на стерильность. Почка погружалась в ёмкость с консервантом и хладагентами. Проводилась предварительная хирургическая обработка трансплантата, которая заключалась в частичном освобождении почки от паранефрия, препаровки начальных отделов почечной артерии с аортальной площадкой и почечной вены. Проводился осмотр трансплантата, оценивался внешний вид, сосудистая анатомия. Обработка почки, во избежание её согревания, проводилась в ёмкости с раствором. При этом раствор уже участвует в циркуляции через АИК, как описано выше. Перед подключением почки к контуру насос останавливался. В устье почечной артерии вводилась мягкая силиконовая канюля, прикрепленная ранее к артериальной магистрали, и фиксировалась к аортальной площадке при помощи 2-3-х узловых или П-образных швов (рисунок 14).

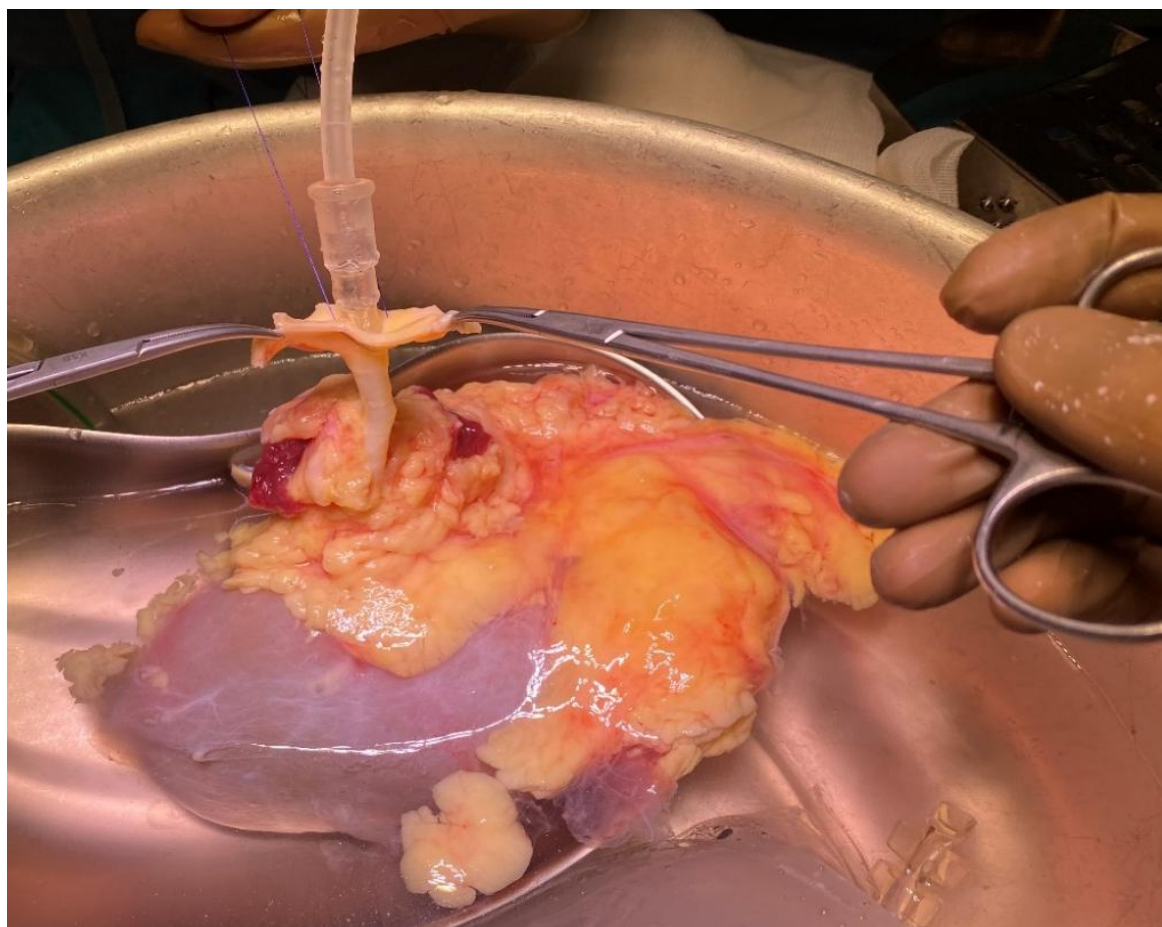


Рисунок 14 - Канюляция артерии почечного трансплантата для проведения оксигенированной холодной перфузии

На минимальную скорость включался насос. Необходимая объёмная скорость циркуляции консерванта зависела от гидростатического давления в артериальной магистрали. Скорость подачи консерванта постепенно увеличивалась регулятором, пока не будет достигнуто целевое давление – 40-мм. рт. ст (рисунок 15).

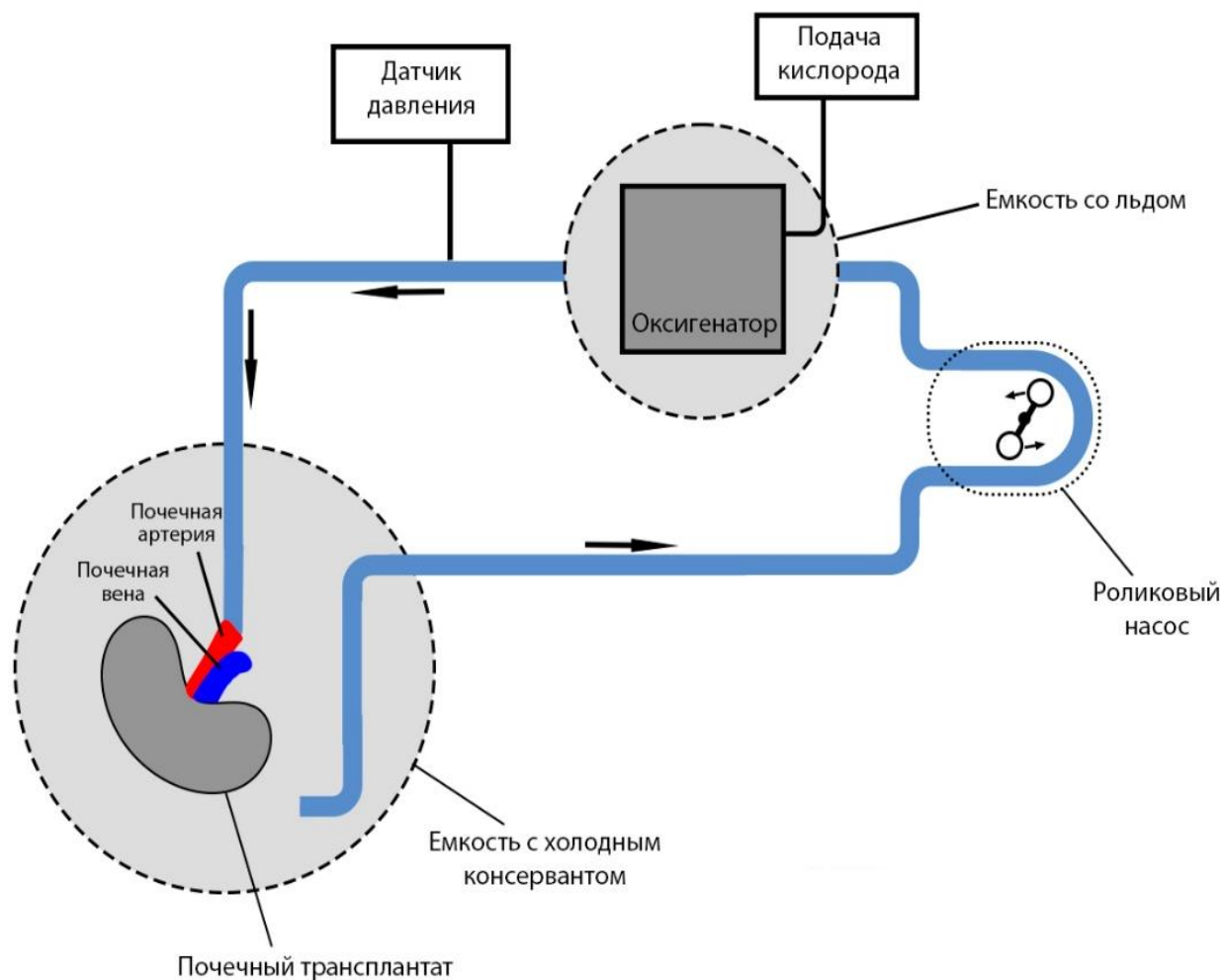


Рисунок 15 - Схема проведения машинной гипотермической оксигенированной перфузии почечного трансплантата

Показатель объёмной скорости перфузии находилась в пределах от 100 до 200 мл/мин. Процедура проводилась под постоянным контролем хирурга. Контролировалась герметичность соединения артериальной канюли и почечной артерии, поток оттекающего из почки перфузата. Температура раствора контролировалась каждые 15 минут. По мере необходимости производили замену хладагентов. В течение процедуры при снижении давления в системе, что

косвенно указывало на уменьшение сопротивления в микроциркуляторном русле почки, проводилась коррекция скорости подачи консерванта для поддержания целевого уровня давления (рисунок 16). Индекс резистентности определялся как отношение давления в системе к объемной скорости перфузии.



Рисунок 16 - Проведение гипотермической оксигенированной перфузии почечного трансплантата

Перфузия завершалась в момент подачи реципиента в операционную. После завершения перфузии начиналась предтрансплантационная подготовка почечного трансплантата. Получен патент на изобретение RU 2773291.

2.2.4 Определение температуры почечного трансплантата

Определение температуры почечного трансплантата выполнялось с помощью бесконтактного термометра Testo 805. Протокол измерения температуры включал трехкратное измерение температуры в течение 10 секунд с определением среднего арифметического значения. При определении температуры графта в момент машинной перфузии почка укладывалась на стерильную салфетку, наблюдающий хирург убирал руки для предотвращения искажения температуры. При измерении температуры перед пуском кровотока салфетка или устройство для снижения влияния вторичной тепловой ишемии полностью раскрывалась, удалялись кусочки льда, хирург убирал руки (рисунок 17).

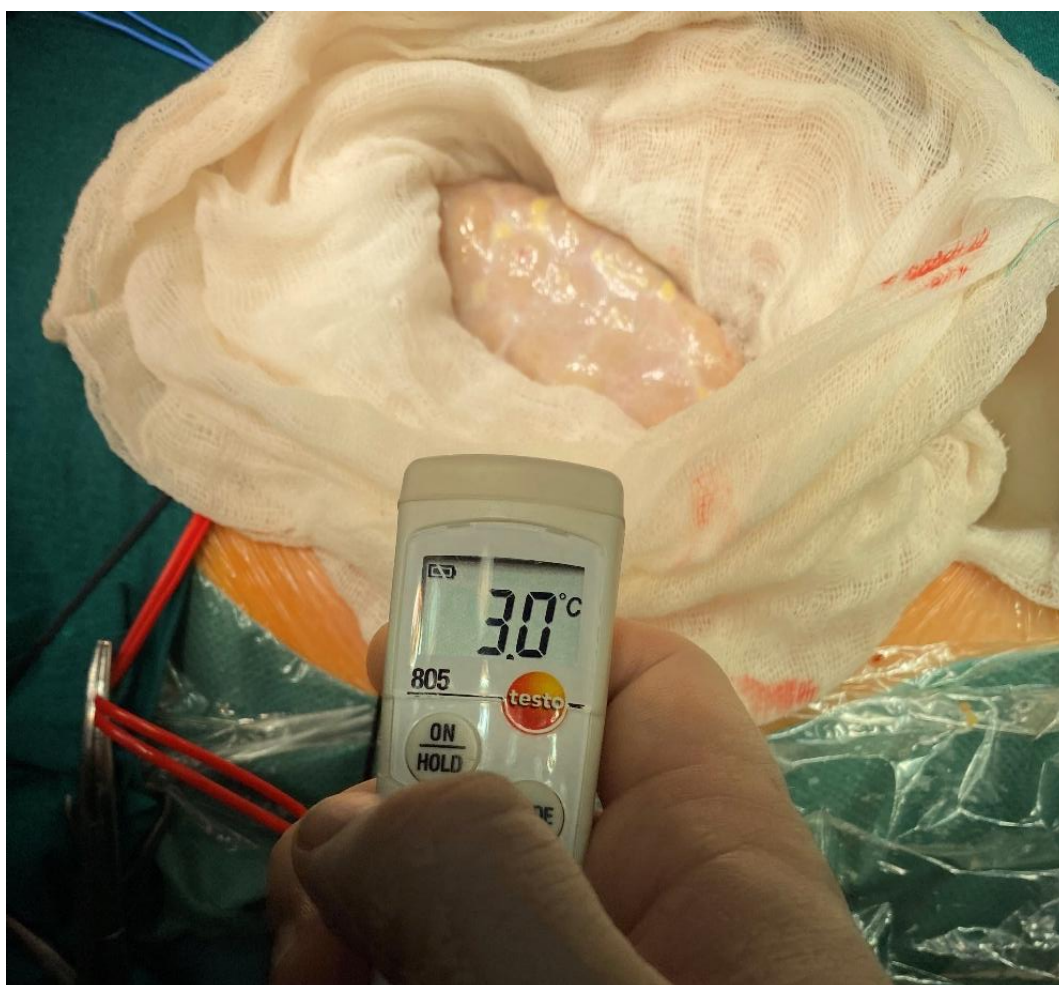


Рисунок 17 - Бесконтактное измерение температуры почечного трансплантата перед пуском кровотока

2.2.5 Световая микроскопия почечного трансплантата

Нефробиоптаты фиксировали в 10% забуференном растворе формалина, далее производили заливку в парафин по стандартной методике. Выполнялась депарафинизация серийных срезов толщиной около 3 мкм, производилось окрашивание гематоксилином и эозином. Срезы импрегнировали серебром.

Биоптаты оценивали на серийных срезах для определения морфологических особенностей почечного трансплантата до и после консервации при помощи прямого универсального микроскопа Axio Lab.A1 (Karl Zeiss, Германия)

2.2.6 Электронная микроскопия почечного трансплантата

После предварительного светомикроскопического исследования полутонких срезов проводилось ультраструктурное изучение препаратов при помощи электронного микроскопа JEOL JEM 100-CX (Япония) в трансмиссионном режиме при ускоряющем напряжении 80 кВ.

2.2.7 Стандартная технология снижения влияния вторичной тепловой ишемии

Стандартная технология снижения влияния вторичной тепловой ишемии заключалась в оборачивании почечного трансплантата в марлевую салфетку и помещением в ее полость ледяной крошки (рисунки 18,19).

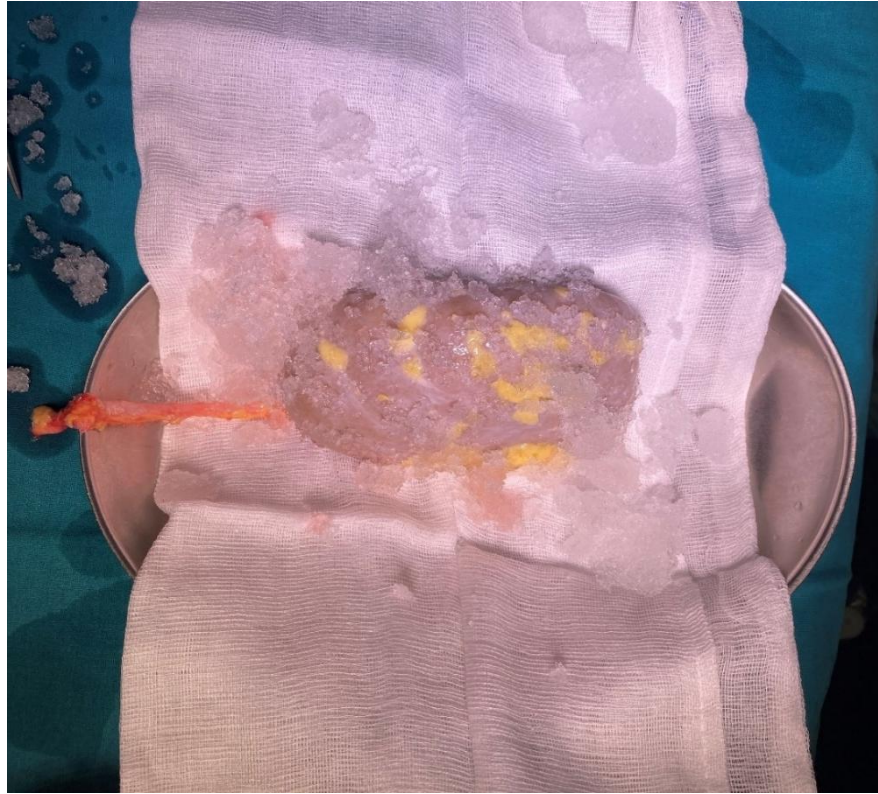


Рисунок 18 - Укладка почечного трансплантата в марлевую салфетку, заполненную ледяной крошкой

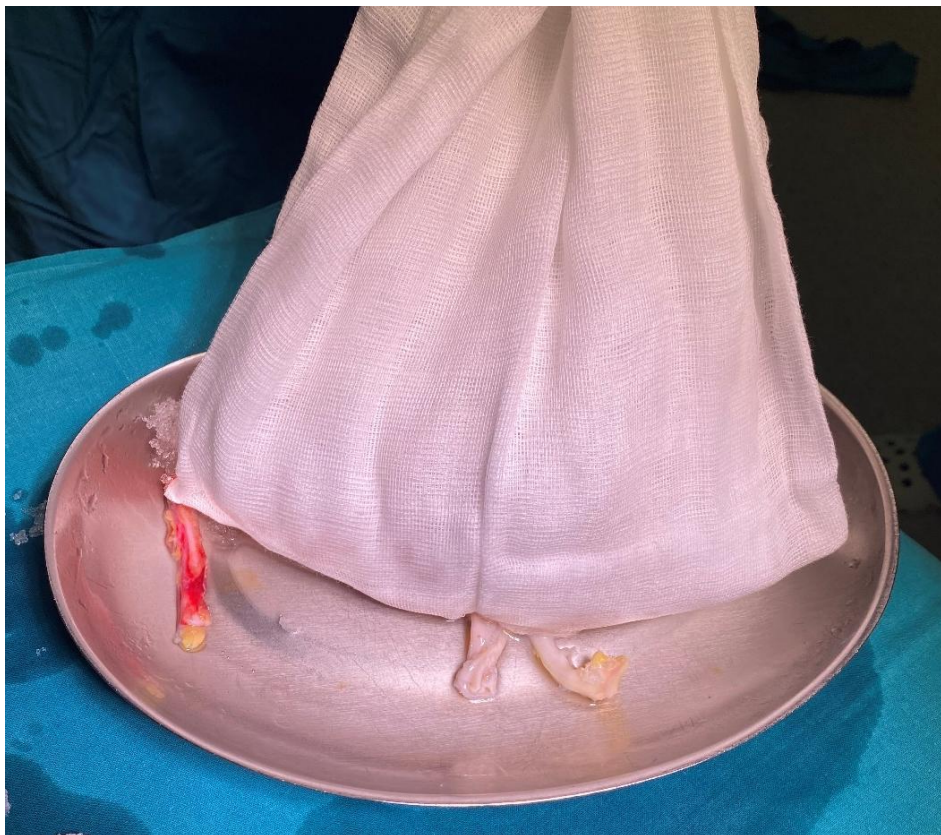


Рисунок 19 - Укладка почечного трансплантата в марлевую салфетку, заполненную ледяной крошкой. Заключительный этап

2.2.8 Применение устройства для снижения влияния вторичной тепловой ишемии

С целью снижения влияния вторичной тепловой ишемии нами разработано собственное устройство (RU 2783671).

Особенностью разработанного устройства является наличие трех изолированных друг от друга пространств. Среднее пространство имеет 2 отверстия, с помощью чего сообщается со внешней средой. В эти отверстия помещается сосудистая ножка почечного трансплантата и мочеточник. В два наружных пространства, которые не имеют сообщения с окружающей средой, помещается ледяная крошка, обеспечивающая длительную холодовую консервацию (рисунок 20). Все три пространства замыкаются сверху с помощью завязывания кисетного шва (рисунок 21).

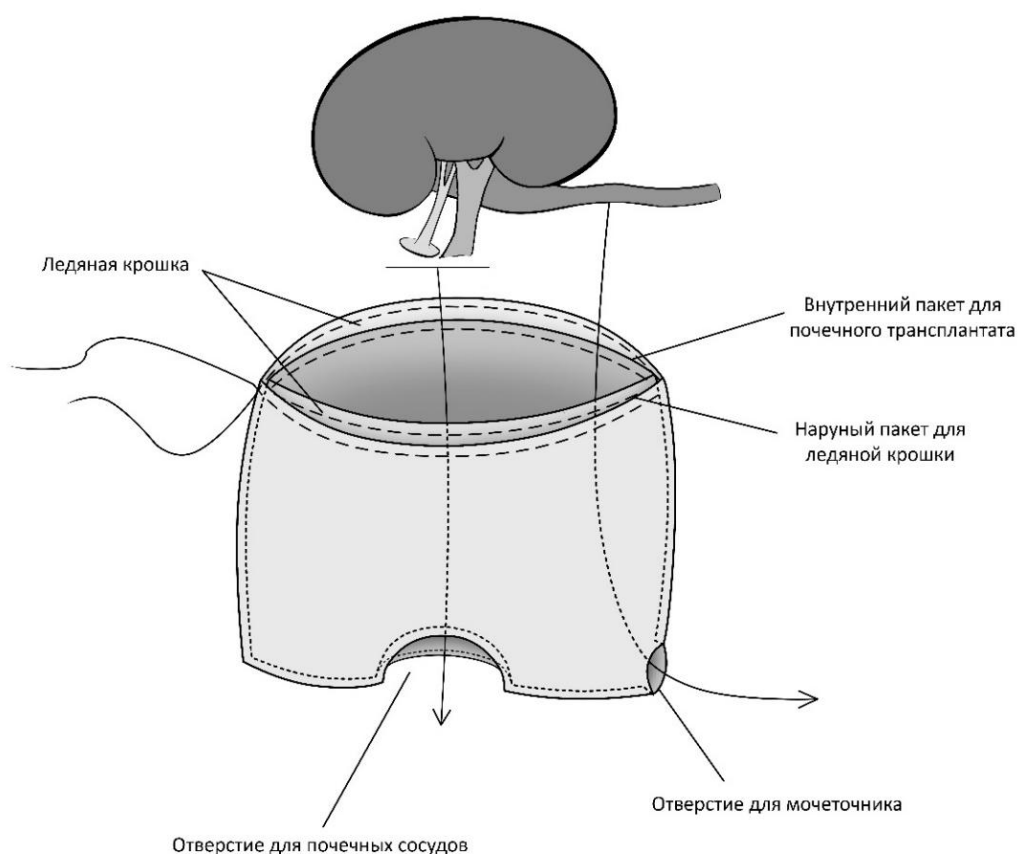


Рисунок 20 - Устройство для снижения влияния вторичной тепловой ишемии почечного трансплантата. Укладка почки

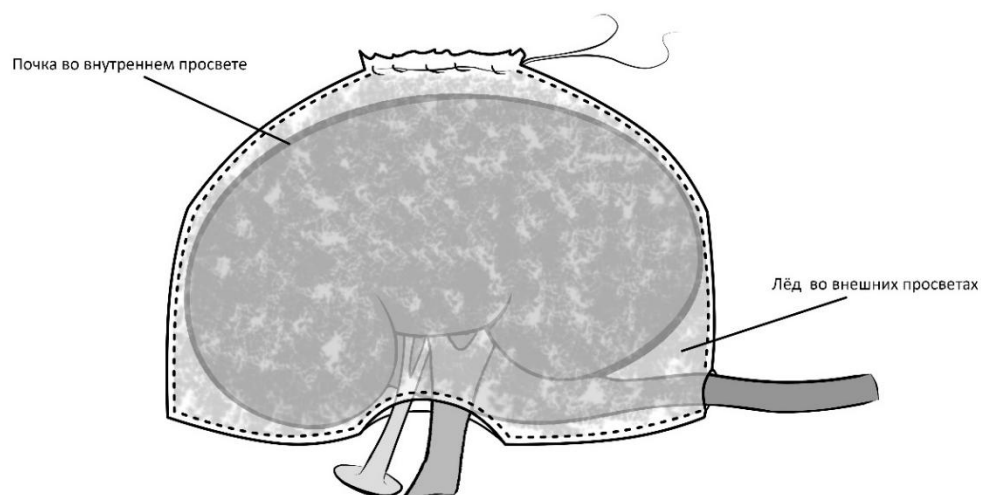


Рисунок 21 - Устройство для снижения влияния вторичной тепловой ишемии почечного трансплантата. Затягивание верхнего кисетного шва

Использование устройства для снижения влияния вторичной тепловой ишемии почечного трансплантата производилось по следующему протоколу: выполнялась предтрансплантационная подготовка почечного трансплантата на back-table, параллельно с этим второй операционной бригадой выполнялся хирургический доступ. После завершения предтрансплантационной подготовки почка обкладывалась ледяной крошкой. После завершения хирургического доступа почечный трансплантат укладывался в среднее пространство устройства для снижения влияния вторичной тепловой ишемии, сосудистая ножка и мочеточник позиционировались в предназначенных для них отверстиях. Далее наружные пространства заполнялись ледяной крошкой, измерялась температура трансплантата бесконтактным датчиком, затягивается кисетный шов. В процессе формирования сосудистых анастомозов при необходимости кисетный шов мог распускаться и в наружные пространства помещалась новая порция ледяной крошки. После завершения анастомозов кисетный шов распускался, проводилось повторное измерение температуры, устройство разрезалось по направлению сверху вниз к отверстию для почечных сосудов с четкой локализацией мочеточника для исключения его повреждения.

2.2.9 Ультразвуковое исследование почечного трансплантата

Первое ультразвуковое исследование выполнялось после укладки почечного трансплантата в ране перед зашиванием апоневроза, во время которого оценивалось наличие, скорость и ИР артериального кровотока, наличие венозного кровотока. После ушивания апоневроза ультразвуковое исследование повторялось. Оценивались те же параметры. Следующее ультразвуковое исследование выполнялось на 1-е послеоперационные сутки, во время которого оценивалось наличие, скорость, ИР и его динамика артериального кровотока, наличие венозного кровотока, исключался гидронефроз, а также отграниченные жидкостные скопления и гематомы. При отсутствии вышеописанных изменений дальнейшее УЗИ выполнялось на 3,5 и 7 послеоперационные сутки, далее по необходимости. При необходимости или наличии изменений в забрюшинном пространстве УЗИ выполняли ежедневно, при необходимости несколько раз в день. Для этих целей использовался транспортный аппарат Toshiba iStile aplioMX.

2.2.10 Статистика

Статистическая обработка и анализ данных выполнялись в программе SPSS Statistics для Microsoft Windows 26 версии (США). Для сравнения двух групп количественных показателей при нормальном распределении, в зависимости от равенства дисперсий, использовались t-критерий Стьюдента либо t-критерий Уэлча. При распределении, отличающимся от нормального, для сравнения двух групп количественных данных – U-критерий Манна-Уитни, для 3 и более – критерий Краскела-Уоллиса.

Дихотомизация количественных показателей выполнялась на основании определения наиболее чувствительной и специфичной точки cut-off с помощью ROC-анализа, а также с учетом значений медиан, квартилей (25% и 75%) и применимости в клинической практике. Полученные категориальные бинарные

переменные также сравнивались в зависимости от наличия фактора. Сравнение качественных показателей выполнялось с использованием χ^2 -критерия Пирсона либо точного критерия Фишера с определением отношения шансов (ОШ), относительного риска (ОР) и тесноты связи изучаемых признаков по значению V-Крамера.

Многофакторный анализ факторов риска отсроченной функции почечного трансплантата выполнялся с помощью модели бинарной логистической регрессии. Псевдорандомизация выполнялась в программе SPSS Statistics v. 26 методом PSM с допуском соответствия 0,1. Для определения зависимости количественных показателей друг от друга выполнялись корреляционный анализ с определением коэффициента ранговой корреляции ρ Спирмена, тесноты связи по шкале Чеддока, а также построение прогностической модели методом линейной регрессии.

Анализ выживаемости выполнялся методом Каплана-Мейера с определением статистически значимых различий с помощью log-rank test Мантеля-Кокса.

Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$, тенденция к статистической значимости определялась как $p < 0,1$.

ГЛАВА 3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ОТСРОЧЕННОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА И ЕЕ ВЛИЯНИЯ НА ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНЦИИ ПОЧКИ

3.1 Анализ факторов риска развития отсроченной функции почечного трансплантата

У 140 реципиентов, составивших группу I, мы оценили функцию почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде. Отсроченной функцией считали необходимость гемодиализа в первую неделю после операции. На основании собственных данных мы выполнили ретроспективный анализ возможных факторов риска развития ОФПТ. Из исследования распространенности и структуры факторов риска ОФПТ, а также анализа влияния ее развития на отдаленную выживаемость почечных трансплантатов были исключены реципиенты с диагностированным первичным нефункционированием почечного трансплантата ($n = 2$), тяжелыми хирургическими осложнениями, потребовавшими неотложной трансплантатэктомии в первую неделю после операции ($n = 8$), а также в случае смерти реципиента в первую неделю после операции ($n = 2$).

Среди донорских факторов были оценены тип донора, возраст, индекс массы тела (ИМТ), наличие вазопрессорной поддержки, время нахождения донора в реанимации, максимальный уровень креатинина за время наблюдения. Среди факторов риска со стороны реципиента - возраст, пол, ИМТ, наличие/отсутствие и количество резидуальной мочи, наличие предрасполагающих анти-HLA-антител и/или повторной ТП, число несовпадений по шести HLA-антигенам, число несовпадений по HLA-DR, наличие и вид заместительной почечной терапии (ЗПТ), этиология терминальной ХПН. Среди периоперационных факторов риска – длительность

холодовой консервации, время вторичной тепловой ишемии (ВТИ), объем интраоперационной кровопотери, ИР артериального кровотока почечного трансплантата, определенный в конце операции и максимальная концентрация такролимуса в первые 7 суток после ТП (таблица 7).

Таблица 7 - Потенциальные факторы риска и предикторы развития отсроченной функции почечного трансплантата

Со стороны донора	Периоперационные	Со стороны реципиента
<ul style="list-style-type: none"> • Тип донора (стандартный/с расширенными критериями) • Возраст • Индекс массы тела • Наличие вазопрессорной поддержки • Доза норадреналина более 1000 нг/кг/мл и/или подключение второго прессора • Время нахождения в реанимации • Максимальный уровень креатинина 	<ul style="list-style-type: none"> • Длительность холодовой консервации • Время вторичной тепловой ишемии • Объем интраоперационной кровопотери • Интраоперационный индекс резистентности • Наибольшая C_0 такролимуса в первую неделю после трансплантации почки 	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст • Пол • Индекс массы тела • Резидуальный диурез • Наличие сенсibilизации к HLA-антигенам • Повторная трансплантация • Количество несовпадений по 6 HLA-антигенам • Количество несовпадений по HLA-DR • Наличие заместительной почечной терапии • Вид заместительной почечной терапии • Этиология хронической болезни почек

В исследуемой группе (n=140), после удаления 12 наблюдений, согласно критериям исключения, частота развития отсроченной функции почечного трансплантата составила 28,9% (37/128). В ходе однофакторного анализа нами не было выявлено статистически значимой связи ОФПТ с типом донора, возрастом, наличием вазопрессорной поддержки, дозировкой прессоров (в том числе при дозировке норадреналина более 1000 нг/кг/мл или наличии второго прессора), максимальным уровнем креатинина и временем нахождения донора в реанимации ($p>0,05$). Также группы в зависимости от наличия ОФПТ статистически значимо не различались по полу, возрасту реципиента, количеству несовпадений HLA-антигенов (в том числе по HLA-DR), наличию и виду ЗПТ и этиологии хронической болезни почек ($p>0,05$). В то же время, ренопривное состояние реципиента перед ТП, в отличие от других причин ХБП, достоверно ассоциировалось ОФПТ ($p=0,02$). Среди периоперационных факторов значимую связь с ОФПТ не продемонстрировал объем интраоперационной кровопотери ($p>0,05$) и лишь тенденция к статистической значимости была отмечена для времени статической холодной консервации ($p = 0,068$).

Напротив, по результатам однофакторного анализа, статистически значимую связь с развитием ОФПТ имели ИМТ донора ($p=0,019$), количество остаточной мочи ($p=0,003$), наличие предсуществующих антител ($p=0,025$), повторная трансплантация ($p=0,002$), время вторичной тепловой ишемии ($p=0,032$), интраоперационный индекс резистентности кровотока в сегментарных артериях почечного трансплантата ($p=0,005$) и наибольшая C_0 такролимуса в первые 7 суток ($p=0,021$). Результаты однофакторного анализа представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Сравнительный однофакторный анализ групп по факторам риска в зависимости от развития отсроченной функции

Показатель	Немедленная функция n = 91	Отсроченная функция n = 37	Уровень значимости (p-value)
Возраст реципиента (лет)	44 (IQR: 39-48)	46 (IQR: 43-49)	0,423
Мужской пол реципиента	60/91 (65,9%)	28/37 (75,7%)	0,132
Индекс массы тела реципиента (кг/м ²)	25,5 (IQR: 22-28)	27,5 (IQR: 24-29)	0,365
Резидуальный диурез (мл)	500 (300-1000)	150 (0-400)	*0,003
Наличие предсуществующих анти-HLA антител	9/91 (9,9%)	10/37 (27%)	*0,025
Количество несовпадений по 6 HLA-антигенам	4 (IQR: 3-5)	4 (IQR: 3-4)	0,496
Количество несовпадений по HLA-DR	0 (IQR: 0-1)	1 (IQR: 0-1)	0,786
Наличие заместительной почечной терапии	88 (96,7%)	33 (89,2%)	0,189
Вид заместительной почечной терапии:			
1. Гемодиализ	75/91 (82,4%)	30/37 (81,1%)	0,613
2. Перитонеальный диализ	16/91 (17,6%)	7/37 (18,9%)	
Тип донора:			p > 0,05
1. Стандартный	61/91 (67%)	21/37 (56,7%)	
2. С расширенными критериями	30/91 (33%)	15/37 (40,5%)	
3. Асистолический	0/128 (0%)	1/37 (2,8%)	
Возраст донора (лет)	46 (IQR: 39-57)	53 (IQR: 42-63)	0,071
Индекс массы тела донора (кг/м ²)	26 (IQR: 23-29)	33 (IQR: 27-36)	*0,019
Наличие вазопрессорной поддержки	92/91 (90,1%)	36/37 (97,3%)	0,298
Доза нордреналина более 1000 нг/кг/мл или подключение второго вазопрессора	5/91 (5,5%)	3/37 (8,1%)	0,403
Время нахождения донора в реанимации (ч)	45 (IQR: 42-53)	48 (IQR: 43-51)	0,712
Максимальный уровень креатинина донора (мкмоль/л)	88 (IQR: 86-104)	97 (IQR: 89-117)	0,121
<i>Периоперационные предикторы и факторы риска</i>			
Длительность статической холодовой консервации (мин)	590 (IQR: 520-690)	630 (IQR: 560-730)	0,068
Время вторичной тепловой ишемии (мин)	37 (IQR: 32-46)	48 (IQR: 40-53)	*0,032
Объем интраоперационной кровопотери (мл)	100 (IQR: 50-150)	150 (IQR: 50-200)	0,324
Интраоперационный индекс резистентности ₀	0,67 (IQR: 0,63-75)	0,81 (IQR: 0,73-0,88)	*0,005
Наибольшая C ₀ такролимуса в первую неделю после трансплантации	16 (IQR: 13-20)	23 (IQR: 18-27)	*0,021

Для статистически значимых количественных факторов была выполнена дихотомизация. Таким образом, были получены новые переменные: ИМТ донора $> 35 \text{ кг/м}^2$, олигоанурия (количество мочи $< 250 \text{ мл/сут}$), время ВТИ $> 45 \text{ мин}$, ИР $> 0,8$ и наибольшая C_0 такролимуса $> 25 \text{ нг/мл}$. Все эти переменные также имели статистически значимую связь с развитием ОФПТ ($p < 0,05$), но слабой (V Крамера: 0,1-0,2) либо средней (V Крамера: 0,2-0,4) тесноты. Результаты однофакторного анализа после дихотомизации представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Статистически значимые факторы риска развития отсроченной функции (однофакторный анализ)

Фактор риска	Частота отсроченной функции				p-value	ОШ; 95% ДИ	V Крамера
	Наличие фактора		Отсутствие фактора				
	n	%	n	%			
Индекс массы тела донора $> 35 \text{ кг/м}^2$	16/38	42,1	21/90	23,3	0,032	2,39; 1,07-5,36	0,189
Сенсибилизация	10/19	52,6	27/109	24,8	0,025	3,37; 1,24-9,17	0,219
Олигоанурия	19/46	41,3	18/82	22,0	0,02	2,5; 1,14-5,49	0,205
Время вторичной тепловой ишемии $> 45 \text{ мин}$	15/33	45,5	22/95	23,2	0,025	2,77; 1,20-6,37	0,215
Индекс резистентности $> 0,8$	11/21	52,4	26/107	24,3	0,016	3,43; 1,30-8,98	0,229
Наибольшая C_0 такролимуса $> 25 \text{ нг/мл}$	19/45	42,2	18/83	21,7	0,014	2,64; 1,20-5,81	0,216

*ОШ; 95% ДИ – отношение шансов; 95% доверительный интервал

Многофакторный анализ был выполнен методом бинарной логистической регрессии, в которую были включены статистически значимые факторы риска ОФПТ из таблицы 9. Наблюдаемая зависимость описывалась уравнением:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\% \quad (1),$$

$$z = -3,6 + 1,035 * X_{\text{tacro}_{25}} + 0,99 * X_{\text{олигурия}} + 0,94 * X_{\text{ИР}_{0,8}} + 0,86 * X_{\text{ИМТ}_{\text{донора}_{35}}}$$

где p – вероятность развития отсроченной функции почечного трансплантата (%), $X_{\text{tacro}_{25}}$ – наибольшая C_0 такролимуса в первые 7 суток более 25 нг/мл (0 – 25 нг/мл и менее, 1 – более 25 нг/мл), $X_{\text{олигурия}}$ – наличие олигоанурии у реципиента перед операцией (0 – диурез 250 мл/сут и более, 1 – диурез менее 250 мл/сут), $X_{\text{ИР}_{0,8}}$ – определяемый интраоперационно индекс резистентности более 0,8 (0 – 0,8 и менее, 1 – более 0,8), $X_{\text{ИМТ}_{\text{донора}_{35}}}$ – индекс массы тела донора более 35 кг/м² (0 – 35 кг/м² и менее, 1 – более 35 кг/м²).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$) и, исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель определяет 35,1% дисперсии вероятности развития АГ. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, факторы наибольшая C_0 такролимуса в первые 7 суток более 25 нг/мл, наличие олигоанурии у реципиента перед операцией, определяемый интраоперационно индекс резистентности артериального кровотока почечного трансплантата более 0,8 и индекс массы тела донора более 35 кг/м² имеют прямую связь с вероятностью развития отсроченной функции почечного трансплантата. Повышение C_0 такролимуса более 25 нг/мл в первые 7 суток увеличивает шансы развития ОФПТ в 2,81 раза (95% ДИ: 1,29-6,74; $p = 0,018$), а наличие олигоанурии (диурез менее 250 мл/сут) у пациента перед трансплантацией почки – 2,76 раза (95% ДИ: 1,12-6,45; $p = 0,028$). Наличие индекса резистентности более 0,8 и повышенного ИМТ донора (более 35 кг/м²) повышает шансы развития ОФПТ в 2,66 (95% ДИ: 0,97-6,73) и 2,34 (95% ДИ: 0,94-5,73) раза, однако лишь с тенденцией к статистической значимости ($p = 0,053$ и $p = 0,067$, соответственно). Результаты многофакторного анализа факторов риска отсроченной функции почечного трансплантата представлены на рисунке 22.

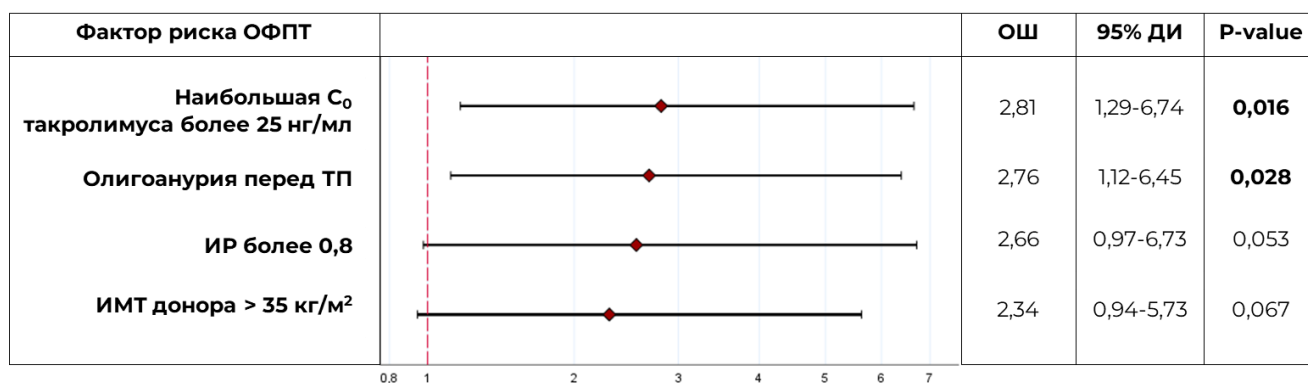


Рисунок 22 - Статистически значимые факторы риска отсроченной функции почечного трансплантата (многофакторный анализ)

Таким образом, в ходе многофакторного анализа было установлено, что наибольшие вес и независимость в структуре факторов риска ОФПТ имели повышенная C_0 такролимуса (более 25 нг/мл) в первые 7 сут послеоперационного периода и олигоанурия у пациента (менее 250 мл/сут) перед трансплантацией почки. Оба данных фактора безусловно способны повысить потребность в заместительной почечной терапии в течение недели после операции, однако они вряд ли имеют какое-либо влияние на тяжесть ишемически-консервационно-реперфузионного повреждения трансплантата – патогенетической основы его отсроченной функции. В связи с этим, был выполнен поиск дополнительных статистически значимых факторов риска ОФПТ.

Для устранения влияния независимых факторов риска ОФПТ, не связанных с ишемически-консервационно-реперфузионным повреждением трансплантата: повышенной C_0 такролимуса (более 25 нг/мл) в первые 7 сут послеоперационного периода и олигоанурии у пациента (менее 250 мл/сут) перед трансплантацией почки, на частоту отсроченной функции почечного трансплантата была выполнена псевдорандомизация методом PSM по количественным параметрам: наибольшая C_0 такролимуса в первые 7 сут после операции и резидуальный диурез у реципиента перед ТП (допуск соответствия 0,1). В результате были получены новые группы по 28 пациентов в каждой. При сравнении полученных групп по наибольшей C_0 такролимуса в первые 7 сут после операции, у пациентов с ОФПТ медиана данного показателя составила 18 (IQR: 15-24) нг/мл, а у больных с немедленной функцией почечного трансплантата – 16 (IQR: 13-19) нг/мл. При сравнении полученных групп

по резидуальному диурезу, у пациентов с ОФПТ медиана данного показателя составила 200 (IQR: 100-250) мл/сут, а у больных с немедленной функцией почечного трансплантата – 250 (IQR: 150-400). Различия были статистически не значимыми ($p = 0,389$ и $p = 0,432$, соответственно). Подробная сравнительная характеристика представлена в таблице 10.

Таблица 10 - Сравнительная характеристика групп в зависимости от наличия отсроченной функции после псевдорандомизации

Фактор риска	Группы после псевдорандомизации				p
	Отсроченная функция (n=28)		Немедленная функция (n=28)		
	Me	IQR	Me	IQR	
Время статической холодовой консервации (донор с расширенными критериями), мин	690	550-820	540	480-600	*0,043
Время вторичной тепловой ишемии, мин	48	40-55	36	30-42	*0,025
Индекс резистентности	0,79	0,75-0,84	0,64	0,62-71	*0,001
Индекс массы тела донора, кг/м ²	36	31-38	29	24-32	*0,012
Возраст донора, лет	58	47-63	42	40-46	*0,003
Наибольшая C ₀ такролимуса в первые 7 сут, нг/мл	18	15-24	16	13-19	0,389
Резидуальный диурез реципиента перед трансплантацией, мл/сут	200	100-250	250	150-400	0,432

Помимо выявленных на первом этапе поиска статистически значимых факторов риска: пролонгированных сроков вторичной тепловой ишемии, повышенного индекса резистентности артериального кровотока в трансплантате и высокого ИМТ донора, между полученными группами были зафиксированы достоверные различия по времени статической холодовой консервации (донор с расширенными критериями) и возрасту донора. В группе пациентов с развившейся

ОФПТ медиана времени холодовой консервации составила 690 (IQR: 550-820) минут, в то время как в группе больных с немедленной функцией почечного трансплантата – 540 (IQR: 480-600) минут ($p = 0,043$). Было также установлено, что при увеличении времени статической холодовой консервации более 10 часов шансы развития ОФПТ повышались в 5,4 (95% ДИ: 1,3-22,3) раза ($p = 0,029$). Помимо этого, в группе больных с развившейся ОФПТ посмертные доноры были статистически значимо старше: 58 (IQR: 47-63) лет против 42 (IQR: 40-46) лет ($p=0,003$).

3.2 Влияние отсроченной функции почечного трансплантата на непосредственные и отдаленные результаты трансплантации почки

Из 128 пациентов группы I данного исследования послеоперационные осложнения развились у 22 больных (17,1%). При анализе влияния отсроченной функции почечного трансплантата на развитие всех осложнений в раннем послеоперационном периоде нами было получены следующие данные: у пациентов с немедленной функцией частота осложнений составила 12,1% (11/91), в то время как у больных с ОФПТ – 29,7% (11/37). Различия были статистически значимы ($p = 0,041$) и между признаками отмечена слабая связь ($V = 0,195$). Среди пациентов с немедленной функцией у 4/91 (4,4%) было диагностировано лимфоцеле ложа трансплантата, у 3/91 (3,3%) – раневая инфекция, у 2/19 (2,2%) – послеоперационная гематома и у 2/91 (2,2%) – стриктура мочеточника трансплантата. В свою очередь, у реципиентов с ОФПТ, доминирующими осложнениями были раневая инфекция – 4/37 (10,8%) и послеоперационная гематома – 4/37 (10,8%), также у одного больного была диагностирована мочевиная инфекция (2,7%) и у одного пациента – внутрибольничная пневмония (2,7%). Обращает на себя внимание, что при отсроченной функции почечного трансплантата, частота инфекционных осложнений (рисунок 23) была в 3,27 раза выше, чем при немедленной функции, однако без достижения уровня статистической значимости ($p = 0,106$). В тоже время, увеличение частоты инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде было достоверно связано с повышением нулевой концентрации

такролимуса в первую неделю – независимым фактором риска ОФПТ у пациентов первой группы: 26 (IQR: 21-29) нг/мл против 18 (IQR: 14-24) нг/мл ($p=0,034$).

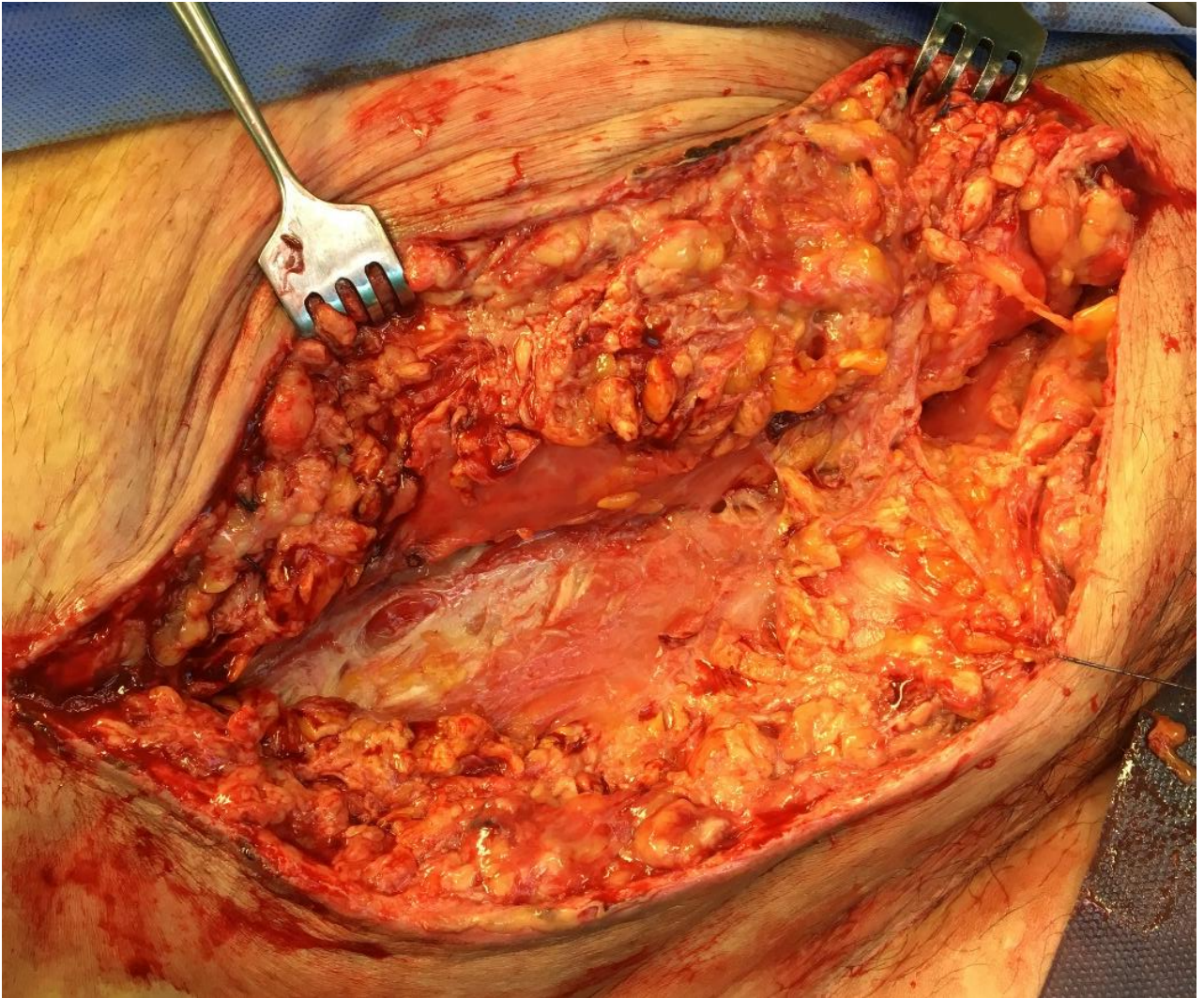
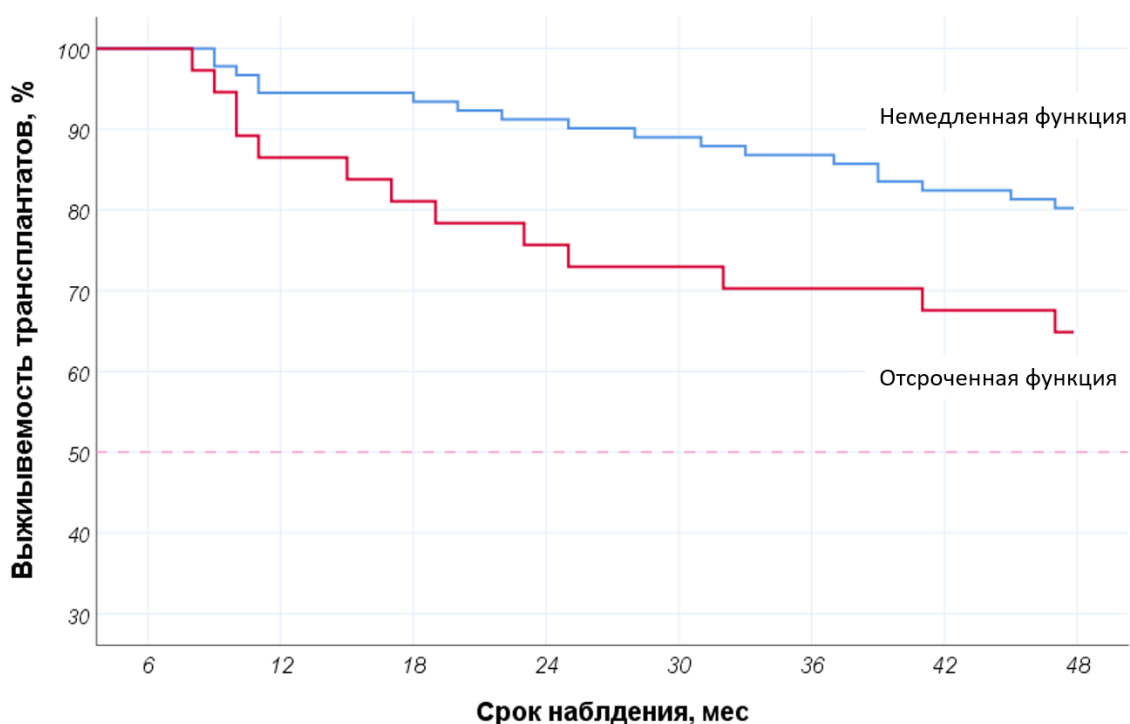


Рисунок 23 - Инфицированная послеоперационная рана после трансплантации почки

Помимо достоверного увеличения частоты развития послеоперационных осложнений, нами была отмечена статистически значимая связь развития ОФПТ с повышенной длительностью госпитализации. Так, при немедленной функции средний койко-день составил 14,91 (95% ДИ: 11,63 – 16,28), а при отсроченной – 21,22 (95% ДИ: 15,41 – 25,72) ($p = 0,035$). Госпитальной летальности в раннем послеоперационном периоде в группе из 128 пациентов, отобранных для анализа ОФПТ, не было.

Для оценки влияния развития ОФПТ на отдаленную выживаемость почечных трансплантатов наблюдения с потерей трансплантата в первые 6 месяцев ($n = 3$) были цензурированы. Таким образом, однолетняя выживаемость почечных трансплантатов при немедленной и отсроченной функции составила 94,5% (95% ДИ: 87,0–97,8%) и 86,5% (95% ДИ: 81,8–94,6%), двухлетняя – 91,2% (95% ДИ: 74,3–96,1%) и 75,7% (95% ДИ: 61,7–89,4%), трехлетняя – 86,8% (95% ДИ: 69,3–91,5%) и 70,3% (95% ДИ: 52,6–82,9%), соответственно (рисунок 24). Влияние ОФПТ на выживаемость трансплантатов было статистически значимым (log-rank $p=0,047$). Основными причинами потери трансплантата в отдаленном периоде у 128 пациентов первой группы стали смерть реципиента с функционирующим трансплантатом 14/32 (43,7%), инфекционные осложнения, в том числе тяжелая пневмония, вызванная SARS-CoV-2 у 9/32 (28,1%) и острое отторжение у 9/32 (28,1%).



Количество пациентов, достигших интервала

Немедленная функция:	91	85	76	62	41	29	19	7
Отсроченная функция:	37	31	23	17	12	8	4	3

Рисунок 24 - Выживаемость трансплантатов в зависимости от начальной функции трансплантата. Кривые Каплана-Мейера

Ретроспективный анализ трансплантации почки в ГКБ им. С.П. Боткина показал, что частота отсроченной функции почечного трансплантата составляет 28,9%. Наличие ОФПТ достоверно увеличивает риск развития послеоперационных осложнений (p = 0,041), увеличивает общий койко-день и затраты на лечение пациентов. Кроме того, развитие отсроченной функции почечного трансплантата достоверно ухудшает выживаемость почечных трансплантатов в отдаленном периоде (p=0,047). Пациенты раньше возвращаются на гемо- или перитонеальный диализ, становятся кандидатами на повторную пересадку, тем самым расширяют лист ожидания на трансплантацию трупной почки. Все это приводит к увеличению расходов на лечения больных с терминальной стадией поражения почек. Таким образом, отсроченная функция почечного трансплантата – важная медицинская, финансовая и социальная проблема.

В ходе двух этапов анализа факторов риска развития отсроченной функции почечного трансплантата нами было выявлено 8 факторов, достоверно ассоциированных с развитием данного осложнения. Из них 4 фактора являются потенциально модифицируемыми: пролонгированные сроки статической холодной консервации (донор с расширенными критериями), пролонгированное время вторичной тепловой ишемии, высокий интраоперационно определяемый индекс резистентности и повышенная концентрация такролимуса в первые 7 суток после операции. На основании полученных данных был разработан комплекс профилактических мер по снижению бремени указанных факторов.

Для сокращения сроков статической холодной консервации и, вследствие чего, уменьшения ишемического повреждения почечного трансплантата в ГКБ им. С.П. Боткина была разработана оригинальная методика холодной оксигенированной машинной перфузии. Подробное описание и результаты применения представлены в главе IV.

Для уменьшения значимости влияния времени вторичной тепловой ишемии и, вследствие чего, снижения интенсивности ишемического повреждения почечного трансплантата на этапе формирования сосудистых анастомозов в ГКБ им. С.П. Боткина было разработано специальное устройство для снижения влияния вторичной тепловой ишемии. Подробное описание и результаты применения представлены в главе V.

Для профилактики нефротоксичности ингибиторов кальциневрина и, соответственно, влияния их повышенной концентрации на увеличение частоты ОФПТ был разработан персонализированный протокол назначения пролонгированной формы такролимуса пациентам после трансплантации почки. Подробное описание и результаты применения представлены в главе VI.

Для улучшения микроциркуляции в почечном трансплантате после его реперфузии и коррекции высоких показателей индекса периферического сосудистого сопротивления в работе предложен протокол назначения непрерывной внутривенной инфузии раствора алпростадилла в течение 3 суток после трансплантации почки. Подробное описание и результаты применения представлены в главе VII.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ МАШИННОЙ ОКСИГЕНИРОВАННОЙ ХОЛОДОВОЙ ПЕРФУЗИИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

4.1 Обоснование необходимости и принципы проведения машинной оксигенированной холодной перфузии

В ходе ретроспективного двухэтапного анализа факторов риска отсроченной функции почечного трансплантата у пациентов группы I (глава 3), после псевдорандомизации подгрупп в зависимости от наличия ОФПТ по факторам риска, не связанным с качеством трансплантата: наибольшей концентрации такролимуса и резидуальному диурезу, одним из достоверных и модифицируемых фактором риска ОФПТ стала длительность статической холодной консервации ($p = 0,043$). При наличии ОФПТ медиана времени холодной ишемии составила 690 (IQR: 550-820) минут, в то время как у пациентов с немедленной функцией – 540 (IQR: 480-600) минут. Также обращает на себя внимания, что доноры в подгруппе ОФПТ были достоверно старше: 58 (IQR: 47-63) против 42 (IQR: 40-46) лет, и имели более высокий ИМТ: 36 (IQR: 31-38) против 29 (IQR: 24-32), ($p = 0,003$ и $p = 0,012$, соответственно. Таким образом, нами было доказано, что трансплантаты, полученные от возрастных и коморбидных доноров, были более чувствительны к пролонгированным срокам холодной ишемии, и при их увеличении более 10 часов шансы развития ОФПТ повышались в 5,4 (95% ДИ: 1,3-22,3) раза ($p = 0,029$).

Несмотря на то, что гипотермическая оксигенированная перфузия доказала свое преимущество перед традиционным методом консервации в ряде рандомизированных исследований, в Российской Федерации лишь единичные центры трансплантации имеют в своем арсенале возможность ее выполнения. На сегодняшний день, мы, к сожалению, не располагаем возможностью использовать специализированные перфузионные машины, однако при понимании принципов

работы данной технологии и грамотной ее реализации на всех этапах, внедрение перфузионной консервации в клиническую практику может значимо увеличить эффективность лечения реципиентов почечного трансплантата как с медицинской, так и с экономической позиций.

При разработке методики машинной оксигенированной холодовой перфузии мы придерживались следующих принципов:

1. обеспечение полной асептичности процедуры
2. поддержание на протяжении всей процедуры перфузии температуры почечного трансплантата в диапазоне от 4-8 С.
3. обеспечение на протяжении всей процедуры перфузии насыщения консервирующего раствора кислородом
4. обеспечение постоянного давления консервирующего раствора в почечной артерии трансплантата

Оксигенированная холодовая перфузия трансплантата производилась нами с помощью модуля аппарата искусственного кровообращения с роликовым насосом. Для выполнения первого принципа машинной перфузии мы использовали стерильные одноразовые расходные материалы, предназначенные для проведения процедуры искусственного кровообращения, стерильные канюли для катетеризации артерии (-ий) трансплантата, стерильный консервирующий раствор Бретшнайдера (НТК «Кустодиол») и охлажденный физиологический раствор. Проведение перфузии в асептических условиях подтверждалось микробиологическим исследованием перфузата в конце процедуры. Ни в одном наблюдении рост микрофлоры в перфузате не зафиксирован.

Для выполнения второго принципа перфузии необходимо постоянно охлаждать консервирующий раствор, так как в процессе перфузии он постоянно нагревается. Для решения этой проблемы мы выполняли следующие мероприятия:

1. Обкладывание льдом оксигенатора, так как он обеспечивает самую большую площадь соприкосновения консервирующего раствора с окружающей средой.
2. Применение максимально коротких силиконовых трубок для сокращения поверхности соприкосновения консервирующего раствора с окружающей средой
3. Применение двух металлических емкостей, в которых находится почечный трансплантат. Первая металлическая емкость большего диаметра заполняется колотым льдом, приготовленным из стерильного физиологического раствора. Вторая металлическая емкость, меньшего диаметра, устанавливается в первую, и заполняется охлажденным консервирующим раствором. Лед, находящийся в первой емкости, обеспечивает охлаждение консерванта, находящегося во второй емкости.
4. Дополнительное охлаждение консервирующего раствора обеспечивается помещением в Кустодиол стерильного охлажденного физиологического раствора, находящегося в пластиковой упаковке. Пластиковая упаковка предотвращает смешивание консервирующего раствора и физиологического раствора в процессе его перехода из твердого состояния в жидкое. Смена физиологического раствора производится раз в 2 часа.

Применение данного протокола охлаждения консервирующего раствора позволяет сохранять температуру почечного трансплантата на протяжении более 4 часов (рисунок 25).

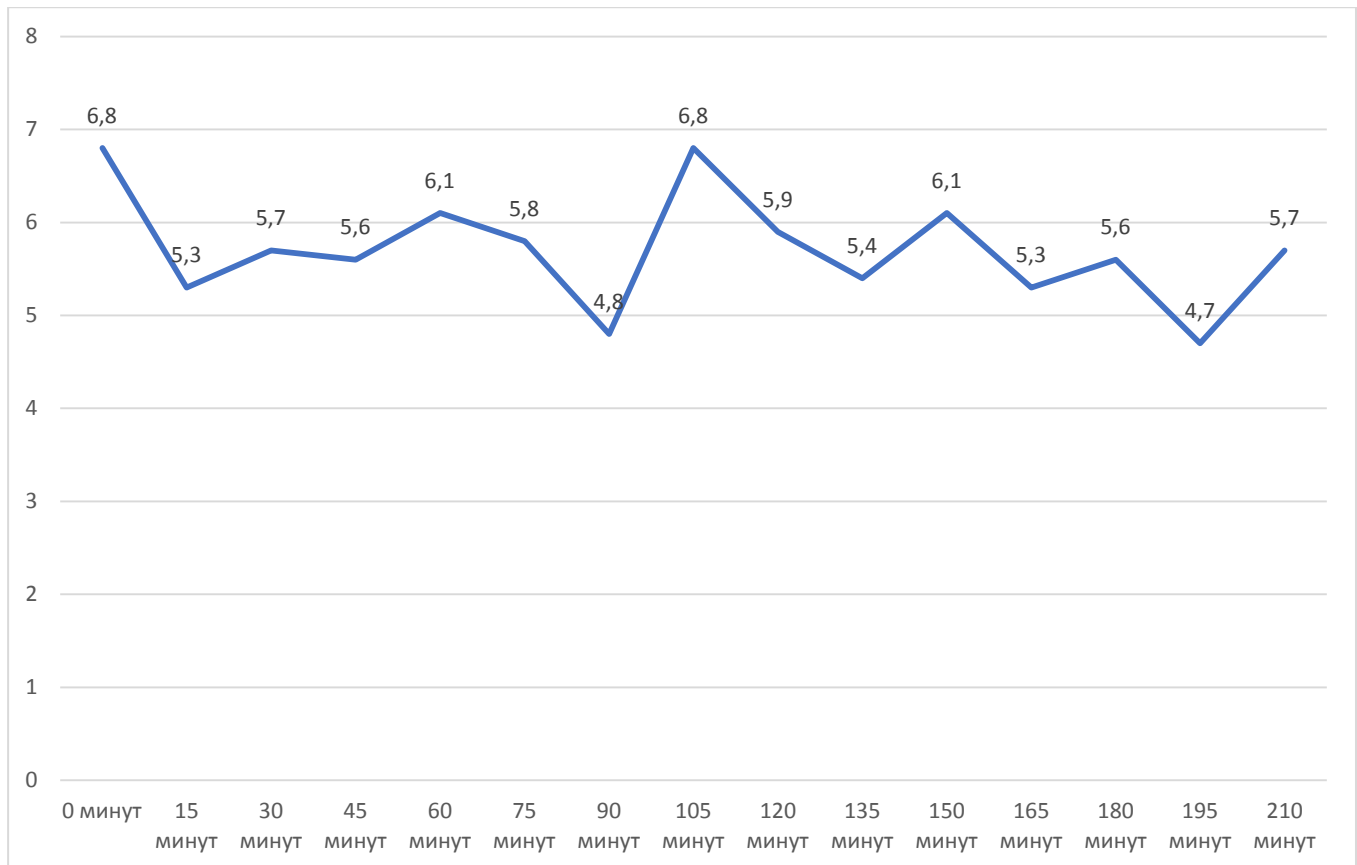


Рисунок 25 - Динамика средней температуры (°C) почечного трансплантата в процессе машинной оксигенированной холодной перфузии

Важнейшим принципом проведения машинной оксигенированной холодной перфузии является насыщение консервирующего раствора кислородом. Для констатации факта насыщения кислородом Кустодиола мы выполняли исследование кислотно-щелочного состояния перфузата в течении процедуры. Для адекватного насыщения кислородом консервирующего раствора поток кислорода должен быть на уровне 5 л/мин (рисунок 26).

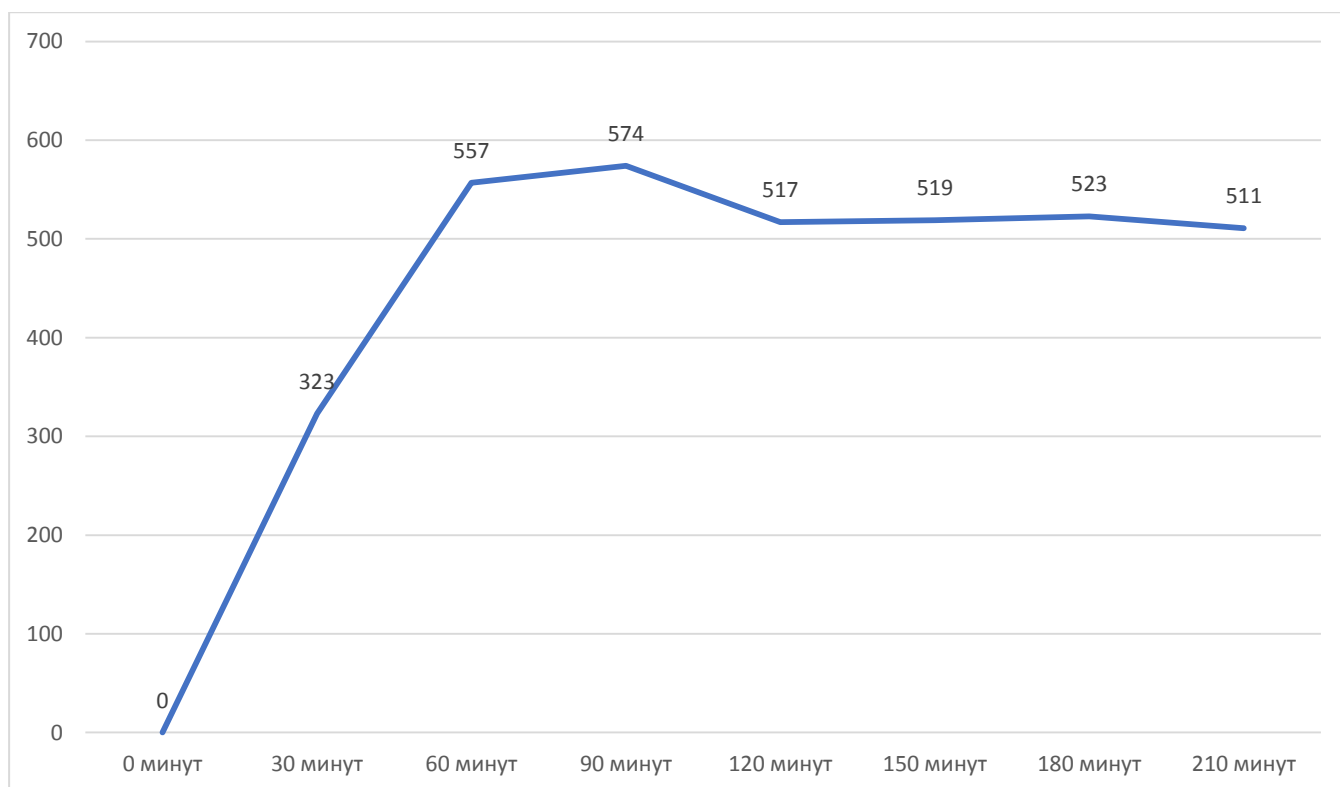


Рисунок 26 - Динамика среднего парциального давления кислорода в перфузате в процессе оксигенированной холодной перфузии

Аппарат искусственного кровообращения позволяет контролировать давления, с которым консервирующий раствор подается в почечную артерию трансплантата. На протяжении всей процедуры машинной оксигенированной холодной перфузии давление поддерживалось на уровне 40 мм.рт.ст. Влиять на давление в почечной артерии возможно за счет изменения объемной скорости консервирующего раствора. Нередко в процессе перфузии давление в почечной артерии снижалось, что отображало снижение индекса сосудистого сопротивления. В этих случаях объемная скорость кровотока увеличивалась, в редких случаях давление в почечной артерии увеличивалось, что отображало повышение сосудистого сопротивления, в этих случаях объемная скорость кровотока снижалась до давления в артерии 40 мм.рт.ст. На основании давления в почечной артерии и объемной скорости кровотока определяли индекс сосудистого сопротивления, который вычислялся как отношение давления в почечной артерии (мм.рт.ст.) к объемной скорости подачи консервирующего раствора (мл/мин).

После поступления информации в отделение трансплантации органов и/или тканей человека ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина о наличии почечного трансплантата от донора с расширенными критериями выполнялся вызов подобранного реципиента. Подбор пары донор-реципиент осуществлялся согласно приказу ДЗМ № 737 от 19.10.2017. В течение часа от момента получения информации о наличии донорского органа производили начало машинной перфузии. Перед началом перфузии осуществлялась нефробиопсия с дальнейшим исследованием при помощи световой и электронной микроскопии. Повторную нефробиопсию выполняли в конце перфузии. Окончание перфузии совпадало с началом хирургического доступа у реципиента (рисунок 27).



Рисунок 27 - Логистика применения машинной оксигенированной перфузии почечного трансплантата, полученного от донора с расширенными критериями

После разработки и внедрения технологии гипотермической перфузионной консервации в клиническую практику отделения трансплантации органов ГКБ им. С.П. Боткина, мы инициировали проспективное рандомизированное исследование безопасности и эффективности данной методики при трансплантации почки от посмертного донора с расширенными критериями. Результаты исследования представлены далее, в главах 4.2 – 4.6.

4.2 Непосредственные результаты применения машинной оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата, полученного от донора с расширенными критериями

Основой исследования безопасности и эффективности машинной оксигенированной холодной перфузии стал проспективный анализ результатов лечения 87 реципиентов почечного трансплантата, составивших группу II. Главным критерием включения пациентов в данную группу стало получение трансплантата от донора с расширенными критериями:

- Возраст старше 60 лет;
- Возраст 50-59 лет при наличии минимум 2 из 3 критериев (гипертоническая болезнь, ишемический инсульт как причина смерти, креатинин более 130 мкмоль/л);
- Высокие дозы вазопрессоров (норадреналин более 1000 нг/кг/мин или наличие второго прессора);
- Необратимая остановка эффективного кровообращения.

Пациенты исключались из группы при наличии, как минимум, одного из следующих критериев:

- Использование специального устройства для снижения влияния вторичной тепловой ишемии в ходе операции
- Использование алпростатида в раннем послеоперационном периоде
- Развитие первичного нефункционирования трансплантата
- Трансплантатэктомия в первую неделю после ТП
- Смерть реципиента в первую неделю после ТП

Выбор способа консервации почечного трансплантата (статическая холодовая консервация либо статическая холодовая консервация + машинная оксигенированная холодовая перфузия) осуществлялся с помощью рандомизации методом конвертов. На основании выбранного метода пациенты были разделены на две подгруппы.

Подгруппу II.I составили 42 наблюдения, в которых, наряду со статической холодной консервацией использовалась машинная оксигенированная холодовая перфузия почечного трансплантата. Для оценки безопасности и эффективности метода мы проанализировали динамику изменения основных технических параметров перфузии: давления, объемной скорости потока, индекса сосудистого сопротивления, а также основные клинические последствия: частоту развития отсроченной функции почечного трансплантата, среднюю длительность госпитализации, заболеваемость и летальность в послеоперационном периоде. Также в ряде наблюдений производилась биопсия почечного трансплантата до и после перфузии и последующей световой и электронной микроскопией биоптата. Результаты морфологического исследования трансплантатов, в ходе консервации которых использовалась машинная оксигенированная холодовая перфузия представлены в главе 4.3.

В процессе перфузии в 39 из 42 наблюдений (92,8%) индекс сосудистого сопротивления уменьшился, в 3 из 42 случаев – увеличился (7,1%) (таблица 11).

Таблица 11 - Динамика индекса сосудистого сопротивления в процессе машинной перфузии

№ п/п	Давление в начале перфузии	Объемная скорость потока в начале перфузии	Индекс сосудистого сопротивления в начале перфузии	Давление в конце перфузии	Объемная скорость потока в конце перфузии	Индекс сосудистого сопротивления в конце перфузии
1	41	70	0,58	42	90	0,46
2	40	120	0,33	40	150	0,26
3	42	110	0,38	40	120	0,30
4	39	90	0,43	41	90	0,45
5	42	60	0,70	40	70	0,57
6	40	120	0,33	42	140	0,3
7	41	100	0,41	41	120	0,34
8	42	90	0,46	40	90	0,44
9	40	80	0,50	39	100	0,39
10	40	90	0,44	41	100	0,41
11	41	100	0,41	40	110	0,36
12	40	120	0,33	40	100	0,4
13	41	90	0,45	41	110	0,37
14	38	80	0,47	40	100	0,4
15	39	100	0,39	41	110	0,37
16	39	90	0,43	42	100	0,42
17	40	130	0,31	39	150	0,26
18	40	120	0,33	38	130	0,29
19	41	130	0,31	39	150	0,26
20	40	80	0,5	39	90	0,43
21	40	80	0,5	41	100	0,41
22	41	70	0,58	40	90	0,44
23	42	100	0,42	41	120	0,34
24	40	90	0,44	40	100	0,4
25	39	90	0,43	41	110	0,37
26	38	100	0,38	40	120	0,33
27	39	80	0,48	40	100	0,4
28	41	90	0,45	41	110	0,37
29	40	90	0,44	40	100	0,4
30	42	110	0,38	40	130	0,3
31	43	130	0,33	39	150	0,26
32	43	80	0,53	39	90	0,43
33	42	90	0,46	40	80	0,5
34	40	90	0,44	41	110	0,37
35	41	110	0,37	40	130	0,3
36	40	100	0,4	39	110	0,35
37	41	90	0,45	39	90	0,43
38	39	90	0,43	40	110	0,36
39	40	130	0,3	41	150	0,37
40	40	90	0,44	39	110	0,35
41	41	120	0,34	41	140	0,29
42	41	110	0,37	42	130	0,32

Нами не зафиксировано ни одного случая положительного посева перфузата после перфузии, что говорит об асептичности данной процедуры. Среднее время проведения машинной оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата составило $256,64 \pm 21,48$ (от 150 до 420) минут, тогда как время статической холодной консервации в этой группе больных составило $278,19 \pm 100,37$ (от 180 до 463) минут. Отсроченная функция почечного трансплантата зафиксирована у 8/42 больных (19 %). Средний койко-день составил $14,25 \pm 1,56$ (7-24). При наличии немедленной функции средний койко-день составил $9,56 \pm 0,96$ (от 7 до 14) дней, при отсроченной функции – $18,67 \pm 2,11$ (от 12 до 24), что было достоверно выше ($p = 0,009$) (таблица 12).

Таблица 12 - Непосредственные результаты трансплантации почки от доноров с расширенными критериями с использованием машинной оксигенированной холодной перфузии

Показатель	Подгруппа II.I Машинная оксигенированная холодовая перфузия (n = 42)
Среднее время статической холодной консервации (мин)	$278,19 \pm 100,37$ (180-463)
Среднее время гипотермической оксигенированной перфузии (мин)	$256,64 \pm 21,48$ (150-210)
Медиана вторичной тепловой ишемии (мин)	40 (IQR: 33-44)
Среднее время операции (мин)	$211,36 \pm 37,27$ (170-260)
Средняя кровопотеря (мл)	$110,3 \pm 73,6$ (50-200)
Послеоперационные осложнения	3 (6,6%)
Функция трансплантата:	
• <i>немедленная</i>	34 (81%)
• <i>отсроченная</i>	8 (19%)
Средний койко-день	$14,25 \pm 1,56$ (7-24).
Летальность	0

В 3 наблюдениях после трансплантации развились осложнения, потребовавшие повторные вмешательства: у двух пациентов – послеоперационная гематома, у одного – стриктура мочеточника трансплантата. Послеоперационной летальности в данной группе не зафиксировано.

4.3 Морфологические изменения почечных трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями с применением машинной оксигенированной холодной перфузии

Для оценки эффективности машинной оксигенированной холодной перфузии мы провели морфологическое исследование нефробиоптатов взятых перед началом и перед укладкой трансплантата в рану. Во всех случаях при световой микроскопии до перфузии определяли гиалинизированные клубочки, незначительное расширение капсулы Шумлянскогo - Боумена. Диффузная умеренно выраженная белковую дисторфию эпителия канальцев. Крайне скудная лимфоидная инфильтрация интерстиция (рисунок 28).

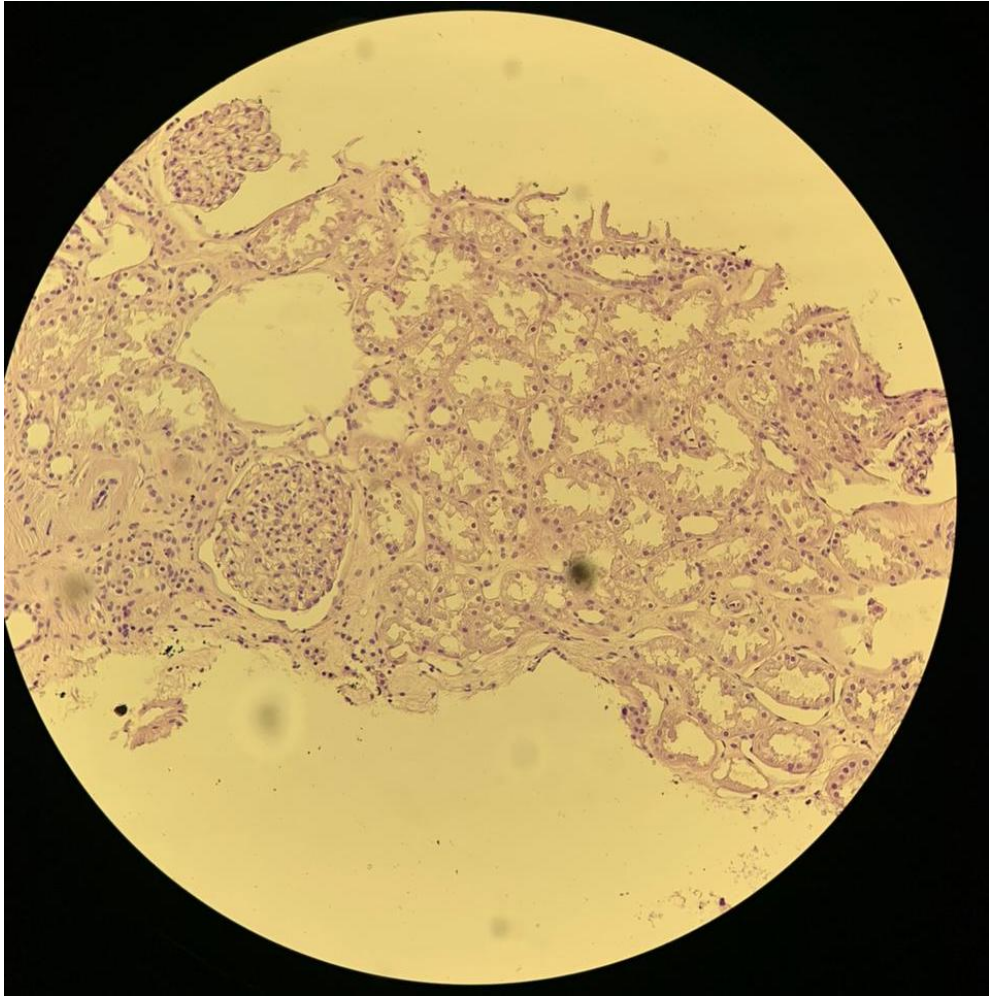


Рисунок 28 - Световая микроскопия нефробиоптата до машинной оксигенированной холодной перфузии

После перфузии нами не зафиксировано значительных изменений в почечном трансплантате ни в одном случае (рисунок 29).

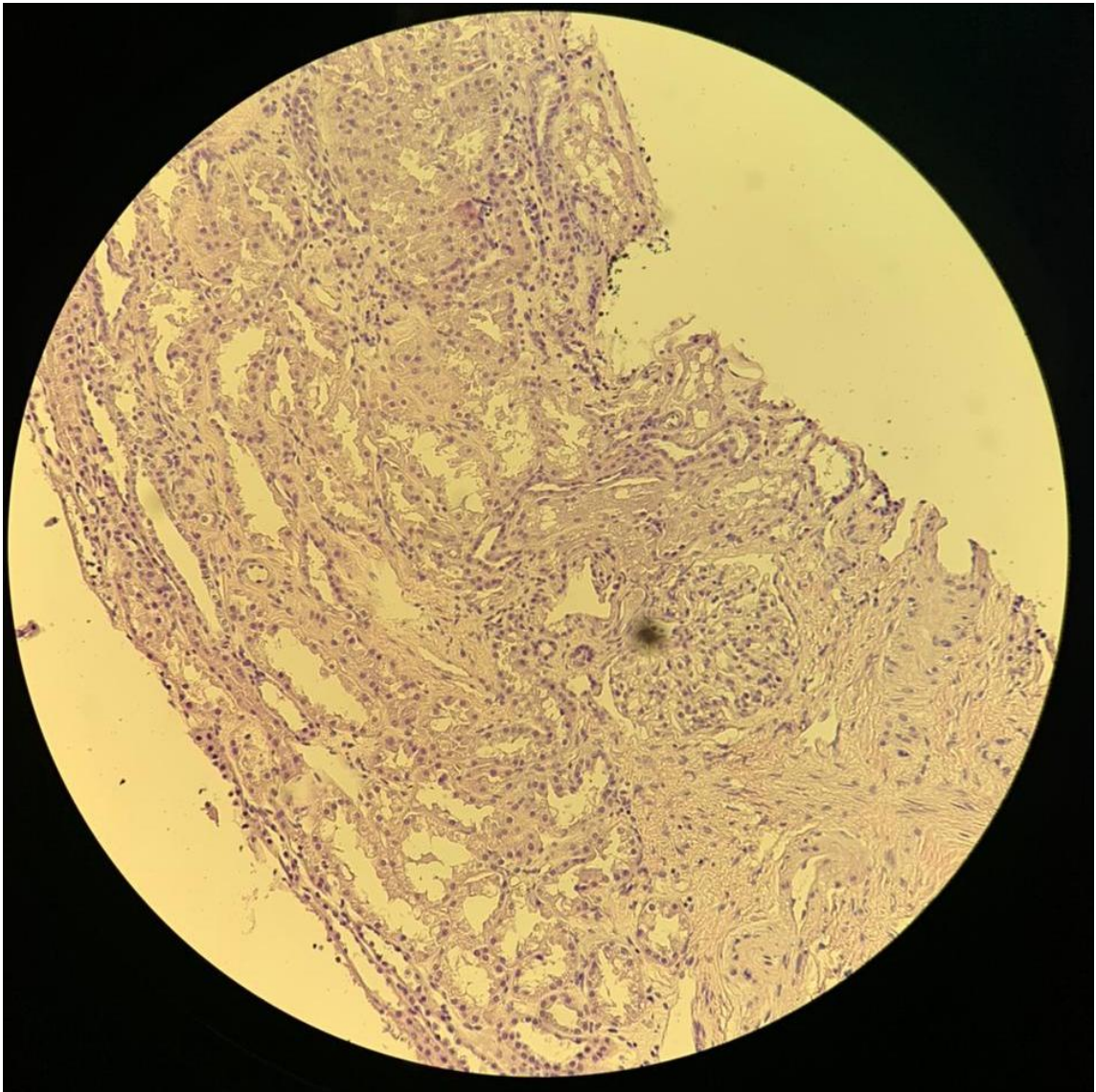


Рисунок 29 - Морфологическое исследование нефробиоптатов после машинной оксигенированной холодной перфузии

Для оценки состояния митохондрий мы провели электронную микроскопию нефробиоптатов до и после перфузии.

В группе больных, кому проводилась машинная оксигенированная, холодная перфузия перед началом процедуры митохондрии определялись в подоцитах почечного клубочка, эпителиоцитах дистального и проксимального фрагмента нефрона (рисунки 30-32).

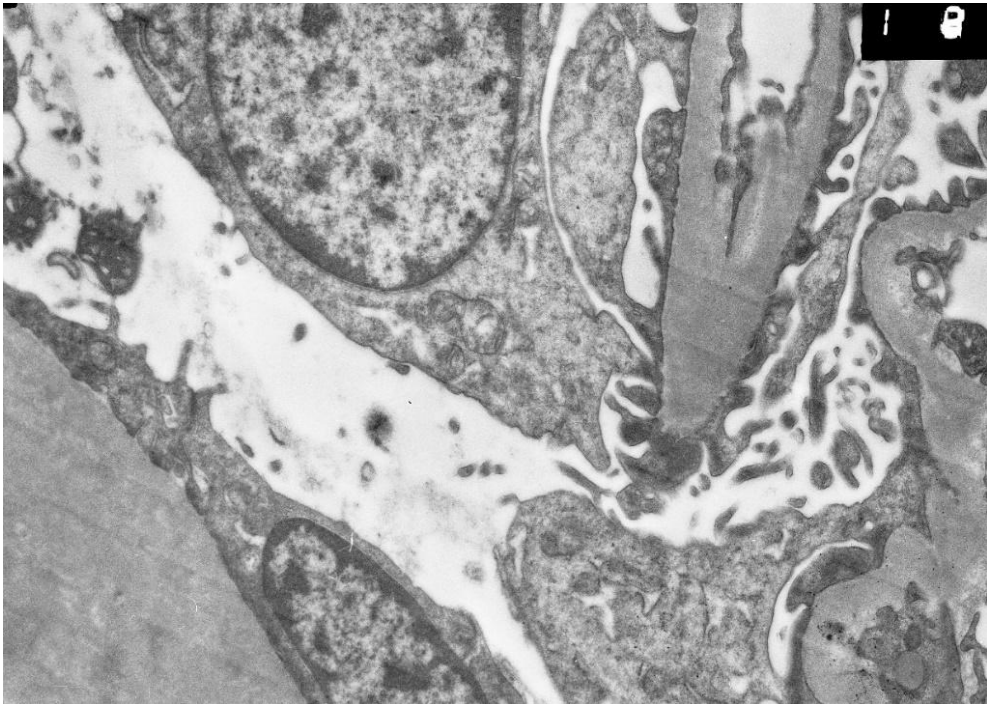


Рисунок 30 - Фрагмент почечного клубочка до перфузии. В цитоплазме подоцита находятся мелкие митохондрии с частично сохранными кристами, увеличение 12000x

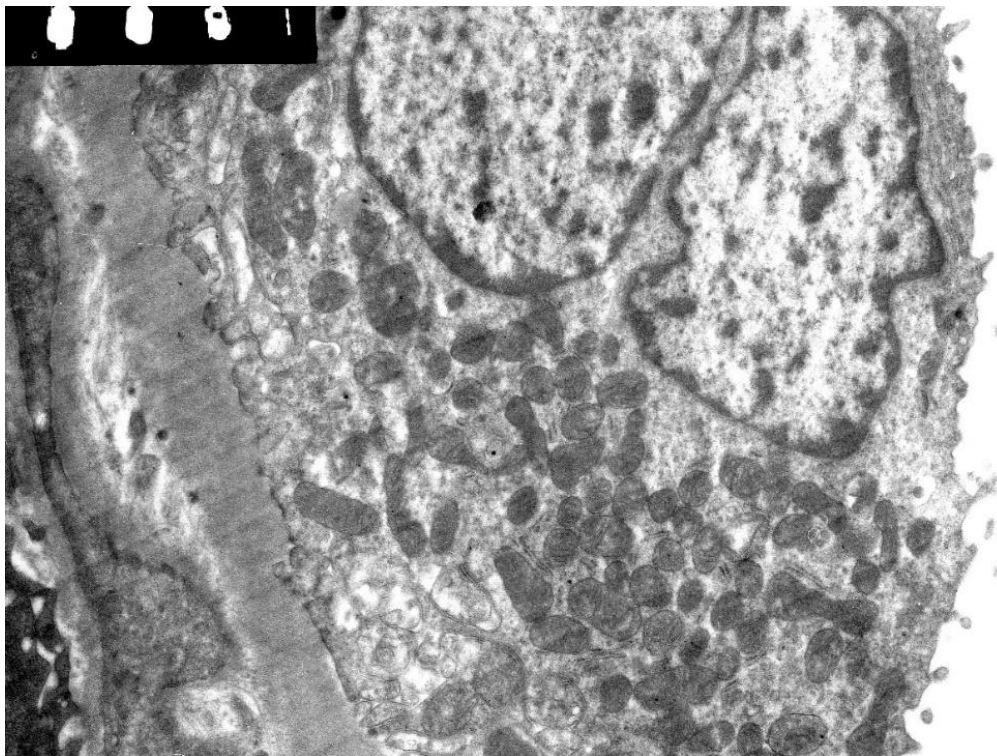


Рисунок 31 - Дистальный фрагмент нефрона до перфузии. В цитоплазме эпителиоцита большое количество митохондрий с электронно-плотным матриксом и сохранными кристами, увеличение 9000x

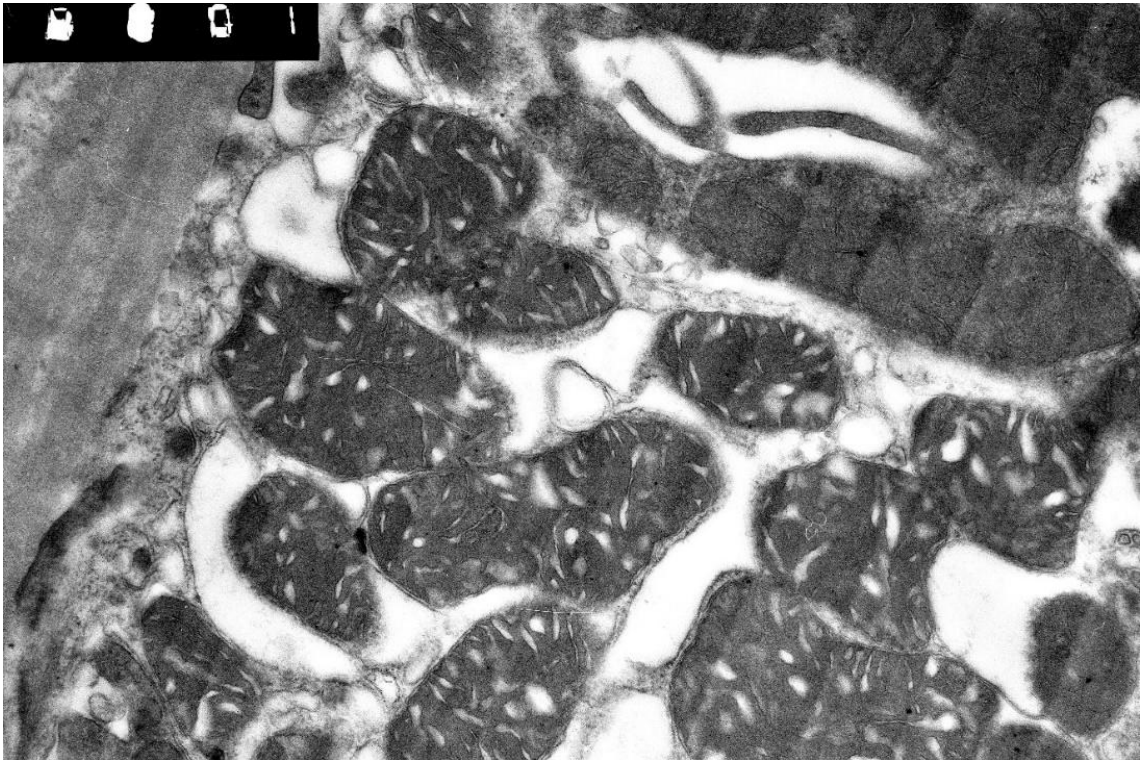


Рисунок 32 - Проксимальный отдел нефрона (базальная часть) до перфузии. В расширенных мембранных складках находятся митохондрии с электронно-плотным матриксом и плотными кристами, увеличение 17000x

После перфузии в митохондриях клеток почечного клубочка, дистального и проксимального фрагментов нефрона определялись сохранные кристы (рисунки 33-35).

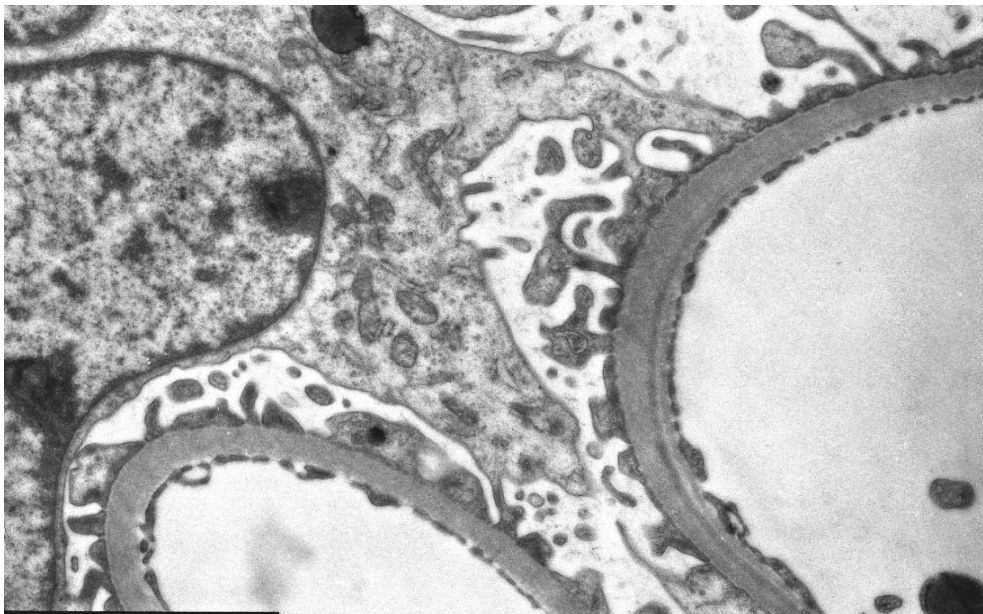


Рисунок 33 - Фрагмент почечного клубочка после перфузии. В цитоплазме подоцита находятся: мелкие митохондрии с частично сохранными кристами, короткие профили гранулярной цитоплазматической сети, ув. 12000x

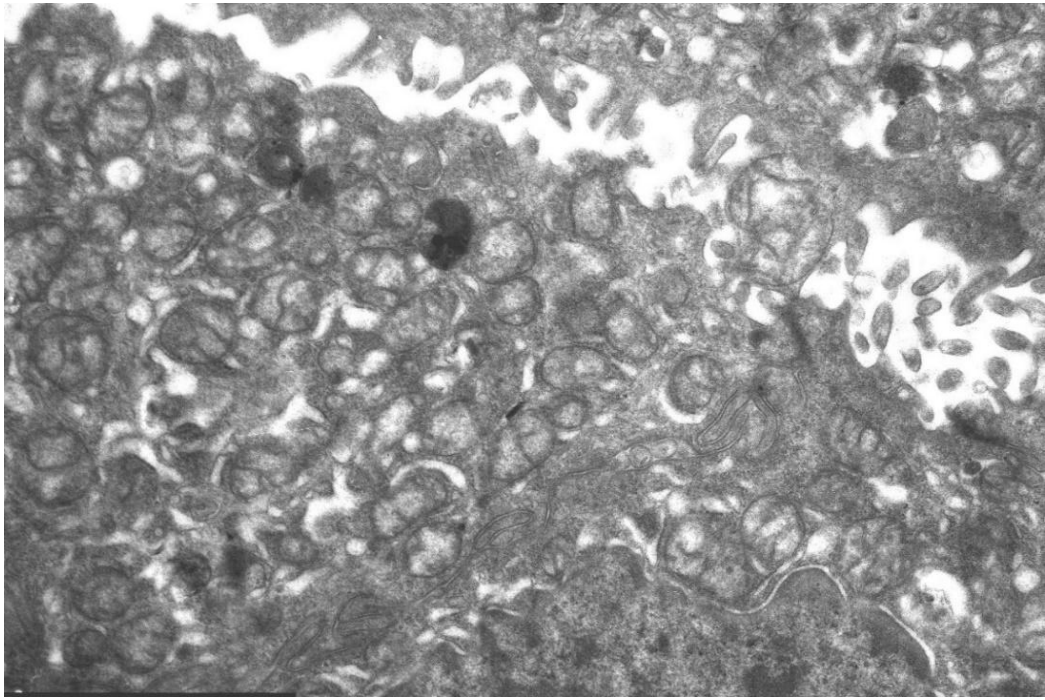


Рисунок 34 - Дистальный фрагмент нефрона после перфузии. В цитоплазме клетки большое количество митохондрий с сохраненными кристами. Межклеточные контакты сохранены, ув. 14000х

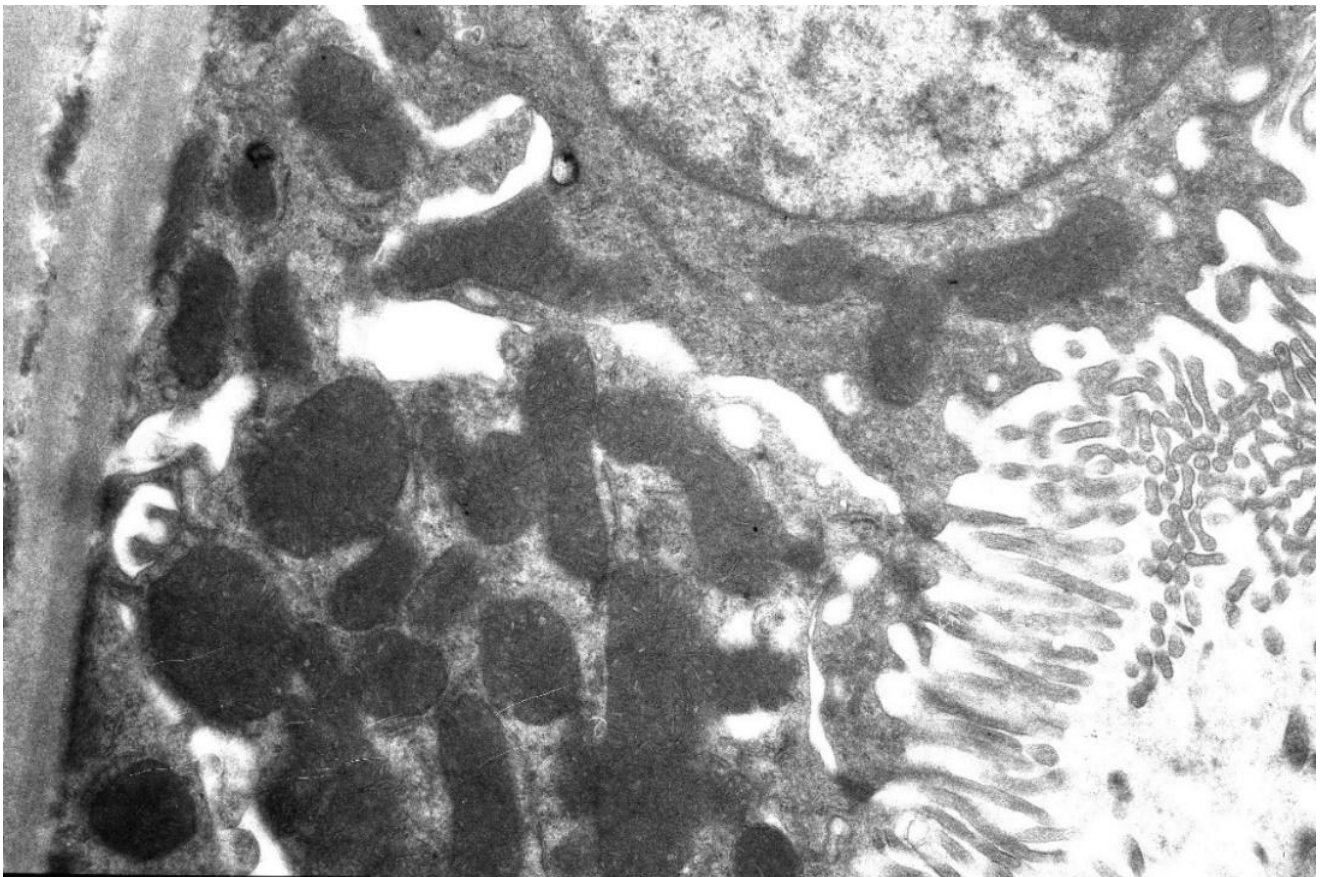


Рисунок 35. Проксимальный отдел нефрона после перфузии. В мембранных складках находятся митохондрии с электронно-плотным матриксом и плотными кристами. Щеточная кайма не изменена, ув. 14000х

Таким образом, после проведения машинной оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата сохраняются ассоциация эпителиальных клеток с базальной мембраной; целостность плазматической мембраны и мембран клеточных органоидов (ядра, митохондрий, структур лизосомального компартмента); структура ядерного хроматина. Ультраструктурная организация клеток нефрона до и после холодной перфузии значительно не отличалась. Проведенный ультраструктурный анализ показал, что применение машинной оксигенированной холодной перфузии предотвращает митохондриальное повреждение, что может способствовать улучшению качества сохранения почки.

4.4 Непосредственные результаты трансплантации почек, полученных от донора с расширенными критериями с применением статической холодной консервации

Подгруппу II.П составили 45 пациентов, удовлетворявших критериям включения и исключения (глава 4.2), трансплантаты которых подвергались только статической холодной консервации. Для оценки безопасности эффективности метода производилось микробиологическое исследование консервирующего раствора, в котором находился графт, а также анализировались основные клинические последствия: частота развития отсроченной функции почечного трансплантата, средняя длительность госпитализации, заболеваемость и летальность в послеоперационном периоде. В ряде наблюдений производилась биопсия почечного трансплантата непосредственно перед его погружением в рану последующей световой и электронной микроскопией биоптата. Результаты морфологического исследования трансплантатов, для которых использовалась только статическая холодная консервация представлены в главе 4.3.

Ни в одном случае микробиологического исследования консервирующего раствора, в котором находился трансплантат, на стерильность нами не зафиксирован рост микрофлоры. Среднее время статической холодной консервации составило $612,33 \pm 178,8$ (от 255 до 992) минут. Частота развития

отсроченной функции почечного трансплантата в данной подгруппе развилась у 19 из 45 пациентов и составила 42,2%. Развитие ОФПТ также было достоверно ассоциировано с увеличением сроков холодовой ишемии трансплантата: $530,32 \pm 94,3$ минуты против $652,41 \pm 101,2$ минут ($p = 0,012$). Средняя длительность госпитализации в данной подгруппе составила $19,1 \pm 5,1$ (от 8 до 34) койко-дней, причем при развитии ОФПТ она была достоверно выше: $21,32 \pm 3,1$ против $13,1 \pm 4,2$ койко-дней ($p = 0,01$) (таблица 13).

Таблица 13 - Непосредственные результаты трансплантации почки от доноров с расширенными критериями с использованием статической холодовой консервации

Показатель	Подгруппа П.П Статическая холодовая консервация (n = 45)
Среднее время статической холодовой консервации (мин)	$612,33 \pm 178,8$ (255-992)
Среднее время гипотермической оксигенированной перфузии (мин)	0
Медиана вторичной тепловой ишемии (мин)	42 (IQR: 32-46)
Среднее время операции (мин)	$238,2 \pm 43,1$ (160-280)
Средняя кровопотеря (мл)	$111,3 \pm 72,3$ (50-200)
Послеоперационные осложнения	6 (13,3%)
Функция трансплантата: <i>немедленная</i> <i>отсроченная</i>	26 (55%) 19 (45%)
Средний койко-день	$19,1 \pm 5,1$ (8-34).
Летальность	0

У 6 из 45 больных развились послеоперационные осложнения: у 4 – послеоперационная гематома, потребовавшая неотложной ревизии и эвакуации, у двоих – лимфоцеле ложа трансплантата, потребовавшее повторной

госпитализации и выполнения лапароскопической фенестрации брюшины. Послеоперационной летальности в данной группе не зафиксировано.

4.5 Морфологические изменения почечных трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями с применением статической холодной консервации

В группе больных, кому проводилась статическая холодная консервация после эксплантации почечного трансплантата митохондрии, определялись в подоцитах почечного клубочка, эпителиоцитах дистального и проксимального фрагментах нефрона (рисунки 30-32).

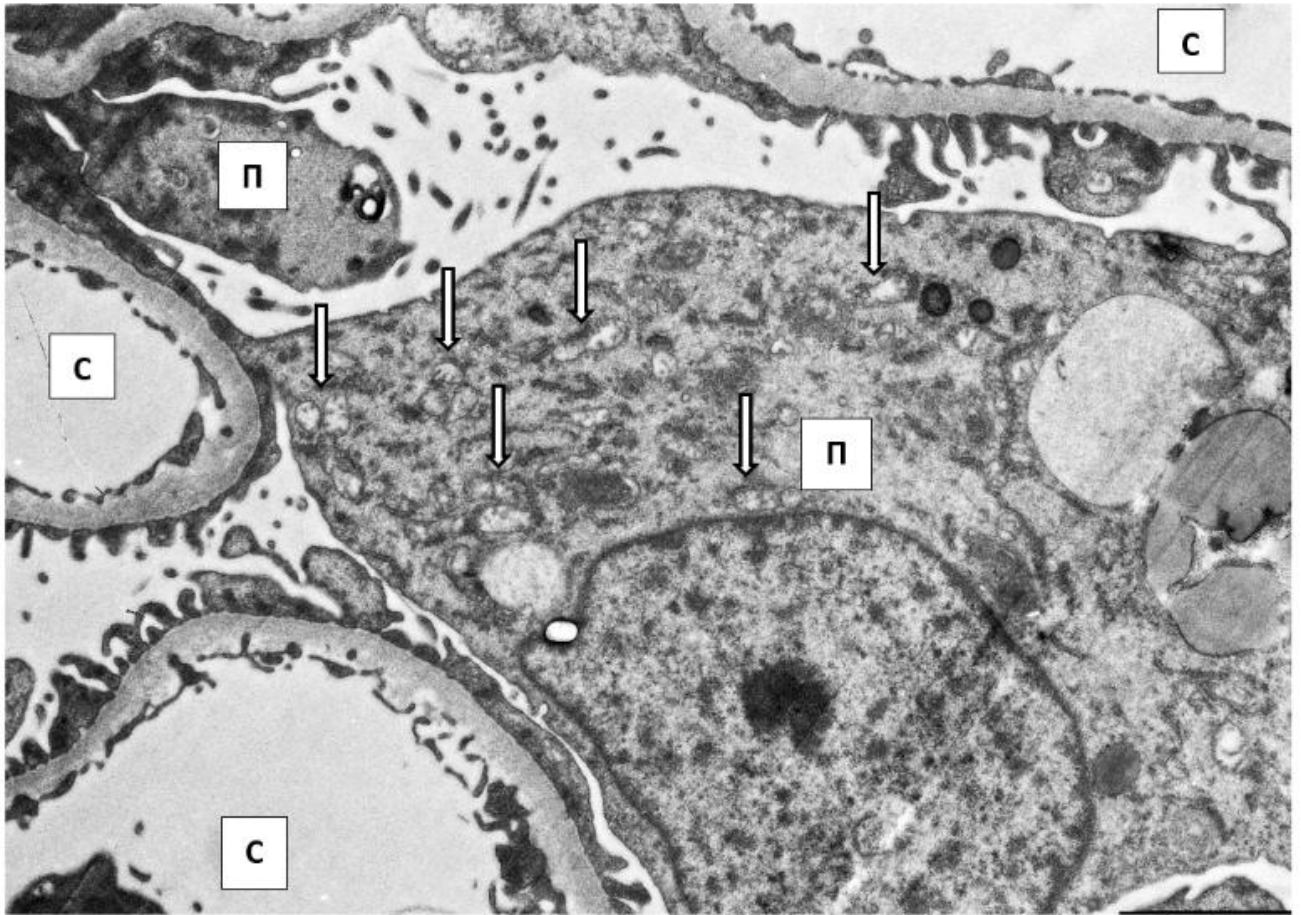


Рисунок 36 - Фрагмент почечного клубочка в момент изъятия почечного трансплантата. В цитоплазме подоцита (П): мелкие митохондрии с частично сохраненными кристами (стрелки); короткие профили гранулярной цитоплазматической сети. С – капилляры, увеличение 9000

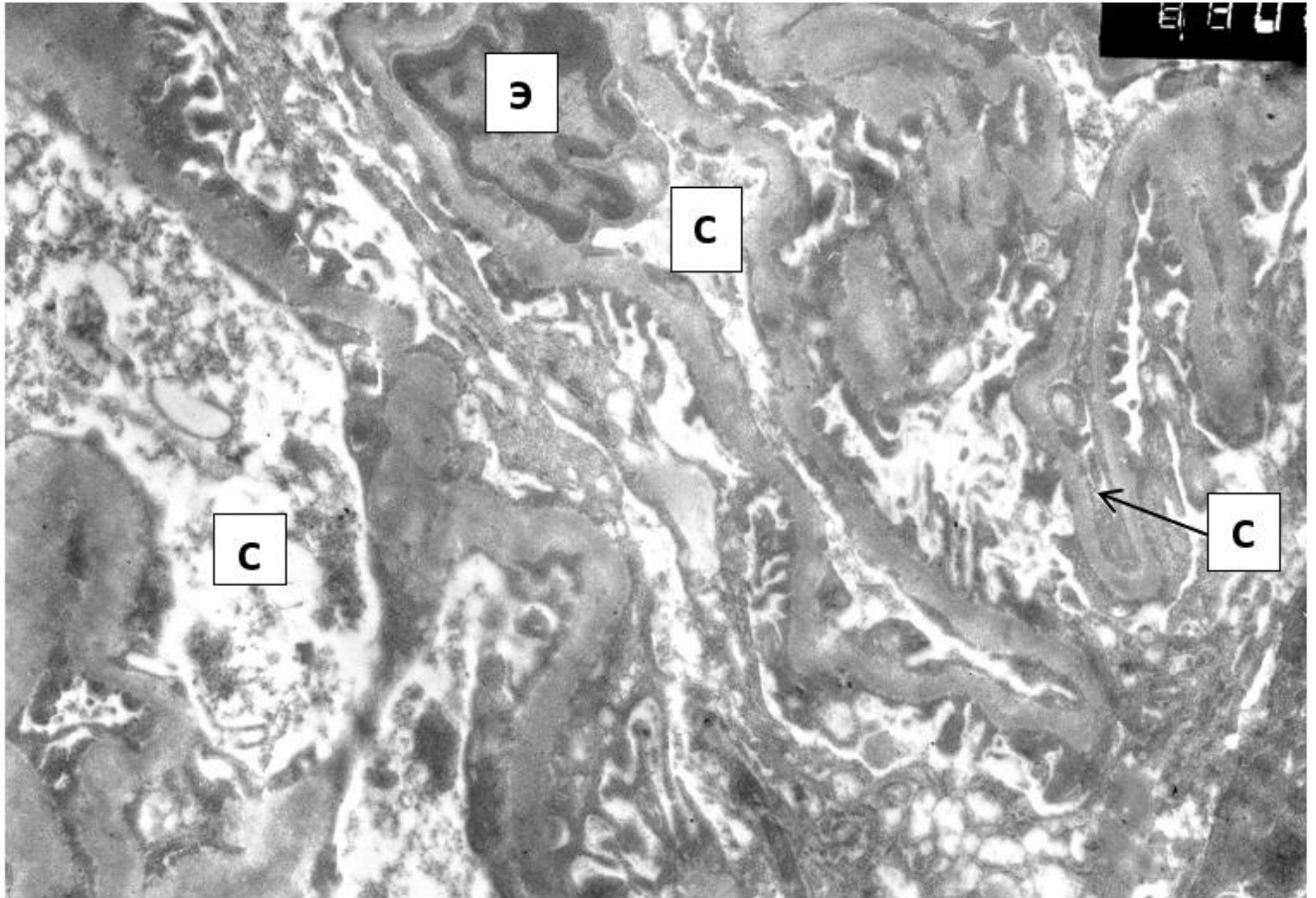


Рисунок 37 - Просвет капилляров клубочка (С) – сужен и заполнен хлопьевидным содержимым. Эндотелиоцит (Э) с крупным ядром неправильной формы, с узким ободком цитоплазмы, клеточные органеллы не определяются, увеличение 9000

После окончания консервации отмечали изменение ультраструктурной организации клеток, повреждение структур почки статической холодной консервацией (рисунки 36, 37).

4.6 Сравнительный анализ непосредственных результатов трансплантации почки от доноров с расширенными критериями в зависимости от метода консервации

Результаты лечения пациентов из группы II были также были проанализированы нами в сравнительном исследовании в зависимости от используемого метода консервации. При сопоставимых общих сроках консервации ($p = 0,516$) между группами были получены статистически значимые различия по

длительности статической холодной консервации $612,33 \pm 178,8$ минут против $278,19 \pm 100,37$ минут ($p < 0,001$). Как в подгруппе П.І использования машинной перфузии, так и в подгруппе П.ІІ применения классического способа консервации, ни в одном из наблюдений стерильность консервирующего нарушена не была.

Частота отсроченной функции почечного трансплантата в подгруппе П.І развилась составила 19,0% (8/42) и была в 2,22 раза ниже, чем в подгруппе П.ІІ – 42,2% (19/45). Различия были статистически значимыми ($p = 0,02$) и между признаками отмечена связь средней силы ($V=0,25$). Использование гипотермической оксигенированной перфузионной консервации уменьшало шансы развития ОФПТ в 0,33 раза по сравнению с группой статической холодной консервации (95% ДИ: 0,12-0,85). Риск развития ОФПТ при наличии НОРЕ составил 61,6% от риска развития ОФПТ при использовании статической консервации, таким образом $OR = 1,62$ (95% ДИ: 1,11-2,37).

Частота осложнений в подгруппе использования машинной оксигенированной перфузионной консервации была также в 2,02 раза выше, чем в контрольной, однако без достижения уровня статистической значимости ($p = 0,213$). В то же время, в подгруппе использования машинной оксигенированной гипотермической перфузии средняя длительность госпитализации была достоверно ниже, чем подгруппе статической холодной консервации: $14,25 \pm 1,56$ (7-24) против $19,1 \pm 5,1$ (8-34) ($p = 0,039$). Послеоперационной летальности не зафиксировано ни в одной из групп.

В ходе динамического наблюдения пациентов после трансплантации почки, вошедших в исследуемые подгруппы, наряду с традиционными лабораторными показателями функции трансплантата (креатинина, мочевины, калия), мы также исследовали дополнительные биомаркеры: интерлейкин 1, интерлейкин 6, фактор некроза опухоли альфа и цистатин С перед операцией а также на 1-е, 3-е, 5-е и 7-е послеоперационные сутки. Показатели ИЛ-1 отличались между подгруппами и в среднем были достоверно выше на 5-е сутки в подгруппе П.ІІ ($p = 0,041$). Медиана ИЛ-6 в подгруппе использования статической холодной консервации была также выше к 7 суткам послеоперационного наблюдения ($p = 0,03$). Значения ФНО-альфа не имели достоверных различий между подгруппами в течение всего

послеоперационного периода. Показатели цистатина С в первые дни после операции были в среднем ниже в подгруппе использования машинной оксигенированной холодной перфузии на 1-е сутки ($p = 0,021$) и на 3-е сутки с очевидной тенденцией к статистической значимости ($p = 0,056$). Динамика изменения медиан данных показателей представлена в таблице 14.

Таблица 14 - Динамика изменения лабораторных биомаркеров почечного повреждения в раннем послеоперационном периоде

Показатель	Подгруппа II.I Машинная оксигенированная холодовая перфузия (n = 42)		Подгруппа II.II Статическая холодовая консервация (n = 45)		Уровень значимости p-value
	Me	IQR	Me	IQR	
ИЛ-1 ₀	4,2	3,8-4,5	3,9	3,6-4,3	0,129
ИЛ-1 ₁	4,4	4,0-4,8	4,5	3,9-4,8	0,503
ИЛ-1 ₃	9,1	5,1-10,4	9,8	5,9-11,1	0,487
ИЛ-1 ₅	5,6	4,7-7,1	8,1	6,0-8,5	*0,041
ИЛ-1 ₇	3,9	3,6-4,8	6,3	3,9-7,4	0,072
ИЛ-6 ₀	3,0	2,6-3,5	3,6	1,89-3,9	0,712
ИЛ-6 ₁	5,2	3,7-6,2	5,8	3,9-6,3	0,165
ИЛ-6 ₃	11,2	10,8-12,5	12,4	11,3-12,9	0,779
ИЛ-6 ₅	9,8	9,4-11,2	10,5	9,9-11,8	0,321
ИЛ-6 ₇	4,5	3,2-5,3	8,3	5,2-10,6	*0,03
ФНО-альфа ₀	1,72	1,39-1,89	1,78	1,53-2,1	0,1
ФНО-альфа ₁	2,25	1,55-2,95	2,62	2,14-2,78	0,734
ФНО-альфа ₃	1,68	1,63-1,72	2,04	1,63-2,31	0,921
ФНО-альфа ₅	1,39	0,65-1,9	1,41	1,13-1,71	0,321
ФНО-альфа ₇	1,22	0,81-1,63	1,43	1,39-1,96	0,413
Цистатин С ₀	2,32	1,66-2,58	2,49	1,81-3,1	0,213
Цистатин С ₁	3,74	2,91-5,94	5,89	4,97-8,24	*0,021
Цистатин С ₃	2,82	1,72-3,12	4,45	3,7-4,48	0,056
Цистатин С ₅	3,12	2,17-5,02	4,14	2,91-5,06	0,213
Цистатин С ₇	2,17	2,14-3,9	3,07	2,17-4,51	0,432

Таким образом, разработанная нами методика машинной оксигенированной холодной перфузии безопасна и эффективна в клинической практике трансплантации почки. В проспективном рандомизированном исследовании было доказано, что при использовании машинной гипотермической оксигенированной перфузии в ходе консервации, тяжесть ишемически-консервационно-реперфузионного повреждения трансплантата уменьшается, что подтверждается данными морфологического исследования и достоверным снижением лабораторных биомаркеров почечного повреждения ($p < 0,05$).

В сравнимых по основным характеристикам реципиента, донора, а также ряду периоперационных параметров подгруппах использование машинной оксигенированной холодной перфузии почечных трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями, приводит к достоверно меньшей частоте развития ОФПТ ($p = 0,02$) и средней длительности госпитализации ($p = 0,039$).

ГЛАВА 5. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ УСТРОЙСТВА ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ВЛИЯНИЯ ВТОРИЧНОЙ ТЕПЛОВОЙ ИШЕМИИ НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

5.1 Обоснование необходимости и описание устройства для снижения воздействия вторичной тепловой ишемии

В ходе анализа частоты и факторов риска отсроченной функции почечного трансплантата (глава III) было установлено, что одним из статистически значимых и потенциально модифицируемых факторов риска данного осложнения является пролонгированное время вторичной тепловой ишемии. У 37 пациентов из группы I с развившейся ОФПТ медиана времени ВТИ составила 48 (IQR: 40-53) минут, в то время как у 91 больного с немедленной функцией трансплантата, данный показатель составил 37 (IQR: 32-46) минут, что было достоверно ниже ($p = 0,032$). У 33 из 128 отобранных для анализа факторов риска ОФПТ пациентов (25,8%) время вторичной тепловой ишемии превышало 45 минут. Эти реципиенты имели в 2,77 раз более высокие шансы развития ОФПТ (95% ДИ: 1,20-6,37), что было статистически значимо ($p = 0,025$).

Согласно непосредственным и отдаленным результатам лечения пациентов ретроспективной группы I, представленным в главе 3.2., развитие отсроченной функции было достоверно ассоциировано с повышением частоты послеоперационных осложнений и снижением отдаленной выживаемости трансплантатов. На этом этапе развития программы трансплантации почки в ГКБ им. С.П. Боткина для поверхностного охлаждения трансплантата в ходе формирования сосудистых анастомозов – снижения влияния вторичной тепловой ишемии – использовалась классическая методика, заключающаяся в упаковке трансплантата в салфетку с ледяной шугой (рисунок 18,19).

Данный способ в целом позволяет охлаждать трансплантат при формировании сосудистых анастомозов, однако имеет ряд недостатков. В ходе имплантации при соприкосновении почки с руками хирурга и краями раны лед быстро тает или высыпается в рану. В связи с этим оптимального охлаждения поверхности трансплантата зачастую не достигается, а при сложностях сосудистой реконструкции и, соответственно, увеличении времени вторичной тепловой ишемии, его эффективность в поддержании низкой температуры почки оказалась крайне неудовлетворительной.

Учитывая недостатки классической методики, в отделении трансплантации органов Боткинской больницы было разработано специальное устройство для снижения влияния вторичной тепловой ишемии. В ходе разработки данного устройства мы придерживались следующих принципов:

- новое устройство должно иметь изолированные друг от друга пространства для трансплантата и ледяной шуги с отверстиями для почечной ножки и мочеточника;
- наружные пространства должны быть «герметичными» для ледяной крошки и эффективно препятствовать ее попаданию в рану;
- устройство должно иметь возможность добавления новой порции ледяной шуги в наружные пространства в случае таяния льда при пролонгированном времени имплантации;
- разработанное устройство должно быть одноразовым, легко воспроизводимым и поддающимся стерилизации.

Таким образом, разработанное нами специальное устройство для снижения влияния вторичной тепловой ишемии представляет собой марлевую/тканевую стерильную упаковку для почечного трансплантата и ледяной крошки. Оно имеет 3 изолированных друг от друга пространства: внутреннее – для почечного трансплантата и наружные – для ледяной крошки, а также два сквозных отверстия соединяющие внутренний просвет с окружающей средой: для почечной ножки и мочеточника. После погружения трансплантата и льда в устройство, верхний кисет затягивается, и на его нити накладывается зажим для наиболее надежной

фиксации трансплантата в ране. При необходимости добавления новой порции ледяной крошки кисет может быть ослаблен. По завершению формирования сосудистых анастомозов, непосредственно перед реперфузией кисетный шов распускается, устройство разрезается ножницами продольно по передней стенке и утилизируется. Схематическое изображение и интраоперационное фото применения специального устройства для снижения влияния вторичной тепловой ишемии представлено на рисунке 38.



Рисунок 38 - Интраоперационное фото (этап back-table). Трансплантат погружен в устройство для снижения влияния вторичной тепловой ишемии перед имплантацией

Несмотря на то, что пролонгированное время формирования сосудистых анастомозов является распространенным фактором риска его отсроченной функции по данным литературы, необходимость снижения влияния ВТИ на сегодняшний день не доказана. Вероятно, это связано с тем, что при трансплантации почки от стандартного донора значимость данного фактора в развитии ОФПТ невелика, в то время как трансплантаты, полученные от доноров с расширенными критериями, могут быть более чувствительны к нагреванию в ходе пролонгированной имплантации. В связи с этим мы инициировали рандомизированное проспективное исследование по изучению безопасности и эффективности снижения влияния

вторичной тепловой ишемии посредством разработанного специального устройства в сравнении с классической методикой упаковки в салфетку с ледяной крошкой. Результаты исследования представлены далее, в главе 5.3.

5.2 Сравнительный анализ применения классической методики и специального устройства для снижения влияния вторичной тепловой ишемии

Сравнительный анализ безопасности и эффективности двух способов снижения влияния вторичной тепловой ишемии был выполнен у пациентов III группы исследования. Критериями включения стали:

- Использование трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями:
- Возраст старше 60 лет;
- Возраст 50–59 лет при наличии минимум 2 из 3 критериев (гипертоническая болезнь, ишемический инсульт как причина смерти, креатинин более 130 мкмоль/л);
- Высокие дозы вазопрессоров (норадреналин более 1000 нг/кг/мин или наличие второго прессора);
- Необратимая остановка эффективного кровообращения;
- Время вторичной тепловой ишемии более 45 минут.

Пациенты исключались из исследования при:

- Использовании машинной оксигенированной холодной перфузии в ходе консервации почечного трансплантата;
- Использовании алпростатида в раннем послеоперационном периоде;
- Развитии первичного нефункционирования трансплантата
- Трансплантатэктомии в первую неделю после ТП;
- Смерти реципиента в первую неделю после ТП.

Таким образом, согласно вышеописанным критериям, в проспективный анализ вошли 72 пациента, оперированных с 2019 по 2022 гг. Выбор способа снижения влияния вторичной тепловой ишемии осуществлялся посредством рандомизации методом конвертов. Так, подгруппу Ш.І составили 37 пациентов, кому для снижения влияния ВТИ использовалась марлевая салфетка с ледяной крошкой, а подгруппу Ш.ІІ использования разработанного специального устройства – 35 реципиентов почечного трансплантата. Подробная сравнительная характеристика исследуемых подгрупп представлена в главе Ш, в таблице 4.

В каждом наблюдении для оценки эффективности охлаждения трансплантата мы двукратно измеряли температуру его поверхности с помощью дистанционного датчика: перед погружением трансплантата в рану и непосредственно перед его реперфузией. На этапе погружения трансплантата в рану его средняя температура при использовании классической методики снижения влияния ВТИ составила $6,1 \pm 2,4$ (95% ДИ: 4,1-8,1), при использовании разработанного специального устройства – $5,6 \pm 2,1$ (95% ДИ: 3,1-9,1). Статистически значимых различий между подгруппами по данному показателю зафиксировано не было ($p = 0,65$). При измерении температуры поверхности трансплантата непосредственно перед реперфузией, средняя температура в подгруппе Ш.І была статистически значимо выше, чем в подгруппе Ш.ІІ, где использовалось специальное устройство для снижения влияния вторичной тепловой ишемии: $22,1 \pm 4,3$ (95% ДИ: 15,1-24,6) против $6,4 \pm 1,7$ (95% ДИ: 3,2-9,5), ($p = 0,013$). Результаты анализа эффективности охлаждения трансплантата в зависимости от используемого метода снижения влияния вторичной тепловой ишемии представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Изменение температуры трансплантата в ходе имплантации в зависимости от способа снижения влияния вторичной тепловой ишемии

Температура трансплантата ($^{\circ}\text{C}$)	Подгруппа Ш.І Классическая методика n = 37	Подгруппа Ш.ІІ Специальное устройство n = 35	p-value
Перед погружением в рану	$6,1 \pm 2,4$ (95% ДИ: 4,1-8,1)	$5,6 \pm 2,1$ (95% ДИ: 3,1-9,1)	0,65
Перед реперфузией	$22,1 \pm 4,3$ (95% ДИ: 15,1-24,6)	$6,4 \pm 1,7$ (95% ДИ: 3,2-9,5)	*0,013

Ни в одной из групп нами не зафиксировано развития тяжелых осложнений и госпитальной летальности. Частота развития отсроченной функции почечного трансплантата в подгруппе Ш.ІІ (использования специального устройства для снижения влияния ВТИ) составила 9/35 (25,7%), что было в 1,77 раз ниже, чем в подгруппе Ш.І (использования классической методики упаковки в салфетку с ледяной крошкой) – 18/37 (48,6%). Различия были статистически значимыми ($p = 0,045$) и между признаками отмечена связь средней силы ($V=0,237$).

Использование устройства для снижения влияния вторичной тепловой ишемии уменьшало шансы развития ОФПТ в 0,37 раз по сравнению с контрольной подгруппой (95% ДИ: 0,135-0,988). Риск развития ОФПТ при использовании устройства для ЭВТИ составил 63,3% от риска развития ОФПТ при использовании классической упаковки трансплантата в салфетку с ледяной крошкой, таким образом, ОР = 1,58 (95% ДИ: 1,02-2,43).

Таким образом, снижение влияния вторичной тепловой ишемии на почечных трансплантат является безопасным и эффективным способом профилактики отсроченной функции почечного трансплантата. Использование разработанного нами специального устройства для снижения влияния вторичной тепловой ишемии позволяет оптимально охлаждать трансплантат в течение всего этапа имплантации, даже при ее пролонгированном времени, в отличие от классической методики ($p = 0,013$). Его использование при пролонгированных сроках имплантации почек, полученных от доноров с расширенными критериями, в сравнимых по основным характеристикам подгруппах, приводит к достоверному снижению частоты развития отсроченной функции почечного трансплантата ($p = 0,045$).

ГЛАВА 6. МОДИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

6.1 Обоснование и разработка персонализированного протокола назначения пролонгированной формы такролимуса после трансплантации почки

На этапе становления программы трансплантации почки ГКБ им. С.П. Боткина в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по трансплантации почки в качестве стандарта поддерживающей иммуносупрессивной терапии была принята трехкомпонентная схема: такролимус в пролонгированной форме, препараты микофеноловой кислоты и метилпреднизолон. Такролимус пролонгированного действия назначался пациенту перед операцией в стартовой дозе 0,2 мг/кг веса, согласно НКР и инструкции по применению препарата. Далее препарат принимался пациентом ежедневно, доза корректировалась в зависимости от концентрации. Мониторинг концентрации (C_0) в раннем послеоперационном периоде осуществлялся 1 раз в 48 часов, целевыми значениями C_0 считались 10–12 нг/мл. Использование данного протокола привело к тому, что в ретроспективной группе из 128 пациентов, оперированных с 2018 по 2021 гг. у 113 (88,3%) в первую неделю после операции фиксировались эпизоды гипериммуносупрессии – показатели C_0 такролимуса превышали 15 нг/мл. Среди них 35/113 (31,0%) пациентов имели наибольшую C_0 такролимуса в пределах 15–20 нг/мл, 45/113 (39,8%) – в пределах 21–30 нг/мл и 33/113 (29,2%) имели концентрацию более 30 нг/мл. Наиболее распространенным осложнением повышения концентрации такролимуса стала острая нефротоксичность. Так, у пациентов с C_0 в пределах 15–20 нг/мл частота развития отсроченной функции почечного трансплантата составила 7/35 (20%), при значениях 21–30 нг/мл – 12/45 (26,9%) и при показателях C_0 более 30 нг/мл – 13/33 (41,7%) (таблица 16).

Таблица 16 - Взаимосвязь повышенной концентрации такролимуса с частотой развития отсроченной функции почечного трансплантата

Диапазон C_0 такролимуса	Доля пациентов с гипериммуносупрессией		Частота отсроченной функции	
	Абс.	%	Абс.	%
15-20 нг/мл	35/113	31,0	7/35	20
21-30 нг/мл	45/113	39,8	12/45	26,7
более 30 нг/мл	33/113	29,2	13/33	39,4

Выявив взаимосвязь повышения концентрации такролимуса и риска развития отсроченной функции почечного трансплантата, мы пришли к выводу о необходимости модификации иммуносупрессивной терапии и разработки персонализированного протокола назначения такролимуса пролонгированного действия.

Первой задачей в разработке персонализированного протокола стало определение действительно необходимой дозы такролимуса на кг веса у реципиентов почечного трансплантата. Для выполнения данной задачи на первом этапе мы рассчитали дозы, которые пациенты получали через 3 недели после операции, на кг веса каждого пациента. В расчет оптимальной дозы были включены пациенты, получавшие трехкомпонентную схему иммуносупрессивной терапии (такролимус пролонгированного действия + препараты микофеноловой кислоты + метилпреднизолон) при условии достижения ими стабильно необходимой для соответствующего срока послеоперационного периода концентрации. Таким образом, из 140 реципиентов группы I были отобраны 114 больных, среди которых у 28/114 (24,6%) расчетная доза составила менее 0,1 мг/кг, у 67/114 (58,8%) – в диапазоне 0,1-0,19 мг/кг, и лишь 19/114 (16,7%) нуждались в дозе 0,2 мг/кг и более.

Второй задачей при разработке персонализированного протокола назначения такролимуса пролонгированного действия стало определение

факторов, достоверно влияющих на действительно необходимую дозу препарата. Для решения данной задачи вторым этапом мы оценили значимость влияния на необходимую дозу такролимуса ряда количественных и качественных характеристик реципиента: объема резидуального диуреза, пола, возраста, веса, индекса массы тела, наличия трансплантации почки в анамнезе, этиологии хронической болезни почек, произведения и суммы возраста и веса реципиента. Результаты анализа представлены в таблице 17.

Таблица 17 - Влияние различных показателей на необходимую дозу такролимуса пролонгированного действия

Показатель	p - value	Коэффициент корреляции ρ Спирмена (для количественных показателей)	Теснота связи по шкале Чеддока
Резидуальный диурез реципиента	0,73	-	-
Пол реципиента	0,321	-	-
Возраст реципиента	0,012	-0,352	Средняя
Этиология хронической болезни почек	0,41	-	-
Повторная трансплантация почки	0,512	-	-
Вес реципиента	0,009	-0,413	Средняя
Индекс массы тела реципиента	0,021	-0,248	Слабая
Произведение возраста и веса реципиента	0,005	-0,678	Средняя
Сумма возраста и веса реципиента	0,0023	-0,706	Высокая

На основании выявленных статистически значимых и наиболее тесных обратных корреляционных связей необходимой дозы такролимуса на кг веса и суммы возраста и веса реципиента была построена прогностическая модель линейной регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$Y_{\text{доза}} = 0,285 - 0,001 * X_{\text{возраст} + \text{вес}} \quad (2),$$

где $Y_{\text{доза}}$ - доза такролимуса пролонгированного действия, $X_{\text{возраст} + \text{вес}}$ - сумма возраста и веса реципиента. Графическое представление линейной регрессионной модели продемонстрировано на рисунке 39.

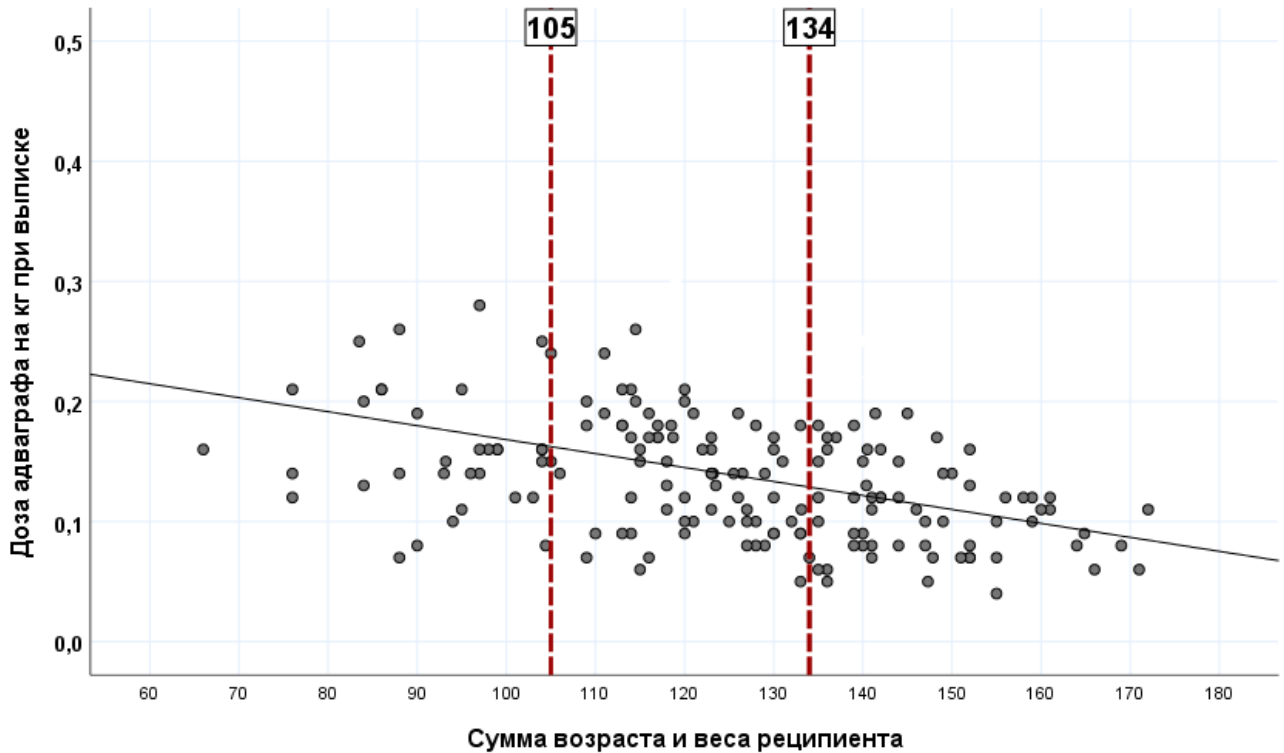


Рисунок 39 - Зависимость дозы такролимуса пролонгированного действия от суммы возраста и веса реципиента (линейная регрессия)

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $\rho = 0,706$, что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Уровень значимости составил $p < 0,001$. Исходя из значения коэффициента детерминации (R^2), факторы, включенные в модель, определили 31,5% дисперсии.

Для распределения пациентов на группы в зависимости от назначаемой дозы такролимуса пролонгированного действия были определены точки отсечения по сумме возраста и веса реципиента методом совокупного анализа значений медиан, квартилей (25% и 75%), наиболее чувствительных и специфичных точек cut-off в результате выполнения ROC-анализа, а также применимости в клинической практике.

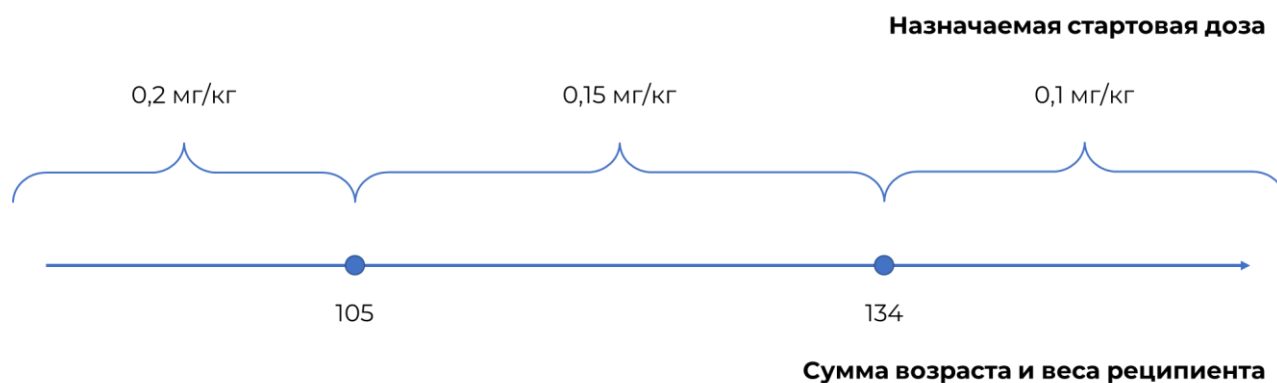


Рисунок 40 - Персонализированный протокол назначения такролимуса пролонгированного действия по сумме возраста и веса реципиента.

Таким образом, пациентам с суммой возраста и веса менее 105 пролонгированная форма такролимуса назначается в дозе 0,2 мг/кг, при сумме от 105 до 134 – 0,15 мг/кг и при сумме более 134 – 0,1 мг/кг веса реципиента. Персонализированный протокол назначения пролонгированного такролимуса представлен на рисунке 40.

6.2 Сравнительный анализ результатов применения стандартного и разработанного персонализированного протоколов назначения пролонгированной формы такролимуса у пациентов после трансплантации почки

В основу исследования включен анализ результатов лечения 183 реципиентов почечного трансплантата (группа IV), оперированных в ГКБ им. С.П. Боткина в 2018-2022 годах. В качестве контроля была использована ретроспективная подгруппа IV.I, в которую вошли 128 пациентов с назначением стандартного протокола иммуносупрессивной терапии (2018-2020) гг. Подгруппу IV.II составили 55 пациентов (2020-2022), в послеоперационном лечении которых использовался персонализированный протокол назначения такролимуса пролонгированного действия. На этапе отбора пациентов в группы сравнения критериями исключения стали:

1. Первичное нефункционирование трансплантата
2. Трансплантатэктомия в первую неделю после трансплантации почки
3. Смерть реципиента в первую неделю после трансплантации почки
4. Использование машинной оксигенированной холодной перфузии в ходе консервации почечного трансплантата
5. Использования специального устройства для снижения влияния вторичной тепловой ишемии в ходе операции
6. Назначение непрерывной внутривенной инфузии раствора алпростадила в послеоперационном периоде

Для оценки безопасности и эффективности персонализированного протокола назначения такролимуса пролонгированного действия были проанализированы следующие показатели: частота развития гипериммуносупрессии (C_0 такролимуса более 15 нг/мл), частота развития острого отторжения в первую неделю после операции и частота развития отсроченной функции почечного трансплантата.

Частота развития гипериммуносупрессии в ретроспективной подгруппе IV.I составила 88,3% пациентов (113/128), что было в 2,86 раз выше, чем в подгруппе IV.II, где данный показатель составил 30,9% (17/55). Различия были статистически значимыми ($p < 0,001$) и между признаками отмечена относительно сильная связь ($V = 0,58$). Использование персонализированного протокола назначения такролимуса уменьшало шансы развития гипериммуносупрессии в 0,059 раза по сравнению с контрольной подгруппой (95% ДИ: 0,027-0,13). Риск развития гипериммуносупрессии при использовании персонализированного протокола назначения такролимуса составил 32,3% от риска развития гипериммуносупрессии при использовании стандартного иммуносупрессивного протокола, таким образом OR = 3,07 (95% ДИ: 1,99-4,74). Следует отметить, что ни в одном случае назначения персонализированного протокола назначения такролимуса, не были зафиксированы эпизоды гипоиммуносупрессии, и в обеих подгруппах ни у одного пациента не было развития острого отторжения в первую неделю после операции ($p = 1$).

Частота развития отсроченной функции почечного трансплантата в ретроспективной подгруппе IV.I составила 28,9% (37/128), в то время как в подгруппе IV.II она развилась у 8 из 55 пациентов (17,8%). Различия были статистически значимыми ($p = 0,039$) и между признаками отмечена слабая связь ($V=0,153$). Использование персонализированного протокола назначения такролимуса уменьшало шансы развития ОФПТ в 0,42 раза по сравнению с контрольной подгруппой (95% ДИ: 0,18-0,97). Риск развития ОФПТ при использовании персонализированного протокола назначения такролимуса составил 80,2% от риска развития ОФПТ при использовании стандартного протокола иммуносупрессивного протокола, таким образом OR = 1,25 (95% ДИ: 1,04-1,49).

Результаты исследования эффективности и безопасности применения разработанного персонализированного протокола в сравнении со стандартным протоколом назначения такролимуса пролонгированного действия представлены в таблице 18.

Таблица 18 - Сравнительный анализ результатов применения стандартного и персонализированного протоколов назначения пролонгированной формы такролимуса после трансплантации почки

Показатель	Подгруппа IV.I (2018-2021)		Подгруппа IV.II (2020-2022)		p-value	ОШ; 95% ДИ
	n	%	n	%		
Гипериммуносупрессия (C_0 такролимуса >15 нг/мл)	113/128	88,3%	17/55	30,9%	<0,01	0,059; 0,027-0,13
Острое отторжение трансплантата в первую неделю после трансплантации почки	0/128	0	0/55	0	1	-
Отсроченная функция почечного трансплантата	37/128	25,4	8/55	17,8	0,039	0,42; 0,18-0,97

Таким образом, разработанный персонализированный протокол назначения пролонгированной формы такролимуса пациентам после трансплантации позволяет достичь рекомендованных для раннего послеоперационного периода целевых концентраций препарата с низким риском развития гипоиммуносупрессии и ассоциированного с ним острого отторжения трансплантата при достоверно меньшей частоте развития гипериммуносупрессии ($p < 0,001$).

Внедрение персонализированного протокола в клиническую практику трансплантации почки позволило достоверно снизить частоту развития отсроченной функции почечного трансплантата с 28,9% до 17,8% ($p = 0,039$) в сравнимых по основным факторам риска данного осложнения группах.

6.3 Обоснование необходимости назначения непрерывной внутривенной инфузии раствора алпростадила реципиентам почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде

По результатам анализа значимости потенциальных факторов риска отсроченной функции почечного трансплантата, подробно представленным в главе III, одним из достоверных предикторов развития данного осложнения явился повышенный индекс периферического сосудистого сопротивления кровотока (индекс резистентности - ИР) в сегментарных артериях трансплантата, определяемый посредством интраоперационной УЗ-доплерографии на этапе ушивания раны ($p = 0,005$). Из 128 пациентов группы I, отобранных для анализа частоты и факторов риска ОФПТ, повышенный ИР (более 0,8) был зафиксирован у 21 больного (16,4%). Эти пациенты имели в 3,43 раза более высокие шансы развития отсроченной функции почечного трансплантата (95% ДИ: 1,30-8,98), что было статистически значимо ($p = 0,016$).

Согласно непосредственным и отдаленным результатам лечения пациентов ретроспективной группы I, представленным в главе 3.2, развитие отсроченной функции было достоверно ассоциировано с повышением частоты послеоперационных осложнений и снижением отдаленной выживаемости трансплантатов. Это, безусловно, диктует необходимость воздействия на все потенциально модифицируемые факторы риска данного осложнения. Для улучшения внутриорганной микроциркуляции и, соответственно, снижения крайне высоких показателей индекса резистентности, наиболее перспективным препаратом является алпростадил. Данный препарат активно используется в трансплантации печени и сосудистой хирургии, однако ни одного крупного исследования о его применении у реципиентов почечного трансплантата в ходе поиска литературы нами найдено не было. Вероятно, это связано с преимущественно почечным путем метаболизма данного препарата, что объясняет настороженность клиницистов к его назначению у пациентов с терминальной стадией поражения почек. В то же время есть основания полагать, что использование алпростадила будет эффективным в снижении индекса резистентности, а при тщательном клиническом и лабораторном мониторинге в условиях стационара – безопасным для реципиентов почечного трансплантата. В связи с этим нами было инициировано проспективное рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности назначения непрерывной внутривенной инфузии алпростадила у пациентов с высоким индексом резистентности в раннем посттрансплантационном периоде, результаты которого описаны далее, в главе 7.2.

6.4 Определение безопасности и эффективности назначения алпростадилла после трансплантации почки в рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании

В основу исследования был включен проспективный анализ результатов лечения больных группы V, оперированных в 2021-2022 годах. Основным критерием включения стало наличие повышенного индекса резистентности (более 0,8) кровотока в сегментарных артериях почечного трансплантата, определенного с помощью интраоперационной УЗ-доплерографии на этапе ушивания апоневроза. Критериями исключения являлись:

- Использование машинной гипотермической оксигенированной перфузии в ходе консервации почечного трансплантата
- Использование устройства для снижения влияния вторичной тепловой ишемии на этапе имплантации
- Развитие первичного нефункционирования трансплантата
- Трансплантатэктомия в первую неделю после ТП
- Смерть реципиента в первую неделю после ТП

Таким образом, подгруппу V.II составили 29 пациентов, кому в первые трое суток раннего послеоперационного периода назначался алпростадилл в суточной дозе 120 мкг, а подгруппу V.I – 28 больных, кому выполнялось внутривенное введение физиологического раствора (0,9% NaCl) в качестве плацебо. Введение алпростадилла осуществлялось посредством непрерывной внутривенной инфузии с помощью инфузомата: суточная доза препарата разводилась физиологическим раствором до 50 мл и вводилась со скоростью 5 мкг/ч (2 мл раствора алпростадилла в час).

Во время проведения сеансов гемодиализа инфузия раствора алпростадилла не производилась. Введение физиологического раствора осуществлялось также с помощью инфузомата, аналогично введению алпростадилла. Выбор препарата для введения каждому конкретному пациенту осуществлялся дежурной медицинской сестрой с рандомизацией методом конвертов. Данные вносились в единый регистр и в последствие были сопоставлены с результатами лечения пациентов обеих

подгрупп. Для оценки эффективности была проанализирована динамика изменения индекса резистентности кровотока в сегментарных артериях почечного трансплантата от момента интраоперационного измерения до 3 суток послеоперационного периода. Также, в обеих группах была оценена частота развития отсроченной функции почечного трансплантата и выполнен сравнительный анализ длительности нормализации его функции (отсутствия показаний к гемодиализу, нормализации креатинина в плазме крови). Исследуемые подгруппы были сравнимы по основным характеристикам реципиентов, доноров, а также ряду периоперационных параметров ($p > 0,05$). Подробная сравнительная характеристика представлена в главе II.

По результатам исследования ни в одном случае применения алпростадил его использование не привело к развитию нежелательных явлений и побочных эффектов. Медианы ИР в течение 3 суток имели тенденцию к снижению в обеих группах исследования, однако более интенсивное снижение данного показателя было отмечено для подгруппы использования алпростадил. Медианы значений определенных на 3-е послеоперационные сутки индексов резистентности (ИР₃) в контрольной подгруппе составили 0,81 (IQR: 0,78-0,83), в подгруппе применения алпростадил – 0,72 (IQR: 0,69-0,74). Различия были статистически значимыми ($p=0,001$). Подробное сравнение показателей ИР в раннем послеоперационном периоде между группами представлено в таблице 19.

Таблица 19 - Динамика изменения индекса резистентности артериального кровотока почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде

Индекс резистентности в раннем послеоперационном периоде	Подгруппа V.II (алпростадил) n=29		Подгруппа V.I (контроль плацебо) n=28		p-value
	Me	IQR	Me	IQR	
ИР ₀	0,91	0,87-0,93	0,94	0,88-0,93	0,537
ИР ₁	0,88	0,85-0,91	0,90	0,87-0,92	0,488
ИР ₂	0,80	0,79-0,84	0,84	0,83-0,88	0,09
ИР ₃	0,72	0,69-0,74	0,81	0,78-0,83	*0,001

Частота отсроченной функции почечного трансплантата в контрольной подгруппе составила 15/28 (53,6%), что было в 1,73 раза выше, чем в подгруппе назначения алпростадила – 9/29 (31,0%), однако без достижения уровня статистической значимости ($p = 0,085$). В то же время медиана времени до нормализации функции трансплантата в подгруппе V.I составила 9 (IQR: 6-12) койко-дней, в подгруппе V.II – 4 (IQR: 3-6) койко-дня. Различия по данному показателю были статистически значимыми ($p = 0,03$). Аналогично и медиана длительности госпитализации была достоверно ниже в подгруппе применения алпростадила: 12 (IQR:8-16) против 19 (IQR:14-22) койко-дней ($p = 0,026$). Сравнительный анализ результатов лечения реципиентов почечного трансплантата исследуемых подгрупп представлен в таблице 20.

Таблица 20 - Сравнительный анализ результатов лечения реципиентов почечного трансплантата с высоким индексом резистентности в зависимости от применения алпростадила

Показатель	Подгруппа V.II (алпростадил) n=29	Подгруппа V.I (контроль плацебо) n=28	p-value
Время до нормализации функции почечного трансплантата (сут)	4 (IQR: 3-6)	9 (IQR: 6-12)	0,03
Длительность госпитализации (к/д)	12 (IQR:8-16)	19 (IQR:14-22)	0,026
Частота отсроченной функции почечного трансплантата	9/29 (31,0%)	15/28 (53,6%)	0,085
Госпитальная летальность	0	0	1
Осложнения (Clavien-Dindo > II)	0	0	1

В подгруппе V.П из 9 пациентов с диагностированной ОФПТ в послеоперационном периоде троим было выполнено 3 сеанса гемодиализа, четверым – 2 и двоим – 1 процедура гемодиализа, в то время как в подгруппе V.П из 15 пациентов с ОФПТ двум было выполнено 5 сеансов гемодиализа, пятерым – 4, семерым – 3 и одному пациенту – 1 процедура гемодиализа.

Таким образом, применение алпростадилла по описанной методике безопасно для пациентов после трансплантации почки с высокими значениями интраоперационного индекса резистентности и, соответственно, повышенным риском развития отсроченной функции почечного трансплантата при условии проведения регулярного клинического и лабораторного мониторинга в условиях стационара.

Использование непрерывной внутривенной инфузии алпростадилла у реципиентов с крайне высокими значениями определенного интраоперационно индекса резистентности артериального кровотока (более 0,8) ассоциировано с достоверным снижением времени до нормализации функции трансплантата и потребности в гемодиализе ($p=0,003$), а также длительности госпитализации ($p=0,026$), что было доказано нами в рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании.

ГЛАВА 7. КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ ОТСРОЧЕННОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

7.1 Обоснование необходимости применения комплексного подхода к профилактике отсроченной функции почечного трансплантата

Отсроченная функция почечного трансплантата – распространенное явление у пациентов после пересадки почки. Согласно представленным данным о результатах лечения первых 140 пациентов, оперированных в ГКБ им. С.П. Боткина, ОФПТ развилась 37 из 128 пациентов с функционирующим трансплантатом (28,9%). Реципиенты с отсроченной функцией трансплантата имеют достоверно больший риск как развития ранних послеоперационных осложнений, так и потери трансплантата в отдаленном периоде. Необходимость гемодиализа в раннем послеоперационном периоде статистически значимо увеличивает длительность госпитализации и, соответственно, затраты на их лечение, что было доказано нами в ходе ретроспективного анализа (глава III).

Несомненно, повышение распространенности данного осложнения является неизбежным следствием расширения критериев к посмертному донорству органов. В то же время, как по данным мировой литературы, так и по нашим данным, развитие отсроченной функции почечного трансплантата имеет множество факторов риска и, к счастью, некоторые из них являются потенциально модифицируемыми.

Внедрение в клиническую практику технологии машинной оксигенированной холодной перфузии позволило существенно снизить распространенность ОФПТ до 19% при трансплантации почки от доноров с расширенными критериями (глава IV). Разработка и применение специального устройства для снижения влияния вторичной тепловой ишемии позволило сохранять оптимально низкую температуру графта даже при пролонгированных сроках имплантации и, в связи с чем уменьшить тяжесть его ишемического повреждения (глава V). Переход на разработанный персонализированный протокол назначения пролонгированного такролимуса позволил значимо снизить иммуносупрессивную нагрузку на реципиентов в раннем

послеоперационном периоде и достоверно уменьшить риск его острого нефротоксического действия, снизив потребность в гемодиализе в 1,4 раза в сравнимых по факторам риска ОФПТ группах (глава VI). И, наконец, в рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании, нами было доказано, что непрерывная внутривенная инфузия алпростатида способствует улучшению микроциркуляции в трансплантате и достоверно снижает длительность его отсроченной функции (глава VI).

Каждый из вышеописанных методов доказал свою эффективность в профилактике развития отсроченной функции почечного трансплантата, однако подавляющее большинство больных, зачастую, имеют сразу несколько модифицируемых факторов риска данного осложнения. В связи с этим, на завершающем этапе настоящего исследования мы проанализировали результаты лечения пациентов после трансплантации почки с применением комплексного подхода к профилактике ОФПТ, который включил использование каждого из описанных методов при наличии показаний (глава 7.2), и сравнили с результатами лечения ретроспективной группы I (глава 7.3).

7.2 Результаты трансплантации почки с применением комплексного подхода к профилактике отсроченной функции почечного трансплантата

Эффективность применения комплексного подхода к профилактике развития отсроченной функции почечного трансплантата была оценена нами в ходе проспективного анализа результатов лечения 67 реципиентов почечного трансплантата, составивших VI группу наблюдения. В эту группу вошли все пациенты, оперированные в ГКБ им. С.П. Боткина в 2022 году, за исключением наблюдений с развитием первичного нефункционирования трансплантата и осложнений, потребовавших неотложной трансплантатэктомии в первую неделю после трансплантации, а также в случае смерти реципиента в первые 7 суток.

Во всех случаях в основе поддерживающей схемы иммуносупрессивной терапии применялся такролимус в пролонгированной форме, и его назначение определялось исходя из суммы возраста и веса реципиента, согласно разработанному персонализированному протоколу. Так же во всех наблюдениях в ходе операции использовалось разработанное устройство для снижения влияния вторичной тепловой ишемии. При получении трансплантата от доноров с расширенными критериями (в том числе асистолических) и/или необходимости длительного ожидания подачи пациента в операционную выполнялась машинная гипотермическая оксигенированная перфузия трансплантата, а при интраоперационных показателях индекса резистентности артериального кровотока в трансплантате выше 0,8 назначалась непрерывная внутривенная инфузия алпростадилла в течение 3-4 суток послеоперационного периода. Так, из 67 наблюдений оксигенированная холодовая перфузия трансплантата была выполнена в 39 случаях (58,2%), назначение алпростадилла – у 13 пациентов (19,4%). При этом в 8 наблюдениях (11,9%) использовались оба указанных метода профилактики развития ОФПТ.

Отсроченная функция почечного трансплантата развилась у 15 из 67 пациентов (22,4%). Средняя длительность госпитализации в данной группе составила $15,37 \pm 4,2$ (95% ДИ: 11,01-16,78) койко-дней. При развитии ОФПТ она в среднем была выше: $16,94 \pm 7,1$ (95% ДИ: 12,52-23,64) койко-дней против $13,84 \pm 3,9$ (95% ДИ: 10,24-18,64) койко-дней, однако лишь с тенденцией к статистической значимости ($p = 0,057$). Из 67 пациентов у 6 (8,9%) развились послеоперационные осложнения, при этом развитие ОФПТ никак не влияло на повышение их частоты ($p = 0,609$). У 3 больных была диагностирована послеоперационная гематома, в двух случаях потребовавшая экстренной ревизии, у 2 – мочевиная инфекция и пиелонефрит трансплантата, пролеченные консервативно, и у одного пациента – острое гуморальное отторжение, успешно купированное сеансами плазмафереза и назначением ритуксимаба. Ни в одном случае развития послеоперационных осложнений в раннем послеоперационном периоде, они не стали причиной потери трансплантата. Госпитальной летальности в группе VI также зафиксировано не было.

7.3 Сравнительный анализ результатов лечения пациентов с применением комплексного подхода к профилактике развития отсроченной функции почечного трансплантата и ретроспективной группы

В основу исследования включен сравнительный анализ результатов лечения реципиентов почечного трансплантата проспективной группы VI и ретроспективной контрольной группы I. Критериями исключения были развитие первичного нефункционирования трансплантата и осложнений, потребовавших неотложной трансплантатэктомии в первую неделю после трансплантации, а также смерть реципиента в первые 7 суток. Группы были сравнимы по основным характеристикам реципиента, периоперационным показателям и ряду характеристик донора, за исключением возраста ($p = 0,042$) и доли асистолических доноров ($p = 0,007$). Подробная сравнительная характеристика представлена в таблице 21.

Таблица 21 - Сравнительная характеристика группы VI применения комплексного подхода к профилактике ОФПТ и ретроспективной группы I

Показатель	Группа I (n = 128)	Группа VI (n = 67)	P
Пол:			
<i>мужской</i>	80	44	0,871
<i>женский</i>	48	22	
Средний возраст (лет)	44,34 ± 13,47	45,53 ± 10,7	0,981
Диагноз:			0,645
<i>хронический гломерулонефрит</i>	75	35	
<i>поликистоз</i>	12	8	
<i>диабетическая нефропатия</i>	11	8	
<i>хронический пиелонефрит</i>	8	6	
<i>ХТИН</i>	7	6	
<i>мочекаменная болезнь</i>	3	0	
<i>аномалия развития</i>	7	4	
<i>геморрагический васкулит</i>	2	0	
<i>гипертонический нефроангиосклероз</i>	1	0	
Диурез:			0,798
<i>сохранный</i>	83	52	
<i>олигоанурия</i>	45	15	
Диализ:			0,674
<i>гемодиализ</i>	98	59	
<i>перитонеальный диализ</i>	22	8	
<i>додиализный больной</i>	8	2	

Продолжение таблицы 21 - Сравнительная характеристика группы VI применения комплексного подхода к профилактике ОФПТ и ретроспективной группы I

Показатель	Группа I (n = 128)	Группа VI (n = 67)	p
Трансплантация в анамнезе: <i>I трансплантация</i> <i>II трансплантация</i> <i>III трансплантация</i>	109 19 0	64 3 0	0,791
Повышение предсуществующих антител: <i>I класса</i> <i>II класса</i>	8 9	4 7	0,77
Медиана индекса массы тела реципиентов (кг/м ²)	24,26	25,66	0,453
Тип донора: <i>DBD стандартный</i> <i>DBD с расширенными критериями</i> <i>DCD</i>	83 44 1	35 26 6	0,56 *0,007
Медиана возраста доноров, лет	42,3	49,6	*0,042
Медиана индекса массы тела доноров (кг/м ²)	24,7	26,9	0,85
Медиана уровня креатинина доноров (мкмоль/л)	88,2	89,9	0,873
Медиана времени нахождения донора в стационаре (часов)	47	45	0,76
Вазопрессорная поддержка доноров: <i>отсутствовала</i> <i>присутствовала</i>	19 109	11 56	0,59
Среднее общее время холодной консервации (статическая + оксигенированная перфузия) (минут)	661,45 ± 159,4	649 ± 123,8	0,341
Среднее время машинной холодной гипотермической перфузии (минут)	0	214,7 ± 49,1	*<0,001
Медиана времени вторичной тепловой ишемии (минут)	43	40	0,74
Среднее время операции (минут)	239,2 ± 51,4	219,3±45,3	0,125
Средний объем кровопотери (мл)	134,3 ± 82,9	117,9±74,1	0,229
Медиана интраоперационного индекса резистентности ₀	0,72	0,73	0,94

По результатам сравнительного исследования, в 39 наблюдениях из группы VI выполнение машинной холодной оксигенированной перфузии позволило достоверно снизить среднее время статической холодной консервации: 278,35 ±

94,26 (95% ДИ: 224,3-345,1) против $629,33 \pm 152,1$ (95% ДИ: 541,2-724,7) в ретроспективной группе ($p < 0,001$). Из 67 пациентов группы VI нулевая концентрация такролимуса выше 15 нг/мл в первую неделю после операции была у 22 пациентов (32,8%), что было статистически значимо ниже, чем в первой группе – 113/128 (88,3%) ($p < 0,001$). В группе VI было зафиксировано одно острое гуморальное отторжение спустя 3 недели после операции, не ставшее причиной потери трансплантата, в свою очередь в группе I острых отторжений не было.

Частота развития отсроченной функции почечного трансплантата в группе комплексного подхода к ее профилактике составила 22,4%, что было ниже, чем в контрольной группе (28,9%), но без достижения уровня статистической значимости ($p = 0,609$). Однако медиана времени до нормализации функции трансплантата была достоверно выше в группе V: 6 (IQR: 4-14) против 13 (IQR: 10-22) послеоперационных суток ($p = 0,029$). Медианы длительности госпитализации, в свою очередь, статистически значимо не различались между группами ($p = 0,312$), как и частота всех послеоперационных осложнений ($p = 0,134$).

Тем не менее, как уже было описано, группы имели достоверные отличия по двум весомым факторам риска развития отсроченной функции почечного трансплантата: возрасту донора и частоте использования доноров с необратимой остановкой эффективного кровообращения ($p = 0,047$ и $p < 0,001$, соответственно). В связи с этим, на этапе интерпретации результатов мы выполнили псевдорандомизацию сравниваемых групп методом PSM (допуск соответствия 0,1). Полученные в результате псевдорандомизации группы имели по 44 пациента в каждой и были сравнимы по возрасту донора ($p = 0,732$) и доле асистолических доноров ($p = 0,612$).

Отсроченная функция почечного трансплантата при использовании комплексного подхода к ее профилактике развилась в 5 из 44 наблюдений (11,4%), в контрольной группе – у 13 из 44 пациентов (29,5%). Различия были статистически значимыми ($p = 0,034$) и между признаками была отмечена связь средней силы ($V = 0,225$). Использование комплексного профилактического подхода уменьшало шансы развития ОФПТ в 0,3 раза (95% ДИ: 0,1-0,95). Риск ОФПТ при использовании

комплексного подхода составил 61,3% от риска развития отсроченной функции при отсутствии ее профилактики, таким образом, OR = 1,63 (95% ДИ: 1,1-2,4). Медиана длительности нормализации функции трансплантата была статистически значимо ниже в группе V: 5 (IQR: 3-9) против 15 (IQR: 7-19) суток ($p = 0,012$). Средняя длительность госпитализации в группе I составила $19,1 \pm 4,2$ (95% ДИ: 14,5–26,1) койко-дней, в группе V – $13,9 \pm 3,4$ (95% ДИ: 9,3-17,2) койко-дней. Различия по данному показателю были также статистически значимыми ($p = 0,043$).

Клинические результаты лечения реципиентов почечного трансплантата, составивших группы I и VI, до и после псевдорандомизации представлены в таблице 22.

Таблица 22 - Сравнительный анализ результатов лечения пациентов групп I и VI до и после псевдорандомизации

Показатель	До псевдорандомизации			После псевдорандомизации		
	Группа I (n = 128)	Группа VI (n = 67)	p	Группа I (n = 44)	Группа VI (n = 44)	p
Медиана возраста доноров, лет	42,3	49,6	*0,042	46,7	47,1	0,732
Доля асистолических доноров	1/128 (0,8%)	6/67 (9%)	*<0,001	1/44 (2%)	3/44 (7%)	0,612
Частота отсроченной функции	37/128 (28,9%)	15/67 (22,4%)	0,609	13/44 (29,5%)	5/44 (11,4%)	*0,034
Медиана длительности отсроченной функции, сут	13	6	*0,029	15	5	*0,012
Средняя длительность госпитализации, к/д	$16,21 \pm 8,4$	$15,37 \pm 4,2$	0,312	$19,1 \pm 4,2$	$13,9 \pm 3,4$	*0,043
Частота развития всех осложнений	22/128 (22%)	6/67 (8,9%)	0,134	12/44 (27,3%)	3/44 (6,8%)	0,27
Частота развития острого отторжения трансплантата	0	1/67 (1,4%)	0,89	0	0	1
Госпитальная летальность	0	0	1	0	0	1

Таким образом, разработанный в Боткинской больнице и внедренный в клиническую практику комплекс профилактических мер отсроченной функции почечного трансплантата позволяет существенно снизить бремя модифицируемых факторов риска данного осложнения и, тем самым, значимо улучшить результаты лечения реципиентов почечного трансплантата.

Приведем клинический пример: Донор, 62 лет, с констатированной смертью головного мозга вследствие острого нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу. Рост донора 170 см, вес 98 кг, ИМТ – 33,9 кг/м². Время нахождения донора в стационаре – 74 часа, максимальная вазопрессорная поддержка норадреналином – 780 нг/кг/мин. Креатинин донора на момент поступления – 109 мкмоль/л, на момент констатации смерти мозга – 136 мкмоль/л, диурез за последние сутки – 2900 мл. Выполнен подбор пары донор-реципиент. Реципиент 59 лет, страдающий терминальной стадией хронической почечной недостаточности в исходе хронического гломерулонефрита, получающий заместительную почечную терапию методом гемодиализа на протяжении 5 лет. Олигурия – суточный диурез не более 500 мл, трансплантаций в анамнезе не было. Рост реципиента 178 см, вес 101 кг, ИМТ – 31,9, предсуществующих анти-HLA антител не выявлено. Совпадение по 4 антигенам (A, B, 2Dr). При поступлении в отделение трансплантации уровень калия 6,2 ммоль/л, принято решение выполнить укороченный сеанс гемодиализа (3 часа) перед операцией. Начальная доза продленной формы ингибитора кальциневрина составила 0,1 мг/кг – 10 мг и была выпита пациентом за 3,5 часа до начала операции.

Учитывая наличие донора с расширенными критериями и необходимость длительного ожидания подачи пациента в операционную, было принято решение о проведении машинной оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата. Время статической холодной консервации составило 209 минут. При ревизии левого почечного трансплантата выявлено что имеется две почечные артерии, отходящие от аорты на расстоянии 2,5 см, почечная вена

одна, мочеточник один. Выполнена раздельная канюляция почечных артерий (рисунок 41).



Рисунок 41 - Особенность артериальной анатомии почечного трансплантата, наличие нижнеполюсной артерии. Канюляция и перфузия двух артерий почечного трансплантата

Начата процедура перфузии со следующими параметрами: объемная скорость перфузата – 60 мл/мин, давление в почечной артерии – 40 мм.рт.ст., индекс сосудистого сопротивления – 0,66. Температура почечного трансплантата – 6,4 °С. Время машинной перфузии составило 245 минут. Средняя температура почечного графта в процессе перфузии составила 5,4 ± 1,5 (95% ДИ: 3,9 – 7,1) °С. Среднее парциальное давление кислорода в перфузате в процессе перфузии составило 543 ± 76,9 (95% ДИ: 496 – 572) мм рт.ст. Объемная скорость перфузата в конце перфузии составила 90 мл/мин, давление в почечной артерии – 39 мм рт.ст., индекс сосудистого сопротивления – 0,43.

После начала хирургического доступа у реципиента перфузия остановлена, выполнена предтрансплантационная подготовка почечного

трансплантата с реконструкцией артериального русла путем сшивания аортальных площадок почечных артерий между собой (рисунок 42). Общее время холодной консервации составило 8 часов 45 минут.

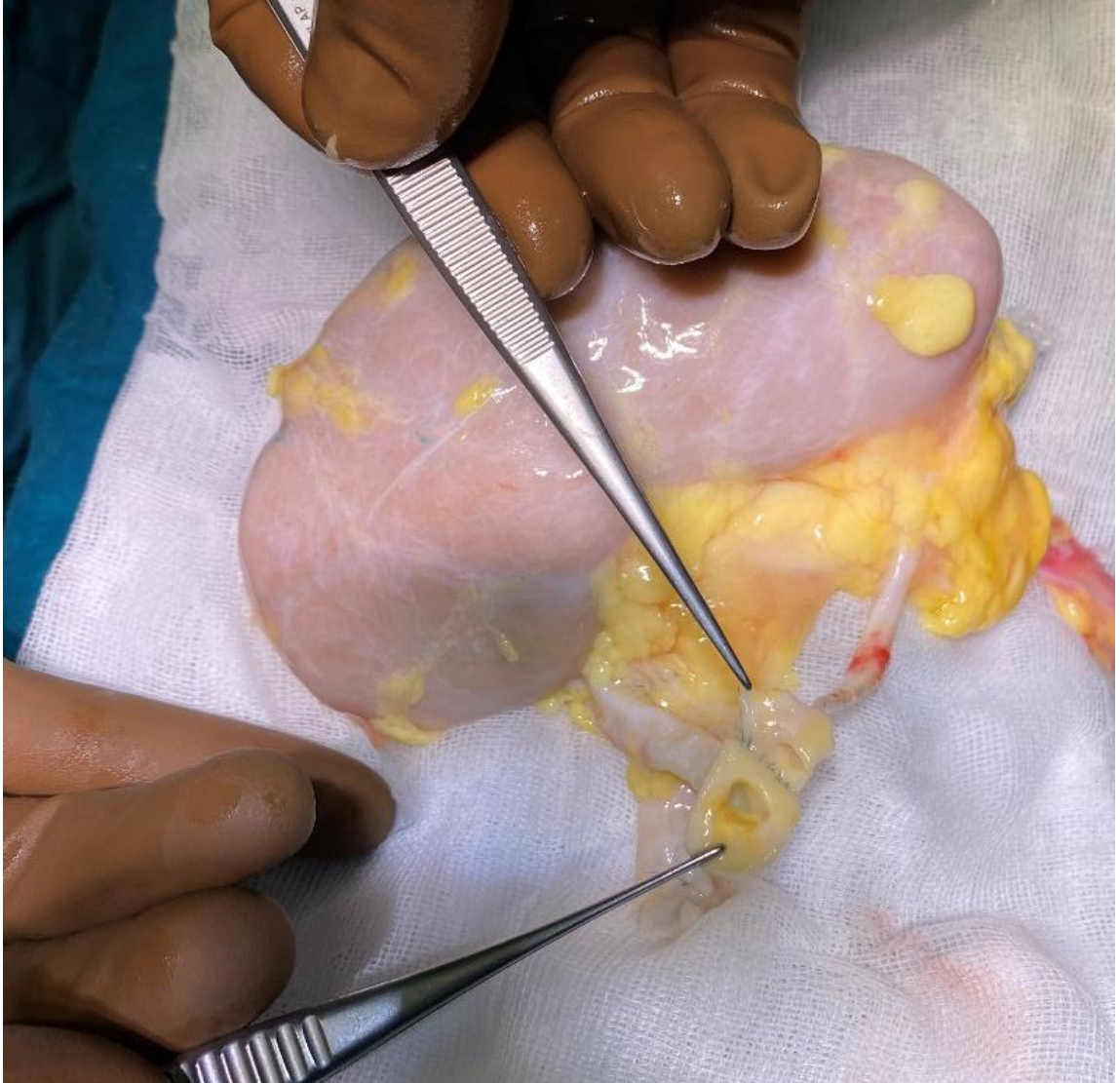


Рисунок 42 - Артериальная реконструкция почечного трансплантата

По завершению предтрансплантационной подготовки почечного графта и хирургического доступа у реципиента, почечный трансплантата помещен в устройство для снижения влияния вторичной тепловой ишемии, последнее заполнено ледяной крошкой.

Сформированы сосудистые анастомозы по стандартной методике, время формирования – 39 минут. Перед пуском кровотока температура графта составила 2,5 С. (рисунок 43).



Рисунок 43 - Измерение температуры почечного графта перед пуском кровотока

После пуска кровотока трансплантат равномерно окрасился в розовый цвет, имелось диффузное кровотечение из капсулы. Очагов реперфузии не зафиксировано (рисунок 44).

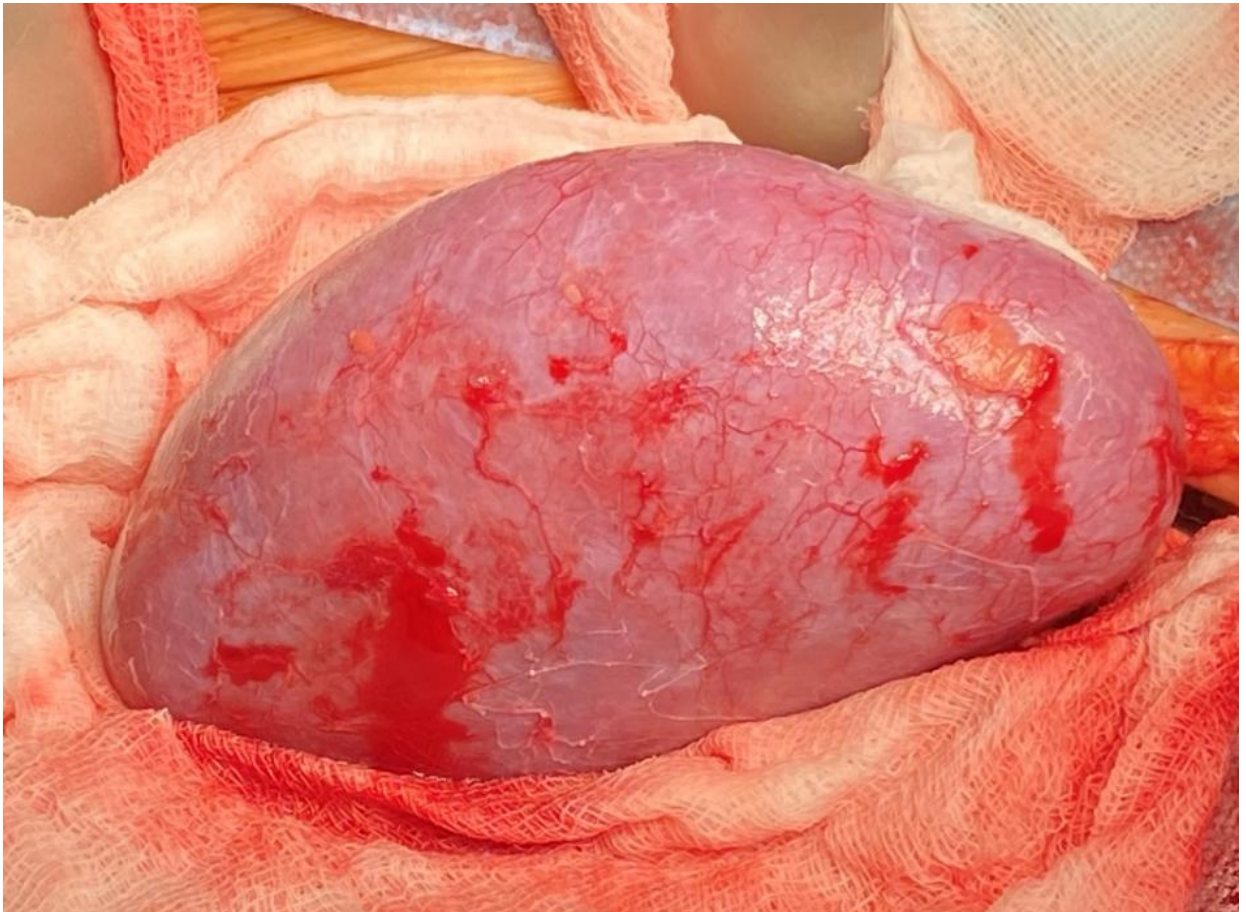


Рисунок 44 - Интраоперационное фото почечного трансплантата после пуска кровотока

Далее сформирован нецистоуретероанастомоз и выполнен заключительный гемостаз. После ушивания мышц передней брюшной стенки выполнено интраоперационное УЗИ, при котором выявлено, что кровоток по артериям и вена сохранен, однако ИР артериального кровотока по сегментарным артериям составляет 1 (рисунок 45).

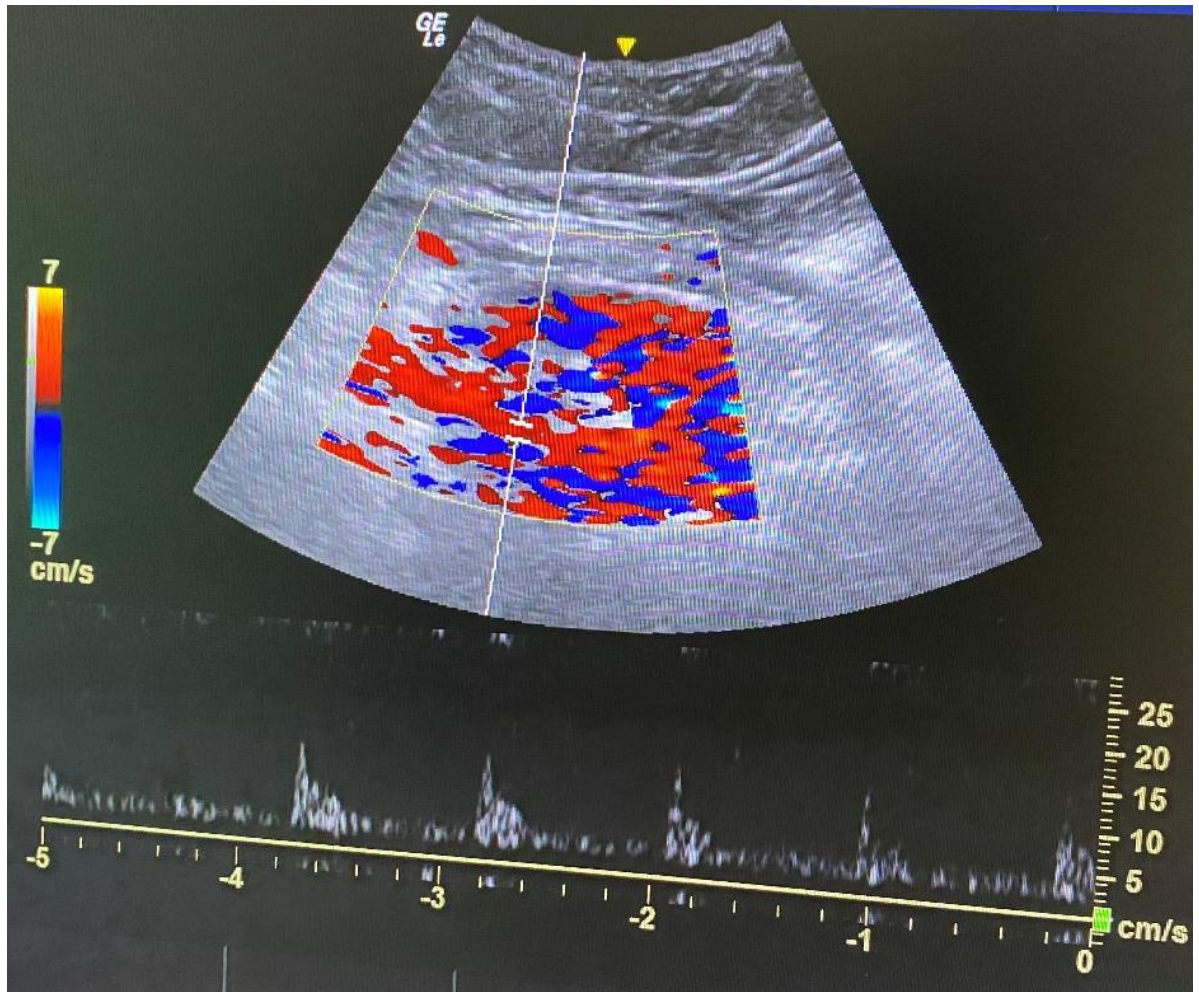


Рисунок 45 - Интраоперационное ультразвуковое исследование почечного трансплантата. Индекс резистентности – 1

В связи с высоким индексом резистентности начата постоянная инфузия алпростадилла в дозе 120 мкг/сутки.

В первые сутки зафиксирован рост креатинина реципиента с 420 мкмоль/л до 469 мкмоль/л, рост мочевины с 21,5 ммоль/л, К+ 5,1 ммоль/л. Суточный диурез – 600 мл. При контрольном УЗИ кровоток в почечном трансплантате сохранен, отграниченных жидкостных скоплений нет. ИР на почечных артериях – 0,83 (рисунок 46). Показаний для проведения гемодиализа нет.

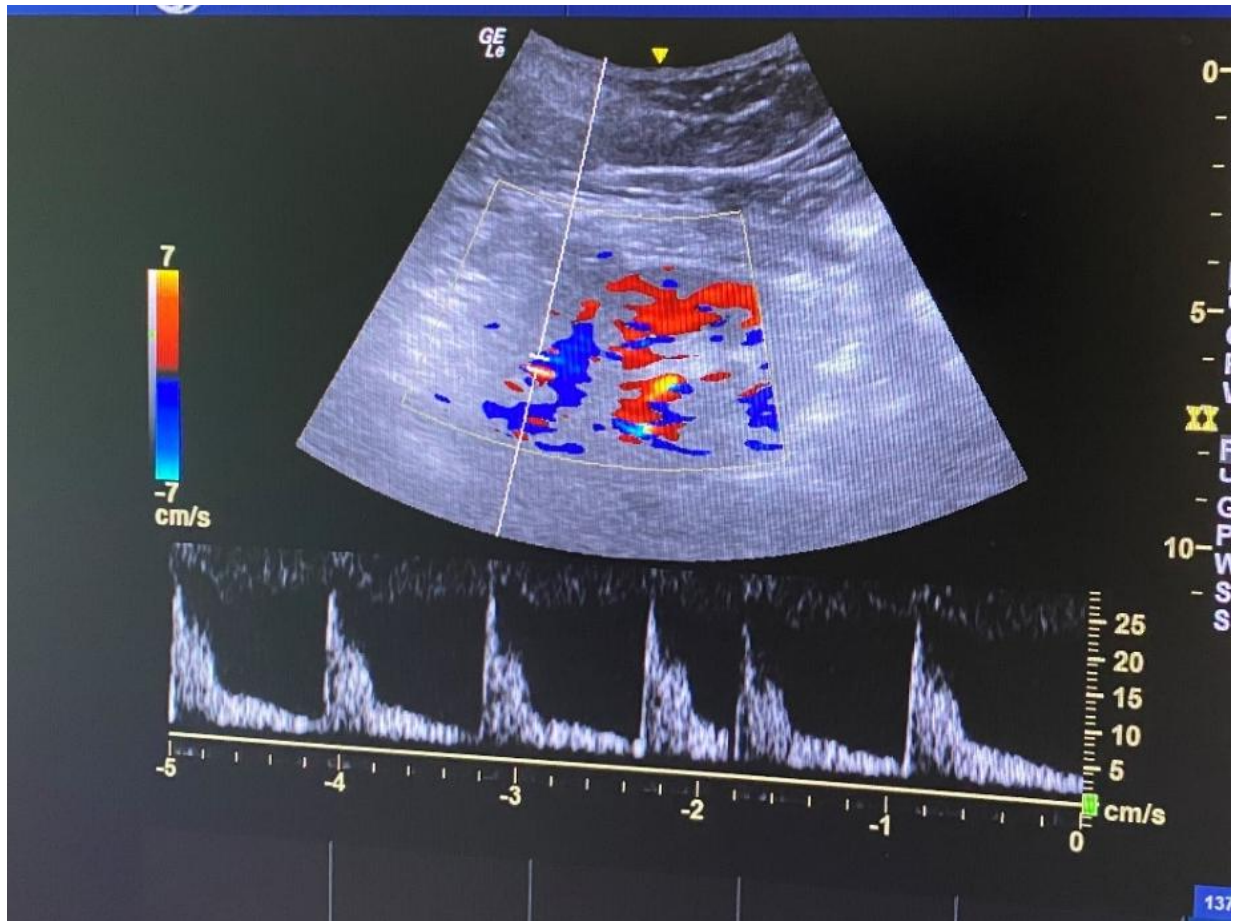


Рисунок 46 – Ультразвуковое исследование почечного трансплантата на 1-е послеоперационные сутки. Индекс резистентности – 0,83

На 2-е послеоперационные сутки при лабораторном мониторинге дальнейший рост креатинина не зафиксирован – 471 мкмоль/л, мочевины – 23,6 ммоль/л, K^+ 4,9 ммоль/л, суточный диурез 900 мл. При контрольном УЗИ – отрицательной динамики нет, ИР – 0,56 (рисунок 47). Показаний к диализу нет.

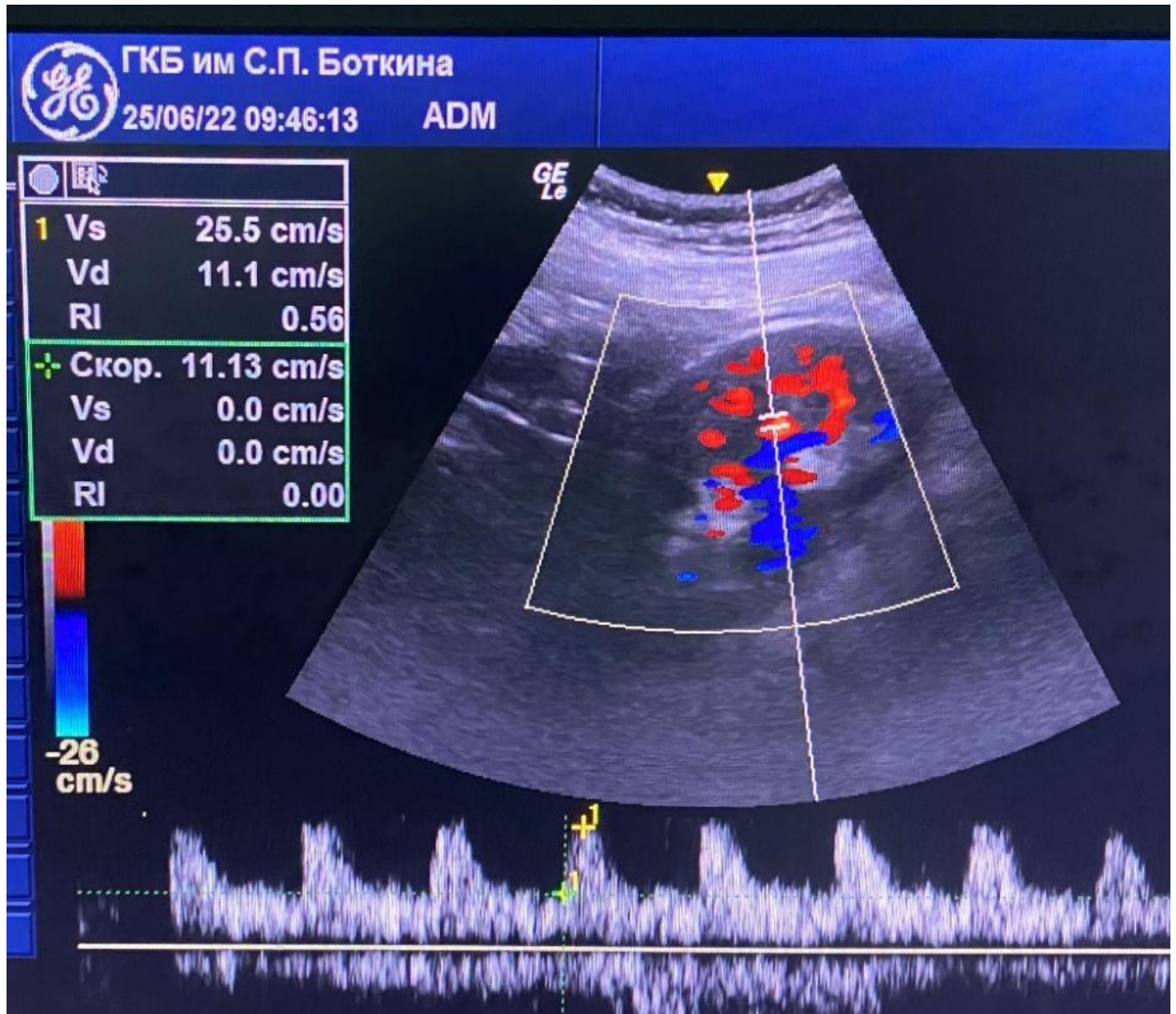


Рисунок 47 – Ультразвуковое исследование почечного трансплантата на 2-е послеоперационные сутки. Индекс резистентности – 0,56

С 3-х послеоперационных суток началось снижение уровня креатинина и мочевины. Суточный диурез зафиксировался на уровне 1700–2300 мл. Неосложненное течение послеоперационного периода. Подобрана доза продленной формы ингибитора кальциневрина. Максимальная концентрация в первые 7 суток составила 14,2 нг/мл. На 9-е послеоперационные сутки отпущен домой. Мочеточниковый стент удален на 14 сутки.

7.4 Сравнительный анализ результатов трансплантации почки от донора с необратимой остановкой кровообращения в зависимости от применения комплексного подхода к профилактике отсроченной функции

В период с 2019 по 2022 год в отделении трансплантации ГКБ им. С.П. Боткина было выполнено 11 трансплантаций почки от асистолического донора. Эти пациенты составили VII группу наблюдения. Из 11 доноров с необратимой остановкой эффективного кровообращения 8 (72,7%) относились к 4 категории по Маастрихтской классификации, и в 3 наблюдениях (27,3%) смерть донора наступила в следствие внезапной остановки сердечной деятельности в стационаре (5 категория). Медиана времени первичной тепловой ишемии трансплантата составила 53 (IQR: 40-67). В зависимости от использования комплексного подхода к профилактике отсроченной функции больные были разделена на две подгруппы. В подгруппу VII.I вошло 5 реципиентов, кому выполнена трансплантация почки от донора с необратимой остановкой кровообращения без применения комплексного подхода к профилактике отсроченной функции с период с 2019 по 2022 год. Подгруппу VII.II составили 6 реципиентов, кому выполнена трансплантация почки от донора с необратимой остановкой кровообращения с применением комплексного подхода к профилактике отсроченной функции в 2022 году.

В подгруппе VII.II органы транспортировались в отделение трансплантации Боткинской больницы сразу после холодной консервации и изъятия, где выполнялась машинная оксигенированная холодовая перфузия. Так, медиана времени статической холодной консервации составила 120 (IQR: 100-160) минут, медиана времени машинной гипотермической оксигенированной перфузии – 450 (IQR: 360-520) минут. Пролонгированный такролимус назначался всем реципиентам перед операцией, доза рассчитывалась по сумме возраста и веса согласно разработанному персонализированному протоколу. Во всех случаях в ходе операции использовалось разработанное специальное устройство для

снижения влияния вторичной тепловой ишемии. В 3/6 (50%) наблюдений индекс резистентности артериального кровотока в трансплантате при интраоперационном измерении превышал 0,8, в связи с чем этим пациентам назначалась постоянная внутривенная инфузия алпростадилла 120 мкг/сут в течение 3 суток.

Частота развития первично-нефункционирующего трансплантата в подгруппе VII.I составила 40% (2/5 реципиентов), в то время как в подгруппе VII.II данного осложнения зафиксировано не было ($p = 0,14$). Отсроченная функция почечного трансплантата развилась у 2 из 3 пациентов (66,6%) подгруппы VII.I, что было в 2 раза выше, чем в подгруппе VII.II: 2 из 6 – 33,3%, однако без достижения уровня статистической значимости ($p = 0,23$). В то же время, медиана длительности ОФПТ в подгруппе VII.I составила 19 (IQR: 15-24) сут, и была достоверно выше, чем в подгруппе VII.II: 12 (IQR: 8-16) сут, ($p = 0,032$). У трех реципиентов подгруппы VII.I развились послеоперационные хирургические осложнения: у 1 послеоперационная гематома до 300 мл, потребовавшая ревизии и эвакуации, у 1 – лимфоцеле ложа трансплантата, излеченное посредством лапароскопической фенестрации брюшины, у 1 – инфекция послеоперационной раны. У двух больных подгруппы VII.II зафиксированы послеоперационные осложнения в виде гематом, потребовавших ревизии. Средняя длительность госпитализации в подгруппе VII.I составила $28,21 \pm 8,4$ (95% ДИ: 14,2-35,3) койко-дней и была выше таковой в подгруппе VII.II: $16,65 \pm 4,6$ (95% ДИ: 10,3-21,5) койко-дней ($p = 0,011$). Госпитальной летальности в группе VII зафиксировано не было. Подробное сравнение результатов лечения реципиентов группы VII представлено в таблице 23.

Таблица 23 - Сравнительный анализ результатов лечения пациентов подгрупп VII.I и VII.II

Показатель	Подгруппа VII.I (n = 5)	Подгруппа VII.II (n = 6)	p
Частота развития первично-нефункционирующего трансплантата	2/5 (40%)	0/6 (0%)	0,14
Частота развития отсроченной функции почечного трансплантата	2/3 (66,6%)	2/6 (33,3%)	0,23
Медиана длительности отсроченной функции почечного трансплантата, сут	19 (IQR: 15-24)	12 (IQR: 8-16)	0,032
Средняя длительность госпитализации, к/д	28,21 ± 8,4	16,65 ± 4,6	0,011
Частота развития всех осложнений	3/5 (60%)	2/6 (33,3%)	0,28
Частота развития острого отторжения трансплантата в первую неделю	0	0	1
Госпитальная летальность	0	0	1

Таким образом, технология машинной оксигенированной холодной перфузии, как и другие методы профилактики ОФПТ, описанные на страницах данной работы, позволили не только улучшить результаты лечения реципиентов, снизив бремя данного осложнения, но и безопасно увеличить донорский пул в первую очередь за счет доноров с расширенными критериями. В частности, количество трансплантаций почек от доноров с необратимой остановкой эффективного кровообращения с 2018 по 2022 гг. возросло более чем в 6 раз. Безусловно, это повысило доступность трансплантации почки для пациентов, находящихся в листе ожидания, без существенного ущерба непосредственным послеоперационным результатам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несоответствие между потребностью и наличием донорских органов – главная проблема современной трансплантологии. Одним из путей решения данной проблемы - расширение критериев для донорства. Негативным моментом расширения показаний для донорства почек является тот факт, что при использовании почечных трансплантатов от доноров с расширенными критериями достоверно увеличивается частота развития отсроченной функции, что в свою очередь, по данным Боткинской больницы, ассоциируется со статистически значимым увеличением количества ранних послеоперационных осложнений ($p = 0,035$), а также с достоверно худшей выживаемостью почечных трансплантатов в отдалённом периоде ($p = 0,047$). Эти пациенты рано теряют функцию почечного графта, вновь становятся в лист ожидания на повторную операцию, тем самым, расширяя его. Кроме того, наличие предшествующей трансплантации увеличивает риск образования донор-специфических антител, что значимо ухудшает прогноз последующих трансплантаций. Таким образом, профилактика развития отсроченной функции почечного трансплантата – важная медицинская, финансовая и социальная проблема современной трансплантологии.

Несомненным является тот факт, что отсроченная функция почечного трансплантата – многофакторная проблема. Большинство факторов риска данного осложнения, такие как: возраст и ИМТ донора, наличие и дозы вазопрессорной поддержки, время нахождения донора в стационаре, концентрация креатинина в сыворотке крови донора являются немодифицируемыми. Но в то же время, снижение влияния модифицируемых факторов риска может снизить общую частоту развития ОФПТ.

В соответствии с поставленной целью и задачами нами проведено исследование на 478 пациентах, прооперированных в отделении трансплантации органов и/или тканей человека ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ.

На первом этапе работы с целью определения факторов риска развития отсроченной функции почечного трансплантата мы провели ретроспективное

исследование на 140 пациентах. В ходе двух этапов анализа нами было выявлено 9 статистически значимых факторов риска ОФПТ, среди которых 4 являются потенциально модифицируемыми: время статической холодной консервации более 10 часов ($p = 0,029$), время вторичной тепловой ишемии более 45 минут ($p = 0,045$), наибольшая нулевая концентрация такролимуса в первые 7 дней после операции более 25 нг/мл ($p = 0,014$) и повышение ИР кровотока в сегментарных артериях трансплантата при интраоперационном измерении более 0,8 ($p = 0,016$).

На следующем этапе работы мы разработали и применили в клинической практике профилактические мероприятия, влияющие на каждый из вышеперечисленных факторов риска.

Время статической холодной консервации: в условиях статической холодной консервации происходит резкое снижение потребности клетки в энергии, однако полностью метаболические процессы статической холодной консервацией не останавливаются. Это приводит к тому, что клеточные запасы аденозинтрифосфата (АТФ) истощаются в течение 4 часов, и далее клетка переходит на анаэробный гликолиз. Это приводит к тому, что развивается внутриклеточный ацидоз, происходит активация протеаз и фосфолипаз, разобщение дыхательной цепи митохондрий, что вызывает образование активных форм кислорода. Перекисное окисление липидов в конечном итоге приводит к апоптозу клетки.

Профилактировать процесс клеточного повреждения возможно путем доставки кислорода в клетки почечного трансплантата в период консервации. Это поддерживает митохондриальный синтез АТФ и предотвращает апоптоз.

Для решения этой задачи нами разработана методика машинной оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата с использованием аппарата искусственного кровообращения. Разработанная методика позволяет на протяжении длительного времени поддерживать необходимо низкую температуру почечного трансплантата и обеспечивать необходимо высокое среднее парциальное давление кислорода в перфузате. Применение разработанной методики позволяет поддерживать митохондрии

клеток в функционирующем состоянии, тем самым обеспечивая их энергетический баланс, что подтверждено нами при помощи электронной микроскопии. После разработки методики ее клиническая эффективность оценена в проспективном рандомизированном исследовании, где сравнивались непосредственные результаты 42 трансплантаций почки, где наряду со статической консервацией выполнялась машинная оксигенированная холодовая перфузия и 45 операций, где проводилась только статическая холодовая консервация трансплантата. Результаты данного исследования продемонстрировали, что применение машинной оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата позволяет снизить тяжесть ишемически-консервационно-реперфузионного повреждения, статистически значимо снизить риск развития ОФПТ ($p = 0,02$) и сократить среднее время госпитализации в стационаре ($p = 0,039$).

Время вторичной тепловой ишемии: во время формирования сосудистых анастомозов происходит тесный контакт почечного трансплантата с тканями реципиента и руками хирурга, что приводит к его неизбежному нагреванию. Повышение температуры, в свою очередь, увеличивает интенсивность метаболических процессов, повышает потребность в кислороде, усиливает интенсивность анаэробного гликолиза и, соответственно, ишемического повреждения клеток. Считается, что без применения специальных методов снижения влияния вторичной тепловой ишемии температура почечного трансплантата увеличивается в среднем на 1°C каждую минуту. Таким образом, к окончанию формирования анастомозов температура почечного графта приближается к $30-36^{\circ}\text{C}$. В то же время, при наличии сложностей, большинство из которых прогнозировать заранее невозможно, время формирования анастомозов может быть пролонгировано до 60 минут и более, что способно привести к значительному ишемическому повреждению трансплантата.

Рутинно применяемая методика оборачивания почки марлевой салфеткой со льдом имеет ряд недостатков, самым важным из которых является миграция льда в рану, что приводит к нагреванию почечного трансплантата. По нашим данным,

средняя температура почки при окончании формирования сосудистых анастомозов при использовании данного метода – $22,1 \pm 4,3$ С.

С целью более эффективного снижения влияния вторичной тепловой ишемии нами разработано специальное устройство, которое предотвращает миграцию ледяной крошки и обеспечивает ее длительный контакт с трансплантатом. Кроме того, при наличии технических сложностей и увеличении времени формирования анастомозов имеется возможность добавлять ледяную крошку в данное устройство. Эффективность снижения влияния вторичной тепловой ишемии при помощи данного устройства подтверждена нами при помощи бесконтактной термометрии почечного трансплантата перед упаковкой ($5,6 \pm 2,1$ °С) в устройство и перед пуском кровотока ($6,4 \pm 1,7$ °С). Средняя температура почечного трансплантата перед пуском кровотока при применении данного устройства достоверно ниже по сравнению с использованием салфетки со льдом ($p = 0,013$).

Для оценки влияния применения данного устройства на частоту ОФПТ нами проведено рандомизированное проспективное исследование, основными критериями включения которого являлись использование почечных трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями, так как они более чувствительны к ишемически-реперфузионному повреждению, и время формирования сосудистых анастомозов более 45 минут. Анализ полученных результатов показал достоверное снижение частоты ОФПТ в группе, где применялось разработанное устройство для снижения влияния вторичной тепловой ишемии ($p = 0,045$).

Повышение концентрации пролонгированной формы ингибитора кальциневрина: основным компонентом большинства схем иммуносупрессивной терапии у реципиентов почечного трансплантата является ингибитор кальциневрина такролимус в пролонгированной форме. Рекомендуемая начальная доза данного препарата, согласно инструкции по применению, составляет 0,2 мг/кг в сутки. Целевая концентрация в первые 3 месяца после пересадки почки, согласно Национальным клиническим

рекомендациям, составляет 8–15 нг/мл. В то же время при резком повышении концентрации ингибитора кальциневрина в крови развиваются побочные эффекты терапии – нефротоксичность, артериальная гипертензия, гипергликемия, инфекционные осложнения.

Применение рекомендуемого протокола назначения ингибитора кальциневрина привело к развитию гипериммуносупрессии (концентрация более 15 нг/мл) в первые 7 дней после операции у 88,3% больных, причем ОФПТ развилась у 37,2 % больных с гипериммуносупрессией.

Таким образом, для снижения частоты эпизодов гипериммуносупрессии у реципиентов почечного трансплантата в первые 7 дней после операции и профилактики развития нефротоксичности ингибиторов кальциневрина потребовалась модификация стартовой дозы препарата. На первом этапе мы определили факторы, влияющие на суточную дозу пролонгированной формы такролимуса перед выпиской из стационара, когда она подобрана с достижением рекомендуемой целевой концентрации. Достоверными факторами, определяющих дозу такролимуса перед выпиской явились: возраст реципиента ($p = 0,012$), вес реципиента ($p = 0,009$), ИМТ реципиента ($p = 0,021$), данные факторы обладали средней и слабой теснотой связи. В тоже время, регрессионная модель, построенная на основании суммы возраста и веса реципиента обладала высокой теснотой связи по шкале Чеддока. На основании этого был сформулирован персонализированный протокол определения стартовой дозы ингибитора кальциневрина.

Применение в клинической практике персонализированного протокола позволило снизить частоту развития гипериммуносупрессии с 88,3% до 30,9% ($p < 0,001$), без увеличения риска развития острого отторжения трансплантата ($p = 1$). Частота развития ОФПТ при применении данного протокола была достоверно ниже в сравнении с контрольной группой ($p = 0,039$).

Индекс резистентности в конце операции: Повышение индекса резистентности на артериях почечного трансплантата в конце операции является не причиной, а следствием ишемически-реперфузионного повреждения почки.

Выраженный спазм микроциркуляторного русла, как одно из проявлений реперфузионного повреждения, вызывает дальнейшие патологические процессы в корковом слое трансплантата, что клинически проявляется в виде его отсроченной функции после операции. Улучшение микроциркуляции и нормализация значений ИР позволит профилактировать развитие данного осложнения. Для этого мы применяли постоянную инфузию алпростадилла в суточной дозе 120 мкг/сутки.

Для оценки эффективности данной схемы лечения мы провели проспективное рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование. При анализе результатов исследования нами показано, что постоянная инфузия алпростадилла достоверно снижает ИР к 3 послеоперационным суткам по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$). Это, в свою очередь, ассоциировалось с тенденцией к снижению частоты ОФПТ в группе применения алпростадилла ($p = 0,085$) и статистически значимо меньшим временем до нормализации функции почечного трансплантата ($p = 0,03$).

Таким образом, нами выявлены модифицируемые факторы риска развития отсроченной функции почечного трансплантата и для каждого фактора риска разработана эффективная стратегия профилактики.

Далее мы оценили применение комплексного подхода к профилактике отсроченной функции почечного трансплантата, который включал в себя обязательное применение устройства для снижения влияния вторичной тепловой ишемии, применение модифицированного протокола к подбору дозы ингибитора кальциневрина, при использовании почечного трансплантата от донора с расширенными критериями и/или необходимости длительного ожидания начала операции – использование машинной оксигенированной холодовой перфузии и при наличии высокого индекса сосудистого сопротивления в конце операции – непрерывное внутривенное введение алпростадилла в течение 3-4 сут послеоперационного периода. Непосредственные результаты применения комплексного подхода мы сравнили с результатами ретроспективной контрольной группы. После псевдорандомизации по показателям, имевшим

достоверные различия между группами, в ходе сравнительного анализа мы получили достоверно меньшую частоту развития ОФПТ ($p = 0,034$), ускоренное восстановление функции трансплантата ($p = 0,012$) и меньшую длительность госпитализации больных в стационаре ($p = 0,043$) в группе применения комплексного подхода.

Таким образом, разработанные в Боткинской больнице и исследованные в данной работе методы профилактики развития отсроченной функции почечного трансплантата доказали свою безопасность и эффективность в отношении данного осложнения. Однако, в действительности, в большинстве случаев один пациент может иметь сразу несколько факторов риска увеличения потребности в гемодиализе после операции. Понимая чрезвычайную актуальность данной проблемы, учитывая повышенный риск развития осложнений и снижения отдаленной выживаемости трансплантатов, необходимо стремиться воздействовать на каждый модифицируемый фактор, повышающий риск развития отсроченной функции почечного трансплантата. Именно поэтому, полагаясь на результаты данного исследования, мы убеждены, что использование различных профилактических мер в комплексном подходе с одной стороны позволит снизить бремя отсроченной функции почечного трансплантата, а с другой – безопасно расширить критерии к посмертному донорству и увеличить доступность трансплантации для нуждающихся больных.

ВЫВОДЫ

1. Модифицируемыми факторами риска развития отсроченной функции почечного трансплантата являются: время статической холодной консервации почечного трансплантата (донор с расширенными критериями) более 10 часов ($p = 0,029$), время вторичной тепловой ишемии более 45 минут ($p = 0,025$), повышение нулевой концентрация ингибитора кальциневрина в течении первой недели более 25 нг/мл ($p = 0,014$), индекс резистентности на артериях почечного трансплантата после ушивания раны более 0,8 ($p = 0,016$)

2. Применение разработанной оригинальной методики машинной оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата с использованием аппарата искусственного кровообращения снижает тяжесть ишемически-консервационно-реперфузионного повреждения трансплантата, что подтверждается достоверным снижением лабораторных биомаркеров почечного повреждения ($p < 0,05$) в послеоперационном периоде.

3. При применении оригинальной методики машинной оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата по сравнению со статической холодной консервацией на момент формирования сосудистых анастомозов во всех клетках почечного графта определяются жизнеспособные митохондрии.

4. Применение машинной оксигенированной холодной перфузии с использованием аппарата искусственного кровообращения позволяет достоверно снизить частоту развития отсроченной функции почечного трансплантата, полученного от донора с расширенными критериями по сравнению с использованием статической холодной консервации ($p = 0,02$).

5. Применение разработанного устройства для снижения влияния вторичной тепловой ишемии позволяет снизить частоту развития отсроченной функции почечного трансплантата по сравнению с применением стандартной методики ($p = 0,045$).

6. Разработанный персонализированный алгоритм назначения пролонгированной формы ингибитора кальциневрина на основе возрастнo-антропометрических данных позволяет снизить частоту развития гипериммуносупрессии ($p < 0,001$) и, соответственно, отсроченной функции почечного трансплантата по сравнению со стандартными дозировками ($p = 0,039$).

7. Применение постоянной внутривенной инфузии аллпростадила в суточной дозе 120 мкг в раннем послеоперационном периоде у реципиентов почечного трансплантата с индексом резистентности более 0,8 позволяет нормализовать данный показатель в течение 3 дней, тем самым ускорить нормализацию функции трансплантата ($p = 0,03$), и длительность госпитализации ($p = 0,026$).

8. Применение комплексного подхода к профилактике развития отсроченной функции почечного трансплантата с использованием машинной оксигенированной перфузии почечного трансплантата, полученного от донора с расширенными критериями, разработанного устройства для снижения влияния вторичной тепловой ишемии, персонализированного алгоритма назначения пролонгированной формы ингибитора кальциневрина и постоянной инфузии аллпростадила в суточной дозе 120 мкг при индексе сосудистого сопротивления более 0,8 позволяет достоверно снизить частоту развития отсроченной функции почечного трансплантата по сравнению со стандартными методами профилактики ($p = 0,034$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. При использовании почечного трансплантата, полученного от донора с расширенными критериями для снижения риска развития отсроченной функции почечного трансплантата необходимо использовать технологию машинной оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата. В процессе перфузии необходимо контролировать следующие показатели: давление подачи оксигенированного раствора в почечную артерию – 40 мм.рт.ст., температура почечного графта – 4-8 С, скорость подачи кислорода – 5 л/мин.

2. Во время формирования сосудистых анастомозов применение специального устройства для снижения влияния вторичной тепловой ишемии позволит поддерживать стабильно низкую температуру почечного графта вплоть до пуска в него кровотока.

3. При использовании в качестве поддерживающей иммуносупрессивной терапии пролонгированной формы ингибитора кальциневрина стартовую дозу необходимо рассчитывать с учетом возраста и веса реципиента.

4. При индексе сосудистого сопротивления на артерии почечного трансплантата более 0,85 применение постоянной инфузии алпростадила в суточной дозе 120 мкг позволит снизить частоту развития отсроченной функции почечного трансплантата.

5. При трансплантации почки необходимо применять комплексный подход к профилактике развития отсроченной функции с использованием: машинной оксигенированной холодной перфузии, устройства для снижения влияния вторичной тепловой ишемии, персонализированного подхода к назначению пролонгированной формы ингибитора кальциневрина, постоянной инфузии алпростадила.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АИК – аппарат искусственного кровообращения
- АТФ – аденозинтрифосфат
- ВТИ – вторичная тепловая ишемия
- ГД – гемодиализ
- ЗПТ – заместительная почечная терапия
- ИКРП - ишемически-консервационно-реперфузионное повреждение
- ИМТ – индекс массы тела
- ИР – индекс резистентности
- ОКН – острый канальцевый некроз
- ОПП – острое почечное повреждение
- ОФПТ – отсроченная функция почечного трансплантата
- ПД – перитонеальный диализ
- ТП – трансплантация почки
- ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз
- ХБП – хроническая болезнь почек
- ХИ – холодовая ишемия
- ХПН – хроническая почечная недостаточность
- ХТИН - хронический тубулоинтерстициальный нефрит
- DCD – donation after cardiac death
- HLA – human leukocyte antigens

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Bhanji R. A. Post- liver transplantation chronic kidney disease is associated with increased cardiovascular disease risk and poor survival/ Bhanji R. A., Chow, J., Ma, M. [et al] //Transplant International. – 2021. – Vol. 34. – №. 12. – P. 2824-2833.
2. Vaidya S. R. Chronic renal failure / Vaidya S. R., Aeddula N. R. // StatPearls Publishing. - 2021.
3. Levey A. S. National kidney foundation disease outcomes quality initiative clinic practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification/ Levey, A. S., Coresh, J., Balk, E. [et al] //Ann Intern Med. – 2003. – Vol. 139. – P. 137-147.
4. Centers for Disease Control and Prevention et al. Chronic kidney disease in the United States, 2019 //Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. – 2019. – Vol. 3.
5. Kaballo M. A. A comparative analysis of survival of patients on dialysis and after kidney transplantation/ Kaballo, M. A., Canney, M., O’Kelly [et al] //Clinical kidney journal. – 2018. – Vol. 11. – №. 3. – P. 389-393
6. Dias D. B. Urgent-start dialysis: comparison of complications and outcomes between peritoneal dialysis and haemodialysis/ Dias, D. B., Mendes, M. L., Caramori, J. T.//Peritoneal Dialysis International. – 2021. – Vol. 41. – №. 2. – P. 244-252.
7. Abecassis M. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/ Abecassis, M., Bartlett, S. T., Collins [et al] //Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2008. – Vol. 3. – №. 2. – P. 471-480.
8. Johansen K. L. US renal data system 2020 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States/ Johansen, K. L., Chertow, G. M., Foley, R. N. [et al.] //American journal of kidney diseases. – 2021. – Vol. 77. – №. 4. – P. A7-A8.

9. Минаина М. Г. Математический анализ потребности и доступности донорских почек для трансплантации/ Минаина М. Г., Игнатов Н. А., Трухманов Р. Б. //Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Vol. 19. – №. 4. – P. 27-33.
10. Пинчук А. В. Этические аспекты концепции смерти мозга/ Пинчук А. В., Виноградов В. Л., Минаина М. Г. //Трансплантология. – 2013. – №. 2. – P. 28-33.
11. Минаина М. Г. Причины неэффективного развития органного донорства //Трансплантология. – 2011. – №. 1. – P. 71-75.
12. Каабак М. М. Отдаленные результаты трансплантации почки в России, анализ регистровых и иных опубликованных данных/ Каабак М. М., Бабенко Н. Н., Зокоев А. К. //Трансплантология. – 2017. – Vol. 9. – №. 3. – P. 242-247.
13. Berns J. Patient education: dialysis or kidney transplantation—which is right for me?// Beyond the basics. – 2020.
14. Готье С. В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества/ Готье С. В., Хомяков Р. М. //Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Vol. 22. – №. 2. – P. 8-34.
15. Андрусев А. М. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5 стадии в Российской Федерации 2015-2109 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества/ Андрусев, А. М., Томилина, Н. А., Перегудова, Н. Г. [и др.] //Нефрология и диализ. – 2021. – Vol. 23. – №. 3. – P. 255-329.
16. Нестеренко И. В. Морфологическая оценка почечных трансплантатов, полученных от маргинальных доноров/ Нестеренко, И. В., Ватазин, А. В., Филипцев, П. Я. [и др.] //Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2008. – №. 1. – P. 65-68.

17. Gopalakrishnan G. Marginal kidney donor/ Gopalakrishnan G., Gourabathini S. P. //Indian journal of urology: IJU: journal of the Urological Society of India. – 2007. – Vol. 23. – №. 3. – P. 286.
18. Lia D. DCD renal transplantation from donors with acute kidney injury / Lia, D., Singer, P., Nair, V. [et al] //Transplantation. – 2021. – Vol. 105. – №. 4. – P. 886-890.
19. Jahn L. Rate, Factors, and Outcome of Delayed Graft Function After Kidney Transplantation of Deceased Donors/ Jahn, L., Rüster, C., Schlosser, M. [et al] //Transplantation Proceedings. – Elsevier, 2021. – Vol. 53. – №. 5. – P. 1454-1461.
20. Yarlagadda S. G. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review/ Yarlagadda, S. G., Coca, S. G., Garg, A. X. [et al] //Nephrology Dialysis Transplantation. – 2008. – Vol. 23. – №. 9. – P. 2995-3003.
21. Hashim E. Reduced flow in delayed graft function as assessed by IVIM is associated with time to recovery following kidney transplantation/ Hashim E., Yuen D. A., Kirpalani A. //Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2021. – Vol. 53. – №. 1. – P. 108-117.
22. Wu W. K. Delayed graft function and the risk of acute rejection in the modern era of kidney transplantation/ Wu, W. K., Famure, O., Li, Y. [et al] //Kidney international. – 2015. – Vol. 88. – №. 4. – P. 851-858.
23. Nessler N. Association between perioperative normal saline and delayed graft function in deceased-donor kidney transplantation: a retrospective observational study/ Nessler, N., Rached, A., Ross, J. T. [et al] //Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie. – 2020. – Vol. 67. – №. 4. – P. 421-429.
24. Delsuc C. Uncontrolled donation after circulatory death: comparison of two kidney preservation protocols on graft outcomes/ Delsuc, C., Faure, A., Berthiller, J. [et al] //BMC nephrology. – 2018. – Vol. 19. – №. 1. – P. 1-9.

25. Moreso F. Donor age and delayed graft function as predictors of renal allograft survival in rejection-free patients/ Moreso F., Serón D., Gil-Vernet S. [et al] //Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association. – 1999. – Vol. 14. – №. 4. – P. 930-935.
26. Molnar M. Z. Higher recipient body mass index is associated with post-transplant delayed kidney graft function/ Molnar M. Z., Kovesdy C. P., Mucsi I. [et al] //Kidney international. – 2011. – Vol. 80. – №. 2. – P. 218-224.
27. Kim K. D. Safety and effectiveness of kidney transplantation using a donation after brain death donor with acute kidney injury: a retrospective cohort study/ Kim, K. D., Lee, K. W., Kim, S. J. [et al] //Scientific reports. – 2021. – Vol. 11. – №. 1. – P. 1-11.
28. Swanson E. A. Vasopressor selection during critical care management of brain dead organ donors and the effects on kidney graft function/ Swanson, E. A., Patel, M. S., Groat, T. [et al] //The journal of trauma and acute care surgery. – 2020. – Vol. 88. – №. 6. – P. 783.
29. Helanterä I. Donor age, cold ischemia time, and delayed graft function/ Helanterä, I., Ibrahim, H. N., Lempinen, M. [et al] //Clinical journal of the American Society of Nephrology. – 2020. – Vol. 15. – №. 6. – P. 813-821.
30. Paloyo S. Negative impact of prolonged cold storage time before machine perfusion preservation in donation after circulatory death kidney transplantation/ Paloyo, S., Sageshima, J., Gaynor, J. J [et al] //Transplant International. – 2016. – Vol. 29. – №. 10. – P. 1117-1125.
31. Mendez N. V. Perioperative risk factors associated with delayed graft function following deceased donor kidney transplantation: A retrospective, single center study/ Mendez, N. V., Raveh, Y., Livingstone, J. J. [et al] //World journal of transplantation. – 2021. – Vol. 11. – №. 4. – P. 114.
32. Silva L. A. Impact of initial exposure to calcineurin inhibitors on kidney graft function of patients at high risk to develop delayed graft function/ Silva L. A.,

- Felipe C. R., Park S. I. [et al] //Brazilian journal of medical and biological research. – 2006. – Vol. 39. – P. 43-52.
33. Khan T. F. T. Implantation warm ischemia time in kidney transplant recipients: defining its limits and impact on early graft function/ Khan, T. F. T., Ahmad, N., Serageldeen, A. S. [et al] //Annals of Transplantation. – 2019. – Vol. 24. – P. 432
 34. Kernig K. Predictors of Delayed Graft Function in Renal Transplantation / Kernig, K., Albrecht, V., Dräger, D. L. //Urologia Internationalis. – 2022. – Vol. 106. – №. 5. – P. 512-517.
 35. de Sousa M. V. Effect of preformed or de novo anti-HLA antibodies on function and graft survival in kidney transplant recipients/ de Sousa, M. V., Gonçalez, A. C., de Lima Zollner, R. [et al] //Annals of Transplantation. – 2018. – Vol. 23. – P. 457.
 36. Parekh J. Diabetes mellitus: a risk factor for delayed graft function after deceased donor kidney transplantation/ Parekh J., Bostrom A., Feng S. //American Journal of Transplantation. – 2010. – Vol. 10. – №. 2. – P. 298-303.
 37. Matas A. J. Risk Prediction for Delayed Allograft Function: Analysis of the Deterioration of Kidney Allograft Function (DeKAF) Study Data /Matas A. J., Helgeson E., Fieberg A. //Transplantation. – 2022. – Vol. 106. – №. 2. – P. 358-368.
 38. Palmisano A. Acute kidney injury (aki) before and after kidney transplantation: Causes, medical approach, and implications for the long-term outcomes/ Palmisano, A., Gandolfini, I., Delsante, M. [et al] //Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10. – №. 7. – P. 1484.
 39. Benjamens S. Can transplant renal scintigraphy predict the duration of delayed graft function? A dual center retrospective study/ Benjamens, S., Pol, R. A., de Geus-Oei, L. F [et al] //PLoS One. – 2018. – Vol. 13. – №. 3. – P. e0193791.
 40. Yarlagadda S. G. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review/ Yarlagadda, S. G., Coca, S. G., Garg, A. X. [et al] //Nephrology Dialysis Transplantation. – 2008. – Vol. 23. – №. 9. – P. 2995-3003

41. Yadav B. Urinary Kidney injury molecule- 1 can predict delayed graft function in living donor renal allograft recipients/ Yadav B., Prasad N., Agrawal V. [et al] //Nephrology. – 2015. – Vol. 20. – №. 11. – P. 801-806.
42. Rogulska K. The Most Promising Biomarkers of Allogeneic Kidney Transplant Rejection/ Rogulska, K., Wojciechowska-Koszko, I., Dołęgowska, B. [et al] //Journal of Immunology Research. – 2022.
43. Kim D. W. Financial impact of delayed graft function in kidney transplantation/ Kim, D. W., Tsapepas, D., King, K. L. [et al] //Clinical transplantation. – 2020. – Vol. 34. – №. 10. – P. e14022.
44. Ebert N. Cystatin C is ready for clinical use/ Ebert N., Shlipak M. G. //Current Opinion in Nephrology and Hypertension. – 2020. – Vol. 29. – №. 6. – P. 591-598.
45. Li Y. M. Comparison of urine and blood NGAL for early prediction of delayed graft function in adult kidney transplant recipients: A meta-analysis of observational studies/ Li Y. M., Li Y., Yan L. //BMC nephrology. – 2019. – Vol. 20. – №. 1. – P. 1-10.
46. Eng M. Perioperative anticoagulation and antiplatelet therapy in renal transplant: is there an increase in bleeding complication?/ Eng M., Brock G., Li X. [et al]// Clinical transplantation. – 2011. – Vol. 25. – №. 2. – P. 292-296.
47. Hu X. Corin is downregulated in renal ischemia/reperfusion injury and is associated with delayed graft function after kidney transplantation/ Hu X., Su M., Lin J.//Disease markers. – 2019.
48. Hosgood S. A. Advances in kidney preservation techniques and their application in clinical practice / Hosgood S. A., Brown R. J., Nicholson M. L. //Transplantation. – 2021. – Vol. 105. – №. 11. – P. e202.
49. Ватазин А. В. Патогенетические механизмы развития ишемического и реперфузионного повреждения почки как перспективные мишени специфической терапии/ Ватазин, А. В., Нестеренко, И. В., Зулькарнаев, А. Б. [и др.] //Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2015. – Vol. 17. – №. 1. – P. 147-156.

50. Tingle S. J. Hypothermic machine perfusion is superior to static cold storage in deceased donor kidney transplantation: a meta-analysis/ Tingle, S. J., Figueiredo, R. S., Moir, J. A. [et al] //Clinical Transplantation. – 2020. – Vol. 34. – №. 4. – P. e13814.
51. Chen Y. Preservation solutions for kidney transplantation: history, advances and mechanisms/ Chen, Y., Shi, J., Xia, T. C [et al] //Cell transplantation. – 2019. – Vol. 28. – №. 12. – P. 1472-1489.
52. Nakagawa K. Lecithinized superoxide dismutase reduces cold ischemia-induced chronic allograft dysfunction/ Nakagawa K., Koo D. D., Davies D. R. [et al] //Kidney international. – 2002. – Vol. 61. – №. 3. – P. 1160-1169.
53. Lobb I. Hydrogen sulfide treatment mitigates renal allograft ischemia-reperfusion injury during cold storage and improves early transplant kidney function and survival following allogeneic renal transplantation/ Lobb, I., Davison, M., Carter, D. [et al] //The Journal of urology. – 2015. – Vol. 194. – №. 6. – P. 1806-1815.
54. Zhao W. SIRT3 protects against acute kidney injury via AMPK/mTOR-regulated autophagy/ Zhao, W., Zhang, L., Chen, R. [et al] //Frontiers in Physiology. – 2018. – Vol. 9. – P. 1526.
55. Mannon R. B. Delayed graft function: the AKI of kidney transplantation/ Mannon R. B. // Nephron. – 2018. – Vol. 140. – №. 2. – P. 94-98.
56. Нестеренко И. В. Трансплантация трупной почки от возрастных маргинальных доноров возрастным реципиентам «Old for old» /Нестеренко, И. В., Ватазин, А. В., Филиппев, П. Я. [и др.] //Общественное здоровье и здравоохранение. – 2008. – №. 1. – P. 69-71.
57. Legeai C. Effect of preservation solutions for static cold storage on kidney transplantation outcomes: A National Registry Study/ Legeai, C., Durand, L., Savoye, E. [et al] //American Journal of Transplantation. – 2020. – Vol. 20. – №. 12. – P. 3426-3442.
58. Juriasingani S. Novel therapeutic strategies for renal graft preservation and their potential impact on the future of clinical transplantation/ Juriasingani, S., Akbari,

- M., Luke, P. [et al] //Current Opinion in Organ Transplantation. – 2019. – Vol. 24. – №. 4. – P. 385-390.
59. Humphries Jr A. L. Successful reimplantation of dog kidney after 24-hour storage/Humphries Jr A.L., Russell R., Ostafin J. [et al] //Surgical Forum. – 1962. – Vol. 13. – P. 380-382.
60. Belzer F. O. Principles of solid-organ preservation by cold storage/ Belzer F. O., Southard J. H. //Transplantation. – 1988. – Vol. 45. – №. 4. – P. 673-676.
61. Kataria A. et al. Machine perfusion in kidney transplantation/ Kataria, A., Magoon, S., Makkar, B. [et al.] //Current opinion in organ transplantation. – 2019. – Vol. 24. – №. 4. – P. 378-384.
62. Darius T. Simply adding oxygen during hypothermic machine perfusion to combat the negative effects of ischemia-reperfusion injury: fundamentals and current evidence for kidneys/ Darius T., Nath J., Mourad M. //Biomedicines. – 2021. – Vol. 9. – №. 8. – P. 993.
63. Kathis J. M. Ex vivo machine perfusion for renal graft preservation / Kathis, J. M., Paul, A., Robinson, L. A. [et al.] //Transplantation Reviews. – 2018. – Vol. 32. – №. 1. – P. 1-9.
64. Резник О. Н. Аппаратная перфузия почек-новый шаг в трансплантации органов/ Резник, О. Н., Багненко, С. Ф., Мойсюк, Я. Г. [и др.] //Вестник хирургии имени ИИ Грекова. – 2008. – Т. 167. – №. 4. – С. 108-112.
65. Zulpaite R. et al. Ex-vivo kidney machine perfusion: therapeutic potential/ Zulpaite, R., Miknevicius, P., Leber, B. [et al] //Frontiers in Medicine. – 2021. – Vol. 8.
66. Cox J. The benefits of hypothermic machine preservation and short cold ischemia times in deceased donor kidneys/ Cox, J., Moers, C., Monbaliu, D. [et al.] //Transplantation. – 2018. – Vol. 102. – №. 8. – P. 1344-1350.
67. Tingle S. J. Hypothermic machine perfusion is superior to static cold storage in deceased donor kidney transplantation: a meta- analysis/ Tingle, S. J., Figueiredo, R. S., Moir, J. A. [et al.] //Clinical Transplantation. – 2020. – Vol. 34. – №. 4. – P. e13814.

68. Ravaioli M. Hypothermic oxygenated new machine perfusion system in liver and kidney transplantation of extended criteria donors: first Italian clinical trial/ Ravaioli, M., De Pace, V., Angeletti, A. [et al.] //Scientific reports. – 2020. – Vol. 10. – №. 1. – P. 1-11.
69. Шабунин А. В. Первый опыт применения машинной холодной оксигенированной перфузии почечного трансплантата от доноров с расширенными критериями/ Шабунин, А. В., Минина, М. Г., Дроздов, П. А. [et al.] //Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24. – №. 1. – С. 143-150.
70. Jochmans I. Oxygenated versus standard cold perfusion preservation in kidney transplantation (COMPARE): a randomised, double-blind, paired, phase 3 trial/Jochmans, I., Brat, A., Davies, L. [et al.] //The Lancet. – 2020. – Vol. 396. – №. 10263. – P. 1653-1662.
71. Mesnard B. et al. What is the evidence for oxygenation during kidney preservation for transplantation in 2021? A scoping review /Mesnard, B., Ogbemudia, A. E., Karam, G. [et al.] //World Journal of Urology. – 2021. – P. 1-12.
72. Minor T., Sitzia M., Dombrowski F. Kidney transplantation from non-heart-beating donors after oxygenated low-flow machine perfusion preservation with histidine–tryptophan–ketoglutarate solution /Minor T., Sitzia M., Dombrowski F //Transplant international. – 2005. – Vol. 17. – №. 11. – P. 707-712.
73. Gallinat A. Use of the new preservation solution Custodiol-N supplemented with dextran for hypothermic machine perfusion of the kidney /Gallinat, A., Lüer, B., Swoboda, S [et al.] //Cryobiology. – 2013. – Vol. 66. – №. 2. – P. 131-135.
74. Hosgood S. A. Normothermic machine perfusion of the kidney: better conditioning and repair? /Hosgood S. A., van Heurn E., Nicholson M. L. //Transplant International. – 2015. – Vol. 28. – №. 6. – P. 657-664.
75. Hamelink T. L. et al. Renal normothermic machine perfusion: the road toward clinical implementation of a promising pretransplant organ assessment tool

- /Hamelink, T. L., Ogurlu, B., De Beule, J. [et al.] //Transplantation. – 2022. – Vol. 106. – №. 2. – P. 268-279.
76. Hosgood S. A. First in man renal transplantation after ex vivo normothermic perfusion/Hosgood S. A., Nicholson M. L. //Transplantation. – 2011. – Vol. 92. – №. 7. – P. 735-738.
77. Kathis J. M. Continuous normothermic ex vivo kidney perfusion improves graft function in donation after circulatory death pig kidney transplantation /Kathis, J. M., Echeverri, J., Chun, Y. M. [et al] //Transplantation. – 2017. – Vol. 101. – №. 4. – P. 754.
78. Urbanellis P. Normothermic ex vivo kidney perfusion improves early DCD graft function compared with hypothermic machine perfusion and static cold storage/Urbanellis, P., Hamar, M., Kathis, J. M. [et al.] //Transplantation. – 2020. – Vol. 104. – №. 5. – P. 947-955.
79. Chandak P. Dissemination of a novel organ perfusion technique: ex vivo normothermic perfusion of deceased donor kidneys /Chandak P., Phillips B. L., Uwechue, R. [et al.] //Artificial organs. – 2019. – Vol. 43. – №. 11. – P. E308-E319.
80. Hosgood S. A. Advances in kidney preservation techniques and their application in clinical practice /Hosgood S. A., Brown R. J., Nicholson M. L. //Transplantation. – 2021. – Vol. 105. – №. 11. – P. e202.
81. Tingle S. J. Machine perfusion preservation versus static cold storage for deceased donor kidney transplantation/Tingle, S. J., Figueiredo, R. S., Moir, J. A. [et al.]//Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2019. – №. 3.
82. Шабунин А. В. Первые результаты применения гипотермической оксигенированной перфузии почечного трансплантата /Шабунин, А. В., Минина, М. Г., Дроздов, П. А [et al.] //Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23. – №. 5. – С. 109-109.
83. Багненко Р. Ф. Нормотермическая экстракорпоральная перфузия in situ как способ восстановления жизнеспособности почек у доноров с внезапной необратимой остановкой кровообращения /Багненко, С. Ф., Скворцов, А. Е.,

- Попцов, В. Н [и др.] //Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. 12. – №. 1. – С. 61-67.
84. Резник О. Н. Нормотермическая перфузионная реабилитация донорских органов *in situ* после 90-минутной первичной тепловой ишемии Резник, О. Н., Скворцов, А. Е., Ананьев, А. Н. [и др.] //Вестник хирургии имени ИИ Грекова. – 2010. – Т. 169. – №. 2. – С. 78-82.
85. Khan T. F. T. Implantation warm ischemia time in kidney transplant recipients: defining its limits and impact on early graft function / Khan, T. F. T., Ahmad, N., Serageldeen, A. S. [et al.] //Annals of Transplantation. – 2019. – Vol. 24. – P. 432.
86. Dienst S. G., Ansari M. R. Use of a Cooling Jacket During Kidney Transplantation /Khan, T. F. T., Ahmad, N., Serageldeen, A. S. [et al.] //Henry Ford Hospital Medical Journal. – 1971. – Vol. 19. – №. 3. – P. 127-134.
87. Ortiz J. The elimination of warm ischemic time in kidney transplantation using the ice bag technique: a feasibility study /Ortiz, J., Siddeswarappa, M., Sea, S. [et al.] //Journal of Experimental & Clinical Medicine. – 2011. – Vol. 3. – №. 4. – P. 187-190.
88. Torai S. The global trend for development of organ protection device to reduce secondary warm ischemic injury / Torai S., Kobayashi E. //Organ Biology. – 2022. – Vol. 29. – №. 1. – P. 46-52.
89. Territo A. Step-by-step development of a cold ischemia device for open and robotic-assisted renal transplantation / Territo, A., Piana, A., Fontana, M. [et al.] //European Urology. – 2021. – Vol. 80. – №. 6. – P. 738-745.
90. Khanmoradi K. Elimination of warm ischemia using the Ice Bag Technique does not decrease delayed graft function / Khanmoradi K., Zaki R., Ortiz J //International Journal of Surgery. – 2014. – Vol. 30. – P. 1e6.
91. Karipineni F. Elimination of warm ischemia using the Ice Bag Technique does not decrease delayed graft function / Karipineni, F., Campos, S., Parsikia, A. [et al.] //International journal of surgery. – 2014. – Vol. 12. – №. 6. – P. 551-556.

92. Jahn L. Rate, Factors, and Outcome of Delayed Graft Function After Kidney Transplantation of Deceased Donors /Jahn, L., Ruster, C., Schlosser, M. [et al.] //Transplantation Proceedings. – Elsevier, 2021. – Vol. 53. – №. 5. – P. 1454-1461.
93. Kamińska D. The influence of warm ischemia elimination on kidney injury during transplantation—clinical and molecular study /Kamińska, D., Kościelka-Kasprzak, K., Chudoba, P [et al.] //Scientific Reports. – 2016. – Vol. 6. – №. 1. – P. 1-10.
94. Hameed A. M. Techniques to ameliorate the impact of second warm ischemic time on kidney transplantation outcomes / Hameed, A. M., Yuen, L., Pang, T. [et al.] //Transplantation Proceedings. – Elsevier, 2018. – Vol. 50. – №. 10. – P. 3144-3151.
95. Minor T. Rewarming injury after cold preservation / Minor T., von Horn C. //International journal of molecular sciences. – 2019. – Vol. 20. – №. 9. – P. 2059.
96. Calne R. Y. Cyclosporin in cadaveric renal transplantation: 3-year follow-up of a European multicentre trial / Calne R. Y., Wood A. J. //The Lancet. – 1985. – Vol. 326. – №. 8454. – P. 549.
97. Шумаков, В. И. Достижения и перспективы развития трансплантологии и искусственных органов в России /В. И. Шумаков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2005. – № 3. – P. 6-9.
98. Starzl T. E. FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation /Starzl, T., Fung, J., Venkataramman, R [et al.] //The Lancet. – 1989. – Vol. 334. – №. 8670. – P. 1000-1004.
99. Hořková L. Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension /Hořková, L., Málek, I., Kopkan, L. [et al.] //Physiological research. – 2017. – Vol. 66. – №. 2. – P. 167.
100. Kasiske B. L. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary /Kasiske, B. L., Zeier, M. G., Chapman, J. R. [et al.] //Kidney international. – 2010. – Vol. 77. – №. 4. – P. 299-311.

101. Webster A. C. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data / Webster, A. C., Woodroffe, R. C., Taylor, R. S. [et al.] // *Bmj*. – 2005. – Vol. 331. – №. 7520. – P. 810.
102. Azarfar A. Comparison of tacrolimus and cyclosporine for immunosuppression after renal transplantation: An updated systematic review and meta-analysis / Azarfar, A., Ravanshad, Y., Mehrad-Majd, H. [et al.] // *Saudi journal of kidney diseases and transplantation: an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. – 2018. – Vol. 29. – №. 6. – P. 1376-1385.
103. Liu J. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppressant after renal transplantation: a meta-analysis and economics evaluation / Liu, J. Y., You, R. X., Guo, M. [et al.] // *American journal of therapeutics*. – 2016. – Vol. 23. – №. 3. – P. e810-e824.
104. Ravanshad Y. A comparison between tacrolimus and cyclosporine as immunosuppression after renal transplantation in children, a meta-analysis and systematic review / Ravanshad, Y., Azarfar, A., Ravanshad, S. [et al.] // *Iranian Journal of Kidney Diseases*. – 2020. – Vol. 14. – №. 2. – P. 145.
105. Yu M. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics of tacrolimus in kidney transplantation / Yu, M., Liu, M., Zhang, W. [et al.] // *Current drug metabolism*. – 2018. – Vol. 19. – №. 6. – P. 513-522.
106. Shuker N. Intra-patient variability in tacrolimus exposure: causes, consequences for clinical management / Shuker N., van Gelder T., Hesselink D. A. // *Transplantation Reviews*. – 2015. – Vol. 29. – №. 2. – P. 78-84.
107. Staatz C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation / Staatz C. E., Tett S. E. // *Clinical pharmacokinetics*. – 2004. – Vol. 43. – №. 10. – P. 623-653.
108. Elens L. A new functional CYP3A4 intron 6 polymorphism significantly affects tacrolimus pharmacokinetics in kidney transplant recipients / Elens, L., Bouamar, R., Hesselink, D. A. [et al.] // *Clinical chemistry*. – 2011. – Vol. 57. – №. 11. – P. 1574-1583.

109. Möller A. The disposition of ¹⁴C-labeled tacrolimus after intravenous and oral administration in healthy human subjects / Möller, A., Iwasaki, K., Kawamura, A. [et al.] //Drug Metabolism and Disposition. – 1999. – Vol. 27. – №. 6. – P. 633-636.
110. Christians U. Active drug transport of immunosuppressants: new insights for pharmacokinetics and pharmacodynamics / Christians, U., Strom, T., Zhang, Y. L. [et al.] //Therapeutic drug monitoring. – 2006. – Vol. 28. – №. 1. – P. 39-44.
111. Koch I. Interindividual variability and tissue-specificity in the expression of cytochrome P450 3A mRNA / Koch, I., Weil, R., Wolbold, R. [et al.] //Drug Metabolism and Disposition. – 2002. – Vol. 30. – №. 10. – P. 1108-1114.
112. Sallustio B. C. Tacrolimus dose, blood concentrations and acute nephrotoxicity, but not CYP3A5/ABCB1 genetics, are associated with allograft tacrolimus concentrations in renal transplant recipients / Sallustio, B. C., Noll, B. D., Hu, R. [et al.] //British Journal of Clinical Pharmacology. – 2021. – Vol. 87. – №. 10. – P. 3901-3909.
113. Vanhove T. Clinical determinants of calcineurin inhibitor disposition: a mechanistic review / Vanhove T., Annaert P., Kuypers D. R. J. //Drug metabolism reviews. – 2016. – Vol. 48. – №. 1. – P. 88-112.
114. Xia T. Risk factors for calcineurin inhibitor nephrotoxicity after renal transplantation: a systematic review and meta-analysis / Xia, T., Zhu, S., Wen, Y. [et al.] //Drug Design, Development and Therapy. – 2018. – Vol. 12. – P. 417.
115. Shuker N. A randomized controlled trial comparing the efficacy of Cyp3a5 genotype- based with body- weight- based tacrolimus dosing after living donor kidney transplantation / Shuker, N., Bouamar, R., van Schaik, R. H. [et al.] //American Journal of Transplantation. – 2016. – Vol. 16. – №. 7. – P. 2085-2096.
116. Birdwell K. A. Supplemental Material Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing / Birdwell, K. A., Decker, B., Barbarino, J. M. [et al.] //Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2015. – T. 98. – №. 1. – C. 19-24.

117. Hu R. CYP3A5* 3 and ABCB1 61A> G significantly influence dose- adjusted trough blood tacrolimus concentrations in the first three months post- kidney transplantation / Hu, R., Barratt, D. T., Collier, J. K. [et al.] //Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. – 2018. – Vol. 123. – №. 3. – P. 320-326.
118. Kuypers D. R. J. Tacrolimus dose requirements and CYP3A5 genotype and the development of calcineurin inhibitor-associated nephrotoxicity in renal allograft recipients / Kuypers, D. R., Naesens, M., de Jonge, H. [et al.] //Therapeutic drug monitoring. – 2010. – Vol. 32. – №. 4. – P. 394-404.
119. Thervet E. Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing / Thervet, E., Lorient, M. A., Barbier, S. [et al.] //Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2010. – Vol. 87. – №. 6. – P. 721-726.
120. Thölking G. A low tacrolimus concentration/dose ratio increases the risk for the development of acute calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity / Thölking, G., Schütte-Nütgen, K., Schmitz, J. [et al.] //Journal of clinical medicine. – 2019. – Vol. 8. – №. 10. – P. 1586.
121. Zegarska J. Tacrolimus metabolite M-III may have nephrotoxic and myelotoxic effects and increase the incidence of infections in kidney transplant recipients / Zegarska, J., Hryniewiecka, E., Zochowska, D. [et al.] //Transplantation Proceedings. – Elsevier, 2016. – Vol. 48. – №. 5. – P. 1539-1542.
122. Ro H. The tacrolimus metabolism affect post- transplant outcome mediating acute rejection and delayed graft function: analysis from Korean Organ Transplantation Registry data / Ro, H., Jeong, J. C., Kong, J. M. [et al.] //Transplant International. – 2021. – Vol. 34. – №. 1. – P. 163-174.
123. West-Thielke P. What's in a High Dose? An Analysis of Tacrolimus Pharmacokinetic Parameters in Rapid Metabolizers / West-Thielke, P., Maldonado, A., Patel, S. J. [et al.] //American journal of transplantation. – 2019. – Vol. 19. – P. 360-361.
124. Krämer B. K. Efficacy of prolonged-and immediate-release tacrolimus in kidney transplantation: a pooled analysis of two large, randomized, controlled trials /

- Krämer, B. K., Albano, L., Banas, B. [et al.] //Transplantation Proceedings. – Elsevier, 2017. – Vol. 49. – №. 9. – P. 2040-2049.
125. Glowacki F. Influence of cytochrome P450 3A5 (CYP3A5) genetic polymorphism on the pharmacokinetics of the prolonged-release, once-daily formulation of tacrolimus in stable renal transplant recipients / Glowacki, F., Lionet, A., Hammelin, J. P. [et al.] //Clinical pharmacokinetics. – 2011. – Vol. 50. – №. 7. – P. 451-459.
126. Katari S. R. Clinical features of acute reversible tacrolimus (FK 506) nephrotoxicity in kidney transplant recipients / Katari, S. R., Magnone, M., Shapiro, R. [et al.] //Clinical transplantation. – 1997. – Vol. 11. – №. 3. – P. 237.
127. Hesselink D. A. The role of pharmacogenetics in the disposition of and response to tacrolimus in solid organ transplantation / Hesselink, D. A., Bouamar, R., Elens, L. [et al.] //Clinical pharmacokinetics. – 2014. – Vol. 53. – №. 2. – P. 123-139.
128. Bochud M. CYP3A5 and ABCB1 genes and hypertension / Bochud, M., Bovet, P., Burnier, M. [et al.] //Pharmacogenomics – 2009. – Vol. 10. - №3. – P. 477-487.
129. Wissmann C. Acute cyclosporine-induced nephrotoxicity in renal transplant recipients: the role of the transplanted kidney / Wissmann, C., Frey, F. J., Ferrari, P. [et al.] //Journal of the American Society of Nephrology. – 1996. – Vol. 7. – №. 12. – P. 2677-2681.
130. Barros E. J. G. Glomerular hemodynamics and hormonal participation on cyclosporine nephrotoxicity / Barros, E. J., Boim, M. A., Ajzen, H. [et al.] //Kidney international. – 1987. – Vol. 32. – №. 1. – P. 19-25.
131. Bobadilla N. A. New insights into the pathophysiology of cyclosporine nephrotoxicity: a role of aldosterone / Bobadilla N. A., Gamba G. //American Journal of Physiology-Renal Physiology. – 2007. – Vol. 293. – №. 1. – P. F2-F9.
132. Nakahama H. Stimulatory effect of cyclosporine A on endothelin secretion by a cultured renal epithelial cell line, LLC-PK1 cells / Kon, V., Sugiura, M., Inagami,

- T. [et al.] //European journal of pharmacology. – 1990. – Vol. 180. – №. 1. – P. 191-192.
133. Kon V. Role of endothelin in cyclosporine-induced glomerular dysfunction / Kon, V., Sugiura, M., Inagami, T. [et al.] //Kidney international. – 1990. – Vol. 37. – №. 6. – P. 1487-1491.
134. Textor S. C. Urinary endothelin and renal vasoconstriction with cyclosporine or FK506 after liver transplantation / Textor, S. C., Burnett Jr, J. C., Romero, J. C. [et al.] //Kidney international. – 1995. – Vol. 47. – №. 5. – P. 1426-1433.
135. Perico N. Endothelin mediates the renal vasoconstriction induced by cyclosporine in the rat / Perico N., Dadan J., Remuzzi G. //Journal of the American Society of Nephrology: JASN. – 1990. – Vol. 1. – №. 1. – P. 76-83.
136. Ruster C. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease / Ruster C., Wolf G. //Journal of the American Society of Nephrology. – 2006. – Vol. 17. – №. 11. – P. 2985-2991.
137. Höcherl K. Cyclosporine A attenuates the natriuretic action of loop diuretics by inhibition of renal COX-2 expression / Höcherl, K., Kees, F., Krämer, B. K. [et al.] //Kidney international. – 2004. – Vol. 65. – №. 6. – P. 2071-2080.
138. Sugimoto T. Endothelin-1 induces cyclooxygenase-2 expression via nuclear factor of activated T-cell transcription factor in glomerular mesangial cells / Sugimoto, T., Haneda, M., Sawano, H. [et al.] //Journal of the American Society of Nephrology. – 2001. – Vol. 12. – №. 7. – P. 1359-1368.
139. Roullet J. B. Vascular mechanisms of cyclosporin-induced hypertension in the rat / Roullet, J. B., Xue, H., McCarron, D. A. [et al.] //The Journal of clinical investigation. – 1994. – Vol. 93. – №. 5. – P. 2244-2250.
140. Mihatsch M. J. Morphological patterns in cyclosporin-treated renal transplant recipients //Transplant Proc. – 1985. – Vol. 17. – №. 1. – P. 101-116.
141. Morozumi K. Cyclosporine nephrotoxicity: how does it affect renal allograft function and transplant morphology? / Morozumi, K., Takeda, A., Uchida, K. [et al.] //Transplantation proceedings. – Elsevier, 2004. – Vol. 36. – №. 2. – P. S251-S256.

142. Yuan C. M. Sublethal heat shock and cyclosporine exposure produce tolerance against subsequent cyclosporine toxicity / Yuan C.M., Bohlen E.M., Musio F. [et al.] //American Journal of Physiology-Renal Physiology. – 1996. – Vol. 271. – №. 3. – P. F571-F578.
143. Paslaru L. Cyclosporin A induces an atypical heat shock response / Paslaru, L., Rallu, M., Manuel, M. [et al.] //Biochemical and biophysical research communications. – 2000. – Vol. 269. – №. 2. – P. 464-469.
144. Stacchiotti A. Distribution of heat shock proteins in kidneys of rats after immunosuppressive treatment with cyclosporine A / Stacchiotti, A., Rezzani, R., Angoscini, P. [et al.] //Acta Histochemica. – 2001. – Vol. 103. – №. 2. – P. 167-177.
145. Lima R. Effect of cyclosporin A on nitric oxide production in cultured LLC-PK1 cells /Lima, R., Serone, A. P., Schor, N. [et al.] //Renal failure. – 2001. – Vol. 23. – №. 1. – P. 43-52.
146. Gordjani N. Cyclosporin-A-induced effects on the free Ca²⁺ concentration in LLC-PK1-cells and their mechanisms / Gordjani, N., Epting, T., Fischer-Riepe, P. [et al.] //Pflügers Archiv. – 2000. – Vol. 439. – №. 5. – P. 627-633.
147. da Costa M. C. Cyclosporin A tubular effects contribute to nephrotoxicity: role for Ca²⁺ and Mg²⁺ ions / da Costa, M. C., de Castro, I., Neto, A. L. C. [et al.] //Nephrology Dialysis Transplantation. – 2003. – Vol. 18. – №. 11. – P. 2262-2268.
148. Simon N. Tacrolimus and sirolimus decrease oxidative phosphorylation of isolated rat kidney mitochondria / Simon, N., Morin, C., Urien, S. [et al.] //British journal of pharmacology. – 2003. – Vol. 138. – №. 2. – P. 369-376.
149. Servais H. Renal cell apoptosis induced by nephrotoxic drugs: cellular and molecular mechanisms and potential approaches to modulation / Servais, H., Ortiz, A., Devuyst, O. [et al.] //Apoptosis. – 2008. – Vol. 13. – №. 1. – P. 11-32.
150. Randhawa P. S. Clinical significance of renal biopsies showing concurrent acute rejection and tacrolimus-associated tubular vacuolization / Randhawa, P. S., Saad, R. S., Jordan, M. [et al.] //Transplantation. – 1999. – Vol. 67. – №. 1. – P. 85-89.

151. Lee H. T. A1 adenosine receptor knockout mice are protected against acute radiocontrast nephropathy in vivo / Lee, H. T., Jan, M., Bae, S. C. [et al.] //American Journal of Physiology-Renal Physiology. – 2006. – Vol. 290. – №. 6. – P. F1367-F1375.
152. Bren A. Follow-up of kidney graft recipients with cyclosporine-associated hemolytic-uremic syndrome and thrombotic microangiopathy / Bren, A., Pajek, J., Grego, K. [et al.] //Transplantation proceedings. – Elsevier, 2005. – Vol. 37. – №. 4. – P. 1889-1891.
153. Ponticelli C. De novo thrombotic microangiopathy. An underrated complication of renal transplantation //Clinical nephrology. – 2007. – Vol. 67. – №. 6. – P. 335-340
154. Coemans M. Analyses of the short-and long-term graft survival after kidney transplantation in Europe between 1986 and 2015 /Coemans, M., Süsal, C., Döhler, B. [et al.] //Kidney international. – 2018. – Vol. 94. – №. 5. – P. 964-973.
155. Lamb K. E. Long- term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal / Lamb K. E., Lodhi S., Meier- Kriesche H. U. //American journal of transplantation. – 2011. – Vol. 11. – №. 3. – P. 450-462.
156. Bentata Y. Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. What we should know about its nephrotoxicity //Artificial organs. – 2020. – Vol. 44. – №. 2. – P. 140-152.
157. Barraclough K. A. Kidney transplant outcomes are related to tacrolimus, mycophenolic acid and prednisolone exposure in the first week / Barraclough, K. A., Staatz, C. E., Johnson, D. W. [et al.] //Transplant International. – 2012. – Vol. 25. – №. 11. – P. 1182-1193.
158. Kuypers D. R. J. A prospective, open-label, observational clinical cohort study of the association between delayed renal allograft function, tacrolimus exposure, and CYP3A5 genotype in adult recipients / Kuypers, D. R., de Jonge, H., Naesens, M. [et al.] //Clinical therapeutics. – 2010. – Vol. 32. – №. 12. – P. 2012-2023.
159. Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». Клинические рекомендации

«Трансплантация почки, наличие трансплантированной почки, отмирание и отторжение трансплантата почки». 2020

160. Jacobson P. A. Genetic and clinical determinants of early, acute calcineurin inhibitor-related nephrotoxicity: results from a kidney transplant consortium / Jacobson, P. A., Schladt, D., Israni, A. [et al.] //Transplantation. – 2012. – Vol. 93. – №. 6. – P. 624.
161. Bahl D. Delayed graft function in kidney transplantation / Bahl, D., Haddad, Z., Dato, A. [et al.] //Current opinion in organ transplantation. – 2019. – Vol. 24. – №. 1. – P. 82-86.
162. Bronzatto E. J. M. Delayed graft function in renal transplant recipients: risk factors and impact on 1-year graft function: a single center analysis / Bronzatto, E. J. M., da Silva Quadros, K. R., Santos, R. L. S. [et al.] //Transplantation proceedings. – Elsevier, 2009. – Vol. 41. – №. 3. – P. 849-851.
163. Lebranchu Y. Delayed graft function: Risk factors, consequences and parameters affecting outcome—results from MOST, A Multinational Observational Study / Lebranchu, Y., Halimi, J. M., Bock, A. [et al.] //Transplantation proceedings. – Elsevier, 2005. – Vol. 37. – №. 1. – P. 345-347.
164. Ghadimi M. Comparing the effect of immediate versus delayed initiation of tacrolimus on delayed graft function in Kidney transplant recipients: A randomized open-label clinical trial / Ghadimi, M., Dashti-Khavidaki, S., Khatami, M. R. [et al.] //Journal of Research in Pharmacy Practice. – 2018. – Vol. 7. – №. 2. – P. 69.
165. Liu Y. Delayed initiation of tacrolimus is safe and effective in renal transplant recipients with delayed and slow graft function / Liu, Y., Liu, H., Shen, Y. [et al.] //Transplantation Proceedings. – Elsevier, 2018. – Vol. 50. – №. 8. – P. 2368-2370.
166. Salcedo-Herrera S. Acute rejection in kidney transplantation and early beginning of tacrolimus / Salcedo-Herrera, S., Ramirez, J. L. P., García-Lopez, A. [et al.] //Transplantation Proceedings. – Elsevier, 2019. – Vol. 51. – №. 6. – P. 1758-1762.

167. Bia M. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients / Bia, M., Adey, D. B., Bloom, R. D. [et al.] //American Journal of Kidney Diseases. – 2010. – Vol. 56. – №. 2. – P. 189-218.
168. Baker R. J. Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient / Baker, R. J., Mark, P. B., Patel, R. K. [et al.] //BMC nephrology. – 2017. – Vol. 18. – №. 1. – P. 1-41.
169. Baker R., Jardine A., Andrews P. Post-operative care of the kidney transplant recipient / Baker R., Jardine A., Andrews P. //UK Renal Association: 5th Edition Final Version. – 2011. – Т. 118. – С. c311.
170. Anglicheau D. Pharmacokinetic interaction between corticosteroids and tacrolimus after renal transplantation / Anglicheau, D., Flamant, M., Schlageter, M. H. [et al.] //Nephrology Dialysis Transplantation. – 2003. – Vol. 18. – №. 11. – P. 2409-2414.
171. Hesselink D. A. Tacrolimus dose requirement in renal transplant recipients is significantly higher when used in combination with corticosteroids / Hesselink, D. A., Ngyuen, H., Wabbijn, M. [et al.] //British journal of clinical pharmacology. – 2003. – Vol. 56. – №. 3. – P. 327-330.
172. Banas B. Long-term kidney transplant outcomes: role of prolonged-release tacrolimus / Banas, B., Krämer, B. K., Krüger, B. [et al.] //Transplantation Proceedings. – Elsevier, 2020. – Vol. 52. – №. 1. – P. 102-110.
173. Пинчук А. В. и др. Опыт применения адваграфа после трансплантации почек в НИИ СП им НВ Склифосовского / Пинчук, А. В., Шмарина, Н. В., Сторожев, Р. В. [и др.] //Трансплантология. – 2013. – №. 4. – С. 10-14.
174. Пинчук А. В. Современные возможности индивидуализации иммуносупрессивной терапии //Трансплантология. – 2012. – №. 4. – С. 52-55.
175. Ekberg H. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation / Ekberg, H., Tedesco-Silva, H., Demirbas, A. [et al.] //New England Journal of Medicine. – 2007. – Vol. 357. – №. 25. – P. 2562-2575.

176. Weir M. R. Mycophenolate mofetil-based immunosuppression with sirolimus in renal transplantation: a randomized, controlled Spare-the-Nephron trial / Weir, M. R., Mulgaonkar, S., Chan, L. [et al.] //Kidney international. – 2011. – Vol. 79. – №. 8. – P. 897-907.
177. Ghafari A. P1781 conversion to sirolimus in advanced stages of chronic allograft nephropathy. A randomized clinical trial / Ghafari A., Ghafari N. //Nephrology Dialysis Transplantation. – 2020. – Vol. 35. – №. Supplement_3. – P. gfaa142. P1781.
178. Ульянкина И. В. Применение эверолимуса при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями / Ульянкина И. В., Резник О. Н., Мойсюк Я. Г. //Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. 11. – №. 4. – С. 103-109.
179. El-Agroudy A. E. Efficacy and safety of early tacrolimus conversion to sirolimus after kidney transplantation: Long-term results of a prospective randomized study / El-Agroudy, A. E., Alarrayed, S. M., Al-Ghareeb, S. M. [et al.] //Indian Journal of Nephrology. – 2017. – Vol. 27. – №. 1. – P. 28.
180. Schena F. P. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial / Schena, F. P., Pascoe, M. D., Alberu, J. [et al.] //Transplantation. – 2009. – Vol. 87. – №. 2. – P. 233-242.
181. Сандриков В. А. Ранние диагностические критерии криза отторжения почечного трансплантата по данным ультразвукового мониторинга / Сандриков, В. А., Каабак, М. М., Платова, Е. Н. [и др.] //Трансплантология. – 2017. – Т. 9. – №. 3. – С. 248-251.
182. Naesens M., Kuypers D. R. J., Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity / Naesens M., Kuypers D. R. J., Sarwal M. //Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2009. – Vol. 4. – №. 2. – P. 481-508.
183. Bogaert S. WITHDRAWN: Impact on Delayed Graft Function of the Renal Resistive Index in the Immediate Postoperative Period After Kidney

- Transplantation: A Cohort Analysis / Bogaert, S., Peeters, P., Suchonos, N. [et al.] //Transplantation Proceedings. – Elsevier, 2020.
184. Di Nicolò P. Renal intraparenchymal resistive index: the ultrasonographic answer to many clinical questions / Di Nicolò P., Granata A. //Journal of nephrology. – 2019. – Vol. 32. – №. 4. – P. 527-538.
185. O'Rourke M. F., Safar M. E. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy / O'Rourke M. F., Safar M. E. //Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – №. 1. – P. 200-204.
186. Platt J. F., Ellis J. H., Rubin J. M. Renal transplant pyelocaliectasis: role of duplex Doppler US in evaluation / Platt J. F., Ellis J. H., Rubin J. M. //Radiology. – 1991. – Vol. 179. – №. 2. – P. 425-428.
187. Hashimoto J., Ito S. Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension / Hashimoto J., Ito S. //Hypertension. – 2011. – Vol. 58. – №. 5. – P. 839-846.
188. Ikee R. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology / Ikee, R., Kobayashi, S., Hemmi, N. [et al.] //American journal of kidney diseases. – 2005. – Vol. 46. – №. 4. – P. 603-609.
189. Di Nicolò P. Renal resistive index: not only kidney / Di Nicolò P., Granata A. //Clinical and experimental nephrology. – 2017. – Vol. 21. – №. 3. – P. 359-366.
190. Akgul A. Relationship of renal resistive index and cardiovascular disease in renal transplant recipients / Akgul, A., Sasak, G., Basaran, C. [et al.] //Transplantation proceedings. – Elsevier, 2009. – Vol. 41. – №. 7. – P. 2835-2837.
191. Drudi F. M. Role of color Doppler US in the evaluation of renal transplant / Drudi, F. M., Cascone, F., Pretagostini, R. [et al.] //La Radiologia Medica. – 2001. – Vol. 101. – №. 4. – P. 243-250.
192. Bellos I., Perrea D. N., Kontzoglou K. Renal resistive index as a predictive factor of delayed graft function: a meta-analysis / Bellos I., Perrea D. N., Kontzoglou K. //Transplantation reviews. – 2019. – Vol. 33. – №. 3. – P. 145-153.

193. Ohta Y. Increased renal resistive index in atherosclerosis and diabetic nephropathy assessed by Doppler sonography / Ohta, Y., Fujii, K., Arima, H. [et al.] //Journal of hypertension. – 2005. – Vol. 23. – №. 10. – P. 1905-1911.
194. Schwenger V. Color Doppler indices of renal allografts depend on vascular stiffness of the transplant recipients /Schwenger, V., Keller, T., Hofmann, N. [et al.] //American journal of transplantation. – 2006. – Vol. 6. – №. 11. – P. 2721-2724.
195. Cano H. Resistance index measured by Doppler ultrasound as a predictor of graft function after kidney transplantation / Cano, H., Castañeda, D. A., Patiño, N. [et al.] //Transplantation proceedings. – Elsevier, 2014. – Vol. 46. – №. 9. – P. 2972-2974.
196. Tirtayasa P. M. W. Association between early resistive index measurement and early graft function and long-term graft survival after kidney transplantation: an evidence-based clinical review / Tirtayasa P.M.W., Duarsa G.W.K, Situmorang G.R. [et al.] // Acta Medica Indonesiana. – 2019. – Vol. 51. – №. 1. – P. 77-85.
197. Thebridge L. Systematic review of intra- operative duplex scanning during renal transplantation / Thebridge, L., Fisher, C., Puttaswamy, V. [et al.] //Australasian Journal of Ultrasound in Medicine. – 2022. – Vol. 25. – №. 1. – P. 42-50.
198. Łebkowska U. The predictive value of arterial renal blood flow parameters in renal graft survival / Łebkowska, U., Malyszko, J., Łebkowski, W. [et al.] //Transplantation proceedings. – Elsevier, 2007. – Vol. 39. – №. 9. – P. 2727-2729.
199. Barba J. Immediate renal Doppler ultrasonography findings (< 24 h) and its association with graft survival / Barba, J., Rioja, J., Robles, J. E. [et al.] //World journal of urology. – 2011. – Vol. 29. – №. 4. – P. 547-553.
200. Drudi F. M. Role of color Doppler ultrasound in the evaluation of renal transplantation from living donors / Drudi, F. M., Liberatore, M., Cantisani, V. [et al.] //Journal of ultrasound. – 2014. – Vol. 17. – №. 3. – P. 207-213.

201. Kahraman S. Prediction of renal allograft function with early Doppler ultrasonography / Kahraman, S., Genctoy, G., Cil, B. [et al.] //Transplantation proceedings. – Elsevier, 2004. – Vol. 36. – №. 5. – P. 1348-1351.
202. Naesens M. Intrarenal resistive index after renal transplantation / Naesens, M., Heylen, L., Lerut, E. [et al.] //New England Journal of Medicine. – 2013. – Vol. 369. – №. 19. – P. 1797-1806.
203. Drudi F. M. Role of color Doppler ultrasound in the evaluation of renal transplantation from living donors / Drudi, F. M., Liberatore, M., Cantisani, V. [et al.] //Journal of ultrasound. – 2014. – Vol. 17. – №. 3. – P. 207-213.
204. Finn W. F. Recovery from postischemic acute renal failure in the rat / Finn W. F., Chevalier R. L. //Kidney international. – 1979. – Vol. 16. – №. 2. – P. 113-123.
205. Platt J. F. Renal transplant pyelocaliectasis: role of duplex Doppler US in evaluation / Platt J. F., Ellis J. H., Rubin J. M. //Radiology. – 1991. – Vol. 179. – №. 2. – P. 425-428.
206. Horton R. Prostaglandins, renal function and vascular regulation / Horton R., Zipser R., Fichman M. //Medical Clinics of North America. – 1981. – Vol. 65. – №. 4. – P. 891-914.
207. Kaufman Jr R. P. Vasodilator prostaglandins (PG) prevent renal damage after ischemia / Kaufman Jr, R. P., Anner, H., Kobzik, L. [et al.] //Annals of Surgery. – 1987. – Vol. 205. – №. 2. – P. 195.
208. Gol'dshtein D. V. Comparative study of vasaprostan and alprostan in spontaneous platelet aggregation test in mice / Gol'dshtein D. V., Maevskii E. I., Pogorelova V. N. //Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2004. – Vol. 138. – №. 4. – P. 423-424.
209. Kelly C. J. Prostaglandin E1 inhibits effector T cell induction and tissue damage in experimental murine interstitial nephritis / Kelly, C. J., Zurier, R. B., Krakauer, K. A. [et al.] //The Journal of clinical investigation. – 1987. – Vol. 79. – №. 3. – P. 782-789.

210. Lironi C., McLin V. A., Wildhaber B. E. The effect and safety of prostaglandin administration in pediatric liver transplantation / Lironi C., McLin V. A., Wildhaber B. E. //Transplantation direct. – 2017. – Vol. 3. – №. 6.
211. Klein A. S. Prostaglandin E1 administration following orthotopic liver transplantation: a randomized prospective multicenter trial / Klein, A. S., Cofer, J. B., Pruett, T. L. [et al.] //Gastroenterology. – 1996. – Vol. 111. – №. 3. – P. 710-715.
212. Kornberg A. Impact of selective prostaglandin E1 treatment on graft perfusion and function after liver transplantation / Kornberg, A., Schotte, U., Kupper, B. [et al.] //Hepato-gastroenterology. – 2004. – Vol. 51. – №. 56. – P. 526-531.
213. Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». Национальные клинические рекомендации «Трансплантация печени, наличие трансплантированной печени, отмирание и отторжение трансплантата печени». 2020.
214. Ржевская О. Н. Применение вазaproстана в комплексной терапии острого канальцевого некроза после пересадки почки / Ржевская, О. Н., Тарабарко, Н. В., Пинчук, А. В. [и др.] //Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2006. – №. 5. – С. 21-23.
215. Menard M. P. Effect of E-series prostaglandins on graft rejection //Dialysis & transplantation. – 1991. – Vol. 20. – №. 5. – P. 250-254.
216. Суслов Д.Н. Первый опыт применения вазaproстана при трансплантации почек от асистолических доноров // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 1999. -№ 4. - С. 15-18.
217. Wang Z. Alprostadil promotes the early recovery of transplanted renal function / Wang Z., QU Q., Miao S. //Chinese Journal of Tissue Engineering Research. – 2013. – P. 7687-7692.
218. Shen B. Early application of alprostadil after combined liver and kidney transplantation / Shen, B. L., Miao, S. Z., Chen, P. [et al.] //Chinese Journal of Tissue Engineering Research. – 2011. – Vol. 15. – №. 44. – P. 8193.

219. Белорусов О. С. Интраоперационная гемодинамика при трансплантации почки от живого родственного донора / Белорусов, О. С., Садовников, В. И., Сандриков, В. А. [и др.] //Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. – 1988. – №. 64. – №. 5. – С. 79-83.
220. Karagoz M. A. The protective effect of Papaverine and Alprostadil in rat testes after ischemia and reperfusion injury / Karagoz, M. A., Doluoglu, O. G., Ünverdi, H. [et al.] //International braz j urol. – 2018. – Vol. 44. – P. 617-622.
221. Polyak M. M. R. Prostaglandin E1 influences pulsatile preservation characteristics and early graft function in expanded criteria donor kidneys / Polyak, M. M., Arrington, B. O. M., Stubenbord, W. T. [et al.] //Journal of Surgical Research. – 1999. – Vol. 85. – №. 1. – P. 17-25.
222. Polyak M. M. R. The influence of pulsatile preservation on renal transplantation in the 1990S / Polyak, M. M., Arrington, B. O. M., Stubenbord, W. T. [et al.] //Transplantation. – 2000. – Vol. 69. – №. 2. – P. 249.
223. Geng N. Prostaglandin E1 administration for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Geng, N., Zou, D., Chen, Y. [et al.] //Medicine. – 2018. – Vol. 97. – №. 29. – С. e11416.
224. Barreto E. F. Prediction of the renal elimination of drugs with cystatin C vs creatinine: a systematic review / Barreto, E. F., Rule, A. D., Murad, M. H. [et al.] //Mayo Clinic Proceedings. – 2019. – Vol. 94. – №. 3. – P. 500-514.
225. Fu H. Alprostadil for hypertensive nephropathy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Fu, H., Hou, W., Zhang, Y. [et al.] //PloS one. – 2022. – Vol. 17. – №. 5. – P. e0269111.