

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
трансплантологии и искусственных органов
имени академика В.И. Шумакова»

На правах рукописи

БАНКЕЕВ ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧЕК, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ ДОНОРОВ
С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ: СРЕДНЕСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
И ФАКТОРЫ РИСКА**

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор РАН
Минина Марина Геннадьевна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Эпидемиология хронической болезни почек	13
1.2 Преимущества трансплантации почки над другими методами заместительной почечной терапии.....	14
1.3 Потребность в трансплантации почки в России и в мире	19
1.4 Доноры почек с расширенными критериями.....	21
1.5 Характеристики доноров почек с расширенными критериями	25
1.6 Ранняя утрата трансплантата.....	26
1.7 Ранние хирургические осложнения после трансплантации почек, от доноров с расширенными критериями.....	27
1.8 Индекс профиля донора почки: современный подход к оценке риска и качества донорских органов	29
1.9 Гипотермическая машинная перфузия при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями.....	33
1.10 Результаты трансплантации почек от доноров с расширенными критериями.....	37
1.11 Заключение	39
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1 Общая структура исследования.....	40
2.2 Выявление возможных и потенциальных доноров органов	45
2.3 Клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования возможных и потенциальных доноров.....	46
2.4 Порядок и условия установления диагноза смерти мозга.....	47
2.5 Кондиционирование доноров со смертью мозга	49
2.6 Операция эксплантации почечных трансплантатов.....	51
у донора со смертью мозга.....	51
2.7 Статистический анализ.....	53

ГЛАВА 3 НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ.....	55
3.1 Медико-эпидемиологические характеристики доноров органов	55
3.2 Характеристика реципиентов, получивших почки от доноров	64
с расширенными критериями	64
3.3 Непосредственные результаты трансплантации и течение	70
раннего послеоперационного периода	70
3.4 Отдаленные результаты трансплантации.....	75
ГЛАВА 4 ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ РЕЦИПИЕНТОВ И ТРАНСПЛАНТАТОВ.....	80
4.1 Однофакторный анализ характеристик, ассоциированных.....	80
с утратой трансплантата.....	80
4.2 Многофакторный анализ характеристик, ассоциированных	87
с утратой трансплантата.....	87
4.3 Однофакторный анализ характеристик, ассоциированных.....	94
с выживаемостью реципиентов	94
4.4 Многофакторный анализ характеристик, ассоциированных	99
с выживаемостью реципиентов	99
4.5 Возраст донора как биологическая детерминанта	104
выживаемости трансплантата.....	104
4.6 Факторы донора и риск развития хирургических и урологических осложнений у реципиента	107
ОБСУЖДЕНИЕ	113
ВЫВОДЫ.....	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	139
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	143

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В 1999 г. в США Wolfe и соавт. [52] опубликовали исследование, показавшее преимущество в выживаемости пациентов, получивших трансплантацию почки от умершего донора по сравнению с пациентами, получающих лечение диализом. Результаты этого исследования стали стимулом к выбору трансплантации почки как метода лечения терминальной стадии почечной недостаточности, в том числе для пациентов пожилого возраста.

За последующие два десятилетия пул доноров и реципиентов донорских почек претерпели значительные изменения. Согласно данным Eurotransplant, организации, распределяющей органы от умерших доноров в Австрии, Бельгии, Хорватии, Германии, Венгрии, Люксембурге, Нидерландах и Словении, медианный возраст реципиентов почек от умерших доноров увеличился с 45 лет в 1990 г. до 56 лет в 2016 г., при этом реципиенты возраста 55–64 лет составили в 2024 г. 29,6 % от всего пула реципиентов, а реципиенты старше 65 лет – 11,6 % [70, 86]. С увеличением среднего возраста, современные реципиенты, находящиеся в листе ожидания, все чаще имеют выраженную сопутствующую патологию [171].

Из-за дефицита органов нередко пересаживаются почки от пожилых доноров и почки субоптимального качества. В Eurotransplant медианный возраст умерших доноров почек резко увеличился с 36 лет в 1990 г. до 55 лет в 2016 г. [70], и около трети таких доноров теперь классифицируются как доноры с расширенными критериями (ДРК) [60].

Почки от доноров с расширенными критериями демонстрируют худшую выживаемость трансплантата по сравнению с почками от стандартных доноров (СД), с относительным риском утраты трансплантата более 1,7 [60]. Кроме того, по некоторым данным, трансплантация почек от доноров с расширенными

критериями по сравнению со стандартными донорами негативно влияет и на выживаемость пациента [137].

Использование доноров с расширенными критериями в трансплантации почек стало стратегическим ответом на нарастающий разрыв между потребностью и количеством донорских органов. Острая необходимость в сокращении дефицита донорских органов и оптимизации результатов для реципиентов, несмотря на повышенные риски, связанные с такими донорами, выступают стимулами для глубоких и продолжающихся научных исследований, посвященных данной теме, во всем мире.

Для Российской Федерации актуальна стратегия расширения критериев доноров с целью увеличения количества трансплантаций. Особую актуальность указанная стратегия приобретает для регионов с устойчивыми современными системами донорства и трансплантации органов, к которым, в первую очередь относится Москва, исходя из показателей донорской активности [9].

Анализ публикаций национальной библиографической базы данных научного цитирования (РИНЦ) показывает, что имеются немногочисленные публикации, посвященные отдельным проблемам трансплантации почки от доноров с расширенными критериями в России – оптимизации хирургической тактики у реципиентов (Ананьев А.Н., 2010) [1], оптимизации протокола иммуносупрессии [30], трансплантации почек от доноров с расширенными критериями пожилым реципиентам [31,28]. Наиболее системный анализ, посвященный трансплантации почек, полученных от доноров с расширенными критериями, был представлен в диссертационной работе в 2008 г. (Нестеренко И.В., 2008) [19].

С учетом ограниченного количества исследований, выполненных по данной проблеме в России, большой научной и практической значимости результатов трансплантации почек от доноров с расширенными критериями в условиях современной системы организации донорства и трансплантации, представляется чрезвычайно актуальным выполнение российского когортного многоцентрового исследования, посвященного изучению результатов трансплантации почек от

доноров с расширенными критериями и факторов, влияющих на результаты трансплантации.

Степень разработанности темы диссертации

Тема трансплантации почек от доноров с расширенными критериями в мире находится на очень высоком уровне разработанности и является одним из ключевых направлений в современной трансплантологии. Об этом свидетельствуют как количество публикаций (сотни исследований за последние 10 лет), так и активное практическое и научное участие крупнейших международных организаций (ESOT, UNOS, Eurotransplant) в данной проблеме.

Публикации затрагивают практически все аспекты рассматриваемой проблемы в последовательности, соответствующей их реализации в клинике. Среди основных направлений исследований следует отметить сравнение результатов трансплантации почек от доноров с расширенными критериями и стандартными, оптимизацию технологий консервации таких почек, включая различные форматы машинной перфузии, роль нулевой биопсии и биомаркеров в предтрансплантационной оценке донорских почек, особенности распределения почек от доноров с расширенными критериями реципиентам из листа ожидания [51, 168, 73, 173, 75, 182].

В России отсутствуют крупные исследования по оценке результатов трансплантации почки от доноров с расширенными критериями. Есть все основания полагать, что в России пул доноров и реципиентов, особенности кондиционирования доноров, продолжительность и способы консервации, и другие факторы могут существенно отличаться от других стран. В настоящее время, результаты трансплантации почек в России, полученных от доноров с расширенными критериями, остаются неизученными, что и стало поводом для проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Увеличение эффективности трансплантации почек за счет обоснованного расширения критериев донорства почечных трансплантатов.

Задачи исследования

1. Оценить показатели выживаемости почечных трансплантатов и реципиентов после трансплантации почек от доноров с расширенными критериями.
2. Выявить факторы, негативно влияющие на выживаемость почечных трансплантатов и реципиентов.
3. Оценить связь возраста донора с риском утраты функции трансплантата.
4. Оценить связь потенциальных факторов риска донора и реципиента с развитием хирургических и урологических осложнений в послеоперационном периоде.
5. Разработать способ оценки риска утраты трансплантата с учетом факторов донора, реципиента и функции трансплантата в течение первого года после трансплантации.

Научная новизна

Впервые проведено крупное когортное ретроспективное многоцентровое исследование результатов трансплантации почек, полученных от доноров с расширенными критериями.

Получены новые данные о влиянии факторов доноров и реципиентов на исход трансплантации почек от доноров с расширенными критериями.

Доказано, что значительное увеличение активности АЛТ и АСТ у донора, а также нефропатия неуточненного генеза как причина развития терминальной стадии хронической болезни почек реципиента могут быть ассоциированы с ухудшением выживаемости почечного трансплантата.

Доказано, что возраст донора не является независимым фактором риска, ухудшающим выживаемость почечных трансплантатов в течение четырех лет после трансплантации.

Впервые выявлено, что распространенный атеросклероз у донора является независимым фактором риска развития хирургических осложнений после трансплантации почки у реципиента.

На основании проведенного исследования разработано оригинальное онлайн приложение, которое позволяет оценить риск утраты функции почечного трансплантата на основании динамики его функции в течение первого года, характеристик донора и реципиента (свидетельство на программу для ЭВМ № 2025686474 от 17.09.2025).

Теоретическая и практическая значимость работы

Работа представляет собой крупнейшее современное исследование результатов трансплантации почки от доноров с расширенными критериями. Доказано, что использование почек, полученных от доноров данной категории, является эффективным и безопасным способом увеличения донорского пула.

В диссертационной работе используется концепция расширения критериев донорства органов, теоретическая значимость которой заключается в переосмыслении базовых принципов оценки пригодности донорских органов для трансплантации. Концепция расширения донорских критериев принципиально меняет подход к оценке донорского органа с бинарной модели «пригоден/непригоден», на модель оценки относительного риска неблагоприятного исхода трансплантации, что убедительно представлено в диссертационной работе. Это расширяет теоретические знания о донорстве органов, поскольку каждый орган рассматривается с позиции оценки ожидаемой функции и выживаемости трансплантата при сопоставлении риска и пользы.

В работе продемонстрировано, что ранее не учитываемые при оценке доноров почек активность АЛТ и АСТ, и отсутствие верификации причины

терминальной стадии хронической болезни почек реципиента могут иметь важное значение для выживаемости трансплантатов.

Важным практическим результатом работы является доказательство эффективного и безопасного способа расширения донорского пула посредством интенсификации работы с донорами старшей возрастной группы при условии сохранения у них приемлемой скорости клубочковой фильтрации.

Выявленные факторы донора и реципиента могут быть использованы в рутинной практике для идентификации пациентов с повышенным риском развития хирургических и урологических осложнений после трансплантации почки от донора с расширенными критериями.

Разработанное онлайн приложение с веб интерфейсом, доступное на любом устройстве, в повседневной практике может быть использовано при принятии клинических решений, основанных на ожидаемой продолжительности функционирования почечного трансплантата.

Методология и методы исследования

Ретроспективное однокрупное когортное многоцентровое исследование, проведенное на основе данных, полученных из регистра эффективных доноров органов с установленной смертью головного мозга, у которых в период с 1 января 2021 года по 31 декабря 2022 года были выполнены процедуры эксплантации органов в медицинских организациях города Москвы.

В исследуемую группу вошло 254 донора органов из общего пула эффективных, которые отвечали ниже перечисленным критериям: доноры старше 60 лет или в возрасте 50–59 лет, имеющих минимум 2 из 3 критериев: гипертоническая болезнь (ГБ), цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) как причина смерти, повышенные показатели креатинина сыворотки крови (более 1,5 мг/дл – 132,7 мкмоль/л).

Источником информации послужила база данных Московского городского координационного центра органного донорства Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный

научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, дополненная данными о катамнезе реципиентов. Данные о 444 реципиентах, которым трансплантированы почки от доноров с расширенными критериями, аккумулярованы из электронных историй болезни медицинских организаций, где выполнялись трансплантации. Период наблюдения реципиентов был ограничен 4 годами.

Положения, выносимые на защиту

1. Почки, полученные от доноров с расширенными критериями, могут эффективно и безопасно использоваться у пациентов старших возрастных групп и пациентов с ограниченным прогнозом выживания.

2. Возраст донора, как биологическая детерминанта, не является фактором, сопряженным с выживаемостью трансплантатов. Почки, полученные от доноров разных возрастных групп, при идентичной скорости клубочковой фильтрации имеют сопоставимую среднесрочную выживаемость.

3. Для стратификации риска утраты функции трансплантата необходим мониторинг не только почечной функции донора, но и активности АЛТ и АСТ, а также верификация этиологии хронической болезни почек реципиента.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом клинического материала, сплошным включением в исследование всех органов, изъятых в указанные сроки, длительным сроком наблюдения (до 4-х лет), большим количеством учитываемых характеристик доноров и реципиентов, а также сбором достоверной информации о катамнезе на основании медицинских документов. Статистический анализ проведен с учетом всех допущений и ограничений использованных методов.

Апробация диссертационного исследования была проведена 22 сентября 2025 года в рамках совместной конференции научных и клинических подразделений Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты исследований и основные положения диссертации доложены и обсуждены на: XII Всероссийском съезде трансплантологов с международным участием (30 сентября – 2 октября 2024 г.), 11 – й научно - практической конференции «Московская трансплантология» (Москва, 21 – 22 мая 2024 г.), VII Российском национальном конгрессе с международным участием «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 15–17 сентября 2025 г.).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования используются в практике Московского городского координационного центра органного донорства, хирургическом отделении трансплантации органов и(или) тканей № 20 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, в хирургическом отделении № 1 (трансплантация почки) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в учебном процессе кафедры трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Личный вклад соискателя

Сбор данных, статистический анализ и интерпретация его результатов, а также формулировка выводов, практических рекомендаций, положений, выносимых на защиту, и написание текста диссертации выполнено соискателем единолично, что определяет его персональный вклад в науку. Публикации подготовлены при ключевом участии автора диссертации. Определение цели и задач исследования, общая его методология определены с участием научного руководителя.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 6 научных работ, в том числе 4 статьи в центральных рецензируемых журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Центра, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата наук. Получено свидетельство на программу для ЭВМ.

Объем и структура диссертации

Содержание диссертации состоит из введения, обзора литературы, главы, которая посвящена материалам и методам исследования, двух глав собственных результатов исследования, а также обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы, содержащего 33 публикаций отечественных и 154 публикаций зарубежных авторов. Работа изложена на 162 страницах машинописного текста, иллюстрирована 23 рисунками, содержит 51 таблицу.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология хронической болезни почек

Хроническая болезнь почек (ХБП) характеризуется наличием повреждения почек, при котором наблюдается снижение скорости клубочковой фильтрации ($\text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$), сохраняющееся в течение трёх месяцев и более [163]. На основе СКФ ХБП подразделяется на пять стадий – G1: $\geq 90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, G2: $60\text{--}89 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, G3a: $45\text{--}59 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, G3b: $30\text{--}44 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, G4: $15\text{--}29 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, G5: $< 15 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ [104]. Это заболевание постепенно и необратимо изменяет функцию и структуру почек в течение месяцев или лет [49, 161, 62].

В 2017 году ХБП страдали почти 700 миллионов человек во всём мире, что составляет около 9% мирового населения [84] и превышает распространённость сахарного диабета, остеоартрита и хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) [83]. Хроническая болезнь почек (ХБП) – прогрессирующая патология, сопровождающаяся множественными сопутствующими заболеваниями, что приводит к значительным расходам для систем здравоохранения [84, 67].

В глобальном масштабе количество новых случаев хронической болезни почек (ХБП) увеличилось с 7 796 328 (95 % доверительный интервал [ДИ]: 7 174 529–8 485 391) в 1990 году до 18 986 903 (95% ДИ: 17 556 535–20 518 156) в 2019 году. За последние три десятилетия наблюдается устойчивый рост заболеваемости ХБП, со среднегодовым темпом прироста (AAPC) 1,82 % (95 % доверительный интервал: 1,81–1,82) с базового 1990 года [68].

В отчете ISN-GKHA (International Society Of Nephrology Global Kidney Health Atlas) 2023 г. представлены данные о распространенности терминальной хронической болезни почек (ТХБП) в странах Европы – медиана частоты ТХБП в Восточной и Центральной Европе составляет 873,5 случаев на миллион населения (рmp) (от 556 рmp в Польше до 1248 рmp в Хорватии), при этом распространенность ТХБП в Западной Европе составляет 1034 случаев на

миллион населения (от 522 рmp в Люксембурге до 2 008 рmp в Португалии) [127]. В Российской Федерации в 2023 г. заболеваемость ТХБП составила более 107 случаев на млн нас. в год, распространенность более 556 случаев на млн нас. в год. В США заболеваемость ТХБП составила более 212,5 на млн нас., распространенность – более 1114 на млн нас. [103].

Наблюдается значительная разнородность в обеспеченности заместительной почечной терапией (ЗПТ) в разных странах. В 2023 г. среди 162 стран, предоставляющих услуги гемодиализа, медианное количество гемодиализных центров составило 5,1 центра на миллион населения (межквартильный размах: 1,6–11,1). Показатели варьировались от 0,8 центра на миллион населения (0,3–3,7) в Африке до 18,4 центра на миллион (13,9–26,8) в Северной Америке и странах Карибского бассейна [39].

Медианная плотность центров трансплантации почек составила 0,46 центра на миллион населения (межквартильный размах: 0,23–0,75) и значительно варьируется в зависимости от региона и уровня дохода страны [39].

Ни одна страна не использует исключительно почки от умерших доноров для трансплантации. В 34 из 116 стран (29 %) осуществляются только программы трансплантации от живых доноров, тогда как в 82 странах (71 %) реализованы смешанные программы, включающие трансплантацию почек как от живых, так и от умерших доноров [39].

1.2 Преимущества трансплантации почки над другими методами заместительной почечной терапии

Впервые ТП от посмертного донора была выполнена Вороным Ю.Ю. 3 апреля 1933 г., когда донорская почка была помещена на переднемедиальную поверхность правого бедра, что позволило пациенту прожить еще двое суток. В апреле 1965 г. академик Б.В. Петровский выполнил первую в нашей стране успешную трансплантацию почки человеку, что фактически открыло в советской клинической медицине «эру трансплантации» [14]. Во второй половине 20-го века

трансплантация органов получает довольно широкое распространение в клинической практике [146, 187, 120]. Повышение эффективности протоколов иммуносупрессивной терапии в сочетании с совершенствованием ранней диагностики кризов отторжения привели к значительному улучшению результатов трансплантации почек от посмертного донора – выживаемость больных с функционирующим трансплантатом в течение одного года и более увеличилась с 42 до 95 % при родственных трансплантациях и до 86 % – при трансплантациях от посмертного донора [14].

В 1999 году Wolfe с соавт. продемонстрировал в США лучшую выживаемость у пациентов после трансплантации почки по сравнению с пациентами, находящимися в листе ожидания и получающими программный гемодиализ. С этого момента трансплантация почки (ТП) стала рассматриваться как предпочтительный метод лечения ТХБП, в том числе у пожилых пациентов. [52].

Трансплантация почки признана стандартом лечения пациентов с терминальной стадией ХБП, поскольку данный метод позволяет достичь наибольшей продолжительности жизни, значительно повысить ее качество и обеспечить социальную реабилитацию пациентов [10, 28, 131]. Что касается экономической составляющей, то ТП обладает преимуществами в рентабельности на фоне иных видов заместительной почечной терапии. В связи с этим развитие системы трансплантации в масштабах страны и отдельных регионов способствует устойчивости отечественного здравоохранения и способствует оптимальному распределению финансовых ресурсов [10, 13, 28].

В систематическом обзоре, включающем 110 исследований с общим числом участников 1 961 904 человека с почечной недостаточностью, было показано, что ТП ассоциируется со снижением риска смертности и сердечно-сосудистых событий, а также с улучшением качества жизни пациентов по сравнению с лечением хроническим диализом. Результаты были согласованными для различных диализных методик, для трансплантации как от живых, так и от умерших доноров, а также стран с различными системами здравоохранения. Эти

данные подтверждают, что ТП является предпочтительным методом лечения ТХБП и оправдывают текущие усилия по увеличению числа пациентов, получающих ТП во всём мире, путём повышения количества трансплантаций от умерших и живых доноров, расширения пула потенциальных доноров и реципиентов, а также снижения доли не принятых к трансплантации органов. [160].

По данным крупнейшего исследования, выполненного под эгидой ВОЗ, ONT (Национальная организация по трансплантации Испании) и ERA (Европейская нефрологическая ассоциация), и включающего 40 стран, глобальный уровень ТП увеличился с 29,6 на млн нас. в 2010 г. до 34,7 млн нас. в 2018 г., что соответствует среднему ежегодному приросту на 1,9 % (1,9; 95 % доверительный интервал: 1,5–2,2). Частота ТП и средний ежегодный рост за период с 2010 по 2018 гг. значительно различались по всей Европе. В целом, в 2010 г. уровень ТП был выше в странах Западной Европы, чем в странах Восточной Европы. Это различие сохранялось и в 2018 г., хотя некоторые восточноевропейские страны продемонстрировали более высокие значения среднего ежегодного роста, чем ряд стран Западной Европы, в период с 2010 по 2018 гг. В 13 странах уровень трансплантаций почек от посмертных доноров увеличивался в течение (части) исследуемого периода. Наибольший рост наблюдался в Республике Молдова – за 2010–2018 гг.: 71,5 % (95 % ДИ: 29,7–126,8), Белорусии – 2010–2013 гг.: 34,4 % (95 % ДИ: 8,7–66,1), Российской Федерации – за 2015–2018 гг.: 16,7% (95 % ДИ: 2,3–33,1). В 4 странах наблюдалось снижение количества трансплантаций почки от посмертных доноров в течение (части) исследуемого периода. Наибольшее снижение отмечено в: Португалии – за 2010–2012 гг.: –14,4 % (95 % ДИ: –26,4–0,4), Германии – за 2010–2014 гг.: –10,3 % (95 % ДИ: –18,0–1,8).

Несмотря на то, что в 2010 г. Испания имела показатель числа ТП на млн нас. 42,2, он продолжал расти на протяжении всего исследуемого периода (5,5 %; 95 % ДИ: 4,1–6,9), что привело к тому, что в 2018 г. Испания заняла лидирующее место в Европе по уровню трансплантаций почки от посмертного донора – 64,6 на млн нас. Это связано с продвижением раннего выявления потенциальных доноров

в отделениях интенсивной терапии, использованием доноров с расширенными и нестандартными критериями риска, а также развитием донорства после остановки кровообращения [121, 172].

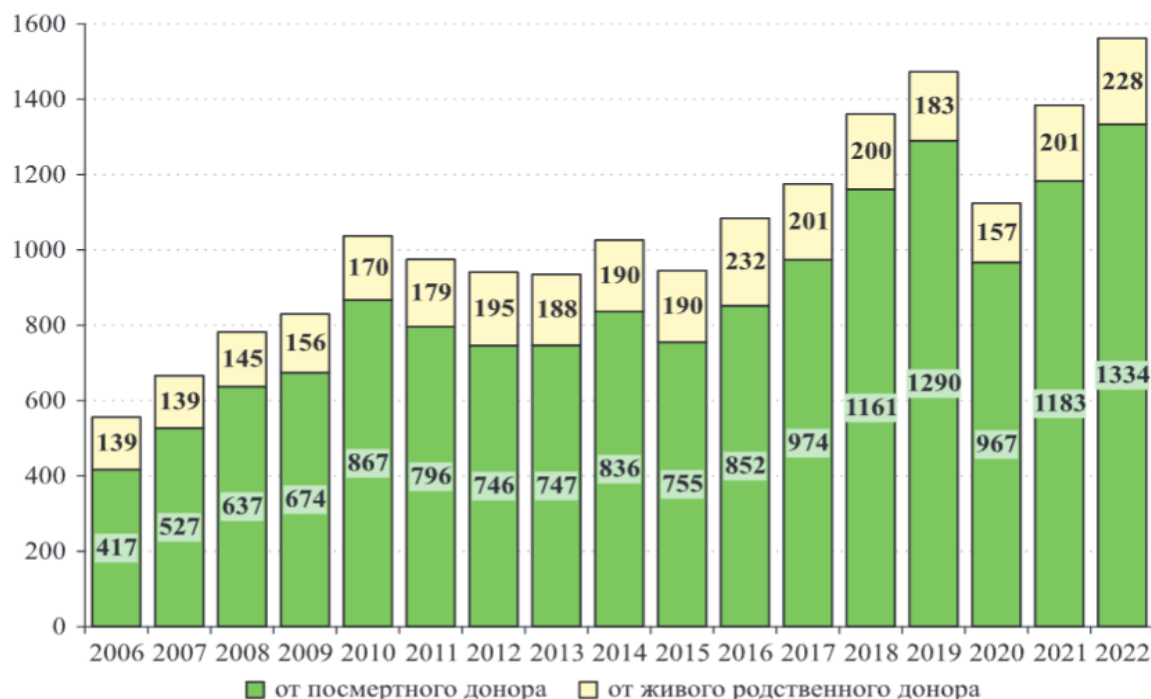
Результаты исследования Voening R, 2023 показывают, что в целом страны Западной Европы выполняли больше трансплантаций почек от посмертных доноров, чем страны Восточной Европы. Трансплантологи в более чем 80% стран со средним и высоким уровнем ТП сообщили об успешности ряда мер по увеличению трансплантаций от посмертных доноров, таких как использование доноров с расширенными критериями, стандартизованные протоколы скрининга потенциальных доноров и наличие трансплантационных координаторов [172].

В странах с низким уровнем ТП эти меры применялись значительно реже. Однако, если меры всё же предпринимались, различий в их эффективности между странами с низким, средним и высоким уровнем ТП не наблюдалось [172].

В некоторых странах с самым высоким уровнем ТП государство играло активную роль в реализации стратегий по увеличению этих показателей. Так, Хорватия достигла самого высокого уровня трансплантаций почки от посмертного донора около десятилетия назад после внедрения хорватской модели донорства и трансплантации органов, которая включала назначение трансплантационных координаторов на уровне больниц и страны, компенсации для донорских больниц, кампанию по повышению общественной осведомленности, международное сотрудничество, принятие нового законодательства и внедрение программы обеспечения качества донорства [54]. Кроме того, Министерство здравоохранения Беларуси в период с 2008 по 2013 гг. реализовало мероприятия в области законодательства, программ трансплантации и подготовки специалистов, что привело к значительному росту трансплантаций почки от посмертных доноров в стране. [110].

Количество выполняемых трансплантаций почки в Российской Федерации неуклонно растёт (Рисунок 1). В 2022 г. всего было выполнено 1562 трансплантации почки. По сравнению с 2006 г. число трансплантаций почки увеличилось на 280,9 % (+1006). Рост эффективности трансплантационной

программы является следствием эффективной работы центров координации органного донорства, открытием новых трансплантационных центров, активной социальной работе с населением [4].



Трансплантация почки в РФ в 2006–2022 гг.

Рисунок 1 – Трансплантация почки в Российской Федерации в 2006–2022 гг.
(XV сообщение регистра Российского трансплантологического общества)

В Москве число ТП прогрессивно увеличивается каждый год, прежде всего, благодаря внедрению в систему здравоохранения города Москвы инновационной модели донорства органов [17]. В 2006 г. число ТП в Москве составляло 124, в 2023 г. данный показатель увеличился до 676 трансплантаций [18].

По мере улучшения результатов трансплантации число пациентов, включенных в лист ожидания, также возросло за эти годы. Однако, значимым ограничением трансплантации органов является несоответствие количества доступных донорских органов и потребность в них [132].

1.3 Потребность в трансплантации почки в России и в мире

По данным XIV сообщения регистра Российского трансплантологического общества, в листе ожидания трансплантации почки в течение 2021 г. в РФ состояло 6313 потенциальных реципиентов, то есть 10,5% от общего числа пациентов, получающих лечение гемодиализом и перитонеальным диализом (по неопубликованным данным регистра Российского диализного общества – около 60 000). Причем 1567 были включены в лист ожидания в 2021 г. впервые [7].

Более поздние данные по численности листа ожидания на трансплантацию почки в РФ в публикациях отсутствуют.

Косвенно о значительном количестве пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии, в том числе в трансплантации почки, свидетельствуют данные отчета Российского диализного общества, согласно которым доля трансплантации почки среди всех видов ЗПТ к 2020 г. составила 16,5% (9984), при этом аналогичный показатель для гемодиализа составил 47912 (79,1%) при общем количестве больных с ХБП 5 ст. на ЗПТ – 60 547 и количестве выполненных трансплантаций почки в 2020 г. – 1124 [6, 12]. В Российской Федерации сохраняется проблема низкой активности постановки пациентов с терминальной ХБП в лист ожидания трансплантации почки. Данная ситуация имеет двойные негативные последствия: с одной стороны, она сужает возможности для оптимального иммунологического подбора пары «донор-реципиент», а с другой – приводит к искажению статистических данных о реальном числе пациентов, нуждающихся в данном виде лечения.

На подобные негативные последствия недостаточной работы с листом ожидания в РФ указывает в своем отчете об итогах работы в 2020 г. главный внештатный специалист трансплантолог Минздрава России Готье С.В., – «Отсутствие достаточного числа пациентов в листе ожидания мешает оптимальному иммунологическому подбору пары донор-реципиент, создает риски неиспользования пригодного для трансплантации органа по причине отсутствия реципиента, а также не позволяет обосновать и спланировать

потребность в медицинской помощи по трансплантации почки» [20]. Согласно этому же документу, в Москве и Московской области в листе ожидания трансплантации почки в 2019 г. состояли 2335 потенциальных реципиентов (33,9 % от листа ожидания в стране) [3, 4]. Публикация [158] убедительно показывает, что даже в условиях, требующих более активного наполнения листа ожидания, количество выполняемых трансплантаций почки далеко от оптимального. Исследуя динамику листа ожидания, авторы показали, что 21,1 % пациентов из листа ожидания умерли, не дождавшись трансплантации почки. Авторы делают обоснованный вывод, что увеличение времени ожидания трансплантации почки значительно повышает риск смерти кандидата в листе ожидания, снижает вероятность получения трансплантата, а также увеличивает риск смерти после трансплантации. Вероятно, это в первую очередь связано с длительным периодом нахождения в листе ожидания трансплантат почки и прогрессирующим ухудшением сопутствующего соматического фона [158].

По данным Eurotransplant, в 2022 г. в листе ожидания трансплантации почки состояло 10 373 пациента, при этом как таковая трансплантация почки от посмертного донора, выполнена лишь у 2993 пациентов [43].

В 2022 г. в листе ожидания на ТП в США состояло 140 165 пациентов, при этом в течение указанного периода выполнено 26 309 трансплантаций почки [126].

В Колумбии наблюдается ситуация, аналогичная другим странам. Число пациентов в листе ожидания на трансплантацию превышает количество доступных доноров [151].

В настоящее время усилия трансплантационных программ направлены на расширение донорского пула за счёт как живых, так и посмертных доноров [118].

Одним из ключевых инструментов инновационной модели донорства органов стало расширение критериев доноров по всем видам клинической трансплантологии, в том числе и при трансплантации почек [11, 16, 19, 33, 23].

1.4 Доноры почек с расширенными критериями

Одной из основных стратегий устранения несоответствия между количеством доступных донорских органов и потребностью в них является расширение критериев селекции доноров и работа с донорами после остановки кровообращения [131, 174, 79, 106].

Kauffman (1997) предложил использовать термин «расширенные критерии» (expaneded), когда речь идёт о донорах, органы которых могут быть связаны с худшими исходами, поскольку термин «маргинальный» (marginal), используемый ранее, может восприниматься как уничижительный как самими пациентами, получающими такие органы, так и программами трансплантации, которые их используют [166].

Кризис дефицита органов возлагает серьёзную ответственность на трансплантационное сообщество в вопросе максимального использования органов, получаемых от умерших доноров. В марте 2001 г. в Кристал-Сити (штат Вирджиния, США) Американское общество трансплантации (AST) и Американское общество трансплантационных хирургов (ASTS) организовали встречу экспертов с целью разработки рекомендаций об увеличении использования органов от умерших доноров, которые впоследствии были опубликованы в *American Journal of Transplantation* [145]. На встрече было сформировано пять рабочих групп, каждая из которых сосредоточилась на увеличении использования органов – сердца, лёгких, печени и почек от умерших доноров. Рабочая группа по почкам отметила, что в последние годы уровень отбраковки почек от умерших доноров значительно вырос, достигая почти 50% для почек от доноров старше 60 лет. Эксперты рабочей группы по почкам оценили, что потенциальное увеличение количества доноров могло бы составить 38%, если бы США достигли уровня изъятия почек у доноров старше 45 лет, аналогичного Испании. Группа рекомендовала, и участники конференции поддержали, ускоренное распределение почек от всех доноров старше 60 лет, исключительно по критерию времени ожидания, среди предварительно

отобранных и заранее информированных реципиентов, согласных принять такие почки. [145].

Предложения по трансплантации почек, разработанные в Кристал-Сити, были впоследствии модифицированы в результате сотрудничества комитета по доступности органов OPTN/UNOS (Organ Availability Committee), комитета по почке/поджелудочной железе OPTN/UNOS (Kidney/Pancreas Committee) и научного реестра реципиентов трансплантатов (SRTR). Результатом данного взаимодействия стало уточнение определения доноров с расширенными критериями (ECD), не только по возрасту, но и с учётом других статистически значимых факторов риска, определённых на основе анализа данных SRTR [78].

К расширенным критериям донорства почек относятся:

- возраст донора ≥ 60 лет;
- возраст донора 50–59 лет и как минимум два из следующих трёх условий: причиной смерти является цереброваскулярное событие, в анамнезе имеется системная артериальная гипертензия, терминальный уровень креатинина в сыворотке $>1,5$ мг/дл (132 мкмоль/л) [78].

Почка, полученная от донора с расширенными критериями (ECD), определяется как любая почка, у которой относительный риск потери после трансплантации превышает 1,7 по сравнению со стандартной группой доноров, к которой относятся доноры в возрасте от 10 до 39 лет, без артериальной гипертензии, без цереброваскулярной патологии, приведшей к их смерти, с концентрацией креатинина в сыворотке крови перед изъятием <133 мкмоль/л [60].

Возраст донора является одним из ключевых факторов, определяющих принадлежность донора к критериям расширения.

По данным Национальной системы донорства и трансплантации органов США (OPTN), в 2015 г. абсолютные количества доноров в возрасте 50–64 лет и более 65 лет составляли 2441 и 618 соответственно, что в отношении к общему количеству эффективных доноров не превысило 26,9 % и 6,8 %. В 2024 г. аналогичные показатели увеличились до 6075 (35,8 %) и 2124 (12,5 %), что

убедительно демонстрирует практически двукратный прирост доноров возрастного сегмента 65+ [159].

Согласно отчётам организации Eurotransplant с 2015 г. до 2024 г. доля посмертных доноров старше 65 лет увеличилась с 22,4 % до 26,4 % (Рисунок 2) [69].

Age	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
0-15	61	44	52	56	69	42	49	50	59	66
16-55	956	894	828	910	857	744	788	786	817	831
56-64	400	399	381	425	346	357	375	398	412	367
>=65	411	399	386	466	420	372	361	352	398	454
Total	1828	1736	1647	1857	1692	1515	1573	1586	1686	1718

Рисунок 2 – Распределение посмертных доноров почек по возрастам
(согласно Eurotransplant).

Чрезвычайно интересные данные представлены национальной организацией по трансплантации Испании (ONT). Когда страна достигает эффекта плато в работе с определенным сегментом возраста доноров, начинается интенсификация работы с более возрастными донорами. В Испании в период 2014–2023 гг. практически не изменялся удельный вес доноров сегмента 45–59 лет, оставаясь на уровне 28,7%–29,2%, при этом сегмент доноров 60–69 лет увеличился с 23,8% до 27,2%, а сегмент доноров 70–79 лет – с 21,2% до 25,1% [35].

Согласно реестру нефрологии и трансплантации Турции, доля доноров в 2020 г. в возрасте 45–64 лет составила 36,05%, а доноров старше 65 лет – 5,36%. Эти показатели выше, чем в 2019 г. (29,72 % и 4,04 % соответственно) [76, 74, 153, 9].

По данным GODT (Global Observatory on Donation and Transplantation), мировыми лидерами в донорстве и трансплантации почек, полученных у доноров старше 60 лет, являются Испания (43,0%) и Италия (40,0 %), за которыми следуют Франция (39,0 %), США (35,0 %). В России данный показатель значительно ниже, что может указывать на необходимость пересмотра подходов к использованию органов от доноров старшего возраста (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Доля доноров старше 60 лет по данным GODT, Eurotransplant, UNOS

При этом, по данным регистра Российского трансплантологического общества, в Российской Федерации доля эффективных посмертных доноров старше 60 лет в 2023 г. составила 22,3 % (в 2022 г. – 16,0 %) (Рисунок 4) [8].

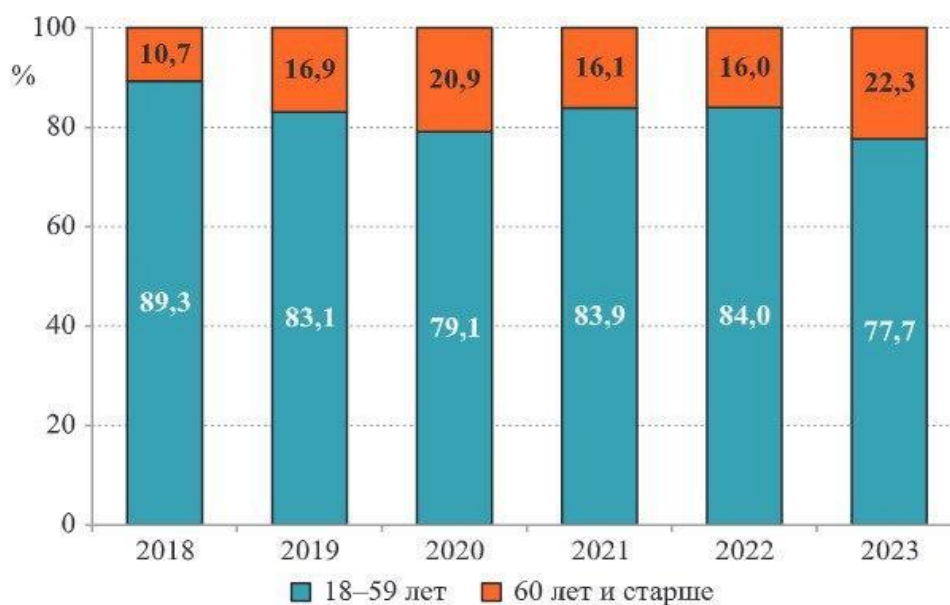


Рисунок 4 – Возрастная структура эффективных доноров органов в 2018–2023 гг. (XVI сообщение регистра Российского трансплантологического общества)

1.5 Характеристики доноров почек с расширенными критериями

Как следует из наиболее часто используемого определения ДРК, используемого в клинической практике, классические критерии ограничиваются четырьмя показателями: возраст донора, наличие артериальной гипертензии в анамнезе, причина смерти – острое цереброваскулярное заболевание и уровень креатинина в сыворотке крови до изъятия органа. Ретроспективное когортное исследование, выполненное в Китае, и посвященное результатам трансплантации почек, полученных от доноров с KDPI > 85%, что соответствует донорам с расширенными критериями, выявило их следующие характеристики в сравнении со стандартными донорами. Было проанализировано всего 326 взрослых реципиентов трансплантатов почки, которые были разделены на две группы в зависимости от типа донора: почки от доноров с расширенными критериями (n = 110) и почки от доноров со стандартными критериями (n = 216). В группе ДРК почек были значительно более высокие значения возраста, ИМТ, случаев донорства после остановки кровообращения, распространенности артериальной гипертензии, частоты инфицирования вирусом гепатита С (HCV) и индекса профиля донора почки (KDPI) по сравнению с группой СД. В группе СД почек наблюдался лучший расчетный показатель клубочковой фильтрации (СКФ) перед изъятием органа по сравнению с группой ДРК [51].

В ретроспективном исследовании из Германии, посвященном поиску корреляции между значением KDPI и результатом постреперфузионной биопсии почки, куда были включены 277 случаев трансплантации почки от умерших доноров в период с 1 января 2006 г. по 31 декабря 2016 г., представлены демографические характеристики ДРК и СД. Медиана KDPI у ДРК составила 87 против 31 у СД ($p < 0,001$), средний возраст ДРК составил 66 ± 7 лет, средний ИМТ у ДРК – 28 ± 4 ; отмечается преобладание сосудистых заболеваний головного мозга (76,0%) как причины смерти ДРК в сравнении со СД; частота ГБ и сахарного диабета у ДРК значительно превышает таковую у СД, 62% vs 25%, и 15% vs 6%

соответственно. При этом уровень креатинина непосредственно перед эксплантацией органов у доноров значимо не отличался между ДРК и СД. Количеств HLA мисматчей выше у ДРК и составляет 4, при этом для СД – 3 ($p < 0,001$), что вполне объяснимо, поскольку при распределении почек, полученных от ДРК, совместимость донора и реципиента по системе HLA учитывается в меньшей степени [168].

1.6 Ранняя утрата трансплантата

Использование почек от ДРК, как показано в некоторых исследованиях, связано с худшими отдалёнными результатами трансплантации [41, 60]. Существует также мнение, что использование почек от ДРК может повышать риск ранней потери трансплантата (РПТ). РПТ, определяемая как утрата функции трансплантированной почки в течение 30 дней после трансплантации, встречается относительно редко – примерно в 5% случаев [143]. Данное событие оказывает тяжёлое физическое и эмоциональное воздействие как на реципиента, так и на трансплантационную команду. Реципиенты подвергаются риску медицинских и хирургических послеоперационных осложнений на фоне иммуносупрессии, а также необходимости продолжать или срочно возвращаться к диализу. РПТ также может привести к сенсibilизации к антигенам HLA, что снижает вероятность и/или успех повторной трансплантации [119, 107]. Хотя гиперострое или ускоренное острое отторжение иногда являются причиной ранней потери трансплантата, наиболее частыми причинами являются неиммунологические факторы. Сосудистый тромбоз составляет до одной трети случаев ранней потери трансплантированной почки [105, 144]. ПНФТ также представляет собой важную и потенциально предотвратимую причину РПТ, которая может отражать низкое качество донорского органа. В исследовании, выполненном в Великобритании, (Nemed M.O., 2015), включающем 801 пациент за период 2002–2012 гг., выполнен сравнительный анализ причин РПТ между разными категориями доноров – доноры со смертью мозга и доноры с остановкой кровообращения, доноры

стандартные и с расширенными критериями. Частота РПТ была выше среди реципиентов почек от ДРК по сравнению со стандартными донорами – 10,1% против 4,1% ($p = 0,003$). Повышенный уровень РПТ у реципиентов трансплантатов от ДРК объяснялся большим числом случаев потери трансплантата из-за первичного нефункционирования (4,2% против 1,5%; $p = 0,033$) и острых сосудистых осложнений (4,2% против 1,3%; $p = 0,025$) [63]. Однофакторный анализ показал, что следующие факторы достоверно ассоциированы с ранней потерей трансплантата – более высокий возраст донора (в среднем 55,2 года против 49,0 лет, $p = 0,005$), наличие в анамнезе у реципиента венозного тромбоза ($p = 0,004$), донор после остановки кровообращения ($p = 0,014$), донор с расширенными критериями ($p < 0,001$).

1.7 Ранние хирургические осложнения после трансплантации почек, от доноров с расширенными критериями

Ранние послеоперационные хирургические осложнения (ХО) различаются по степени тяжести и могут классифицироваться в соответствии с шкалой Clavien [57, 141]. Основные категории ХО, связанные с трансплантацией почки (ТП), включают сосудистые осложнения, урологические осложнения, лимфоцеле, уринома, осложнения в области хирургического доступа. Сосудистые осложнения часто являются наиболее серьёзной и неотложной категорией, к которым относятся стеноз почечной артерии, тромбоз почечной артерии, тромбоэмболия лёгочной артерии, тромбоз глубоких вен, кровоизлияние в области трансплантата. Частота сосудистых осложнений по данным литературы, варьирует от 2,5% [42] до 13,5% [156] и связана со снижением 5-летней выживаемости пациента и трансплантата [186]. С целью профилактики разработан и широко применяется диагностический метод, позволяющий интраоперационно оценить артериальный кровоток трансплантата почки и незамедлительно выполнить коррекцию сосудистых осложнений [2]. Урологические осложнения после трансплантации

включают в себя мочевые затеки (уриномы), обструкцию мочевыводящей системы [155, 180, 178], образование камней в мочеточнике и мочевом пузыре [179]. Частота урологических осложнений составляет от 3% до 20% [155, 178, 154, 50, 176, 164, 55] и ассоциируется с нарушением функции трансплантата, потерей трансплантата, смертью реципиента [178].

Осложнения в области хирургического доступа представлены инфекциями послеоперационной раны, расхождением краев раны, абсцессами. Согласно данным литературы, частота таких осложнений варьирует от 2% [175] до 26% [164]. Одно канадское исследование, сосредоточенное на инфекциях операционной раны, показало частоту 8% [150]. Эти осложнения также ассоциированы со снижением выживаемости трансплантата [123] и летальным исходом у реципиента [177]. Более того, 2,5% повторных госпитализаций после трансплантации обусловлены инфекциями в области хирургического вмешательства. Пациенты с такими инфекциями чаще нуждаются во второй операции, по сравнению с теми, у кого инфекций не наблюдалось [157]. М. Minkovich (2024) показал, что у 329 пациентов (24,7%) из 1 334 включённых в исследуемую когорту, наблюдалось одно или более хирургических осложнений в течение первых 30 дней после трансплантации [94]. Из всех видов хирургических осложнений, 13% произошли в течение первой недели после операции. При стратификации по типу донора было выявлено, что частота ранних хирургических осложнений была статистически значимо выше у реципиентов почек от доноров с расширенными критериями.

На сегодняшний день лишь немногие исследования сообщали о повышенном риске сосудистых осложнений при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями [99, 53, 112].

С учётом постоянного увеличения доли почек от ДРК в донорском пуле этот вопрос требует дальнейшего изучения для обеспечения оптимальных результатов трансплантации почки.

1.8 Индекс профиля донора почки: современный подход к оценке риска и качества донорских органов

Дихотомическое деление доноров на группы с расширенными и стандартными критериями позволило зафиксировать значительное влияние отдельных характеристик донора на исходы трансплантации. Этот подход подчеркнул необходимость учитывать данные различия при принятии решений как врачами, так и пациентами, а также при разработке регуляторных политик в сфере трансплантологии. Однако накопленный клинический опыт продемонстрировал, что бинарная классификация ДПК/СД ограничена в своей прогностической способности. Это послужило основой для разработки более дифференцированной, непрерывной шкалы оценки риска, отражающей влияние различных донорских факторов на вероятность недостаточности трансплантата.

С этой целью была создана непрерывная шкала индекса риска донора почки (KDRI, Kidney Donor Risk Index), основанная на данных Научного регистра получателей трансплантатов (SRTR, США). В оригинальной публикации описывается процесс построения индекса, его характеристики и сопоставление с традиционным определением ДПК [98, 97, 61, 162].

Индекс профиля донора почки (KDPI, Kidney Donor Profile Index) – числовой показатель, объединяющий восемь факторов, характеризующих донора, включая клинические и демографические параметры. KDPI рассчитывается на основе индекса риска донора почки (KDRI, Kidney Donor Risk Index) – модели, отражающей относительный риск утраты трансплантата. В оригинальной публикации Rao et al. (2009), референсным донором считался 40-летний человек без диабета и других факторов риска. Индекс KDRI 1.0 соответствует именно такому донору. Например, $KDRI = 1.28$ означает, что риск дисфункции трансплантата от данного донора на 28% выше, чем от донора средней группы. $KDRI < 1.0$ указывает на более благоприятный прогноз по сравнению со средним донором. Чем ниже значение KDRI, тем выше ожидаемая продолжительность функционирования трансплантата и качество органа. Однако эти показатели не

учитывают морфологические данные и могут переоценивать риск у некоторых доноров, особенно пожилых [34].

С 31 октября 2024 года в США была введена новая формула – Refit KDPI, из которой исключены переменные раса и инфицированность вирусом гепатита С (HCV), как потенциально некорректные с этической точки зрения (по рекомендациям OPTN Minority Affairs Committee). Факторами, входящими в расчёт donor-only KDRI (и KDPI), являются возраст донора, рост, вес, артериальная гипертензия, сахарный диабет, причина смерти, креатинин, донорство после остановки кровообращения.

Прямая зависимость между значением KDPI и выживаемостью трансплантата была подтверждена в многочисленных исследованиях. В частности, данные OPTN за 2013–2023 гг. показали, что при значении KDPI 10% – 5-летняя выживаемость трансплантата составляет ~84%, 50% – около 76%, 90% – снижается до ~59%. Такая динамика подчёркивает роль KDPI как ориентировочного индикатора ожидаемой функции трансплантата. Несмотря на это, предсказательная точность KDPI считается умеренной (с-статистика ~0,60), что говорит о необходимости его интерпретации в сочетании с другими клиническими факторами.

Одним из основных применений KDPI является концепция «лонгевити-матчинга», при которой пациенты с ожидаемой долгосрочной выживаемостью ($EPTS \leq 20\%$, Estimated Posttransplant Survival Score) получают приоритет на почки с $KDPI \leq 20\%$. Однако в клинической практике высокие значения KDPI не обязательно означают отказ от органа – решение принимается с учётом срочности, времени ожидания и состояния реципиента. KDPI может быть полезен при выборе между пересадкой одной или двух почек от донора: высокое значение KDPI может стать показанием к двойной пересадке, чтобы компенсировать сомнительное качество каждой из почек.

В ретроспективном исследовании [185] проанализированы исходы у 148 реципиентов, получивших почки от доноров с расширенными критериями. Основной целью было оценить прогностическую ценность индексов KDRI и

KDPI в клинической практике. Авторы показали, что более высокие значения KDPI были ассоциированы с увеличением частоты отсроченной функции трансплантата (ОФТ) и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) через 12 месяцев ($p < 0,05$), однако не выявлено статистически значимой связи между KDPI/KDRI и выживаемостью трансплантата или пациента. Многофакторный анализ показал, что основными факторами, влияющими на функцию трансплантата, являются именно ОФТ и возраст донора, тогда как KDPI не продемонстрировал независимого прогностического значения. Авторы заключают, что KDPI может быть полезен как вспомогательный инструмент, но должен применяться в сочетании с клинико-биопсийной оценкой.

В исследовании Villanego et al. (2022) проанализирована когорта из 266 реципиентов почек от доноров с расширенными критериями, у которых выполнялась преимплантационная биопсия и рассчитывался индекс KDPI. Почки с высоким KDPI (Q4=100%) продемонстрировали значительно худшие показатели функции – медиана СКФ через 12 месяцев составила 38,3 мл/мин/1,73 м² против 51,7 мл/мин/1,73 м² в группе Q1(KDPI ≤ 73%) ($p < 0,01$). Также была зафиксирована наиболее низкая выживаемость трансплантата в группе KDPI Q4. В многофакторном анализе независимыми факторами, ассоциированными с риском утраты трансплантата, стали гломерулосклероз ≥1 балл (HR = 2,61; $p = 0,016$), гиалиновая артериопатия ≥1 балл (HR = 2,13; $p = 0,047$) и KDPI Q4 (HR = 4,77; $p = 0,029$). Авторы подчеркивают важность комбинированной оценки KDPI и гистологических изменений при отборе трансплантатов от ECD-доноров [73].

В ретроспективном исследовании Rege et al. (2016) проанализированы данные 2000–2012 гг. из реестра UNOS о трансплантациях почек от доноров с расширенными критериями, пересчитанные по шкале KDPI. Авторы выявили, что несмотря на начальный рост числа трансплантаций с KDPI > 85% (с 9,4% в 2003 до 12,1% в 2008), в дальнейшем отмечено снижение (до 9,7% в 2012), вероятно, на фоне ужесточения правил страховых компаний в США. Функция трансплантатов улучшалась – частота отсроченной функции почки снизилась с 35,2% до 29,6% ($p = 0,007$). Пятилетняя выживаемость трансплантата в группе KDPI > 85% также

увеличилась – с 49,8% (2000–2002) до 56,1% (2007–2012). В многофакторном анализе отмечено, что некоторые почки от стандартных доноров с KDPI > 85% имели больший риск утраты трансплантата, чем ДРК-почки с аналогичным индексом (HR = 0,95; $p < 0,001$), что подчёркивает потенциальную недооценку отдельных ДРК-органов. Модель Бейли-Мейкхема показала, что долгосрочный риск утраты трансплантата снизился в наиболее позднюю эру (2007–2012). Авторы подчёркивают, что KDPI обеспечивает более детальную стратификацию риска, чем прежняя система СД/ДРК, и при соответствующем применении может помочь рационализировать использование донорских органов. Однако они также указывают на риск «ярлыка» KDPI > 85%, который может приводить к избыточным отказам от потенциально пригодных почек [173].

В исследовании Shui et al. (2025) проанализированы результаты 326 трансплантаций почек в Китае, включая сравнение по группам ДРК vs СД и KDPI > 85% vs $\leq 85\%$. Почки с KDPI > 85% продемонстрировали статистически значимо худшую функцию – через 48 месяцев СКФ составляла $48,4 \pm 13,6$ мл/мин против $56,4 \pm 18,6$ мл/мин при KDPI $\leq 85\%$ ($p = 0,002$). Несмотря на это, выживаемость трансплантата между группами KDPI достоверно не различалась ($p = 0,195$), как и выживаемость реципиентов ($p > 0,7$). В многофакторном анализе независимыми факторами, ассоциированными с риском утраты трансплантата, стали донорская принадлежность к ДРК (HR = 3,647; $p = 0,003$) и острое отторжение (HR = 4,675; $p < 0,001$), тогда как KDPI > 85% не продемонстрировал значимой связи с утратой трансплантата [51].

Важно понимать, как соотносятся между собой статус ДРК и KDPI. По данным Chen и др. 2020 г., среди почек с KDPI $\leq 85\%$, статус ДРК ассоциировался с повышением риска потери трансплантата на 64% в сравнении со СД (95% ДИ: 56%–73%). Однако при KDPI > 85% различие в исходах между СД и ДРК не наблюдалось [77]. В ретроспективном когортном исследовании из Бразилии, включавшем 589 трансплантаций почек от умерших доноров, выполненных в период с января 2009 по май 2013 г., 36,3% трансплантаций почек были от ДРК, соответствующих критериям UNOS, и 28,8% имели KDPI $\geq 85\%$ [139]. Для

сравнения, американское исследование [173] показало 17,3% ДПК и 9,7% KDPI >85%, тогда как испанское исследование [183] продемонстрировало 41,9% ECD и 35% KDPI $\geq$ 85%. В исследовании из Южной Бразилии, включающем 346 трансплантаций почек, доля ДПК составила 30,6% [100]).

Бразильское исследование также показало существенное перекрытие в распределении KDPI между категориями СД и ДПК, что ранее также отмечалось Rao и Woodside. Это перекрытие наблюдалось в диапазоне KDPI от 60 до 95%. [139].

Таким образом, KDPI и KDRI являются важными инструментами оценки донорского риска, особенно при использовании органов от ДПК. Высокие значения KDPI (>85%) ассоциированы с худшей функцией трансплантата, но не всегда с его выживаемостью. Интеграция KDPI с результатами биопсии позволяет повысить точность прогноза. В то же время применимость KDPI может варьировать в зависимости от популяции и требует контекстуальной интерпретации. Рациональное использование KDPI/KDRI в сочетании с клинικο-морфологической оценкой может способствовать более эффективному использованию органов с высоким риском.

1.9 Гипотермическая машинная перфузия при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями

Органы от доноров с расширенными критериями, в том числе почки, требуют более сложных систем консервации, чем статическое холодовое хранение (СХХ), при котором почка промывается только во время изъятия с использованием консервационного раствора. Этот метод долгое время считался стандартом из-за своей простоты, низкой стоимости и постоянного усовершенствования перфузионных растворов.

Гипотермическая машинная перфузия (ГМП) является альтернативой статическому холодовому хранению и становится все более широко используемой технологией для консервации почек. При использовании ГМП почки

подключаются к перфузионному устройству и непрерывно перфузируются циркулирующим консервационным раствором при температуре от 1 до 8 °C.

Систематические обзоры и метаанализы показали, что ГМП снижает риск ОФТ по сравнению со СХХ. Различий не было обнаружено в отношении первичного нефункционирования трансплантата острого отторжения или выживаемости пациента через 1 или 3 года [115, 114, 89, 159, 87, 116, 88].

В 2009 г. в рамках крупнейшего международного рандомизированного контролируемого исследования, сравнивающего статическое холодное хранение и гипотермическую машинную перфузию, было установлено, что риск ОФТ был значительно снижен, а выживаемость трансплантата через 1 год была существенно выше при использовании машинной перфузии по сравнению с холодным хранением [114]. В 2012 г. период наблюдения в этом исследовании был продлён, и было показано, что трёхлетняя выживаемость трансплантата также значительно выше при машинной перфузии, особенно для почек от доноров с расширенными критериями [115]. Данные из этого клинического исследования также были использованы для анализа влияния двух различных методов консервации на популяцию программы Eurotransplant Senior Program (ESP) (программа трансплантации почек от возрастных доноров возрастным реципиентам). В указанном исследовании, включавшем 170 трансплантаций почек от умерших доноров с диагнозом смерть мозга в возрасте ≥ 65 лет, было установлено, что частота ОФТ не отличалась статистически значимо между двумя методами консервации в рамках этой относительно небольшой когорты. Однако, при использовании гипотермической машинной перфузии наблюдалось значительно меньше случаев первичной ПНФТ [117].

Исследований, представляющих результаты долгосрочного сравнительного анализа результатов трансплантации почек с СХХ и ГМП, немного и одно из них, выполненное в университете Гронингена (Нидерланды), демонстрирует 10-летний сравнительный анализ результатов трансплантации почек при использовании СХХ и ГМП. Основной набор данных включал 672 почки от 336 доноров, из которых 294 были получены после смерти мозга и 42 – после остановки

кровообращения. 10-летняя выживаемость трансплантата после машинной перфузии была лучше у почек от доноров с расширенными критериями (скорректированное отношение рисков 0,60 для основной выборки, $p = 0,047$, и 0,64 в общей выборке, $p = 0,036$), но не наблюдалось аналогичного статистически значимого эффекта у почек от доноров со стандартными критериями (скорректированное отношение рисков 0,39, $p = 0,39$). Машинная перфузия показала положительный эффект как в подгруппе доноров с остановкой кровообращения, так и в подгруппе доноров со смертью мозга, однако статистическая значимость была достигнута только для почек от доноров с диагнозом смерть мозга в общей выборке (скорректированное отношение рисков 0,73, $p = 0,049$). Наиболее выраженный положительный эффект машинной перфузии на выживаемость трансплантата был выявлен у почек от доноров со смертью мозга в возрасте 50 лет и старше (скорректированное отношение рисков 0,60, $p = 0,008$) [147].

В ретроспективном исследовании на базе Французского регистра трансплантаций (2011–2014 гг.) было проанализировано 4 316 трансплантаций почек от ДРК с констатированной смертью мозга. Целью работы было сравнить влияние ГМП и традиционного СХХ на частоту ОФТ и исходы трансплантации. Почки, консервированные с использованием ГМП ($n = 801$), чаще поступали от более пожилых доноров и трансплантировались реципиентам с выраженной коморбидностью, по сравнению с группой СХХ ($n = 3515$). Тем не менее, использование ГМП было ассоциировано со значительным снижением риска ОФТ: 24% против 38% в группе СХХ ($HR = 0,49$; 95% ДИ: 0,40–0,60). В подгруппе 66 парных трансплантатов из одной донорской пары эффект сохранялся ($HR = 0,23$; 95% ДИ: 0,04–0,57). Кроме того, ГМП снижала риск утраты трансплантата в течение первого года ($HR = 0,77$; 95% ДИ: 0,60–0,99), а также была связана с сокращением длительности первичной госпитализации ($p < 0,001$) [75].

Однако в рандомизированном исследовании Husen et al. (2021), годовая выживаемость трансплантатов от ДРК после короткой гипотермической

оксигенированной машинной перфузии составила 92,1% и была сопоставима со статическим холодовым хранением (93,3%). Авторы пришли к выводу, что добавление короткой перфузии с добавлением кислорода после СХХ не даёт клинически значимых преимуществ при использовании почек от ДРК [136].

Редакционный обзор Tingle & Wilson (2025), основанный на Cochrane-метаанализе, показал, что непрерывная ГМП без насыщения кислородом достоверно снижает риск ОФТ (HR = 0.78; 95% ДИ: 0.69–0.88; $p < 0.0001$), и улучшает его 1-летнюю выживаемость (HR = 0.46; 95% ДИ: 0.29–0.75; $p = 0.002$) по сравнению с холодовым хранением. Напротив, кратковременная ГМП в конце ишемии (end-ischemic) не показала клинически значимых преимуществ. Авторы подчёркивают, что наиболее эффективным методом консервирования почек от посмертных доноров, включая ДРК, остаётся непрерывная ГМП [169].

В фармакоэкономическом исследовании Tedesco Silva Jr. et al. (2024) была смоделирована стратегия селективного применения ГМП для почек от доноров с расширенными критериями ДРК в системе здравоохранения Бразилии. По сравнению с обычным холодовым хранением, внедрение ГМП привело к увеличению числа трансплантаций, снижению смертности и сокращению числа пациентов на диализе. Несмотря на первоначальные расходы, стратегия стала экономически выгодной уже к пятому году. Таким образом, использование ГМП у ДРК оказалось клинически и экономически обоснованным решением [182].

Современные данные подтверждают, что гипотермическая машинная перфузия (ГМП) – эффективный метод улучшения качества и результатов трансплантации почек от доноров с расширенными критериями. Особенно значимые преимущества демонстрирует непрерывная ГМП без оксигенации, которая снижает риск ОФТ и улучшает выживаемость трансплантатов. При этом кратковременные перфузионные подходы (например, end-ischemic ГМП, т.е. в конце периода статического холодового хранения) не обладают сопоставимым клиническим эффектом. Внедрение ГМП, особенно в виде селективной стратегии у ДРК, может существенно повысить эффективность программ трансплантации как с клинической, так и с экономической точки зрения.

1.10 Результаты трансплантации почек от доноров с расширенными критериями

Mezrich и соавт. провели исследование, включавшее 201 реципиента почек от ДПК и 358 реципиентов от СД. Анализ проводился с учетом возраста реципиентов. Факторы корректировки включали: этническую принадлежность реципиента, статус донорства после остановки кровообращения, совпадение по HLA, ОФТ, сахарный диабет у реципиента, индукционную терапию, индекс массы тела (ИМТ) $>30 \text{ кг/м}^2$, время холодовой ишемии и уровень сенсibilизации (PRA). Было установлено, что риск потери трансплантата и смерти пациента выше при использовании почек от ДПК, однако статистическая значимость не была достигнута для группы реципиентов в возрасте от 40 до 59 лет. Оценка отношения рисков (HR) составила 1.49 (95% ДИ [0.98; 2.27]) [56].

Sung и соавт. исследовали 12 687 реципиентов почек (включая 4175 от ДПК и 8512 от СД) на основе данных Научного регистра реципиентов трансплантатов (SRTR). Факторы корректировки включали: возраст, пол, этническую принадлежность реципиента, максимальный уровень PRA, диабет как причину терминальной почечной недостаточности, группу крови ABO, наличие предыдущей трансплантации, время в листе ожидания, рост, вес, длительность холодовой ишемии, совпадение по HLA, совместимость по ABO и тип совместного трансплантата. Выживаемость трансплантата и пациента была статистически значимо ниже у реципиентов почек от ДПК-доноров (HR = 1.77, 95% ДИ [1.33; 2.36]). После объединения данных двух исследований, объединенное скорректированное отношение рисков (HR) составило 1.68 (95% ДИ [1.32; 2.12]) [96].

В проспективном когортном исследовании, выполненном во Франции и опубликованном в 2015 г. в British Medical Journal, включавшем 6891 пациента (2763 в основной когорте и 4128 в валидационной), 916 (33,2%) из 2763 трансплантаций были выполнены с использованием почек от ДПК. В целом, пациенты, получившие почки от ДПК, имели более низкую выживаемость

трансплантата через семь лет по сравнению с пациентами, получившими почки от СД (80% против 88%, $P < 0.001$). Пациенты, получившие ДПК-почки с наличием циркулирующих донор-специфических антител (DSA) на момент трансплантации, имели худшую выживаемость трансплантата через семь лет, по сравнению с теми, кто получил ДПК-почки без циркулирующих DSA (44% против 85%, $P < 0.001$). После корректировки на характеристики донора, реципиента и трансплантации, а также на результаты предимплантационной биопсии и исходные иммунологические параметры, основными независимыми предикторами долгосрочной потери трансплантата стали – использование ДПК-почек (отношение рисков 1.84, 95% ДИ [1.5–2.3]; $P < 0.001$), наличие циркулирующих DSA на день трансплантации (HR 3.00, 95% ДИ [2.3–3.9]; $P < 0.001$), длительное время холодовой ишемии (>12 ч) (HR 1.53, 95% ДИ [1.1–2.1]; $P = 0.011$). Реципиенты ДПК-почек с циркулирующими DSA имели в 5.6 раза более высокий риск потери трансплантата, по сравнению с другими типами трансплантаций ($P < 0.001$). Выживаемость трансплантата от ДПК через семь лет значительно улучшалась, если отсутствовали циркулирующие DSA на момент трансплантации ($P < 0.001$) и время холодовой ишемии было <12 часов ($P = 0.030$). Такая стратегия обеспечивала сопоставимую выживаемость трансплантата ДПК-почек с таковой у СД-почек, что эквивалентно 544.6 годам жизни трансплантатов, сохранённым за 9 лет наблюдения [111].

В Великобритании было проведено ретроспективное когортное исследование на основе проспективно собранных данных реестра всех пациентов с почечной недостаточностью, находившихся в листе ожидания и получавших диализ. В исследование включены все пациенты, внесённые в лист ожидания для первой одиночной трансплантации почки в период с 2000 по 2019 гг. Типы лечения включали трансплантацию от живого донора, донора со стандартными критериями, ДПК 60 (донор в возрасте ≥ 60 лет), ДПК 50–59 (донор в возрасте 50–59 лет, соответствующий двум из трёх критериев: гипертония, повышенный уровень креатинина и/или смерть от инсульта) или продолжение лечения диализом. Первичной конечной точкой была общая смертность, оцененная методом временной зависимости (time-to-death) с использованием непропорциональных моделей

регрессии Кокса. В исследовательскую когорту вошли 47 917 пациентов с почечной недостаточностью, ожидавших трансплантацию, из которых 34 558 (72,1%) получили трансплантацию почки. Почки от ДРК ($n = 7\,356$) были разделены на группы ДРК 60 ($n = 7\,009$) и ДРК 50–59 ($n = 347$). По сравнению со СД, у получателей почек от ДРК 60 (HR 1,126; 95% ДИ 1,093–1,161) и ДРК 50–59 (HR 1,228; 95% ДИ 1,113–1,356) была выше общая смертность. Однако по сравнению с пациентами, оставшимися на диализе, у получателей почек от ДРК 60 (HR 0,194; 95% ДИ 0,187–0,201) и ДРК 50–59 (HR 0,218; 95% ДИ 0,197–0,241) смертность была значительно ниже. Таким образом, почки от ДРК, независимо от типа классификации, обеспечивают лучшую выживаемость по сравнению с оставлением пациента в листе ожидания на диализе [38].

1.11 Заключение

Выполненный анализ литературных данных убедительно свидетельствует об актуальности темы диссертационного исследования. Представлены современные сведения о широком распространении в мировой практике трансплантации почек, полученных от доноров с расширенными критериями. Долгосрочный клинический опыт трансплантации почек от данной категории доноров указывает на эффективность и безопасность данного способа увеличения числа трансплантаций. В свете все более широкого применения перфузионных способов консервации, использование органов, в том числе почек, от доноров с расширенными критериями, приобретает еще большую актуальность и открывает новые перспективы для расширения донорского пула и увеличения количества трансплантаций. Анализ крупнейшей в России когорты доноров почек с расширенными критериями и результатов трансплантации с определением факторов риска утраты почечных трансплантатов чрезвычайно актуален и необходим как базовое исследование для дальнейшего распространения практики расширения критериев доноров в комплексе с использованием перфузионных технологий.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая структура исследования

Настоящая диссертационная работа представляет собой ретроспективное исследование, проведенное на основе данных, полученных из регистра эффективных доноров органов с установленной смертью головного мозга, у которых в период с 1 января 2021 года по 31 декабря 2022 года были выполнены процедуры изъятия органов в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. Источником информации послужила база данных Московского городского координационного центра органного донорства Московского многопрофильного научно-клинического центра им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы (далее – МГКЦОД).

Согласно дизайну исследования (Рисунок 5) на первом этапе исследования осуществлялся сбор и предварительный анализ параметров доноров. Для каждого донора фиксировались базовые параметры – возраст, пол, причина смерти, уровень сывороточного креатинина крови, а также наличие сопутствующей патологии в анамнезе. Далее в соответствии с определением ДРК организации United Network for Organ Sharing (UNOS, США) доноры были разделены на две группы: со стандартными и расширенными критериями.



Рисунок 5 – Дизайн исследования

В исследуемую группу вошло 254 донора органов, которые соответствовали нижеприведенным критериям: доноры старше 60 лет или в возрасте 50–59 лет, имеющие минимум 2 из 3 критериев: гипертоническая болезнь (ГБ); острое нарушение мозгового кровообращения как причина смерти; повышенные показатели креатинина сыворотки крови (более 1,5 мг/дл – 132,7 мкмоль/л).

Исследуемые параметры доноров условно разделены на параметры общего характера и клинические (Таблица 1). К общим параметрам донора отнесены возраст, пол, масса тела, рост, индекс массы тела, площадь поверхности тела, к клиническим – группа крови, время пребывания в ОРИТ, причина смерти, коморбидные заболевания – гипертоническая болезнь, сахарный диабет, системный атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, наличие и длительность эпизодов остановки кровообращения, уровень вазопрессорной поддержки, активность ферментов печени, сывороточный креатинин, мочевины, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), определяемая методом CKD-EPI.

Таблица 1 – Параметры доноров, включенные в исследование

Общие	Клинические
Возраст	Группа крови
Пол	Время пребывания в ОРИТ
Рост	Причина смерти
Масса тела	Коморбидные заболевания
Индекс массы тела	Эпизоды остановки кровообращения
Площадь поверхности тела	Вазопрессорная поддержка
	Биохимические показатели крови
*ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии	

Биохимические показатели донора (креатинин сыворотки крови, мочевины, АЛТ, АСТ) учитывали при поступлении в медицинскую организацию, в период нахождения донора в отделении реанимации и интенсивной терапии (из всех

измерений вышеуказанных параметров, выполненных в этот период, учитывалось максимальное значение) и непосредственно перед эксплантацией органов.

В исследовании учитывался максимальный уровень вазопрессорной поддержки в период прибывания донора в ОРИТ и перед эксплантацией органов.

Данные о 444 реципиентах, которым трансплантированы почки от ДРК, аккумулированы из электронных историй болезни медицинских организаций, где выполнялись трансплантации. Среди исследуемых параметров реципиента учитывались общие, клинические, иммунологические, а также сведения о послеоперационном периоде. Из общих параметров реципиента исследовались возраст на момент трансплантации, пол, масса тела, рост, индекс массы тела, площадь поверхности тела. Среди клинических параметров – причина ТХБП, метод и длительность ЗПТ, коморбидные заболевания, время холодовой ишемии, трансплантация по счету, функция трансплантата (первичная, отсроченная, ПНФТ), при отсроченной функции трансплантата фиксировалось количество сеансов ЗПТ, потребовавшихся до момента восстановления его функции, длительность госпитализации. Первично нефункционирующий трансплантат определяли как стойкое отсутствие функции трансплантата с момента трансплантации, проявляющееся в необходимости постоянного диализа или недостаточности трансплантата в течение 3 месяцев с незначительной функцией [63]. Отсроченную функцию определяли как потребность в гемодиализе в первые семь дней после трансплантации [37]. Первичную (немедленную) функцию трансплантата определяли как отсутствие необходимости в диализе в первые 7 дней после трансплантации, и снижение креатинина сыворотки крови ниже 265 мкмоль/л на 5-е сутки после трансплантации [140]. К иммунологическим параметрам реципиента отнесены данные об иммуносенсибилизации – уровню антител к антигенам I и II классов главного комплекса гистосовместимости HLA, количеству несовпадений по локусам HLA A, B и DR B1, кризам отторжения, кроме того, учитывались сведения об индукционной и базисной иммуносупрессивной терапии реципиентов. Для лечения острого клеточного отторжения применялась пульс-терапия метилпреднизолоном, а также

использовался антитимоцитарный иммуноглобулин под контролем CD3 клеток, определяемый методом проточной цитометрии, дозировка препарата определялась по весу реципиента. При остром и хроническом гуморальном отторжении использовались сеансы плазмафереза с введением иммуноглобулина человека, также определяемого по весу реципиента. После окончания сеансов плазмафереза вводился ритуксимаб, дозировка которого определялась по площади поверхности тела. При смешанном отторжении тактика ведения пациента заключалась в комбинировании методов лечения клеточного и гуморального отторжения.

В послеоперационном периоде учитывали уровень сывороточного креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) методом СКD-EPI в стандартных временных интервалах: при выписке, на 3, 6, 12, 24, 36 месяцы. Несмотря на то, что дизайн исследования не предполагал выполнение обязательных «нулевых» и последующих биопсий почечного трансплантата, в исследование включены результаты биопсий трансплантата, выполненных в ранние сроки после трансплантации, поводом для биопсии являлась дисфункция трансплантата с замедленным восстановлением или отсутствием почечной функции, и в отдаленные сроки, когда поводом для биопсии были дисфункция трансплантата или клинические признаки отторжения. Исследовали также кратность повторных госпитализаций, данные о наличии дисфункции трансплантата, времени и причине утраты функции трансплантата и смерти реципиента, если таковая наступала. Все исследуемые параметры реципиентов представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Параметры реципиентов

Общие	Клинические	Иммунологические	Послеоперационные
Возраст	Причина ХБП	Иммуносенсибилизация	Креатинин
Пол	Метод ЗПТ	Miss-match	СКФ
Рост	Холодовая ишемия	Иммуносупрессия	Биопсии
Масса тела	Функция ПАТ	Кризис отторжения	Осложнения
ИМТ	Кратность АТП		Дисфункции
Площадь поверхности тела	Коморбидные заболевания		Повторные госпитализации
	Длительность госпитализации		Утрата ПАТ
			Причины смерти
*ИМТ – индекс массы тела, ХБП – хроническая болезнь почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ПАТ – почечный аллотрансплантат, АТП – аллотрансплантация почки, СКФ - скорость клубочковой фильтрации.			

Верхняя граница оценки отдаленных результатов трансплантации составила четыре года. Выживаемость реципиентов и почечных трансплантатов оценивалась через три месяца, год, два, три и четыре года. Выживаемость трансплантата исследовалась для утраты трансплантата по любой причине (события: смерть реципиента с функционирующим трансплантатом, удаление функционирующего трансплантата с целью отмены иммуносупрессивной терапии, утрата функции трансплантата); для смерть-цензурированной утраты трансплантата (события: удаление функционирующего трансплантата с целью отмены иммуносупрессивной терапии, утрата функции трансплантата; смерть реципиента с функционирующим трансплантатом – цензурирование) и для утраты функции трансплантата (событие: утрата функции трансплантата; смерть реципиента с функционирующим трансплантатом и удаление функционирующего трансплантата с целью отмены иммуносупрессивной терапии – цензурирование).

2.2 Выявление возможных и потенциальных доноров органов

Выявление возможных и потенциальных доноров органов в отделениях реанимации и интенсивной терапии медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы осуществлялось согласно Приказу Департамента здравоохранения города Москвы от 19.10.2017 № 737 «Об организации медицинской деятельности, связанной с донорством органов человека и оказанием медицинской помощи по профилю «хирургия» (трансплантация органов и тканей человека) в городе Москве» [24].

В течение суток трансплантационный координатор медицинской организации оперативно получает информацию из электронной медицинской информационной системы больницы о наличии во всех реанимационных отделениях пациентов, соответствующих критериям возможного донора органов – пациента в возрасте от 18 лет включительно, получившего травматическое или сосудистое поражение головного мозга, изолированное или в сочетании иными частями тела, чей неврологический статус по Шкале Ком Глазго (ШКГ) [82] оценивается как 5 баллов и менее.

При выявлении таких пациентов трансплантационный координатор медицинской организации лично проводит их осмотр и знакомится с медицинской документацией. При наличии комы у возможного донора органов, соответствующей 5-ти и менее баллов по ШКГ, трансплантационный координатор осуществляет вызов выездной бригады МКЦОД путем направления телефонограммы дежурному врачу МКЦОД.

Согласно действующему приказу, в целях обеспечения инфекционной безопасности на начальном этапе выполняется предварительное обследование возможного донора на наличие маркеров гемотрансмиссивных инфекций с помощью простых\быстрых тестов выявления антител к ВИЧ – 1,2, антигена HbsAg вируса гепатита В, антител к вирусу гепатита С, антител к возбудителю сифилиса [24]. При получении отрицательных результатов тестов повторно производится отбор крови с целью подтверждения отрицательных результатов

гемотрансмиссивных инфекций методом иммунологических и молекулярно-биологических исследований, а также для выполнения генного и тканевого типирования возможного донора органов. Производится полный физикальный осмотр возможного донора, выполняется сбор анамнеза, знакомство с медицинской документацией, исключаются абсолютные противопоказания для донорства органов. Наличие данных о факте проведения сердечно-легочной реанимации на любом из этапов госпитализации и ее длительность, является важными прогностическими факторами.

2.3 Клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования возможных и потенциальных доноров

Всем возможным и потенциальным донорам выполняли широкий спектр обследований, независимо от планируемого объема эксплантируемых органов. Клиническое обследование в первую очередь необходимо начинать с уточнения нозологии, приведшей к развитию смерти головного мозга. При изучении генеза формирования смерти головного мозга у возможных и потенциальных доноров обязательно используются визуализационные методы исследования (КТ, МРТ, и иные методы). Кроме того, для исключения противопоказаний для эксплантации органов, таких как злокачественные новообразования, очаги активного инфекционного процесса, туберкулеза органов и иных патологических образований также необходимы высокоинформативные исследования (КТ, КТ с контрастным исследованием, эхографическое исследование и т.д.). В случае, если возможному донору не выполнялись подобные исследования, необходимо адресовать соответствующий запрос трансплантационному координатору медицинской организации, где находится донор. В комплексной медицинской оценке донора важно учитывать наличие коморбидной патологии, которые могут оказать влияние на морфологическое и функциональное состояние донорских органов.

Среди обязательных лабораторных методов исследования необходимы определение группы крови, биохимических показателей крови (обязательный

минимум – креатинин сыворотки крови, мочевины, активность уровня АЛТ, АСТ, билирубин и его фракции), общий анализ крови.

Ключевыми показателями, использованными для оценки функционального и структурного состояния почек, являлись: уровень диуреза (суточный и почасовой), включая фиксацию эпизодов анурии; концентрации креатинина и мочевины в сыворотке; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяемая методом СКD-EPI; гидратационный баланс; уровень вазопрессорной поддержки; данные УЗИ органов брюшной полости, включая размеры почек, их эхогенность, толщину паренхимы, выраженность чашечно-лоханочной системы, наличие кист и других структурных изменений.

Наличие у пациента неврологического статуса, определяемого по ШКТГ как 3 балла, зафиксированного при рабочем сердце и искусственной вентиляции легких, является показанием для определения возможности инициирования процедуры диагностики смерти головного мозга.

2.4 Порядок и условия установления диагноза смерти мозга

Порядок и условия диагностики смерти головного мозга в РФ определены Приказом Минздрава России от 25.12.2014 № 908н «О Порядке установления диагноза смерти мозга человека» (Зарегистрировано в Минюсте России 12.05.2015 N 37230) [23]. Согласно приказу:

Консилиум врачей для диагностики смерти мозга созывается лечащим врачом пациента, в состав которого включаются врач-анестезиолог-реаниматолог и врач-невролог, имеющие опыт работы по специальности не менее чем пять лет.

До момента начала процедуры диагностики смерти мозга должны быть соблюдены условия: ректальная температура должна быть стабильно выше 34°C, систолическое артериальное давление, в том числе на фоне проведения интенсивной терапии, не ниже 90 мм рт. ст., напряжение кислорода в артериальной крови при вентиляции 100% кислородом должно составлять не менее 200 мм. рт. ст. [23].

Консилиумом врачей устанавливается отсутствие признаков и данных об интоксикациях, включая лекарственные; о первичной гипотермии; о гиповолемическом шоке; о метаболических и эндокринных комах; о применении лекарственных препаратов для анестезии, анальгетиков, наркотических средств, психотропных веществ, миорелаксантов, иных лекарственных препаратов, угнетающих центральную нервную систему и нервно-мышечную передачу; об инфекционных поражениях мозга [23].

Согласно с Приказом Минздрава России от 25.12.2014 № 908н «О Порядке установления диагноза смерти мозга человека», в целях установления диагноза смерти мозга человека консилиумом врачей осуществляется определение наличия клинических критериев смерти мозга человека в следующей последовательности:

1. Полное и устойчивое отсутствие сознания (кома).
2. Атония всех мышц (наличие спинальных автоматизмов не является признаком отсутствия атонии мышц).
3. Отсутствие реакции на сильные болевые раздражения в области тригеминальных точек и любых других рефлексов, замыкающихся выше шейного отдела спинного мозга.
4. Неподвижность глазных яблок, отсутствие реакции максимально расширенных зрачков (диаметр зрачков более 5 мм) на прямой яркий свет.
5. Отсутствие корнеальных рефлексов.
6. Отсутствие окулоцефалических рефлексов.
7. Отсутствие окуловестибулярных рефлексов, подтвержденное путем проведения двусторонней калорической пробы.
8. Отсутствие фарингеальных и трахеальных рефлексов при движении эндотрахеальной трубки в трахее и верхних дыхательных путях, а также при продвижении санационного катетера при санации трахеи и верхних дыхательных путей.
9. Отсутствие самостоятельного дыхания, подтвержденное положительным тестом апноэтической оксигенации.

В случаях, когда клинические критерии диагностики смерти мозга полностью соответствуют вышеперечисленным признакам, период наблюдения составляет для первичного повреждения головного мозга – 6 часов, для вторичного повреждения мозга – 24 часа, и 72 часа – при интоксикациях [23].

В ситуациях, когда невозможно полноценно оценить какой-либо из клинических признаков смерти мозга, связанных с травмой глазного яблока, травмой шейного отдела позвоночника, перфорацией барабанной перепонки, необходимо выполнение дополнительных инструментальных методов диагностики СМ. Действующим приказом предусмотрено проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) и двукратной цифровой субтракционной панангиографии четырех магистральных сосудов головы. При проведении дополнительных методов диагностики в состав консилиума врачей включаются врачи-специалисты по функциональным и лучевым методам диагностики (врач функциональной диагностики, врач-рентгенолог), имеющие опыт работы по специальности не менее пяти лет [23].

Установление диагноза смерти мозга человека оформляется протоколом. Протокол вносится в медицинскую документацию пациента. Момент смерти мозга человека является моментом смерти человека [23].

2.5 Кондиционирование доноров со смертью мозга

Процедура кондиционирования (или ведения донора) представляет собой комплекс реанимационных мероприятий, направленных на стабилизацию физиологических параметров и поддержание перфузии органов до момента их изъятия. Она проводится после юридически установленной смерти мозга и до этапа эксплантации органов.

Физиологический ответ организма на смерть головного мозга сопровождается рядом патофизиологических изменений, среди которых наиболее значимыми являются: гемодинамическая нестабильность, гипотермия, гиповолемия, гипергликемия, несахарный диабет, гормональный дисбаланс,

развитие системной воспалительной реакции. Эти состояния требуют коррекции с помощью комплексной интенсивной терапии.

Согласно протоколу принятому в Московском городском координационном центре органного донорства для коррекции гипотермии выполняли стабилизацию температуры тела до уровня не менее 35°C с применением физических методов согревания. При гиповолемии производили восполнение объёма циркулирующей крови с помощью изотонических кристаллоидов и, при необходимости, коллоидов. Если восполнение внутрисосудистой жидкости не приводило к коррекции гипотензии, использовали вазопрессорные препараты, начиная с минимальных доз. При развитии полиурии, являющейся проявлением несахарного диабета, применяли таблетированную форму десмопрессина в назогастральный зонд в начальной дозе 0,2 мг с повышением дозы до достижения эффекта (диурез 200,0–250,0 мл/час). Оксигенацию обеспечивали проведением регулярных санаций трахеобронхиального дерева, оптимизации параметров ИВЛ, использованием режимов протективной вентиляции при планируемой эксплантации легких. Заместительную гормональную терапию обеспечивали путем внутривенного введения метипреднизолона в дозе 1000 мг каждые 12 часов. Раствор инсулина использовали подкожно или внутривенно через перфузор в зависимости от уровня гликемии. Таргетный уровень гликемии составлял не более 12 ммоль/л. Целевыми показателями гемодинамики у доноров со смертью мозга считали:

- САД: 60–100 мм рт. ст.;
- ЦВД: 4–10 мм рт. ст.;
- ЧСС: 60–100 ударов в минуту;
- Фракция выброса по данным ЭХО-КГ – не ниже 50%;
- Минимально возможные дозы вазопрессорной поддержки;

Целевые показатели газового состава и кислотно-щелочного баланса крови составляли:

- PaO_2 – 80–95 мм рт. ст., с показателем $(\text{PaO}_2/\text{FiO}_2)$ более 300, PaCO_2 – 35–45 мм рт. ст.;

- рН в пределах 7,35–7,45, уровень лактата не выше 2,2 ммоль/л;
- уровень гемоглобина – не менее 100 г/л.

Оценку эффективности кондиционирования донора осуществляли на основании динамики показателей кровообращения и оксигенации: стабилизации артериального давления и сатурации, снижения доз вазопрессорной поддержки, адекватного темпа диуреза, нормализации уровня лактата и рН. Эти сдвиги интерпретировались как признаки эффективного кровообращения во внутренних органах, в том числе в почках.

Таким образом, этап кондиционирования является не только клинически значимым в обеспечении жизнеспособности органов, но и критически важным с точки зрения селекции и оценки пригодности донорских органов, особенно в случаях расширения критериев донорства.

2.6 Операция эксплантации почечных трансплантатов у донора со смертью мозга

По завершении кондиционирования донор переводился в операционную для выполнения операции эксплантации донорских органов. В условиях строгой асептики выполнялась срединная лапаротомия от мечевидного отростка до лобкового сочленения с последующей ревизией брюшной полости. Для экспозиции магистральных сосудов производились манёвр Каттеля–Брааша и приём Кохера, обеспечивающих доступ к аорте и нижней полой вене (НПВ). Для выхода к верхнему отделу аорты рассекались ножки диафрагмы, после чего на аорту предварительно накладывалась лигатура для последующего пережатия перед началом холодовой перфузии.

После системной гепаринизации донора производилась канюляция дистального отдела брюшной аорты и НПВ на уровне их бифуркации. Органокomплекс подвергается охлаждению путём выкладывания лёд-слаша в брюшную полость. Следующим этапом производится холодовая перфузия органов брюшной полости. Для этого применяют предварительно охлажденный до

температуры 4°C, консервирующий раствор – Кустодиол. Сразу после начала холодовой перфузии в брюшную полость засыпалась стерильная ледяная крошка.

По окончании перфузии идентифицировались почечные артерии и вены, фиксировалось наличие дополнительных сосудов, визуализировались мочеточники. Эксплантация почек выполнялась по стандартной методике с сохранением адекватной длины сосудистых структур и мочеточников. Перемещали трансплантаты на отдельный стерильный стол (бэк-тейбл). Разделение сосудистых структур осуществлялось по принятым правилам: аортальную «площадку» почечных артерий делили поровну между правой и левой почками; левую почечную вену пересекали у места впадения в НПВ, правую почечную вену оставляли с фрагментом НПВ для обеспечения достаточной длины при трансплантации. Паранефральная клетчатка аккуратно удалялась острым способом; проводилась макроскопическая оценка трансплантатов, при необходимости выполнялась дополнительная перфузия почек холодным консервирующим раствором. Особое внимание уделяли визуальной характеристике почек: цвет, тургор, степень капиллярного наполнения, наличие участков гипоперфузии или отёка. Указанные параметры подлежат обязательной регистрации в операционном протоколе акта изъятия и паспорте донорских органов.

По завершении эксплантации рана послойно ушивалась. Для безопасного хранения каждый почечный трансплантат помещали в тройную стерильную упаковку с добавлением консервирующего раствора; транспортировка осуществлялась в изотермическом контейнере со льдом при поддержании температуры около 4°C с соблюдением требований к маркировке и сопроводительной документации.

Распределение почек для трансплантации производили в медицинские организации оказывающие медицинскую помощь по трансплантации, расположенные на территории города Москвы и включенные в перечень учреждений здравоохранения, утвержденный приказом Минздрава России и Российской академии наук от 11.07.2017 № 404н/1, в соответствии с Порядком

учета донорских органов и тканей человека, доноров органов и тканей, пациентов (реципиентов), утвержденным Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 08 июня 2016 г. № 355н и положением № 5 к приказу Департамента здравоохранения города Москвы от 19.10.2017 № 737 [24].

2.7 Статистический анализ

Описательные статистики качественных признаков представлены в виде абсолютных частот и процентных долей. Количественные признаки описаны в виде среднего и стандартного отклонения при распределении, близком к нормальному. В иных случаях – в виде медианы и границ первого и третьего квартилей. Соответствие нормальному распределению оценивали при помощи визуального анализа частотных и квантильных графиков («Q-Q plot»).

Однофакторный анализ выживаемости проведен при помощи метода Каплана-Мейера, представлены значения функции выживаемости с 95%ДИ. Оценку частоты событий оценивали при помощи расчета количества событий в стандартизированный временной интервал (например, на 100 пациенто-месяцев наблюдения).

Оценку связи факторов с риском утраты функции ПАТ проводили при помощи регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Размер эффекта описывали как hazard ratio (HR) и 95%ДИ. Соблюдение условия о пропорциональности рисков проверяли при помощи анализа остатков Шенфельда (Schoenfeld residuals) и log(-log) функций. Проверку линейности связи предикторов и логарифма функции риска, проводили при помощи анализа мартингальных остатков (martingale residuals). Также графики этих остатков анализировали на предмет влиятельных наблюдений совместно с анализом DFBETAs для идентификации влиятельных наблюдений. Проверку на мультиколлинеарность предикторов проводили при помощи анализа корреляционной матрицы и фактора инфляции дисперсии (variance inflation factor). Для сравнения моделей между собой и оценки компромисса между

качеством подгонки и сложностью модели использовали информационный критерий Акаике (AIC): меньшие значения указывали на лучшую модель. Прогностическую способность итоговой модели оценивали с помощью Harrell's C-индекса (Concordance index), который интерпретировался как вероятность того, что из двух случайно выбранных пациентов раньше произойдет событие у того, которого модель предсказала как имеющего более высокий риск.

Расчет размера выборки не проводился и был ограничен объемом фактически доступных данных (все доноры, удовлетворяющие критериям за 2021–2022 годы).

Оценивали двусторонний уровень значимости, значение P value $<0,05$ считали статистически значимым. Анализ проведен в R 4.5.1.

ГЛАВА 3 НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

3.1 Медико-эпидемиологические характеристики доноров органов

По данным сообщения регистра Российского трансплантологического общества в период с 1 января 2021 года по 31 декабря 2022 года в г. Москве было выполнено 630 эксплантаций органов у посмертных доноров. Из них 254 (40,3%) донора соответствовали критериям расширенного донорства органов почек согласно UNOS. В 2021 году было выполнено 298 (23,7 на 1 млн населения) изъятий органов, из них у 290 (97,3%) доноров диагностирована «смерть головного мозга» [7].

В 2022 году было выполнено 332 (26,3 на 1 млн населения) изъятия органов, из них у 313 (94,3%) доноров диагностирована «смерть головного мозга» [4] (Таблица 3).

Таблица 3 – Эффективные доноры органов в г. Москве в 2021–2022 гг.

Год	Эффективные доноры (абс., на 1 млн населения; %)	В т.ч. с диагнозом «смерть мозга» (абс., %)	Доноры почек с расширенными критериями (абс., %)
2021	298 (23,7)	290 (97,3)	135 (45,3)
2022	332 (26,3)	313 (94,3)	119 (35,8)

Основой базы данных стала систематизированная информация о донорах Московского городского координационного центра органного донорства за 2021–2022 гг. С 2021 по 2022 гг. в 21 стационаре ДЗМ выполнены эксплантации у 254 доноров, соответствовавшие расширенным критериям UNOS. Подробные данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение эффективных доноров органов по стационарам

ГКБ	Эффективные доноры (абс., %)	
С.С. Юдина	57	22,4%
Ф.И. Иноземцева	26	10,2%
ММНКЦ им. С.П. Боткина	23	9,1%
В.П. Демихова, филиал 1	20	7,9%
Н.И. Пирогова	18	7,1%
Л.А. Ворохобова	15	5,9%
А.К. Ерамишанцева	14	5,5%
В.В. Вересаева	14	5,5%
В.М. Буянова	13	5,1%
Г.М. Савельевой	11	4,3%
М.П. Кончаловского	7	2,8%
НИИ СП Н.В. Склифосовского	6	2,4%
В.В. Виноградова	6	2,4%
М.Е. Жадкевича	5	2,0%
ММНКЦ Коммунарка	4	1,6%
ГКБ № 51	4	1,6%
В.П. Демихова	4	1,6%
Д.Д. Плетнева	3	1,2%
О.М. Филатова	2	0,8%
И.В. Давыдовского	1	0,4%
Е.О. Мухина	1	0,4%
*ГКБ – городская клиническая больница		

Наибольшее число эффективных доноров было в ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ – 57 (22,4%). На данный момент ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ, ГКБ им. Е.О. Мухина ДЗМ закрыты по причине реорганизации [32].

Средний возраст эффективных доноров органов составил 58,3 (4,8), от 50,0 до 74,0 лет. Доноры мужчины (155) преобладали над женщинами (99). Средний индекс массы тела доноров выше 30, что говорит о преобладании среди них лиц с предожирением или ожирением. Медиана время нахождения в стационаре доноров составила 2–3 суток: 51,5 часов [31,3; 85,8], от 13,2 до 446,3 часов. Максимальная длительность госпитализации составила до 10 суток, в единственном случае эксплантация была выполнена на 18 сутки с момента госпитализации. У большей доли эффективных доноров (248 пациентов, 97,6%)

была диагностирована смерть головного мозга в результате острого нарушения мозгового кровообращения, тогда как причина смерти черепно-мозговая травма была диагностирована только в 6 (2,4%) случаях. Доноров с вторичным поражением головного мозга зафиксировано не было. У 18-ти пациентов была проведена успешная сердечно-легочная реанимация (длительностью от 5 до 40 минут, медиана 15 [10; 20]). Основные характеристики доноров представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Характеристики эффективных доноров почек с диагностированной смертью головного мозга

Характеристики доноров	N = 254
Возраст, годы	58,3 (4,8), от 50,0 до 74,0
Мужчины / женщины	155 (61,0%) / 99 (39,0%)
Вес, кг	90,9 (18,2), от 50,0 до 150,0
Индекс массы тела, кг/м ²	30,8 (5,9), от 18,4 до 54,7
Площадь поверхности тела, м ²	2,1 (0,2), от 1,5 до 2,7
Длительность госпитализации до изъятия, часы	51,5 [31,3; 85,8], от 13,2 до 446,3
Причина смерти	
острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу	209 (82,3%)
острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу	39 (15,4%)
черепно-мозговая травма	6 (2,4%)
Успешная сердечно-легочная реанимация	18 (7,1%)
*Описательные статистики: n (%); среднее (СО), минимум и максимум; медиана [Q1; Q3], минимум и максимум	

Разделение доноров по группам крови системы АВ0 представлено на рисунке 6.

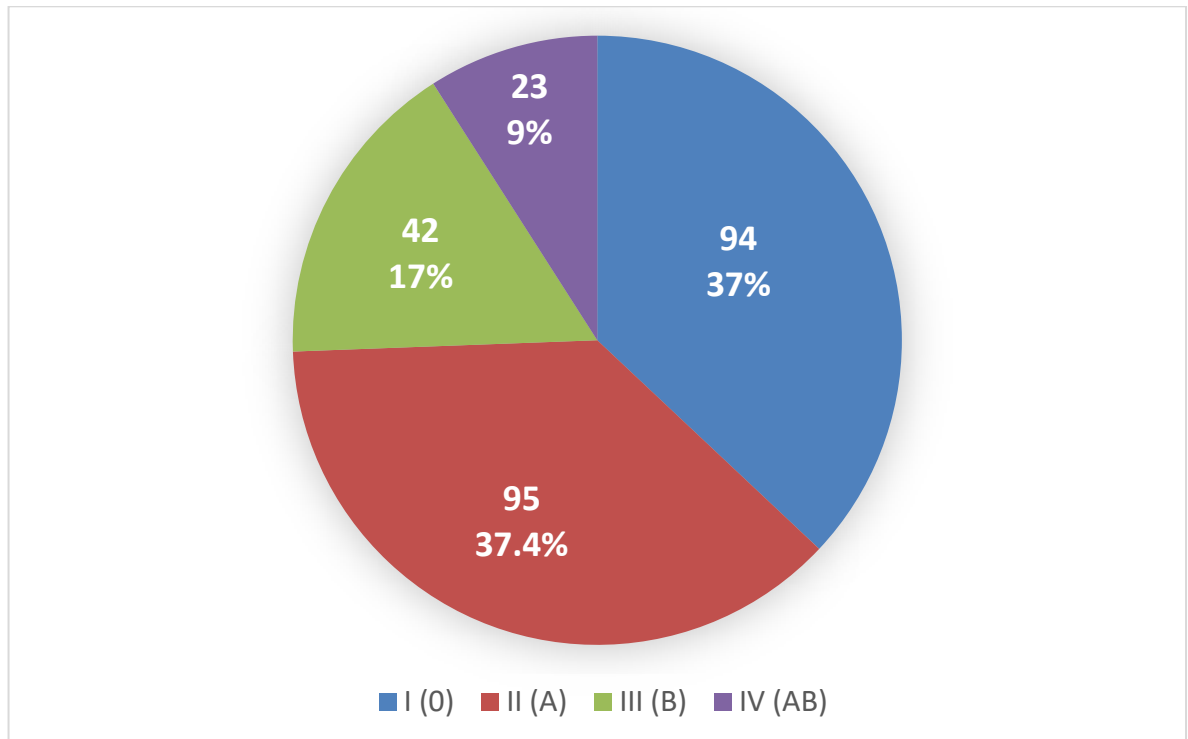


Рисунок 6 – Эффективные доноры по группам крови

Более чем у половины доноров (146, 57,5%) были выявлены признаки нарушения обмена глюкозы. Этот статус определялся как подтвержденный сахарный диабет или необходимость во введении инсулина в период кондиционирования. При этом в 14,6% (37) случаях у доноров был подтвержденный сахарный диабет, а в 23,6% (60) случаях, в связи со стойкой гипергликемией, требовалось неоднократное введение инсулина. При этом растворы глюкозы при кондиционировании потенциальных доноров не использовались. Состояние, обозначенное в таблице 6 как «Системный атеросклероз», представляет собой обобщенный статус, определяемый как множественное поражение артериального русла по данным инструментальных методов исследования, а также на основании визуальной оценки доступного артериального русла на этапе эксплантации органов.

Таблица 6 – Коморбидный фон доноров органов

Характеристики доноров	N = 254
Введение инсулина в период кондиционирования потенциального донора	146 (57,5%)
Стойкая гиперликемия в период кондиционирования потенциального донора, потребовавшая неоднократного введения инсулина	60 (23,6%)
Подтвержденный сахарный диабет	37 (14,6%)
Признаки нарушений обмена глюкозы	146 (57,5%)
Подтвержденная артериальная гипертензия	251 (98,8%)
Системный атеросклероз	171 (67,3%)
Ишемическая болезнь сердца	242 (95,3%)
Хроническая сердечная недостаточность	135 (53,1%)

По данным, указанным в таблице 7, почти все доноры на начало периода кондиционирования нуждались в инотропной поддержке: у 99,2 % (252) доноров использовался норадреналин в различной дозировке (от 60 до 3700 нг/кг/мин.). О высокой эффективности этапа кондиционирования донора можно судить по снижению средней дозировки норадреналина с 525 до 150 нг/кг/мин., а в 40 случаях дальнейшая инотропная поддержка не потребовалась.

Адреналин так же применялся в качестве вазопрессорной поддержки на начальном периоде кондиционирования лишь у 2,8 % (7) доноров с дальнейшим отключением препарата.

Таблица 7 – Инотропная поддержка эффективных доноров органов

Характеристики доноров	N = 254
Введение норадреналина до изъятия	252 (99,2%)
Максимальная доза, нг/кг/мин	525 [330; 800], от 60 до 3700
Введение норадреналина при изъятии	212 (83,5%)
Доза, нг/кг/мин.	150 [75,5; 340], от 10 до 1200
Адреналин, нг/кг/мин.	
0	247 (97,2%)
50	3 (1,2%)
100	2 (0,8%)
200	2 (0,8%)
*Описательные статистики: n (%); среднее (СО), минимум и максимум; медиана [Q1; Q3], минимум и максимум	

В 72% случаев было выполнено мультиорганное изъятие органов (Таблица 8). Наиболее частым форматом эксплантации органов являлся формат – почки и печень (38,6%), формат почки, печень и сердце в 27,6 % и значительно реже – сердце и почки (Рисунок 7). Легкие не были изъяты ни у одного их доноров, вошедших в анализ.

Таблица 8 – Структура эксплантаций органов

Характеристики	N = 254
Сердце	96 (37,8 %)
Печень	182 (71,7 %)
Мультиорганное изъятие	183 (72,0 %)
Не изъята левая почка	36 (14,2 %)
Не изъята права почка	28 (11,0 %)
Изъята одна почка	18 (7,1 %)
Не изъята ни одна почка	23 (9,1 %)

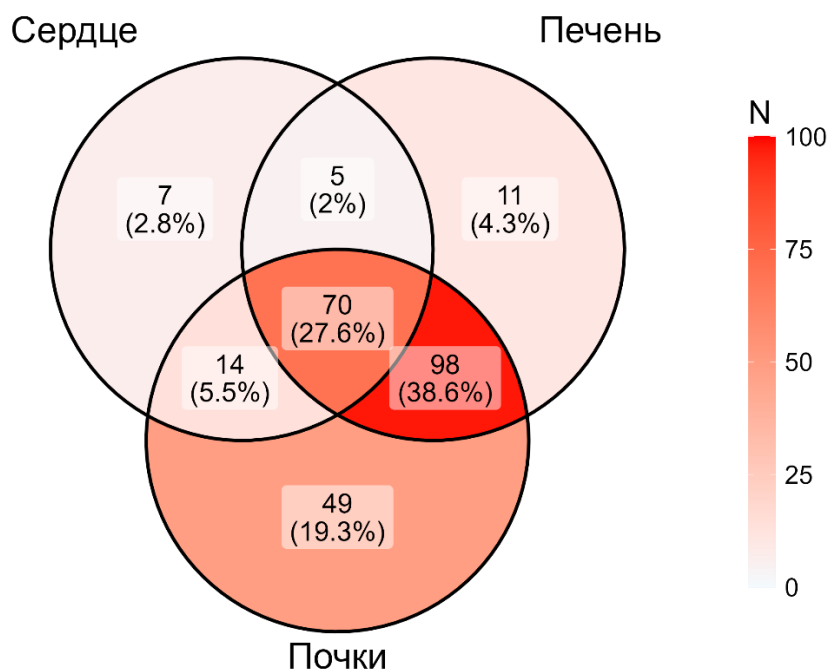


Рисунок 7 – Структура эксплантаций органов

У 23 (9,1 %) доноров не было изъято ни одной почки. В большинстве случаев причиной отказов послужил внешний вид почек, указывающий на их патологию, обнаруженную интраоперационно. Трое пациентов не рассматривались в качестве доноров почек в связи с наличием в анамнезе хронической болезни почек различной этиологии. Причины отказа от изъятия или направления почек в центр трансплантации представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Причины отказа от обеих донорских почек

Причины отказа от почек	Количество случаев (N=23)
Гипоплазия почек, «сморщенные» почки	7
Наличие очагов гипоперфузии	4
Заместительная почечная терапия по причине ХБП 5Д	3
Инфицированная брюшная полость	2
Наличие очагов гипоперфузии и кисты почек	2
«Сморщенные» почки и кисты почек	1
Кисты почек	1
Облитерирующий атеросклероз сосудов почек	1
Облитерирующий атеросклероз сосудов и кисты почек	1
Гистологически подтвержденные образования почек	1
*ХБП – хроническая болезнь почек	

В 18-ти случаях (7,1 %) была изъята одна почка. Во все случаях причиной отказа послужила также интраоперационное обнаружение внешних признаков патологии почек. Причины отказа от изъятия или направления контралатеральной почки в центр трансплантации представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Причины отказа от контралатеральной почки

Причины отказа от почки	Количество случаев (N=18)
Кисты почки	5
Гипоплазия почки, «сморщенная» почка	4
Облитерирующий атеросклероз сосудов почки	3
«Сморщенная» почка и кисты почки	2
Гидронефроз	1
Образование почки неясной этиологии	1
Отсутствие почки (аномалия/удалена)	1
Повреждение паренхимы	1

Всего в медицинские организации было направлено 444 почки для последующей трансплантации, из них левых – 218, правых – 226.

Далее представлены лабораторные данные 231 эффективного донора почек (была изъята хотя бы одна почка) в таблице 11.

Таблица 11 – Лабораторные показатели у эффективных доноров почки с диагностированной смертью головного мозга

Характеристики доноров	N = 231
Гемоглобин, г/л	141,2 (20,0), от 75,0 до 199,0
Креатинин, мкмоль/л при поступлении максимальный перед изъятием	82,0 [67,0; 99,5], от 33,0 до 262,0 92,0 [74,0; 118,5], от 33,0 до 507,0 88,0 [70,0; 109,5], от 33,0 до 507,0
Мочевина, ммоль/л при поступлении максимальная перед изъятием	5,0 [4,0; 7,0], от 2,0 до 15,0 7,0 [5,0; 8,0], от 2,0 до 27,0 6,0 [5,0; 8,0], от 2,0 до 27,0
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPF) мл/мин/1,73 м ² при поступлении при поступлении минимальная перед изъятием	79,5 (21,0), от 22,7 до 134,7 70,2 (24,4), от 10,1 до 134,7 73,8 (23,8), от 10,1 до 134,7
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), ед/л при поступлении максимальная перед изъятием	28,0 [23,0; 43,0], от 7,0 до 406,0 31,0 [23,0; 54,0], от 7,0 до 866,0 28,0 [21,0; 46,0], от 7,0 до 866,0
Аспартатаминотрансфераза (АСТ), ед/л при поступлении максимальная перед изъятием	25,0 [18,0; 36,0], от 5,0 до 413,0 26,0 [19,0; 41,0], от 5,0 до 1,090,0 24,5 [17,0; 36,0], от 5,0 до 1,090,0
*Описательные статистики: среднее (СО), минимум и максимум; медиана [Q1; Q3], минимум и максимум, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза	

У ряда доноров мы отметили рост уровня азотемии (креатинин крови выше 120 мкмоль/л у 24 пациентов) и снижение скорости клубочковой фильтрации в период от момента поступления до начала кондиционирования донора (взятие потенциального донора под наблюдение), что было вызвано, рядом факторов, а именно:

- проявление шока различной этиологии;
- наличие высокой инотропной поддержки;
- наличие сердечно-легочной реанимации;
- наличие экзогенной интоксикации различной этиологии;

- применение токсичных и рентггенконтрастных препаратов;
- применение протоколов лечения пациентов с ОНМК, направленных на снижение ВЧД

В последующем, от момента начала кондиционирования до момента эксплантации органов в большинстве случаев на фоне эффективной консервативной (инфузионной) терапии отмечается положительная динамика по данным биохимических показателей.

3.2 Характеристика реципиентов, получивших почки от доноров с расширенными критериями

Всего от доноров с расширенными критериями было экспантировано 444 трансплантата почки. На рисунке 8 показаны центры трансплантации, в которые были распределены трансплантаты почек.

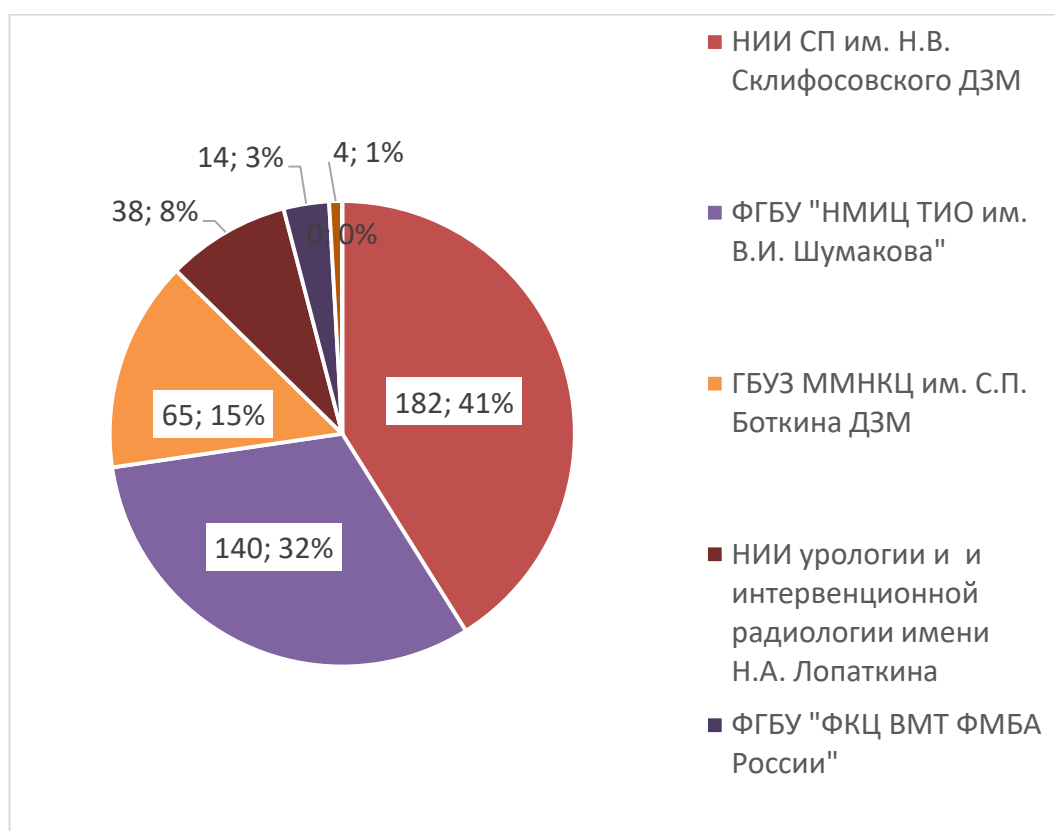


Рисунок 8 – Распределение почек от доноров с расширенными критериями по центрам трансплантации

Как видно на рисунке, самое большое количество трансплантатов распределено в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского и НМИЦ ТИО им. В.И. Шумакова, что составило 72,5% донорских почек. Такое распределение обусловлено большим количеством реципиентов, находящихся в листе ожидания вышеуказанных центров трансплантации. Все данные о реципиентах были получены из электронных медицинских карт пациентов центров трансплантации.

Средний возраст реципиентов составил 52 года. Преобладали мужчины, преимущественно молодого возраста, доминирующей модальностью заместительной почечной терапии был гемодиализ. У 23 (5,3%) пациентов данной группы была выполнена конверсия заместительной почечной терапии с перитонеального диализа на гемодиализ. В 36 (8,4%) случаях была выполнена додиализная трансплантация почки. Основные характеристики реципиентов и диагнозы пациентов, которые являлись причиной терминальной стадии хронической болезни почек и приведшие к трансплантации почки, представлены в таблице 12.

Ввиду того, что значительная часть реципиентов принадлежала к старшей возрастной группе, большинство из них имело выраженный коморбидный фон на момент включения в лист ожидания трансплантации. Сопутствующие заболевания были верифицированы специалистами смежных медицинских профилей. Лишь незначительная доля пациентов не имела сопутствующей патологии, что, как правило, обусловлено их молодым возрастом. Ниже в таблице 13 приведены данные о сопутствующей патологии у реципиентов.

Таблица 12 – Характеристики реципиентов

Характеристики реципиентов	N = 444
Возраст, годы	52 [45; 59], от 19 до 72
Мужчины / женщины	261 (60,7 %) / 169 (39,3 %)
Вес, кг	75 [63,0; 89,0] от 40,0 до 125,0
Индекс массы тела, кг/м ²	25,5 [22,4; 28,7], от 13,6 до 38,4
Площадь поверхности тела, м ²	1,9 [1,7; 2,1] от 1,3 до 2,6
Модалность заместительной почечной терапии на момент трансплантации	
додиализная ТП	36 (8,4 %)
гемодиализ	360 (83,7 %)
перитонеальный диализ	34 (7,9 %)
Длительность заместительной почечной терапии, месяцы	24 [12; 48], от 1 до 240
Причина ХБП	
Хронический гломерулонефрит	179 (41,6 %)
Диабетическая нефропатия	49 (11,4 %)
Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек	61 (14,2 %)
Гипертоническая нефропатия (нефроангиосклероз)	44 (10,2 %)
Тубулоинтерстициальный нефрит	25 (5,4 %)
– мочекаменная болезнь	14 (3,3 %)
– подагра	9 (2,1 %)
Вторичные гломерулопатии	22 (5,2 %)
– АНЦА-васкулит	8 (1,9 %)
– антифосфолипидный синдром	3 (0,7 %)
– атипичный гемолитико-уремический синдром	2 (0,5 %)
– тромботическая микроангиопатия	2 (0,5 %)
– системная красная волчанка	7 (1,6 %)
Неизвестная причина	55 (12,2 %)
Прочее	15 (3,5 %)
– нефрэктомия (травма / злокачественное новообразование)	2 (0,5 %)
– аномалия развития	13 (3,0 %)
*Описательные статистики: n (%); среднее (СО), минимум и максимум; медиана [Q1; Q3], минимум и максимум. ТП – трансплантация почки; ХБП – хроническая болезнь почек; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела.	

Таблица 13 – Сопутствующая патология у реципиентов, на момент нахождения в листе ожидания

Коморбидный фон	N = 444
Артериальная гипертензия	428 (99,5 %)
Ишемическая болезнь сердца	73 (17,0 %)
ишемическая болезнь сердца + стентирование коронарных артерий в анамнезе	47 (10,9 %)
Хроническая сердечная недостаточность	63 (14,7 %)
Фибрилляция предсердий	26 (5,8 %)
Сахарный диабет	64 (14,2 %)
с осложнениями	46 (10,2 %)
без осложнений	18 (4 %)
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	21 (4,7 %)
Хронический пиелонефрит	59 (13,1 %)
Ренопривное состояние	30 (6,7 %)
Хроническое обструктивное заболевание легких	3 (0,7 %)
Последствия ОНМК	15 (3,3 %)
Злокачественное новообразование	13 (2,6 %)
Вирусный гепатит С	35 (8,1 %)
Вирусный гепатит В	8 (1,9 %)
ВИЧ-инфекция	2 (0,5 %)
Трансплантация печени в анамнезе	1 (0,2 %)
Трансплантация сердца в анамнезе	1 (0,2 %)
Гиперпаратиреоз	235 (54,7 %)
Многоузловой зоб	7 (1,6 %)
Аутоиммунный тиреоидит	9 (2,1 %)
Тиреотоксикоз	4 (0,9 %)
Подагра	27 (6,3 %)
Системная красная волчанка	6 (1,4 %)
Ревматоидный артрит	1 (0,2 %)
Тромбофилия наследственная	9 (2,1 %)
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей	5 (1,2 %)
Описательные статистики: n (%).	
*ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения	

Почти все реципиенты имели артериальную гипертензию. Важно отметить, что у 10,9 % (n=47) из них в анамнезе имело место стентирование коронарных артерий. Эндокринные расстройства в основном были представлены гиперпаратиреозом и сахарным диабетом. При этом у ряда пациентов заболевание сопровождалось осложнениями (ретинопатией, нейропатией, макроангиопатией и др.). Все пациенты, имевшие злокачественные новообразования в анамнезе, находились в стадии стойкой ремиссии на протяжении 5 лет перед выполнением трансплантации почки. Все пациенты с ВИЧ-инфекцией принимали антиретровирусную терапию. В редких случаях пациенты имели в анамнезе трансплантацию других органов.

Большая доля реципиентов имела 3-4-5 несовпадений. В 36 (8,2 %) случаях трансплантация была выполнена при несовпадении по всем трем локусам. В 30 случаях это были трансплантации, выполненные «ургентным» реципиентам. В 6 случаях у донора была группа крови АВ, при этом лист ожидания реципиентов этой группы ожидаемо весьма ограничен. В 2 (0,5 %) случаях трансплантация была выполнена при отсутствии HLA несовпадений по трем локусам. Важно отметить отсутствие несовпадений, либо одно несовпадение по локусу DRB1, суммарно составившие 74 % от всех выполненных трансплантаций. При распределении донорских почек одним из обязательных условий для направления органа реципиенту из «листа ожидания» при прочих равных условиях, является отсутствие или одно несовпадение по локусу DRB1, что закреплено положениями Приказа № 737 от 19.10.2017 г. «Об организации медицинской деятельности, связанной с донорством органов человека и оказанием медицинской помощи по профилю «хирургия» (трансплантация органов и тканей) человека в городе Москве» Департамента здравоохранения города Москвы [24] (Рисунок 9).

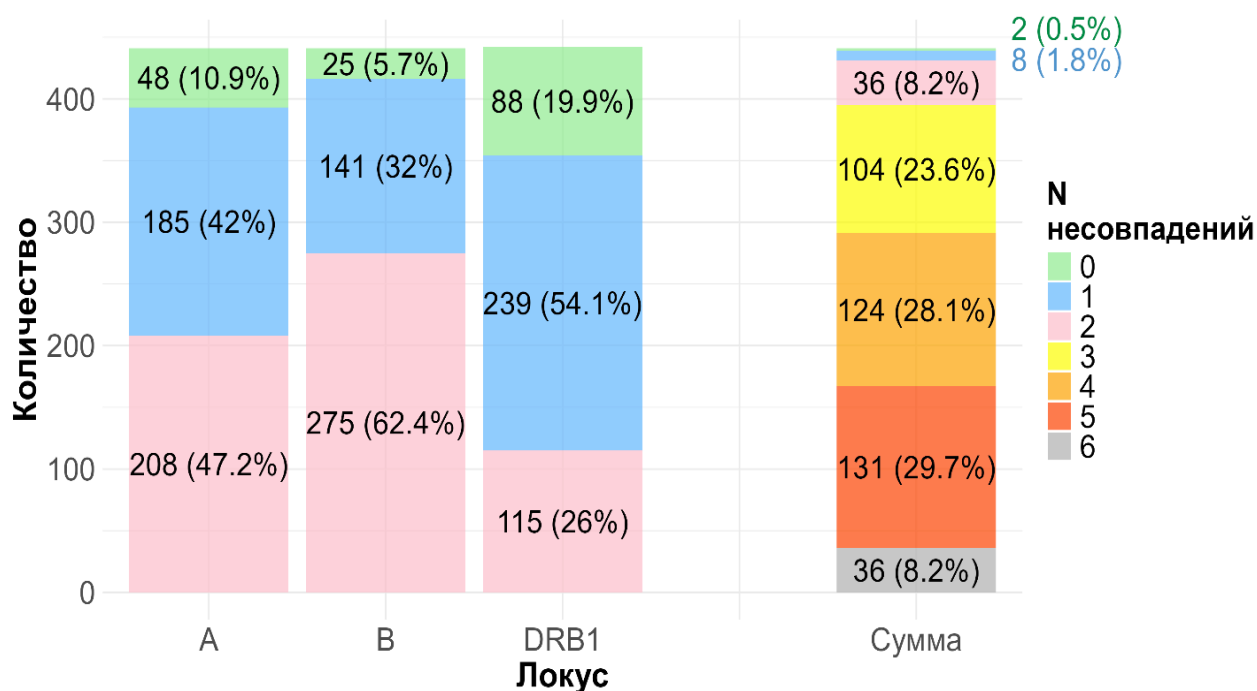


Рисунок 9 - Количество HLA несовпадений

Вычисляли количество антигенов донора, отсутствующих у реципиентов. У 22 % (96) реципиентов выявлены предсуществующие анти-HLA антитела с MFI более 500 единиц. Изолированно к первому классу было сенсibilизировано 17 (3,8 %) реципиентов, а второму – 33 (7,4 %), к обоим классам – 23 (5,2 %) реципиентов (Рисунок 10). Средняя интенсивность иммунофлюоресценции колебалась в широких пределах – таблица 14.

Таблица 14 – Предсенсibilизация реципиентов

Характеристики реципиентов	N = 444
MFI I класса >500единиц	40 (9,2 %)
MFI II класса >500единиц	56 (12,8 %)
Уровень MFII	2071,5 [1111; 3799], от 725 до 19477
Уровень MFIII	2618 [1305,5; 7269], от 526 до 20772
Сенсibilизация	
изолированно к I классу	17 (3,8 %)
изолированно к II классу	33 (7,3 %)
к обоим классам	23 (5,1 %)
*Описательные статистики: n (%); медиана [Q1; Q3], минимум и максимум MFI – средняя интенсивность флуоресценции (market facilitation index)	

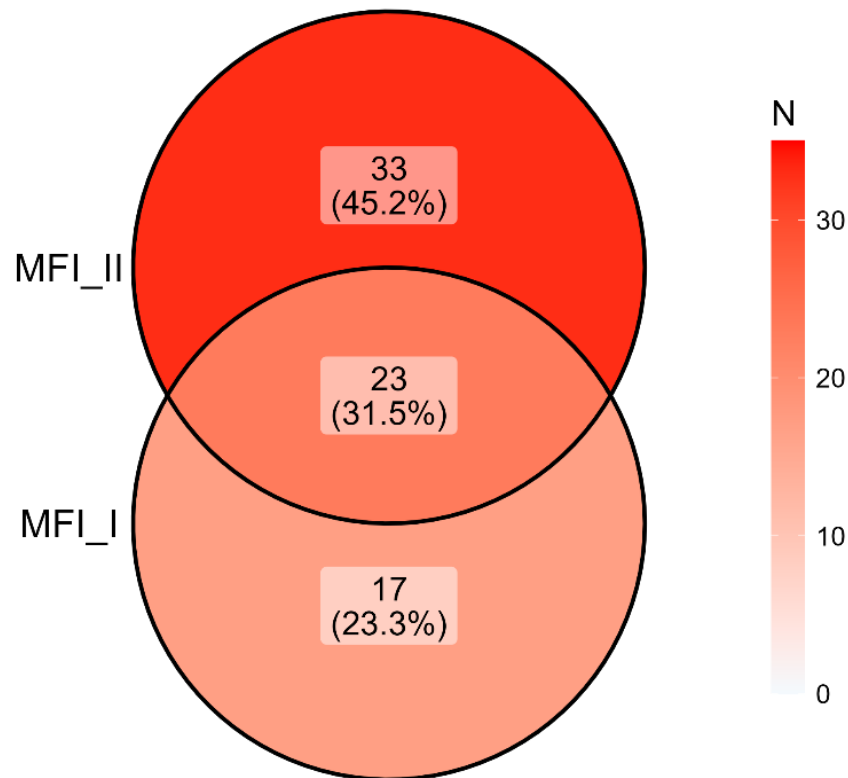


Рисунок 10 – Предсенсбилизация реципиентов
(MFI – средняя интенсивность флуоресценции (market facilitation index)).

3.3 Непосредственные результаты трансплантации и течение раннего послеоперационного периода

В большинстве случаев была выполнена первая трансплантация трупной почки. Примерно у трети реципиентов функция трансплантата была отсроченной. Отсроченную функцию определяли как потребность в гемодиализе в первые семь дней после операции. Количество сеансов гемодиализа у таких пациентов составило от 1 до 26. Первично нефункционирующий трансплантат наблюдался в 4,2%. Продолжительность госпитализации колебалась в широких пределах в зависимости от неосложненного или осложненного послеоперационного течения – таблица 15.

Таблица 15 – Характеристика ближайшего послеоперационного периода

Характеристики реципиентов	N = 444
Трансплантация по счету	
первая	366 (85,1 %)
вторая	59 (13,7 %)
третья	5 (1,2 %)
Период холодовой консервации, часы	14,4 [12,3; 17,0], от 6,9 до 26,0
Функция трансплантата	
первичная	263 (61,4 %)
отсроченная	147 (34,3 %)
первично нефункционирующий трансплантат	18 (4,2 %)
Количество сеансов гемодиализа у пациентов с отсроченной функцией почечного трансплантата	3 [2; 6], от 1 до 26
Длительность госпитализации, дни	18 [13; 26], от 5 до 106

Большая часть реципиентов получали стандартную иммуносупрессивную терапию – индукцию в виде Базиликсимаба + Метилпреднизолона, и трехкомпонентную терапию ингибиторами кальцинейрина, микофенолаты и глюкокортикостероиды – в качестве поддерживающей иммуносупрессии – таблица 16 и рисунок 11.

Таблица 16 – Иммуносупрессивная терапия реципиентов

Характеристики реципиентов	N=444
Индукция иммуносупрессии	
Метилпреднизолон	3 (0,7 %)
Базиликсимаб + Метилпреднизолон	362 (84,2 %)
Антитимоцитарный иммуноглобулин	61 (14,2 %)
Базиликсимаб + антитимоцитарный иммуноглобулин	4 (0,9 %)
Поддерживающая иммуносупрессия	
Ингибитор кальцинейрина	428 (95,1 %)
Такролимус	390 (86,7 %)
Циклоспорин А	38 (8,4 %)
Микофенолаты	405 (94,2 %)
Глюкокортикостероиды	430 (99,7 %)
Эверолимус	25 (5,8 %)
*Описательные статистики: n (%).	

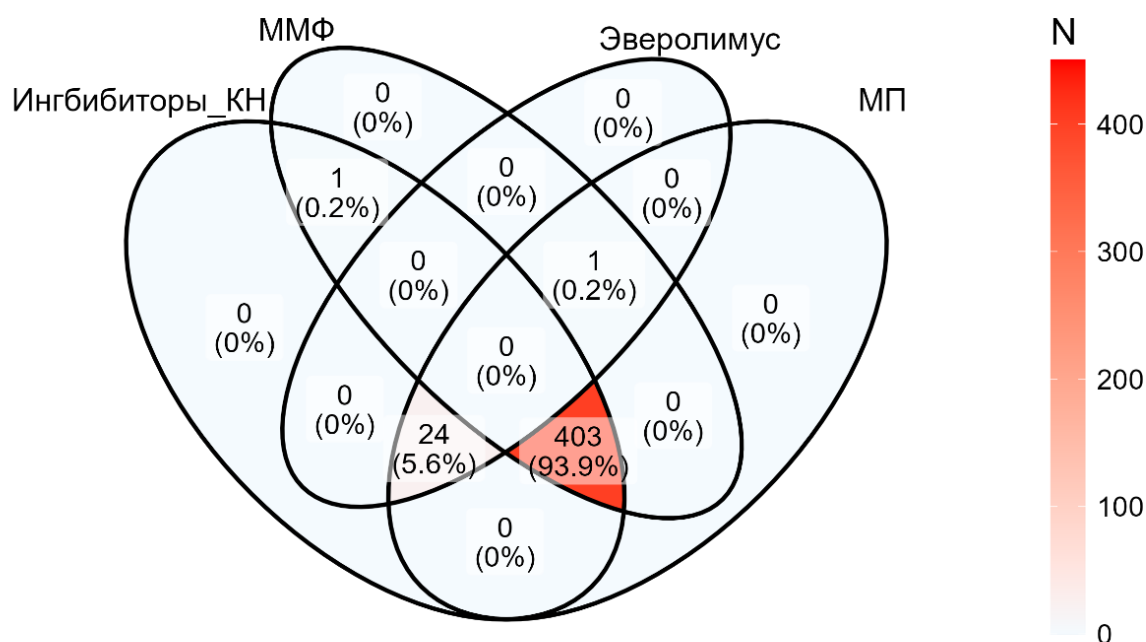


Рисунок 11 – Варианты применяемой иммуносупрессивной терапии (КН-кальцинейрин, МП-метилпреднизолон, ММФ-микофенолата мофетил)

В период госпитализации для трансплантации почки пункционная биопсия выполнена в 75 (16,9 %) случаях. «Нулевые» или протокольные биопсии в раннем послеоперационном периоде не выполнялись. Поводом для биопсии была дисфункция трансплантата с замедленным восстановлением или отсутствием почечной функции.

После выписки из стационара биопсия почечного трансплантата была выполнена у 81 реципиента (18,2 %). Поводом для выполнения биопсии также была дисфункция трансплантата или клинические признаки отторжения. Медиана срока от трансплантации до биопсии составила 13,8 [6,1; 23,5], от 2,9 до 44,7 месяцев. Для сравнения в таблице 17 представлены результаты биопсии в раннем послеоперационном периоде (госпитализация для трансплантации почки) и – отдаленном.

Таблица 17 – Результаты пункционной биопсии

Результат биопсии	Ранний период*, N = 75	Поздний период, N = 81
Донорская патология	30 (40,5 %)	15 (18,5 %)
Острый канальцевый некроз	60 (81,1 %)	25 (30,9 %)
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	7 (9,5 %)	20 (24,7 %)
Интерстициальный фиброз** Доля интерстициального фиброза, %	8 (10,8 %) 22,5 [15; 35], от 5 до 50	39 (48,1%) 20 [15; 35], от 5 до 70
Атрофия канальцев	11 (14,9 %)	39 (48,1 %)
Токсичность ингибиторов кальцинейрина	7 (9,5 %)	8 (9,9 %)
IgA нефропатия	0	3 (3,7 %)
Тромботическая микроангиопатия	2 (2,7 %)	1 (1,2 %)
Оксалоз	1 (1,4 %)	0
Отторжение	27 (36,0 %)	41 (50,6 %)
острое клеточное	11 (14,7 %)	11 (13,8 %)
острое гуморальное	11 (14,7 %)	15 (18,8 %)
острое смешанное	5 (6,7 %)	5 (6,3 %)
хроническое активное отторжение	0	10 (12,3 %)
Описательные статистики: n (%); медиана [Q1; Q3], минимум и максимум IgA – иммуноглобулин А * Госпитализация для трансплантации почки ** Среди пациентов, у которых выявлен интерстициальный фиброз		

У большей доли пациентов в раннем послеоперационном периоде наблюдался острый канальцевый некроз (81,1%) разной степени тяжести. Под состоянием «донорская патология» подразумевается группа патологий, возникших ещё на стадии функционирования органа у донора. Чаще всего – это фокальный гломерулосклероз, интерстициальный фиброз, артериолосклероз. Такой результат биопсии примерно в два раза чаще встречался в раннем послеоперационном периоде. Интерстициальный фиброз выявлялся чаще в позднем послеоперационном периоде (48,1% vs 10,8% случаев), при этом его доля практически одинакова в обоих периодах. Выявление тромботической микроангиопатии и оксалоза нефротрансплантата связано с первичным заболеванием реципиента.

Примерно у четверти пациентов в послеоперационном периоде развились хирургические или урологические осложнения – 109 (25,3%) пациентов, хирургические в сочетании с урологическими – в 12 (2,8%) случаях. Хирургические осложнения встречались у 57 (13,3%) реципиентов, данные в таблице 18. Наиболее частым было лимфоцеле ложа трансплантата. Способами разрешения этого осложнения были пункция, дренирование или фенестрация забрюшинного пространства. Забрюшинная гематома была эвакуирована также пункцией или дренированием забрюшинного пространства. В ряде случаев выполнялась ревизия послеоперационной раны с тщательным гемостазом. Инфицирование послеоперационной раны – 11 (2,5%) случаев. С целью санации очага неоднократно выполнялась ревизия раны. В 9 (2%) случаях были выявлены сосудистые осложнения: у 4 (0,9%) пациентов выполнялось реанастомозирование артерии трансплантата в связи с неадекватным кровоснабжением почки. У 3 (0,7%) пациентов выявлен тромбоз вены, что привело к потере трансплантата в 2 случаях, у 2 (0,5%) пациентов выявлен стеноз артерии трансплантата, для коррекции которого было выполнено стентирование. Интраоперационное кровотечение трансплантата развилось в 1 случае, в связи с чем выполнена трансплантатэктомия. В 8 (1,8%) случаях отмечено сочетания различных хирургических осложнений.

Таблица 18 – Хирургические осложнения реципиентов

Осложнение	N = 444
Любое хирургическое	57 (13,3 %)
Лимфоцеле ложа трансплантата	26 (6,0 %)
Забрюшинная гематома	17 (4,0 %)
Инфицирование раны	11 (2,6 %)
Без использования VAC-системы	5 (1,2 %)
С использованием VAC-системы	6 (1,4 %)
Сосудистые осложнения	9 (2 %)
Сочетание хирургических осложнений	8 (1,8 %)
Интраоперационное кровотечение	1 (0,2 %)
Аневризма почечной артерии трансплантата	1 (0,2 %)
*Описательные статистики: n (%)	
VAC - вакуум-терапия (Vacuum Assisted Closure).	

Урологические осложнения встречались в 64 (14,9%) случаях – таблица 19. Чаще всего встречался гидронефроз и пиелонефрит трансплантата. В случае гидронефроза, как правило, была выполнена нефростомия трансплантата, в ряде случаев после удаления нефростомы, оставалась потребность в неоднократном стентировании мочеточника трансплантата.

Таблица 19 – Урологические осложнения реципиентов

Осложнение	N = 444
Любые урологические	64 (14,9 %)
Пиелонефрит трансплантата	40 (9,3 %)
Гидронефроз трансплантата.	22 (5,1 %)
Сочетание урологических осложнений	20 (4,5 %)
Некроз дистального отдела мочеточника	16 (3,7 %)
Забрюшинный мочево́й затек	12 (2,8 %)
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	3 (0,7 %)
*Описательные статистики: n (%)	

3.4 Отдаленные результаты трансплантации

За время наблюдения, ограниченное 4-мя годами, 272 (61,2 %) реципиента были повторно госпитализированы (от 1 до 8 раз). Общее количество повторных госпитализаций 567, частота составила 3,95 [95ДИ 3,63; 4,29] на 100 пациентов-месяцев наблюдения. Причинами для повторных госпитализаций были: необходимость терапевтического вмешательства (в том числе – дисфункция трансплантата или необходимость коррекции иммуносупрессии) – 214 пациентов (48,2 %), необходимость терапевтического вмешательства (в том числе – дисфункция трансплантата или необходимость коррекции иммуносупрессии) в сочетании с отдаленными хирургическими осложнениями – 18 пациентов (4,1

%), необходимость терапевтического вмешательства (в том числе – дисфункция трансплантата или необходимость коррекции иммуносупрессии) в сочетании с отдаленными урологическими осложнениями – 17 пациентов (3,8 %), урологические осложнения / заболевания – 14 пациентов (3,2 %), хирургические осложнения – 9 пациентов (2,0 %).

Выживаемость реципиентов представлена на рисунке 12. Выживаемость через три месяца, год, два, три и четыре года составила: 0,981 [95% ДИ 0,968; 0,994], 0,950 [95 % ДИ 0,929; 0,971], 0,940 [95 % ДИ 0,917; 0,963], 0,910 [95 % ДИ 0,881; 0,939], 0,882 [95 % ДИ 0,839; 0,927] соответственно. За период наблюдения умерло 37 пациентов. Причинами смерти были острый инфаркт миокарда (9 пациентов), COVID-19 (8 пациентов), не COVID-19-ассоциированная пневмония (8 пациентов), сепсис (5 пациентов), острое нарушение мозгового кровообращения (3 пациента), перитонит (1 пациент), злокачественное новообразование (1 пациент), нарушение ритма сердца (1 пациент), острая печеночно-клеточная недостаточность и тромбоз воротной вены (1 пациент).

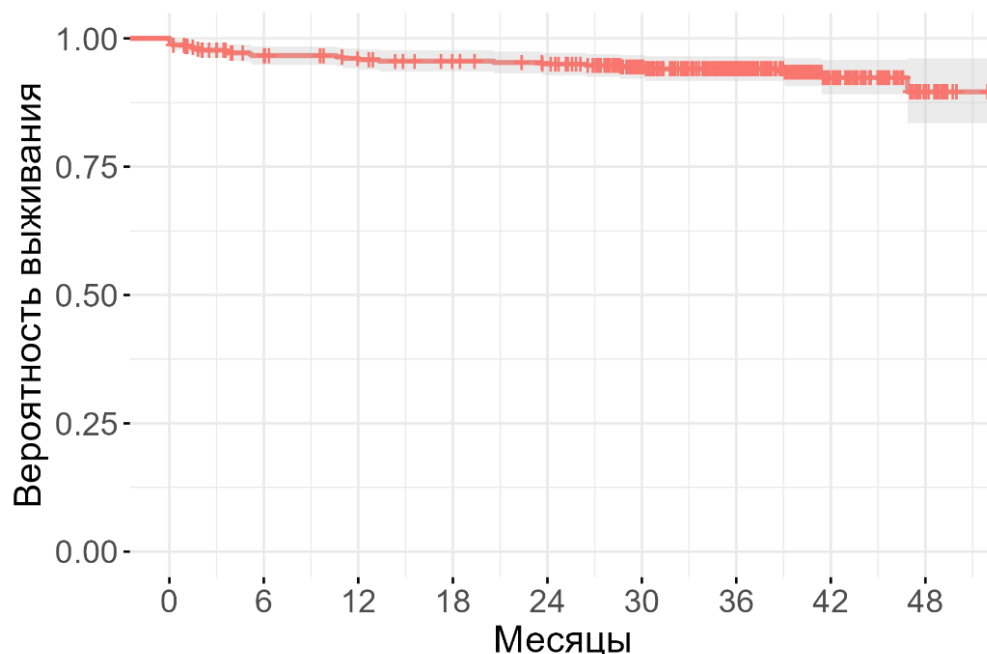


Рисунок 12 – Выживаемость реципиентов. Представлены значения функции выживания и 95%-й доверительный интервал

Выживаемость почечного трансплантата через три месяца, год, два, три и четыре года составила:

- 0,967 [95 % ДИ 0,950; 0,985], 0,926 [95 % ДИ 0,900; 0,952], 0,910 [95 % ДИ 0,882; 0,939], 0,876 [95 % ДИ 0,843; 0,911], 0,806 [95 % ДИ 0,739; 0,880] соответственно для утраты трансплантата по любой причине (события: смерть реципиента с функционирующим трансплантатом, удаление функционирующего трансплантата с целью отмены иммуносупрессивной терапии, утрата функции трансплантата);
- 0,977 [95 % ДИ 0,963; 0,992], 0,958 [95 % ДИ 0,939; 0,979], 0,950 [95 % ДИ 0,929; 0,972], 0,941 [95 % ДИ 0,917; 0,965], 0,896 [95 % ДИ 0,835; 0,961] соответственно для утраты функции трансплантата (событие: утрата функции трансплантата; смерть реципиента с функционирующим трансплантатом и удаление функционирующего трансплантата с целью отмены иммуносупрессивной терапии – цензурирование) (Рисунок 13).

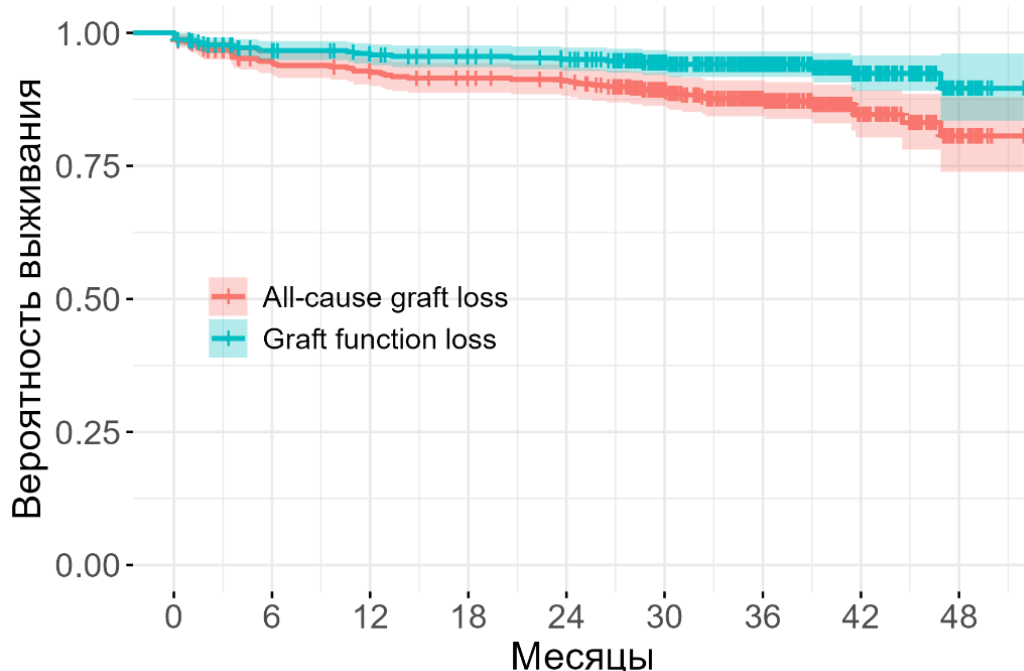


Рисунок 13 – Выживаемость почечных трансплантатов.
Представлены значения функции выживания и 95%-й доверительный интервал

Интенсивность (частота) наступления событий была максимальной в течение первого года (Рисунок 14).

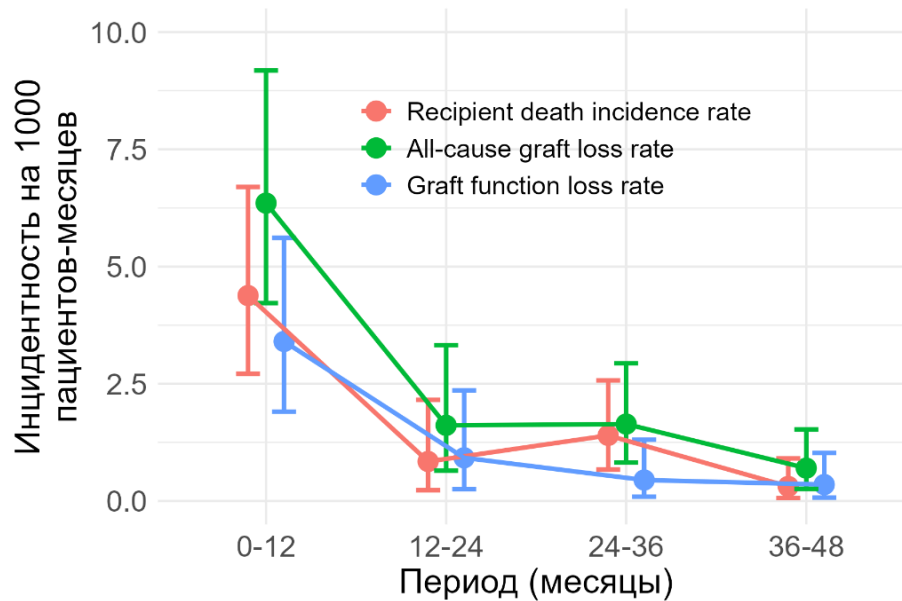


Рисунок 14 – Интенсивность событий по периодам: смертей реципиентов, утрат трансплантата по любой причине, и утрат функции трансплантата. Представлены точечные оценки и 95%-й доверительный интервал

Функция трансплантата, оцененная по динамике расчетной скорости клубочковой фильтрации и креатинина, представлены на рисунках 15 и 16, соответственно.

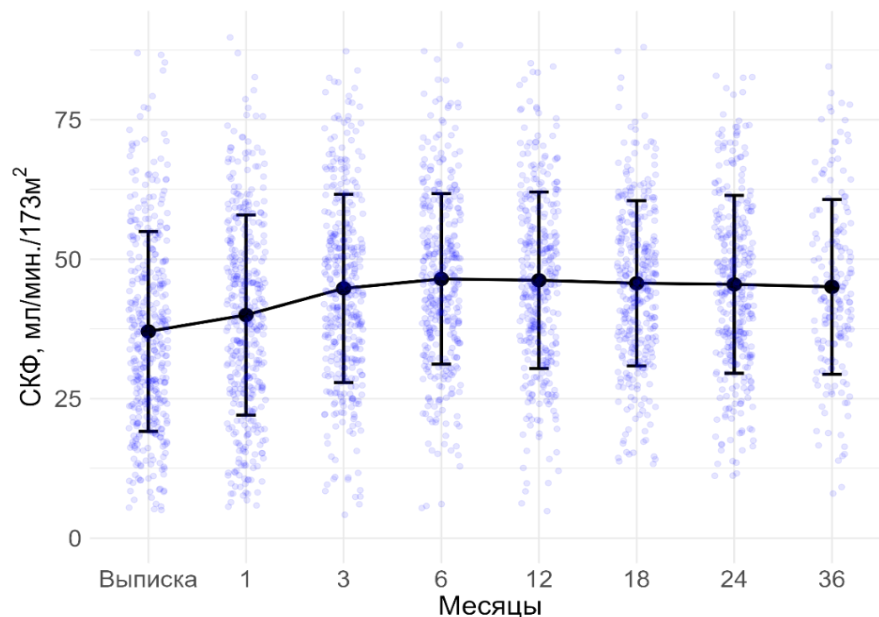


Рисунок 15 – Динамика расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКД-EPI). Представлены средние и стандартные отклонения

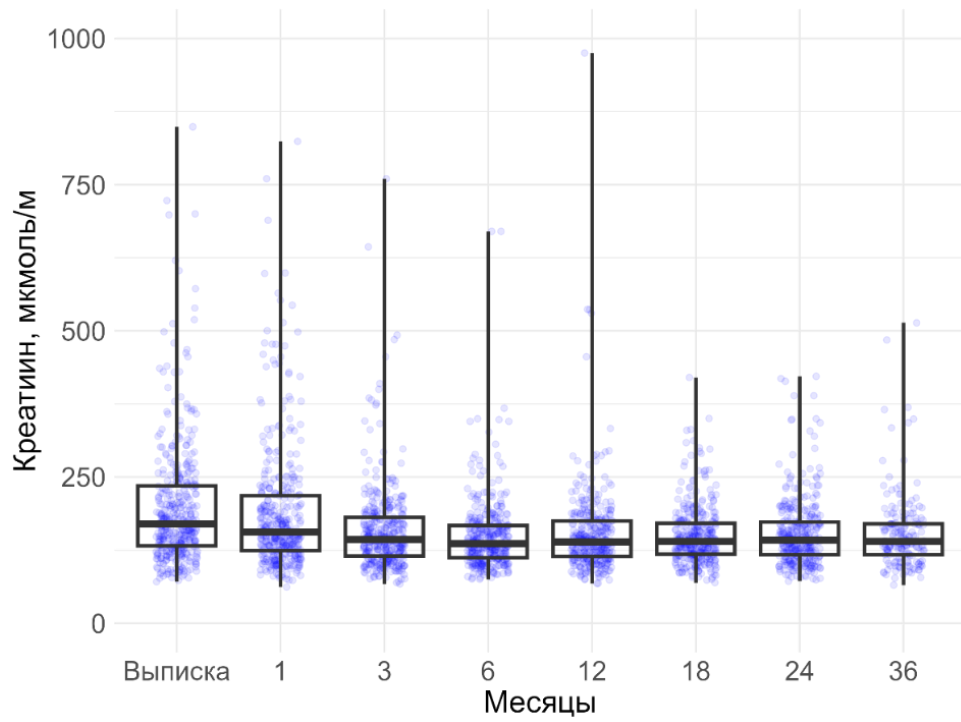


Рисунок 16 – Динамика креатинина сыворотки крови. Представлены медианы, границы первого и третьего квартилей, индивидуальные значения

ГЛАВА 4 ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ РЕЦИПИЕНТОВ И ТРАНСПЛАНТАТОВ

4.1 Однофакторный анализ характеристик, ассоциированных с утратой трансплантата

При оценке риска утраты трансплантата мы рассмотрели два варианта:

- утрата трансплантата по любой причине (события: смерть реципиента с функционирующим трансплантатом, удаление функционирующего трансплантата с целью отмены иммуносупрессивной терапии, утрата функции трансплантата),
- утрата функции трансплантата (событие: утрата функции трансплантата; смерть реципиента с функционирующим трансплантатом и удаление функционирующего трансплантата с целью отмены иммуносупрессивной терапии – цензурирование).

Среди общих донорских характеристик только факт проведения сердечно-лёгочной реанимации был статистически значимо ассоциирован с риском утраты ПАТ – таблица 20.

Азотемия донора, как маркер почечной функции, был статистически значимо связан с риском утраты трансплантата, причем в наибольшей степени – показатели при поступлении и минимальное значение скорости клубочковой фильтрации – таблица 21. Помимо этого, максимальные значения и значения АЛТ и АСТ перед изъятием были ассоциированы с увеличением риска утраты трансплантата (утрата функции ПАТ).

Таблица 20 – Ассоциация общих донорских факторов с риском утраты трансплантата

Фактор	Утрата по любой причине			Утрата функции		
	HR	95 % ДИ	P value	HR	95 % ДИ	P value
<i>Общие</i>						
Возраст, год	1,033	0,977; 1,093	0,249	1,023	0,944; 1,108	0,585
Мужской /женский пол	0,901	0,515; 1,577	0,715	1,195	0,515; 2,770	0,678
Индекс массы тела, кг/м ²	0,977	0,929; 1,027	0,357	0,954	0,884; 1,030	0,23
<i>Причины смерти, коморбидный фон</i>						
Подтвержденный сахарный диабет	0,765	0,326; 1,792	0,537	0,79	0,236; 2,641	0,701
Системный атеросклероз (да/нет)	0,852	0,479; 1,513	0,584	1,177	0,491; 2,821	0,715
Хроническая сердечная недостаточность (да/нет)	0,7	0,404; 1,211	0,202	0,815	0,371; 1,791	0,611
Была сердечно-легочная реанимация (да/нет)	3,173	1,490; 6,757	0,003	3,294	1,125; 9,647	0,03
Продолжительность, сердечно-легочной реанимации, минуты	0,939	0,852; 1,034	0,197	0,941	0,824; 1,074	0,365
<i>Изъятие</i>						
Мультиорганное изъятие (да/нет)	1,552	0,731; 3,297	0,253	1,121	0,420; 2,986	0,82
Консервация, часы	0,982	0,903; 1,068	0,676	0,971	0,859; 1,097	0,636
Дозировка норадреналина максимальная, нг/кг/мин.	1.000	0.999, 1.001	0.881	0.238	400	1.000
Дозировка норадреналина при изъятии, нг/кг/мин.	0.999	0.997, 1.000	0.140	0.594	400	0.999
Дозировка адреналина максимальная, нг/кг/мин.	1.007	1.000, 1.014	0.056	0.075	400	1.009
*HR – hazard ratio; 95 %ДИ – 95 %-й доверительный интервал.						

Связь некоторых показателей с риском утраты трансплантата мы оценить не смогли из-за недостаточного количества наблюдений в одной из категорий. Например, – типа донора (острое нарушение мозгового кровообращения / черепно-мозговая травма), артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и т.д.

Таблица 21 – Ассоциация лабораторных донорских факторов с риском утраты трансплантата

Фактор	Утрата по любой причине			Утрата функции		
	HR	95 % ДИ	P value	HR	95 % ДИ	P value
<i>Азотемия донора</i>						
Креатинин при поступлении, мкмоль/л	1,01	1,003; 1,018	0,006	1,017	1,009; 1,025	<0,001
Креатинин максимальный, мкмоль/л	1,003	0,999; 1,007	0,094	1,006	1,002; 1,010	0,001
Креатинин перед изъятием, мкмоль/л	1,002	0,997; 1,007	0,416	1,005	1,000; 1,010	0,035
СКФ, мл/мин./1,73 м ² при поступлении	0,984	0,971; 0,997	0,013	0,974	0,957; 0,992	0,005
СКФ, мл/мин./1,73 м ² минимальная	0,99	0,979; 1,001	0,087	0,978	0,962; 0,994	0,007
СКФ, мл/мин./1,73 м ² перед изъятием	0,995	0,984; 1,007	0,394	0,985	0,969; 1,001	0,07
<i>Лабораторные анализы</i>						
АЛТ при поступлении, ед./л	0,997	0,989; 1,005	0,485	1,001	0,993; 1,009	0,831
АЛТ максимальная, ед./л	1,002	0,999; 1,006	0,154	1,004	1,002; 1,007	0,001
АЛТ перед изъятием, ед./л	1,002	0,999; 1,006	0,242	1,004	1,001; 1,007	0,006
АСТ при поступлении, ед./л	0,993	0,981; 1,006	0,286	1,001	0,992; 1,010	0,796
АСТ максимальная, ед./л	1,002	1,000; 1,005	0,079	1,004	1,002; 1,006	<0,001
АСТ перед изъятием, ед./л	1,003	1,000; 1,005	0,059	1,004	1,002; 1,006	<0,001
*АЛТ – Аланинаминотрансфераза, АСТ – Аспартатаминотрансфераза, СКФ – Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI), HR – hazard ratio, 95 % ДИ – 95 %-й доверительный интервал						

Среди характеристик реципиентов наиболее важными факторами, ассоциированными с выживаемостью трансплантата, были сахарный диабет и диабетическая нефропатия как причина хронической болезни почек, а также мочекаменная болезнь, фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность (только для утраты трансплантата по любой причине). Примечательно, что ренопривное состояние реципиента было статистически значимо ассоциировано только с утратой функции трансплантата, но не утратой по любой причине – таблица 22.

Таблица 22 – Ассоциация характеристик реципиентов с риском утраты трансплантата

Фактор	Утрата по любой причине			Утрата функции		
	HR	95 % ДИ	P value	HR	95 % ДИ	P value
<i>Общие</i>						
Возраст, год	1,034	1,004; 1,066	0,027	1,005	0,965; 1,047	0,81
Мужской / женский пол	0,895	0,517; 1,549	0,692	1,81	0,756; 4,337	0,183
Индекс массы тела, кг/м ²	1,056	0,997; 1,118	0,061	1,052	0,969; 1,143	0,226
Гемодиализ / перитонеальный диализ	1,688	0,668; 4,262	0,268	1,342	0,399; 4,513	0,634
Продолжительность заместительной почечной терапии, месяцы	0,999	0,992; 1,007	0,862	0,997	0,985; 1,009	0,655
<i>Причины хронической болезни почек</i>						
Диабетическая нефропатия (да/нет)	2,294	1,178; 4,467	0,015	2,657	1,060; 6,660	0,037
Мочекаменная болезнь (да/нет)	3,529	1,268; 9,824	0,016	1,721	0,232; 12,774	0,596
<i>Коморбидный фон</i>						
Ишемическая болезнь сердца (да/нет)	2,02	1,094; 3,730	0,025	1,719	0,686; 4,306	0,248
Ишемическая болезнь сердца + стентирование коронарных артерий в анамнезе (да/нет)	1,703	0,830; 3,494	0,147	1,105	0,331; 3,692	0,871
Сахарный диабет (да/нет)	2,946	1,649; 5,262	<0,001	2,341	0,977; 5,612	0,057
Гиперпаратиреоз (да/нет)	0,68	0,394; 1,174	0,166	0,449	0,198; 1,017	0,055
Фибрилляция предсердий (да/нет)	2,769	1,248; 6,147	0,012	1,516	0,357; 6,436	0,572
Хроническая сердечная недостаточность (да/нет)	2,317	1,255; 4,280	0,007	1,558	0,584; 4,156	0,375
Подагра (да/нет)	1,303	0,468; 3,622	0,612	2,108	0,628; 7,078	0,228
Хронический пиелонефрит (да/нет)	1,406	0,685; 2,886	0,353	1,27	0,436; 3,704	0,661
Ренопривное состояние (да/нет)	1,791	0,712; 4,509	0,216	3,135	1,075; 9,148	0,036
*HR – hazard ratio; 95 % ДИ – 95 %-й доверительный интервал						

Исходный уровень сенсibilизации был ассоциирован с увеличением риска утраты функции трансплантата. Уровень сенсibilизации к HLA II класса, по-видимому, в большей мере влияет на риск утраты трансплантата в течение 3–4 лет, чем уровень сенсibilизации к HLA I класса. Изолированная сенсibilизация к HLA первого класса не была сопряжена со статистически значимым увеличением риска (в анализируемом интервале времени), как и количество

несовпадений по A, B-, DRB1-локусам и общее количество несовпадений – таблица 23.

Таблица 23 – Ассоциация иммунологических факторов с риском утраты трансплантата

Фактор	Утрата по любой причине			Утрата функции		
	HR	95 % ДИ	P value	HR	95 % ДИ	P value
MFI I, на 100 ед.	1,016	0,998; 1,035	0,076	1,023	1,003; 1,044	0,025
MFI II, на 100 ед.	1,008	1,002; 1,014	0,014	1,012	1,005; 1,019	0,001
MFI I> 500 ед. (да/нет)	1,974	0,886; 4,394	0,096	3,38	1,250; 9,140	0,016
MFI II 500 ед. (да/нет)	2,713	1,440; 5,113	0,002	5,061	2,177; 11,765	<0,001
Только MFI I (да/нет)	1,509	0,361; 6,319	0,573	2,255	0,289; 17,622	0,438
Только MFI II (да/нет)	2,677	1,239; 5,788	0,012	4,745	1,670; 13,481	0,003
MFI I или MFI II (да/нет)	2,457	1,339; 4,507	0,004	4,544	1,976; 10,447	<0,001
MFI_I и MFI II (да/нет)	2,853	1,116; 7,291	0,029	6,003	1,952; 18,458	0,002
HLA-A, на каждое несовпадение (0-2)	1,103	0,733; 1,659	0,640	1,193	0,655; 2,173	0,565
HLA-B, на каждое несовпадение (0-2)	1,350	0,822; 2,217	0,235	1,150	0,586; 2,255	0,685
HLA-DRB1, на каждое несовпадение (0-2)	1,339	0,888; 2,021	0,164	1,294	0,715; 2,342	0,394
HLA, на каждое несовпадение (0-6)	1,230	0,966; 1,567	0,093	1,199	0,849; 1,694	0,303
*MFI – средняя интенсивность флуоресценции, HLA – лейкоцитарный антиген человека (Human Leukocyte Antigen), HR – hazard ratio; 95 % ДИ – 95 %-й доверительный интервал						

Отсроченная функция, а также количество сеансов гемодиализа, косвенно отражающих ее продолжительность, были сопряжены с увеличением риск утраты трансплантата – таблица 24. Увеличение креатинина сыворотки и снижение скорости клубочковой фильтрации в любой период от выписки до 12 месяцев после трансплантации были сопряжено с повышением риска утраты трансплантата.

Таблица 24 – Связь функции трансплантата с риском его утраты

Фактор	Утрата по любой причине			Утрата функции		
	HR	95 % ДИ	P value	HR	95 % ДИ	P value
Отсроченная функция (да/нет)	3,271	1,769; 6,046	<0,001	3,719	1,395; 9,913	0,009
Количество сеансов ГД у пациентов с ОФТ	1,153	1,116; 1,191	<0,001	1,167	1,117; 1,218	<0,001
Креатинин при выписке, мкмоль/л	1,005	1,003; 1,006	<0,001	1,006	1,004; 1,008	<0,001
Креатинин через 1 месяц, мкмоль/л	1,008	1,006; 1,009	<0,001	1,011	1,008; 1,014	<0,001
Креатинин через 3 месяца, мкмоль/л	1,012	1,010; 1,015	<0,001	1,016	1,012; 1,020	<0,001
Креатинин через 6 месяцев, мкмоль/л	1,015	1,010; 1,019	<0,001	1,023	1,016; 1,031	<0,001
Креатинин через 12 месяцев, мкмоль/л	1,01	1,007; 1,014	<0,001	1,022	1,015; 1,029	<0,001
СКФ, мл/мин./173 м ² при выписке, мкмоль/л	0,933	0,909; 0,957	<0,001	0,902	0,861; 0,945	<0,001
СКФ, мл/мин./173 м ² через 1 месяц, мкмоль/л	0,935	0,914; 0,957	<0,001	0,88	0,835; 0,926	<0,001
СКФ, мл/мин./173 м ² через 3 месяца, мкмоль/л	0,914	0,889; 0,939	<0,001	0,866	0,825; 0,910	<0,001
СКФ, мл/мин./173 м ² через 6 месяцев, мкмоль/л	0,921	0,894; 0,950	<0,001	0,841	0,791; 0,893	<0,001
СКФ, мл/мин./173 м ² через 12 месяцев, мкмоль/л	0,925	0,895; 0,957	<0,001	0,838	0,780; 0,899	<0,001
*СКФ – Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI), ГД- гемодиализ, ОФТ – отсроченная функция трансплантата, HR – hazard ratio; 95 % ДИ – 95 %-й доверительный интервал						

Наличие любых хирургических осложнений было статистически значимо ассоциировано с риском утраты трансплантата (Таблица 25). При этом урологические осложнения не были сопряжены с риском утраты. Комбинированный показатель «любые хирургические или урологические осложнения» был статистически значимо ассоциирован утратой функции трансплантата, но не утраты по любой причине. Количество повторных госпитализаций также было статистически значимо сопряжено с риском утраты трансплантата во всех типах анализа.

Таблица 25 – Связь осложнений с риском утраты трансплантата

Фактор	Утрата по любой причине			Утрата функции		
	HR	95 % ДИ	P value	HR	95 %ДИ	P value
Любые хирургические осложнения (да/нет)	2,413	1,288; 4,521	0,006	2,826	1,180; 6,769	0,02
Любые урологические осложнения (да/нет)	1,156	0,521; 2,568	0,721	1,384	0,474; 4,039	0,552
Любые хирургические или урологические осложнения (да/нет)	1,727	0,967; 3,084	0,065	2,338	1,050; 5,206	0,038
Повторные госпитализации	1,24	1,065; 1,445	0,006	1,302	1,054; 1,608	0,014
*HR – hazard ratio; 95 % ДИ – 95 %-й доверительный интервал.						

Увеличение доли склерозированной паренхимы почки было сопряжено с увеличением риска утраты трансплантата (любого типа выживаемости) – таблица 26.

Таблица 26 – Связь результатов биопсии с риском утраты трансплантата

Фактор	Утрата по любой причине			Утрата функции		
	HR	95% ДИ	P value	HR	95% ДИ	P value
Нефросклероз, %	1,031	1,017; 1,045	<0,001	1,050	1,033; 1,067	<0,001
Клеточное отторжение, (да/нет)	2,484	0,986; 6,260	0,054	4,434	1,515; 12,978	0,007
Гуморальное отторжение, (да/нет)	5,400	2,699; 10,803	<0,001	4,116	1,407; 12,039	0,010
*HR – hazard ratio; 95 % ДИ – 95 %-й доверительный интервал.						

Развитие гуморального отторжения прогностически было крайне неблагоприятным фактором, в то время как клеточное отторжение было статистически значимо сопряжено с выживаемостью трансплантата только для группы утраты функции трансплантата в течение 3–4 лет.

4.2 Многофакторный анализ характеристик, ассоциированных с утратой трансплантата

Мы оценили связь различных переменных с риском утраты функции ПАТ (равнозначно смерть-цензурированной выживаемости), поскольку утрата трансплантата по любой причине так же включает в себя и смерть реципиента, которая, может быть, не связана непосредственно с трансплантатом.

В базовую модель мы включили неспецифические факторы, которые могут быть сопряжены с ухудшением выживаемости ПАТ: возраст донора, факт сердечно-легочной реанимации и продолжительность консервации. Только факт проведения сердечно-легочной реанимации был значимо связан с риском утраты функции ПАТ – таблица 27, модель 1.

Вероятно, связь указанных факторов с риском утраты ПАТ может реализовываться через повреждение почек, выражающее в снижении СКФ. В этой связи мы построили три модели, каждая из которых помимо указанных факторов включала СКФ на момент госпитализации, минимальную СКФ и СКФ на момент изъятия. Включение в модель минимальной СКФ в наибольшей степени улучшало модель (Таблица 27, модель 2).

Эффекты возраста донора, сердечно-легочной реанимации и продолжительности консервации, по-видимому, реализуются главным образом, через повреждение почек. Исключение этих факторов и построение модели только с минимальной СКФ приводят к незначительному изменению ее качества (AIC= 279,972, C-индекс= 0,622).

Таблица 27 – Многофакторный анализ характеристик донора, потенциально связанных с риском утраты функции почечного аллотрансплантата. Модели 1 и 2

Показатель	Модель 1. AIC = 287,043, С-индекс = 0,574			Модель 2. AIC = 283,788, С-индекс = 0,635		
	HR	95% ДИ	P value	HR	95% ДИ	P value
Возраст донора, на каждый год	1,018	0,938; 1,105	0,668	1,011	0,931; 1,097	0,800
Сердечно-легочная реанимация, да/нет	3,331	1,132; 9,800	0,029	2,287	0,753; 6,942	0,144
Консервация, на каждый час	0,966	0,853; 1,094	0,590	0,962	0,847; 1,093	0,554
Минимальная СКФ, на мл/мин./1,73м ²				0,980	0,963; 0,997	0,021
*СКФ – скорость клубочковой фильтрации, оцененная по клиренсу креатинина, СКД-ЕРІ. AIC – информационный критерий Акаике, HR – hazard ratio; 95 % ДИ – 95 %-й доверительный интервал.						

Потенциально важным может быть активность АЛТ и АСТ как мера выраженности цитолиза – последствий шока, гипотонии и развивающейся на их базе полиорганной недостаточности (ПОН). При этом, АЛТ и АСТ тесно коррелируют. Связи монотонная и линейная с коэффициентом корреляции Пирсона 0,855 [95%ДИ 0,826; 0,879], $P < 0,001$. Это не позволяет включить их в модель одновременно в связи с ожидаемой мультиколлинеарностью. Для преодоления этого применен метод главных компонент. В модель включался фактор «АЛТ, АСТ» – первый главный компонент, полученный по исходным значениям АСТ и АЛТ. Этот компонент отражает совокупную вариацию уровней АСТ и АЛТ и служит оценкой их совместной изменчивости.

Мы построили три модели, каждая из которых помимо указанных факторов включала фактор «АЛТ, АСТ» на момент госпитализации, максимальное значение фактора «АЛТ, АСТ» и значение фактора «АЛТ, АСТ» на момент изъятия. Включение в модель максимального значения фактора «АЛТ, АСТ» в наибольшей степени улучшало модель (Таблица 28, модель 3).

При анализе факторов реципиента, потенциально связанных с выживаемостью ПАТ, базовая модель включала возраст и сахарный диабет – таблица 29, модель 4. Значим был только сахарный диабет с поражением органов-мишеней. При этом включение этого фактора обеспечивало лучшее качество модели, чем включение фактора – «диабетическая нефропатия» (Таблица 29, модель 5).

Таблица 29 – Многофакторный анализ характеристик реципиента, потенциально связанных с риском утраты функции почечного аллотрансплантата. Модели 4 и 5

Показатель	Модель 4. AIC = 281,977, C-индекс = 0,621			Модель 5. AIC = 285,658, C-индекс = 0,575		
	HR	95 % ДИ	P value	HR	95 % ДИ	P value
Возраст реципиента, на каждый год	0,998	0,957; 1,041	0,921	1,003	0,962; 1,046	0,870
Сахарный диабет с поражением органов мишеней, да/нет	3,913	1,613; 9,491	0,003			
Диабетическая нефропатия, да/нет				2,656	1,059; 6,663	0,037

*AIC – информационный критерий Акаике, HR – hazard ratio; 95 %ДИ – 95 %-й доверительный интервал

Показатель	Модель 6. AIC = 277,094, С-индекс = 0,808			Модель 7. AIC = 281,509, С-индекс = 0,792		
	HR	95 % ДИ	P value	HR	95 % ДИ	P value
Сахарный диабет с поражением органов мишеней, да/нет	4,870	1,940; 12,23	<0,001	4,010	1,660; 9,685	0,002
Нефропатия неуточненного генеза, да/нет	3,640	1,297; 10,22	0,014			
Мочекаменная болезнь, да/нет				2,214	0,293; 16,71	0,441

AIC – информационный критерий Акаике, HR – hazard ratio; 95 % ДИ – 95 %-й доверительный интервал.

Таблица 31 – Многофакторный анализ характеристик реципиента, потенциально связанных с риском утраты функции почечного аллотрансплантата. Модели 8 и 9

Показатель	Модель 8. AIC = 281,953, С-индекс = 0,701			Модель 9. AIC = 279,880, С-индекс = 0,771		
	HR	95 % ДИ	P value	HR	95 % ДИ	P value
Сахарный диабет с поражением органов мишеней, да/нет	3,958	1,612; 9,723	0,003	5,643	2,098; 15,18	<0,001
Нефропатия неуточненного генеза, да/нет				4,218	1,412; 12,60	0,010
АДПБП, да/нет	1,121	0,324; 3,871	0,857	1,601	0,433; 5,914	0,481
Мочекаменная болезнь, да/нет				3,134	0,395; 24,86	0,280
*АДПБП – аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек, AIC – информационный критерий Акаике, HR – hazard ratio; 95 % ДИ – 95 %-й доверительный интервал						

При попытках включения в модель уровня предсенсibilизации пациента – средней интенсивности флуоресценции, наиболее сильная связь с увеличением риска утраты функции ПАТ выявлена при сенсibilизации к антигенам HLA II класса – таблица 32. При очевидной важности сенсibilизации к антигенам первого класса, негативный ее эффект, выражающийся в виде существенно повешенного риска утраты ПАТ, вероятно, проявляется позднее (период наблюдения в нашем исследовании был ограничен 3-4 годами).

Это же касается и количества несовпадений у донора у реципиента. Включение в модель суммарного количества несовпадений по A-, B-, DRB1-локусам или общего суммарного количества несовпадений не приводило к ее улучшению:

- А локус (0-2): AIC = 251,703, С-индекс = 0,760;
- В локус (0-2): AIC = 250,881, С-индекс = 0,743;
- DRB1 локус (0-2): AIC = 249,679, С-индекс = 0,780;
- общее количество HLA-несовпадений (0-6): AIC = 250,278, С-индекс = 0,746.

Таблица 32 – Многофакторный анализ характеристик реципиента, потенциально связанных с риском утраты функции почечного аллотрансплантата. Модели 10, 11 и 12

Показатель	Модель 10. AIC = 252,466, С-индекс = 0,788			Модель 11. AIC = 249,824, С-индекс = 0,811			Модель 12. AIC = 249,720, С-индекс = 0,801		
	HR	95 % ДИ	P value	HR	95 % ДИ	P valu e	HR	95 % ДИ	P valu e
Сахарный диабет с поражением органов мишеней, да/нет	5,462	2,132; 13,99	<0,001	4,516	1,752; ; 11,64	0,002	4,665	1,800; 12,09	0,002
Нефропатия неуточненного генеза, да/нет	2,989	0,962; 9,287	0,058	3,515	1,124; ; 10,99	0,031	3,248	1,037; 10,18	0,043
MFI, антигены I класса, на 1000 ед.	1,288	1,034; 1,603	0,024				1,244	0,979; 1,581	0,073
MFI, антигены II класса, на 1000 ед.				1,115	1,035; ; 1,200	0,004	1,106	1,025; 1,193	0,010
*АДПБП – аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек. MFI – средняя интенсивность флуоресценции. AIC – информационный критерий Акаике, HR – hazard ratio; 95 % ДИ – 95 %-й доверительный интервал									

Все эти факторы не были статистически значимо связаны с риском утраты ПАТ в течение 3–4 лет.

В таблице 33 представлены исходные характеристика донора и реципиента, связанные с риском утраты функции ПАТ. Все перечисленные факторы, ассоциированные с увеличением риска утраты функции трансплантата, актуальны до трансплантации и до выписки из стационара. После выписки появляются дополнительные потенциально важные факторы риска – функция трансплантата

(выраженная как скорость клубочковой фильтрации) и признаки его отторжения при исследовании биоптатов.

Таблица 33 – Многофакторный анализ характеристик донора и реципиента, связанных с риском утраты функции почечного аллотрансплантата. Модель 13

Показатель	Модель 13. AIC = 278,063, С-индекс = 0,630		
	HR	95 % ДИ	P value
Минимальная СКФ донора, на мл/мин./1,73м ²	0,982	0,965; 1,000	0,045
АЛТ, АСТ донора*	1,208	1,063; 1,372	0,004
Сахарный диабет с поражением органов мишеней у реципиента, да/нет	3,727	1,380; 10,07	0,009
Нефропатия неуточненного генеза, да/нет	3,816	1,212; 12,02	0,022
MFI, антигены II класса, на 1000 ед.	1,125	1,039; 1,218	0,004
СКФ – скорость клубочковой фильтрации, оцененная по клиренсу креатинина, СКД-ЕРІ, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, MFI – средняя интенсивность флуоресценции, AIC – информационный критерий Акаике, HR – hazard ratio; 95 % ДИ – 95 %-й доверительный интервал. * первый главный компонент, полученный по исходным значениям АСТ и АЛТ (метод главных компонент). Отражает совокупную вариацию уровней АСТ и АЛТ.			

Как мы показали на рисунке 15, функция трансплантата улучшается к трем месяцам после выписки, поэтому прогноз на ее основе целесообразно делать не ранее этого момента.

К трем месяцам после трансплантации такие донорские факторы как минимальная скорость клубочковой фильтрации, активность АЛТ/АСТ и факт отсроченной функции трансплантата, по-видимому, связаны с риском утраты трансплантата через скорость клубочковой фильтрации у реципиента и могут быть удалены из модели – таблица 34.

Таблица 34 – Многофакторный анализ характеристик реципиента, потенциально связанных с риском утраты функции почечного аллотрансплантата после выписки из стационара. Модели 14, 15

Показатель	Модель 14. AIC = 147,515, С-индекс = 0,911			Модель 15. AIC = 116,677, С-индекс = 0,952		
	HR	95 % ДИ	P value	HR	95 % ДИ	P value
Минимальная СКФ донора, на мл/мин./1,73м ²	0,985	0,956; 1,016	0,344			
АЛТ, АСТ донора*	1,166	0,990; 1,373	0,066			
Сахарный диабет с поражением органов мишеней, да/нет	7,558	1,680; 33,99	0,008	6,833	2,053; 22,74	0,002
Нефропатия неуточненного генеза, да/нет	7,162	1,587; 32,31	0,010	5,544	1,362; 22,56	0,017
MFI, антигены II класса, на 1000 ед.	1,424	1,208; 1,680	<0,001	1,129	1,030; 1,238	0,010
Отсроченная функция трансплантата, да/нет	0,477	0,120; 1,895	0,293			
СКФ через три месяца после выписки, на мл/мин./1,73м ²	0,888	0,838; 0,940	<0,001	0,888	0,843; 0,935	<0,001
СКФ – скорость клубочковой фильтрации, оцененная по клиренсу креатинина, СКД-ЕРІ, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, MFI – средняя интенсивность флуоресценции, AIC – информационный критерий Акаике, HR – hazard ratio; 95 % ДИ – 95 %-й доверительный интервал. * первый главный компонент, полученный по исходным значениям АСТ и АЛТ (метод главных компонент). Отражает совокупную вариацию уровней АСТ и АЛТ.						

4.3 Однофакторный анализ характеристик, ассоциированных с выживаемостью реципиентов

Ни один из донорских факторов не был статистически значимо сопряжен с риском смерти реципиента – таблица 35.

Таблица 35 – Ассоциация общих донорских факторов с риском смерти реципиента

Характеристика	HR	95 % ДИ	P value
<i>Общие</i>			
Возраст донора, годы	1,029	0,963; 1,099	0,404
Мужской /женский пол	0,914	0,477; 1,752	0,786
Индекс массы тела, кг/м ²	1,019	0,967; 1,073	0,488
<i>Причины смерти, коморбидный фон</i>			
Подтвержденный сахарный диабет	0,746	0,265; 2,104	0,58
Системный атеросклероз (да/нет)	0,661	0,345; 1,267	0,212
Хроническая сердечная недостаточность (да/нет)	0,803	0,424; 1,520	0,501
Была сердечно-легочная реанимация (да/нет)	1,233	0,379; 4,010	0,728
Продолжительность, сердечно-легочной реанимации, минуты	0,92	0,772; 1,097	0,353
<i>Изъятие</i>			
Мультиорганное изъятие (да/нет)	1,211	0,533; 2,750	0,647
Консервация, часы	1,008	0,918; 1,107	0,868
Дозировка норадреналина максимальная, нг/кг/мин.	0,999	0,999; 1,000	0,245
Дозировка норадреналина при изъятии, нг/кг/мин.	0,999	0,997; 1,001	0,175
Дозировка адреналина максимальная, нг/кг/мин.	1,002	0,989; 1,015	0,739
<i>Азотемия донора</i>			
Креатинин при поступлении, мкмоль/л	1,001	0,990; 1,012	0,845
Креатинин максимальный, мкмоль/л	1,001	0,995; 1,007	0,75
Креатинин перед изъятием, мкмоль/л	1,001	0,994; 1,007	0,873
СКФ, мл/мин./1,73 м ² при поступлении	0,993	0,978; 1,008	0,371
СКФ, мл/мин./1,73 м ² минимальная	0,996	0,983; 1,009	0,548
СКФ, мл/мин./1,73 м ² перед изъятием	0,998	0,984; 1,011	0,737
<i>Лабораторные анализы</i>			
АЛТ при поступлении, ед./л	0,998	0,990; 1,007	0,683
АЛТ максимальная, ед./л	1,002	0,999; 1,005	0,244
АЛТ перед изъятием, ед./л	0,999	0,992; 1,005	0,721
АСТ при поступлении, ед./л	0,994	0,981; 1,008	0,404
АСТ максимальная, ед./л	0,997	0,988; 1,006	0,515
АСТ перед изъятием, ед./л	0,993	0,979; 1,007	0,308
*АЛТ – Аланинаминотрансфераза, АСТ – Аспаратаминотрансфераза, СКФ – Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI), HR – hazard ratio; 95 % ДИ – 95 %-й доверительный интервал			

Среди характеристик реципиентов с риском смерти были статистически значимо сопряжены традиционные факторы: возраст, ишемическая болезнь сердца, облитерирующий атеросклероз сосудов конечностей, фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность. Примечательно, что в случае стентирования коронарных артерий мы не выявили статистически значимой связи ишемической болезни сердца с риском смерти реципиента – таблица 36.

Таблица 36 – Ассоциация характеристик реципиентов с риском смерти

Характеристика	HR	95 % ДИ	P value
<i>Общие</i>			
Возраст, год	1,066	1,027; 1,107	<0,001
Мужской / женский пол	0,681	0,361; 1,288	0,238
Индекс массы тела, кг/м ²	1,03	0,961; 1,103	0,407
Гемодиализ / перитонеальный диализ	2,01	0,614; 6,579	0,248
Продолжительность заместительной почечной терапии, месяцы	0,999	0,989; 1,008	0,758
<i>Причины хронической болезни почек</i>			
Диабетическая нефропатия (да/нет)			
Мочекаменная болезнь (да/нет)			
<i>Коморбидный фон</i>			
Ишемическая болезнь сердца (да/нет)	2,04	1,012; 4,113	0,046
Ишемическая болезнь сердца + стентирование коронарных артерий в анамнезе (да/нет)	1,946	0,857; 4,421	0,112
Облитерирующий атеросклероз конечностей, да/нет	8,605	2,058; 35,981	0,003
Сахарный диабет (да/нет)	2,556	1,171; 5,580	0,018
Гиперпаратиреоз (да/нет)	0,645	0,340; 1,223	0,18
Фибрилляция предсердий (да/нет)	3,384	1,414; 8,096	0,006
Хроническая сердечная недостаточность (да/нет)	2,623	1,301; 5,291	0,007
Подагра (да/нет)	0,923	0,222; 3,842	0,913
Хронический пиелонефрит (да/нет)	1,489	0,655; 3,382	0,342
Ренопривное состояние (да/нет)	1,754	0,621; 4,950	0,289
Злокачественное новообразование в анамнезе, да/нет	0,942	0,129; 6,874	0,953
*HR – hazard ratio; 95 % ДИ – 95 %-й доверительный интервал			

Ни один из иммунологических показателей, даже уровень предсенсibilизации к HLA не был сопряжен с выживаемостью реципиентов – таблица 37.

Таблица 37 – Ассоциация иммунологических факторов с риском смерти реципиента

Характеристика	HR	95 % ДИ	P value
MFI I, на 100 ед.	1	1,000; 1,000	0,836
MFI II, на 100 ед.	1	1,000; 1,000	0,883
MFI I > 500 ед. (да/нет)	0,576	0,139; 2,396	0,448
MFI II > 500 ед. (да/нет)	1,271	0,530; 3,048	0,591
Только MFI I (да/нет)	0,751	0,102; 5,519	0,779
Только MFI II (да/нет)	1,742	0,675; 4,494	0,251
MFI I или MFI II (да/нет)	1,143	0,502; 2,602	0,75
MFI_I и MFI II (да/нет)	0,522	0,071; 3,832	0,523
HLA-A, на каждое несовпадение (0-2)	1,149	0,705; 1,871	0,577
HLA-B, на каждое несовпадение (0-2)	1,612	0,863; 3,014	0,134
HLA-DRB1, на каждое несовпадение (0-2)	1,259	0,781; 2,027	0,345
HLA, на каждое несовпадение (0-6)	1,272	0,954; 1,695	0,101
*MFI – средняя интенсивность флуоресценции, HLA – лейкоцитарный антиген человека (Human Leukocyte Antigen), HR – hazard ratio; 95 % ДИ – 95 %-й доверительный интервал			

Функция трансплантата в послеоперационном периоде была важным фактором, связанным с выживаемостью реципиентов. Факторы отсроченной функции трансплантата, увеличения количества сеансов диализа, как косвенной оценки ее продолжительности, а также увеличения креатинина и снижения скорости клубочковой фильтрации при выписке, через один и через три месяца после выписки были сопряжены с увеличением риска смерти – таблица 38.

Хирургические и урологические осложнения не были сопряжены с риском смерти – таблица 39. Гуморальное отторжение трансплантата было сопряжено с более чем трехкратным увеличением риска смерти реципиента – таблица 40.

Таблица 38 – Ассоциация функции трансплантата с риском смерти реципиента

Характеристика	HR	95 % ДИ	P value
Отсроченная функция (да/нет)	2,229	1,098; 4,524	0,026
Количество сеансов гемодиализа у пациентов с отсроченной функцией трансплантата	1,118	1,080; 1,158	<0,001
Креатинин при выписке, мкмоль/л	1,002	1,000; 1,004	0,021
Креатинин через 1 месяц, мкмоль/л	1,003	1,001; 1,005	0,002
Креатинин через 3 месяца, мкмоль/л	1,004	1,001; 1,006	0,003
Креатинин через 6 месяцев, мкмоль/л	1,002	0,996; 1,007	0,54
Креатинин через 12 месяцев, мкмоль/л	1,002	0,998; 1,006	0,415
СКФ, мл/мин./173 м ² при выписке, мкмоль/л	0,956	0,931; 0,981	<0,001
СКФ, мл/мин./173 м ² через 1 месяц, мкмоль/л	0,958	0,936; 0,980	<0,001
СКФ, мл/мин./173 м ² через 3 месяца, мкмоль/л	0,945	0,921; 0,971	<0,001
СКФ, мл/мин./173 м ² через 6 месяцев, мкмоль/л	0,971	0,943; 1,000	0,052
СКФ, мл/мин./173 м ² через 12 месяцев, мкмоль/л	0,963	0,932; 0,995	0,023
*СКФ – Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI), HR – hazard ratio; 95 % ДИ – 95 %-й доверительный интервал			

Таблица 39 – Ассоциация осложнений с риском смерти реципиента

Характеристика	HR	95 % ДИ	P value
Любые хирургические осложнения (да/нет)	1,426	0,628; 3,239	0,396
Любые урологические осложнения (да/нет)	1,777	0,813; 3,885	0,15
Любые хирургические или урологические осложнения (да/нет)	1,451	0,732; 2,877	0,287
Повторные госпитализации	1,118	0,923; 1,354	0,255
*HR – hazard ratio; 95 %ДИ – 95 %-й доверительный интервал			

4.4 Многофакторный анализ характеристик, ассоциированных с выживаемостью реципиентов

Таблица 41 – Многофакторный анализ характеристик донора, потенциально связанных с риском летального исхода реципиента. Модели 1, 2 и 3

Показатель	Модель 1. AIC = 336,847, С-индекс = 0,564			Модель 2. AIC = 340,456, С-индекс = 0,570			Модель 3. AIC = 337,517, С-индекс = 0,518		
	HR	95% ДИ	P value	HR	95% ДИ	P value	HR	95% ДИ	P value
Возраст донора, на каждый год	1,035	0,959; 1,117	0,376	1,044	0,966; 1,129	0,281			
Сердечно-легочная реанимация, да/нет	1,686	0,510; 5,576	0,392	1,673	0,499; 5,609	0,405	1,854	0,528; 6,511	0,335
Консервация, на каждый час	0,995	0,889; 1,114	0,934	1,001	0,892; 1,124	0,986	0,992	0,888; 1,108	0,887
Диабет у донора, да/нет				1,019	0,341; 3,048	0,973			
ХСН у донора, да/нет				0,763	0,355; 1,641	0,489			
Минимальная СКФ, на мл/мин./1,73м ²							1,003	0,987; 1,019	0,719

*СКФ – скорость клубочковой фильтрации, оцененная по клиренсу креатинина, СКД-ЕРІ, ХСН – хроническая сердечная недостаточность. AIC – информационный критерий Акаике, HR – hazard ratio; 95 % ДИ – 95 %-й доверительный интервал

Показатель	Модель 4. AIC = 283,792, С-индекс = 0,718			Модель 5. AIC = 285,145, С-индекс = 0,761		
	HR	95 % ДИ	P value	HR	95 % ДИ	P value
Возраст реципиента, на каждый год	1,084	1,033; 1,137	<0,001	1,073	1,019; 1,129	0,007
Гемодиализ / перитонеальный диализ	2,011	0,474; 8,531	0,343	2,283	0,498; 10,47	0,288
Длительность диализа, на каждый месяц	1,003	0,993; 1,013	0,566	1,002	0,992; 1,012	0,685
Сахарный диабет с поражением органов мишеней, да/нет				2,935	1,150; 7,491	0,024
Ишемическая болезнь сердца, да/нет				1,112	0,431; 2,870	0,826
Фибрилляция предсердий, да/нет				1,233	0,371; 4,101	0,732
ХСН у реципиента, да/нет				1,391	0,551; 3,511	0,485
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, да/нет				8,421	0,938; 75,60	0,057

*ХСН – хроническая сердечная недостаточность, AIC – информационный критерий Акаике, HR – hazard ratio; 95 % ДИ – 95%-й доверительный интервал

Помимо возраста и статуса диабета у реципиента статистически значимо с риском смерти была ассоциирована мочекаменная болезнь как причина развития хронической болезни почек – таблица 43. Удаление из модели статистически незначимых факторов – аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и нефропатии неясного генеза незначительно ухудшило модель.

Таблица 43 – Многофакторный анализ характеристик реципиента, потенциально связанных с риском летального исхода. Модели 6 и 7

Показатель	Модель 6. AIC = 279,251, С-индекс = 0,759			Модель 7. AIC = 275,439, С-индекс = 0,765		
	HR	95% ДИ	P value	HR	95% ДИ	P value
Возраст реципиента, на каждый год	1,075	1,024; 1,128	0,003	1,075	1,024; 1,128	0,004
Сахарный диабет с поражением органов мишеней, да/нет	3,298	1,290; 8,432	0,013	3,406	1,392; 8,338	0,007
АДПБП, да/нет	0,746	0,167; 3,336	0,702			
Нефропатия неуточненного генеза, да/нет	1,090	0,244; 4,875	0,910			
Мочекаменная болезнь, да/нет	5,335	1,487; 19,14	0,010	5,511	1,585; 19,16	0,007
*АДПБП – аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек. AIC – информационный критерий Акаик, HR – hazard ratio; 95 % ДИ – 95 %-й доверительный интервал						

В послеоперационном периоде ни хирургические, ни урологические осложнения, ни повторные госпитализации не были ассоциированы с риском смерти реципиента – модель 8 в таблице 44.

Среди иммунологических осложнений в послеоперационном периоде статистически значимо с риском смерти реципиента было ассоциировано гуморальное отторжение, но не – клеточное – модель 9 в таблице 44. Поэтому мы проанализировали факторы, которые могут быть связаны с риском смерти реципиента через увеличение риска гуморального отторжения – таблица 45.

Таблица 44 – Многофакторный анализ характеристик реципиента, потенциально связанных с риском летального исхода. Модели 8 и 9

Показатель	Модель 8. AIC = 278,617, С-индекс = 0,773			Модель 9. AIC = 271,351, С-индекс = 0,806		
	HR	95 % ДИ	P value	HR	95 % ДИ	P value
Возраст реципиента, на каждый год	1,070	1,021; 1,122	0,005	1,071	1,022; 1,122	0,004
Сахарный диабет с поражением органов мишеней, да/нет	3,523	1,441; 8,613	0,006	2,389	0,920; 6,205	0,074
Мочекаменная болезнь, да/нет	5,473	1,503; 19,93	0,010	3,782	0,999; 14,31	0,050
Повторные госпитализации, на каждый эпизод	1,171	0,909; 1,509	0,222			
Любое хирургическое осложнение, да/нет	1,620	0,631; 4,159	0,316			
Любое урологическое осложнение, да/нет	0,841	0,262; 2,697	0,770			
Гуморальное отторжение, да/нет				4,925	1,799; 13,48	0,002
Клеточное отторжение, да/нет				2,063	0,464; 9,181	0,342
*AIC – информационный критерий Акаике, HR – hazard ratio; 95 % ДИ – 95 %-й доверительный интервал						

Как показано в таблице 45, ни количество несовпадений по A-, B-, DRB1-локусам, ни суммарное количество несовпадений по трем локусам, ни даже уровень предсуществующих антител I и II классов не были ассоциированы с риском смерти реципиента.

Таблица 45 – Многофакторный анализ характеристик реципиента, потенциально связанных с риском летального исхода. Модели 10, 11 и 12

Показатель	Модель 10. AIC = 279,942, С-индекс = 0,761			Модель 11. AIC = 276,446, С-индекс = 0,766			Модель 12. AIC = 278,860, С-индекс = 0,761		
	HR	95% ДИ	P value	HR	95% ДИ	P value	HR	95% ДИ	P value
Возраст реципиента, на каждый год	1,073	1,022; 1,125	0,004	1,074	1,024; 1,126	0,003	1,076	1,024; 1,129	0,003
Сахарный диабет с поражением органов мишеней, да/нет	3,557	1,432; 8,841	0,006	3,365	1,377; 8,222	0,008	3,477	1,394; 8,674	0,008
Мочекаменная болезнь, да/нет	6,361	1,699; 23,82	0,006	5,487	1,577; 19,08	0,007	5,294	1,516; 18,49	0,009
Количества HLA-A несовпадений	1,195	0,648; 2,202	0,568						
Количества HLA-B несовпадений	0,935	0,463; 1,889	0,852						
Количества HLA-DRB1 несовпадений	1,320	0,757; 2,301	0,327						
Общее количество HLA-несовпадений по трем локусам				1,175	0,840; 1,643	0,347			
MFI, антигены I класса, на 1000 ед.							0,821	0,435; 1,550	0,542
MFI, антигены II класса, на 1000 ед.							1,002	0,873; 1,149	0,982
*MFI – средняя интенсивность флуоресценции, HLA – лейкоцитарный антиген человека (Human Leukocyte Antigen). AIC – информационный критерий Акаике, HR – hazard ratio; 95 % ДИ – 95 %-й доверительный интервал									

Таким образом, пока стабильно значимыми в многофакторном анализе были возраст реципиента на момент трансплантации, статус диабета с поражением органов-мишеней у реципиента, мочекаменная болезнь как причина хронической болезни почек. Отсроченная функция трансплантата была статистически значимо ассоциирована с риском смерти реципиента в многофакторной модели 13 – таблица 46. При этом продолжительность дисфункции трансплантата, косвенно выраженная в количестве сеансов гемодиализа, обеспечивала лучшее качество модели – модель 14.

Таблица 46 – Многофакторный анализ характеристик реципиента, потенциально связанных с риском летального исхода. Модели 13, 14, 15

Показатель	Модель 13. AIC = 234,512, С-индекс = 0,805			Модель 14. AIC = 226,939, С-индекс = 0,842			Модель 15. AIC = 205,091, С-индекс = 0,838		
	HR	95 % ДИ	P value	HR	95 % ДИ	P value	HR	95 % ДИ	P value
Возраст реципиента, на каждый год	1,080	1,027; 1,136	0,003	1,086	1,032; 1,143	0,002	1,074	1,017; 1,135	0,010
Сахарный диабет с поражением органов мишеней, да/нет	3,560	1,399; 9,056	0,008	3,662	1,457; 9,203	0,006	4,026	1,580; 10,26	0,004
Мочекаменная болезнь, да/нет	6,928	1,954; 24,56	0,003	7,696	2,134; 27,76	0,002	5,305	1,152; 24,43	0,032
Отсроченная функция, да/нет	2,755	1,154; 6,578	0,023						
Количество сеансов гемодиализа				1,169	1,092; 1,252	<0,001	1,126	1,034; 1,227	0,007
СКФ через три месяца после выписки, на мл/мин./1,73м ²							0,970	0,936; 1,005	0,088
*СКФ – скорость клубочковой фильтрации, оцененная по клиренсу креатинина, CKD-EPI. AIC – информационный критерий Акаике, HR – hazard ratio; 95 % ДИ – 95 %-й доверительный интервал									

В отличие от выживаемости трансплантата, выживаемость реципиентов не была ассоциирована со скоростью клубочковой фильтрации через три месяца после выписки из стационара – модель 15[26].

4.5 Возраст донора как биологическая детерминанта выживаемости трансплантата

Закономерно ожидать, что возраст донора будет иметь сильную ассоциацию с выживаемостью трансплантата – по мере увеличения возраста донора снижается скорость клубочковой фильтрации, которая в свою очередь ассоциирована с ухудшением среднесрочной выживаемости. При этом возраст – один из ключевых показателей определения донора, как донора с расширенными критериями.

Связь скорости клубочковой фильтрации и возраста донора представлена на рисунке 17. Мы выявили слабую отрицательную корреляцию. При этом обращает на себя внимание большая вариация значений скорости клубочковой фильтрации для каждого значения возраста.

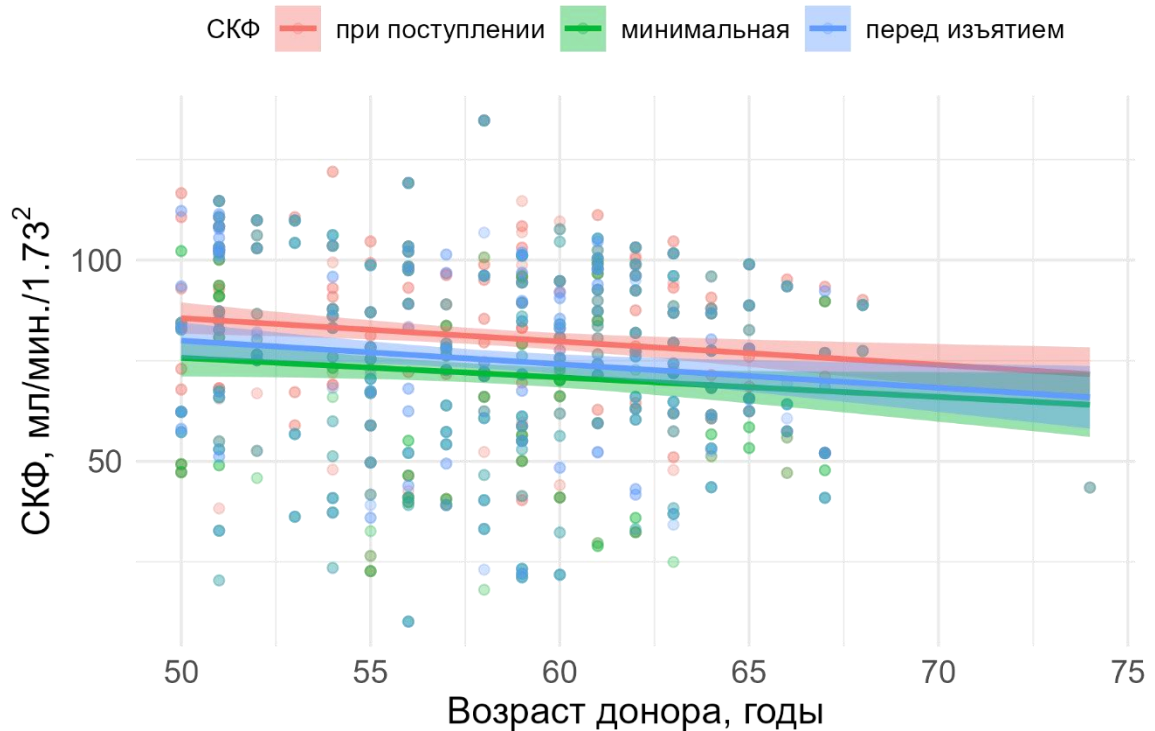


Рисунок 17 – Связь скорости клубочковой фильтрации и возраста донора. Приведены наблюдаемые значения и линейная аппроксимация с 95%-й доверительным интервалом
СКФ – скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI)

Связь скорости клубочковой фильтрации и возраста донора была существенно слабее ожидаемой:

- $R_p = -0,099$ [95 % ДИ -0,196; -0,0003], $P = 0,049$ для минимальной СКФ,
- $R_p = -0,140$ [95 % ДИ -0,236; -0,042], $P = 0,005$ для СКФ при поступлении,
- $R_p = -0,122$ [95 % ДИ -0,219; -0,024], $P = 0,015$ для СКФ перед изъятием.

Мы разделили наблюдения по возрастной группе доноров – 50–60 и старше 60 лет. Потенциально важным фактором также может быть сахарный диабет у донора – можно ожидать разную связь возраста с выживаемостью трансплантата у пациентов с диабетом и без него.

В однофакторной модели ни одна возрастная группа не была ассоциирована с риском утраты трансплантата в случае изъятия почек у доноров без сахарного диабета – рисунок 18 А. В случае изъятия почек у доноров с сахарным диабетом выживаемость трансплантатов была несколько хуже, при этом возраст так же не был статистически значимо ассоциирован со ухудшением выживаемости – рисунок 18 Б.

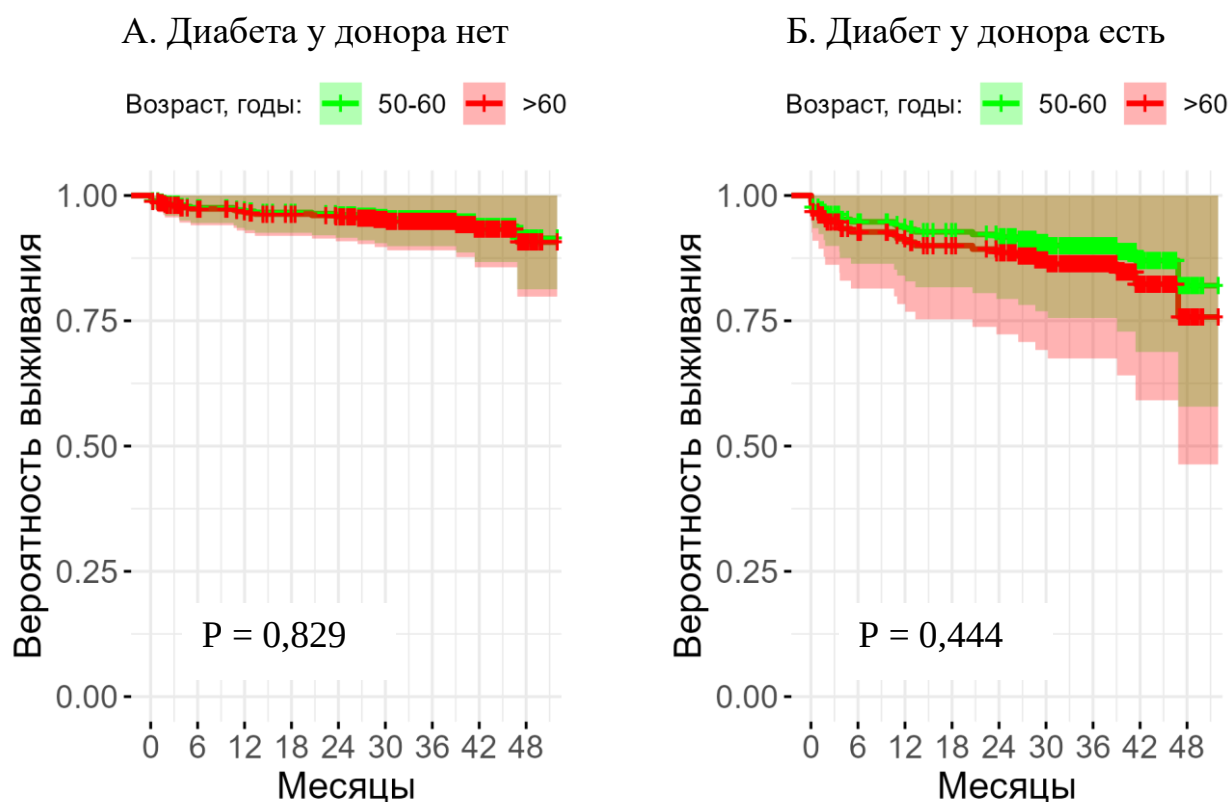
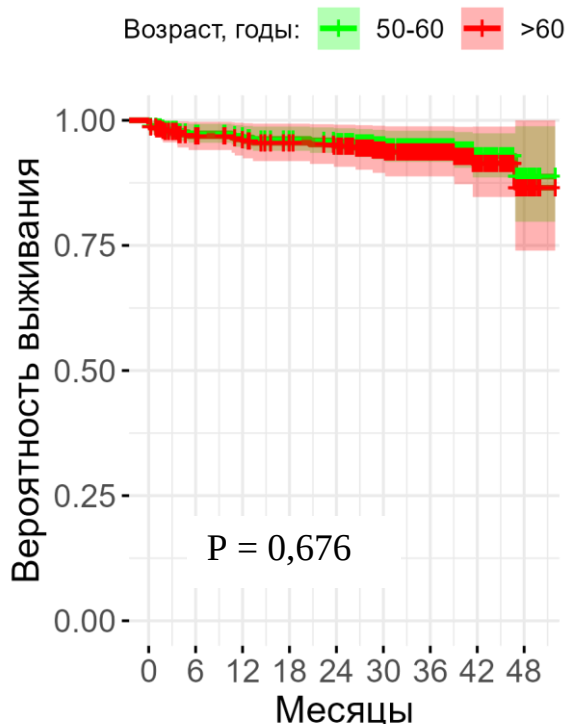


Рисунок 18 – Связь возраста донора с выживаемостью трансплантата в зависимости от наличия диабета у донора. Приведена нескорректированная выживаемость

СКФ – скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI)

В многофакторной модели с поправкой на минимальную скорость клубочковой фильтрации связь возраста донора с риском утраты трансплантата была еще менее выражена рисунок 19 А и Б.

А. Диабета у донора нет,
анализ с поправкой на минимальную
СКФ у донора



Б. Диабет у донора есть,
анализ с поправкой на минимальную
СКФ у донора

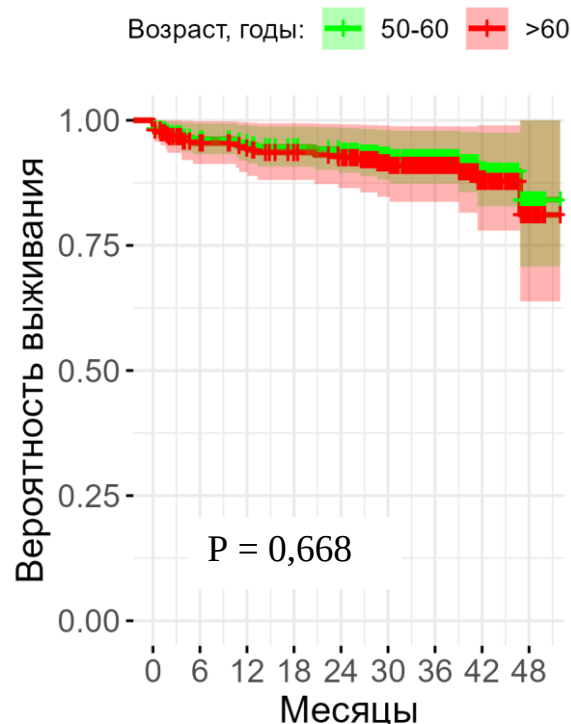


Рисунок 19 – Связь возраста донора с выживаемостью трансплантата в зависимости от наличия диабета у донора. Приведена скорректированная на минимальную СКФ у донора выживаемость.
СКФ – скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI).

Таким образом, возраст донора не является фактором, ассоциированным с ухудшением среднесрочных результатов трансплантации, основным критерием является скорость клубочковой фильтрации.

4.6 Факторы донора и риск развития хирургических и урологических осложнений у реципиента

В таблице 47 представлены связь потенциально важных донорских факторов с риском развития хирургических осложнений у реципиента. Только системный атеросклероз был статистически значимо ассоциирован с увеличением риска развития хирургических осложнений.

Таблица 47 – Ассоциация донорских факторов с риском развития хирургических осложнений

Характеристика	OR	95 % ДИ	P value
<i>Общие</i>			
Возраст донора, годы	1,053	0,994; 1,118	0,081
Мужской /женский пол	0,858	0,488; 1,532	0,599
Индекс массы тела, кг/м ²	0,970	0,920; 1,020	0,249
<i>Причины смерти, коморбидный фон</i>			
Подтвержденный сахарный диабет	1,261	0,577; 3,175	0,588
Системный атеросклероз (да/нет)	1,855	1,038; 3,289	0,035
Хроническая сердечная недостаточность (да/нет)	1,043	0,596; 1,835	0,884
Была сердечно-легочная реанимация (да/нет)	1,051	0,301; 2,840	0,930
Продолжительность, сердечно-легочной реанимации, минуты	1,04	0,924; 1,225	0,573
<i>Изъятие</i>			
Мультиорганное изъятие (да/нет)	1,024	0,532; 2,109	0,946
Консервация, часы	1,081	0,993; 1,183	0,078
Дозировка норадреналина максимальная, нг/кг/мин.	1,000	0,999; 1,001	0,927
Дозировка норадреналина при изъятии, нг/кг/мин.	1,000	0,998; 1,001	0,516
Дозировка адреналина максимальная, нг/кг/мин.	1,003	0,986; 1,014	0,689
<i>Азотемия донора</i>			
СКФ, мл/мин./1,73 м ² при поступлении	0,993	0,980; 1,007	0,303
СКФ, мл/мин./1,73 м ² минимальная	0,991	0,980; 1,003	0,138
СКФ, мл/мин./1,73 м ² перед изъятием	0,992	0,981; 1,004	0,178
<i>Лабораторные анализы</i>			
АЛТ при поступлении, ед./л	1,002	0,995; 1,012	0,635
АЛТ максимальная, ед./л	1,001	0,997; 1,009	0,650
АЛТ перед изъятием, ед./л	1,001	0,997; 1,008	0,826
АСТ при поступлении, ед./л	1,001	0,994; 1,006	0,786
АСТ максимальная, ед./л	1,000	0,995; 1,003	0,865
АСТ перед изъятием, ед./л	1,000	0,994; 1,004	0,972
*АЛТ – Аланинаминотрансфераза, АСТ – Аспартатаминотрансфераза, СКФ – Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI)			

В однофакторном анализе с риском развития урологических осложнений статистически значимо была ассоциирована скорость клубочковой фильтрации при поступлении, минимальное значение и значение перед изъятием – таблица 48. Чем меньше была скорость клубочковой фильтрации, тем выше был риск осложнений.

Таблица 48 – Ассоциация донорских факторов с риском развития урологических осложнений

Характеристика	OR	95 % ДИ	P value
<i>Общие</i>			
Возраст донора, годы	1,05	0,994; 1,111	0,080
Мужской /женский пол	1,254	0,722; 2,237	0,431
Индекс массы тела, кг/м ²	1,040	0,995; 1,086	0,076
<i>Причины смерти, коморбидный фон</i>			
Подтвержденный сахарный диабет (да/нет)	1,611	0,791; 3,102	0,168
Системный атеросклероз (да/нет)	1,114	0,626; 1,938	0,707
Хроническая сердечная недостаточность (да/нет)	1,366	0,802; 2,336	0,251
Была сердечно-легочная реанимация (да/нет)	1,208	0,395; 3,053	0,712
Продолжительность, сердечно-легочной реанимации, минуты	1,011	0,901; 1,118	0,832
<i>Изъятие</i>			
Мультиорганное изъятие (да/нет)	1,403	0,746; 2,545	0,276
Консервация, часы	1,059	0,981; 1,142	0,134
Дозировка норадреналина максимальная, нг/кг/мин.	1,000	0,999; 1,000	0,449
Дозировка норадреналина при изъятии, нг/кг/мин.	1,000	0,998; 1,001	0,662
Дозировка адреналина максимальная, нг/кг/мин.	1,01	0,993; 1,063	0,460
<i>Азотемия донора</i>			
СКФ, мл/мин./1,73 м ² при поступлении	0,978	0,965; 0,991	<0,001
СКФ, мл/мин./1,73 м ² минимальная	0,981	0,969; 0,991	<0,001
СКФ, мл/мин./1,73 м ² перед изъятием	0,982	0,971; 0,993	0,002
<i>Лабораторные анализы</i>			
АЛТ при поступлении, ед./л	1,004	0,998; 1,009	0,156
АЛТ максимальная, ед./л	1,001	0,998; 1,005	0,382
АЛТ перед изъятием, ед./л	1,001	0,996; 1,004	0,566
АСТ при поступлении, ед./л	1,004	0,999; 1,009	0,109
АСТ максимальная, ед./л	1,003	1,000; 1,005	0,065
АСТ перед изъятием, ед./л	1,001	0,998; 1,005	0,388
*АЛТ – Аланинаминотрансфераза, АСТ – Аспартатаминотрансфераза, СКФ – Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI)			

Среди характеристик реципиента ни один из представленных в таблице 49 факторов не был статистически значимо ассоциирован с риском развития осложнений в однофакторном анализе.

Таблица 49 – Ассоциация характеристик реципиентов с риском развития осложнений

Характеристика	Хирургические осложнения			Урологические осложнения		
	OR	95 % ДИ	P value	OR	95 % ДИ	P value
<i>Общие</i>						
Возраст, год	1,023	0,993; 1,055	0,141	1,023	0,995; 1,054	0,116
Мужской / женский пол	1,464	0,833; 2,564	0,182	1,094	0,637; 1,912	0,749
Индекс массы тела, кг/м ²	1,037	0,974; 1,103	0,253	1,041	0,98; 1,107	0,192
Гемодиализ / перитонеальный диализ	1,017	0,475; 2,439	0,967	1,622	0,711; 4,386	0,289
Продолжительность заместительной почечной терапии, месяцы	1,001	0,994; 1,01	0,743	1,003	0,996; 1,012	0,424
<i>Причины хронической болезни почек</i>						
АДПБП, (да/нет)	1,209	0,552; 3,049	0,658	1,312	0,615; 2,600	0,457
Мочекаменная болезнь (да/нет)	2,02	0,391; 37,037	0,501	2,373	0,635; 7,350	0,155
<i>Коморбидный фон</i>						
Ишемическая болезнь сердца (да/нет)	1,541	0,757; 2,966	0,211	1,807	0,938; 3,347	0,067
Ишемическая болезнь сердца + стентирование коронарных артерий в анамнезе (да/нет)	1,398	0,579; 3,029	0,422	1,092	0,429; 2,433	0,840
Сахарный диабет (да/нет)	2,663	0,827; 7,384	0,073	1,151	0,261; 3,616	0,828
Гиперпаратиреоз (да/нет)	1,072	0,613; 1,893	0,808	1,245	0,73; 2,123	0,418
Фибрилляция предсердий (да/нет)	1,89	0,541; 11,905	0,396	1,790	0,633; 4,406	0,232
Хроническая сердечная недостаточность (да/нет)	1,108	0,485; 2,293	0,794	1,094	0,499; 2,200	0,811
Хронический пиелонефрит (да/нет)	1,408	0,617; 3,802	0,454	1,198	0,545; 2,421	0,632
Ренопривное состояние (да/нет)	1,711	0,610; 4,143	0,264	1,474	0,528; 3,550	0,417
Злокачественное новообразование в анамнезе, да/нет	1,543	0,287; 28,571	0,682	1,280	0,192; 5,112	0,756
*АДПБП – аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек						

В многофакторном анализе системный атеросклероз и возраст донора были ассоциированы с риском развития хирургических осложнений – таблица 50, модель 1. Однако в модели, включающей другие донорские факторы (модель 2),

Характеристика	Модель 1. AIC = 327,406, С-индекс = 0,572			Модель 2. AIC = 324,113, С-индекс = 0,640			Модель 3. AIC = 325,922, С-индекс = 0,641		
	OR	95 % ДИ	P value	OR	95 % ДИ	P value	OR	95 % ДИ	P value
Системный атеросклероз (да/нет)	2,079	1,151; 3,745	0,015	1,938	1,056; 3,546	0,031	2,066	1,101; 3,876	0,023
Возраст донора, годы	1,065	1,003; 1,132	0,042	1,060	0,998; 1,128	0,062	1,01	0,998; 1,024	0,110
СКФ, мл/мин./1,73 м ² минимальная	0,990	0,978; 1,002	0,100	0,989	0,977; 1,001	0,082	0,990	0,977; 1,003	0,119
Индекс массы тела донора, кг/м ²				1,03	0,978; 1,088	0,281	1,018	0,966; 1,078	0,511
Подтвержденный сахарный диабет у донора(да/нет)				1,1	0,48; 2,857	0,832	1,026	0,438; 2,703	0,956
Консервация, часы				1,086	0,992; 1,195	0,080	1,089	0,994; 1,2	0,074
Индекс массы тела реципиента, кг/м ²							1,029	0,962; 1,100	0,401
Гемодиализ / перитонеальный диализ							1,125	0,454; 2,519	0,784
Сахарный диабет у реципиента (да/нет)							1,152	0,505; 2,985	0,751
АДПБП, (да/нет)							1,026	0,438; 2,703	0,956
Мочекаменная болезнь (да/нет)							2,024	0,362; 38,462	0,512

*АДПБП – аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, оцененная по клиренсу креатинина, СКД-ЕРІ. AIC – информационный критерий Акаике

Среди донорских факторов, важным фактором риска развития урологических осложнений была минимальная скорость клубочковой фильтрации – таблица 51, модели 4–6. При включении в модель характеристик реципиента статистически значимо ассоциирован с риском развития урологических осложнений был индекс массы тела.

Таблица 51 – Многофакторный анализ риска развития урологических осложнений

Характеристика	Модель 4. AIC = 360,870, С-индекс = 0,572			Модель 5. AIC = 348,593, С-индекс = 0,533			Модель 6. AIC = 348,089, С-индекс = 0,516		
	OR	95 % ДИ	P value	OR	95 % ДИ	P value	OR	95 % ДИ	P value
Системный атеросклероз (да/нет)	1,171	0,647; 2,075	0,595	1,344	0,731; 2,433	0,334	1,161	0,605; 2,188	0,648
Возраст донора, годы	1,059	1; 1,124	0,050	1,058	0,999; 1,121	0,054	1,037	0,977; 1,104	0,239
СКФ, мл/мин./1,73 м ² минимальная	0,980	0,969; 0,991	<0,001	0,980	0,971; 0,990	<0,001	0,981	0,969; 0,993	0,002
Индекс массы тела донора, кг/м ²				1,044	0,996; 1,092	0,066	1,047	0,996; 1,099	0,066
Подтвержденный сахарный диабет у донора(да/нет)				1,434	0,674; 2,901	0,330	1,328	0,598; 2,787	0,467
Консервация, часы				1,065	0,984; 1,151	0,115	1,076	0,992; 1,166	0,077
Индекс массы тела реципиента, кг/м ²							1,048	1,000; 1,098	0,047
Гемодиализ / перитонеальный диализ							1,611	0,677; 4,498	0,316
Сахарный диабет у реципиента (да/нет)							1,02	0,385; 3,226	0,970
АДПБП, (да/нет)							1,504	0,663; 3,214	0,307
Мочекаменная болезнь (да/нет)							3,314	0,815; 11,57	0,070

*АДПБП – аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, оцененная по клиренсу креатинина, СКД-ЕРІ. AIC – информационный критерий Акаике

ОБСУЖДЕНИЕ

Дефицит донорских органов остаётся одной из наиболее острых проблем современной трансплантологии. Согласно данным Global Observatory on Donation and Transplantation, ежегодно выполняется лишь около 10% от необходимого числа трансплантаций, тогда как потребность в органах значительно превышает доступные ресурсы [102].

Одним из эффективных путей решения данной проблемы является расширение критериев селекции доноров. Активное использование доноров с расширенными критериями и доноров после остановки кровообращения позволило увеличить число трансплантаций без существенного ухудшения клинических результатов. Согласно отчету OPTN (США) за 2023 г., за последнее десятилетие наблюдается рост использования органов от доноров с более низким предполагаемым качеством, что определяется более высоким индексом KDPI донорских почек. В 2023 году 23,1 % доноров имели значение KDPI 85 % и выше, по сравнению с 17,6 % доноров в 2013 году [128]. По данным Испанской национальной организации по трансплантации (ONT), медиана возраста эффективных доноров органов в Испании только увеличивается за последние 10 лет, с 59,4 (15,8) лет в 2015 г. до 61,8 (13,7) лет в 2024 г. Увеличивается диапазон старших возрастных групп доноров – удельный вес доноров возраста 60–69 лет увеличился с 21,0% до 27,2% за этот же период времени, 70–79 лет – с 22,5 % до 26,3 %. Обращает на себя внимание рост более чем в 3 раза контролируемых доноров после остановки кровообращения возраста диапазона 70–79 лет, преимущественно благодаря развитию данной практики, показатель эффективного донорства в Испании в 2024 г. превысил 50,0 на млн нас. [36]. Медиана возраста эффективных доноров в странах Eurotransplant для всех видов органов в 2023 г. составляет 57 лет, для доноров почек – 55 лет [71].

Представленные данные убедительно показывают, что на протяжении минимум последнего десятилетия возраст доноров органов как после смерти мозга, так и после остановки кровообращения, прогрессивно увеличивается, а

именно возраст доноров является главным критерием, определяющим их принадлежность к донорам с расширенными критериями, согласно определению UNOS. Соответственно донорство органов по расширенным критериям является устойчивой мировой практикой, позволяющей достаточно безопасно и эффективно увеличить количество трансплантаций реципиентам. Такую устойчивость практике расширения критериев донорства, и прежде всего, возраста доноров, обеспечивают динамические (перфузионные) способы консервации органов. Так современное рандомизированное контролируемое исследование, выполненное в Италии [90], показывает, что использование гипотермической оксигенированной перфузии (НОРЕ) связано с лучшими результатами трансплантации почки у пожилых доноров и при двойных трансплантациях почек.

Современные тенденции мировой трансплантологии мы наблюдаем и в Российской Федерации. Согласно отчету XVI сообщения регистра Российского трансплантологического общества, четко прослеживается тенденция к увеличению донорской активности, связанная как с развитием донорских и трансплантологических центров в регионах России, так и с внедрением новых технологий в донорстве органов [8]. Минина М.Г. и соавторы сообщают об эффективном внедрении программы использования регионарной нормотермической перфузии *in situ* у доноров после необратимой остановки кровообращения [15]. Помимо увеличения количества эксплантированных органов, новые технологии направлены и на увеличение качества органов, с этой целью в ММНКЦ им. С.П. Боткина была выполнена нормотермическая оксигенированная машинная перфузия почки *ex vivo*, и была внедрена программа по перфузии донорских органов [22].

Согласно данным сообщения регистра Российского трансплантологического общества, за период с 2018 по 2023 год наблюдается выраженное смещение возрастной структуры среди посмертных эффективных доноров в сторону увеличения доли лиц старшей возрастной группы. Так, доля доноров в возрасте 60 лет и старше возросла с 10,7 % в 2018 году до 22,3 % в 2023 году, что отражает

актуальную тенденцию к старению донорского пула [8]. В связи с отсутствием в Российской Федерации актуальных данных о клинической безопасности и трансплантационной эффективности использования почек от возрастных доноров, представляется обоснованным проведение целенаправленного исследования. Его целью является оценка исходов трансплантации от доноров с расширенными критериями с последующим анализом показателей функционирования трансплантатов в среднесрочном периоде наблюдения у реципиентов. Проведение подобного исследования позволит сформировать научно обоснованные подходы к селекции доноров на этапе предварительной оценки, а также к разработке критериев подбора оптимальной пары донор–реципиент в процессе распределения донорских органов.

Исследование построено на ретроспективном анализе 254 эффективных доноров органов в период с 1 января 2021 года по 31 декабря 2022 года, отвечающих критериям расширенного донорства почек UNOS. У всех доноров была диагностирована смерть головного мозга в соответствии с Приказом Минздрава России от 25.12.2014 № 908н «О Порядке установления диагноза смерти мозга человека» (Зарегистрировано в Минюсте России 12.05.2015 № 37230) [23]. Кондиционирование доноров проводилось согласно описанию в соответствующем разделе материалов и методов с целью достижения целевых показателей гемодинамики пациента, кислотно-основного состояния, газового состава и биохимических показателей крови. Об эффективности данного этапа судили по снижению или отключению вазопрессорной поддержки, стабилизации гемодинамики и гомеостаза, улучшению показателей, отражающих функциональное состояние органов.

Изъятие органов у эффективных доноров, включённых в исследование, выполнялась в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы, определенных для работы по донорству органов и утвержденных Приказом № 737 от 19.10.2017 г. Департамента здравоохранения города Москвы [24]. Около трети всех эффективных доноров были зарегистрированы в ГКБ им. С.С. Юдина и ГКБ им. Ф.И. Иноземцева (таблица

3.2), что расцениваем как случайное событие, связанное с повышенным количеством пациентов, отвечающих расширенным критериям донорства почек, в указанных стационарах.

Согласно таблице 5, среднестатистический эффективный донор с расширенными критериями – это мужчина в возрасте 58 лет, у которого причиной смерти в большинстве случаев являлось острое нарушение мозгового кровообращения. Доноры данной группы характеризовались высоким уровнем коморбидности, что подтверждается данными таблицы 6, где наиболее распространёнными сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (98,8 %), ишемическая болезнь сердца (95,3 %) и системный атеросклероз (67,3 %).

В большинстве случаев (99,2 %) эффективные доноры требовали введения норадреналина в их критическое состояние (Таблица 7).

В таблице 8 представлена структура эксплантаций органов у доноров, включенных в исследование. В 72 % случаев выполнялось изъятие более одного органа. Наиболее часто извлекались почки и печень, в меньшем числе случаев – сердце. Изъятие лёгких в данной когорте не производилось, что, вероятно, связано с соматическим статусом доноров, высоким риском инфекционных осложнений, поскольку период исследования приходится на пандемию COVID – 19.

Основные причины отказа от использования почек раскрыты в таблицах 9 и 10. В 23 случаях имел место отказ от обеих почек, преимущественно по причине видимых морфологических изменений (гипоплазия, сморщенные почки, кисты, признаки атеросклероза). В 18 случаях наблюдался отказ от одной из парных почек, чаще всего также в связи с макроскопически выраженной патологией. Эти данные подчёркивают значимость визуальной оценки трансплантата на этапе извлечения, особенно при отсутствии инструментальных методов подтверждения качества органа.

Таблица 11 содержит данные лабораторного обследования 231 эффективного донора, у которых была изъята хотя бы одна почка. Обращает на

себя внимание широкий диапазон значений уровня креатинина (от 33 до 507 мкмоль/л) и мочевины (от 2 до 27 мкмоль/л), что в совокупности со сниженным значением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) свидетельствует о функциональной нестабильности почек у ряда доноров. Причинами этого могли служить факторы, указанные в исследовании: тяжёлые гемодинамические нарушения (шок), необходимость применения высоких доз вазопрессорной поддержки, последствие сердечно-легочной реанимации, а также нефротоксическое воздействие контрастных препаратов, используемых при проведении КТ и ангиографических исследований. Учитывая это, критически важно проведение динамического мониторинга биохимических показателей на разных этапах лечения пациента (от момента поступления в стационар до момента эксплантации органов).

Почки, полученные от доноров с расширенными критериями, были распределены в центры трансплантации, находящиеся в городе Москве (Рисунок 8). Наибольшее количество трансплантатов было направлено в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ и НМИЦ ТИО им. В.И. Шумакова МЗ РФ, что составило 72,5 % от общего числа. Такое распределение отражает преимущественную концентрацию реципиентов в листе ожидания данных медицинских организаций и их лидирующую роль в системе трансплантации органов РФ.

Средний возраст реципиентов составил 52 года, большинство пациентов были мужчинами (60,7 %). Основным методом ЗПТ до трансплантации являлся гемодиализ (83,7 %), со средней продолжительностью 24 месяца. Наиболее частыми причинами терминальной стадии ХБП, приведшими к трансплантации, были: хронический гломерулонефрит (41,6 %), поликистоз почек (14,2 %) и диабетическая нефропатия (11,4 %). В 12,2 % случаев этиология терминальной стадии ХБП оставалась неустановленной. Такая группа реципиентов может представлять потенциальный риск для трансплантата, поскольку под диагнозом «неуточнённая нефропатия» могут скрываться иммунозависимые или рецидивирующие формы заболеваний, способные поражать и трансплантированную

почку. В клинической практике встречаются случаи рецидива фокально-сегментарного гломерулосклероза, IgA-нефропатии или атипичного гемолитико-уремического синдрома уже после трансплантации, что подчёркивает необходимость более тщательного доклинического обследования реципиентов перед трансплантацией (Таблица 12).

Почти все пациенты имели артериальную гипертензию (99,5 %) и отличались выраженным коморбидным фоном, включающем в себя ишемическую болезнь сердца (17 %), хроническую сердечную недостаточность (14,7 %), сахарный диабет (14,2 %), а также гиперпаратиреоз (54,7 %). По данным таблицы 13, при распределении почек большая доля реципиентов имела 3-4-5 несовпадений, при этом 74,0 % реципиентов имели одно несовпадение, либо не имели несовпадений по локусу DrB1, что мы расцениваем как значимый вклад в продолжительность жизни трансплантата [72, 40] (Рисунок 9). У 22 % реципиентов выявлены предсуществующие анти-HLA антитела с MFI более 500 единиц. Изолированно к первому классу было сенсibilизировано 3,8 % реципиентов, ко второму классу – 7,4 %, к обоим классам – 5,2 % реципиентов – рисунок 10. В большинстве случаев – 85,1 %, была выполнена первая трансплантация трупной почки. В 61,4 % была отмечена первичная функция трансплантата. Отсроченная функция трансплантата определялась как потребность в гемодиализе в первые семь дней после операции, отмечена в 34,3 %. Количество сеансов гемодиализа у таких пациентов составило от 1 до 26 (таблица 15).

Большая часть реципиентов получали стандартную иммуносупрессивную терапию – индукцию в виде Базиликсимаба + Метилпреднизолона, и трехкомпонентную терапию ингибиторами кальцинейрина, микофенолаты и глюкокортикостероиды – в качестве поддерживающей иммуносупрессии – таблица 16 и рисунок 11.

По результатам таблицы 17 можем видеть, что биопсия в период госпитализации была выполнена у 75 пациентов, в позднем периоде у 81. В раннем послеоперационном периоде отмечается преобладание острого

канальцевого некроза в 81,1 %, донорская патология выявлена в 40,5 % из всех выполненных биопсий. Отторжение трансплантата различной этиологии наблюдались у 27 реципиентов в раннем, и у 41 в позднем периоде.

В послеоперационном периоде развились хирургические или урологические осложнения у 109 (25,3 %) пациентов, хирургические в сочетании с урологическими – в 12 (2,8 %) случаях. Хирургические осложнения встречались у 57 (13,3 %) реципиентов – таблице 18. Среди хирургических в 6 % случаях развивалось лимфоцеле ложа трансплантата, у 4 % – забрюшинная гематома. Среди урологических частыми были пиелонефрит – 9,3 %, гидронефроз – 5,1 % трансплантата, потребовавших различного рода вмешательств (Таблица 19).

За время наблюдения, ограниченное 4-мя годами, 272 (61,2 %) реципиента были повторно госпитализированы (от 1 до 8 раз). Общее количество повторных госпитализаций 567, частота составила 3,95 [95 ДИ 3,63; 4,29] на 100 пациентов-месяцев наблюдения.

Выживаемость реципиентов представлена на рисунке 12. Выживаемость через три месяца, год, два, три и четыре года составила: 0,981 [95 % ДИ 0,968; 0,994], 0,950 [95 % ДИ 0,929; 0,971], 0,940 [95 % ДИ 0,917; 0,963], 0,910 [95 % ДИ 0,881; 0,939], 0,882 [95 % ДИ 0,839; 0,927] соответственно. За период наблюдения умерло 37 пациентов, причины смерти указаны в материале диссертации, самой частой среди них был острый инфаркт миокарда – 9 реципиентов. Наибольшая частота смертей реципиентов, а также утраты почечного трансплантата наблюдалась в первый год после трансплантации (Рисунок 14).

Функциональное состояние трансплантата оценивалось по динамике расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уровню сывороточного креатинина, представленных на рисунках 15 и 16, соответственно. Анализ графиков демонстрирует отчетливую тенденцию к снижению уровня креатинина в сыворотке крови в течение первых месяцев после операции, что сопровождается соответствующим увеличением расчетной СКФ. Особенно выраженное улучшение наблюдается к третьему месяцу после трансплантации, что может отражать достижение функциональной стабилизации трансплантата.

Полученные данные сравнивали с результатами ретроспективного исследования из Китая, включающего 326 реципиентов почечных трансплантатов от доноров за период с июля 2018 по июнь 2020 года. Трансплантаций от ДРК выполнено 110. Показатели выживаемости трансплантатов от ДРК через 1, 2, 3 и 4 года составили соответственно 96,4 %, 90,9 %, 87,2 % и 87,2 %. Для сравнения, в группе почек от доноров со стандартными критериями показатели выживаемости трансплантата за те же периоды составили 97,2 %, 96,8 %, 96,3 % и 95,8 % соответственно ($p = 0,004$). Показатели выживаемости реципиентов в группе ДРК через 1, 2, 3 и 4 года составили соответственно 97,2 %, 95,5 %, 95,5 % и 95,5 %. В то время как в группе СД показатели выживаемости реципиентов за те же периоды составили 97,2 %, 97,2 %, 97,2 % и 96,3 % соответственно. Однако статистически значимой разницы в выживаемости реципиентов между двумя группами не выявлено ($p = 0,710$) [51]. Сравнивая результаты выживаемости трансплантатов, представленные в диссертации с таковыми из китайского исследования, можем говорить о сопоставимости полученных данных. Что касается выживаемости реципиентов после ТП от ДРК, результаты, приведенные в диссертационном исследовании, уступают таковым, полученным китайскими учеными. Так, в китайской работе 4-х летняя выживаемость реципиентов составила 95,5 % против 88,2 % в диссертационном исследовании, что мы связываем с более молодым возрастом реципиентов в китайской работе (медиана возраста – 44,0) против 52,0 лет в нашем исследовании.

В однофакторном анализе донорских характеристик, ассоциированных с выживаемостью почечного трансплантата, проведение СЛР достоверно коррелировало с повышенным риском утраты аллотрансплантата (Таблица 20). Подобная ассоциация, вероятно, обусловлена выраженным ишемическим повреждением органов в условиях остановки кровообращения или критически сниженной перфузии, нарушением микроциркуляции и активацией системного воспалительного каскада, запускаемого в ходе реанимационных мероприятий. Однако, данные литературы демонстрируют неоднозначные результаты. В систематическом обзоре и метаанализе Sandroni С. и соавт. (2025) [59] не было

выявлено статистически значимых различий в долгосрочной выживаемости почечных трансплантатов, полученных от доноров с эпизодом СЛР по сравнению с донорами без такового. Аналогичные выводы представлены в ретроспективном исследовании Echterdiek F. и соавт., в котором оценивались кратко- и среднесрочные исходы трансплантации почек от доноров со смертью мозга в возрасте ≥ 65 лет. Авторы показали, что наличие предшествующей СЛР не оказывало существенного влияния ни на функцию трансплантата (через 1 и 3 года), ни на его выживаемость (через 1 и 5 лет), что свидетельствует с одной стороны об отсутствии негативного эффекта данного фактора, с другой стороны, на наш взгляд, влияние эпизода СЛР на снижение выживаемости почечного трансплантата может быть связано с качеством и своевременностью начала СЛР [92].

Азотемия донора, как маркер почечной функции, был статистически значимо связан с риском утраты трансплантата, причем в наибольшей степени – показатели креатинина и СКФ при поступлении и значение СКФ минимальное среди всех проведенных измерений – таблица 21. Снижение СКФ отражает ограниченный резерв нефронов и более выраженные почечные морфологические изменения. Такие почки менее устойчивы к реперфузионному стрессу при трансплантации, что повышает вероятность утраты функции трансплантата. В похожем ретроспективном анализе Scurt FG и соавт. (2022) было проведено исследование взаимосвязи исходов трансплантации почки с различными уровнями расчётной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у доноров с расширенными критериями. Авторы оценили четыре временные точки измерения СКФ: при поступлении, минимальное, максимальное и терминальное значения. Было установлено, что СКФ при поступлении и максимальная СКФ статистически значимо коррелировали с риском развития ПНФТ, тогда как минимальное, максимальное и терминальное значение СКФ, демонстрировали достоверную связь с развитием отсроченной функции трансплантата. При этом максимальное значение СКФ оказалось наилучшим предиктором функции трансплантата через 3 месяца после пересадки [64].

Максимальные значения АЛТ и АСТ в нашем исследовании перед изъятием ассоциированы с увеличением риска утраты трансплантата (утраты функции) (Таблица 21). Повышение трансаминаз, вероятно, отражает не только гепатоцеллюлярное повреждение, но и системный воспалительный ответ, ишемию тканей и тяжесть терминального состояния донора. Высокие уровни АЛТ и АСТ могут быть маркёром мультиорганной ишемии и провоспалительного фона. Однако, несмотря на эту ассоциацию, их независимая прогностическая значимость в отношении выживаемости почечного трансплантата не подтверждена в крупных когортных исследованиях или мета-анализах.

Среди характеристик реципиентов наиболее важными факторами, ассоциированными с выживаемостью трансплантата (Таблица 22), были сахарный диабет и диабетическая нефропатия как причина хронической болезни почек. В большинстве опубликованных исследований основное внимание уделяется анализу посттрансплантационного сахарного диабета [109, 93, 95] и его влиянию на выживаемость реципиента. Однако при существующем сахарном диабете до трансплантации, особенно при наличии диабетической нефропатии, риск неблагоприятных исходов также существенно возрастает. Это обусловлено как хронической гипергликемией, способствующей прогрессированию васкулопатий, так и выраженным атеросклеротическим поражением сосудов, что повышает вероятность летального исхода и утраты трансплантата, преимущественно вследствие смерти пациента при функционирующем органе. Кроме того, у реципиентов с длительным анамнезом сахарного диабета часто выявляются вторичные поражения других органов-мишеней (ретинопатия, нейропатия, сердечно-сосудистая патология), которые существенно утяжеляют коморбидный фон и усложняют послеоперационное ведение. Совокупность этих факторов объясняет более высокий уровень смертности и сниженные отдалённые результаты трансплантации у данной категории пациентов. Мочекаменная болезнь, фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность (только для утраты трансплантата по любой причине, включая смерть реципиента

– в наибольшей степени сопряжены с риском смерти реципиента, а не с отказом функции трансплантата), ассоциированы с потерей трансплантата.

Примечательно, что ренопривное состояние реципиента было статистически значимо ассоциировано только с утратой функции трансплантата, но не с утратой по любой причине. Учитывая, что под ренопривным состоянием в представленном исследовании подразумевается отсутствие обеих почек, удаленных хирургическим путем, полагаем, что утрата функции трансплантата у таких пациентов может быть связана с их менее стабильным состоянием – гипотонией до и после трансплантации по причине утраты влияния ренин – ангиотензинового тонуса сосудов, предоперационной анемией с необходимостью гемотрансфузий, более выраженными водно-электролитными расстройствами в сравнении с реципиентами с сохраненными собственными почками. Литературный поиск не дает точного ответа на выявленную нами ассоциацию, хотя и подтверждает высказанные нами предположения о возможных причинах [149, 152].

По данным нашего исследования исходный уровень сенсibilизации реципиентов был статистически значимо ассоциирован с повышенным риском утраты функции почечного трансплантата. Как видно из данных, представленных в таблице 23, именно антитела к HLA II классу в большей степени сопряжены с риском утраты трансплантата в течение 3–4 лет после операции, в отличие от антител к HLA I классу, влияние которых менее выражено. Дополнительное подтверждение роли гуморальных механизмов в утрате трансплантата демонстрируют результаты биопсий (Таблица 26), где наличие верифицированного антителозависимого отторжения (AMR) было также достоверно связано со снижением выживаемости трансплантата. Эти данные согласуются с результатами крупного когортного исследования Swiss Transplant Cohort Study (Frischknecht et al., 2022), в котором установлено, что предсуществующие антитела, особенно к антигенам HLA II класса, значительно повышают риск AMR и ускоренного снижения функции трансплантата [167].

Увеличение доли склерозированной паренхимы почки по результатам биопсии было сопряжено с увеличением риска утраты трансплантата (любого типа выживаемости) – таблица 26. Представленный факт вполне объясним, поскольку нефросклероз отражает необратимую гибель нефронов, что снижает функциональный резерв трансплантата, увеличивая риск его утраты.

Согласно данным, представленным в таблице 24, уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и креатинина в течение первых 12 месяцев после трансплантации оказался статистически значимо ассоциирован с дальнейшей выживаемостью трансплантата. Полученные результаты согласуются с выводами крупного когортного исследования Pruetz T.L. et al. (2021), в котором именно уровень СКФ через 12 месяцев был наиболее точным предиктором длительной выживаемости трансплантата, превосходя по прогностической ценности как возраст донора, так и индекс KDPI [181].

Данная зависимость объясняется тем, что уровень СКФ в первый год после трансплантации отражает степень перенесённого ишемического повреждения, адаптацию трансплантата к иммунной нагрузке и эффективность контроля отторжения. Низкий СКФ в этот период, как правило, свидетельствует о наличии структурного повреждения, хронической нефропатии или прогрессирующего фиброза трансплантата, что напрямую предопределяет снижение ресурса функционирования органа в отдалённой перспективе.

Отсроченная функция трансплантата, а также количество сеансов гемодиализа в раннем послеоперационном периоде, косвенно отражающих её продолжительность, были сопряжены с увеличением риска утраты трансплантата, кроме того, отсроченная функция трансплантата ассоциирована с риском летального исхода у реципиентов (Таблицу 24, Таблица 38). Полученные нами результаты подтверждаются данными ряда крупных исследований. Так, в систематическом обзоре и метаанализе Li et al. (2023), включившем 38 исследований, было показано, что наличие отсроченной функции трансплантата (ОФТ) достоверно связано с повышенным риском как утраты трансплантата, так и смертности реципиента. Согласно данным анализа регистров, ОФТ увеличивает

риск отказа трансплантата в течение одного года более чем в три раза ($HR = 3,66$; 95 % ДИ: 3,04–4,40), а также ассоциирована с повышением риска острого отторжения и снижения 5-летней выживаемости трансплантата ($HR = 2,11$; 95 % ДИ: 1,23–3,61) [65].

Также в крупном национальном исследовании, проведённом на базе финского регистра, и подтверждённом данными SRTR (Scientific Registry of Transplant Recipients, США), показано, что ОФТ является независимым фактором снижения выживаемости трансплантата, причём наиболее выраженный эффект наблюдается при сочетании с высокими значениями KDPI. При этом даже с учётом таких параметров, как холодовая ишемия и возраст донора, ОФТ сохраняет статистически значимую связь с риском утраты трансплантата ($HR = 1,32$; 95 % ДИ: 1,14–1,53) [47].

В исследовании Mayo Clinic Arizona (2022) продемонстрировано, что пациенты с отсроченной функцией, требующие двух и более госпитализаций в послеоперационном периоде имеют существенно более низкую выживаемость трансплантата ($HR \approx 3.1$), даже при отсутствии влияния на выживаемость реципиента, что коррелирует с результатом диссертационного исследования, в котором количество повторных госпитализаций также было статистически значимо сопряжено с риском утраты трансплантата и не сопряжено с риском летального исхода у реципиента (Таблица 25, Таблица 39) [45].

При проведении многофакторного анализа статистическая значимость ряда факторов, выявленных при однофакторном анализе, снизилась или была утрачена, что может свидетельствовать о реализуемости их влияния опосредованно – через другие переменные, отражающие функциональное состояние почечного трансплантата.

Построение моделей многофакторного анализа позволило выделить ряд факторов риска утраты ПАТ, среди которых наиболее значимыми оказались:

- Минимальная СКФ донора ($HR = 0,982$; $P \text{ value} = 0,045$);
- АЛТ, АСТ донора ($HR = 1,208$; $P \text{ value} = 0,004$);

– Сахарный диабет с поражением органов мишеней у реципиента (HR = 3,277; P value = 0,009);

Нефропатия неустановленного генеза как причина ХБП реципиента (HR = 3,816; P value = 0,022);

– Сенсibilизация к HLA II классу на 1000 MFI (HR = 1,125; P value = 0,004). (Таблица 33).

Уровень предсуществующих антител к HLA II класса имел одну из самых сильных ассоциаций, связанных с ухудшением выживаемости почечного трансплантата – рисунок 20.

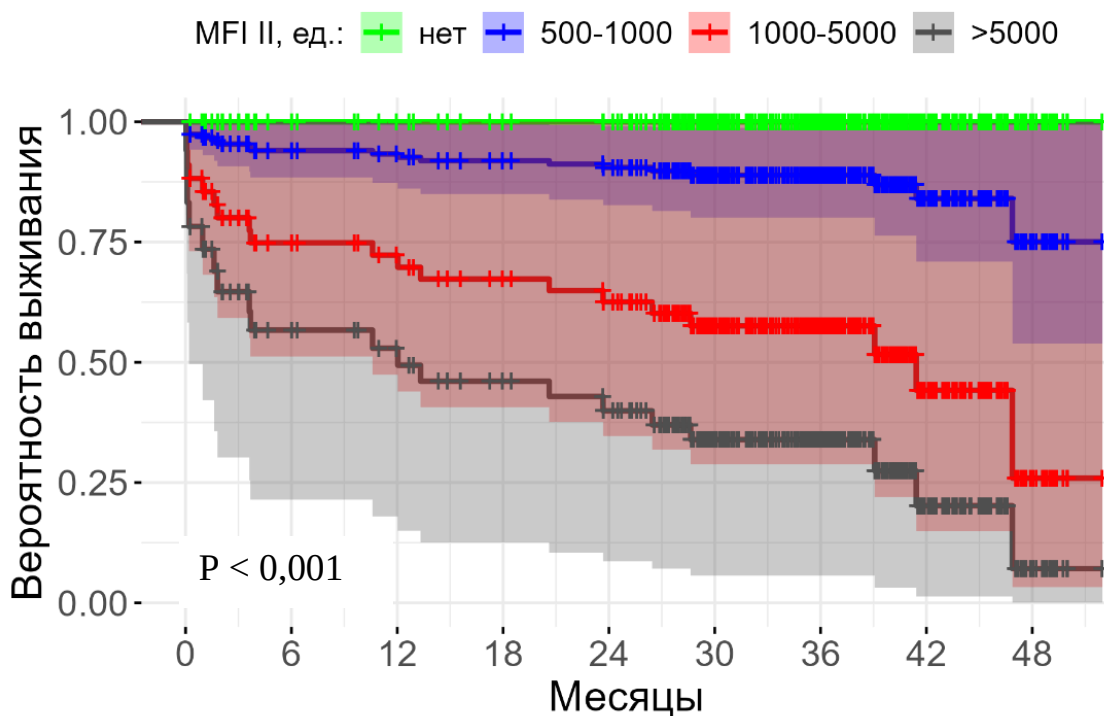


Рисунок 20 – Скорректированная (на возраст донора, минимальную скорость клубочковой фильтрации и уровни АЛТ и АСТ донора, статус диабета с поражением органов-мишеней и нефропатии неясного генеза у реципиента) уровня предсуществующих антител к HLA II класса с выживаемостью почечного трансплантата

Вторым важным фактором была минимальная скорость клубочковой фильтрации у донора – рисунок 21. С существенным ухудшением результатов были сопряжены только уровни менее 30 мл/мин./1,73м².

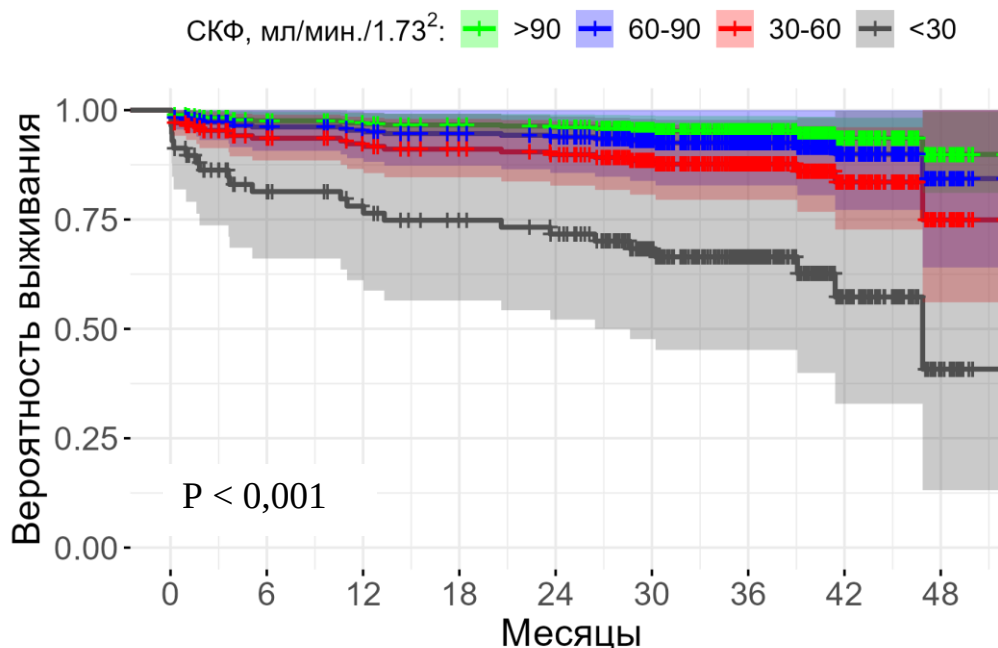


Рисунок 21 – Скорректированная (на возраст и уровни АЛТ и АСТ донора, уровень предрасполагающих антител к HLA II класса, статус диабета с поражением органов-мишеней и нефропатии неясного генеза у реципиента) минимальной скорости клубочковой фильтрации донора с выживаемостью почечного трансплантата.

После выписки пациента на амбулаторный этап наблюдения появляются дополнительные клинические показатели, которые могут быть использованы для уточнения прогноза. Одним из таких факторов является функция трансплантата, выраженная через скорость клубочковой фильтрации (СКФ). В проведенном многофакторном анализе было показано, что СКФ реципиента через 3 месяца после трансплантации является статистически значимым и независимым предиктором риска утраты трансплантата ($HR = 0,888$; $P < 0,001$). Таблица 34.

Как продемонстрировано на рисунке 15, функция трансплантата стабилизируется и улучшается в течение первых трёх месяцев после трансплантации, что указывает на нецелесообразность ранней прогностической оценки в непосредственном послеоперационном периоде. Таким образом, формирование прогноза на основании СКФ до этого срока может быть преждевременным и малоинформативным. Напротив, использование данных о СКФ в динамике – на 3-м, 6-м и 12-м месяцах после трансплантации – позволяет более точно стратифицировать пациентов по риску и прогнозировать

долгосрочную выживаемость трансплантата. Это подтверждает клиническую ценность регулярного мониторинга функции трансплантата как ключевого элемента послеоперационного наблюдения.

Оценивая выживаемость реципиентов в условиях однофакторного анализа, установлено, что ни один из донорских факторов не был статистически значимо сопряжен с риском смерти реципиента (Таблица 35).

Среди характеристик реципиента, ассоциированных с риском летального исхода – таблица 36, статистически значимы оказались традиционные факторы: возраст, ишемическая болезнь сердца, облитерирующий атеросклероз конечностей, сахарный диабет, фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность. Многочисленные статьи и обзоры подтверждают полученные нами результаты [80, 142, 46].

Функция трансплантата в послеоперационном периоде была важным фактором, связанным с выживаемостью реципиентов. Сам факт отсроченной функции трансплантата, увеличение количества сеансов диализа, как косвенная оценка ее продолжительности, а также увеличение креатинина и снижение скорости клубочковой фильтрации при выписке, через один и через три месяца после выписки были сопряжены с увеличением риска смерти – таблица 38.

Вопрос взаимосвязи между отсроченной функцией трансплантата, высоким уровнем креатинина и сниженной СКФ после трансплантации и выживаемостью реципиента остаётся малоизученным, и в литературе представлено крайне ограниченное число исследований, затрагивающих этот аспект напрямую. Одним из немногих является недавняя работа Wang et al. (2025), в которой проанализированы данные 1 311 пациентов, перенёвших трансплантацию почки от доноров со смертью мозга. Авторы показали, что наличие ОФТ статистически значимо повышает риск летального исхода у реципиента ($HR = 2,67$; $P = 0,002$), особенно в когорте пациентов, находившихся на диализе более 24,7 месяцев до трансплантации. В этой подгруппе риск смерти возрастал более чем в 4 раза ($HR = 4,31$; $P < 0,001$). Таким образом, длительная предтрансплантационная заместительная почечная терапия усиливает неблагоприятное влияние отсроченной

функции трансплантата, вероятно за счёт системного воспаления, сосудистого повреждения и ослабленного адаптационного резерва организма. [165].

Также мы предполагаем, что длительный период нарушения функции трансплантата, выражающийся в высоком уровне креатинина, необходимости проведения многократных сеансов гемодиализа и отсутствии стабильного восстановления функции почки, может по своему клиническому значению быть сопоставим с состоянием пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации. В отличие от таких пациентов, реципиенты с длительной дисфункцией трансплантата переносят хирургические вмешательства и получают иммуносупрессию, что в совокупности может не только нивелировать ожидаемые преимущества трансплантации, но и повышать риски. Данная гипотеза требует дальнейшего подтверждения в проспективных исследованиях, однако уже сейчас подчёркивает важность раннего восстановления функции трансплантата и минимизации продолжительности ОФТ как критических факторов прогноза.

Гуморальное отторжение трансплантата было сопряжено с более чем трехкратным увеличением риска смерти реципиента – таблица 40. Вероятно, на выживаемость реципиента влияет не столько само гуморальное отторжение, сколько связанные с ним инфекционные осложнения, обусловленные выраженным вторичным иммунодефицитом на фоне терапии. В когортном исследовании Perrottet et al. (2021) была зафиксирована высокая частота инфекций (более 60 %) после лечения острого гуморального отторжения, в том числе тяжёлых оппортунистических. Наиболее значимо увеличение риска инфекций наблюдалось при использовании плазмафереза, тогда как внутривенный иммуноглобулин демонстрировал потенциальный защитный эффект. Эти данные подчёркивают, что прогноз реципиента при остром гуморальном отторжении определяется не только иммунологическим повреждением трансплантата, но и токсичностью применяемой терапии [101].

При проведении многофакторного регрессионного анализа была отмечена закономерная тенденция к снижению или полной утрате статистической значимости ряда факторов, ассоциированных с риском летального исхода

реципиента, выявленных на этапе однофакторного анализа. Это свидетельствует о наличии межфакторных взаимодействий и необходимости учёта потенциальных смешивающих переменных при интерпретации результатов.

Построение моделей многофакторного анализа позволило выделить ряд стабильно значимых независимых предикторов летального исхода реципиента после трансплантации почки. В их число вошли:

- Возраст реципиента на момент трансплантации (HR=1,080; P value = 0,003);
- Статус диабета с поражением органов-мишеней у реципиента (HR=3,560; P value = 0,008);
- Мочекаменная болезнь как причина хронической болезни почек (HR=6,928; P value = 0,003);
- Отсроченная функция трансплантата (HR=2,755; P value = 0,023). (Таблица 4.27);
- Гуморальное отторжение (HR=4,925; P value = 0,002).

В крупном популяционном исследовании Patel et al. (2023), основанном на данных UK Transplant Registry ($n = 47\,917$), была проведена сравнительная оценка результатов трансплантации почек от доноров с расширенными критериями, разделённых на две подгруппы: доноры ≥ 60 лет и доноры 50–59 лет с двумя или более факторами риска. Несмотря на различия в характеристиках доноров, выживаемость реципиентов в этих двух подгруппах оказалась сопоставимой, что указывает на клиническую обоснованность объединения их в общую категорию доноров с расширенными критериями. При этом обе группы ДРК характеризовались более высоким риском смерти по сравнению с реципиентами почек от стандартных доноров: HR = 1,126 для ДРК 60 и HR = 1,228 для ДРК 50–59. Однако в сравнении с пациентами, остающимися на диализе, трансплантация ДРК-почек демонстрировала существенное снижение смертности (HR = 0,194 и 0,218 соответственно), что подчёркивает её значительное клиническое преимущество и обоснованность расширения критериев донора [38].

Что касается выживаемости трансплантата, то в обеих группах ДРК наблюдалось более высокое количество отказов трансплантата по сравнению со СД: $HR = 2,638$ для доноров 60 и более лет и $HR = 1,836$ для доноров 50–59 лет. Тем не менее различия между самими подгруппами ДРК по этому параметру не достигли статистической значимости, что говорит о сопоставимых рисках и схожем поведении трансплантатов в этих двух категориях.

Таким образом, данное исследование демонстрирует, что трансплантация почек от доноров с расширенными критериями, независимо от конкретного типа ДРК, обеспечивает выраженное преимущество по выживаемости пациента в сравнении с диализом, при умеренно увеличенном риске отказа трансплантата по сравнению с почками от стандартных доноров. Полученные результаты подтверждают клиническую обоснованность использования ДРК-почек и могут служить основанием для принятия решений о расширении критериев подбора доноров, особенно у пожилых и коморбидных реципиентов [38].

Согласно данным крупного многоцентрового исследования Echterdiek et al. (2019), выполненного на базе Collaborative Transplant Study, включавшего 116 870 первичных трансплантаций почек от умерших доноров, в период с 1997 по 2016 гг., 5-летняя выживаемость трансплантата от доноров ≥ 70 лет в период 2007–2016 гг. составила 82,9 % (95 % ДИ: 81,2–84,4 %), что оказалось сопоставимо с результатами трансплантаций от доноров 60–69 лет в 1997–2006 гг. – 79,7% (95 % ДИ: 78,7–80,6 %), и приближено к выживаемости трансплантатов от доноров 50–59 лет за этот же период (84,1 %). Более того, в той же когорте (2007–2016) трансплантаты от доноров 60–69 лет продемонстрировали выживаемость 84,4 % (95 % ДИ: 83,5–85,2 %), что подчеркивает общую тенденцию улучшения результатов независимо от возраста донора.

Вышеуказанные данные Echterdiek et al. (2019), сопоставимы с нашими результатами, где также продемонстрирована аналогичная выживаемость трансплантатов от доноров старшей возрастной группы. Таким образом, можно сделать выводы, свидетельствующие о том, что возраст донора сам по себе не является абсолютным ограничением для использования органа, особенно в

условиях совершенствования алгоритмов подбора, логистики трансплантации и послеоперационного ведения [108].

Мы наблюдали закономерную слабую отрицательную корреляцию возраста донора и скорости клубочковой фильтрации – рисунок 17. В многофакторной модели с поправкой на возраст, уровни АЛТ и АСТ и минимальную скорость клубочковой фильтрации донора, уровень предсуществующих антител к HLA II класса, статус диабета с поражением органов-мишеней и нефропатии неясного генеза у реципиента, возраст донора не был сопряжен с риском утраты трансплантата – рисунок 22.

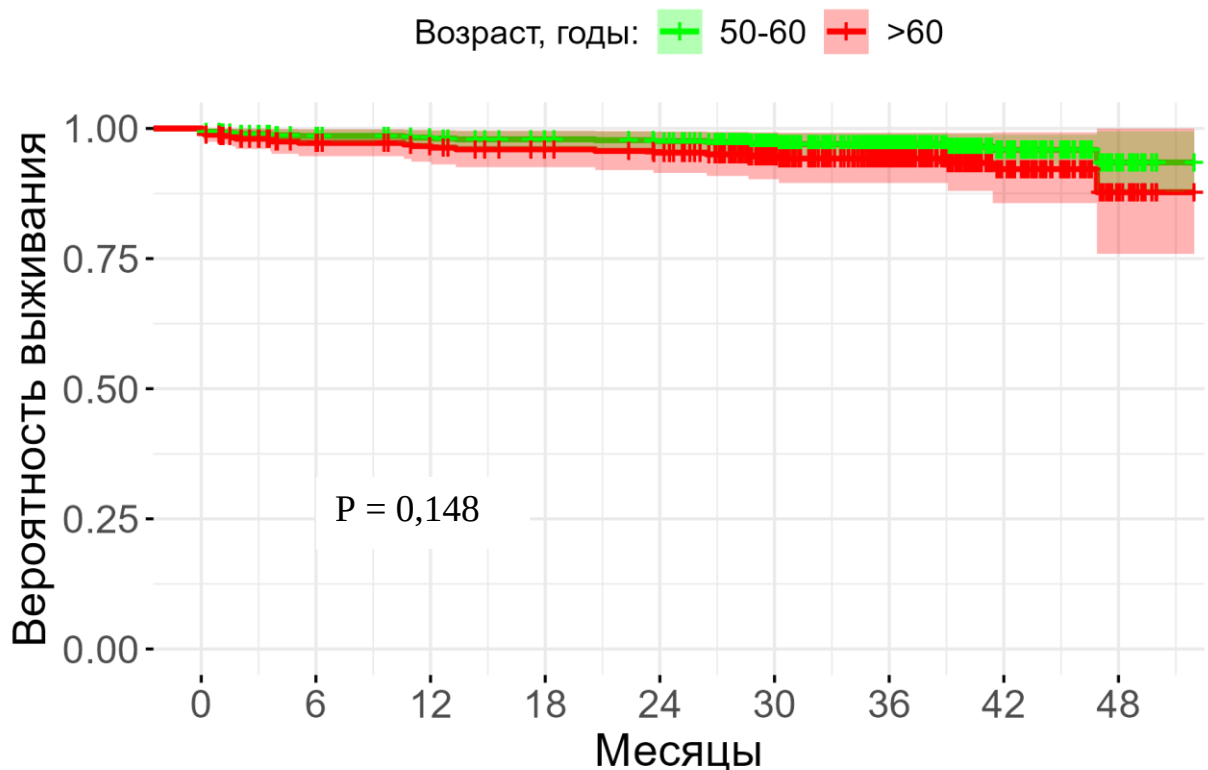


Рисунок 22 – Связь возраста донора с выживаемость трансплантата с поправкой на уровни АЛТ и АСТ, и минимальную скорость клубочковой фильтрации донора, уровень предсуществующих антител к HLA II класса, статус диабета с поражением органов-мишеней и нефропатии неясного генеза у реципиента

Иными словами, можно ожидать, что трансплантация почек от донора старшей возрастной группы может быть сопряжена с несколько меньшей скоростью клубочковой фильтрации донора и, как следствие, – увеличением

риска утраты трансплантата. Однако, если донор старшей возрастной группы имеет такое же значение минимальной скорости клубочковой фильтрации, что и более молодой донор, то риск утраты трансплантата у них сопоставим. Таким образом, не возраст в первую очередь определяет исход трансплантации, а скорость клубочковой фильтрации донора. Вместе с тем, как показано на рисунке 21, снижение скорости клубочковой фильтрации у донора менее 30 мл/мин./1,73м² сопряжено со значительным риском утраты функции трансплантата в среднесрочной перспективе.

Среди факторов, ассоциированных с развитием хирургических осложнений после трансплантации почки, в настоящем исследовании единственным статистически значимым оказался системный атеросклероз сосудов трансплантата (HR = 2,066; $P = 0,023$) - таблица 50. Данный результат приобретает особое значение в условиях расширения донорского пула за счёт лиц пожилого возраста, у которых сосудистая патология, как правило, выражена в большей степени.

Атеросклеротическое поражение сосудов трансплантата значительно усложняет техническое выполнение сосудистого анастомоза, увеличивает риск повреждения интимы и может приводить к нарушению гемодинамики трансплантата уже в раннем послеоперационном периоде. Наличие атероматозных бляшек, кальцинатов или сужений в просвете артерии создаёт условия для развития стеноза, тромбоза или окклюзии, требующих хирургической или эндоваскулярной коррекции. Такие вмешательства повышают риск кровотечений, острой ишемии трансплантата и вторичных инфекционных осложнений, особенно у пациентов с коморбидным фоном.

Среди факторов, ассоциированных с развитием урологических осложнений после трансплантации почки, в настоящем исследовании статистически значимым оказались минимальное значение СКФ донора (HR = 0,981; $P = 0,002$) и индекс массы тела реципиента (HR = 1,048; $P = 0,047$).

Согласно обзору Choate et al. (2019), урологические осложнения встречаются у 3,4–11,2 % пациентов после трансплантации почки и могут существенно повлиять на функцию трансплантата и качество жизни реципиента. В числе

достоверных факторов риска авторы выделяют высокий ИМТ реципиента и возраст донора >65 лет. Это согласуется с результатами нашего исследования, в котором индекс массы тела реципиента и сниженная СКФ донора также были независимыми предикторами урологических осложнений. Подобные факторы могут способствовать нарушению микроциркуляции мочеточника, которая в свою очередь может привести к ишемии в зоне неоуретероцистоанастомоза, повышая риск стриктур мочеточника, мочевых затеков и других осложнений [48].

Подводя итог представленной диссертационной работе, следует подчеркнуть, что наиболее важным фактором оказалась СКФ донора (минимальное значение в период перед изъятием). Мы не обладали всей необходимой информацией об анамнезе заболеваний почек у доноров и исходили из предположения, что СКФ косвенно отражает функциональное состояние органа. Эта гипотеза подтвердилась: снижение СКФ перед изъятием было ассоциировано с увеличением риска утраты функции ПАТ. Мы предпочли СКФ креатинину, поскольку при расчете этого показателя учитывается возраст и пол.

Помимо этого, статистически значимо с ухудшением среднесрочной выживаемости ПАТ были ассоциированы уровни АЛТ и АСТ донора, сахарный диабет с поражением органов мишеней у реципиента, нефропатия неуточненного генеза реципиента, уровень MFI к антигенам II класса HLA, отсроченная функция трансплантата и СКФ через три месяца после выписки. Эти признаки легли в основу разработанного онлайн калькулятора, позволяющего оценить риск утраты ПАТ (свидетельство на программу для ЭВМ № 2025686474 от 17.09.2025) [21]. При наблюдении пациента в более поздние сроки прогноз может быть уточнен на основании динамики СКФ.

Возможность хороших среднесрочных результатов трансплантации почек от доноров с расширенными критериями проиллюстрируем на клиническом случае [22].

Клинический случай. Донор с расширенными критериями – мужчина 65 лет, причина смерти – черепно-мозговая травма. Остановок кровообращения не зафиксировано. Максимальная дозировка норадреналина составила 350 нг/кг/мин., с тенденцией к снижению и полной отмене за период кондиционирования донора. Скорость клубочковой фильтрации при поступлении 75 мл/мин/1,73м², за период госпитализации отмечалось ее снижение до 43 мл/мин/1,73м². Уровни АЛТ, АСТ, мочевины оставались в пределах референсных значений (27 и 15 Ед/л, 4,3 ммоль/л соответственно). Срок госпитализации составил 55 часов. Выполнено мультиорганное изъятие сердца, печени, обеих почек. При визуальной оценке трансплантатов почек отмечено отсутствие очагов гипоперфузии, цвет и тургор почек удовлетворительный, структурных дефектов не отмечено. Сосудистая анатомия стандартная. Выраженный атеросклероз аорты и устья почечных артерий. С учетом расширенных критериев донорства было принято решение использовать перфузионные технологии при трансплантации одной из почек, другая почка была пересажена после стандартной статической холодной консервации.

Реципиент левой почки (срок статической холодной консервации составил 360 минут): первичная функция трансплантата с интенсивным и монотонным снижением азотемии, длительность госпитализации составила 23 суток, креатинин при выписке 150 мкмоль/л. Через 24 месяца после трансплантации почки уровень креатинина сыворотки крови реципиента составляет 110 мкмоль/л, СКФ методом СКD-EPI составляет 50,9 мл/мин/1,73м². Это наблюдение подтверждает, что трансплантация почки от донора с расширенными критериями может обеспечить приемлемые среднесрочные результаты.

При трансплантации правой почки использовалась нормотермическая перфузия ex-vivo. После этапа обработки выполнена канюляция почечной артерии, в мочеточник установлен катетер для контроля мочеотделения. Почка помещена в контейнер собственной разработки с использованием 3D моделирования (Рисунок 23).

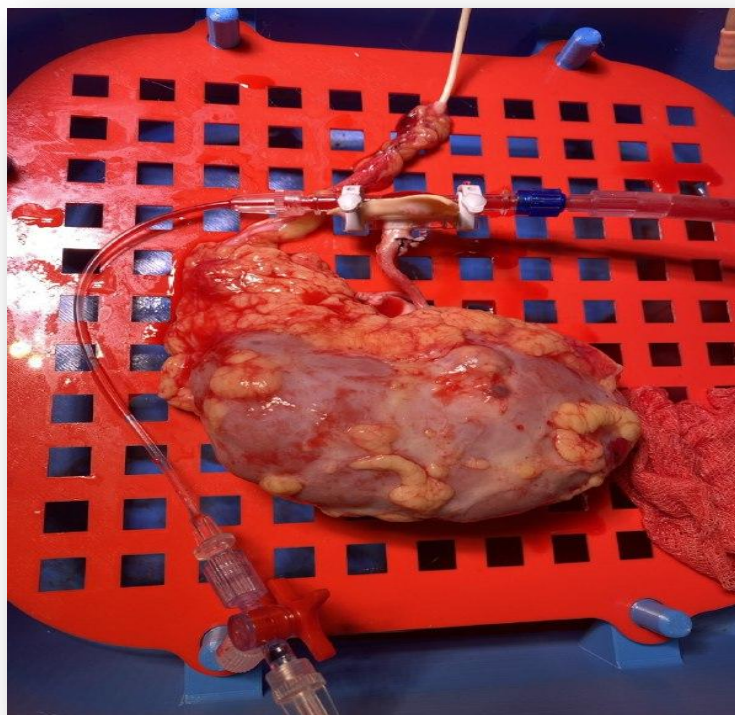


Рисунок 23 – Внешний вид трансплантата почки в контейнере для нормотермической перфузии ex-vivo

Перфузионный контур для нормотермической перфузии включал в себя аппарат искусственного кровообращения Maque (Германия) с роликовым насосом, оксигенатором, терморегулирующим устройством Maque. Контур заполнен раствором, состоящим из крови донора, изъятый перед началом холодной перфузии, раствора Рингер лактата и альбумина (целевой уровень гематокрита 15-25 %). Перфузия почки выполнялась с постепенным согреванием до температуры 37°C. Осуществлялся контроль биохимических, кислотно-основных показателей перфузионного раствора, общих и биохимических показатели мочи. Давление в почечной артерии измерялось постоянно и составляло от 90 до 130 мм. рт. ст. Общее время нормотермической перфузии составило 203 минуты. За период перфузии получено 120 мл мочи. Повторная холодовая ишемия произведена раствором Кустодиола. Общее время холодной ишемии составило 432 минуты (300 минут до начала нормотермической перфузии и 132 минуты с момента окончания перфузии до включения почки в кровоток).

Реципиент правой (перфузированной почки) – женщина 52 лет с диагнозом ХБП в исходе поликистоза почек. Метод заместительной почечной терапии – гемодиализ. Длительность нахождения в листе ожидания – 33 месяца. В послеоперационном периоде отмечена первичная функция трансплантата. В отдаленном послеоперационном периоде выполнялась лапароскопическое дренирование лимфоцеле. Длительность госпитализации составила 14 суток. Креатинин после выписки составлял 170 мкмоль/л. Через 24 месяца креатинин сыворотки крови реципиента 92 мкмоль/л, СКФ методом СКД-ЕРІ составляет 63 мл/мин/1,73м² [22].

Представленный клинический случай убедительно демонстрирует приемлемость среднесрочных результатов трансплантации почки от ДРК после статической холодовой консервации, при этом примененная нами нормотермическая перфузия показала безопасность ее использования. Сложно дать однозначное заключение о значительном улучшении качества трансплантата, однако, перфузионная технология позволила произвести объективную оценку трансплантата (наличие диуреза, биохимические показатели перфузионного раствора и мочи) в условиях близких к физиологическим параметрам организма человека.

Представленная диссертационная работа является первым в России крупным когортным многоцентровым исследованием, посвященным трансплантации почек от доноров с расширенными критериями, которое открывает широкие научные перспективы для будущих исследований по данному направлению. Необходим анализ отдаленных результатов трансплантации – выживаемости трансплантатов и реципиентов, с учетом нарастающей частоты использования перфузионных способов консервации почек, чрезвычайно актуальным будет являться научное исследование, посвященное возможностям и влиянию перфузионных технологий как метода объективной оценки и улучшение качества почек от доноров с расширенными критериями.

ВЫВОДЫ

1. Выживаемость почечных трансплантатов (87,6 % [95 % ДИ 84,3 %; 91,1 %] через три года) и реципиентов (91 % [95 % ДИ 88,1 %; 93,9 %] через три года) сопоставима с результатами трансплантации почек, полученными от доноров со стандартными критериями.
2. Донорскими факторами, негативно влияющими на выживаемость трансплантата, являются величина скорости клубочковой фильтрации и активность АЛТ, АСТ; факторами реципиентов – сахарный диабет с поражением органов мишеней, нефропатия неуточненного генеза и уровень антител к HLA II класса. Факторы, ассоциированные с ухудшением выживаемости реципиентов – возраст реципиента, сахарный диабет с поражением органов мишеней, мочекаменная болезнь, отсроченная функция трансплантата и гуморальное отторжение.
3. Возраст донора не ассоциирован статистически значимо с выживаемостью почечного трансплантата в течение трех лет после трансплантации.
4. Независимым фактором риска развития хирургических осложнений после трансплантации почки является распространенный атеросклероз у донора, независимыми факторами риска урологических осложнений – величина скорости клубочковой фильтрации донора и индекс массы тела реципиента.
5. Оценка риска утраты трансплантата до выписки реципиента из стационара может быть проведена на основании значений величины скорости клубочковой фильтрации донора, активности АЛТ и АСТ донора, и факторов реципиента – сахарного диабета с поражением органов мишеней, нефропатии неуточненного генеза и уровня антител к HLA II класса; после выписки из стационара прогнозирование риска утраты трансплантата основывается преимущественно на динамике скорости клубочковой фильтрации реципиента через 3, 6, 12 месяцев после трансплантации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Почки, полученные от доноров с расширенными критериями, могут быть использованы для трансплантации реципиентам, обеспечивая хорошие результаты в срок до 4-х лет после трансплантации. Неопределенность долгосрочных результатов может быть основанием для преимущественного использования этих органов у пациентов старших возрастных групп.
2. Для стратификации по риску утраты функции трансплантата необходим мониторинг скорости клубочковой фильтрации, активности АЛТ и АСТ донора, а также верификация этиологии хронической болезни почек реципиента и снижение уровня сенсibilизации.
3. Использование для трансплантации почек от доноров старших возрастных групп является эффективным и безопасным способом увеличения донорского пула.
4. С целью идентификации пациентов с повышенным риском развития хирургических осложнений после трансплантации рекомендуется проведение обследования доноров на наличие признаков системного атеросклеротического поражения сосудов. У пациентов с избыточной массой тела при трансплантации почек, полученных от доноров со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, следует проявлять настороженность в плане развития урологических осложнений.
5. При принятии клинических решений, основанных на ожидаемой продолжительности функционирования почечного трансплантата, риск его утраты в пределах 12 месяцев может быть проведен с использованием разработанного онлайн приложения (свидетельство на программу для ЭВМ № 2025686474 от 17.09.2025).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

95% ДИ	95%-й доверительный интервал
AAPC	среднегодовое процентное изменение (Average Annual Percent Change)
AIC	информационный критерий Акаике
AST	Американское общество трансплантации (American Society of Transplantation)
ASTS	Американское общество трансплантационных хирургов (American Society of Transplant Surgeons)
DSA	донор-специфические антитела (donor-specific antibodies)
ECD	доноры с расширенными критериями (expanded criteria donors)
EPTS	предполагаемая выживаемость после трансплантации (estimated post transplant survival)
ERA	Европейская нефрологическая ассоциация (European Renal Association)
ESOT	Европейское общество трансплантации органов (European Society for Organ Transplantation)
ESP	программа трансплантации почек от возрастных доноров возрастным реципиентам (Eurotransplant Senior Program)
GKHA	глобальный атлас здоровья почек (Global Kidney Health Atlas)
GODT	глобальное общество по вопросам донорства и трансплантации (Global Observatory on Donation and Transplantation)
HbsAg	поверхностный антиген вируса гепатита В
HCV	вирус гепатита С (Hepatitis C Virus)
HLA	лейкоцитарный антиген человека (Human Leukocyte Antigen)
HR	отношение рисков (hazard ratio)
ISN	международное общество нефрологов (International Society Of Nephrology)
KDPI	индекса профиля донора почки
KDRI	Kidney Donor Risk Index
MFI	средняя интенсивность флуоресценции (market facilitation index)
ONT	Национальная организация по трансплантации Испании (Organización

	Nacional de Trasplantes)
OPNT	Национальной сети по донорству и трансплантации органов
PEEP	положительном давлении конца выдоха
pmr	случаев на миллион населения
PRA	предсуществующие антитела
SRTR	научный реестр реципиентов трансплантатов (Scientific Registry of Transplant Recipients)
UNOS	объединенная сеть по обмену органов (United Network for Organ Sharing)
VAC	вакуум-терапия (Vacuum Assisted Closure)
АДПБП	аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек
АГ	артериальная гипертензия
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АНЦА	антинейтрофильные цитоплазматические антитела.
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
ГБ	гипертоническая болезнь
ГКБ	городская клиническая больница
ГМП	гипотермическая машинная перфузия
ДЗМ	Департамент здравоохранения города Москвы
ДРК	доноры с расширенными критериями
ЗПТ	заместительная почечная терапией
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМТ	индекс массы тела
КН	кальцинейрин
КТ	компьютерная томография
МГКЦОД	Московский городской координационный центр органного донорства
ММНКЦ	Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина ДЗМ
ММФ	микофенолата мофетил

МП	метилпреднизолон
МРТ	магнитно-резонансная томография
НПВ	нижняя полая вена
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ОФТ	отсроченная функция трансплантата
ПАТ	почечный аллотрансплантат
ПНФТ	первично нефункционирующий трансплантат
ПОН	полиорганная недостаточность
РИНЦ	Российский индекс научного цитирования
РПТ	ранние потери трансплантата
РФ	Российская Федерация
САД	систолическое артериальное давление
СД	стандартные доноры
СКФ	скорости клубочковой фильтрации
СМ	смерть мозга
СХХ	статическое холодовое хранение
США	Соединенные штаты Америки
ТП	трансплантация почки
ТХБП	терминальная хроническая болезнь почек
ХБП	хроническая болезнь почек
ХО	хирургические осложнения
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь лёгких
ЦВБ	цереброваскулярное заболевание
ЦВД	центральное венозное давление
ЧСС	частота сердечных сокращений
ШКГ	шкала комы Глазго
ЭВМ	электронно-вычислительная машина
ЭЭГ	электроэнцефалография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ананьев А.Н. Оптимизация хирургической тактики при селекции и использовании почек от доноров с расширенными критериями. : автореф. дис. на соиск. учён. степ. канд. мед. наук: 14.00.24 . А.Н. Ананьев. – СПб, 2010. – С. 28.
2. Влияние интраоперационной оценки артериального кровотока в трансплантате почки на развитие сосудистых осложнений и методы их профилактики / А.А. Жариков, Д.А. Банкеев, И.Р. Курбангулов и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2024. – Т. 26. – № 4. 14–23.
3. Временные методические рекомендации [Электронный ресурс]. – URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments> (дата обращения: 28.08.2025).
4. Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 22. – № 2. – С. 8–34.
5. Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году. XV сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023. – Т. 25. – № 3. – С. 8–30.
6. Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2020 году. XIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23. – № 3. – С. 8–34.
7. Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2021 году. XIV сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24. – № 3. – С. 8–31.
8. Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2023 году. XVI сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2024. – Т. 26. – № 4. 14–23.

общества / С.В. Готье, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2024. – Т. 26. – № 3. – С. 8–31.

9. Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2024 году. XVII сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2025. – Т. 27. – № 3. – С. 8–32.

10. Готье, С.В. Трансплантология XXI века: высокие технологии в медицине и инновации в биомедицинской науке / С.В. Готье // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19(3). – С. 10–32.

11. Доноры печени с расширенными критериями / М.Г. Минина, П.А. Дроздов, Д.В. Воронов и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – S: Т. 24. – С. 76.

12. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5 стадии в Российской Федерации 2016–2020 гг. / А.М. Андрусев, Н.Г. Перегудова, М.Б. Шинкарев и др. // Нефрология и диализ. – 2022. – Т. 24. – № 4. – С. 555–565.

13. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. / Н.А. Томилина А.М. Андрусев, Н.Г. Перегудова и др. // Нефрология и диализ. – 2017. – Т. 19 (4). – С. 2–94.

14. Кабанова, С.А. Пересадка почки: история, итоги и перспективы (к 50-летию первой успешной пересадки почки в России) / С.А. Кабанова, П.М. Богопольский // Трансплантология. – 2015. – Т. 2. – С. 49–58.

15. Комплексное использование перфузионных технологий при трансплантации почек от донора с внегоспитальной остановкой кровообращения (клинический случай) / М.Г. Минина, А.В. Шабунин, П.А. Дроздов и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023. – Т. 25. – № 3. – С. 113–121.

16. Минина, М.Г. Расширение границ селекции донорского сердца для трансплантации / М.Г. Минина, Э.А. Тенчурина // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – S: Т. 22. – С. 48.

17. Минина, М.Г. Разработка и внедрение в практику здравоохранения инновационной модели донорства органов : дис. на соиск. учен. степ. д-ра мед. наук. – М., 2016. – 305 с.

18. Минина, М.Г. 30 доноров на миллион населения в Москве. Влияние на эффективность оказания трансплантологической помощи / М.Г. Минина, В.М. Севостьянов, Э.А. Тенчурина // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2024 – S : Т. 26. – С. 5.

19. Нестеренко, И.В. Аллотрансплантация трупных почек, полученных от маргинальных доноров : автореф. дис. на соиск. учен. степ. д-ра мед. наук: 14.00.27; 14.00.41 / И.В. Нестеренко. – М., 2009 г. – 44 с.

20. Отчет по итогам работы за 2020 г. [Электронный ресурс]. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/> (дата обращения: 20.09.2025).

21. Оценка вероятности утраты функции почечного трансплантата [Электронный ресурс] / Д.А. Банкеев, М.Г. Минина, А.Б. Зулькарнаев и др. – URL: <https://bankeevda.shinyapps.io/100725/> (дата обращения: 02.10.2025).

22. Первый опыт нормотермической машинной перфузии почки ex vivo (клинический случай) / П.А. Дроздов, М.Г. Минина, Д.А. Банкеев и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2024. – Т. 26. – № 4. – С. 171–177.

23. Приказ Минздрава России от 25.12.2014 N 908н «О Порядке установления диагноза смерти мозга человека» [Электронный ресурс]. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_179596/ (дата обращения: 02.08.2025).

24. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 19.10.2017 № 737 «Об организации медицинской деятельности, связанной с донорством органов человека и оказанием медицинской помощи по профилю "хирургия" (трансплантация органов и тканей человека) в городе Москве» [Электронный ресурс]. – URL: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/document/default/view/645.html> (дата обращения: 03.08.2025).

25. Результаты трансплантации трупных почек, полученных от возрастных маргинальных доноров / И.В. Нестеренко, П.Я. Филиппцев, М.Г. Минина и др. // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2008. – Т. 1. – № 17. – С. 77–79.

26. Риск утраты трансплантата: однофакторный и многофакторный анализ при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями / М.Г. Минина, Д.А. Банкеев, А.Б. Зулькарнаев и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2025. – Т. 27. – № 4. – С. 48–56.

27. Система наблюдения за заболеваниями почек [Электронный ресурс]. – URL: <https://wwwn.cdc.gov/kdss/> (дата обращения: 20.09.2025).

28. Сравнительный анализ протоколов индукции иммуносупрессивной терапии у реципиентов почечных трансплантатов (ретроспективный обзор) / Ш.Р. Галеев, Р.Х. Галеев, М.И. Хасанова, и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № 2. – С. 44–52.

29. Трансплантации почек от доноров с расширенными критериями пожилым реципиентам в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского / Н.В. Шмарина, И.В. Дмитриев, Б.З. Хубутия и др. // Трансплантология. – 2018. – Т. 10. – № 3. – С. 175–184.

30. Трансплантации почки от доноров с расширенными критериями / И.В. Ульянкина, А.Е. Скворцов, А.Н. Ананьев и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Приложение. Материалы четвертого Всероссийского съезда трансплантологов, 17–19 сентября 2018, г. Москва. – Т. 20. – С. 120.

31. Трансплантация почек от возрастных доноров. Актуальность, первый опыт и перспективы / О.Н. Резник, С.Ф. Багненко, Я.Г. Мойсюк и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2009. – Т. 11. – № 1. – С. 11–21.

32. Трансплантация почек, полученных от доноров с расширенными критериями. Первое в РФ когортное многоцентровое исследование / Д.А. Банкеев, А.Б. Зулькарнаев, М.Г. Минина и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2025. – Т. 27. – № 4. – С. 146–157.

33. Трансплантация трупной почки от возрастных маргинальных доноров возрастным реципиентам "old for old" / И.В. Нестеренко, А.В. Ватазин, П.Я. Филиппев и др. // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2008. – Т. 1. – № 17. – С. 69–71.
34. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: The kidney donor risk index / P.S. Rao, D.E. Schaubel, M.K. Guidinger [et al.] // Transplantation. – 2009. – 2 : Vol. 88. – P. 231–236.
35. Actividad de Donación y Trasplante España 2023 [Electronic resource]. – URL: [www.ont.es/actividad de donación y trasplante españa 2023.pdf](http://www.ont.es/actividad-de-donacion-y-trasplante-espana-2023.pdf). – Organización Nacional de Trasplantes, 2023 (date of treatment 13.06.2025).
36. Actividad de Donación y Trasplante España 2024 [Electronic resource]. – URL : <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2025/03/actividad-de-donacion-y-trasplante-espana-2024.pdf>. – Organización Nacional de Trasplantes, 2024 (date of treatment 10.10.2025).
37. Administration. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Delayed Graft Function in Kidney Transplantation: Developing Drugs for Prevention Guidance for Industry [Electronic resource]. – 2019. – URL: <https://www.fda.gov/media.2019> (date of treatment: 10.10.2025).
38. All Expanded Criteria Donor Kidneys are Equal But are Some More Equal Than Others? A Population-Cohort Analysis of UK Transplant Registry Data / K. Patel, A. Brotherton, D. Chaudhry [et al.] // Transplant International. – 2023. – P. 36.
39. An update on the global disparities in kidney disease burden and care across world countries and regions / A.K. Bello, I.G. Okpechi, A. Levin [et al.] // Lancet. – 2024. – Vol. 12(3). – P. 382–395.
40. Analyses of the short- and long-term graft survival after kidney transplantation in Europe between 1986 and 2015 / M. Coemans, C. Süsal, B. Döhler [et al.] // Kidney International. – 2018. – Vol. 94. – P. 964–973.
41. Analysis of factors that affect outcome after transplantation of kidneys donated after cardiac death in the UK: A cohort study / D.M. Summers, R.J. Johnson, J. Allen [et al.] // Lancet. – 2010. – 376. – P. 1303–1311.

42. Analysis of vascular complications after renal transplantation / S. Aktas, F. Boyvat, S. Sevmis [et al.] // *Transplant Proc.* – 2011. T. 43(2). – P. 557–561.
43. Annual-report-ET-2022 [Electronic resource]. URL: www.eurotransplant.org/– (date of tretament: 13.06.2025).
44. Annual-report-ET-2023 [Electronic resource]. – URL: [https://www.eurotransplant.org wp-content/uploads/2024/06/ETP_AR2023_LowRes.pdf](https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2024/06/ETP_AR2023_LowRes.pdf) // eurotransplant.org. – 2024. (date of tretament: 13.09.2025).
45. Association of DGF and Early Readmissions on Outcomes Following Kidney Transplantation / C.C. Jadowiec, P. Frasco, E. Macdonough [et al.] // *Transpl Int.* – 2022. – Vol. 35:10849.
46. Birdwell, K.A. Post-Transplant Cardiovascular Disease. / K.A. Birdwell, M. Park // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2021. – 12 : Vol. 16. – P. 1878–1889.
47. Characteristics of Delayed Graft Function and Long-Term Outcomes After Kidney Transplantation From Brain-Dead Donors: A Single-Center and Multicenter Registry-Based Retrospective Study / A. Ahlmark, V. Sallinen, V. Eerola [et al.] // *Transpl Int.* – 2024. – T. 37. – 10 p., 12309.
48. Choate, H.R. Urologic complications in renal transplants / H.R. Choate, L.A. Mihalko, B.T. Choate // *Transl Androl Urol.* – 2019. – 2 : Vol. 8. – P. 141–147.
49. Chronic Kidney Disease and Obesity / R. Hojs, R. Ekart, S. Bevc [et al.] // *Nephron.* – 2023. – Vol. 147(11). – P. 660–664.
50. Clinical impact of surgical complications in kidney transplant recipients in a reference hospital in Salvador, Bahia, Brazil / J C. Araújo, RWDS Barbosa, MF Machado [et al.] // *Transplant Proc.* – 2016. – 7 : Vol. 48. – P. 2301–2305.
51. Clinical outcomes of kidney transplantation from expanded-criteria donors and KDPI>85% kidneys in deceased Chinese donors / K. Shui, H. Zhang, T. Li [et al.] // *BMC Nephrology.* – 2025. : Vol. 26. – 377.
52. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant / R.A. Wolfe, V.B. Ashby, E.L. Milford [et al.] // *N Engl JMed.* – 1999. – Vol. 341. – P. 1725–1730.

53. Complications of kidney transplantation with grafts from expanded criteria donors / J. Barba, J.J. Zudaire, J.E. Robles [et al.] // *World J Urol.* – 2013. – 4 : Vol. 31. – P. 893–900.
54. Development of the Croatian model of organ donation and transplantation / S. Živcic-Ćosic, M. Bušić, Ž. Župan [et al.] // *CroatMed J.* – 2013. – Vol. 54. – P. 65–70.
55. Di Carlo, H.N. Urologic considerations and complications in kidney transplant recipients / H.N. Di Carlo, F.S. Darras // *Adv Chronic Kidney Dis.* – 2015. – 4 : Vol. 22. – P. 306–311.
56. Differential outcomes of expanded-criteria donor renal allografts according to recipient age / J.D. Mezhich, J.D. Pirsch, L.A. Fernandez [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2012. – 7. – P. 1163.
57. Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey/ D. Dindo, N. Demartines, P.A. Clavien // *Ann Surg.* – 2004. – 2 : Vol. 240. – P. 205–213.
58. Do “Silent” Brain Deaths Affect Potential Organ Donation / F. Proccacio [et al.] // *Transpl Proceed.* – 2010. – Vol. 42. – P. 2190–2191.
59. Does cardiopulmonary resuscitation before donor death affect solid organ transplant function? A systematic review and meta-analysis / C. Sandroni, T. Scquizzato, S. Cacciola [et al.] // *Resuscitation. International Liaison Committee on Resuscitation ILCOR Advanced Life Support Task Force.* – 2025. – P. 213.
60. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors / F. Port, J. Bragg-Gresham, R. Metzger [et al.] // *Transplantation.* – 2002. – Vol. 74. – P. 1281–1286.
61. Donor scoring system for cadaveric renal transplantation / S.L. Nyberg, A.J. Matas, M. Rogers [et al.] // *Am J Transplant.* – 2001. – Vol. 2. – P. 162–170.
62. Drawz, P. Chronic kidney disease / P. Drawz, M. Rahman // *Ann Intern Med.* – 2015. – Vol. 162(11). – P. ITC1–16.

63. Early Graft Loss After Kidney Transplantation: Risk Factors and Consequences / M.O. Hamed, Y. Chen, L. Pasea [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2015. – 15. – P. 1632–1643.
64. Effect of creatinine metrics on outcome after transplantation of marginal donor kidneys / F.G. Scurt, A. Ernst, B. Hammoud [et al.] // Nephrology (Carlton). – 2022. – 12 : Vol. 27. – P. 973–982.
65. Effects of Delayed Graft Function on Transplant Outcomes: A Meta-analysis / Li MT A. Ramakrishnan, M. Yu [et al.] // Transplant Direct. – 2023. – 2 : Vol. 9. – P. 1433.
66. End-of-life practices in European intensive care units: the Ethicus Study / C.L. Sprung [et al.] // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – P. 790–797.
67. Enfermedad renal en Colombia: prioridad para la gestión de riesgo / L. Acuña, P. Sánchez, L.A. Soler [et al.] // Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Healt. – 2016. – Vol. 40. – P. 16–22.
68. Epidemiological shifts in chronic kidney disease: a 30-year global and regional assessment / K. Qin, J. Qing, Q. Wang, Y. Li. // BMC Public Health. – 2024. – Vol. 24. – P. 3519.
69. Eurotransplant International Foundation [Electronic resource]. – URL: <https://statistics.eurotransplant.org/> (date of tretament: 13.06.2025).
70. Eurotransplant International Foundation. Eurotransplant Annual Report 2016 [Electronic resource]. – URL: <http://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2019/12/AR2016> (date of tretament: 15.09.2025).
71. Eurotransplant. Annual Report 2023 [Electronic resource]. – URL: https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2024/06/ETP_AR2023_LowRes.pdf. (date of tretament: 13.06.2025)/
72. Evaluating the impact of donor eGFR and HLA-DR mismatch on graft survival in living donor kidney transplants / P. Budhiraja, JD. Schold, R. Lopez [et al.] // Front. Nephrol. – 2025. – 4:1518791.

73. Evaluation of Expanded Criteria Donors Using the Kidney Donor Profile Index and the Preimplantation Renal Biopsy / F. Villanego L.A. Vigara, J.M. Cazorla [et al.] // *Transpl Int.* – 2022. – 35:10056.

74. Evaluation of Morbidity and Patient and Graft Survival in Kidney Transplant Recipients: Experience of Dokuz Eylul University Hospital / Ş. Çoban, S. Yıldız, E. Bozkaya [et al.] // *Turk. J. Nephrol.* – 2017. – P. 41–47.

75. Evaluation of outcomes in renal transplantation with hypothermic machine perfusion for the preservation of kidneys from expanded criteria donors / E. Savoye, M.A. Macher, M. Videcoq [et al.] // *Clinical Transplantation.* – 2019. – May; 33(5):e13536.

76. Exclusion Reasons of Cadaveric Kidney Transplantation Candidates / A. Oruç, A. Ersoy, A. Ayar [et al.] // *Turk. J. Nephrol.* – 2018. – 27. – P. 82–86.

77. Expanded Criteria Donor Kidneys With Kidney Donor Profile Index $\leq 85\%$: Are We Doing Enough to Counsel Our Patients? / S.S. Chen, V.S. Pankratz, I. Litvinovich [et al.] // *Transplant Proc.* – 2020. – 1 : Vol. 52. – P. 54–60.

78. Expanded criteria donors for kidney transplantation / R.A. Metzger, F.L. Delmonico, S. Feng [et al.] // *Am J. Transplant.* – 2003. – 4 : Vol. 3. – P. 114–125.

79. Follow-up after renal transplantation with organs from donors after cardiac death. 19 / J. Chapman, A. Bock, B. Dussol [et al.] // *Transpl Int.* – 2006. – 9 : Vol. 19. – P. 715–719.

80. From Risk Assessment to Management: Cardiovascular Complications in Pre- and Post-Kidney Transplant Recipients: A Narrative Review / T. Beaudrey, D. Bedo, C. Weschler [et al.] // *Diagnostics.* – 2015. – 7 : Vol. 15. – P. 802.

81. Further validation of the FOUR score coma scale by intensive care nurses / C.A. Wolf [et al.] // *Mayo Clin Proc.* – 2007. – Vol. 82. – P. 435–438.

82. Glasgow coma scale [Electronic resource]. –
URL: <http://glasgowcomascale.org>. (date of tretament: 13.06.2025).

83. Glassock, R.J. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls / R.J. Glassock, D.G. Warnock, P. Delanaye // *Nat Rev Nephrol.* – 2016. – Vol. 13(2). – P. 104–114.

84. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / B. Bikbov, C.A. Purcell, A.S. Levey [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395 (10225). – P. 709-733.
85. Guide of recommendations for quality assurance programmes in the deceased donation process [Electronic resource] / A. Margarida [et al.]. – URL: <http://dopki.eu> (date of treatment: 13.06.2025).
86. <https://statistics.eurotransplant.org/> Kidney-only transplants (deceased donor) in All ET, by year, by characteristic, standard ETKAS allocation [Electronic resource]. – URL: <https://statistics.eurotransplant.org/reportloader.php?report=11226-33135-33195&format=html&download=0> (date of treatment: 13.06.2025).
87. Hypothermic machine perfusion in deceased donor kidney transplantation: a systematic review / V.W. Lam, J.M. Laurence, A.J. Richardson [et al.] // *J Surg Res*. – 2013. – 1 : Vol. 180. – P. 176–182.
88. Hypothermic machine perfusion is superior to static cold storage in deceased donor kidney transplantation: A meta-analysis / S.J. Tingle, R.S. Fi-gueiredo, J.A. Moir, [et al.] // *Clin Transplant*. – 2020. – 4:e13814. : Vol. 34.
89. Hypothermic machine perfusion of kidneys retrieved from standard and high-risk donors / I. Jochmans, J.M. O’Callaghan, J. Pirenne [et al.] // *Transpl Int*. – 2015. – 6 : Vol. 28. – P. 665–676.
90. Hypothermic Oxygenated Perfusion in Extended Criteria Donor Kidney Transplantation–A Randomized Clinical Trial / G. Dajti, M.Ch. Vaccaro, G. Germinario [et al.] // *Clinical Transplantation*, 2025; 39:e70166. – 2025. – 5 : Vol. 39. – P. e70166.
91. Imminent brain death: point of departure for potential heart-beating organ donor recognition / Y.J. de Groot [et al.] // *Intens Care Med*. – 2010. – P. 1488–1494.
92. Impact of cardiopulmonary resuscitation on outcome of kidney transplantations from braindead donors aged ≥ 65 years / F. Echterdiek, D. Kitterer, J. Dippon [et al.] // *Clin Transplant*. – 2021. – 11:e14452.
93. Impact of diabetes mellitus developing after kidney transplantation on patient mortality and graft survival: a meta-analysis of adjusted data / H. Lin, J. Yan, L. Yuan [et al.] // *Diabetol Metab Syndr*. – 2021. – Vol. 13. – P. 126.

94. Impact of early surgical complications on kidney transplant outcomes / M. Minkovich, N. Gupta, M. Liu [et al.] // BMC Surgery. – 2024. – Vol. 24:165.
95. Impact of Post-Transplant Diabetes Mellitus on Survival and Cardiovascular Events in Kidney Transplant Recipients / J.Y. Jeon, S. Han-Bit, B.H. Park [et al.] // Endocrinol Metab. – 2023. – 1 : Vol. 38. – P. 139–145.
96. Impact of the expanded criteria donor allocation system on candidates for and recipients of expanded criteria donor kidneys / R.S. Sung, M.K. Guidinger, A.B. Leichtman [et al.] // Transplantation. – 2007. – Vol. 85. – P. 1138.
97. Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation / S.L. Nyberg, A.J. Matas, W.K. Kremers [et al.] // Am J Transplant. – 2003. – 3 : Vol. 6. – P. 715–721.
98. Improving the prediction of donor kidney quality: Deceased donor score and resistive indices / S.L. Nyberg, E.S. Baskin-Bey, W. Kremers [et al.] // Transplantation. – 2005. – Vol. 80. – P. 925–929.
99. Incidence, predictors and outcomes of transplant renal artery stenosis after kidney transplantation: analysis of usrds / F.P. Hurst, K.C. Abbott, R.T. Nef [et al.] // Am J Nephrol. – 2009. – 5 : Vol. 30. – P. 459–467.
100. Incidence, risk factors, and outcomes of delayed graft function in deceased donor kidney transplantation in a Brazilian center / M.S. Helfer, A.R. Vicari, F. Spuldaro [et al.] // Transplant Proc. – 2014. – 6 : Vol. 46. – P. 1727-9.
101. Infectious complications and graft outcome following treatment of acute antibody-mediated rejection after kidney transplantation: A nationwide cohort study / N. Perrottet, M. Fernández-Ruiz, I. Binet [et al.] // PLoS One. – 2021. – 4:e0250829 : Vol. 16.
102. International report on organ donation and transplantation activities [Electronic resource]. – URL: <https://www.transplant-observatory.org/wp-content/uploads/2025/02/2023-data-global-report-20022025.pdf>. (date of tretament: 13.06.2025).

103. International Society of Nephrology [Electronic resource]. – URL: <https://www.theisn.org/ISN-Global Kidney Health Atlas | 2023>. Pdf. (date of treatment: 13.06.2025).

104. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Int.* – 2024. – Vol. 105(4s). – P. 117–314.

105. Keller, A.K. Identification of risk factors for vascular thrombosis may reduce early renal graft loss: A review of recent literature / A.K. Keller T.M. Jorgensen, B. Jespersen // *J Transplant.* – 2012.

106. Kidney donation after circulatory death (DCD): state of the art / D.M. Summers [et al.] // *KidneyInt.* – 2015. – 88. – P. 241–249.

107. Kidney retransplantation in comparison with first kidney transplantation / F. Pour-Reza-Gholi, M. Nafar, A. Saeedinia [et al.] // *Transplant Proc.* – 2005. – Vol. 37. – P. 2962–2964.

108. Kidneys From Elderly Deceased Donors–Is 70 the New 60? / F. Echterdiek, V. Schwenger, B. Döhler [et al.] // *Front. Immunol.* 10:2701. – 2019.

109. Kim, H. Kidney transplantation in patients with type 1 diabetes mellitus: long-term prognosis for patients and grafts / H. Kim, J.S. Cheigh // *Korean J Intern Med.* – 2001. – 2 : Vol. 16. – P. 98–104.

110. Liashchuk, S.P. Organ donation in the Republic of Belarus: 10 years of experience, ethical problems and the prospects for development [Electronic resource] / S.P. Liashchuk. – URL: <https://rm.coe.int/liashchuk-10-ten/16808d71d1> (date of treatment: 13.06.2025).

111. Long term outcomes of transplantation using kidneys from expanded criteria donors: prospective, population based cohort study / O.Aubert, N. Kamar, D. Vernerey [et al.] // *BMJ.* – 2015. – 351:h3557.

112. Long-term outcomes with expanded criteria donors in kidney transplantation / R. Valjalo, E. Reynolds, P. Herrera [et al.] // *Rev Med Chil.* – 2016. – 1 : Vol. 144. – P. 22–29.

113. Lovegrove, C. The FOUR score: a new scale for improved assessment of coma / C. Lovegrove // *Nat Clin Pract Neurol.* – 2006. – Vol. 2. – P. 4–5.

114. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation / C. Moers, J. Pirenne, A. Paul, R.J. Ploeg [et al.] // *N Engl J Med.* – 2012. – 8 : Vol. 366. – P. 770–771.

115. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation / C. Moers, J.M. Smits, M.H. Maathuis [et al.] // *N Engl J Med.* – 2009. – 1 : Vol. 360. – P. 7–19.

116. Machine perfusion preservation versus static cold storage for deceased donor kidney transplantation / S.J. Tingle, Figueiredo, J.A. Moir [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – 3 : Vol. 3.

117. Machine perfusion versus cold storage for the preservation of kidneys from donors ≥ 65 years allocated in the Eurotransplant Senior Programme / A. Gallinat, C. Moers, J. Treckmann [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2012. – 12 : Vol. 27. – P. 4458–4463.

118. Mandal, A.K. Expanded criteria donors: attempts to increase the renal transplant donor pool / A.K. Mandal, A.N. Kalligonis, L.E. Ratner // *Adv Ren Replace Ther.* – 2000. – 2 : Vol. 7. – P. 117–130.

119. Marfo, K. Desensitization protocols their outcome / K. Marfo, A. Lu, M. Ling [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2011. – 6. – P. 922–936.

120. Marino, I.R. An abridged photographic history of organ transplantation / I.R. Marino, C. Cirillo // *Exp Clin Transpl.* – 2014. – Vol. 2 (Suppl 1). – P. 11–16.

121. Matesanz, R. Domínguez-Gil B., Coll E. et al. How Spain reached 40 deceased organ donors per million population / R. Matesanz, B. Domínguez-Gil, E. Coll [et al.] // *Am J Transplant.* – 2017. – Vol. 17. – P. 1447–1454.

122. Murphy, C. Potential donor audit summary report for the 24 month period 1 April 2006 – 31 March 2008 [Electronic resource] / C. Murphy, C. Hamilton. – URL: <http://www.uktransplant.org.uk> (date of treatment: 13.06.2025).

123. Obesity, surgical site infection, and outcome following renal transplantation / R.J. Lynch, D.N. Ranney, C. Shijie [et al.] // *Ann Surg.* – 2009. – 6 : Vol. 250. – P. 1014–1020.

124. Opdam, H.I. Identifying the potential organ donor: an audit of hospital deaths / H.I. Opdam, W. Silvester // *Intensive Care Med.* – 2004. – Vol. 30. – P. 1390–1397.

125. OPNT [Electronic resource]. – URL: <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/> (date of tretament: 13.06.2025).

126. OPTN/SRTR 2022 Annual Data Report: Kidney [Electronic resource]. – URL: <https://srtr.transplant.hrsa.gov/ADR/Chapter?name=Kidney&year=2022> (date of tretament: 13.06.2025).

127. OPTN/SRTR 2023 Annual Data Report: Kidney / Lentine Krista L. [et al.] // *American Journal of Transplantation.* – Vol. 25 (2). – P. 22–137.

128. OPTN/SRTR 2023 Annual Data Report: Kidney [Electronic resource] / L. Krista, J.M. Lentine, Smith Grace R. Lyden [et al.] – URL: <https://srtr.transplant.hrsa.gov/ADR/Chapter?name=Kidney&year=2023> (date of tretament: 19.07.2025).

129. OPTN/UNOS OPO Committee Report/CommitteeReports/board_main_OPO Committee_2_26_2008_12_20.pdf. [Electronic resource]. – URL: <https://optn.transplant.hrsa.gov>. (date of tretament: 13.06.2025).

130. Organ donation in Spain / B. Miranda, M.F. Lucas, C. De Felipe [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 1999. – 3 : Vol. 14. – P. 15–21.

131. Organ donation in the United States / H.M. Nathan, S.L. Conrad, P.J. Held [et al.] // *Am J Transplant.* – 2003. – Vol. 3 Suppl 4. – P. 29–40.

132. Organ donation in the US and Europe: the supply vs demand imbalance / A. Lewis [et al.] // *Transpl. Rev. (Orlando).* – 2021. – Vol. 35.

133. Organ donations and unused potential donations in traumatic brain injury, subarachnoid haemorrhage and intracerebral haemorrhage / E.J. Kompanje [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2006. – Vol. 32. – P. 217–222.

134. Organ donor potential and performance: size and nature of the organ donor shortfall / S.L. Gortmaker [et al.] // *Crit Care Med.* – 1996. – P. 432–439.

135. Organ Procurement and Transplant Network (OPTN) Policy 3.5.11.6 [Electronic resource]. –

URL: https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1200/optn_policies.pdf. (date of treatment: 13.06.2025).

136. Oxygenated End-Hypothermic Machine Perfusion in Expanded Criteria Donor Kidney Transplant: A Randomized Clinical Trial / P. Husen, C. Boffa, I. Jochmans [et al.] // JAMA Surg. – 2021. – 6 : Vol. 156. – P. 517–525.

137. Pascual, J. A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria donors / J. Pascual, J. Zamora, J.D. Pirsch // Am J Kidney Dis. – 2008. – Vol. 52. – P. 553–586.

138. Potential for organ donation in the United Kingdom: audit of intensive care records / K. Barber, S. Falvey, C. Hamilton [et al.] // BMJ. – 13;332(7550). – P. 1124–1127.

139. Prado, N.P. Usefulness of Kidney Donor Profile Index (KDPI) to predict graft survival in a South Brazilian Cohort / N.P. Prado, C.K.D. Silva, G. Meinerz // J Bras Nefrol. – 2020. – 2 : Vol. 42. – P. 211–218.

140. Predictive Factors of Immediate Graft Function for Living Donor Kidney Transplant / M. Kwapisz, R. Kieszek, K. Jędrzejko [et al.] // Int J Med Res Health Sci. – 2018. – 10 : Vol. 7. – P. 103–108.

141. Recipient and donor risk factors for surgical complications following kidney transplantation / J. Barba, R. Algarra, L. Romero [et al.] // Scand J Urol / ed. 47. – 2013. – 1 : Vol. 47. – P. 63–71.

142. Recipient Comorbidity and Survival Outcomes After Kidney Transplantation: A UK-wide Prospective Cohort Study / D.A. Wu, M.L. Robb, J.L.R. Forsythe [et al.] // Transplantation. – 2020. – 6 : Vol. 104.

143. Renal allograft loss in the first post-operative month: Causes and consequences / P.J. Phelan, P. O’Kelly, M. Tarazi [et al.] // Clin Transplant. – 2012. – Vol. 26. – P. 544–549.

144. Renal graft thrombosis. A survey of 134 consecutive cases / M.J. Penny, B.J. Nankivell, A.P. Disney [et al.] // *Transplantation*. – 1994. – 58. – P. 565–569.

145. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor / B.R. Rosengard, S. Feng, E.J. Alfrey [et al.] // *Am J Transplant*. – 2002. – 2. – P. 1–10.

146. Sayegh, C.B. Carpenter M.H. Transplantation 50 years later – progress, challenges, and promises / C.B. Sayegh, M.H. Carpenter // *N Engl J Med*. – 2004. – Vol. 351 (26). – P. 2761–2766.

147. Schutter, R. Optimizing utilization and quality assessment of deceased donor kidneys. University of Groningen [Electronic resource] / R. Schutter. – 2023. – URL: <https://research.rug.nl/en/publications/optimizing-utilization-and-quality-assessment-of-deceased-donor-k> (date of tretament: 02.10.2025).

148. Shafer, T.J. Improving relatives' consent to organ donation / T.J. Shafer // *BMJ*. – 2009. – Vol. 338. – P. b701.

149. Simultaneous nephrectomy during kidney transplantation for polycystic kidney disease does not detrimentally impact comorbidity and graft survival / T. Darius, S. Bertoni, M.D. Meyer [et al.] // *World J Transplant*. – 2022. – 5 : Vol. 12. – P. 100–111.

150. Singh, D. Does pretransplant obesity afect the outcome in kidney transplant recipients? / D.Singh, J. Lawen, W. Alkhudair // *Transplant Proc*. – 2005. – 2 : Vol. 37. – P. 717–720.

151. Situación de la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus en Colombia // *Cuenta de Alto Costo Colombia*. – 2019. – 1. – P. 2322–6323.

152. Staged vs. simultaneous bilateral nephrectomy and kidney transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: Outcomes and costs / A. Rasmussen, M.A. Levine, M.M. Mandurah [et al.] // *CUAJ*. – 2022. – 12 : Vol. 16. – P. 424–429.

153. Suleymanlar, G. Registry of the Nephrology, Dialysis and Transplantation in Turkey, Registry 2019 and 2020. In Ministry of Health and Turkish Society of

Nephrology Joint Report / G. Suleymanlar, K. Ates, N. Seyahi // Turkish Society of Nephrology Registry Committee: Ankara, Turkey. – Ankara, 2020. – P. 52–53.

154. Surgical complications after renal transplantation in grafts with multiple arteries / E. Mazzucchi, A.A. Souza, W.C. Nahas [et al.] // *Int Braz J Urol.* – 2005. – 2 : Vol. 31. – P. 125–130.

155. Surgical complications following 1670 consecutive adult renal transplantations: a single center study / M. Lempinen, J. Stenman, L. Kyllönen [et al.] // *Scand J Surg.* – 2015. – 4 : Vol. 104. – P. 254–259.

156. Surgical prevention and management of vascular complications of kidney transplantation / T. Bassede, S. Droupy, Y. Hammoudi [et al.] // *Transpl Int.* 2012; 25(9). – 2012. – 9 : Vol. 25. – P. 994–1001.

157. Surgical site infection after renal transplantation / A.D. Harris, B. Fleming, J.S. Bromberg [et al.] // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2015. – 4 : Vol. 36. – P. 417–423.

158. Survival of patients waiting for kidney transplantation in terms of competing risks / A. Zulkarnaev, V. Stepanov, A. Vatazin // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2020. – Vol. 35. – S. 3.

159. Systematic review and meta-analysis of hypothermic machine perfusion versus static cold storage of kidney allografts on transplant outcomes / J.M. O’Callaghan, R.D. Morgan, S.R. Knight [et al.] // *Br J Surg.* – 2013. – 8 : Vol. 100. – P. 991–1001.

160. Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes / M. Tonellia, N. Wiebea, G. Knoll [et al.] // *American Journal of Transplantation.* – 2011. – Vol. 11. – P. 2093–2109.

161. Targeting the progression of chronic kidney disease / M. Ruiz-Ortega, S. Rayego-Mateos, S. Lamas, A. Ortiz [et al.] // *Nat Rev Nephrol.* – 2020. – Vol. 16(5). – P. 269–288.

162. The broad spectrum of quality in deceased donor kidneys / J.D. Schold, B. Kaplan, R.S. Baliga [et al.] // *Am J Transplant.* – 2005. – 1 : Vol. 4. – P. 757–765.

163. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report / A.S. Levey, PEd Jong, J. Coresh [et al.] // *Kidney International*. – 2011.

164. The development and current status of minimally invasive surgery to manage urological complications after renal transplantation / R.B. Sabnis, A.G. Singh, A.P. Ganpule [et al.] // *Indian J Urol*. – 2016. – 3 : Vol. 32. – P. 186–91.

165. The effect of pre-transplant dialysis duration on the relationship between delayed graft function and recipient death / R.Y. Wang, D. Jia, S.H. Wang [et al.] // *Sci Rep*. – 2025. – 1:20821 : Vol. 15.

166. The expanded donor / M.H. Kauffman, L.E. Bennett, M.A. McBride [et al.] // *Transplant Rev*. – 1997. – 11. – P. 165–190.

167. The impact of pre-transplant donor specific antibodies on the outcome of kidney transplantation – Data from the Swiss transplant cohort study / L. Frischknecht, Y. Deng, C. Wehmeier [et al.] // *Front Immunol*. – 2022. – Vol. 13:1005790.

168. The Kidney Donor Profile Index (KDPI) Correlates With Histopathologic Findings in Post-reperfusion Baseline Biopsies and Predicts Kidney Transplant Outcome [Electronic resource] / Q. Bachmann, F. Haberfellner, M. Büttner-Herold [et al.] // *Front. Med Sec. Nephrology*. – 2022. – T. 9. – URL: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.875206> (date of treatment: 10.10.2025).

169. Tingle, S.J. Wilson C.H. Machine Perfusion in Deceased Donor Kidney Transplantation: Editorial Summary of a Cochrane Review / S.J. Tingle, C.H. Wil-son // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2025. – 5 : Vol. 85. – P. 647–650.

170. Trauma to the pontomesencephalic brainstem – a major clue to the prognosis of severe traumatic brain injury / C. Wedekind [et al.] // *Br J Neurosurg*. – Vol. 16. – P. 256–260.

171. Trends in kidney transplant utcomes in older adults / M.A. McAdams-Demarco, N. James, M.L. Salter [et al.] // *J Am Geriatr Soc*. – 2014. – Vol. 62. – P. 2235–2242.

172. Trends in kidney transplantation rate across Europe: a study from the ERA Registry / R. Boenink, A. Kramer, RE.Tuinhout [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2023. – Vol. 38. – P. 1528–1539.

173. Trends in Usage and Outcomes for Expanded Criteria Donor Kidney Transplantation in the United States Characterized by Kidney Donor Profile Index / A. Rege, B. Irish, A. Castleberry [et al.]. – 2016. – 11 : Vol. 8. – P. 887.

174. United Network for Organ Sharing. National data. [Accessed January 10 2013] Available from: www.unos.org/data [Electronic resource] (date of tretament: 13.06.2025).

175. Universal perioperative antimicrobial prophylaxis is not necessary in kidney transplantation / M.R. Laftavi, R. Rostami, S. Patel [et al.] // *Clin Transplant.* – 2012. – 3 : Vol. 26. – P. 437–442.

176. Ureteral complications in kidney transplantation: analysis and management of 853 consecutive laparoscopic living-donor nephrectomies in a single center / YS. Choi, KS. Kim, SW. Choi [et al.] // *Transplant Proc.* – 2016. – 8 : Vol. 48. – P. 2684–2688.

177. Urinary tract infections and surgical site infections due to carbapenem-resistant enterobacteriaceae in renal transplant / Dos Santos Rodrigues BG Amaral ES, Fernandes PFCBC [et al.] // *Transplant Proc.* – 2016. – 6 : Vol. 48. – P. 2050–2055.

178. Urological complications after renal transplantation-a single centre experience / W. Krajewski, J. Dembowski, A. Kołodziej [et al.] // *Cent Eur J Urol.* – 2016. – 3 : Vol. 69. – P. 306–311.

179. Urological complications in 600 consecutive renal transplants / A. Jaskowski, R.M. Jones, JAM Murie [et al.] // *Br J Surg.* – 1987. – 10 : Vol. 74. – P. 922–925.

180. Urological consequences following renal transplantation: a review of the literature / A. Palazzetti M. Oderda, E. Dalmaso [et al.] // *Urology.* – 2015. – 4 : Vol. 82. – P. 211–8.

181. US deceased kidney transplantation: Estimated GFR, donor age and KDPI association with graft survival / T.L. Pruett, G.R. Vece, R.J. Carrico [et al.] // *EClinicalMedicine.* – 2021. – Vol. 37:100980.

182. Use of Machine Perfusion to Increase the Number of Expanded Criteria Deceased Donor Kidney Transplants: A Pharmacoeconomic Analysis / H.Jr. Tedesco, T.R.M. Silva Ramos, D.B.M. de Carvalho [et al.] // Transplant Direct. – 2024. – 8:e1668. : Vol. 10.

183. Usefulness of the KDPI in Spain: A comparison with donor age and definition of standard/expanded criteria donor / C. Arias-Cabrales, M.J. Pérez-Sáez, D. Redondo-Pachón [et al.] – 2018. – 5 : T. 38. – P. 503–513.

184. Validation of a new coma scale, the FOUR score, in the emergency department / L.G. Stead [et al.] // Neurocrit Care. – 2009. – Vol. 10. – P. 50–54.

185. Validation of KDRI/KDPI for the selection of expanded criteria kidney donors/ Del Moral Martín RMG Retamero Díaz JA, Cava Molina M. [et al.] // Nefrologia. – 2018. – 3 : Vol. 38. – P. 297–303.

186. Vascular complications after live donor renal transplantation: study of risk factors and effects on graft and patient survival / Y. Osman, A. Shokeir, B. Ali-el-dein [et al.] // J Urol. – 2003. – 3 : Vol. 169. – P. 859–862.

187. Watson, J.E. Organ transplantation: historical perspective and current practice / J.E. Watson, J.H. Dark // Br J Anaesth. – 2012. – Vol. 108 (Suppl 1). – P. 29–42.