

КЛИНИЧЕСКИЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЫБОРА РЕЦИПИЕНТА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ТРУПНЫХ ДОНОРСКИХ ПОЧЕК

А.В. Ватазин, А.Б. Зулькарнаев, В.А. Степанов

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Решение о трансплантации почки конкретному пациенту реализуется посредством двух последовательных решений: о включении пациента в лист ожидания и конкурентном выборе пациента для трансплантации среди нескольких кандидатов. Оба этих решения осуществляются в условиях наличия множества конкурирующих приоритетов и требуют мультидисциплинарного подхода. В статье проводится сравнительный анализ принципов ведения листа ожидания и селекции пары «донор–реципиент» в России, Европе (Eurotransplant) и США (UNOS). Селекция пары «донор–реципиент» реализуется по традиционной иерархической схеме решающих правил. В отличие от Eurotransplant и UNOS в России нет единых стандартов оценки качества донорского органа. Распространенный и в значительной мере неопределенный принцип *old for old* должен быть гармонично вписан в общую канву распределения донорских почек. Вторым отличием отечественной системы распределения донорских почек является выбор в пользу кандидата с меньшей степенью сенсibilизации. Данный принцип синергично с большой частотой положительной перекрестной пробы в значительной мере снижает доступность трансплантации для высоко сенсibilизированных кандидатов. Качество донорского органа и безусловный приоритет высокосенсibilизированных кандидатов являются концептуальными основополагающими принципами распределения органов в США и Европе. В условиях дефицита донорских почек выбор реципиента всегда носит конкурентный характер. Выбор кандидата может быть основан на пациент-ориентированном (выбор в пользу кандидата, у которого трансплантация в наибольшей степени снизит риск смерти; пример – «экстренный» лист ожидания) или альтернативном – утилитарном подходе (выбор в пользу кандидата с наибольшей прогнозируемой продолжительностью жизни). Однако радикальная приверженность одному из этих подходов неизбежно снижает доступность трансплантации почки для определенной категории пациентов. Для обоснованного выбора реципиента необходимо соотнесение таких факторов, как коморбидность, продолжительность ожидания, возраст, гистосовместимость и качество донорской почки, что позволит добиться зыбкого баланса между утилитарностью и пациент-ориентированностью. Принципы формирования листа ожидания и система эффективного распределения донорских органов иностранных авторитетных организаций не могут быть просто копированы и воспроизведены в России. Необходима их адаптация и валидация для локальной популяции пациентов. Объективные трудности такого анализа диктуют необходимость решения ее в национальном масштабе. Это будет способствовать обеспечению справедливого распределения донорских органов всем нуждающимся пациентам и получение наилучших результатов трансплантаций. Кроме того, это позволит в наиболее полной мере реализовать потенциал донорских органов. **Выводы.** Конъюнктура трансплантологической и нефрологической помощи в нашей стране постепенно меняется. Это определяет необходимость адаптации и стандартизации подходов к распределению почек, полученных от трупных доноров, для обеспечения равной доступности трансплантации для разных пациентов и наиболее полной реализации их потенциала. Выведение распределения органов из зоны ответственности локальных координационных советов, внедрение единой политики распределения донорских органов и выбора конкретного реципиента позволит снизить субъективность принимаемых решений, и возможно, улучшить результаты трансплантации.

Ключевые слова: трансплантация почки, лист ожидания, донор, реципиент, коморбидность, гистосовместимость, распределение органов.

Для корреспонденции: Зулькарнаев Алексей Батыргараевич. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корпус 6. Тел. (916) 705-98-99. E-mail: 7059899@gmail.com

For correspondence: Zulkarnaev Alexey Batyrgaraevich. Address: block 6, 61/2, Schepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel. (916) 705-98-99. E-mail: 7059899@gmail.com

CLINICAL, IMMUNOLOGICAL AND ETHICAL ASPECTS OF SELECTING A RECIPIENT FOR CADAVER KIDNEY TRANSPLANTATION

V.A. Vatazin, A.B. Zulkarnaev, V.A. Stepanov

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

The decision to choose a particular patient for kidney transplantation is made through two consecutive decisions: decision to include the patient on the waiting list and decision to select a patient competitively among several candidates for transplant. Both decisions are taken amidst many competing priorities and require a multidisciplinary approach. This paper provides comparative analysis of the principles of maintaining a waitlist and selecting a donor–recipient pair in Russia, Europe (Eurotransplant) and the USA (UNOS). *Donor–recipient pair is selected* based on the traditional hierarchical scheme of decision rules. Unlike Eurotransplant and UNOS, there are no uniform standards in Russia for assessing the quality of a donor organ. The widespread and largely vague «old for old» principle should be harmoniously fitted into the general outline of donor kidney distribution. The second difference in the national distribution system of donor kidneys is the choice in favor of a candidate with a lesser degree of sensitization. With high frequency of positive cross-test, this principle, in a synergistic manner, greatly reduces the availability of transplantation for highly sensitized candidates. The quality of donor organ and unconditional priority on highly sensitized candidates are the conceptual fundamental principles of organ distribution in the US and Europe. Under donor kidney shortage, selecting a recipient is always competitive. The choice of a candidate can be based on a patient-oriented approach (a choice in favor of the candidate whose transplantation will most likely reduce the risk of death; for example, an «emergency» waiting list) or an alternative – a utilitarian approach (choosing the candidate with the longest predictable life expectancy). However, radical commitment to one of these approaches inevitably reduces availability of kidney transplantation for a specific category of patients. For a justified choice of recipient, it is necessary to correlate such factors as comorbidity, waiting time, age, histocompatibility and quality of donor kidney. This would achieve a shaky balance between utilitarian approach and patient-oriented approach. The principles of creating a waiting list and a system for efficient distribution of donor organs practiced by foreign organizations cannot be simply copied and reproduced in Russia. It is necessary to adapt and validate such principles for the local patient population. The objective difficulties of such an analysis dictate the need to address it on a national scale. This would ensure equitable distribution of donor organs to all patients in need and obtain the best transplant results. Moreover, this would make it possible to achieve the full potential of donor organs. *Conclusions.* The situation in transplantological and nephrological care in Russia is gradually changing. This determines the need to adapt and standardize approaches to allocation of cadaveric donor kidneys in order to ensure equal access to transplantation for different patients and fullest realization of their potential. Removing organ distribution from the area of responsibility of local coordination councils, introducing a unified policy for distribution of donor organs and choosing a specific recipient will reduce the subjectivity of decisions and, possibly, improve transplantation results.

Keywords: kidney transplantation, waiting list, donor, recipient, comorbidity, histocompatibility, organ distribution.

Согласно Стамбульской декларации [1], трансплантация органов, являясь одним из чудес двадцатого века и сияющим символом человеческой солидарности, продолжает спасать и улучшать жизни сотен тысяч пациентов по всему миру. Общеизвестно, что аллотрансплантация почки (АТП) – оптимальный метод заместительной почечной терапии (ЗПТ). Действительно, крупными исследованиями подтверждено, что этот метод ЗПТ обеспечивает полную медико-социальную реабилитацию пациентов и лучшее качество жизни [2], а главное – обеспечивает наибольшую выживаемость пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [3–5]. Это справедливо для общей популяции пациентов с ХБП, однако практикующий врач неизбежно сталкивается с необходи-

мостью перейти от общего к частному, а именно – определить оптимальный метод ЗПТ для конкретного пациента. Мы оставим без рассмотрения преимущества и недостатки гемодиализа и перитонеального диализа и сосредоточимся на подходах к выбору кандидатов на трансплантацию почки, уделив особое внимание аспектам, актуальным для нашей страны. Как справедливо сказано в европейских клинических рекомендациях по наилучшей клинической практике по обследованию и наблюдением за донором и реципиентом при трансплантации донорских почек [6], «уход за пациентами после трансплантации почек требует особых знаний в таких областях медицины, как нефрология, иммунология, фармакология, эндокринология, инфекционные болезни и кардиология».

Это, с одной стороны, свидетельствует о необходимости мультидисциплинарного подхода к ведению кандидатов на трансплантацию и реципиентов почечного трансплантата, с другой – о потенциальной возможности присутствия множества противоречивых конкурирующих приоритетов.

Выбор в пользу АТП реализуется в виде двух последовательных решений: включение пациента в лист ожидания и селекция пары донор–реципиент определением конкретного кандидата на трансплантацию. Наиболее сложным представляется нам второе решение.

В России в рутинной клинической практике при трансплантации почки, помимо группы крови, учитывают несоответствия по трем парам лейкоцитарных антигенов человека (HLA – human leukocyte antigens) первого (HLA-A, -B) и второго (HLA-DR) классов, а именно – количество антигенов донора, отсутствующих у реципиента [7] (с приоритетом минимального количества несовпадения по антигенам DR-локуса). Поскольку практически каждый центр трансплантации в нашей стране имеет небольшой, обособленный лист ожидания, возможности выбора оптимального кандидата с учетом тканевой совместимости значительно ограничены. В результате в большинстве случаев врач получает список пациентов, которые равнозначны с точки зрения тканевой совместимости (равное количество HLA-несовпадений). Нет сомнений в том, что, выбирая кандидата на трансплантацию, врач движим исключительно гуманистическими побуждениями. Вместе с тем этот выбор не так однозначен, как может показаться с первого взгляда, и неизбежно порождает этическую дилемму.

На конец 2016 года 5050 пациентов было включено в лист ожидания трансплантации почки. За 2017 год выполнено 1175 трансплантаций почки и включено в лист ожидания 1925 пациентов. Таким образом, с учетом умерших и выбывших по разным причинам на конец 2017 года в листе ожидания было уже 5531 пациент [8]. Очевидно, что в условиях такого дефицита выбор реципиента всегда носит конкурентный характер.

Выбор реципиента может быть основан на одном из двух подходов. Первый подход – пациент-ориентированный. Основной принцип – снижение риска смерти *на момент трансплантации*. Для реализации этого подхода риск смерти после АТП соотносится с риском смерти при продолжении лечения диализом. Пациент, имеющий больший *относительный* риск смерти, выбирается реципиентом. В соответствии с этим принципом, например, трансплантацию выполняют пациенту, который дольше находится в листе ожидания. При этом, как мы показали ранее [9], увеличение продолжительности ожидания сопряжено с ухудшением коморбидного фона. Кроме того,

в соответствии с этим принципом формируется так называемый экстренный лист ожидания (типичным примером являются пациенты с исчерпанными возможностями формирования сосудистого доступа при невозможности конверсии ЗПТ на перитонеальный диализ). При благоприятном исходе трансплантации продолжительность жизни пациента может быть длительной, в то время как продолжение лечения гемодиализом сопряжено с высоким риском скорой смерти. Таким образом, выполнение трансплантации позволяет многократно снизить риск смерти, в то время как стабильный пациент с хорошей функциональной артериовенозной фистулой приобретет значительно меньшую выгоду от АТП.

Пациент-ориентированный подход способствует снижению смертности на диализе (разумеется, среди пациентов в листе ожидания), поскольку увеличение риска смерти пропорционально увеличивает вероятность трансплантации. Однако рост вероятности трансплантации по мере увеличения риска смерти носит не монотонный характер: пациент может быть исключен из листа ожидания, если риск трансплантации превысит риск смерти на диализе. Однако учитывая конкуренцию за донорский орган, этот подход неизбежно сказывается и на остальных пациентах в листе ожидания. В результате увеличивается среднее время ожидания для всех оставшихся кандидатов, поскольку длительно ожидающий кандидат будет иметь приоритет перед кандидатом с меньшим сроком ожидания. Это закономерно способствует снижению прогнозируемой продолжительности жизни остальных кандидатов, а также снижению общей выживаемости реципиентов после АТП (поскольку данный подход способствует накоплению пула реципиентов с меньшей прогнозируемой продолжительностью жизни). Положительным аспектом данного подхода является значительное увеличение доступности трансплантации у пациентов с отягощенным коморбидным фоном. Однако одновременно снижается вероятность трансплантации у пациентов с лучшим коморбидным фоном (эта вероятность возрастет по мере увеличения времени в листе ожидания). Общий принцип данного подхода можно выразить словами «трансплантация как способ спасения жизни».

Второй, альтернативный подход может быть обозначен как утилитарный. Согласно ему предпочтение отдается кандидату, имеющему наибольшую прогнозируемую продолжительность жизни. Это способствует увеличению общей выживаемости реципиентов, а также сокращению среднего времени ожидания трансплантации. При этом данный подход значительно снижает вероятность трансплантации для пациентов с низкой прогнозируемой продолжительностью жизни (поскольку они с большой вероятностью могут не дожить до трансплантации или быть исключенными из листа ожидания в связи с

ухудшением коморбидного фона) и может увеличить смертность больных на диализе (из-за накопления пула пациентов в худшем состоянии, тогда так пациенты в лучшем состоянии получают трансплантат). Общий принцип данного подхода можно выразить словами «обеспечение максимально эффективного с утилитарной точки зрения использования донорских органов».

Таким образом, на практике нередко врач оказывается перед нелегким выбором: выполнить трансплантацию пациенту с большим риском смерти, тем самым несколько ухудшив прогноз у пациента с меньшим риском. Или наоборот: отдать предпочтение пациенту с большей прогнозируемой продолжительностью жизни, тем самым значительно повышая риск смерти пациента в худшем состоянии. Радикальная приверженность каждому из этих альтернативных подходов неизбежно снижает доступность трансплантации для определенной категории пациентов.

В условиях дефицита донорских органов такая дилемма возникает неизбежно. Очевидно, что необходим компромисс между этими подходами для обеспечения зыбкого равновесия между двумя этическими принципами: потенциальной выгодой для здоровья кандидата и справедливостью распределения органов. Обратимся к опыту зарубежных коллег – крупным системам распределения донорских органов Eurotransplant – ET (Европа) и United Network for Organ Sharing – UNOS (США).

Система распределения донорских органов в ET реализуется при помощи двух программ: почки доноров моложе 65 лет – Eurotransplant kidney allocation system (ETKAS), почки доноров в возрасте 65 и более лет – Eurotransplant Senior Program (ESP) [10]. Алгоритм ETKAS подразумевает ранжирование кандидатов в рамках совместимости по группе крови (по соответствующим схемам) с учетом следующих критериев: уровень сенсibilизации (panel-reactive antibody – PRA), тканевая совместимость (HLA-A, -B, -DR), время ожидания, вероятность HLA-несоответствия (mismatch probability) и регион изъятия. Данный алгоритм предназначен в первую очередь для обеспечения наилучшей иммунной совместимости донора (посмертного) и реципиента, в то же время он учитывает и время ожидания трансплантации.

Алгоритм ESP использован главным образом для уменьшения времени консервации и оптимизации использования органов «возрастных» доноров. Органы распределяются последовательно на локальном, региональном и национальном уровне без учета HLA-фенотипа донора среди неиммунизированных реципиентов 65 лет и старше и ранжируются на основе срочности и времени ожидания. Иммунизированные (имеющие предрасполагающие анти-HLA антитела) пациенты включаются в распределение по программе приемлемых несоответствий (acceptable mismatch),

которая допускает иногруппную трансплантацию. Трансплантация по системам ETKAS и ESP, согласно политике ET, подразумевает только трансплантацию при совпадении группы крови донора и реципиента по системе AB0.

Таким образом, концепция old for old не только была успешно реализована, но и гармонично вписана в общую канву распределения донорских почек. Это, с одной стороны, увеличило доступность трансплантации пожилым пациентам, а с другой стороны, способствовало увеличению вероятности молодому реципиенту получить орган от молодого донора. Краткосрочные результаты после внедрения алгоритма ESP (в 1999 году) были многообещающими за счет значительного сокращения продолжительности консервации (за счет преимущественного распределения органов по этой программе на локальном уровне) [11]. Долгосрочные результаты подтвердили, что цель программы достигнута: доступность трансплантации для пожилых увеличилась, время ожидания трансплантации и продолжительность консервации сократились, частота отсроченной функции трансплантата уменьшилась. При этом у пожилых реципиентов несколько увеличилась частота кризов отторжения и уменьшилась выживаемость трансплантатов по сравнению с реципиентами этой же возрастной группы, получившими почки от более молодых доноров [12]. Тем не менее выживаемость реципиентов была выше, чем выживаемость пациентов этой же возрастной группы, находящихся в листе ожидания [13, 14].

Таким образом, ключевым критерием распределения донорских органов в ET является возраст донора и сенсibilизация кандидатов. Это в первую очередь определяет выбор алгоритма, по которому будет выбран реципиент.

В США система распределения донорских органов с общим листом ожидания внедрена в 1977 году. Одним из основных критериев выбора реципиента была продолжительность диализа. Увеличение потребности в донорских органах привело к необходимости использования почек от доноров с расширенными критериями (expanded criteria donor – ECD). К ним были отнесены доноры 60 лет и старше, а также доноры 50–59 лет при наличии по крайней мере одного из следующих критериев: креатинин сыворотки более 1,5 мг/дл, смерть вследствие цереброваскулярных причин или артериальная гипертензия в анамнезе. Трансплантаты, полученные от таких доноров, имели на 70% больший риск утраты функции [15]. При этом доля трансплантатов, полученных от ECD, в 2005 году составляла 17% от всех посмертных доноров [16]. При включении в лист ожидания пациент делал выбор в отношении возможности трансплантации ему почки от ECD. Почки, полученные от ECD, распределялись среди

пациентов, давших согласие на участие в этой программе, в следующей последовательности: пациенты с отсутствием HLA-несовпадений на национальном уровне, все остальные пациенты на местном, региональном и национальном уровнях с учетом длительности ожидания, но не HLA-совместимости [17].

Целью этого было стремление сократить время ожидания трансплантации. Как показали крупные исследования, пожилые пациенты имели низкую продолжительность жизни и высокий риск смерти с функционирующим трансплантатом. В то же время более молодые пациенты с длительным временем жизни после трансплантации «переживали» срок функционирования трансплантата, возвращались на диализ и ожидали повторную трансплантацию [18]. Это усугубляло дефицит донорских органов. Назрела необходимость оптимизации системы распределения донорских органов.

Американская национальная концепция распределения почек 2008 года [19] помимо совместимости по HLA была основана на трех основных критериях: продолжительности диализа, показателе панель-реактивных антител (panel-reactive antibody – PRA) и показателе дополнительных лет жизни, полученных благодаря трансплантации (life years from transplant – LYFT). Именно внедрение расчетного показателя LYFT стало концептуальным компонентом эволюции системы распределения. LYFT определяется как разница в прогнозируемой продолжительности жизни при двух альтернативных вариантах развития событий, в одном из которых пациенту будет выполнена трансплантация почки в данный момент *от конкретного донора* (совокупная продолжительность жизни с функционирующим трансплантатом, а также после утраты его функции и возобновления лечения диализом), а в другом – пациент продолжит лечение диализом. Также важной инновацией было то, что при расчете этого показателя косвенно учитывалось качество жизни: при расчете для продолжительности жизни на диализе (в обоих вариантах развития событий) применялся понижающий коэффициент (0,8) [20].

Изменения произошли и в системе оценки качества донорских органов. На смену бинарной классификации (стандартные доноры / доноры с расширенными критериями) пришла непрерывная шкала. Донорские почки ранжировались в соответствии с метрикой, именуемой «индекс риска донора почек» (kidney donor risk index – KDRI) [21], косвенно отражающей потенциал продолжительности их функционирования. Этот индекс помимо других критериев также включал в себя и HLA-совместимость. На распределение донорских почек с наибольшей прогнозируемой продолжительностью функционирования в большей мере (80%) влияет показатель LYFT, в меньшей мере (20%) – продолжительность диализа,

а также PRA. По мере ухудшения качества донорских почек линейно меняется и приоритет факторов. Донорские почки с наименьшей прогнозируемой продолжительностью функционирования распределяются только с учетом продолжительности диализа и PRA. [22] Таким образом, кандидаты с наибольшей ожидаемой продолжительностью жизни получили приоритет в распределении почек с наибольшей потенциальной выживаемостью. Длительно ожидающие на диализе пациенты, напротив, получили приоритет при распределении почек с небольшой ожидаемой продолжительностью функционирования. В результате в равной степени увеличивается доступность трансплантации для обеих категорий пациентов.

Основными аргументами критиков существующей системы распределения органов была ее сложность, а также низкая доступность трансплантации для высокосенсибилизированных кандидатов. Критике также подверглась и концепция расчета LYFT. Несмотря на изящество теоретических конструкций и доказанную при разработке информативность этой оценки, опыт ее применения показал недостаточную точность прогноза, что связывали с ограниченным количеством предикторов, используемых при расчете [23]. Например, при расчете LYFT не учитывается риск кардиоваскулярных событий (хотя такая возможность рассматривалась при разработке способа расчета этого показателя [20]). При этом известно, что сердечно-сосудистые заболевания – основная причина смерти пациентов с ХБП 5-й стадии [4, 5]. Реципиентам почечного трансплантата также свойствен более высокий риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, чем в общей популяции [24] (хотя и в меньшей степени, чем у пациентов на диализе) [4, 25–27]. Таким образом, два кандидата, сопоставимых по критериям, участвующим в расчете LYFT, могут иметь значительно различающийся прогноз.

Следующим этапом развития системы распределения в США для наиболее полного использования потенциала донорских почек стал отказ от LYFT и KDRI в пользу расчета значительно более простого показателя – посттрансплантационной выживаемости (expected post transplant survival – EPTS). При этом качество донорских почек оценивалось при помощи нового индекса – «профиля донора почек» (kidney donor profile index – KDPI) [28, 29].

При расчете KDPI учитывается возраст, рост, вес, этническая принадлежность доноров, наличие артериальной гипертензии и диабета в анамнезе, причина смерти, уровень креатинина в сыворотке крови, статус гепатита С. При расчете показателя EPTS учитывается возраст реципиента, наличие диабета, предыдущие трансплантации органов в анамнезе, продолжительность диализа.

Алгоритм выбора реципиента реализован по традиционной иерархической схеме решающих правил. При этом начальным звеном является качество донорского органа – KDPI: на основе значения этого показателя почки относились к одной из четырех категорий, каждая из которых имела свою последовательность выбора реципиента. Данная система имеет два ключевых принципа. Первый состоит в том, что показатель EPTS рассчитывается только при распределении почек наилучшего качества (при значении KDPI $\leq 20\%$). Таким образом, обеспечивается равномерность доступности трансплантации.

Второй ключевой принцип – бескомпромиссный приоритет высокосенсибилизированных кандидатов (значение PRA 98–100%) и кандидатов, не имеющих HLA-несовпадений по A-, B- и DRB1-локусам HLA (этот принцип соблюдается при распределении почек с любым значением KDPI) [18, 20, 30].

При распределении почек кандидаты ранжируются в соответствии с количеством баллов, начисляемых в соответствии с продолжительностью диализа, значением PRA, совместимостью по HLA-DRB1-локусу. Также дополнительные баллы начисляются детям и пациентам, ставшим прижизненными донорами. Как и в предыдущей системе распределения почек, кандидаты на сочетанную трансплантацию (почка и экстраренальный орган) имеют приоритет.

Важной особенностью данной системы является возможность иногруппной трансплантации трупных почек кандидатам с отсутствием HLA-несовпадений.

Внедрение в 2014 году новой системы распределения донорских органов привело к небольшому, но статистически значимому увеличению продолжительности консервации (с 15,8 до 16,8 часа), снижению среднего возраста реципиентов (с 55 до 52 лет), увеличению силы корреляции возраста донора и реципиента (с 0,35 до 0,38), снижению доли реципиентов без HLA-несовпадений (с 8,5 до 4,5%), снижению доли реципиентов старше 30 лет (с 19,4 до 15,0%). При этом значительно увеличилась доля реципиентов со значением PRA 100% (с 1,0 до 10,3%) [31]. Вместе с тем на 81,7% увеличилось количество реципиентов моложе 40 лет и на 65,8% снизилось количество реципиентов старше 65 лет, получивших трансплантат со значением KDPI $\leq 20\%$ [32].

Долгосрочные результаты внедрения данной системы еще предстоит оценить: неизвестно, как изменится выживаемость реципиентов и трансплантатов, а также доля реципиентов, умерших с функционирующим трансплантатом. Однако это одна из наиболее продуманных и сбалансированных систем распределения донорских органов в мире.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ СИСТЕМЫ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ТРУПНЫХ ДОНОРСКИХ ПОЧЕК В РОССИИ

Российские национальные рекомендации по формированию и ведению листа ожидания трансплантации трупного органа, а также алгоритму подбора оптимальной пары донор–реципиент [7, 33] имеют своей целью обеспечение справедливого распределения донорских органов всем нуждающимся пациентам и получение наилучших результатов трансплантаций. Согласно этому документу, селекция пары донор–реципиент осуществляется с учетом совместимости по группе крови по системе AB0, статуса неотложности, антропометрических параметров и срока пребывания в листе ожидания.

Первичная селекция пары осуществляется на основе группы крови (по системе AB0) и результата перекрестной лимфоцитарной пробы (cross-match). На втором этапе пациенты ранжируются на основе наличия ургентного статуса или необходимости одномоментной трансплантации комплекса органов (такие пациенты имеют безусловный приоритет). На третьем этапе выбор реципиента осуществляется на основе гистосовместимости с приоритетом минимального количества несовпадений по локусу DR. Далее приоритет пациентов определяется «наличием предсуществующих антител». При этом вопреки принципам ET и UNOS реципиенты, не имеющие (или имеющие малый уровень) предсуществующих антител, имеют преимущество над пациентами с наличием предсуществующих антител (или их высоким уровнем). На заключительном этапе кандидаты ранжируются в соответствии с длительностью пребывания в листе ожидания (длительно ожидающие кандидаты имеют приоритет). Российская политика подразумевает распределение трупных почек только при совпадении по группе крови.

Основным, начальным этапом распределения донорских органов и в США (UNOS), и в Европе (ET) для несенсибилизированных кандидатов является качество донорского органа. Если в Европе в основу положен возраст донора, то в США это комплексный показатель. Внедрение подобного показателя (или хотя бы бинарного признака, как в ET) мы считаем эффективной мерой (возможно, самой необходимой на данном этапе развития трансплантации почки в России), которая будет способствовать повышению доступности трансплантации. Пациенты с сахарным диабетом, пожилые пациенты, пациенты с отягощенным коморбидным фоном не должны быть ограничены в доступе к трансплантации. Справедливость – основополагающий этический принцип любой системы распределения донорских органов. С другой стороны, это обеспечит наиболее эффективное распределение органов, позволив в полной

мере реализоваться потенциалу донорских почек. Пациенты с наибольшим прогнозируемым временем жизни должны получить почки наилучшего качества. Данный подход обеспечит оптимальный баланс между пациент-ориентированным и утилитарным подходом к распределению.

Очевидно, что для внедрения этого подхода необходима разработка системы оценки качества донорского органа и комплексная оценка состояния потенциального реципиента. Недавним исследованием было показано, что это не может быть достигнуто в результате простого копирования системы распределения органов: например, современная система распределения органов, успешно реализованная и эффективно функционирующая в США, может иметь сомнительную эффективность в Европе [34].

Должны быть определены наиболее важные факторы, оказывающие влияние на качество донорского органа, *актуальные для пула доноров в нашей стране*. Такими факторами могут быть: наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, возраст донора, функциональное состояние почек, причина смерти донора, тип донора (донор с бьющимся сердцем / асистолический донор). При этом анамнестические данные не всегда доступны. Почки, полученные от таких доноров, могут быть отнесены к отдельной категории. В таком случае оценка качества почек проводится исключительно на основании данных инструментальных и лабораторных обследований, типа донора, причины смерти и возраста.

Наиболее сложной представляется нам оценка состояния реципиента. Во-первых, приоритезация реципиентов может быть основана или на расчете показателя прогнозируемой продолжительности жизни, или на потенциальной выгоде от трансплантации (аналоги EPTS и LYFT). Как правило, такая оценка получена в результате определения регрессионного уравнения, описывающего зависимость между некоторым исходом и набором предикторов с наилучшей аппроксимацией. Набор предикторов определяется биологической важностью оцениваемых характеристик и ограничен, с одной стороны, качеством оценки этих показателей, а с другой – актуальностью их для изучаемой популяции.

Отсутствие противопоказаний к трансплантации не единственный критерий, определяющий необходимость трансплантации почки пациенту с ХБП 5-й стадии (но при этом основной, определяющий ее возможность). Вторым необходимым условием является уверенность, что трансплантация приведет к увеличению прогнозируемой продолжительности жизни или ее качества. Это может быть достигнуто в результате, например, исследования связи количественной оценки коморбидного фона и результатов трансплантации в сопоставлении с результатами лечения диализом, и самое главное, возможности ее

применения для индивидуального прогноза. Ранее нами было показано [9], что ухудшение коморбидного фона в результате длительного ожидания сопровождается повышением смертности реципиентов после трансплантации. Это вызывает сомнения в целесообразности трансплантации почки, поскольку она не приводит к значимому улучшению прогноза по сравнению с продолжением лечения диализом.

Эвальвация коморбидного фона имеет большое значение для индивидуальной оценки рисков (интерес пациента) и при разработке политики распределения органов (интерес координирующего органа) и приоритезации кандидатов (интерес трансплантолога). Если при включении в лист ожидания решение может быть принято на основании ряда бинарных признаков (например, наличие/отсутствие системного инфекционного процесса, злокачественных новообразований или инфаркта миокарда в недавнем прошлом), то для сопоставления коморбидного фона реципиента с качеством донорского органа может потребоваться оценка в ординальной или интервальной шкале (в силу условности шкал оценки коморбидного фона возможность измерения состояния здоровья в абсолютной шкале – шкале отношений – представляется крайне сомнительной даже при условии обеспечения приемлемой эквидистантности).

Расчет прогнозируемой продолжительности жизни представляется (аналог EPTS) нам более наглядной и сбалансированной оценкой для пациентов с *хорошим прогнозом*. При очевидной условности этой оценки она может носить дискретный характер (например, менее 10 лет, 10–20 лет, более 20 лет). В то же время это может снижать вероятность трансплантации для пациентов в худшем состоянии. В свою очередь показатель, представляющий потенциальную выгоду от трансплантации (аналог LYFT) при небольших сроках наблюдения с большей вероятностью будет отдавать предпочтение *более тяжелым пациентам* [20], у которых *абсолютное* значение предполагаемой продолжительности увеличится в меньшей степени по сравнению со значительным *относительным* увеличением продолжительности жизни в случае трансплантации по сравнению с продолжением лечения диализом. Это вызвано тем, что пациенты с небольшой продолжительностью жизни реализуют потенциал LYFT вскоре после трансплантации, тогда как пациенты с большой ожидаемой продолжительностью жизни реализуют потенциал LYFT в более поздние сроки (спустя 10–15 лет).

Примером могут быть пациенты с сахарным диабетом. Известно, что реципиенты с диабетом имеют значительно меньшую ожидаемую продолжительность жизни, чем пациенты без диабета [3–5]. Вместе с тем молодые пациенты с сахарным диабетом могут иметь исключительную выгоду от трансплантации почки по сравнению с пациентами этой же возраст-

ной группы без диабета [18, 20]. Это обусловлено чрезвычайно высокой смертностью этих пациентов на диализе.

Другим примером могут быть пациенты, нуждающиеся в срочной трансплантации: срок жизни после трансплантации может возрасть в несколько раз по сравнению с вариантом развития событий, если они останутся на лечении диализом. Однако поскольку пациенты из обоих примеров будут иметь относительно небольшую прогнозируемую продолжительность жизни в целом, целесообразно будет выполнить трансплантацию почки, функциональный потенциал которой будет израсходован раньше, чем потенциал почек лучшего качества. Для наиболее полного раскрытия потенциала донорских почек необходимо внедрение научно обоснованной системы соотношения суррогатной оценки состояния пациента с качеством органа, дополняющей в значительной мере неопределенный принцип *old for old*.

Таким образом, качество донорского органа должно быть ключевым аспектом распределения. При прогнозируемой продолжительности жизни, например менее 10 лет, почки могут быть распределены с учетом максимальной выгоды от трансплантации, при большей продолжительности жизни – с учетом посттрансплантационной выживаемости.

Важным фактором также представляется нам оценка приверженности лечению (когнитивные нарушения, несоблюдение предписаний лечащего врача, пропуск сеансов диализа и др.). Данный фактор также должен быть учтен при приоритизации кандидатов.

В настоящее время у нас нет четкого представления, как такие факторы, как коморбидный фон, гистосовместимость, срок ожидания и возраст реципиента, должны быть вписаны в канву системы распределения. Нам представляется, что на разных сроках ожидания (следует учитывать не продолжительность ожидания в листе, а общую продолжительность лечения диализом) приоритет этих факторов меняется, причем, нелинейно. Ранее нами были получены убедительные доказательства в пользу этого факта: по мере увеличения продолжительности диализа возрастает значимость коморбидности [9]. Вполне вероятно, что при длительном ожидании потенциальная выгода от трансплантации значительно снижается даже в случае минимального количества HLA-несовпадений. В пользу этого предположения имеются и другие подтверждения [35].

Добавляет сложности также и тот факт, что стоит ожидать значимого эффекта взаимодействия различных факторов, которое может быть нелинейно связано с вероятностью исхода. Например, очевидно, что по мере увеличения возраста и ухудшения коморбидного фона постепенно (и можно даже предположить, что линейно) возрастает риск смерти пациента. При

этом по мере увеличения срока ожидания коморбидный фон будет ухудшаться (а значит, риск смерти – возрастет) с большим темпом у пожилых пациентов по сравнению с молодыми [36]. Таким образом, даже эти три фактора (возраст, коморбидный фон и срок ожидания) порождают необходимость включения в регрессионную модель их взаимодействия с соответствующими коэффициентами. Добавление такого важного фактора, как наличие или отсутствие диабета, еще в большей мере усложняет анализ (очевидно, что ухудшение коморбидного фона у пациентов с диабетом происходит с большим темпом, чем у пациентов без диабета). Тем не менее данная проблема, вероятно, все же может быть решена. Если проанализировать регрессионное уравнение, применяемое для расчета показателя EPTS [37], несколько предикторов как раз представлены взаимодействием факторов. Вместе с тем потребный большой объем первичных данных и необходимость в обязательной внешней валидации модели определяют необходимость решения данной проблемы в национальном масштабе. Нами уже несколько лет планомерно ведется подобная работа на основе созданной ретроспективной базы данных. Вместе с тем ограниченность в ресурсах и объеме клинического материала, а также локальный ее характер свидетельствуют об определенной субъективности оценок: результат (проект схемы селекции пары донор–реципиент) может быть актуален только для нашего региона.

Кроме этого, важным аспектом работы, в значительной мере определяющим возможность практического применения ее результатов, является локализация расчета PRA, а также вероятности приемлемых несовпадений у сенситизированных реципиентов. Расчет может быть основан на результатах локального пула пациентов или на доступных данных из открытых источников [38, 39] о популяционных частотах антигенов в соответствующем регионе. Эти оценки также могут значимо влиять на определение приоритета кандидатов.

Вероятность трансплантации (без учета фактора коморбидности) – это стохастическая величина. Важным фактором, который теоретически может оказывать влияние на приоритет кандидатов, может быть популяционная частота антигенов, составляющих фенотип и учитываемых при селекции пары. Вполне вероятно, что кандидаты, имеющие редкий HLA-фенотип, могут длительно ожидать трансплантацию [40–42]. В то же время срок ожидания может компенсировать влияние этого фактора, в случае если будет установлено, что при достижении определенного срока ожидания приоритет гистосовместимости по HLA снижается в пользу других клинических факторов (например, коморбидного фона).

Недостатком отечественной системы распределения донорских почек является отсутствие единого

листа ожидания, что в значительной мере препятствует выбору оптимального с точки зрения тканевой совместимости реципиента. Учитывая территориальные особенности нашей страны, лист ожидания может быть общим в рамках объединения усилий нескольких центров трансплантации (не просто на уровне федеральных округов, а именно по территориальному принципу). Вероятность получения центром донорского органа (под конкретного пациента) определялась бы в первую очередь величиной локального пула кандидатов на трансплантацию и была бы ограничена способностью выполнения определенного количества операций. При этом вероятность выполнения трансплантации при получении донорской почки определяется качеством ведения листа ожидания (наличие актуальных сведений о состоянии кандидата). Помимо определения политики распределения органов, необходимо сопоставить влияние сроков консервации на долгосрочную выживаемость трансплантатов различного качества с той выгодой, которую может обеспечить трансплантация с хорошим иммунологическим фоном. Возможно, это будет оправдано только для кандидатов на трансплантацию со значениями PRA, близкими к 100%.

Тот факт, что при современной системе распределения органов несенсибилизированные кандидаты имеют приоритет перед сенсибилизированными, безусловно, ограничивает доступность трансплантации. Вероятно, это вызвано тем, что десенсибилизация пациентов, которые имеют предсуществующие анти-HLA антитела и ожидают трансплантацию трупной почки, не является системной практикой. Улучшить результаты трансплантации при наличии предсуществующих антител может внедрение виртуальной перекрестной пробы с учетом наличия общих эпитопов [43–45]. Определение приемлемых несоответствий может значительно улучшить результаты трансплантации почек сенсибилизированным кандидатам [46, 47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трансплантация почки, бесспорно, остается оптимальным методом заместительной почечной терапии для подавляющего большинства пациентов. Конъюнктура трансплантологической и нефрологической помощи в нашей стране постепенно меняется. Это определяет необходимость адаптации и стандартизации подходов к распределению почек, полученных от трупных доноров, для обеспечения равной доступности трансплантации для разных пациентов и наиболее полной реализации их потенциала. Выведение распределения органов из зоны ответственности локальных координационных советов, внедрение единой политики распределения донорских органов и выбора конкретного реципиента позволит снизить

субъективность принимаемых решений, и возможно, улучшить результаты трансплантации.

Работы были выполнены с использованием средств гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых № МД-2253.2018.7.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Participants in the International Summit on Transplant Tourism and Organ Trafficking Convened by the Transplantation Society and International Society of Nephrology in Istanbul, Turkey, April 30 – May 2, 2008. The declaration of Istanbul on organ trafficking and transplant tourism. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 3375–3380. doi: 10.1093/ndt/gfn553.
2. Purnell TS, Augustine P, Crews DC, Lamprea-Montealegre J, Ohufade T, Greer R et al. Comparison of life participation activities among adults treated by hemodialysis, peritoneal dialysis, and kidney transplantation: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2013; 62 (5): 953–973. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.022.
3. ERA-EDTA-reg.org [Internet]. European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA–EDTA) Registry Annual Report 2017. 2018; Available at: <https://www.era-edta-reg.org/files/annual-reports/pdf/AnnRep2017.pdf>.
4. USRDS.org [Internet]. United States Renal Data System. 2018 USRDS annual data report. Volume 2 – End-stage Renal Disease (ESRD) in the United States: Chapter 5: Mortality. 2019; Available at: https://www.usrds.org/2018/download/v2_c05_Mortality_18_usrds.pdf.
5. Бикбов БТ, Томилина НА. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. Отчет по данным общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть первая. *Нефрология и диализ*. 2015; 17 (3, приложение): 5–111. Бикбов БТ, Томилина НА. Renal replacement therapy for ESRD in Russian Federation, 1998–2013 Report of the Russian Renal Replacement Therapy Registry. Part 1. *Nefrologiya i dializ [Nephrology and dialysis]*. 2015; 17 (3, supplement): 5–111. [In Russ, English abstract]. doi: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95.
6. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28 Suppl 2: ii1–71. doi: 10.1093/ndt/gft218.
7. Transpl.ru [Интернет]. Профессиональная ассоциация: Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». Национальные клинические рекомендации: посмертное донорство органов. 2016.

- Доступно по ссылке: http://transpl.ru/files/rto/possmertnoe_dnorstvo_organov.pdf. Transpl.ru [Internet]. Professional Association: Russian public organization of transplantologists «Russian transplant society». National clinical guidelines: postmortal organ donation. 2016. [In Russ] Available at: http://transpl.ru/files/rto/possmertnoe_dnorstvo_organov.pdf.
8. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2017 году. X сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20 (2): 6–28. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in russian federation in 2017. 10th report of the national registry. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018; 20 (2): 6–28. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-2-6-28>.
 9. Ватазин АВ, Зулкарнаев АБ, Степанов ВА. Анализ выживаемости пациентов в листе ожидания трансплантации почки с позиции конкурирующих рисков. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (1): 35–45. Vatazin AV, Zulkarnaev AB, Stepanov VA. Survival analysis of patients in the waiting list for kidney transplantation in terms of competing risks. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019; 21 (1): 35–45. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2019-1-35-45.
 10. Eurotransplant.org [Internet]. Eurotransplant Manual – version 8.0. Chapter 4: Kidney (ETKAS and ESP). 2018; Available at: <https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=H4+Kidney+March+20191.pdf>.
 11. Smits JM, Persijn GG, van Houwelingen HC, Claas FH, Frei U. Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The results of the first year. *Am J Transplant*. 2002; 2 (7): 664–670.
 12. Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizii V, Arbogast H, Margreiter R, Fricke L et al. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients – a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant*. 2008; 8 (1): 50–57. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02014.x.
 13. Jay CL, Washburn K, Dean PG, Helmick RA, Pugh JA, Stegall MD. Survival benefit in older patients associated with earlier transplant with high kdpi kidneys. *Transplantation*. 2017; 101 (4): 867–872. doi: 10.1097/TP.0000000000001405.
 14. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16 (6): 1859–1865. doi: 10.1681/ASN.2004121092.
 15. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation*. 2002; 15; 74 (9): 1281–1286. doi: 10.1097/00007890-200211150-00014.
 16. Port FK, Dykstra DM, Merion RM, Wolfe RA. Trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2004. *Am J Transplant*. 2005; 5 (4 Pt 2): 843–849. doi: 10.1111/j.1600-6135.2005.00831.x.
 17. Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, Zaroff JG, Emond JC, Henry ML et al. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant*. 2002; 2 (8): 701–711.
 18. Stegall MD, Stock PG, Andreoni K, Friedewald JJ, Leichtman AB. Why do we have the kidney allocation system we have today? A history of the 2014 kidney allocation system. *Hum Immunol*. 2017; 78 (1): 4–8. doi: 10.1016/j.humimm.2016.08.008.
 19. Asts.org [Internet]. The OPTN/UNOS Kidney Transplantation Committee. Kidney Allocation Concepts. Request for Information. Issued by: The Organ Procurement and Transplantation Network and United Network for Organ Sharing Kidney Transplantation Committee. Circulated for consideration September 24, 2008 through December 18, 2008. Available from: <https://ast.org/docs/default-source/optn-unos/proposed-kidney-allocation-concepts-rfi-september-24-2008.pdf?sfvrsn=8>.
 20. Wolfe RA, McCullough KP, Schaubel DE, Kalbfleisch JD, Murray S, Stegall MD et al. Calculating life years from transplant (LYFT): methods for kidney and kidney-pancreas candidates. *Am J Transplant*. 2008; 8 (4 Pt 2): 997–1011. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02177.x.
 21. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation*. 2009; 27; 88 (2): 231–236. doi: 10.1097/TP.0b013e3181ac620b.
 22. Wolfe RA, McCullough KP, Leichtman AB. Predictability of survival models for waiting list and transplant patients: calculating LYFT. *Am J Transplant*. 2009; 9 (7): 1523–1527. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02708.x.
 23. Stock PG. Balancing multiple and conflicting allocation goals: a logical path forward. *Am J Transplant*. 2009; 9 (7): 1519–1522. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02715.x.
 24. Seoane-Pillado MT, Pita-Fernández S, Valdés-Cañedo F, Seijo-Bestilleiro R, Pérttega-Díaz S, Fernández-Rivera C et al. Incidence of cardiovascular events and associated risk factors in kidney transplant patients: a competing risks survival analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017; 17 (1): 72. doi: 10.1186/s12872-017-0505-6.
 25. Glicklich D, Vohra P. Cardiovascular risk assessment before and after kidney transplantation. *Cardiol Rev*. 2014; 22 (4): 153–162. doi: 10.1097/CRD.000000000000012.
 26. Stoumpos S, Jardine AG, Mark PB. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2015; 28 (1): 10–21. doi: 10.1111/tri.12413.
 27. Di Lullo L, House A, Gorini A, Santoboni A, Russo D, Ronco C. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart Fail Rev*. 2015; 20 (3): 259–272. doi: 10.1007/s10741-014-9460-9.
 28. Chopra B, Sureshkumar KK. Changing organ allocation policy for kidney transplantation in the United States. *World J Transplant*. 2015; 5 (2): 38–43. doi: 10.5500/wjt.v5.i2.38.
 29. OPTN.transplant.hrsa.gov [Internet]. A Guide to Calculating and Interpreting the Kidney Donor Profile Index (KDPI). Updated: May 15, 2019. Available at: https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1512/guide_to_calculating_interpreting_kdpi.pdf.

30. Israni AK, Salkowski N, Gustafson S, Snyder JJ, Friedewald JJ, Formica RN et al. New national allocation policy for deceased donor kidneys in the United States and possible effect on patient outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25 (8): 1842–1848. doi: 10.1681/ASN.2013070784.
31. Massie AB, Luo X, Lonze BE, Desai NM, Bingaman AW, Cooper M et al. Early changes in kidney distribution under the new allocation system. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27 (8): 2495–2501. doi: 10.1681/ASN.2015080934.
32. Wang CJ, Wetmore JB, Israni AK. Old versus new: Progress in reaching the goals of the new kidney allocation system. *Hum Immunol*. 2017; 78 (1): 9–15. doi: 10.1016/j.humimm.2016.08.007.
33. Transpl.ru [Интернет]. Профессиональная ассоциация: Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». Национальные клинические рекомендации: трансплантация почки. 2016. Доступно по ссылке: http://transpl.ru/files/rto/transpl_pochki.pdf. Transpl.ru [Internet]. Professional Association: Russian public organization of transplantologists «Russian transplant society». National clinical guidelines: kidney transplantation. 2016. [In Russ] Available at: http://transpl.ru/files/rto/transpl_pochki.pdf.
34. Schulte K, Klasen V, Vollmer C, Borzikowsky C, Kunzendorf U, Feldkamp T. Analysis of the eurotransplant kidney allocation algorithm: How should we balance utility and equity? *Transplant Proc*. 2018; 50 (10): 3010–3016. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.08.040.
35. Smits JM, van Houwelingen HC, De Meester J, Persijn GG, Claas FH. Analysis of the renal transplant waiting list: application of a parametric competing risk method. *Transplantation*. 1998; 15; 66 (9): 1146–1153. doi: 10.1097/00007890-199811150-00006.
36. Bouaoun L, Villar E, Ecochard R, Couchoud C. Excess risk of death increases with time from first dialysis for patients on the waiting list: implications for renal allograft allocation policy. *Nephron Clin Pract*. 2013; 124 (1–2): 99–105. doi: 10.1159/000355549.
37. OPTN.transplant.hrsa.gov [Internet]. OPTN policies (last updated 10/01/2019). 2019. Available at: https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1200/optn_policies.pdf.
38. Bioinformatics.bethematchclinical.org [Internet]. The National Marrow Donor Program Database. Available at <https://bioinformatics.bethematchclinical.org/>.
39. Allele frequencies.net [Internet]. The Allele Frequency Net Database. Available at <http://www.allelefrequencies.net>.
40. Vranic GM, Ma JZ, Keith DS. The role of minority geographic distribution in waiting time for deceased donor kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2014; 14 (11): 2526–2534. doi: 10.1111/ajt.12860.
41. Leffell MS, Cherikh WS, Land G, Zachary AA. Improved definition of human leukocyte antigen frequencies among minorities and applicability to estimates of transplant compatibility. *Transplantation*. 2007; 83 (7): 964–972.
42. Favoino B, Frugis Caggianelli L, Mininni D, Nitti M, Battaglia M, Ditunno P et al. Rare phenotype and transplantability in cadaveric kidney transplant. *Transplant Proc*. 2004; 36 (3): 479–480.
43. Piazza A, Ozzella G, Poggi E, Caputo D, Manfreda A, Adorno D. Virtual crossmatch in kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2014; 46 (7): 2195–2198. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.07.053.
44. Jackson AM. The Virtual Crossmatch: An Essential Tool for Transplanting Sensitized Patients. *Clin Transpl*. 2014; 131–136.
45. Duquesnoy RJ. Are we ready for epitope-based HLA matching in clinical organ transplantation? *Transplantation*. 2017; 101 (8): 1755–1765. doi: 10.1097/TP.0000000000001667.
46. Claas FH, Witvliet MD, Duquesnoy RJ, Persijn GG, Dociadis II. The acceptable mismatch program as a fast tool for highly sensitized patients awaiting a cadaveric kidney transplantation: short waiting time and excellent graft outcome. *Transplantation*. 2004; 27; 78 (2): 190–193. doi: 10.1097/01.tp.0000129260.86766.67.
47. Heidt S, Haasnoot GW, Claas FHJ. How the definition of acceptable antigens and epitope analysis can facilitate transplantation of highly sensitized patients with excellent long-term graft survival. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018; 23 (4): 493–499. doi: 10.1097/MOT.0000000000000545.

Статья поступила в редакцию 17.10.2019 г.
The article was submitted to the journal on 17.10.2019