

Клинические рекомендации

Трансплантация почки, наличие трансплантированной почки, и отторжение трансплантата почки отмирание

Кодирование по Международной
статистической классификации **Z94.0; T86.1**
болезней и проблем, связанных
со здоровьем:

Возрастная группа: Взрослые, дети

Год утверждения: **2020**

Разработчик клинической рекомендации:

- Профессиональная ассоциация: Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество»

Оглавление

Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация	7
1.1 Определение	7
1.2 Этиология и патогенез.....	7
1.3 Эпидемиология	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	8
1.5 Классификация.....	8
1.6. Клиническая картина.....	9
2. Диагностика	9
2.1 Жалобы и анамнез.....	9
2.2 Физикальное обследование.....	11
2.3. Лабораторная диагностика.....	15
2.4 Инструментальная диагностика	16
2.5. Морфологические признаки дисфункции трансплантированной почки	18
3. Лечение.....	23
3.1 Консервативное лечение	23
3.2 Хирургическое лечение.....	27
3.2.1 Особенности хирургического лечения у детей	31
3.2.2 Хирургические осложнения	32
3.3 Иное лечение	37
3.3.1. Ингибиторы кальциневрина.....	38
3.3.2 Микофенолаты	40
3.3.3 Азатиоприн**	41
3.3.4 Стероиды.....	42
3.3.5 Ингибиторы пролиферативного сигнала (mTOR-ингибиторы)	42
3.3.6 Индукция антителами к рецепторам интерлейкина-2	45
3.3.7 Индукция иммуноглобулином антитимоцитарным**	45
4. Медицинская реабилитация	46
4.1.1 Планирование беременности	47
4.1.2 Тактика ведения беременности.....	48
4.1.3 Иммуносупрессивная терапия при беременности	49
5. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	49
6. Организация медицинской помощи	52
6.1 Показания для плановой госпитализации	52

6.2 Показания для экстренной госпитализации	52
6.3 Показания к выписке пациента из стационара	52
Критерии оценки качества медицинской помощи	53
Список литературы.....	57
Приложение А1. Состав Рабочей группы	75
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	81
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента	84
Приложение В. Информация для пациентов*	91

Список сокращений

HLA – (англ., human leukocyte antigen, лейкоцитарные антигены человека) главный комплекс гистосовместимости человека

IgG – иммуноглобулины класса G

IgM – иммуноглобулины класса M

mTOR – мишень рапамицина млекопитающих

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

анти-HLA – антитела к антигенам системы HLA

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АТГ – антитимоцитарный иммуноглобулин

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГГТ – глутамилтранспептидаза

ГД – гемодиализ

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖРД – живой родственный донор

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИКН – ингибиторы кальциневрина

ИЛ-2 – интерлейкин 2

ИМС – инфекции мочевыводящей системы

ИМТ – индекс массы тела

ИФ – интерстициальный фиброз

КА – канальцевая атрофия

КР – клинические рекомендации

КТ – компьютерная томография

КТА – компьютерная томография с ангиографией

ММФ – микофенолата мофетил

МНО - международное нормализованное отношение

МРА – магнитно-резонансная ангиография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МФК – микофеноловая кислота

НДД – низкие дозы дофамина

НПВ – нижняя полая вена
ОО – острое отторжение
ОФТ – отсроченная функция трансплантата
ПСС – пиковая систолическая скорость
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
СД – сахарный диабет
СЗП – свежезамороженная плазма
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СОО – сверхострое отторжение
ТГВ – тромбоз глубоких вен
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТП – трансплантация почки
УЗИ – ультразвуковое исследование
УЗ-картина – ультразвуковая картина
УО – ускоренное отторжение
ХБП – хроническая болезнь почек
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ЦВД – центральное венозное давление
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
Эхо-КГ – эхокардиография

Термины и определения

Трансплантация почки – это хирургическая операция: метод заместительной почечной терапии, заключающаяся в пересадке человеку почки, полученной от другого человека.

Посмертный (трупный) донор органов – человек, признанный умершим в установленном порядке (биологическая смерть или смерть головного мозга) и ставший источником органов (объектов трансплантации)

Живой (прижизненный) родственный донор – лицо в возрасте 18 лет и старше, дееспособный человек, выразивший согласие предоставить и (или) предоставивший при жизни свой донорский орган в целях родственной трансплантации.

Потенциальный реципиент почки – пациент с 5 стадией хронической болезни почек, не имеющий противопоказаний к трансплантации почки и включенный в лист ожидания

Реципиент трансплантированной почки – пациент, у которого была выполнена трансплантация почки.

Отторжение трансплантированной почки – патологический процесс, при котором иммунная система реципиента распознает почечный трансплантат как чужеродный объект, и активируется система гуморального и/или клеточного воспалительного ответа, что может привести к выраженной дисфункции органа.

Хроническая болезнь почек – повреждение почек либо снижение их функции в течение 3 месяцев и более. Заболевание классифицируется на 5 стадий, которые различаются по тактике ведения пациента и риску развития терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений.

1. Краткая информация

В данных клинических рекомендациях на основании проведенного поиска литературы и доказательств представлено описание методики оказания медицинской помощи пациентам с трансплантированной почкой и возможных путей восстановления и реабилитации пациента после проведения операции трансплантации почки. Клинические рекомендации предназначены для помощи в принятии решения. Медицинские работники, использующие данные рекомендации должны решить, как использовать эти рекомендации в повседневной практике

1.1 Определение

Трансплантация почки (ТП) – это хирургическая операция: метод заместительной почечной терапии, заключающаяся в пересадке человеку почки, полученной от другого человека.

Реципиент почки – человек имеющий почечный аллотрансплантат.

1.2 Этиология и патогенез

Показанием к трансплантации почки является пятая стадия хронической болезни почек, требующая проведения заместительной почечной терапии. Наиболее частой причиной хронической болезни почек являются хронические диффузные поражения почечной паренхимы. Чаще всего причинами терминальной ХПН являются гломерулонефрит/гломерулосклероз (46,1%), сахарный диабет (12%), поликистоз почек (10%), пиелонефрит (9,4%), а также сосудистые заболевания почек (1,2%), нефропатии неизвестной этиологии (3%) и другие причины болезни почек (13,3%) [1]. Реципиент почки – это пациент, перенесший операцию трансплантации почки, в отношении которого проводится комплекс лечебных мероприятий, направленных на предотвращение дисфункции почечного трансплантата, обусловленное такими патологическими процессами, как: отторжение, возвратная патология, инфекционное поражение, нефротоксический эффект лекарственных препаратов и другие.

1.3 Эпидемиология

В 2017 г. в мире программный гемодиализ получало около 3,4 миллиона больных с терминальной стадией почечной недостаточности [2].

В Российской Федерации в 2018 г. ЗПТ получали всего 54953 больных. Показатель обеспеченности ЗПТ в целом в пересчете на 1 млн. населения, на 31.12.2018 г. в среднем по России составил до 374,4 больных/млн. [3].

В мире за 2018 г. выполнено 74843 трансплантации почки [4].

В Российской Федерации в 2019 году всего было выполнено 1473 трансплантации почки (10,0 на 1 млн населения), что больше, чем в предыдущие годы. Трансплантации почки выполнялись в 46 центрах. Число трансплантаций трупной почки в 2019 г. составило 1290, что на 129 (+11,1%) трансплантаций больше, чем в 2018 г. – 1161. Число трансплантаций почки от живого родственного донора составило 183 (2018 г. – 200) [5]. За тот же период в Европе выполнено 27738 трансплантаций почки (36,04 трансплантаций на 1 млн населения), из них 7662 (9,96 на 1 млн населения) от живого родственного донора [4].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Z94.0 – наличие трансплантированной почки

T86.1 – отмирание и отторжение трансплантата почки

1.5 Классификация

В связи с большим количеством различных аспектов в трансплантации почки, существует несколько используемых классификаций:

Таблица 1. Классификации трансплантации почки

<i>Классификации трансплантации почки</i>		
<i>Классификация в зависимости от возраста реципиента:</i>	Трансплантация почки взрослым	Трансплантация почки детям
<i>Классификация в зависимости от источника донорского органа:</i>	Трансплантация почки от посмертного донора	Трансплантация почки от живого родственного донора
<i>Классификация в зависимости от числа предыдущих трансплантаций:</i>	Трансплантация почки первичная	Трансплантация почки повторная
<i>Классификация в зависимости от числа трансплантируемых одновременно органов:</i>	Трансплантация почки изолированная	Трансплантация почки сочетанная (с другими органами)
<i>Классификация в зависимости от совместимости по системе АВ0:</i>	Трансплантация почки совместимая по системе АВ0	Трансплантация почки не совместимая по системе АВ0
<i>Классификация в зависимости от предшествующей заместительной почечной терапии:</i>	Трансплантация почки до начала ЗПТ	Трансплантация почки после начала ЗПТ

1.6. Клиническая картина

- Пациенты с ХБП в стадии 4-5 (СКФ <30 мл / мин / $1,73$ м²), должны быть проинформированы о возможности и необходимости начала ЗПТ (гемодиализа или перитонеального диализа) в ближайший период, в зависимости от развития клинической картины, тяжести состояния.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Пациенты с ХБП в стадии 4-5 (СКФ <30 мл / мин / $1,73$ м²), должны быть проинформированы о возможности и необходимости начала ЗПТ (гемодиализа или перитонеального диализа) в ближайший период, в зависимости от развития клинической картины, тяжести состояния. При отсутствии противопоказаний пациентам должна быть представлена полная информация о методике трансплантации почки, ее преимуществах перед другими методами ЗПТ, возможных осложнений при пересадке почки [6, 7].

Не рекомендуются к пересадке почки пациенты с:

- Множественной миеломой;
- Амилоидозом со значительным внепочечным поражением;
- Декомпенсированным циррозом (необходимо рассмотреть возможность одновременной пересадки печени);
- Онкологическими поражениями органов;
- Обструктивными заболеваниями легких в необратимой стадии, декомпенсированной дыхательной недостаточностью;
- Тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью, не поддающейся лечению (необходимо заключение кардиолога);
- Прогрессирующим дегенеративным заболеванием ЦНС.

При наличии потенциального родственного донора почки возможна трансплантация почки до начала диализной терапии или включения в лист ожидания от посмертного донора (при наличии симптомов или когда расчетная СКФ <10 мл / мин / $1,73$ м² (<15 мл / мин / $1,73$ м² в педиатрии) [6, 8].

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендуется тщательный сбор жалоб и анамнеза у пациента с целью выявления важных моментов для правильной оценки состояния пациента.

Степень доказанности: GPP

- Рекомендуется направление потенциальных кандидатов на пересадку почки для их обследования минимум за 6-12 месяцев до ожидаемого начала диализа и для обследования потенциальных живых доноров с целью возможной упреждающей ТП.

Степень доказанности: GPP

- Рекомендуется не исключать пациентов из программы трансплантации почки только по возрасту.

Степень доказанности: GPP

- Рекомендуется провести нейрокогнитивную оценку у детей-кандидатов на трансплантацию почки, у которых диагностирована терминальная стадия ХБП в возрасте до 5 лет.

Степень доказанности: GPP

Комментарий: трансплантация почки может быть не рекомендована пациентам с умственной отсталостью или психическими расстройствами, если невозможно обеспечить адекватный режим иммуносупрессивной терапии. Трансплантация может проводиться, если пациент способен к адекватному восприятию необходимых процедур и терапии.

- Всем кандидатам на ТП рекомендуется воздерживаться от употребления табака как минимум за 1 месяц до внесения в лист ожидания или трансплантации от живого донора.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: при наличии у пациента в анамнезе злокачественных новообразований рекомендуется перед выполнением трансплантации и начала иммуносупрессивной терапии добиться контроля онкологического процесса. Наличие активного онкологического процесса является противопоказанием к выполнению трансплантации органов, поскольку течение основного заболевания (в данном случае злокачественного новообразования) может ухудшаться на фоне иммуносупрессивной терапии, тем самым угрожая жизни пациента и ставя под сомнение успешность трансплантации. Рекомендуется провести КТ грудной клетки для нынешних или бывших заядлых курильщиков. [9 – 12].

- Не рекомендуется исключать кандидатов на трансплантацию из-за ожирения (по определению ИМТ). Рекомендуется прилагать меры по снижению веса кандидатам с ожирением до ТП [13 – 18].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

- Рекомендуется продолжить прием антиагрегантов в ожидании трансплантации от умершего донора (например, ацетилсалициловая кислота**, клопидогрел**).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

- Рекомендуется прекратить прием антиагрегантных препаратов (кроме ацетилсалициловой кислоты**) за 5 дней до ТП от живого донора и на время всего периоперационного периода.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Пациентам с коагулопатией в анамнезе требуется дополнительное обследование и отдельное внимание, поскольку гиперкоагуляция может привести к тромбозу сосудов трансплантата и гибели трансплантата, а гипокоагуляция к кровотечению и гибели реципиента. Наличие в анамнезе тромбозов сосудистых доступов или продолжительных кровотечений позволяет предположить коагулопатию [19, 20].

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуется тщательный физикальный осмотр, оценка психоэмоционального статуса пациента.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: психосоциальная оценка потенциальных кандидатов на трансплантацию почки обычно проводится в междисциплинарном контексте. Это дает возможность оценить психологическое, поведенческое здоровье пациента, а также семейное и социальное окружение, которые могут облегчить или затруднить адаптацию к сложностям и проблемам хронического заболевания, трансплантации, модификации образа жизни [21 – 25].

- Рекомендуется осмотр хирурга с целью исключения значимой хирургической патологии. Рекомендуется обследовать кандидатов на ТП на предмет заболеваний, препятствующих заживлению ран, включая ожирение, недоедание, употребление табака, перенесших операции на брюшной полости, чтобы выявить риски заживление ран и образование грыж.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: Все процедуры по пересадке почки сопряжены с риском развития раневых осложнений, включая инфекцию и образование грыжи, что частично обусловлено воздействием иммуносупрессивных препаратов на заживление ран. Сопутствующие заболевания, повышающие этот риск, включают диабет, поликистоз почек, предшествующие хирургические процедуры (включая трансплантацию или герниопластику в анамнезе) и табакокурение. Частота возникновения послеоперационной грыжи составляет примерно 7% в возрасте 10 лет и увеличивается в 2 раза у пациентов, которые ведут активный образ жизни или являются курильщиками. На заживление ран также влияет развитие поверхностных и глубоких тканевых инфекций. Факторы риска развития посттрансплантационных раневых инфекций включают ожирение, диабет, заболевания периферических сосудов, ревматологические заболевания (включая волчанку) и предшествующее употребление наркотиков [26 – 28].

У пациентов с избыточной массой тела отмечается более высокая частота хирургических и нехирургических осложнений, а также повышается риск отсроченной функции трансплантата [4]. Ожирение является основным фактором риска развития сахарного диабета, артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее, трансплантация почки позволяет увеличить продолжительность и качество жизни диализных пациентов с избыточной массой тела. На сегодняшний день противопоказания к трансплантации органов исключительно на основании отклонений индекса массы тела (ИМТ) от нормы не являются обоснованными.

Ожирение широко распространено в развитых странах и все чаще встречается в развивающихся странах. В США почти 70% взрослого населения имеют избыточный вес или страдают ожирением, а 6,7% имеют ожирение III стадии (ИМТ ≥ 40) [29]. Ожирение в рамках метаболического синдрома является сильным фактором риска развития ХБП 5. Однако четкой связи между ожирением и терминальной ХПН при отсутствии метаболического синдрома выявлено не было. Несмотря на четкую связь ожирения с периферическими сосудистыми заболеваниями, ишемической болезнью сердца и стеатогепатитом, ожирение часто связано с более низким риском смерти среди пациентов, получающих программный гемодиализ [13, 14].

Ожирение влияет на многие аспекты трансплантации почки. Выживаемость у пациентов с ожирением, перенесших трансплантацию почки выше, по сравнению с пациентами, которые продолжают получать гемодиализ [15, 16]. Среди пациентов с ожирением, Gill et al. продемонстрировали снижение смертности на 48% после трансплантации по сравнению с оставшимися на диализе [15].

Однако недавно проведенный метаанализ, включавший более 200 000 реципиентов сравнивает результаты лечения у реципиентов с ожирением и без, продемонстрировал, что ожирение ($ИМТ > 30 \text{ кг / м}^2$) увеличивает риск смерти (относительный риск (ОР) 1,52), отсроченной функции трансплантата (ОР 1,52), острого отторжения (ОР 1,17), раневой инфекции (ОР 3,13) и увеличивает длительность госпитализации (2,31 дня).

Рекомендовано проводить обследование всех кандидатов на ТП на ожирение с использованием ИМТ. Ожирение – не является абсолютным противопоказанием к трансплантации почки. Пациентам с ожирением II или III степени ($ИМТ \geq 35 \text{ кг / м}^2$) рекомендована консультация диетолога или бариатрическая хирургия. Строгого ограничения по ИМТ при постановке в лист ожидания нет.

В некоторых работах показано, что роботизированная трансплантация обладает лучшими результатами у пациентов, страдающих ожирением [17]. Панникулэктомия перед трансплантацией может снизить ИМТ и снизить вероятность раневой инфекции после трансплантации [18]. К трансплантации почки пациентам с $ИМТ \geq 40 \text{ кг/м}^2$ следует подходить с осторожностью. В таких случаях рекомендовано разъяснить пациентам об экстремально высоком риске развития осложнений после трансплантации.

- Рекомендуется осмотр стоматолога, согласно заключению которого, при наличии показаний проводится санация ротовой полости.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –3).

Комментарии: Осмотр стоматолога имеет важное значение с целью выявления инфекций ротовой полости, санации очагов инфекции перед трансплантацией и началом иммуносупрессии. Диабетики имеют повышенный риск заболеваний пародонта [30 – 32].

- Рекомендуется осмотр уролога для мужчин и женщин, с целью исключения патологии мочевыводящих путей, рака почек, мочевого пузыря, простаты [33, 34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –3).

- Рекомендуется осмотр маммолога для женщин старше 40 лет для исключения новообразования молочных желёз [35, 36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –3).

- Пациентам с признаками или симптомами активного сердечного заболевания (например, стенокардией, аритмией, сердечной недостаточностью, пороком

клапанов сердца – после проведенных инструментальных и функциональных методов обследования) рекомендуется пройти обследование у кардиолога и лечиться в соответствии с действующими клиническими рекомендациями до дальнейшего рассмотрения вопроса о пересадке почки.

Степень доказанности: GPP

- Рекомендуется осмотр невролога, с целью исключения патологии нервной системы, а также пациентам, имеющим в анамнезе инсульт или ТИА.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –3).

***Комментарии:** предлагается воздержаться от постановки в лист ожидания пациентов, ранее 6 месяцев после перенесенного инсульта, ранее 3 месяцев после ТИА. Пациентам должен быть проведен скрининг каротидных артерий [37 – 40].*

- Рекомендуется осмотр эндокринолога, с целью исключения патологии органов эндокринной системы.

***Комментарии:** Диабетическая нефропатия является наиболее распространенной причиной ХБП во всем мире. В связи более высокой распространенностью сопутствующих заболеваний среди больных сахарным диабетом, вероятность ТП у них несколько ниже, чем у людей с ХБП от таких причин, как гломерулонефрит и поликистоз почек. Более низкие показатели выживаемости пациентов и почек у больных сахарным диабетом отмечались течение многих лет, что объясняется более высокой частотой сосудистых, хирургических и инфекционных осложнений. Для большинства кандидатов с ХБП по причине СД, диабет как таковой не следует рассматривать как противопоказание к трансплантации, а скорее, как показание к тщательному обследованию и лечению сопутствующих осложнений [41 – 43]. Впервые выявленный посттрансплантационный сахарный диабет является распространенным осложнением, встречающимся у 10-40% реципиентов [44].*

- Рекомендуется осмотр терапевта с целью обобщения результатов инструментальных и лабораторных исследований, заключений других специалистов.

Степень доказанности: GPP

***Комментарий:** на фоне иммуносупрессивной терапии после выполнения трансплантации может отмечаться обострение течения некоторых заболеваний и патологических состояний, что, в свою очередь, может приводить к возникновению жизнеугрожающих осложнений. Характерными примерами служат дивертикулез (с ранее отмечавшимися эпизодами дивертикулита или без них), желчекаменная болезнь, гиперпаратиреоз. Предтрансплантационная тактика в подобных случаях должна*

определяться коллегиально (с участием специалистов различного профиля), а также с учетом особенностей конкретно взятого клинического случая. Заболевания почек, характеризующиеся высокой частотой рецидивирования, приводящие к ранней потере трансплантата, являются противопоказанием к трансплантации почки. К соответствующей группе нозологий можно отнести болезнь Вальденстрема, первичный оксалоз и другие.

2.3. Лабораторная диагностика

- Между потенциальным донором и реципиентом рекомендуется совместимая группа крови АВ0 и совпадение по лейкоцитарным антигенам человека (HLA), что создает оптимальные условия для успешной трансплантации, в связи с чем, реципиенту перед трансплантацией почки необходимо провести определение группы крови, резус-фактора. Рекомендовано HLA-типирование (определение антигенов (генов) главного комплекса гистосовместимости I и II классов) реципиенту и донору, перекрестная лимфоцитотоксическая проба с кровью потенциальных доноров, а также определение анти-HLA потенциальному реципиенту [45 – 52].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

- Потенциальным реципиентам рекомендуется выполнять клинический анализ крови (количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, определение лейкоцитарной формулы, уровень гемоглобина).

Степень доказанности: GPP

- Потенциальным реципиентам рекомендуется исследование кислотно-щелочного состояния, газового и электролитного состава крови.

Степень доказанности: GPP

- Потенциальным реципиентам рекомендуется выполнение биохимического анализа крови (определение уровня общего билирубина и его фракций, общего белка и альбумина, глюкозы, холестерина, креатинина, мочевины, активности щелочной фосфатазы, ГГТ, АСТ, АЛТ, уровня кальция, фосфора, железа), с целью определения функции отдельных органов и систем.

Степень доказанности: GPP

- Потенциальным реципиентам рекомендуется определение наличие вируса Эпштейна-Барр перед трансплантацией [53].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

- Потенциальным реципиентам рекомендуется ежегодное определение наличие вируса иммунодефицита человека [54].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

- Потенциальным реципиентам рекомендуется ежегодное определение HBsAg, Анти-HBs, Анти-HBc, . [55, 56].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

- Потенциальным реципиентам рекомендуется ежегодное определение антител к HCV [57].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

- Потенциальным реципиентам рекомендуется определение наличия ДНК цитомегаловируса методом ПЦР [58].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

- Потенциальным реципиентам рекомендуется выполнения реакции Вассермана перед трансплантацией [8, 59].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

- Потенциальным реципиентам рекомендуется исследование свертывающей системы крови (уровень фибриногена, антитромбина-III, плазминогена, протромбиновый индекс, АЧТВ) с целью исключения тромбофилии/гемофилии, которые могут привести к тромбозу сосудов трансплантата, или кровотечению в интраоперационном или раннем послеоперационном периоде [60, 61].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендуется проводить УЗИ органов брюшной полости, с целью исключения патологии органов брюшной полости

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).

- Рекомендуется проводить доплерографию сосудов нижних конечностей и таза.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4).

Комментарий: потенциальным реципиентам без очевидных клинических проявлений окклюзий периферических артерий (ЗПА), но имеющим риск этих заболеваний рекомендуется пройти неинвазивное исследование сосудов. Потенциальные реципиенты с клинически выраженным ЗПА должны: пройти визуализацию и лечение своего ЗПА после консультации с сосудистым хирургом до трансплантации. Потенциальным реципиентам с клинически выраженным ЗПА рекомендуется пройти КТ без контрастирования для визуализация брюшной полости/таза для оценки артериальной кальцификации и уточнения клинической картины для планирования предстоящей операции [62, 63].

- С целью исключения патологии лёгких рекомендуется обзорная рентгенография органов грудной клетки. При наличии какой-либо патологии органов грудной клетки или при наличии иных показаний рекомендовано МСКТ органов грудной клетки.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5) [9 – 12].

- Рекомендуется выполнение ЭКГ с целью определения имеющихся очагов ишемии или кардиомиопатии.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –4) [64, 65].

- Рекомендуется выполнение ЭхоКГ, а также холтеровского мониторирования, пробы с нагрузкой, с целью определения функционального резерва сердца. При неоднозначных результатах исследований или при наличии иных показаний выполняется коронарография.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –3).

Комментарий: Потенциальным реципиентам, которые были на диализе не менее двух лет или имели факторы риска легочной гипертензии (например, портальная гипертензия, заболевание соединительной ткани, врожденный болезни сердца, хроническая обструктивная болезнь легких) рекомендуется пройти эхокардиографию. Имеются доказательства того, что аномальные результаты эхокардиографии и положительные результаты неинвазивных стресс-тестов являются значимыми прогностическими факторами ИБС, сердечных событий и смерти пациентов. Нет никаких доказательств того, что ангиография требуется у бессимптомных пациентов с отрицательным неинвазивный стресс-тестом [21, 65, 66].

- Рекомендуется выполнение МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием с целью определения сосудистой анатомии, диагностики новообразований, проходимости НПВ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).

- Рекомендуется провести ФГДС с целью исключения эрозивно-язвенного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта [67, 68].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –3).

- Рекомендуется выполнить цистоскопию для скрининга карциномы мочевого пузыря у кандидатов с повышенным риском [69, 70].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

2.5. Морфологические признаки дисфункции трансплантированной почки

Эпизод острого отторжения является следствием иммунного ответа реципиента с целью разрушения трансплантата. Он имеет клеточное (лимфоциты) и (или) гуморальное (циркулирующие антитела) происхождение. Острое отторжение клинически подозревается у пациентов при повышении уровня креатинина в сыворотке крови после исключения других причин дисфункции трансплантата (как правило, подтверждается биопсией). С первых дней после трансплантации до начала эффективной иммуносупрессивной терапии отсутствие лечения криза отторжения неизбежно приводит к утрате трансплантата.

Острое отторжение характеризуется снижением функции трансплантата в совокупности с детально установленными морфологическими критериями, выявляемыми при биопсии. Субклиническое острое отторжение определяется присутствием гистологических изменений, характерных для острого отторжения на скрининговых или протокольных биопсиях, в случае отсутствия при этом клинических симптомов или признаков [6].

I. Морфологические типы отторжения трансплантированной почки

1. Сверхострое отторжение аллотрансплантированной почки (ССО).

Этиология связана с наличием в крови реципиента предрасполагающих цитотоксических антител. Прогнозирование этого вида отторжения основано на проведении перекрестной пробы лимфоцитов донора с сывороткой предполагаемого реципиента (реакция cross-match). Отторжение развивается с первой же минуты после включения почки в кровоток. Почка становится дряблой, цианотичной, отсутствует

пульсация сосудов. Если трансплантат удаляют, при гистологическом исследовании выявляют распространённый тромбоз сосудов микроциркуляторных путей, некротические изменения каких-либо структур отсутствуют, отмечаются только дистрофические изменения извитых канальцев. В биоптатах, взятых в интервале от 1 до 3-х суток присоединяется диффузная инфильтрация интерстиция нейтрофильными лейкоцитами. Реже, при низком уровне предсуществующих антител, возможно отсроченное развитие сверхострого отторжения (наступает через 12-24 ч после операции) требуется проведение дифференциальной диагностики между ишемическим повреждением и сверхострым отторжением на основании исследования пункционных биоптатов. При обоих видах - отмечается некроз паренхимы почки, но при СОО присутствует распространённый тромбоз микроциркуляторных путей [71].

2. Ускоренное отторжение аллотрансплантированной почки (УО).

УО развивается в первые несколько суток после включения почки в кровоток реципиента (наступает в сроки от 12 до 72 часов). В патогенезе этого вида отторжения принимают участие не только гуморальные факторы, но и клеточный иммунитет. Гистологически выявляется полнокровие и стазы крови в сосудах микроциркуляторного русла коркового вещества, инфильтрация лимфоцитами и повреждение паренхиматозных органов [72].

3. Острое отторжение аллотрансплантированной почки (ОО).

ОО по-прежнему остается одним из основных осложнений, обуславливающих снижение и даже прекращение функции АТП. При исследовании пункционных биоптатов аллотрансплантированной почки оценку наличия или отсутствия острого клеточного отторжения проводят по следующим полуколичественным параметрам: а) оценка степени воспаления клубочков (гломерулит-g): g0-нет гломерулита; g1- гломерулит < 25% клубочков; g2 – гломерулит 25%-75% клубочков; g3- гломерулит всех или почти всех клубочков. б) оценка стенки воспаления канальцев (тубулит-t): t0-отсутствие лимфоцитов в стенке канальцев; t1-1-4 лимфоцита в стенке поперечного среза канальца; t2-5-10 лимфоцитов в стенке канальца; t3-более 10 лимфоцитов в стенке поперечного среза канальца. в) оценка степени воспаления стенки артерий (васкулиты-v): v0-артериит отсутствует; v1-эндартериит с воспалением <25% интимы по окружности хотя бы одной артерии; v2- эндартериит с воспалением >25% интимы по окружности хотя бы одной артерии; v3- тяжелый панартериит с некрозом гладкомышечных клеток и/или фибриноидным некрозом. г) оценка степени воспаления интерстиция (i): i0 – отсутствие либо инфильтрация интерстиция лимфоцитами <10% кортикального слоя; i2 – 26-50% кортикального слоя инфильтрировано лимфоцитами; i3- инфильтрация лимфоцитами >

50% кортикального слоя. В настоящее время для оценки степени клеточного ОО используется классификация Banff 97 [72]. В зависимости от полуколичественных показателей диагностируют следующие виды отторжения:

- пограничные изменения – не относятся к острому отторжению, но являются его предикторами g0, t1, v0, i1;

- острое отторжение интерстициального типа (типы 1a, 1b)

Тип 1a: g0-1, t2, v0, i2-3;

Тип 2b: g0-2, t3, v0, i2-3;

- острое отторжение сосудистого типа (типы 2a, 2b)

Тип 2a: g0-1, t0-1, v1, i2-3;

Тип 2b: g0-2, t0-2, v2, i2-3;

- тяжелое острое отторжение

Тип 3: g2-3, t2-3, v3, i2-3;

Разделение на типы острого клеточного отторжения имеет большое клиническое значение, так как от типа отторжения зависят лечение криза и коррекция базовой иммуносупрессивной терапии.

Гуморальные факторы при остром отторжении играют значительную роль. Острое антителоопосредованное (гуморальное) отторжение характеризуется острой стероидрезистентной дисфункцией трансплантата, положительной посттрансплантационной донорспецифической перекрестной пробой и наличием компонента комплимента C4d в перитубулярных капиллярах [72].

Наиболее точная дифференциальная диагностика патологии АТП может быть осуществлена только прижизненным патолого-анатомическим исследованием биопсийного материала (морфологическими методами исследования) с использованием дополнительных специальных методов (иммуногистохимического типирования (иммуногистохимическими), электронномикроскопическими. Морфологическую верификацию (морфологическую диагностику) патологии в аллотрансплантированной почке осуществляют путем исследования материала чрезкожной пункционной биопсии. Клинический диагноз отторжения почки не может быть правомочен без подтверждения результатами гистологического исследования биоптата трансплантированной почки [73]. Для стандартизации подходов к оценке степени отторжения АТП под эгидой Международного общества нефрологов (ISN) была разработана классификация, принятая в августе 1991 года в г. Канаде и получившая название по тому городу, в котором проходила работа комиссии – Banff. Впоследствии эта классификация неоднократно будет пересматриваться и дополняться [74].

II. Хроническое отторжение аллотрансплантированной почки.

За последнее время достигнуты большие успехи в области иммуносупрессивной терапии, что привело к сокращению числа случаев острого отторжения и увеличению выживаемости трансплантированных органов. Однако хроническая дисфункция АТП остается главной клинической проблемой. Одной из причин этого является хроническая нефропатия [75, 76].

Хроническое отторжение представляет собой антителоопосредованное отторжение. Продукция антител к антигенам эндотелиальных клеток сосудов трансплантата с последующим образованием на эндотелиоцитах комплексов антиген-антитело при участии комплимента приводит к повреждению эндотелия, повышению сосудистой проницаемости, плазматическому пропитыванию, пролиферации субэндотелиальной соединительной ткани, инфильтрации интимы мононуклеарными клетками. В результате просветы мелких артерий уменьшаются или могут полностью закрыться. Недостаточность кровотока ведет к повреждению паренхимы. Первые морфологические признаки хронического отторжения могут проявляться уже в сроки от 4-6 месяцев после операции. В стенке артерий определяется отложение иммуноглобулинов различных классов, но преимущественно IgM, в интимае – фиксация C4d компонента комплимента. По классификации Banff 97 при хроническом отторжении выявляется атрофия канальцев, склероз интерстициальной ткани, продуктивный эндартериит. В интерстиции как в зонах склероза так вне этих участков, паравазально, отмечается различная степень очаговой инфильтрации мононуклеарными клетками, среди которых большое количество плазмобластов и плазматических клеток. В артериальных ветвях – пролиферация соединительной ткани в интимае с уменьшением сечения их просветов. Выявляется различная степень склеротического поражения клубочков. Нарушения кровообращения при хроническом отторжении ведет к развитию диффузного нефросклероза [77 – 79].

III. Нефротоксичность ингибиторов кальциневрина.

Циклоспорин А и такролимус уменьшают риск развития отторжения и увеличивают длительность выживания аллотрансплантата и реципиента. Низкий уровень ингибиторов кальциневрина в крови повышает риск острого отторжения, а высокий, как правило, ведет к развитию циклоспориновой нефротоксичности. Различают острое и хроническое действие препаратов.

Гистологическим признаком острой токсичности ингибиторов кальциневрина является появление изометрической вакуолизации в цитоплазме проксимальных отделов извитых канальцев, выявляемая с помощью окраски гематоксилином и эозином.

Хроническая нефротоксичность развивается не ранее чем через четыре месяца после трансплантации почки. Гистологически выявляется полосчатый склероз интерстициальной ткани, атрофию канальцев, нодулярный гиалиноз артериол и мелких артерий [71, 72].

IV. Инфекционные осложнения после аллотрансплантации почки.

Этиология инфекционных осложнений после трансплантации почки связана с вирусной, бактериальной, грибковой флорой, а также простейшими. Частота бактериальных инфекций со времени начала применения ингибиторов кальциневрина у больных после трансплантации органов значительно снизилась. Источником бактериальной инфекции аллотрансплантированной почки может быть операционная рана при присоединении госпитальной инфекции, гематомы и лимфоцеле в области ложа трансплантата, нарушение пассажа мочи по мочевыводящим путям при обструкции мочеточника или его фистулах. При гистологическом исследовании, в материале пункционной биопсии определяется характер неспецифического или специфического (например, туберкулезного) воспаления, иногда удаётся определить бактериальную и грибковую флору. Бактериальные инфекции при гистологическом исследовании биоптатов вызывают острый интерстициальный нефрит, проявляющийся отеком интерстиция ткани почки, инфильтрацией лейкоцитами и эозинофилами. Актуальной проблемой остаются вирусные инфекции, среди которых важное значение занимает ЦМВ-инфекция и полиомовирусная инфекция (полиомовирус ВК, Human polyomavirus I из рода *Betapolyomavirus*). При прижизненном патологоанатомическом исследовании биопсийного материала (гистологическом исследовании) в ядрах эпителиоцитов эндотелия сосудов обнаруживают специфические включения [80 – 82].

V. Ишемические и реперфузионные повреждения.

В течение первых двух месяцев после операции одной из причин дисфункции АТП является их ишемическое и реперфузионное повреждение. При исследовании пункционных биоптатов трансплантированных почек, полученных в первые недели после операции, всегда выявляются признаки ишемического повреждения паренхимы. Гистологическим его проявлением является острый канальцевый некроз, степень которого и определяет степень ишемического повреждения АТП.

1. Легкая степень ишемического повреждения – дистрофические изменения в эпителиальных клетках целых групп извитых канальцев, некроз отдельных эпителиальных клеток.

2. Средняя степень ишемического повреждения – характеризуется такими же изменениями, как и при легкой степени, однако увеличивается количество наркотизированных клеток.

3. Тяжелая степень ишемического повреждения – отмечается диффузный некроз эпителиальных клеток извитых канальцев, сопровождающийся тубулорексисом и нарушением микроциркуляции в интертубулярных сосудах [71].

3. Лечение

Тактика лечения пациента с выявленной терминальной ХПН отражена на рисунке 1.

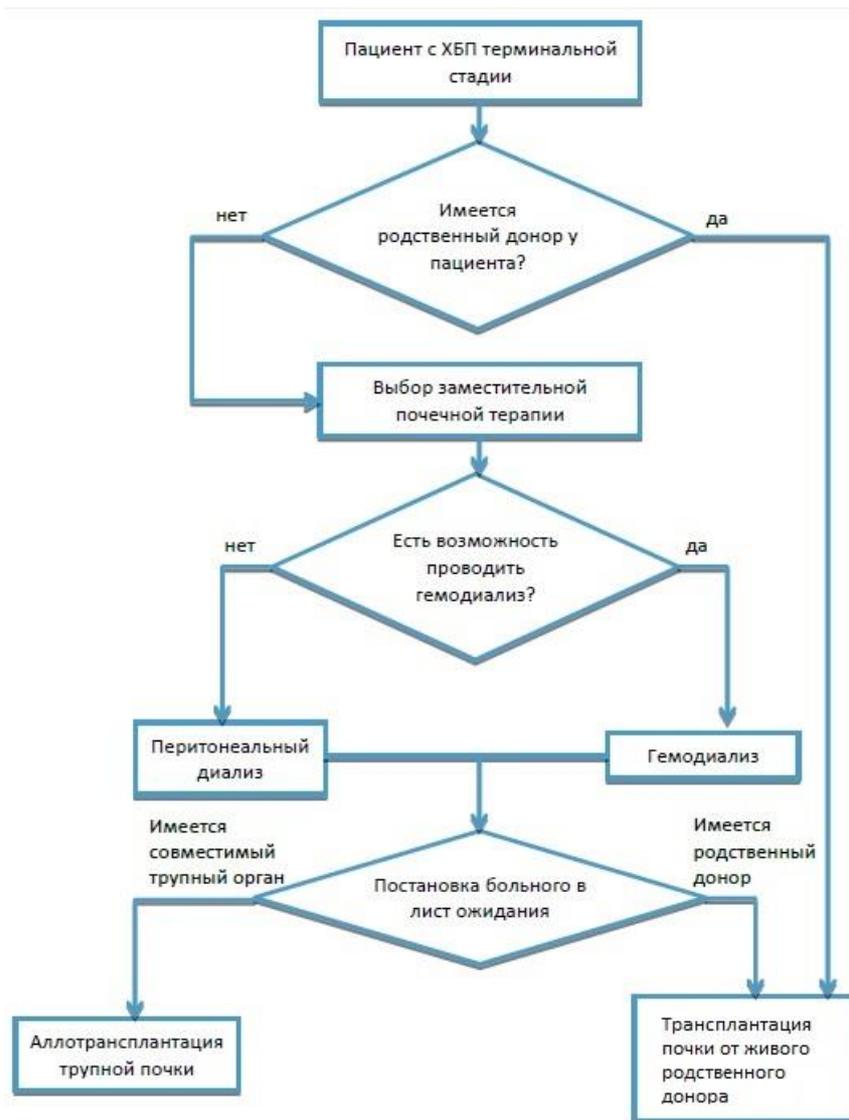


Рисунок 1. Алгоритм лечения пациента с терминальной стадией почечной недостаточности

3.1 Консервативное лечение

- Перед трансплантацией для коррекции дисбаланса жидкости и электролитов рекомендуется гемодиализ или консервативные меры [83].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Рутинное использование гемодиализа непосредственно перед трансплантацией почки не показано [84]. Гиперкалиемия является наиболее распространенным показанием для гемодиализа до операции. Риски гемодиализа по сравнению с медикаментозной терапией должны учитываться наряду с рисками интраоперационной перегрузки жидкостью, электролитных и кислотно-щелочных нарушений, особенно в тех случаях, когда почка от посмертного донора трансплантируется со значительным риском развития ОФТ. Предоперационный гемодиализ может инициировать провоспалительное состояние, отложить хирургическое вмешательство, увеличить время холодной ишемии и повысить риск развития ОФТ.

- Рекомендуется обсудить пациентов, которые принимают антитромбоцитарные и антикоагулянтные средства перед операцией по пересадке с кардиологом / гематологом / нефрологом.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: Многие пациенты, находящиеся в активном листе ожидания, имеют сосудистые заболевания и/или протромботические состояния, которые должны быть оценены до трансплантации. Двойная дезагрегантная терапия обычно назначается пациентам со стентами коронарных артерий в течение шести-двенадцати месяцев; планы периоперационного лечения этих пациентов следует обсудить с кардиологом, чтобы полностью исключить риск отмены дезагрегантов. Возможности отмены антикоагулянтной и послеоперационной антикоагулянтной терапии следует обсудить до внесения пациентов в лист ожидания.

Некоторые пациенты листа ожидания продолжают принимать дезагреганты и/или антикоагулянты. Показания для дезагрегантов или антикоагулянтов должны быть четко документированы для каждого человека. Потенциальный повышенный риск периоперационного кровотечения необходимо соотнести с риском от артериального или венозного тромбоза. Литературные данные предполагают [61, 85], что продолжение антитромбоцитарной терапии ацетилсалициловой кислотой**, тиклопидином или клопидогрелем** не дает значительно большего риска пери/послеоперационных осложнений [86], однако количество пациентов в проведенном исследовании было небольшим. Влияние дезагрегантов может быть уменьшено интраоперационным введением тромбоцитарной взвеси.

- После операции не рекомендуется назначать регулярно с профилактической целью нефракционированный или низкомолекулярный гепарин реципиентам низкого риска, получивших орган от ЖРД.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1В).

Комментарии: Небольшое РКИ (n = 75) не показало различий в ранней послеоперационной потере трансплантата или тромбоэмболических осложнениях с профилактической антикоагулянтной терапией или без нее.

Периоперативное введение антикоагулянтов короткого действия снижает периоперативный риск венозного тромбоза (в том числе в подвздошно-бедренных и почечных венах), однако в связи с сопутствующей повышенной кровопотерей введение требует знания индивидуальных факторов риска пациента. Ни одно из существующих основных руководств по профилактике тромбозов непосредственно не касается тромбопрофилактики в периоперационном периоде почечного трансплантата. Небольшое РКИ [87] не показало различий в ранней послеоперационной потере трансплантата или тромбоэмболических осложнениях с профилактической антикоагулянтной терапией или без нее. Те, кто получали профилактическую антикоагулянтную терапию, имели значительно более низкий гемоглобин, в то время как те, кто получали с профилактической целью нефракционированный гепарин, имели длительный лимфодренаж. На основании этого исследования рутинная фармакологическая профилактика не рекомендуется у реципиентов низкого риска, получивших орган от ЖРД. Механические меры по снижению илеофemorального тромбоза глубоких вен (ТГВ) могут быть использованы там, где нет противопоказаний из-за заболевания периферических сосудов, особенно там, где есть опасения по поводу риска кровотечения с фармакологической профилактикой.

- У обычных реципиентов почечного трансплантата при периоперационной антибиотикопрофилактике рекомендуется использовать однократную дозу, а не мульти-дозу антибиотика.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Многоцентровое, проспективное РКИ показало, что случаи инфекции хирургической зоны и инфекции мочевыводящих путей были аналогичны у тех, кто получал антибиотик широкого спектра действия в одной дозе при индукции анестезии, и тех, кто получал антибиотик каждые 12 часов в течение 3-5 дней.

*Периоперационная антибиотикопрофилактика обычно используется в хирургии при трансплантации почки, но оптимальный режим антибиотиков неизвестен, и повышение устойчивости к антибиотикам может препятствовать их эффективности в этой ситуации. Многоцентровое, проспективное РКИ не показала разницы в течение одного месяца в зоне хирургического вмешательства, бактериальной, грибковой или вирусной инфекции среди получающих разовую дозу антибиотика широкого спектра действия при индукции анестезии по сравнению с получающими антибиотик каждые 12 часов в течение 3-5 дней [88]. Ретроспективное сравнение периоперационной внутривенной профилактики цефазолином** по сравнению с отсутствием антибиотика не выявило различий в инфекционных осложнениях (хирургическая зона, мочевыводящие пути, бактериемия или инфекция, связанная с центральным венозным катетером) в первый месяц после трансплантации почки [89].*

- Рекомендуется использовать целевую интраоперационную гидратацию для снижения степени отсроченной функции трансплантата и оптимизации ранней функции трансплантата.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: *Для оптимальной функции почечного трансплантата необходимо тщательное соблюдение пери - и послеоперационного баланса жидкости. Несмотря на то, что нет доказательств того, что лучше для интраоперационного введения во время трансплантации почки кристаллоиды или коллоиды, последние могут обладать иммуногенными свойствами. При использовании нормального (0,9%) раствора натрия хлорида** в периоперационном периоде рекомендуется мониторинг метаболического ацидоза. Проспективное двойное слепое РКИ сравнило нормальный физиологический раствор с лактированным раствором Рингера в качестве интраоперационной внутривенной жидкостной терапии. Креатинин сыворотки на третий день после операции не отличался между двумя группами. Однако раствор Рингера вызывал меньше гиперкалиемии и метаболического ацидоза, чем обычный физиологический раствор. Сбалансированные растворы могут быть оптимальным и более безопасным вариантом интраоперационной внутривенной жидкостной терапии [90].*

*Измерение центрального венозного давления (ЦВД) помогает анестезиологам управлять жидкостью. Небольшое проспективное не слепое РКИ сравнивало два режима введения нормального (0,9%) раствора натрия хлорида**: постоянную инфузию (10-12 мл/кг-1/ч-1 от начала операции до реперфузии) и инфузию на основе центрального венозного давления (целевое ЦВД, соответствующее этапу операции) [91].*

Ориентированная на ЦВД инфузия обеспечивала более стабильный гемодинамический профиль, лучший диурез и раннюю функцию трансплантата. Управляемая гидратация может уменьшить ОФТ, а измерение ЦВД может помочь оптимизировать раннюю функцию трансплантата.

- Дофаминергические препараты в малых дозах в раннем послеоперационном периоде не следует использовать регулярно.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2В).

Комментарии: Из-за ощутимого улучшения мочеиспускания и ранней функции трансплантата при трансплантации почки использовались низкие дозы допамина** (НДД). Использование НДД у доноров почек выходит за рамки этого раздела. Противоречивые результаты не позволяют прийти к общему мнению о рутинном использовании НДД у реципиентов трансплантата. Небольшое (n=20) проспективное рандомизированное перекрестное исследование при трансплантации почки от посмертного донора показало значительное улучшение мочеотделения и клиренса креатинина в первые девять часов после операции без побочных явлений [92]. В отличие от этого, ретроспективное сравнение НДД в первые двенадцать часов после трансплантации почки от посмертного донора не показало различий в диурезе или почечной функции, но те пациенты, кому вводили НДД (n=57), имели повышенную частоту сердечных сокращений, более длительное пребывание в отделении интенсивной терапии и более высокую шестимесячную смертность, чем те, кто не лечился НДД (n=48) [93].

Существуют значительные различия в использовании диуретиков у реципиентов во время операции трансплантации почки, и пока мало доказательств, чтобы предложить какую-либо пользу от их использования [94]. В ходе поиска литературы не обнаружено никаких оснований для использования маннитола** при операции у реципиента почечного трансплантата. Использование маннитола** у доноров почек выходит за рамки данного раздела.

3.2 Хирургическое лечение

- Рекомендуется выполнить превентивную или одновременную с ТП нефрэктомия кандидатам с поликистозной болезнью почек с целью профилактики рецидивирующей инфекции, кровотечений, хронической боли.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: При наличии аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, а также при наличии определенных условий (недостаточное пространство для трансплантации, наличие осложнений, хронических инфекционных процессов, подозрений на злокачественные новообразования) имеются показания для предтрансплантационной или одномоментной с ТП нефрэктомии [95 – 97].

- Рекомендуется оценить почечный трансплантат от посмертного донора на отдельном столе до начала операции [92].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: Обработка трансплантата на отдельном столе (*back-table preparation*) является важным шагом в процессе трансплантации. Для оценки качества органа и исключения экзофитных опухолей почка должна быть обработана во время нахождения в стерильной ледяной шуге, по возможности, удаляя околопочечный жир. На отдельном столе может быть выполнена биопсия почки. Подозрительные поражения паренхимы также требуют биопсии.

Необходимо выявить количество, качество и целостность почечных сосудов и мочеточника (мочеточников). В воротах почки должны быть перевязаны лимфатические сосуды. Необходимо оценить качество интимы донорской почечной артерии. Ветви почечной артерии, не идущие в почку или мочеточник(и), должны быть перевязаны.

При трансплантации почки от посмертного донора необходимо определить качество аортальной площадки. Если виден тяжелый атероматоз площадки, устья или дистальной части почечной артерии, то аортальная площадка и/или дистальная часть почечной артерии могут быть отсечены, чтобы обеспечить лучшее качество донорской почечной артерии для имплантации. Реконструкция нескольких донорских артерий на отдельном столе обсуждается ниже.

Следует оценить длину почечной вены. Впадающие ветви почечных вен должны быть надежно перевязаны. Для правой донорской почки от посмертного донора при необходимости может быть выполнено удлинение почечной вены на отдельном столе при помощи донорской нижней полой вены [92]. Методы удлинения короткой правой почечной вены от живого донора при помощи гонадной вены или подкожной вены реципиента требуют предоперационного планирования и отдельного согласия.

Следует установить длину, качество и количество мочеточника (мочеточников). Необходимо сохранять около-тазовую и проксимальную около-мочеточниковую ткань в "золотом треугольнике".

- В качестве операционного доступа при большинстве операций первой или второй трансплантации почки (ТП) следует использовать внебрюшинный доступ к подвздошной ямке с любой стороны [93].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Рекомендуется перевязывать лимфатические сосуды около подвздошных сосудов, чтобы уменьшить образование послеоперационного лимфоцеле.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Рекомендуется оценить длину донорской почечной вены и, если она короткая, производить один из хирургических способов лучшего варианта венозного анастомоза [94, 98 – 101].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Технические подходы при короткой почечной вене могут быть рассмотрены как у донора, так и у реципиента. Для подъема подвздошной вены и предотвращения натяжения анастомоза почечной вены может потребоваться лигирование внутренних подвздошных вен [94]. Транспозиция подвздошных артерии и вены также может улучшить положение венозного анастомоза [98]. Правая почечная вена может удлиняться. В почках от посмертных доноров это обычно делается при помощи донорской нижней полой вены [99]. У живых доноров удлинение почечной вены может быть обеспечено с помощью донорской гонадной вены, извлеченной при донорской нефрэктомии [100], или с помощью большой подкожной вены реципиента [101], хотя оба требуют специального согласия и в целом предпочтительны другие вышеупомянутые методы.

- Рекомендуется использовать наружные или общие подвздошные артерии для артериального анастомоза «конец в бок» с почечной артерией донора. Рекомендуется использовать анастомоз «конец в конец» с внутренней подвздошной артерией как альтернативу для использования наружной или общей подвздошной артерии [102].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Небольшое РКИ (n=38), сравнивающее анастомоз с внутренней подвздошной артерией «конец в конец» с анастомозом с наружной подвздошной артерией «конец в бок» показало, что оба метода имеют аналогичные результаты в раннем послеоперационном периоде и в течение трех лет наблюдения [102]. Места

сосудистых анастомозов следует выбирать тщательно в зависимости от длины почечной артерии и вены, чтобы избежать перегибов сосудов при помещении почки в ее конечное положение, обычно в подвздошную ямку. В месте артериального анастомоза следует избегать атероматозных бляшек в подвздошной артерии, чтобы уменьшить риск расслоения подвздошной артерии. Интима артерий донора и реципиента должна быть проверена до начала артериального анастомоза, чтобы убедиться, что нет ее разрыва или отслоения. Если это найдено, то его необходимо устранить до или во время артериального анастомоза.

- Рекомендуется использовать различные методики артериальной реконструкции при множественных артериях – отдельные анастомозы почечных артерий с питающими артериями или анастомозы между артериями трансплантата [103-105].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: Множественные почечные артерии, снабжающие почку от посмертного донора, могут быть сохранены на площадке Карреля (соответствующей длины) и имплантированы как один анастомоз. При трансплантации почки от живого донора множественные почечные артерии требуют различных методик для достижения оптимальной реперфузии [93]. Две артерии могут быть имплантированы отдельно или с формированием единого анастомоза; очень маленькая вторая артерия (особенно если она снабжает верхний полюс) может быть перевязана; две артерии могут быть соединены вместе (лоскут в виде “итанов”); или меньшая артерия может быть анастомозирована в бок основной артерии (анастомоз “конец в бок”). Нижняя полюсная артерия может быть реваскуляризована с помощью анастомоза в нижнюю эпигастральную артерию [103].

- Рекомендуется выполнять методику экстравезикального мочеточникового анастомоза типа Лич-Грегуара (Lich-Gregoir) для минимизации осложнений мочевыводящих путей у реципиентов почечного трансплантата с нормальной урологической анатомией [106 – 108].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Результаты метаанализа двух РКИ [107] и 24 наблюдательных исследований склоняются к экстравезикальной методике Лич-Грегуара (Lich-Gregoir) для снижения общих осложнений (в частности, мочевого затека, стриктуры и послеоперационной гематурии). По данным одного РКИ при экстравезикальном подходе наблюдалось меньшее количество инфекций мочевыводящих путей по сравнению с

интравезикальным методом [108]. Донорский мочеточник должен быть оставлен как можно короче с сохранением периуретерального жира для обеспечения адекватного кровоснабжения мочеточника.

- Рекомендуется выполнять пиело-уретеральный или уретеро-уретеральный анастомозы как альтернативу экстравезикального мочеточникового анастомоза, особенно для очень короткого или плохо васкуляризованного мочеточника трансплантата [109, 110].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Пиело- или уретероуретероанастомоз к ипсилатеральному нативному мочеточнику описаны как первичный метод у реципиентов с нерефлюксирующими нативными мочеточниками [109]. В случаях повреждения донорского мочеточника при извлечении может быть выполнена нативная пиелоуретеростомия или пиелонеоцистотомия. Для наложения мочевого анастомоза следует использовать монофиламентные рассасывающиеся швы, чтобы предотвратить образование камней вокруг шовного материала [110].

- Рекомендуется использование мочеточниковых стентов при трансплантации для профилактики основных мочевых осложнений. [111, 112].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Мочеточниковый анастомоз трансплантата может быть выполнен со стентом или без него. Кохрановский обзор [111] привел к выводу, что стенты рекомендуются для уменьшения основных урологических осложнений, особенно мочевых затеков. Оптимальные сроки для удаления стента еще не определены, однако, если стент оставляется более 30 дней, отмечается высокий уровень инфекций мочевыделительной системы (ИМС) [112, 113].

- При удвоенных мочеточниках рекомендуется использование тех же хирургических принципов, как и для отдельных мочеточников, и анастомозирование их отдельно или совместно. [114, 115].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3).

3.2.1 Особенности хирургического лечения у детей

- Рекомендуется выбирать место для размещения почечного трансплантата у детей индивидуально в зависимости от соотношения размеров трансплантата и реципиента. [116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: При невозможности размещения трансплантата в брюшинном пространстве без ущерба для трансплантата или окружающих органов трансплантат помещается в брюшную полость.

- Рекомендуется односторонняя или двусторонняя нефрэктомия у детей в связи с врождённой аномалией строения почек, тяжелой протеинурией [117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: Урологические расстройства и аномалии более чем в трети случаев являются причиной терминальной почечной недостаточности у детей. Урологические осложнения, генетические аномалии развития часто сочетаются с патологией других органов [116].

3.2.2 Хирургические осложнения

- В случае возникновения гематомы большого размера, когда возникают клинические проявления дисфункции трансплантата в связи с компрессией трансплантата или сосудов рекомендуется выполнить чрезкожное дренирование гематомы под контролем компьютерной томографии (КТ) или ультразвукового исследования (УЗИ) или хирургическое вмешательство [118, 119].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3).

- При подозрении на тромбоз артерии трансплантата рекомендуется выполнение ультразвукового исследования в режиме цветового доплеровского картирования. В случае выявления неудовлетворительной перфузии по данным ультразвукового исследования показана ревизия [118, 120, 121].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

- При интраоперационном выявлении артериального тромбоза рекомендуется выполнить тромбэктомию в случае если трансплантат жизнеспособен [118].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

- При интраоперационном выявлении артериального тромбоза рекомендуется выполнить трансплантатэктомию в случае нежизнеспособности трансплантата [118].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: Тромбоз артерии трансплантата является редким осложнением с частотой возникновения 0.5-3.5% [120]. И, как правило, является следствием технической ошибки при наложении анастомоза. Однако, возможны другие причины, связанные как с артерией донора, так и с артерией реципиента (т. к. атеросклероз), надрыв интимы во время эксплантации, эпизод острого отторжения, компрессия извне гематомой, тромбофилия, тяжелая гипотония, токсичность компонентов иммуносупрессии (циклоsporин А или сиролимус) [121]. Клиническими проявлениями являются острая задержка мочи, рост креатинина и мочевины, что часто приводит к потере трансплантата [118].

- При подозрении на тромбоз вены трансплантата рекомендуется выполнение ультразвукового исследования в режиме цветового доплеровского картирования. В случае выявления неудовлетворительной перфузии по данным ультразвукового исследования показана ревизия [122 – 125].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3).

- При венозном тромбозе, подтвержденном интраоперационно, в случае если трансплантат жизнеспособен рекомендуется выполнять тромбэктомию, в случае если трансплантат нежизнеспособен рекомендуется выполнять трансплантатэктомию [118].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

- Не рекомендуется медикаментозная профилактика тромбоза вены трансплантата [118, 126].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Одной из значимых причин потери трансплантата в течение первого месяца после операции является тромбоз вены трансплантата (частота возникновения 0,5-4%) [122]. Причины включают в себя технические ошибки и/или затруднения в ходе операции [118], а также состояние гиперкоагуляции реципиента [123, 124]. Ультразвуковое исследование в цветовом режиме с доплерографией выявит отсутствие кровотока по вене и атипичный кровоток по артерии (чаще всего обратный диастолический ток, похожий на плато). Также, в связи с венозной гиперемией, можно увидеть увеличение трансплантата в размерах [125]. Несмотря на то, что в большинстве случаев венозный тромбоз приводит к потере трансплантата, рекомендована ревизия. В случае если венозный тромбоз не привел к потере трансплантата, то во время ревизии может быть выполнена тромбэктомия с

предварительным пережатием подвздошной вены. В ином случае, может быть выполнена эксплантация с последующей реимплантацией [118]. Возможно использование тромболитических средств, однако результаты их применения неудовлетворительны [118, 126].

- В случае стойкой артериальной гипертензии, резистентной к медикаментозной терапии и/или повышение уровня креатинина плазмы без гидронефроза или мочевой инфекции рекомендуется проводить диагностику стеноза артерии трансплантата [127 – 130].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3).

- Диагностику стеноза почечной артерии рекомендуется проводить с помощью ультразвукового исследования в режиме цветного доплеровского картирования, в случае неясной УЗ картины возможно использование магнитно-резонансной томографии, или КТ с ангиографией [125 – 127].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3).

- При артериальном стенозе в первую очередь рекомендуется выполнять чрезкожную ангиопластику или стентирование, возможно открытое хирургическое вмешательство при наличии противопоказаний [125, 126].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: Частота стеноза артерии трансплантата составляет от 1% до 25% [123, 124]. Факторами риска являются маленький диаметр и атеросклероз артерии трансплантата, травма артерии в момент заготовки, отсутствие артериальной площадки, хирургическая техника (узловые швы или непрерывный шов) и повреждение подвздошной артерии во время трансплантации [125, 126]. Чаще возникает в области анастомоза [125, 126]. Диагностика проводится с помощью ультразвукового исследования в режиме цветного доплеровского картирования, по данным которого в артерии трансплантата пиковая систолическая скорость (ПСС) выше 200 см/с [125]. В сомнительных случаях может быть выполнена магнитно-резонансная ангиограмма (МРА) или КТ с ангиографией (КТА) [127]. Важно определить является ли стеноз гемодинамически значимым или нет. Обычно наличие стеноза больше 50% считается высоким риском повреждения трансплантата [128]. В случае слабовыраженного стеноза (<50%) и отсутствии симптомов повреждения трансплантата, обычно проводится консервативное лечение, однако в связи с возможным риском дисфункции

трансплантата проводится строгое наблюдение клинической и ультразвуковой картины [125]. В случае клинически значимого стеноза и/или >50% по данным ультразвукового исследования в режиме цветного доплеровского картирования, с целью подтверждения выполняется ангиография. Если диагноз подтвержден, обычно начинают с рентгенэндоваскулярного вмешательства, в то время как пациентам после недавно выполненной трансплантации, с множественными, протяженными и критическими сужениями или после неудачной попытки ангиопластики хирургическое вмешательство может быть более эффективно [125, 126].

- При наличии больших и клинически значимых лимфоцеле рекомендуется чрезкожное дренирование, при неэффективности рекомендуется выполнение лапароскопической фенестрации лимфоцеле [131 – 134].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: Выполнение лапароскопической фенестрации лимфоцеле, в случае больших и клинически значимых лимфоцеле, имеет наименьшую частоту рецидива (8%) и осложнений (14%), по сравнению с открытым оперативным вмешательством и аспирационной терапией [133].

- В случае возникновения ранних и небольших по объему мочевых затеков рекомендуется применение консервативной тактики в виде катетеризации мочевого пузыря, чрезкожной нефростомии, постановки двухпетлевого мочеточникового стента. В случае неэффективности консервативной тактики выполняется оперативная реконструкция [135 – 142].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: Мочевой затек возникает в 0-9,3% случаев [135]. Мочевой затек в области анастомоза может быть, как со стороны мочеточника, так и со стороны мочевого пузыря [136]. Самыми частыми причинами являются некроз мочеточника и/или несостоятельность анастомоза [137,138]. Нехирургическим факторами риска являются возраст реципиента, количество почечных артерий, положение артериального анастомоза, наличие эпизодов острого отторжения, аномалии мочевого пузыря и иммуносупрессивная терапия [139]. Мочевой затек может быть заподозрен на основании подсчета выделенной мочи и уровня креатинина в дренируемой жидкости [137]. С целью снижения риска некроза мочеточника, важно сохранять васкуляризацию его дистальной части [137]. Кроме того, рекомендуется плановое использование двухпетлевого мочеточникового стента [138,140]. Тактика в отношении мочевого

затека зависит от локализации (почечная лоханка, проксимальный или дистальный отдел уретры, мочевого пузыря), времени возникновения и объема затека. Возможно применение консервативной тактики (в том числе установка катетера Фолея, чрезкожная нефростомия, установка двухпетлевого мочеточникового стента) для ранних и небольших по объему затеков [141]. В случае неэффективности консервативной тактики или крупного затека необходима оперативная реконструкция. Одинаково эффективно как повторное формирование неоуретероцистоанастомоза, так и анастомоз с собственным мочеточником [141, 142].

- В случае возникновения стриктуры мочеточника для декомпрессии ЧЛС рекомендуется выполнять нефростомию, а для уточнения диагноза выполнять антеградную пиелографию [143].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3).

- Коррекция стриктур протяженностью менее 3 см проводится эндоскопически. При рецидиве стриктуры в отдаленном послеоперационном периоде и/или при протяженности стриктуры более 3 см выполняется открытая хирургическая реконструкция [144 – 148].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: Стеноз мочеточника - частое осложнение у реципиентов почки, частота возникновения которого 0,6-10,5% [142]. Причиной раннего (в течение трех месяцев с момента операции) стеноза является хирургическая погрешность или скомпрометированное кровоснабжение мочеточника. Причинами стеноза в отдаленном послеоперационном периоде (более шести месяцев с момента операции) являются инфекция, фиброз, прогрессирующая сосудистая недостаточность и/или отторжение [136,143]. Клинически значимая стриктура мочеточника проявляется стойким гидронефрозом по данным УЗИ с ухудшением функции трансплантата. В первую очередь для лечения стриктуры выполняется пункционная нефростомия с антеградной пиелограммой [142]. Последующие лечебные мероприятия зависят в основном от времени, степени восстановления функции трансплантата, локализации стриктуры, состояния пациента, сопутствующих заболеваний и предпочтений хирурга. Коррекция стриктур протяженностью менее 3 см проводится эндоскопически либо чрезкожной баллонной дилатацией, либо антеградной уретероскопией с иссечением гольмиевым лазером. В данном случае вероятность успешного исхода около 50% [144 – 146]. В случае рецидива после попытки эндоскопической коррекции стриктуры и/или при

протяженности стриктуры более 3 см, должна быть выполнена хирургическая реконструкция [149] в виде реимплантации, пиело-везикальной реимплантации (с подтяжкой к подвздошной мышце и/или формированием лоскута по Боари) или уретеро-уретероанастомоза, в случае сохраненного собственного мочеочника [147, 148].

3.3 Иное лечение

Иммуносупрессия после трансплантации почки

- Рекомендуется выполнять начальную профилактику отторжения одновременно с комбинированной иммуносупрессивной терапией ингибиторами кальциневрина (преимущественно такролимусом**), микофенолатами, стероидами и индукционными препаратами (базиликсимаб**, либо иммуноглобулин антитимоцитарный**) [150 – 157].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Принципом, лежащим в основе успешной иммуносупрессивной терапии, является соблюдение баланса дозировок препаратов для сохранности трансплантата. Практикующие специалисты назначают дозировку, достаточную для того, чтобы обеспечить адекватную иммуносупрессию без риска для здоровья пациента. Расширение знаний об иммунологическом отторжении привело к разработке современных иммуносупрессивных препаратов [158, 159], снижающих активность сенсibilизированных лимфоцитов против трансплантата. Иммуносупрессивная терапия особенно важна в раннем послеоперационном периоде, поскольку риск возникновения отторжения в этот период высок.

В отдаленном послеоперационном периоде возникает, так называемая, "адаптация трансплантата", проявляющаяся более низкой частотой возникновения отторжений на фоне поддерживающей иммуносупрессивной терапии. Следовательно, профилактика отторжения ослабляется за счет постепенной отмены стероидов и снижением дозировки ингибиторов кальциневрина [158-160].

Неспецифические побочные эффекты иммуносупрессии включают в себя высокий риск развития злокачественных новообразований и инфекционных заболеваний, в особенности оппортунистической инфекции [158-160]. При этом все иммуносупрессивные препараты имеют дозозависимые специфические побочные эффекты. Цель современных протоколов иммуносупрессии – снижение специфических побочных эффектов путем использования синергии лекарственных препаратов. Схема назначения лекарственных препаратов, основанная на синергии, позволяет значительно снизить дозировку иммуносупрессивных препаратов. Благодаря синергии

иммуносупрессивных препаратов возможно сохранение эффективности при снижении побочных эффектов.

Современные режимы начальной иммуносупрессивной терапии обеспечивают превосходную эффективность с хорошей переносимостью [158-161]. Перечень основных препаратов, которые пациенты получают на текущий момент:

- ✓ ингибиторы кальциневрина (ИКН) (преимущественно такролимус**, реже циклоспорин А**);*
- ✓ микофенолаты (микофенолата мофетил** (ММФ) или желудочно-резистентные капсулы натриевой соли микофеноловой кислоты** (МФК);*
- ✓ стероиды (преднизолон** или метилпреднизолон**);*
- ✓ индукционная терапия (у пациентов с невысокими рисками используется преимущественно базиликсимаб**, а у пациентов с высоким риском – иммуноглобулин антитимоцитарный** (АТГ).*

Многокомпонентная терапия является стандартом методом лечения у большинства реципиентов по всему миру [158-160] и может быть скорректирована в зависимости от конкретных условий и иммунологического риска. В связи с разработкой новых иммуносупрессивных протоколов и препаратов, стандартная терапия, вероятно будет меняться [158-160]. Кроме того, любой стартовый протокол иммуносупрессии должен быть подобран с учетом потребностей отдельно взятого пациента в зависимости от проявления побочных эффектов, эффективности или требований протокола.

3.3.1. Ингибиторы кальциневрина

- Для профилактики отторжения рекомендуется использовать ингибиторы кальциневрина, поскольку согласно последним публикациям отдаленные результаты при их использовании лучше [158-164].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

- В качестве ИКН первой линии рекомендуется использовать такролимус**, в связи с более высокой эффективностью [158-164].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

- Рекомендуется проводить контроль концентрации циклоспорина А** и такролимуса** для оптимальной коррекции дозы ИКН [165-169].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Как циклоспорин А**, так и такролимус** имеют существенные побочные эффекты, которые потенциально опасны как для трансплантата, так и для пациента [158-164]. Ключевым моментом является то, что оба препарата нефротоксичны, и длительное их применение является существенной причиной хронической дисфункции трансплантата, что может привести к потере трансплантата почки, либо к тяжелой хронической болезни почек у реципиентов с другими пересаженными органами. Оба ИКН относятся к препаратам с узким терапевтическим окном, выход за рамки которого может привести к тяжелой интоксикации, либо отсутствию достаточного эффекта. В связи с узким терапевтическим окном и высокой вероятностью лекарственного взаимодействия, необходим контроль уровня ИКН, помогающий объективно оценить содержание препарата в крови.

Мета-анализ эффективности такролимуса** и циклоспорина А** выявил сходные результаты с учетом выживаемости пациента и трансплантата [158-164]. По данным цензурированных исследований, такролимус** обеспечивает лучшую профилактику отторжения и лучшую выживаемость трансплантата. Функция почки у пациентов, принимающих такролимус** удовлетворительная, без статистической разницы по лабораторным показателям. По этой причине оба ИКН могут быть успешно использованы при остром отторжении, но в связи с более высокой эффективностью текущие международные рекомендации предлагают использовать в качестве ИКН первой линии такролимус** [159].

Оба ИКН имеют несколько фармакологических аналогов. При конверсии с одного аналога на другой необходимо соблюдать меры предосторожности (в том числе контроль лабораторных показателей и определение концентрации ИКН в плазме) [165-169]. При возникновении специфических побочных эффектов ИКН (такие как гирсутизм, алопеция, гиперплазия десен, полиомавирусная нефропатия), конверсия на другой ИКН может снизить нежелательные проявления [158 – 160]. Поскольку существуют значительные различия в эффективности и безопасности у различных ИКН, назначение конкретного препарата должно быть основано на индивидуальных рисках и пользе для каждого пациента.

Несмотря на побочные эффекты, ИКН являются основой современных протоколов иммуносупрессии больше 20 лет, поскольку они продемонстрировали значительное улучшение выживаемости почечного трансплантата [158, 159]. Цель разрабатываемых протоколов иммуносупрессии - снижение дозировки или полная отмена ИКН [160, 163, 170, 171]. Однако, до тех пор, пока новые протоколы не

продемонстрирую более высокую эффективность, ИКН останутся в стандартных схемах лечения [158, 159, 172]. При тяжелых проявлениях побочных эффектов ИКН, при необходимости возможно снижение дозировки, конверсия или полная отмена ИКН [158, 160, 163, 170, 171].

3.3.2 Микофенолаты

- Рекомендуется назначать микофенолаты, как часть стартовой иммуносупрессивной терапии, совместно с преднизолоном и ИКН [158, 161, 171-178].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

- У пациентов, принимающих микофенолаты, в связи с высокой частотой возникновения ЦМВ инфекции, рекомендуется проводить профилактику ЦМВ, либо использовать превентивную тактику с регулярным контролем вирусемии ЦМВ [58, 158, 177].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: В качестве действующего вещества в микофенолатах (ММФ и МФК) используется микофеноловая кислота, которая ингибирует инозинмонофосфатдегидрогеназу (ИМФДГ) [173-177]. Это приводит к угнетению *de novo* пуринового пути метаболизма за счет снижения скорости синтеза гуанозин монофосфата. Функция и пролиферация лимфоцитов больше зависит от синтеза пуриновых нуклеотидов *de novo*, по сравнению с другими клетками, ингибиторы ИМФДГ могут обеспечить более избирательную иммуносупрессию, направленную на лимфоциты.

Совместное назначение микофенолата, преднизолона и ИКН обеспечивает стойкое снижение частоты отторжений по данным биопсии [158, 161, 173-177]. МФК не обладает нефротоксичностью, однако она угнетает функцию костного мозга и может быть причиной возникновения ЦМВ инфекции, а также гастроинтестинальных нарушений, в особенности диареи [158, 161, 173-177]. При применении микофенолатов повышается риск развития полиомавирусной нефропатии, особенно в комбинации микофенолатов с такролимусом** [178].

Оба препарата микофеноловой кислоты одинаково эффективны и практически одинаково безопасны [171-175], тем не менее, по данным некоторых проспективных исследований пациенты, страдающие от гастроинтестинальных осложнений, ММФ отмечают улучшение при приеме МФК, несмотря на то, что убедительность проспективных рандомизированных исследований сомнительна [173-177].

Стандартными дозировками в комбинации с циклоспоринами являются 1 г для ММФ или 720 мг для МФК дважды в день, хотя были предложены более высокие

стартовые дозировки [158, 159, 173-177]. Несмотря на частое использование микофенолатов с такролимусом, дозировка в данной комбинации не имеет научного подтверждения [158, 173, 175]. Такролимус не оказывает влияние на накопление микофеноловой кислоты, однако при этом накопление (биодоступность) микофеноловой кислоты на 30% выше по сравнению с циклоспорином. В связи с высокой частотой развития побочных эффектов, некоторые центры практикуют плановое снижение препаратов микофеноловой кислоты у пациентов, принимающих такролимус [173, 175]. Пациентам, получающим микофенолаты в комбинации с такролимусом** рекомендован регулярный контроль вирусной нагрузки полиомавируса [158, 178].

В связи с высокой частотой возникновения ЦМВ инфекции у пациентов, принимающих препараты микофеноловой кислоты [177], либо проводится профилактика ЦМВ, либо используется превентивная тактика с регулярным контролем вирусной ЦМВ [58, 158].

Эффективность лабораторного контроля уровня микофенолатов сомнительна и на данный момент рутинно не рекомендован [173, 175, 176, 179].

У большинства реципиентов, принимающих микофенолаты после пересадки почки, возможна успешная отмена стероидов [180] или существенное снижение дозировки ИКН, что позволит снизить нефротоксичность и улучшить функции трансплантата [158-161, 163, 171]. Несмотря на то, что есть публикации демонстрирующие протоколы без ИКН, только с микофенолатами и стероидами, по данным проспективных рандомизированных исследований отмена ИКН в первые три года связана с существенным повышением риска отторжения и ухудшением исхода [158, 160, 171]. Напротив, возможна безопасная отмена ИКН во время приема микофенолатов и стероидов у реципиентов через 5 лет после трансплантации, что в результате приводит к улучшению почечной функции [158, 160, 163, 171, 181].

3.3.3 Азатиоприн**

- Азатиоприн** может быть рекомендован к использованию у пациентов с низким риском в качестве иммуносупрессора, особенно у пациентов с непереносимостью микофенолатов [158, 159, 161, 173-177].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: Вместо азатиоприна** в большинстве трансплантологических центров по всему миру в качестве стандартной терапии используются микофенолаты. Согласно проспективным рандомизированным исследованиям микофенолаты значительно снижает частоту отторжений по сравнению с азатиоприном**

[158,159,161,173-177]. Хотя по данным большого проспективного исследования азатиоприн** может давать приемлемые результаты у пациентов с низким риском, но чаще азатиоприн** применяется пациентами с непереносимостью микофенолатов [158,159,173,174,176]. По данным мета-анализа нет значимых улучшений по основным показателям при добавлении азатиоприна** к двойной терапии циклоспорином** и стероидами [182].

3.3.4 Стероиды

- Рекомендуется вводить стероиды в стартовую иммуносупрессивную терапию в периоперационный и ранний послеоперационный периоды [158-161,180].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: У стероидов много побочных эффектов [158-161,180], особенно при длительном применении. Большая часть практикующих специалистов до сих пор считает стероиды (преднизолон** или метилпреднизолон**) основным компонентом иммуносупрессивной терапии, даже с учетом последующей успешной отмены по данным многих проспективных рандомизированных исследований [158,160,161,180]. Данные исследования предполагают, что риски при отмене стероидов зависят от использования сопутствующих иммуносупрессивных препаратов, иммунологического риска, расовой принадлежности реципиента и срока после трансплантации. Хотя с течением времени риск отторжения снижается, возможная польза от отмены после длительного периода лечения стероидами может быть не столь значимой [158-160,180].

3.3.5 Ингибиторы пролиферативного сигнала (mTOR-ингибиторы)

- mTOR ингибиторы могут быть рекомендованы к использованию для предотвращения отторжения у пациентов, которые не переносят стандартную терапию [176,160,161,163,170,183,184,186].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

- Рекомендуется значительно снижать дозировку ИКН с целью предотвращения нефротоксичности при использовании в комбинации с mTOR-ингибиторами [158,161,170,183-185].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

- Не рекомендуется проводить конверсию на mTOR-ингибитор, в случае если у пациента неудовлетворительная функция трансплантата или протеинурия [158,161,170,183-185].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

- Рекомендуется проводить контроль концентрации #сиролимуса и эверолимуса** для оптимальной коррекции дозы препаратов [158,170,183-186].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Иммуносупрессивные препараты #сиролимус и эверолимус** ингибируют мишень рапамицина млекопитающих (mTOR), подавляя тем самым пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов [158,170,183-185]. Они ингибируют множественные внутриклеточные пути и блокируют цитокины, дающие сигнал к пролиферации Т-лимфоцитов. Подобный эффект можно наблюдать с В-лимфоцитами, эндотелиальными клетками, фибробластами и опухолевыми клетками. С целью профилактики отторжения ингибиторы mTOR обладают такой же эффективностью, как и МФК в комбинации с ИКН [158,161,170,183-185]. Однако, mTOR ингибиторы обладают дозозависимой миелотоксичностью [158,170, 183-185]. Прочие побочные эффекты включают в себя гиперлипидемию, отек, формирование лимфоцеле, замедленное заживление раны, пневмонит, протеинурию и угнетение репродуктивной функции.

На сегодняшний день нет исследований, сравнивающих эффективность #сиролимуса и эверолимуса**. Оба mTOR-ингибитора имеют практически одинаковые побочные эффекты и отличаются, в основном, фармакокинетическими свойствами [158,170,183-186]. #Сиролимус обладает периодом полувыведения около 60 часов, принимается 1 раз в день и зарегистрирован для профилактики отторжения только у реципиентов почки. Эверолимус** обладает периодом полувыведения около 24 часов, принимается 2 раза в день и зарегистрирован для профилактики отторжения у реципиентов почки, печени и сердца. Эверолимус** одобрен к применению с циклоспорином**, в связи с чем, его можно принимать одновременно с циклоспорином**, в то время как #сиролимус принимается через 4 часа после приема циклоспорином**. #Сиролимус также зарегистрирован в комбинации с стероидами, с целью отмены циклоспорином** в стандартной трехкомпонентной терапии.

В связи с узким терапевтическим окном и высоким риском нежелательного лекарственного взаимодействия рекомендован мониторинг минимальной остаточной концентрации препарата [158,170, 183-186].

*При использовании в комбинации с ИКН, с целью профилактики пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii* в течение первого года после трансплантации рекомендована антибиотикопрофилактика, в том числе низкими дозами котримоксазола** [158,183-185]. Хотя mTOR-ингибиторы не обладают нефротоксичностью, в комбинации с ИКН они значительно усиливают ИКН-нефротоксичность [158]. По данным некоторых исследований данная комбинация не дает удовлетворительных результатов в отдаленном послеоперационном периоде, особенно в случае сохранения стандартной дозировки ИКН [158,161,163]. Благодаря синергии, в комбинации с mTOR-ингибитором возможно снижение дозировки ингибитора калциневрина без потери эффективности [170,183-187].*

Некоторые исследования предполагают, что mTOR-ингибиторы не могут заменить ИКН на ранних сроках после трансплантации в связи с низкой эффективностью и неблагоприятными побочными эффектами, особенно замедленное заживление раны и формирование лимфоцелы [158,159,168,182,183,185]. По данным других исследований на поздних стадиях (более 3 месяцев с момента трансплантации) возможна замена ИКН на ингибиторы mTOR, с улучшением функции трансплантата [158,160,161,163,170,183-185,187]. Тем не менее, не смотря на пользу от отсутствия нефротоксического эффекта, одновременно повышается риск отторжения и возникновения анти-HLA [158,160,170,188]. На текущий момент крайне мало данных о пациентах, получающих в отдаленном послеоперационном периоде ингибиторы mTOR.

Протеинурия и ухудшение функции трансплантата во время конверсии является признаками неблагоприятного исхода [158,160,170,183-185]. Конверсия не рекомендована пациентам с протеинурией более 800 мг/сут, а у пациентов с СКФ менее 30 мл/мин должна быть рассмотрена индивидуально.

Пациентам, у которых высокий риск развития злокачественных новообразований или выявлены злокачественные новообразования после трансплантации, конверсия с ИКН на mTOR-ингибиторы может быть полезной из-за низкой частоты малигнизации и антипролиферативного эффекта mTOR-ингибиторов [158,160,170,183-185,187,189,190]. По данным нескольких клинических исследований и опубликованных клинических случаев отмечен положительный клинический эффект конверсии с ИКН на mTOR-ингибиторы у пациентов с саркомой Капоши [190].

В целом, mTOR ингибиторы не рекомендованы в качестве иммуносупрессора в раннем послеоперационном периоде, в связи с побочными эффектами и высокой частотой отмены [159]. Несмотря на это, mTOR-ингибиторы достаточно хорошо изучены, чтобы быть иммуносупрессивными препаратами второй линии.

3.3.6 Индукция антителами к рецепторам интерлейкина-2

- Антитела к рецептору ИЛ-2 рекомендуются в качестве индукционного препарата с целью снижения частоты острого отторжения у пациентов с обычными иммунологическими рисками [158,159,161,150-152].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

***Комментарии:** Базиликсимаб** представляет собой моноклональные антитела с высоким сродством к рецепторам интерлейкина-2 (ИЛ-2). Препарат одобрен для профилактики отторжения в посттрансплантационном периоде [158,159,161,150-152]. Базиликсимаб** назначается интраоперационно и на четвертый день после трансплантации. В проведенных рандомизированных клинических испытаниях было доказано, что антитела к рецепторам ИЛ-2 безопасны и снижают частоту острого клеточного отторжения примерно на 40% [158,159,161,150-152]. Данные метаанализа [161,150-152] подтверждают его эффективность, хотя его положительный эффект по отношению к пациентам, а также выживаемость трансплантата, может быть продемонстрирована ретроспективными когортными исследованиями. Крупные проспективные исследования также говорят об эффективности данного препарата [158,159]. Несколько крупных контролируемых испытаний поддерживают эффективность и безопасность четырехкомпонентной терапии с такролимусом**, микофенолатами и стероидами. Антитела к рецептору интерлейкина-2 могут дать возможность отмены стероидов [180], несмотря на описанную в литературе высокую частоту отторжений. Применение антител к рецептору ИЛ-2 позволяет существенно снизить дозировку ИКН, с сохранением эффективности и почечной функции [158-161, 150-152]. По этой причине, данная схема предложена в качестве первоочередной у пациентов с средним или низким иммунологическим риском [159].*

3.3.7 Индукция иммуноглобулином анти timoцитарным**

- Анти timoцитарные антитела могут быть рекомендованы в качестве индукционной иммуносупрессии у пациентов с высоким иммунологическим риском [158,159,161,150, 153, 154].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Во многих странах, особенно в США, в качестве профилактики используется анти-Т-лимфоцитарная "индукционная" терапия [158,159,161,150, 153, 154]. В большинстве случаев клинические рекомендации предлагают использовать для предотвращения отторжения у пациентов с высоким иммунологическим риском иммуноглобулин антитимоцитарный** (АТГ) [159]. Кроме того, данный сильнодействующий препарат используется для лечения эпизодов тяжелого стероид-резистентного отторжения [153].

Использование антитимоцитарных антител у пациентов с низким иммунологическим риском не улучшает результаты в отдаленном послеоперационном периоде, при этом повышает риск развития тяжелой оппортунистической инфекции и новообразований, особенно посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний [158,159,161,150, 153, 154]. На фоне индукционной терапии частота отторжений трансплантата изначально ниже, в то время как, по данным некоторых исследований отмечено повышение частоты отторжений после отмены препарата [153]. Некоторые центры используют данные препараты, чтобы обеспечить эффективную профилактику отторжения во время введения ИКН после того, как трансплантат восстановится после ишемических повреждений, несмотря на то, что исследований поддерживающих данную гипотезу мало [153].

4. Медицинская реабилитация

Медицинская реабилитация – комплекс мероприятий медицинского и психологического характера, направленных на полное или частичное восстановление нарушенных и (или) компенсацию утраченных функций пораженного органа либо системы организма, поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса или обострения хронического патологического процесса в организме, а также на предупреждение, раннюю диагностику и коррекцию возможных нарушений функций поврежденных органов либо систем организма, предупреждение и снижение степени возможной инвалидности, улучшение качества жизни, сохранение работоспособности пациента и его социальную интеграцию в общество.

Санаторно-курортное лечение включает в себя медицинскую помощь, осуществляемую медицинскими организациями (санаторно-курортными организациями) в профилактических, лечебных и реабилитационных целях на основе использования

природных лечебных ресурсов, в том числе в условиях пребывания в лечебно-оздоровительных местностях и на курортах. Санаторно-курортное лечение направлено на:

1) активацию защитно-приспособительных реакций организма в целях профилактики заболеваний, оздоровления;

2) восстановление и (или) компенсацию функций организма, нарушенных вследствие травм, операций и хронических заболеваний, уменьшение количества обострений, удлинение периода ремиссии, замедление развития заболеваний и предупреждение инвалидности в качестве одного из этапов медицинской реабилитации [191].

Находясь на ЗПТ, пациенты часто подвергаются диетическим ограничениям, связанным с прогрессирующей ХБП. После трансплантации нутритивный фактор является одним из способствующих увеличению веса, метаболическому синдрому, диабету и его последствиям. Реципиенты трансплантата должны быть обеспечены доступными для понимания рекомендациями по питанию и, при необходимости, обеспечены рекомендациями по снижению веса. В частности, следует избегать приема грейпфрутового сока из-за возможности его вмешательства в метаболизм иммунодепрессантов, что приводит к повышению уровня ИКН.

Рекомендуется вести активный образ жизни. После трансплантации почки не рекомендуются занятия теми видами спорта, при которых возможны прямые удары или другие повреждения трансплантированной почки (например, кикбоксинг) [192 – 195].

Злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами может с увеличением риска нежелательных событий [196, 197].

4.1 Трансплантация при беременности

4.1.1 Планирование беременности

- Беременность должна планироваться только в условиях хорошего общего состояния, стабильной функции трансплантата и при постоянной иммуносупрессивной терапии, а так при отсутствии признаков отторжения трансплантата, артериальной гипертензии, протеинурии, гидронефроза или хронической инфекции. Идеальным временем для беременности является второй год после выполненной ТП.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: Хроническая почечная недостаточность зачастую сопровождается нарушениями сексуальной и репродуктивной функций. После трансплантации почки половая жизнь и репродуктивная функция восстанавливаются [198]. Мужчины и женщины с терминальной стадией почечной недостаточности

должны быть хорошо информированы по вопросам беременности. Беременность должна протекать при хорошем состоянии общего здоровья и трансплантата, обычно не ранее чем через 1–2 года после выполнения трансплантации [199]. При наступлении беременности через несколько лет после трансплантации имеется риск развития хронического отторжения и/или ухудшения функции почек.

При стабильном функциональном состоянии трансплантата и постоянной иммуносупрессивной терапии, а также при отсутствии признаков отторжения трансплантата, артериальной гипертензии, протеинурии, гидронефроза или хронической инфекции не отмечается существенного различия исходов ранней, оптимальной или поздней беременности [200]. При гидронефрозе отмечается более высокий риск прерывания беременности вследствие увеличения вероятности развития инфекции или мочекаменной болезни, которые могут осложнять течение III триместра беременности. Рекомендуется как можно раньше диагностировать беременность для максимально раннего начала динамического наблюдения и коррекции иммуносупрессивной терапии. Беременность у женщин, перенесших трансплантацию органов, зачастую не является проблемой, однако данные пациентки во всех случаях должны включаться в категорию повышенного риска; беременность должна протекать под динамическим наблюдением акушера-гинеколога, нефролога и уролога.

4.1.2 Тактика ведения беременности

- При ведении беременных женщин, ранее перенесших трансплантацию, основное внимание должно быть уделено контролю факторов риска.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: В частности, следует выполнять с периодичностью 1 раз в месяц анализы мочи (ранняя диагностика инфекций мочеполовой системы), устранять бактериурию независимо от наличия клинических проявлений. Выбор антибиотиков должен делаться из групп пенициллинов** и цефалоспоринов**, во избежание фето- и нефротоксичности. Каждая эндоскопическая манипуляция (например, цистоскопия) также должна проводиться с применением антибиотиков. Настоятельно рекомендуется профилактика и подавление любых вирусных инфекций во избежание внутриутробных дефектов (например, умственная отсталость ребенка после перенесенной внутриутробной ЦМВ-инфекции). Для ранней диагностики внутриутробных инфекций рекомендуется культурологическое исследование амниотической жидкости [201].

4.1.3 Иммуносупрессивная терапия при беременности

- Не рекомендуется использование микофенолатов и mTOR-ингибиторов для поддерживающей иммуносупрессии при беременности.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

*Комментарий: Препарат такролимус** [202, 203], применяющийся с целью иммуносупрессии после трансплантации почки, характеризуется достаточно высокой безопасностью. Лишь отдельные исследования свидетельствуют о том, что ММФ** и #сиролимус обладают тератогенностью, в связи с чем их использование противопоказано при беременности [204].*

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

- При отсутствии фоновой патологии беременности или гипоксии плода возможны естественные роды.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: Показатели частоты спонтанных (14%) или по медицинским показаниям (20%) аборт у женщин, перенесших трансплантацию донорских органов, аналогичны соответствующим общепопуляционным показателям. Несмотря на то, что наличие трансплантированного органа в тазу не препятствует механически естественному механизму родов, в группе беременных женщин, перенесших трансплантацию донорских органов, чаще (50%) отмечаются преждевременные роды и родоразрешения путем кесарева сечения. Указанная закономерность объясняется наличием многочисленных факторов риска (неконтролируемое течение артериальной гипертензии, гипоксия плода, преждевременный разрыв плодных оболочек на фоне кортикостероидной терапии).

- Грудное вскармливание не рекомендовано в связи с высоким риском попадания иммуносупрессивных препаратов в организм новорожденного [205, 206].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

- Рекомендуется пожизненное регулярное наблюдение после трансплантации опытным и обученным специалистом по трансплантации. Оценка функции почечного трансплантата производится ежемесячно в первые 3 месяца, 1 раз в 3 месяца в течение первого года, далее ежегодно.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Регулярное долгосрочное наблюдение опытных врачей-трансплантологов имеет важное значение для раннего выявления осложнений или дисфункции трансплантата и для контроля строгого соблюдения, предписанного иммуносупрессивного режима.

Ежегодный скрининг должен включать дерматологическое обследование, обследование сердечно-сосудистой системы, скрининг опухолей (в том числе обследование лимфоузлов, исследование кала на скрытую кровь, рентген грудной клетки, гинекологическое и урологическое обследование) и УЗИ брюшной полости, включая УЗИ собственных и трансплантированной почки. При необходимости, дальнейшие диагностические тесты должны проводиться для лечения или замедления прогрессирования любого выявленного осложнения.

Рекомендуется регулярно контролировать (приблизительно каждые 4 - 8 недель в первые 6 месяцев после ТП) креатинин сыворотки, расчетную скорость клубочковой фильтрации, давление крови, экскрецию белка мочой, иммуносупрессию и осложнения после трансплантации почки. Изменения этих параметров с течением времени должны инициировать дальнейшие диагностические исследования, включая биопсию почки, поиск инфекционных причин и анти-HLA.

Осложнения иммуносупрессии возникают часто, включая специфические осложнения различных лекарств, а также как следствие чрезмерной иммуносупрессии (а именно оппортунистические инфекции и злокачественные новообразования). Риск развития рака и сердечно-сосудистых заболеваний в несколько раз выше у трансплантированных пациентов, чем в общей популяции. Рак является причиной значительной заболеваемости и смертности в популяции трансплантированных пациентов. Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частой причиной смерти реципиентов почечного аллотрансплантата. Другими важными отдаленными проблемами являются не соблюдение предписанного режима терапии, развитие анти-HLA, рецидивирование исходного заболевания и связанная с ИКН нефротоксичность [159, 160, 207, 208].

Многие пациенты теряют свои трансплантаты из-за хронической дисфункции аллотрансплантата [159, 160, 209]. В случае дисфункции почечного трансплантата показано внеочередное обследование. Гистология обычно выявляет хронический процесс интерстициального фиброза и канальцевой атрофии (ИФ/КА) [210]. Некоторые пациенты имеют хроническое антителоопосредованное отторжение [211], как

обсуждалось в разделе 2.5. ИФ и КА развиваются месяцами или годами и проявляются протеинурией и гипертонией с одновременным или отсроченным повышением уровня креатинина в сыворотке в течение месяцев) [159, 210]. Вполне вероятно, что (ИФ/КА) чаще встречается у пациентов, которые перенесли ранние кризы острого отторжения или инфекции. Основным дифференциальным диагнозом является хроническая нефротоксичность [212], которая обычно встречается у пациентов, принимающих ИКН, и получивших трансплантат от маргинальных доноров с предрасполагающим повреждением почки [209, 210].

Диагноз основывается на биопсии почки. У пациентов, диагностированных на ранней стадии, особенно при наличии доказательств токсичности ИКН, прогрессирование заболевания может замедляться путем перехода на режим без ИКН [158, 213, 214]. Перевод на ингибиторы m-TOR является вариантом для пациентов без значительной протеинурии (<800 мг / день), но с умеренной функцией почек [158, 213, 214]. В качестве альтернативы была описана успешная схема конверсии на основе микофенолатов, особенно у пациентов по истечению первых трех лет после трансплантации [158, 171, 213, 214]. Кроме того, может быть успешным перевод на режим на основе азатиоприна**, если имеется непереносимость ингибиторов m-TOR или микофенолатов, хотя при этом требуется более тщательное наблюдение ввиду более высокого риска отторжения [215, 216].

У пациентов с протеинурией замедлить прогрессирование почечной недостаточности может воздействие ингибитором АПФ или антагонистом рецепторов ангиотензина II [159, 209] вместе со строгим контролем артериального давления. Другие вспомогательные меры включают лечение гипертонии, гиперлипидемии, диабета, анемии, ацидоза и заболеваний костей. Однако, в итоге, пациенту может потребоваться повторная трансплантация (если он по объективному состоянию подходит для листа ожидания трансплантации) или диализная терапия.

- Рекомендуется использовать комбинацию иммуносупрессивных лекарственных препаратов как поддерживающую терапию, включая ИКН и антипролиферативный агент, с приемом или без приема кортикостероидов.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: Поддерживающая терапия должна обеспечивать максимальную продолжительность жизни реципиента с функционирующим трансплантатом, что определяется адекватностью подавления аллоиммунного ответа, с одной стороны, и минимизацией риска побочных эффектов иммунодепрессантов, с другой стороны. После

успешной трансплантации почки поддерживающая иммуносупрессивная терапия в подавляющем большинстве случаев включает три компонента, причем ее базисным препаратом, как правило, является ингибитор кальциневрина (циклоспорин А** или такролимус**) [157], в сочетании с микофенолатами [156], реже азатиоприном**, и глюкокортикоидами в минимальной дозе. В последние годы для поддерживающей иммуносупрессии применяются также ингибиторы пролиферативного сигнала (ингибиторы mTOR) [155]. В поздний период (более 6 мес) после пересадки почки концентрацию такролимуса обычно поддерживают на уровне – 8-10 нг/мл. В сроки более 12 мес после трансплантации у пациентов с низким функциональным резервом трансплантата, малой массой функционирующих нефронов или особой чувствительностью к нефротоксическому действию такролимуса** концентрацию можно снизить до 3–5 нг/мл. При этом также важно помнить о риске отторжения и при необходимости увеличить дозу сопутствующих препаратов.

6. Организация медицинской помощи

6.1 Показания для плановой госпитализации

1. Подготовка к АВ0-несовместимой трансплантации.
2. Подготовка к трансплантации почки (санация очага инфекции, нефрэктомия).
3. Госпитализация для выполнения родственной ТП.
4. Дисфункция трансплантата почки.
5. Нестабильность концентрации ИКН.
6. Выполнение пункционной биопсии трансплантата.

6.2 Показания для экстренной госпитализации

1. Наличие совместимой донорской почки от посмертного донора.
2. Дисфункция трансплантата почки при угрожающих жизни состояниях.
3. Хирургические/урологические осложнения после ТП.
4. Острые состояния или обострения хронических заболеваний в раннем посттрансплантационном периоде.

6.3 Показания к выписке пациента из стационара

1. Удовлетворительная функция трансплантата.
2. Отсутствие показаний для нахождения в стационаре.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	Пациенты с ХБП в стадии 4-5 проинформированы о возможности и необходимости начала ЗПТ	2	А
2.	Потенциальным реципиентам рекомендовано воздержаться от употребления табака	3	В
3.	Потенциальным реципиентам с ожирением рекомендовано снижение веса до ТП	2	В
4.	Продолжен прием антитромбоцитарных препаратов при нахождении в листе ожидания	1	В
5.	Прекращен прием антиагрегантных препаратов (кроме аспирина) за 5 дней до ТП от живого донора и во время периоперационного периода	1	В
6.	Выполнен физикальный осмотр, оценка психоэмоционального статуса пациента	2	В
7.	Выполнен осмотр хирурга	3	В
8.	Выполнен осмотр стоматолога	3	С
9.	Выполнен осмотр уролога	3	С
10.	Выполнен осмотр маммолога	3	С
11.	Выполнен осмотр невролога	3	С
12.	Определена группа крови, выполнено HLA-типирование	1	А
13.	Определено наличие вируса Эпштейна-Барр перед трансплантацией	3	В
14.	Определено наличие вируса иммунодефицита человека	3	В
15.	Определено HBsAg, Анти-HBs, Анти-HBc	3	В
16.	Определены антитела к HCV	3	В
17.	Определено наличие цитомегаловируса методом ПЦР	3	В
18.	Выполнена реакция Вассермана	3	В
19.	Выполнено исследование свертывающей системы крови (уровень фибриногена, антиромбина-III, плазминогена, протромбиновый индекс, АЧТВ)	2	В
20.	Выполнено УЗИ органов брюшной полости	5	С
21.	Выполнена доплерография сосудов нижних конечностей и таза	4	С
22.	Выполнена обзорная рентгенография органов грудной клетки	5	С
23.	Выполнена МСКТ органов грудной клетки	5	С
24.	Выполнено ЭКГ	4	В
25.	Выполнено ЭхоКГ, а также холтеровское мониторирование,	3	В

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
	пробы с нагрузкой		
26.	Выполнено МСКТ органов брюшной полости	5	C
27.	Выполнено ФГДС	3	B
28.	Выполнена цистоскопия	3	B
29.	Проведен сеанс гемодиализа перед трансплантацией	2	B
30.	Проведена периоперационная антибиотикопрофилактика	2	A
31.	Использована целевая интраоперационная гидратация	3	B
32.	Выполнена превентивная или одновременная с ТП нефрэктомия у пациентов с поликистозной болезнью почек	4	C
33.	До начала операции почечный трансплантат от посмертного донора оценен (обработан) на отдельном столе	3	A
34.	Использован внебрюшинный доступ	4	C
35.	Перевязаны лимфатические сосуды	4	C
36.	Оценена длина донорской почечной вены	2	B
37.	Для артериального анастомоза использована наружная или общая подвздошная артерии	2	B
38.	Использованы различные методики артериальной реконструкции при множественных артериях	3	B
39.	Выполнена методика экстравезикального мочеточникового анастомоза	1	A
40.	Выполнен пиело-уретеральный или уретеро-уретеральный анастомозы как альтернатива экстравезикального мочеточникового анастомоза	2	B
41.	Использован мочеточниковый стент	1	A
42.	У детей трансплантат размещен интрабрюшинно или забрюшинно в зависимости от соотношения размеров трансплантата и реципиента	4	C
43.	При врожденной аномалии строения почек или тяжелой протеинурии выполнена односторонняя или двусторонняя нефрэктомия	4	C
44.	При возникновении гематомы большого размера выполнено чрекожное дренирование под контролем КТ или УЗИ или хирургическое вмешательство	3	A
45.	При подозрении на тромбоз артерии трансплантата выполнено УЗИ в режиме цветового доплеровского картирования	2	A
46.	При интраоперационном выявлении артериального тромбоза выполнена тромбэктомия в случае если трансплантат жизнеспособен	3	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
47.	При интраоперационном выявлении артериального тромбоза выполнена трансплантатэктомия в случае если трансплантат нежизнеспособен	3	A
48.	При подозрении на тромбоз вены трансплантата выполнено УЗИ в режиме цветового доплеровского картирования	3	A
49.	При интраоперационном выявлении венозного тромбоза выполнена тромбэктомия в случае если трансплантат жизнеспособен	3	B
50.	При интраоперационном выявлении венозного тромбоза выполнена трансплантатэктомия в случае если трансплантат нежизнеспособен	3	B
51.	В случае стойкой артериальной гипертензии, резистентной к медикаментозной терапии и/или повышение уровня креатинина плазмы без гидронефроза или мочевиной инфекции проведена диагностика стеноза артерии трансплантата	3	A
52.	Диагностику стеноза почечной артерии проведена с помощью УЗИ в режиме цветного доплеровского картирования, МРТ или КТ с ангиографией	3	A
53.	При артериальном стенозе выполнена чрескожная ангиопластика или стентирование	3	A
54.	При наличии лимфоцеле больших и клинически значимых размеров выполнено чрескожное дренирование или лапароскопическая фенестрация	3	A
55.	В случае возникновения ранних и небольших по объему мочевых затеков применены консервативные методы в виде катетеризации мочевого пузыря, чрескожной нефростомии, постановки двухпетлевого мочеточникового стента. В случае неэффективности консервативной тактики выполнена оперативная реконструкция	3	A
56.	В случае возникновения стриктуры мочеточника выполнена нефростомия	3	A
57.	При протяженности стриктуры более 3 см выполнена открытая хирургическая реконструкция	3	A
58.	Использована комбинированная иммуносупрессивная терапия ИКН, микофенолатами, стероидами и индукционным препаратом	1	A
59.	В качестве ИКН первой линии использован такролимус	1	A
60.	Проведен контроль концентрации ИКН	1	A
61.	Проведена профилактика ЦМВ	1	A
62.	В раннем послеоперационном периоде использованы стероиды	1	A
63.	mTOR ингибиторы рекомендованы у пациентов, которые не переносят стандартную терапию	3	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
64.	Проведен контроль концентрации mTOR ингибиторов	2	А
65.	Антитела к рецептору ИЛ-2 использованы в качестве индукционного препарата у пациентов с обычным иммунологическим риском	1	В
66.	Иммуноглобулин антитимоцитарный использован в качестве индукционной иммуносупрессии у пациентов с высоким иммунологическим риском	1	В
67.	Рекомендовано пожизненное регулярное наблюдение у специалиста по трансплантации	2	В
68.	Рекомендовано использовать комбинацию иммуносупрессивных лекарственных препаратов как поддерживающую терапию, включая ИКН и антипролиферативный агент, с приемом или без приема кортикостероидов.	3	В

Список литературы

1. ERA-EDTA Registry Annual Report 2016 <https://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2016.pdf>
2. Fresenius medical care annual report 2018. https://www.freseniusmedicalcare.com/fileadmin/data/com/pdf/Media_Center/Publications/Annual_Reports/FME_Annual-Report_2018.pdf
3. Андрусев А.М., Томилина Н.А., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации 2014-2018 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества.
4. <http://www.transplant-observatory.org/summary/>
5. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020; 22(2):8-34. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-2-8-345>
6. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*, 2020. 104, 4S: 1-103.
7. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant*. 2011; 11: 2093–2109
8. Dudley C, Harden P. Renal Association Clinical Practice Guideline on the assessment of the potential kidney transplant recipient. *Nephron Clin Pract*. 2011; 118 Suppl 1: c209–224.
9. Thomsen T, Villebro N, Moller AM. Interventions for preoperative smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014: CD002294.
10. Duerinckx N, Burkhalter H, Engberg SJ, et al. Correlates and Outcomes of Posttransplant Smoking in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. 2016; 100: 2252–2263.
11. Nourbala MH, Nemati E, Rostami Z, et al. Impact of cigarette smoking on kidney transplant recipients: a systematic review. *Iran J Kidney Dis*. 2011; 5: 141–148.
12. Corbett C, Armstrong MJ, Neuberger J. Tobacco smoking and solid organ transplantation. *Transplantation*. 2012; 94: 979–987.
13. Schold JD, Srinivas TR, Guerra G, et al. A “weight-listing” paradox for candidates of renal transplantation? *Am J Transplant*. 2007; 7: 550–559.

14. Molnar MZ, Streja E, Kovesdy CP, et al. Associations of body mass index and weight loss with mortality in transplant-waitlisted maintenance hemodialysis patients. *Am J Transplant.* 2011; 11: 725–736.
15. Gill JS, Lan J, Dong J, et al. The survival benefit of kidney transplantation in obese patients. *Am J Transplant.* 2013; 13: 2083–2090.
16. Krishnan N, Higgins R, Short A, et al. Kidney Transplantation Significantly Improves Patient and Graft Survival Irrespective of BMI: A Cohort Study. *Am J Transplant.* 2015; 15: 2378–2386.
17. Oberholzer J, Giulianotti P, Danielson KK, et al. Minimally invasive robotic kidney transplantation for obese patients previously denied access to transplantation. *Am J Transplant.* 2013; 13: 721–728.
18. Troppmann C, Santhanakrishnan C, Kuo JH, et al. Impact of panniculectomy on transplant candidacy of obese patients with chronic kidney disease declined for kidney transplantation because of a high-risk abdominal panniculus: A pilot study. *Surgery.* 2016; 159: 1612–1622.
19. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, et al. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 3816–3822.
20. Garg L, Chen C, Haines DE. Atrial fibrillation and chronic kidney disease requiring hemodialysis - Does warfarin therapy improve the risks of this lethal combination? *Int J Cardiol.* 2016; 222: 47–50.
21. Campbell S, Pilmore H, Gracey D, et al. KHA-CARI guideline: recipient assessment for transplantation. *Nephrology (Carlton).* 2013; 18: 455–462.
22. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, et al. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant.* 2001; 1 Suppl 2: 3–95
23. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development G. ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28 Suppl 2: ii1–71.
24. Olbrisch ME, Benedict SM, Ashe K, et al. Psychological assessment and care of organ transplant patients. *J Consult Clin Psychol.* 2002; 70: 771–783.
25. Dew MA, Switzer GE, DiMartini AF, et al. Psychosocial assessments and outcomes in organ transplantation. *Prog Transplant.* 2000; 10: 239–259.
26. Broggi E, Bruyere F, Gaudez F, et al. Risk factors of severe incisional hernia after renal transplantation: a retrospective multicentric casecontrol study on 225 patients. *World J Urol.* 2017; 35: 1111–1117.

27. Ooms LS, Verhelst J, Jeekel J, et al. Incidence, risk factors, and treatment of incisional hernia after kidney transplantation: An analysis of 1,564 consecutive patients. *Surgery*. 2016; 159: 1407–1411
28. Smith CT, Katz MG, Foley D, et al. Incidence and risk factors of incisional hernia formation following abdominal organ transplantation. *Surg Endosc*. 2015; 29: 398–404.
29. NIH National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Overweight & Obesity Statistics. (2017). <https://www.niddk.nih.gov/health-information/health-statistics/Pages/overweight-obesity-statistics.aspx> (Accessed February 28, 2020).
30. Nylund KM, Meurman JH, Heikkinen AM, et al. Oral health in patients with renal disease: a longitudinal study from predialysis to kidney transplantation. *Clin Oral Investig*. 2018; 22: 339–347.
31. Nylund K, Meurman JH, Heikkinen AM, et al. Oral health in predialysis patients with emphasis on periodontal disease. *Quintessence Int*. 2015; 46: 899–907.
32. Veisa G, Tasmoc A, Nistor I, et al. The impact of periodontal disease on physical and psychological domains in long-term hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Int Urol Nephrol*. 2017; 49: 1261–1266.
33. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018; 319: 1901–1913.
34. Wong G, Howard K, Webster AC, et al. Screening for renal cancer in recipients of kidney transplants. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 1729–1739.
35. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2019; 69: 184–210.
36. Siu AL. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2016; 164:279–296.
37. Sanders RD, Bottle A, Jameson SS, et al. Independent preoperative predictors of outcomes in orthopedic and vascular surgery: the influence of time interval between an acute coronary syndrome or stroke and the operation. *Ann Surg*. 2012; 255: 901–907.
38. Jorgensen ME, Torp-Pedersen C, Gislason GH, et al. Time elapsed after ischemic stroke and risk of adverse cardiovascular events and mortality following elective noncardiac surgery. *JAMA*. 2014; 312: 269–277.
39. LeFevre ML, Force USPST. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014; 161: 356–362.

40. Rossitter CW, Vigo RB, Gaber AO, et al. Evaluation of Carotid Ultrasonography Screening Among Kidney Transplant Candidates: A Single-Center, Retrospective Study. *Transplant Direct*. 2017; 3: e135.
41. Chadban SJ, Staplin ND. Is it time to increase access to transplantation for those with diabetic end-stage kidney disease? *Kidney Int*. 2014; 86: 464–466.
42. Keddis MT, El Ters M, Rodrigo E, et al. Enhanced posttransplant management of patients with diabetes improves patient outcomes. *Kidney Int*. 2014; 86: 610–618.
43. Boucek P, Saudek F, Pokorna E, et al. Kidney transplantation in type 2 diabetic patients: a comparison with matched non-diabetic subjects. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17: 1678–1683.
44. Yates CJ, Furlanos S, Hjelmesaeth J, et al. New-onset diabetes after kidney transplantation—changes and challenges. *Am J Transplant*. 2012; 12: 820–828.
45. De Clippel D, Baeten M, Torfs A, et al. Screening for HLA antibodies in plateletpheresis donors with a history of transfusion or pregnancy. *Transfusion*. 2014; 54: 3036–3042.
46. Gloor JM, Lager DJ, Moore SB, et al. ABO-incompatible kidney transplantation using both A2 and non-A2 living donors. *Transplantation*. 2003;75:971–977.
47. Bachelet T, Martinez C, Del Bello A, et al. Deleterious impact of donor-specific anti-HLA antibodies toward HLA-Cw and HLA-DP in kidney transplantation. *Transplantation*. 2016;100:159–166.
48. Filippone EJ, Farber JL. Humoral immune response and allograft function in kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:337–347.
49. Tait BD, Süsal C, Gebel HM, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation*. 2013;95:19–47.
50. Segev DL, Gentry SE, Melancon JK, et al. Characterization of waiting times in a simulation of kidney paired donation. *Am J Transplant*. 2005; 5:2448–2455.
51. Montgomery JR, Berger JC, Warren DS, et al. Outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation in the United States. *Transplantation*. 2012;93:603–609.
52. Yell M, Muth BL, Kaufman DB, et al. C1q Binding Activity of De Novo Donor-specific HLA Antibodies in Renal Transplant Recipients With and Without Antibody-mediated Rejection. *Transplantation*. 2015; 99: 1151–1155.
53. Allen UD, Preiksaitis JK, AST Infectious Diseases Community of Practice. Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013; 13 Suppl 4: 107–120.

54. Malinis M, Boucher HW. Screening of donor and candidate prior to solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019. 33(9):e13548. doi: 10.1111/ctr.13548.
55. Levitsky J, Doucette K, AST Infectious Diseases Community of Practice. Viral hepatitis in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013; 13 Suppl 4: 147–168.
56. Burdick RA, Bragg-Gresham JL, Woods JD, et al. Patterns of hepatitis B prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int*. 2003; 63: 2222–2229.
57. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group. KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline on the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2018;8:91–165.
58. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation*. 2013; 96: 333–360.
59. van Walraven C, Austin PC, Knoll G. Predicting potential survival benefit of renal transplantation in patients with chronic kidney disease. *CMAJ*. 2010; 182: 666–672.
60. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений (ВТЭО). *Флебология*, Т.9, выпуск 2, № 4, 2015.
61. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e326-50.
62. Chen J, Mohler ER, 3rd, Garimella PS, et al. Ankle Brachial Index and Subsequent Cardiovascular Disease Risk in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5: pii: e003339.
63. Wu SW, Lin CK, Hung TW, et al. Subclinical peripheral arterial disease in renal transplantation. *Am J Med Sci*. 2014; 347: 267–270.
64. Gill JS, Ma I, Landsberg D, et al. Cardiovascular events and investigation in patients who are awaiting cadaveric kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 808–816.
65. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: e77–137.

66. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. *Circulation*. 2012; 126: 617–663.
67. Sarkio S, Halme L, Kyllonen L, et al. Severe gastrointestinal complications after 1,515 adult kidney transplantations. *Transpl Int*. 2004; 17: 505–510.
68. Telkes G, Peter A, Tulassay Z, et al. High frequency of ulcers, not associated with *Helicobacter pylori*, in the stomach in the first year after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 727–732.
69. Hajj P, Ferlicot S, Massoud W, et al. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and chronic renal failure. *Urology*, 2009, 74, 631-634.
70. Boissier R, Hevia V, Bruins H, et al. The risk of tumour recurrence of patients undergoing renal transplantation for end-stage renal disease after previous treatment for a urological cancer: a systematic review. *Eur Urol*, 2018, 73, 94-108.
71. Ильинский И.М., Розенталь Р.Л. Патология почечных аллотрансплантатов.- «Зинатне».- Рига.- 1990.- 175 с.
72. Трансплантология. Руководство для врачей / Под редакцией академика В.И. Шумакова.- Москва.- Медицинское информационное агентство.- 2006.- 540 с.
73. Тырин В.В. Пункционная биопсия трансплантированной почки в интерпретации ее дисфункции и выборе тактики лечения / Автореферат диссертации ... доктора медицинских наук.- Москва.- 2006.- 50 с.
74. Suhorukov Vadim. The role of core biopsy in kidney graft pathology diagnostics / Summary of Doctoral Thesis for obtaining a Doctor of Medicine degree Speciality - Transplantation.- Riga.- 2011.- 38 p.
75. Столяревич Е.С. Хроническая дисфункция трансплантированной почки: морфологическая картина, особенности течения, подходы к профилактике и лечению / Автореферат диссертации ... доктора медицинских наук.- Москва.- 2010.- 48 с.
76. Столяревич Е.С. Хроническая трансплантационная нефропатия: клинико-морфологические сопоставления и факторы прогрессирования / Автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук.- Москва.- 2002.- 25 с.
77. Малов И.П. Гистологическое и иммуноморфологическое исследование аллотрансплантированных почек в позднем послеоперационном периоде / Автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук.- Москва.-2002.- 27 с.

78. Шумаков В.И., Ильинский И.М., Белецкая Л.В., Малов И.П., Тырин В.В., Зайденов В.А., Томилина Н.А. Гистологическое и иммуноморфологическое исследование хронического отторжения аллотрансплантированных почек // Вестник трансплантологии и искусственных органов.- 2000.-N 3.- С. 30-34.
79. Шумаков В.И., Малов И.П., Ильинский И.М., Тырин В.В., Белецкая Л.В., Зайденов В.В., Томилина Н.А., Гордюшина В.С. Виды патологии аллотрансплантированных трупных почек в позднем послеоперационном периоде по данным исследования пункционных биоптатов // Вестник трансплантологии и искусственных органов.- 2000.- N 1.- С. 11-14.
80. Розенталь Р.Л., Ильинский И.М., Тихомирова Т.Е., Берзиня Р.Э. Туберкулез после трансплантации почки // Терапевтический архив, 1980, № 4, с. 128-132.
81. Ротова И.Д. Гистологическая и иммуногистохимическая диагностика цитомегаловирусной инфекции в пункционных биоптатах аллотрансплантированных почек / Автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук.- Москва.- 2007.- 23 с.
82. Trofe-Clark J, Sawinski D. BK and Other Polyomaviruses in Kidney Transplantation. BK and Other Polyomaviruses in Kidney Transplantation. Semin Nephrol. 2016 Sep;36(5):372-385. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.05.014.
83. Van Loo, A.A., et al. Pretransplantation hemodialysis strategy influences early renal graft function. J Am Soc Nephrol, 1998. 9: 473. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9513911>
84. Abramowicz, D., et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. Nephrol Dial Transplant, 2015. 30: 1790. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25007790>
85. Task Force for Preoperative Cardiac Risk. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. Eur Heart J, 2009. 30: 2769. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/30/22/2769/478458>
86. Benahmed, A., et al. Ticlopidine and clopidogrel, sometimes combined with aspirin, only minimally increase the surgical risk in renal transplantation: A case-control study. Nephrol Dial Transplant, 2014. 29: 463. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24275542>
87. Osman, Y., et al. Necessity of Routine Postoperative Heparinization in Non-Risky Live-Donor Renal Transplantation: Results of a Prospective Randomized Trial. Urology, 2007. 69: 647. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445644>
88. Orlando, G., et al. One-shot versus multidose perioperative antibiotic prophylaxis after kidney transplantation: a randomized, controlled clinical trial. Surgery, 2015. 157: 104. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25304836>

89. Choi, S.U., et al. Clinical significance of prophylactic antibiotics in renal transplantation. *Transplant Proc*, 2013. 45: 1392. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23726580>
90. O'Malley, C.M., et al. A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesth Analg*, 2005. 100: 1518. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15845718>
91. Othman, M.M., et al. The impact of timing of maximal crystalloid hydration on early graft function during kidney transplantation. *Anesth Analg*, 2010. 110: 1440. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20418304>
92. Dalton, R.S., et al. Physiologic impact of low-dose dopamine on renal function in the early post renal transplant period. *Transplantation*, 2005. 79: 1561. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15940046>
93. Ciapetti, M., et al. Low-dose dopamine in kidney transplantation. *Transplant Proc*, 2009. 41: 4165. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20005360>
94. Chedid, M.F., et al. Living donor kidney transplantation using laparoscopically procured multiple renal artery kidneys and right kidneys. *J Am Coll Surg*, 2013. 217: 144.
95. Veroux M, Zerbo D, Basile G, et al. Simultaneous Native Nephrectomy and Kidney Transplantation in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *PLoS One*. 2016; 11: e0155481.
96. Chebib FT, Prieto M, Jung Y, et al. Native Nephrectomy in Renal Transplant Recipients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Transplant Direct*. 2015; 1: e43.
97. Ahmad SB, Inouye B, Phelan MS, et al. Live Donor Renal Transplant With Simultaneous Bilateral Nephrectomy for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Is Feasible and Satisfactory at Long-term Follow-up. *Transplantation*. 2016; 100: 407–415.
98. Ciudin, A., et al. Transposition of iliac vessels in implantation of right living donor kidneys. *Transplant Proc*, 2012. 44: 2945. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23195003>
99. Phelan, P.J., et al. Left versus right deceased donor renal allograft outcome. *Transpl Int*, 2009. 22: 1159. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19891044>
100. Feng, J.Y., et al. Renal vein lengthening using gonadal vein reduces surgical difficulty in living-donor kidney transplantation. *World J Surg*, 2012. 36: 468. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21882021>
101. Nghiem, D.D. Use of spiral vein graft in living donor renal transplantation. *Clin Transplant*, 2008. 22: 719. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18673376>

102. Matheus, W.E., et al. Kidney transplant anastomosis: internal or external iliac artery? *Urol J*, 2009. 6: 260. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20027554>.
103. El-Sherbiny, M., et al. The use of the inferior epigastric artery for accessory lower polar artery revascularization in live donor renal transplantation. *Int Urol Nephrol*, 2008. 40: 283. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17721826>
104. Firmin, L.C., et al. The use of explanted internal iliac artery grafts in renal transplants with multiple arteries. *Transplantation*, 2010. 89: 766. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308866>
105. Oertl, A.J., et al. Saphenous vein interposition as a salvage technique for complex vascular situations during renal transplantation. *Transplant Proc*, 2007. 39: 140. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17275492>
106. Alberts, V.P., et al. Ureterovesical anastomotic techniques for kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int*, 2014. 27: 593. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24606191>
107. Slagt, I.K., et al. A randomized controlled trial comparing intravesical to extravesical ureteroneocystostomy in living donor kidney transplantation recipients. *Kidney Int*, 2014. 85: 471. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24284515>
108. Dadkhah, F., et al. Modified ureteroneocystostomy in kidney transplantation to facilitate endoscopic management of subsequent urological complications. *Int Urol Nephrol*, 2010. 42: 285. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19760513>
109. Timsit, M.O., et al. Should routine pyeloureterostomy be advocated in adult kidney transplantation? A prospective study of 283 recipients. *J Urol*, 2010. 184: 2043. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20850818>
110. Kehinde, E.O., et al. Complications associated with using nonabsorbable sutures for ureteroneocystostomy in renal transplant operations. *Transplant Proc*, 2000. 32: 1917. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11119999>
111. Wilson, C.H., et al. Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013: CD004925. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23771708>
112. Tavakoli, A., et al. Impact of stents on urological complications and health care expenditure in renal transplant recipients: results of a prospective, randomized clinical trial. *J Urol*, 2007. 177: 2260. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509336>.
113. Сайдулаев Д.А., Готье С.В. Профилактика и хирургическая коррекция урологических осложнений у реципиентов почки //Трансплантология: итоги и

перспективы. Том XI. 2019 год / Под ред. С.В. Готье. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2020. – С. 104-105; ISBN 978-5-94789-950-4.

114. Heidari, M., et al. Transplantation of kidneys with duplicated ureters. *Scand J Urol Nephrol*, 2010. 44: 337. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20653492>

115. Alberts, V.P., et al. Duplicated ureters and renal transplantation: a case-control study and review of the literature. *Transplant Proc*, 2013. 45: 3239. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24182792>

116. Roach, J. P., Bock, M. E., & Goebel, J. (2017). Pediatric kidney transplantation. *Seminars in Pediatric Surgery*, 26(4), 233–240. doi:10.1053/j.sempedsurg.2017.07.006.

117. Ghane Sharbaf F, Bitzan M, Szymanski KM, et al. Native nephrectomy prior to pediatric kidney transplantation: biological and clinical aspects. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27: 1179–1188.

118. Dimitroulis, D., et al. Vascular complications in renal transplantation: a single-center experience in 1367 renal transplantations and review of the literature. *Transplant Proc*, 2009. 41: 1609. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19545690>

119. Pawlicki, J., et al. Risk factors for early hemorrhagic and thrombotic complications after kidney transplantation. *Transplant Proc*, 2011. 43: 3013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21996213>

120. Rouviere, O., et al. Acute thrombosis of renal transplant artery: graft salvage by means of intra-arterial fibrinolysis. *Transplantation*, 2002. 73: 403. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11884937>

121. Domagala, P., et al. Complications of transplantation of kidneys from expanded-criteria donors. *Transplant Proc*, 2009. 41: 2970. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19857652>

122. Giustacchini, P., et al. Renal vein thrombosis after renal transplantation: an important cause of graft loss. *Transplant Proc*, 2002. 34: 2126. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12270338>

123. Wuthrich, R.P. Factor V Leiden mutation: potential thrombogenic role in renal vein, dialysis graft and transplant vascular thrombosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2001. 10: 409. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342806>

124. Parajuli, S., et al. Hypercoagulability in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*, 2016. 100: 719. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26413991>

125. Granata, A., et al. Renal transplant vascular complications: the role of Doppler ultrasound. *J Ultrasound*, 2015. 18: 101. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26191097>

126. Hogan, J.L., et al. Late-onset renal vein thrombosis: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep*, 2015. 6C: 73. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25528029>
127. Hurst, F.P., et al. Incidence, predictors and outcomes of transplant renal artery stenosis after kidney transplantation: analysis of USRDS. *Am J Nephrol*, 2009. 30: 459. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19776559>
128. Willicombe, M., et al. Postanastomotic transplant renal artery stenosis: association with de novo class II donor-specific antibodies. *Am J Transplant*, 2014. 14: 133. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24354873>
129. Ghazanfar, A., et al. Management of transplant renal artery stenosis and its impact on long-term allograft survival: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant*, 2011. 26: 336. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20601365>
130. Seratnaehai, A., et al. Management of transplant renal artery stenosis. *Angiology*, 2011. 62: 219. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20682611>
131. Atray, N.K., et al. Post transplant lymphocele: a single centre experience. *Clin Transplant*, 2004. 18 Suppl 12: 46. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217407>
132. Ulrich, F., et al. Symptomatic lymphoceles after kidney transplantation - multivariate analysis of risk factors and outcome after laparoscopic fenestration. *Clin Transplant*, 2010. 24: 273. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19719727>
133. Lucewicz, A., et al. Management of primary symptomatic lymphocele after kidney transplantation: a systematic review. *Transplantation*, 2011. 92: 663. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849931>
134. Capocasale, E., et al. Octreotide in the treatment of lymphorrhea after renal transplantation: a preliminary experience. *Transplant Proc*, 2006. 38: 1047. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757259>
135. Kayler, L., et al. Kidney transplant ureteroneocystostomy techniques and complications: review of the literature. *Transplant Proc*, 2010. 42: 1413. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620446>
136. Secin, F.P., et al. Comparing Taguchi and Lich-Gregoir ureterovesical reimplantation techniques for kidney transplants. *J Urol*, 2002. 168: 926. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187192>
137. Dinckan, A., et al. Early and late urological complications corrected surgically following renal transplantation. *Transpl Int*, 2007. 20: 702. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17511829>

138. Kumar, A., et al. Evaluation of the urological complications of living related renal transplantation at a single center during the last 10 years: impact of the Double-J* stent. *J Urol*, 2000. 164: 657. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10953120>
139. Mazzucchi, E., et al. Primary reconstruction is a good option in the treatment of urinary fistula after kidney transplantation. *Int Braz J Urol*, 2006. 32: 398. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16953905>
140. Davari, H.R., et al. Urological complications in 980 consecutive patients with renal transplantation. *Int J Urol*, 2006. 13: 1271. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17010003>
141. Sabnis, R.B., et al. The development and current status of minimally invasive surgery to manage urological complications after renal transplantation. *Indian J Urol*, 2016. 32: 186. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27555675>
142. Suttle, T., et al. Comparison of Urologic Complications Between Ureteroneocystostomy and Ureteroureterostomy in Renal Transplant: A Meta-Analysis. *Exp Clin Transplant*, 2016. 14: 276. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26925612>
143. Breda, A., et al. Incidence of ureteral strictures after laparoscopic donor nephrectomy. *J Urol*, 2006. 176: 1065. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890691>
144. Kaskarelis, I., et al. Ureteral complications in renal transplant recipients successfully treated with interventional radiology. *Transplant Proc*, 2008. 40: 3170. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19010224>
145. Gabr, A.H., et al. Ureteral complications after hand-assisted laparoscopic living donor nephrectomy. *Transplantation*, 2014. 97: 788. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24305639>
146. Kristo, B., et al. Treatment of renal transplant ureterovesical anastomotic strictures using antegrade balloon dilation with or without holmium:YAG laser endoureterotomy. *Urology*, 2003. 62: 831. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624903>
147. Nie, Z., et al. Comparison of urological complications with primary ureteroureterostomy versus conventional ureteroneocystostomy. *Clin Transplant*, 2010. 24: 615. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19925475>
148. Chaykovska, L., et al. Kidney transplantation into urinary conduits with ureteroureterostomy between transplant and native ureter: single-center experience. *Urology*, 2009. 73: 380. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19022489>
149. Helfand, B.T., et al. Reconstruction of late-onset transplant ureteral stricture disease. *BJU Int*, 2011. 107: 982. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20825404>

150. Liu, Y., et al. Basiliximab or antithymocyte globulin for induction therapy in kidney transplantation: a meta-analysis. *Transplant Proc*, 2010. 42: 1667. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620496>
151. Sun, Z.J., et al. Efficacy and Safety of Basiliximab Versus Daclizumab in Kidney Transplantation: A Meta-Analysis. *Transplant Proc*, 2015. 47: 2439. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26518947>
152. Webster, A.C., et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010: CD003897. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091551>
153. Bamoulid, J., et al. Anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: focus on current indications and long-term immunological side effects. *Nephrol Dial Transplant*, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27798202>
154. Malvezzi, P., et al. Induction by anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: a review of the literature and current usage. *J Nephropathol*, 2015. 4: 110. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26457257>
155. Nashan B. Review of the proliferation inhibitor everolimus. *Expert Opin Investig Drugs*, 2002; 11: 1845–1857.
156. Knight S.R., Morris P.J. Does the evidence support the use of mycophenolate mofetil therapeutic drug monitoring in clinical practice? A systematic review. *Transplantation*, 2008; 85: p.1675–1685.
157. Kyllonen L.E., Salmela K.T.. Early cyclosporine C0 and C2 monitoring in de novo kidney transplant patients: A prospective randomized single-center pilot study. *Transplantation*, 2006; 81: 1010–1015.
158. Bamoulid, J., et al. Immunosuppression and Results in Renal Transplantation. *Eur Urol Suppl*, 2016. 15: 415. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569905616300823>
159. Kidney Disease Improving Global Outcomes Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, 2009. 9 Suppl 3: S1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19845597>
160. Bamoulid, J., et al. The need for minimization strategies: current problems of immunosuppression. *Transpl Int*, 2015. 28: 891. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25752992>
161. Jones-Hughes, T., et al. Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in adults: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*, 2016. 20: 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27578428>

162. Leas, B.F., et al., in *Calcineurin Inhibitors for Renal Transplant*. 2016: Rockville (MD).
163. Sawinski, D., et al. Calcineurin Inhibitor Minimization, Conversion, Withdrawal, and Avoidance Strategies in Renal Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Transplant*, 2016. 16: 2117. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26990455>.
164. Webster, A.C., et al. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ*, 2005. 331: 810. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157605>.
165. Caillard, S., et al. Advagraf((R)), a once-daily prolonged release tacrolimus formulation, in kidney transplantation: literature review and guidelines from a panel of experts. *Transpl Int*, 2016. 29: 860. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26373896>.
166. McCormack, P.L. Extended-release tacrolimus: a review of its use in de novo kidney transplantation. *Drugs*, 2014. 74: 2053. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25352392>.
167. Molnar, A.O., et al. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2015. 350: h3163. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26101226>.
168. Staatz, C.E., et al. Clinical Pharmacokinetics of Once-Daily Tacrolimus in Solid-Organ Transplant Patients. *Clin Pharmacokinet*, 2015. 54: 993. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26038096>.
169. van Gelder, T., et al. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs. *Transpl Int*, 2011. 24: 1135. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22032583>.
170. Diekmann, F. Immunosuppressive minimization with mTOR inhibitors and belatacept. *Transpl Int*, 2015. 28: 921. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25959589>.
171. Kamar, N., et al. Calcineurin inhibitor-sparing regimens based on mycophenolic acid after kidney transplantation. *Transpl Int*, 2015. 28: 928. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25557802>.
172. Snanoudj, R., et al. Immunological risks of minimization strategies. *Transpl Int*, 2015. 28: 901. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25809144>.
173. Budde, K., et al. Enteric-coated mycophenolate sodium. *Expert Opin Drug Saf*, 2010. 9: 981. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20795786>.
174. Cooper, M., et al. Enteric-coated mycophenolate sodium immunosuppression in renal transplant patients: efficacy and dosing. *Transplant Rev (Orlando)*, 2012. 26: 233. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22863029>.

175. Staatz, C.E., et al. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update. *Arch Toxicol*, 2014. 88: 1351. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24792322>.
176. van Gelder, T., et al. Mycophenolate revisited. *Transpl Int*, 2015. 28: 508. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25758949>.
177. Wagner, M., et al. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015: CD007746. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26633102>.
178. Hirsch, H.H., et al. European perspective on human polyomavirus infection, replication and disease in solid organ transplantation. *Clin Microbiol Infect*, 2014. 20 Suppl 7: 74. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24476010>.
179. Le Meur, Y., et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolates in kidney transplantation: report of The Transplantation Society consensus meeting. *Transplant Rev (Orlando)*, 2011. 25: 58. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21454067>.
180. Haller, M.C., et al. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016: CD005632. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27546100>.
181. Mathis, A.S., et al. Calcineurin inhibitor sparing strategies in renal transplantation, part one: Late sparing strategies. *World J Transplant*, 2014. 4: 57. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25032096>.
182. Kunz, R., et al. Maintenance therapy with triple versus double immunosuppressive regimen in renal transplantation: a meta-analysis. *Transplantation*, 1997. 63: 386. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9039928>.
183. Halleck, F., et al. An evaluation of sirolimus in renal transplantation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2012. 8: 1337. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22928953>.
184. Ventura-Aguiar, P., et al. Safety of mTOR inhibitors in adult solid organ transplantation. *Expert Opin Drug Saf*, 2016. 15: 303. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26667069>.
185. Witzke, O., et al. Everolimus immunosuppression in kidney transplantation: What is the optimal strategy? *Transplant Rev (Orlando)*, 2016. 30: 3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26603484>.
186. Xie, X., et al. mTOR inhibitor versus mycophenolic acid as the primary immunosuppression regime combined with calcineurin inhibitor for kidney transplant recipients: a meta-analysis. *BMC Nephrol*, 2015. 16: 91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26126806>.

187. Shipkova, M., et al. Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus: A Consensus Report. *Ther Drug Monit*, 2016. 38: 143. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26982492>.
188. Liefeldt, L., et al. Donor-specific HLA antibodies in a cohort comparing everolimus with cyclosporine after kidney transplantation. *Am J Transplant*, 2012. 12: 1192. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22300538>.
189. Halleck, F., et al. Transplantation: Sirolimus for secondary SCC prevention in renal transplantation. *Nat Rev Nephrol*, 2012. 8: 687. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23026948>.
190. Ponticelli, C., et al. Skin cancer in kidney transplant recipients. *J Nephrol*, 2014. 27: 385. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24809813>.
191. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 31.07.2020) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации"
192. Nicoletto BB, Fonseca NK, Manfro RC, Goncalves LF, Leitao CB, Souza GC. Effects of obesity on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2014;98:167-76.
193. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet* 2014;384:755-65.
194. Evans S, Michael R, Wells H, et al. Drug interaction in a renal transplant patient: cyclosporin-Neoral and orlistat. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2003;41:493-6.
195. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise Training in Adults With CKD: A Systematic Review and Meta-analysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2014;64:383-93.
196. Machnicki G, Pinsky B, Takemoto S, et al. Predictive ability of pretransplant comorbidities to predict long-term graft loss and death. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2009;9:494-505.
197. Parker R, Armstrong MJ, Corbett C, Day EJ, Neuberger JM. Alcohol and substance abuse in solid-organ transplant recipients. *Transplantation* 2013;96:1015-24.
198. Pezeshki M, Taherian AA, Gharavy M, Ledger WL. Menstrual characteristics and pregnancy in women after renal transplantation. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85(2):119-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15099772>.

199. Bar J, Ben-Rafael Z, Pados A, Orvieto R, Boner G, Hod M. Prediction of pregnancy outcome in subgroups of women with renal disease. *Clin Nephrol* 2000;53(6):437–44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10879663>.
200. Stratta P, Canavese C, Giacchino F, Mesiano P, Quaglia M, Rossetti M. Pregnancy in kidney transplantation: satisfactory outcomes and harsh realities. *J Nephrol* 2003;16(6):792–806. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736006>.
201. Hagay ZJ, Biran G, Ornoy A, Reece EA. Congenital cytomegalovirus infection: along-standing problem still seeking a solution. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(1 Pt 1):241–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8572014>.
202. Kainz A, Harabacz I, Cowlrick IS, Gadgil SD, Hagiwara D. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation* 2000;70(12):1718–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11152103>.
203. Jain A, Venkataramanan R, Fung JJ, Gartner JC, Lever J, Balan V, Warty V, Starzl TE. Pregnancy after liver transplantation under tacrolimus. *Transplantation* 1997;64(4):559–65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9293865>.
204. Sifontis NM, Coscia LA, Costantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to micophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* 2006;82(12):1698–702. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17198262>.
205. Davison JM, Milne JEC. Pregnancy and renal transplantation. *Br J Urol* 1997;80(Suppl 1):29–32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9240221>.
206. Sgro MD, Barozzino T, Mirghani HM, Sermer M, Moscato L, Akoury H, Koren G, Chitayat DA. Pregnancy outcome post renal transplantation. *Teratology* 2002;65(1):5–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11835226>.
207. Jardine, A.G., et al. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet*, 2011. 378: 1419. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22000138>.
208. Liefeldt, L., et al. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transpl Int*, 2010. 23: 1191. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21059108>.
209. Nankivell, B.J., et al. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *Lancet*, 2011. 378: 1428. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22000139>.
210. Boor, P., et al. Renal allograft fibrosis: biology and therapeutic targets. *Am J Transplant*, 2015. 15: 863. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25691290>.
211. Westall, G.P., et al. Antibody-mediated rejection. *Curr Opin Organ Transplant*, 2015. 20: 492. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26262460>.

212. Chapman, J.R. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity-lest we forget. *Am J Transplant*, 2011. 11: 693.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21446974>.
213. Higgins, R.M., et al. Antibody-incompatible kidney transplantation in 2015 and beyond. *Nephrol Dial Transplant*, 2015. 30: 1972.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25500804>.
214. Wongsaroj, P., et al. Modern approaches to incompatible kidney transplantation. *World J Nephrol*, 2015. 4: 354.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26167458>.
215. Naesens, M. Zero-Time Renal Transplant Biopsies: A Comprehensive Review. *Transplantation*, 2016. 100: 1425.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26599490>.
216. Kasiske, B.L., et al. The role of procurement biopsies in acceptance decisions for kidneys retrieved for transplant. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014. 9: 562.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24558053>.

Приложение А1. Состав Рабочей группы

Арзуманов Сергей Викторович	заведующий отделом трансплантации и заместительной почечной терапии Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина - филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Москва), д.м.н.
Багдасарян Анна Рафаэловна	заведующая консультативно-диагностическим отделением, врач-нефролог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.м.н.
Бельских Леонид Владиславович	главный специалист центра организационно-методического руководства учреждениями, осуществляющими деятельность, связанную с трансплантацией органов и (или) тканей человека, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.м.н.
Быков Александр Юрьевич	заведующий региональным центром органного донорства ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», главный внештатный специалист по трансплантации органов и тканей Новосибирской области (г. Новосибирск), к.м.н.
Валов Алексей Леонидович	заведующий отделением пересадки почки ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России (г. Москва), д.м.н.
Винокуров Алексей Юрьевич	заведующий отделением хирургическим по координации донорства органов и (или) тканей человека ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница (Ленинградская область), главный специалист – трансплантолог Комитета по здравоохранению Ленинградской области
Галеев Шамиль Ринатович	заместитель директора - директор филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России в г. Волжский (г. Волжский), к.м.н.
Гичкун Ольга Евгеньевна	ведущий научный сотрудник отдела регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.м.н.

Готье Сергей Владимирович	директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), академик РАН, главный специалист трансплантолог Минздрава России, председатель ОООТ «Российское трансплантологическое общество», д.м.н., профессор, академик РАН
Дроздов Павел Алексеевич	заведующий хирургическим отделением трансплантации органов и (или) тканей человека №20 ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ (г. Москва), к.м.н.
Евдокимов Дмитрий Павлович	главный внештатный специалист трансплантолог министерства здравоохранения Красноярского края, врач-хирург КГБУЗ "Краевая клиническая больница" (г. Красноярск)
Егорова Екатерина Тициановна	врач-нефролог терапевтического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.м.н.
Загайнов Владимир Евгеньевич	главный специалист по хирургии ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, заведующий кафедрой хирургии ФОИС ГБОУ ВПО «НижГМА» Минздрава России, главный внештатный специалист трансплантолог Минздрава Нижегородской области (г. Нижний Новгород), д.м.н.
Зайнутдинов Зайнудин Мусаевич Зеленин Константин Николаевич	врач-диетолог клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (г. Москва) заведующий нефрологическим центром, заведующим отделением диализа, главный специалист-нефролог Министерства здравоохранения Архангельской области (г. Архангельск)
Карпов Дмитрий Владимирович	заведующий урологическим отделением ГБУ Рязанской области "Областная клиническая больница" (г. Рязань), к.м.н.
Климушева Наталья Федоровна	заместитель главного врача по стационару ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница № 1», главный внештатный специалист трансплантолог Минздрава России в УФО (г. Екатеринбург), д.м.н.
Коробка Вячеслав Леонидович Котенко Олег Николаевич	главный врач ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница (г. Ростов-на-Дону), д.м.н. заместитель главного врача по нефрологии ГБУЗ г. Москвы «ГКБ №52» ДЗ г. Москвы (г. Москва), к.м.н.
Круглов Дмитрий Николаевич	руководитель хирургического центра координации органного донорства и трансплантации ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Московская область)
Курбангулов Ильдар	врач-хирург хирургического отделения № 1 ФГБУ

Раисович	«Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.м.н.
Левит Александр Львович	заведующий отделением анестезиологии-реанимации ГАУЗ Свердловской области "Свердловская областная клиническая больница №1" (г. Екатеринбург), профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии, токсикологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный анестезиолог-реаниматолог министерства здравоохранения Свердловской области и УРФО, д.м.н.
Левит Дмитрий Александрович	врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации ГАУЗ Свердловской области "Свердловская областная клиническая больница №1" (г. Екатеринбург), к.м.н.
Лещенко Илья Геннадьевич	врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии ГАУЗ Свердловской области "Свердловская областная клиническая больница №1" (г. Екатеринбург)
Малахов Алексей Геннадьевич	врач-хирург хирургического отделения № 1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва)
Медведев Владимир Леонидович	заместитель главного врача по урологии ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского», главный специалист трансплантолог Департамента здравоохранения Краснодарского края (г. Краснодар), д.м.н., профессор
Милосердов Игорь Александрович	заведующий хирургическим отделением № 1, врач-хирург ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.м.н.
Минина Марина Геннадьевна	Заведующий Московским координационным центром органного донорства, ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения Москвы, председатель РОО «Общество трансплантационных координаторов» (г. Москва), д.м.н.
Можейко Наталья Павловна	заместитель директора по медицинской помощи, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.м.н.

Николаев Герман Викторович	заведующий научно-исследовательской лабораторией торакальной хирургии и трансплантологии ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России, главный внештатный специалист трансплантолог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга (г. Санкт-Петербург), к.м.н.
Нуриахметов Рифат Рамзилович	заведующий хирургическим отделением № 5 (трансплантации) ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова (г. Уфа), к.м.н.
Перлин Дмитрий Владиславович	главный врач ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр», заведующий кафедрой урологии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волжский)
Петрова Наталья Юрьевна	заведующая нефрологическим отделением ГБУЗ «Саратовская областная клиническая больница», главный внештатный специалист нефролог Минздрава Саратовской области (г. Саратов), к.м.н.
Пиминова Татьяна Анатольевна	врач-хирург государственного автономного учреждения здравоохранения «Кемеровская областная клиническая больница» (Кемеровская область, г. Кемерово), к.м.н.
Платонов Вадим Сергеевич	заведующий урологическим отделением по пересадке почки БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», главный внештатный специалист по гемодиализу и трансплантации Департамента здравоохранения Воронежской области (г. Воронеж), к.м.н.
Попцов Виталий Николаевич	заместитель директора по реализации высокотехнологических программ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), д.м.н., профессор
Прокопенко Елена Ивановна	профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Московская область), д.м.н.
Резник Олег Николаевич	руководитель Центра органного и тканевого донорства ГБУ СПб «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», председатель правления МОО «Профессиональная медицинская ассоциация трансплантационных координаторов» (г. Санкт-Петербург), д.м.н., профессор
Россоловский	заместитель директора по лечебной и организационно-

Антон Николаевич	методической работе НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России (г. Саратов), д.м.н.
Руммо Олег Олегович	директор ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», д.м.н., профессор, член-корреспондент НАН РБ (г. Минск, Республика Беларусь)
Сайдулаев Джабраил Азизович	врач-хирург хирургического отделения № 1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.м.н.
Сандаков Павел Иванович	заместитель главного врача по хирургии ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист хирург министерства здравоохранения Иркутской области (г. Иркутск), к.м.н.
Сапожников Аркадий Давидович	заместитель директора филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России в г. Волжский (г. Волжский), главный специалист трансплантолог Комитета по здравоохранению администрации Волгоградской области, к.м.н.
Семченко Сергей Борисович	руководитель Центра трансплантации органов и тканей ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница № 1» (г. Тюмень), к.м.н.
Скоробогатов Михаил Михайлович	заместитель руководителя по хирургии БУ «Окружная клиническая больница», главный внештатный специалист трансплантолог Департамента здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры (г. Ханты-Мансийск)
Спирина Екатерина Александровна	врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии – реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.м.н.
Стаханова Екатерина Анатольевна	заведующая отделом координации и мониторинга научных программ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.б.н.

Строков Александр Григорьевич	заведующий отделением гемодиализа ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), д.м.н.
Халикова Диана Валерьевна	врач-педиатр педиатрического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва)
Хомяков Сергей Михайлович	заместитель директора - руководитель центра организационно-методического руководства учреждениями, осуществляющими деятельность, связанную с трансплантацией органов и (или) тканей человека, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.м.н.
Шилов Евгений Михайлович	профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва), главный внештатный специалист нефролог Минздрава РФ, д.м.н., профессор
Шмерко Наталья Петровна	заведующая клинико-диагностической лабораторией и лабораторией иммунологического мониторинга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.м.н.
Щерба Алексей Евгеньевич	заместитель директора по хирургической работе ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (г. Минск, Республика Беларусь), д.м.н.

Конфликт интересов.

Рабочая группа заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врачи-хирурги;
2. врачи-анестезиологи-реаниматологи;
3. врачи общей практики (семейные врачи);
4. врачи-нефрологи;
5. врачи-урологи;
6. врачи-терапевты;
7. врачи-патологоанатомы.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Связанные документы

Таблица 1. Протокол начальной иммуносупрессии с такролимусом и индукцией базиликсимабом

Препарат	Срок введения	Дозы и режимы введения
Базиликсимаб**	С кожным разрезом, затем на 4-е сутки	Внутривенно в течение 30 минут, при массе тела менее 35 кг – 10 мг, при массе тела более 35 кг - 20 мг
Метилпреднизолон**	Интраоперационно, непосредственно перед реперфузией	Внутривенно, 10 мг/кг
	0-й день после операции	Внутривенно, 125-250 мг
Метилпреднизолон** (преднизолон**)	1-14-й день	Внутрь, 16 (20) мг
	1-14-й день	Внутрь 12 (15) мг
	1-14-й день	Внутрь 8 (10) мг
	Поддерживающая суточная доза	Внутрь 4 (5) мг, возможна отмена
Такролимус**	1-й день	Внутрь, 0,1-0,2 мг/кг в 2 приема (в зависимости от начальной функции)
	Поддерживающая доза (начиная со 2-го дня)	Коррекция дозы по целевой концентрации в зависимости от срока после трансплантации (см. таблицу 2)
Микофенолата мофетил** (микофеноловая кислота**)	1-14-й день	Внутрь, 1000 (720) мг 2 раза в сутки
	С 15-го дня	Внутрь, 500 (360) мг 2 раза в сутки

Таблица 2. Целевые концентрации иммуносупрессантов в зависимости от схемы иммуносупрессии и срока после трансплантации почки

Схема терапии	Препарат	С	Концентрация препарата, нг/мл				
			1 мес	2-3 мес	3-6 мес	6-12 мес	>12 мес
циклоsporин + микофенолаты + глюкокортикоиды	Циклоспорин**	C ₀	200-300	180-200	170-180	150-170	120-150
		C ₂	1000-1400	800-1000	800-1000	600-800	600-800
такролимус + микофенолаты + глюкокортикоиды	Такролимус**	C ₀	8-15	8-12	8-10	7-8	5-8
такролимус + микофенолаты	Такролимус**	C ₀	10-15	10-12	9-10	8-9	7-8
циклоsporин + эверолимус + глюкокортикоиды	Циклоспорин**	C ₀	150-200	100-150	80-100	50-70	25-50
		C ₂	800-1000	600-800	450-650	350-450	300-400
	Эверолимус**	C ₀	3-8	3-8	3-8	3-8	3-8
такролимус + эверолимус + глюкокортикоиды	Такролимус**	C ₀	8-10	6-8	4-6	4-6	3-5
	Эверолимус**	C ₀	3-8	3-8	3-8	3-8	3-8

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Б.1. План предварительного обследования потенциального реципиента почки

1. Основные моменты в медицинском и семейном анамнезе потенциального реципиента почки, необходимые для изучения:

- Наличие или отсутствие гематурии, протеинурии, инфекции мочевыводящих путей.
- Наличие периферических отеков.
- Наличие или отсутствие таких заболеваний, как подагра, нефролитиаз, гипертония, сахарный диабет (включая семейный анамнез), ишемическая болезнь сердца, заболевание периферических артерий, другой атеросклероз.
- Наличие или отсутствие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.
- Наличие или отсутствие тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе.
- Наличие или отсутствие серповидноклеточных и другие гемоглобинопатий.
- Наличие или отсутствие расстройств кишечника.
- Перенесенное или имеющееся злокачественное новообразование.
- Наличие или отсутствие системного заболевания, которое может поражать почки.
- Наличие или отсутствие хронической инфекции, например, туберкулеза.
- Семейный анамнез почечного заболевания.
- Курение.
- Наличие или отсутствие алкогольной или наркотической зависимости.
- История психического здоровья.
- Акушерский анамнез.
- Периоды проживания за границей, если имеются.
- Наличие или отсутствие осложнений, связанных с предшествующими анестезиями.
- Анамнез травмы спины или шеи. Наличие или отсутствие болей в области спины или шеи.

2. Основные моменты анамнеза в отношении трансмиссивных инфекций:

Перенесенные болезни:

- Желтуха или гепатит.
- Малярия.
- Перенесенные переливание крови.
- Туберкулез / Семейный анамнез туберкулеза.

Повышенный риск заражения ВИЧ, гепатитом В и С:

- Гемофилия.
- Промискуитет.
- Инфекционный гепатит или сифилис в анамнезе.

- Анамнез внутривенного употребления наркотиков.
- Татуировка или пирсинг кожи в течение последних 6 месяцев.
- Половой партнер – с положительной серологией.
- Половой партнер – наркоман.

3. Необходимые консультации специалистов:

- Хирурга (перенесённые операции, настоящая патология);
- Стоматолога (санация полости рта);
- Гинеколога (УЗИ органов малого таза) для женщин, женщинам старше 40 лет также необходима консультация маммолога;
- Уролога (УЗИ предстательной железы + ПСА крови для мужчин старше 45 лет);
- Проктолога;
- Терапевта (с изложением полного медицинского анамнеза, объективного статуса, принимаемых препаратов);
- Эндокринолога с обследованием на гормоны щитовидной железы (ТТГ, Т3, Т4св), УЗИ щитовидной железы, гликированный гемоглобин (при показаниях).

4. Стандартные лабораторные исследования потенциального донора:

- Группа крови, резус фактор;
- Гепатит В и С (HbsAg, HCV);
- ВИЧ (определение АТ IgM, IgG к HIV1 и HIV2);
- Сифилис (RW, определение АТ к бледной трепонеме);
- Цитомегаловирус (определение ДНК ЦМВ методом ПЦР);
- Вирус Эпштейна-Барра (определение ДНК EBV методом ПЦР);
- Развернутый клинический анализ крови;
- Биохимический анализ крови (креатинин, мочевины, щелочная фосфатаза, АЛТ, АСТ, холестерин общий, ГГТ, билирубин общий, общий белок, глюкоза, мочевины, кальций, фосфор, магний, калий, натрий);
- Липидный профиль;
- Клубочковая фильтрация +суточная протеинурия;
- Коагулограмма;
- Общий анализ мочи (при наличии диуреза);
- Анализ мочи по Нечипоренко (при наличии диуреза);
- Посев мочи (при наличии диуреза).

5. Заключение инструментальных методов исследования:

- ЭКГ;
- ЭхоКГ;
- Суточное мониторирование артериального давления (СМАД),
- Холтеровское мониторирование;

- Тредмил-тест (по показаниям);
- Рентгенография органов грудной клетки;
- Эзофагогастродуоденоскопия;
- УЗИ почек, надпочечников, поджелудочной железы, печени, желчного пузыря;
- УЗДС сосудов почек, сосудов нижних конечностей, подвздошных артерий и вен, сосудов шеи.

Данные обследования должны быть изложены в виде эпикриза.

Б.2. Схемы, используемые в клинических рекомендациях

Персонализированный протокол ведения АВО-несовместимых реципиентов

Исходный титр	Ритуксимаб доза / день	ИС	ПФ	ИА	ИГ доза / день	ИА / ПФ после Тх
≤ 1:8	200 мг / - 7	С – 7 дня	нет	нет	0,5 г/кг / -1	при титре выше 1:16
1:16 – 1:64	500 мг / - 10	С – 10 дня	1 – 3 сеанса	+/-	0,5 г/кг / -1	при титре выше 1:16
1:128 и выше	375 мг/м ² / - 14	С – 10 дня	нет	3 – 5 сеансов	0,5 г/кг / -1	2- 3 сеанса независимо от титра

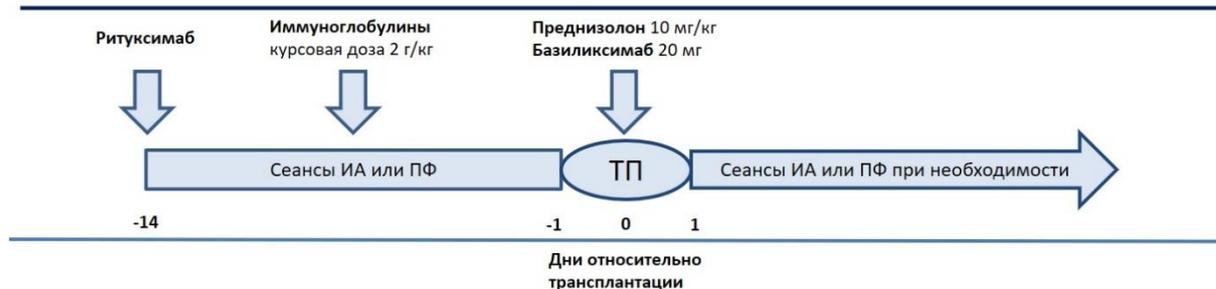


Схема 1. Персонализированный протокол ведения реципиентов, которым планируется выполнение трансплантации почки от живого донора не совместимого по группе крови

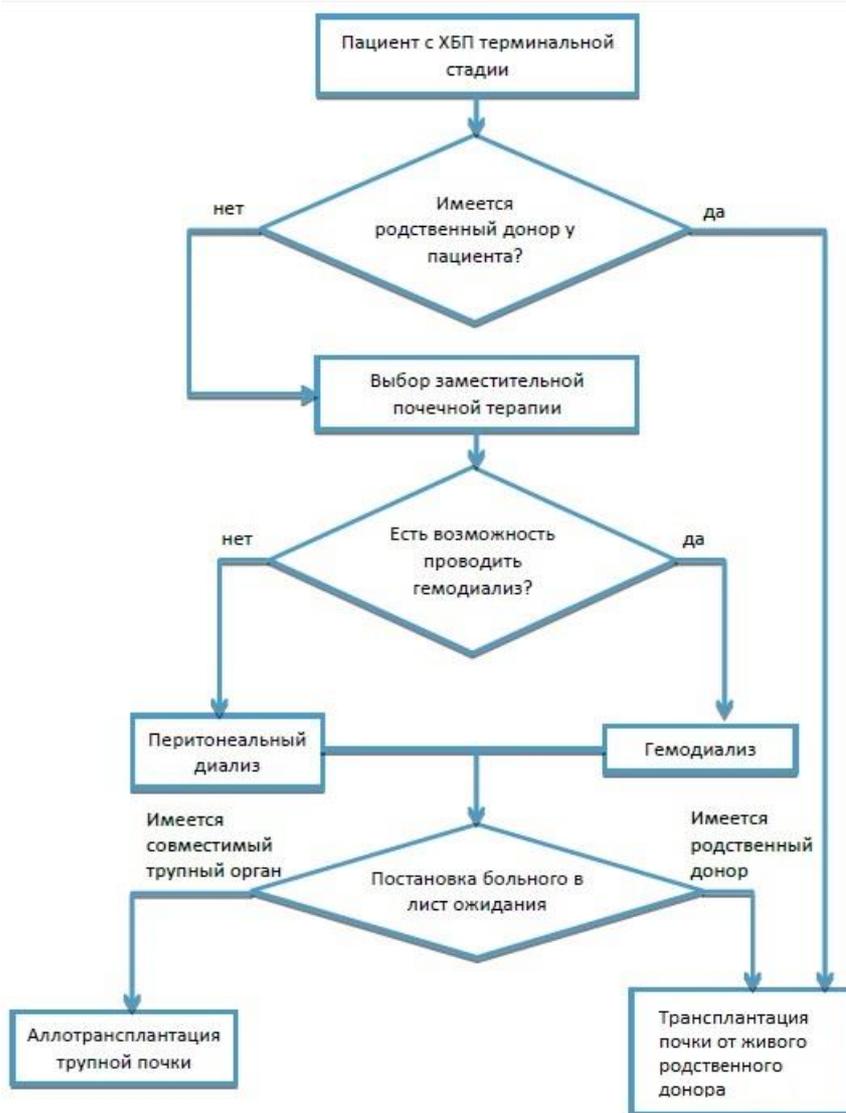


Схема 2. Алгоритм ведения пациента с терминальной стадией почечной недостаточности



Схема 3. Различные виды иммуносупрессивной терапии. Адаптирована из «Трансплантология. Фармакотерапия без ошибок» руководство для врачей / под ред. С. В. Готье и Я. Г. Мойсюка. — М.: Е-нот, 2014. — 432 с.

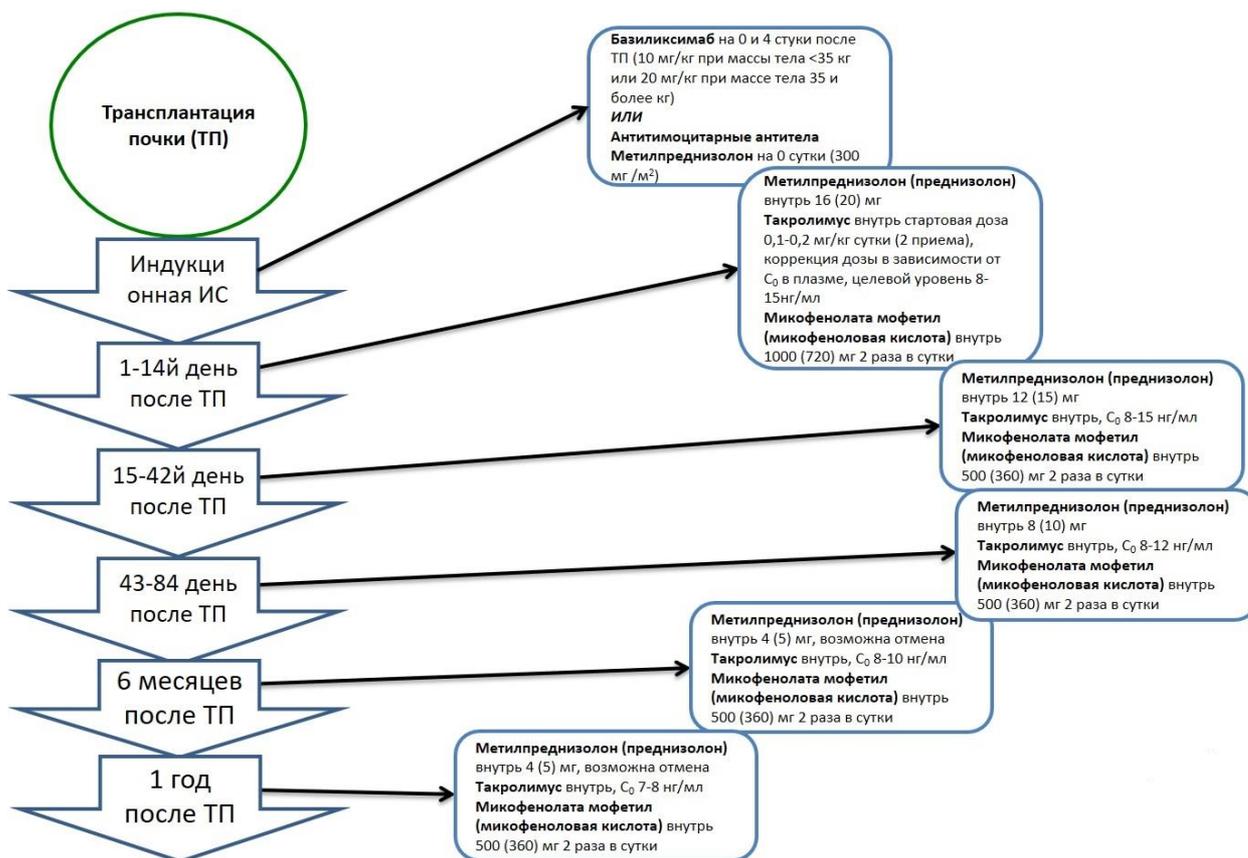


Схема 4. Схема иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки на основе такролимуса, препаратов микофеноловой кислоты и глюкокортикостероидов. Адаптирована из «Трансплантология. Фармакотерапия без ошибок» руководство для врачей / под ред. С. В. Готье и Я. Г. Мойсюка. — М.: Е-нота, 2014. — 432 с.

Приложение В. Информация для пациентов*

В случае, если между Вами и Вашим лечащим врачом будет достигнуто решение о необходимости проведения операции трансплантации почки, необходимо будет пройти процедуру типирования, в результате которой Ваша кровь будет взята для проведения соответствующего анализа на присутствие в ней определенных антигенов, генетически свойственных именно Вашему организму.

Антигенами называют определенные виды белков. Ими могут быть, например, антигены, присущие именно Вашей группе крови, резус-фактор, и т. д. Процедура типирования необходима для того, чтобы можно было подобрать донорский орган, который был бы генетически максимально близким Вашему организму по образцам присутствующих в нем антигенов. Важнейшую роль при этом играют так называемые лейкоцитарные антигены тканевой совместимости (HLA). В результате появляется возможность создать наиболее благоприятные условия приживаемости трансплантата. Совпадение большого числа антигенов может наблюдаться лишь у очень близких родственников, поэтому донорская почка будет подбираться лишь по определенному их числу, и успех приживаемости в послеоперационный период и возможные осложнения во многом будут зависеть от точности подбора донорской почки по результатам типирования.

Учеными установлено, что в реакции иммунного ответа участвуют следующие клетки: Т-лимфоциты, макрофаги (фагоциты) и В-лимфоциты. Задача иммуносупрессивной терапии заключается в регуляции деятельности этих клеток.

Иммунные реакции Вашего организма, на присутствие в донорском органе антигенов, не свойственных Вашему организму, будут компенсированы проводимой иммуносупрессивной терапией.

В период предоперационной подготовки следует остерегаться контакта с чужеродными белками иммунной системы организма будущего пациента. Например, вместо переливания крови с целью коррекции гемоглобина необходимо пользоваться такими препаратами как эпрекс, рекармон и эритрогим. Контакт с чужеродными белками приводит к повышению содержания в крови так называемых предсуществующих антител и накоплению их в организме, что препятствует выполнению операции трансплантации, так как это может привести к отторжению трансплантата на ранних сроках.

По результатам HLA-типирования Вы будете включены в лист ожидания донорского органа. Само ожидание занимает довольно длительное время, так как донорская почка должна быть здоровой, подходить Вам по результатам типирования и

иметь размеры, массу и возраст, максимально соответствующие Вашему организму. Отметим, что разница в возрасте донора и реципиента не должна превышать 15 лет.

Ожидание почки может продлиться до двух лет, так как это связано с острейшим дефицитом донорских органов. В течение этого времени будет продолжена терапия гемодиализом перитонеальным диализом. Всегда имейте в виду, что операция может быть назначена в любое время. Если же к моменту нахождения подходящей почки Вы будете нездоровы или по другим причинам не будете готовы к трансплантации почки, операция может быть отложена на длительное время.

Постарайтесь хорошо подготовиться к этому моменту. Посетите зубного врача. Кариес, пародонтоз и другие заболевания полости рта являются источником инфекции, которая может очень некстати проявить себя в послеоперационный период.

Не забудьте оставить в Центре трансплантации и в Диализном центре все телефоны, по которым лечащему врачу Вас можно будет найти в любое время суток в случае подбора подходящего донорского органа. В Центре трансплантации оставьте также телефон Диализного центра, за которым Вы закреплены. При необходимости отъезда предупредите лечащего врача и оставьте ему контактные телефоны. Всегда держите наготове все необходимое, включая предметы гигиены, домашнего обихода а также одежду, которая могла бы Вам понадобиться во время пребывания в Центре трансплантации.

Имейте в виду, что в любой момент Вас могут вызвать на операцию, и с этого момента фактор времени будет играть решающую роль.

Однако необходимо отметить, что, к сожалению, не всем нуждающимся можно помочь, так как операции трансплантации почки существует ряд противопоказаний.

Среди абсолютных противопоказаний - злокачественные новообразования, нарушения обмена веществ (оксалоз), активный СПИД или гепатит, активный туберкулез, терминальная стадия другого заболевания, тяжелая сосудистая патология, наркотическая зависимость, а также, если прогнозируемая продолжительность жизни больного - менее пяти лет.

Среди относительных противопоказаний - первичное заболевание почек с высокой вероятностью рецидива в трансплантате, хроническая инфекция мочевыводящих путей, тяжело поддающаяся лечению, декомпенсированный сахарный диабет и эмоциональная неустойчивость больного.

Операции трансплантации почки

Если врачи сообщат Вам о том, что подходящая донорская почка находится в их распоряжении, необходимо, не теряя времени, собрать нужные вещи, предупредить лечащего врача в Диализном центре и ехать в Центр трансплантации.

С момента сообщения Вам о предстоящей операции воздержитесь от принятия воды и пищи.

Попросите своих родственников или друзей сопроводить Вас в Центр трансплантации на автомобиле или такси.

Если же Вы не готовы к предстоящей операции, немедленно поставьте в известность лечащего врача в Центре трансплантации, так как в этом случае донорская почка будет востребована другим больным, нуждающимся в трансплантации.

По прибытии в Центр трансплантации Вы пройдете предоперационное обследование, которое включает взятие анализа крови на предмет выявления грубых электролитных расстройств (К, Na), контроль показателей гемоглобина и гематокрита, измерение давления, температуры и веса. В случае необходимости корректировки показателей крови Вам будет произведен сеанс гемодиализа. Кроме этого, с Вами побеседует врач-анестезиолог для решения вопроса выбора наиболее щадящей формы наркоза для того, чтобы можно было бы свести к минимуму риск связанных с ним проблем.

Необходимо обязательно иметь выписку из стационара, где должны быть подробно указаны последние анализы и обследования.

Вам также потребуется подтвердить согласие на операцию в письменной форме.

После осуществления необходимых санитарно-гигиенических мероприятий непосредственно перед проведением трансплантации Вы будете взяты на операционный стол. Через локтевую или подключичную вену Вам установят катетер для введения на время операции растворов и медикаментов.

Время проведения операции колеблется в пределах трех-четырёх часов. Донорская почка пересаживается в правую или левую подвздошную область в забрюшинное пространство в зависимости от того, правая или левая почка находится в распоряжении хирурга. Ваши собственные почки останутся нетронутыми. Кровеносные сосуды донорской почки соединяются с Вашими кровеносными сосудами, а ее мочеточник - с мочевым пузырем. Кроме того, может быть установлен дренажный катетер для удаления жидкости, скапливающейся вокруг пересаженной почки в первые дни после операции.

Первое время Вы будете находиться под постоянным мониторингом в отделении интенсивной терапии, а потом, в зависимости от общего состояния, переведены в палату отделения.

Возможно, в первое время возникнет необходимость в проведении одного или нескольких сеансов гемодиализа. Это связано с тем, что функционирование донорской почки может быть отсрочено, что обусловлено пребыванием донорского трансплантата до проведения операции в консервирующем растворе.

Вставать с постели разрешается на следующий день, при условии, что вы носите послеоперационный бандаж. В случае гладкого послеоперационного периода, раннего восстановления функции трансплантата и нормализации показателей крови Вас выпишут домой уже через 2-3 недели после трансплантации почки.

В течение всего времени пребывания в стационаре за функциональным состоянием пересаженной почки и за Вашим состоянием здоровья будет вестись постоянное наблюдение, включающее постоянное измерение температуры, веса, проведение анализов крови и мочи.

Контроль состояния пересаженной почки после операции осуществляется ультразвуковыми радиоизотопными методами, а также доплерографическим исследованием артериального и венозного кровообращения в пересаженном органе.

Также для контроля деятельности трансплантата иногда требуется процедура биопсии. Биопсией почки врачи называют взятие на анализ образца почечной ткани для подтверждения правильности выбранной схемы лечения, либо для диагностирования различных нарушений функции почки, что позволяет сделать выбор в пользу наиболее эффективного метода лечения. С этой целью врач под местной анестезией специальным приспособлением в области пересаженной почки производит укол, а затем исследует полученный образец почечной ткани под микроскопом.

Назначенные в первое время после операции большие дозы медикаментов призваны подавлять иммунитет для того, чтобы донорская почка не отторгалась Вашим организмом. Угнетение же иммунитета, в свою очередь, вызывает большую восприимчивость к различным инфекциям.

Помните, что особенно в первое время опасен контакт с возможными инфекциями, поэтому предупредите лечащего врача об имевших место и возможных контактах с инфекционными больными.

Особое внимание необходимо уделять наблюдению за показателями давления крови и уровня содержания в крови препарата, выполняющего функцию базового

иммунодепрессанта. Врач также назначит и скорректирует схему и дозу приема других препаратов.

В дальнейшем необходимо постоянно наблюдаться у лечащего врача. Это позволит эффективно контролировать состояние здоровья и предупредить возможные осложнения.

*«Тебе пересадили почку...» Руководство для пациентов, ожидающих и перенесших пересадку почки. Под редакцией академика РАН В.И. Шумакова.