

DOI: 10.15825/1995-1191-2016-4-157-169

## ПОВТОРНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ

*А.И. Сушков*

ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

В настоящее время для большинства пациентов с терминальной почечной недостаточностью пересадка почки является наилучшим методом заместительной почечной терапии (ЗПТ), который значительно увеличивает продолжительность и качество жизни. Прогресс в области органного донорства, хирургической техники, трансплантационной иммунологии и иммуносупрессии существенно улучшил непосредственные результаты трансплантаций. При этом отдаленная выживаемость трансплантатов в течение последних двух десятилетий практически не изменилась. Несоответствие между показателями отдаленной выживаемости реципиентов и трансплантатов привело к увеличению количества пациентов, утративших функцию пересаженной почки. Для большинства из них повторная трансплантация представляется оптимальным вариантом продолжения ЗПТ, хотя и сопряжена с большей частотой осложнений. При этом рекомендации по проведению ретрансплантации почки, основанные на принципах доказательной медицины, до сих пор отсутствуют. Настоящий обзор основан на материале 100 научных публикаций, посвященных различным аспектам планирования и выполнения ретрансплантации почки.

*Ключевые слова:* трансплантация почки, ретрансплантация почки, утрата трансплантата, отторжение трансплантата, иммуносупрессия.

## REPEAT KIDNEY TRANSPLANTATION

*A.I. Sushkov*

V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Nowadays, kidney transplantation is the best approach of renal replacement therapy for the majority of patients with end-stage renal disease that significantly improves the quality and length of life. Advances in the field of organ donation, immunosuppression, transplant surgery and immunology have improved short-term graft and patient survival. But the long-term graft survival remains static over last two decades. The disparity between low graft and high patient long-term survival led to increasing number of transplant recipients with failed grafts. Repeat renal transplant is presumed to be a good option for many patients losing their grafts, but it is associated with higher complication rates. Unfortunately, there are no evidence-based recommendations or guidelines for renal retransplantation procedure. This review is based on 100 scientific publications related to various aspects of the kidney retransplantation and provides the recent data on this matter.

*Key words:* kidney transplantation, kidney retransplantation, graft failure, graft rejection, immunosuppression.

### ВВЕДЕНИЕ

В течение последних десятилетий трансплантация почки остается оптимальным методом заместительной почечной терапии, обеспечивающим по сравнению с лечением диализом лучшую продолжительность и качество жизни пациентов. По данным актуального регистра ERA-EDTA, пятилетняя выживаемость пациентов при лечении гемо- или перитонеальным диализом составляет 40,6%, а пос-

ле пересадки почки от живого или трупного донора – 94,3 и 87,1% соответственно [1]. Несмотря на столь впечатляющие результаты, следует признать, что функционирование трансплантата в течение 20 и более лет – ситуация скорее уникальная, чем обычная. С другой стороны, в отличие от трансплантации сердца или печени утрата функции пересаженной почки сама по себе не приводит к смерти пациента. Следовательно, вопрос о возобновлении

**Для корреспонденции:** Сушков Александр Игоревич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (916) 177-89-24. E-mail: sushkov.transpl@gmail.com.

**For correspondence:** Sushkov Alexander Igorjevich. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (916) 177-89-24. E-mail: sushkov.transpl@gmail.com

лечения диализом после трансплантации или выполнении повторной пересадки может считаться актуальным для подавляющего большинства реципиентов, особенно перенесших трансплантацию в молодом возрасте.

Повторная пересадка почки в целом сопряжена с большей частотой эпизодов отторжения, отсроченной функции и худшей выживаемостью трансплантатов, но при этом обеспечивает лучшую выживаемость пациентов [2, 3]. Непосредственные и отдаленные результаты ретрансплантаций определяются рядом факторов, связанных с основным заболеванием, длительностью функционирования и причиной утраты первого трансплантата [4], типом и качеством донорского органа [5, 6], иммунологическим статусом пациента [7], а также наличием у него сопутствующих заболеваний [8].

### **АКТУАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИЙ И ПОТРЕБНОСТЬ В ПОВТОРНЫХ ПЕРЕСАДКАХ ПОЧКИ**

Применяемые с конца 1990-х годов современные схемы иммуносупрессивной терапии позволили снизить частоту острого отторжения с 40–50% до 10–15%, что, в свою очередь, привело и к снижению частоты утраты трансплантатов в раннем послеоперационном периоде по причине отторжения, которая в группе несенсибилизированных кандидатов в настоящее время составляет 1–2% [9, 10]. По-прежнему одной из важных (2–5%) причин ранних утрат является тромбоз сосудов трансплантата и другие хирургические осложнения [11]. При использовании для пересадки органов, полученных от доноров с расширенными критериями и особенно от асистолических доноров, велика доля первично не функционирующих трансплантатов – вплоть до 20% [12]. Таким образом, частота ранних потерь трансплантатов в рамках отдельной программы может достигать 10%.

Данные об улучшении отдаленных результатов трансплантаций в определенной степени противоречивы. По данным австралийского и новозеландского регистра ANZDATA, в период с 1993-го по 2004 год 5-летняя выживаемость трансплантатов возросла с 69,9 до 76,7% [11]. Результаты европейского исследования, проведенного Collaborative Transplant Study, свидетельствуют о более существенном улучшении показателей выживаемости: время полужизни трансплантатов в период 1990–1993 годов составило 14 лет, а в 2010–2014 годах – 21 год, при этом расчетная 10-летняя выживаемость трансплантатов, пересаженных в 2010–2014 годах, оценивается в 67% [13]. С другой стороны, в США тенденции улучшения отдаленных результатов более сдержанны: среднее время функционирования

трансплантата увеличилось с 6,6 года в 1989 году до 8,8 года в 2005 году [14].

В 1990-е годы основной причиной утраты функции трансплантатов в отдаленном периоде считалась хроническая трансплантационная нефропатия [15, 16], однако в последнее время благодаря применению современных методов иммунологических исследований в структуре поздних потерь была показана ведущая роль хронического гуморального отторжения [17, 18]. Кроме того, прогрессивное ухудшение функции трансплантата, приводящее к его утрате, может быть обусловлено рецидивом основного заболевания, хронической токсичностью ингибиторов кальциневрина, полиомавирусной инфекцией, атеросклеротическим поражением, артериальной гипертензией, метаболическими нарушениями [19]. Также следует учитывать и тот факт, что около половины реципиентов исходно (через 6 месяцев после трансплантации) имеют скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что соответствует 3-й или более продвинутой стадии ХБП [20].

Таким образом, многим пациентам, перенесшим трансплантацию, впоследствии требуется возобновление лечения диализом или повторная операция. Например, в США из 100 000 пациентов, ежегодно начинающих лечение диализом, 5% в прошлом перенесли трансплантацию почки, в национальном листе ожидания доля пациентов, ожидающих повторную пересадку, составляет 14%, а из общего числа трансплантаций почки 11,5% составляют ретрансплантации [20, 21]. Аналогичная картина наблюдается и в европейских странах [1, 22].

Несмотря на то что в России трансплантации почки выполняются уже более 50 лет, обобщенные национальные данные о непосредственных и отдаленных результатах операций до сих пор отсутствуют. С 2009 года Российское трансплантологическое общество публикует ежегодные сообщения собственного регистра о состоянии органного донорства и трансплантации в России, однако данные отчеты содержат информацию исключительно о донорской активности и количестве выполненных трансплантаций [23–29]. В отчете о состоянии заместительной почечной терапии при хронической почечной недостаточности в России в 1998–2011 гг., сформированном на основании данных регистра Российского диализного общества, также не представлены сведения о выживаемости почечных трансплантатов [30].

Вероятно, частоту ранних потерь трансплантатов в нашей стране следует оценивать как 7–10%, а десятилетнюю выживаемость – не более 50%. Учитывая имеющиеся количественные данные отечественных регистров, можно лишь предположить, что абсолютное количество пациентов, утративших трансплантат и находящихся в настоящее время на

лечении диализом, составляет 1200–1500 человек, а число кандидатов на ретрансплантацию в листах ожидания – около 300–400 пациентов. Таким образом, актуальность проблемы планирования и проведения повторной трансплантации определяется не только специфическими медицинскими факторами и особенностями, которые будут обсуждаться ниже, но и реально существующей потребностью в таких вмешательствах.

## ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С НЕФУНКЦИОНИРУЮЩИМ ПОЧЕЧНЫМ ТРАНСПЛАНТАТОМ

Реципиенты, утратившие трансплантат, составляют гетерогенную популяцию со множеством специфических медицинских проблем, обусловленных как длительным течением почечного заболевания, так и перенесенным хирургическим вмешательством с его возможными осложнениями и приемом иммуносупрессии.

Утрата функции пересаженной почки достоверно увеличивает риск смерти пациентов, в первую очередь, из-за сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений [31]. Несмотря на то что у реципиентов, которым было возобновлено лечение диализом после потери трансплантата, отмечается достоверно более низкий уровень гемоглобина, большая частота и степень выраженности артериальной гипертензии, повышенный уровень холестерина [32–34], клинические подходы к проведению ЗПТ и коррекции вторичных осложнений почечной недостаточности у них, в общем, такие же, как и у пациентов на диализе, которым пересадка почки ранее не выполнялась. В настоящее время наиболее полные и подробные рекомендации по ведению пациентов после утраты функции пересаженной почки разработаны и опубликованы The British Transplant Society [35].

После утраты функции трансплантата наиболее важными и в то же время противоречивыми являются вопросы, касающиеся тактики в отношении удаления пересаженной почки и модификации иммуносупрессивной терапии.

## Удаление нефункционирующего трансплантата

На сегодняшний день отсутствуют данные больших проспективных и хорошо спланированных исследований по поиску оптимального подхода к удалению или сохранению *in situ* неработающего трансплантата. Вопрос о необходимости удаления пересаженной почки не имеет однозначного ответа, а решение должно приниматься на основании сопоставления потенциального риска и пользы для каждого конкретного пациента.

В качестве преимуществ сохранения трансплантата рассматривается остаточная водовыделительная функция, исключение возможных рисков, связанных с хирургическим вмешательством, предотвращение сенсбилизации. К потенциальным рискам такого подхода относится необходимость приема иммуносупрессивной терапии, и соответственно, все связанные с ней побочные эффекты, возможное развитие отторжения или синдрома системного воспалительного ответа [36].

Наиболее частыми показаниями к удалению трансплантата являются [37–39]:

- разрыв или риск разрыва трансплантата при венозном тромбозе или резистентном к терапии отторжении;
- утрата функции в раннем послеоперационном периоде из-за артериального тромбоза;
- развитие и прогрессирование синдрома системного воспалительного ответа;
- появление и нарастание локальных симптомов (боль, увеличение размеров трансплантата, гематурия, лихорадка);
- рецидивирующий пиелонефрит трансплантата;
- злокачественное новообразование трансплантата;
- необходимость полной отмены иммуносупрессивной терапии при онкологическом процессе вне трансплантата (например, лимфопролиферативные заболевания) или для лечения тяжелых инфекций (например, туберкулез);
- персистирующая тяжелая анемия, рефрактерная к терапии экзогенным эритропоэтином;
- формирование ложа для будущего трансплантата при третьей и последующих пересадках.

Альтернативой хирургическому вмешательству в определенной степени может служить эмболизация артерии трансплантата перкутанным доступом через бедренную артерию [40]. Для формирования тромбоза трансплантата используются различные агенты и их комбинации: этанол, поливиниловые микросферы, металлические спирали. Достоинством такого метода, безусловно, является мини-инвазивность, короткий реабилитационный период, отсутствие потребности в гемотрансфузиях. Однако в 10–30% случаев, особенно на поздних сроках после трансплантации, эмболизация малоэффективна, вероятно, из-за сформировавшихся коллатералей [41]. К возможным осложнениям процедуры относят абсцедирование трансплантата, дислокацию эмболизирующего агента дистальнее по руслу кровотока, формирование гематомы в области пункции, а также лихорадку, боль и гематурию [41, 42]. Определенный интерес представляет выполнение эмболизации с целью редукции кровотока непосредственно перед хирургическим удалением трансплантата. Такая комбинация методов позволяет существенно

сократить объем кровопотери при открытом вмешательстве [43], однако рандомизированные исследования по этому поводу не проводились.

Отдельного внимания заслуживает рассмотрение вопроса о влиянии трансплантатэктомии на степень сенсибилизации кандидата на ретрансплантацию. Ряд исследований показал, что удаление нефункционирующего трансплантата является независимым и достоверным фактором риска образования антител к антигенам I и II класса HLA [44–46]. Объяснением данного феномена может быть рассмотрение неработающего трансплантата в качестве депо или «иммунологической губки» для перманентно образующихся донор-специфических антител, и соответственно, при его удалении исчезают и места связывания для анти-HLA антител, что приводит к повышению их уровня в крови [47]. В качестве альтернативного механизма рассматривается следующая последовательность событий: вслед за удалением трансплантата полностью отменяется иммуносупрессивная терапия, что приводит к усилению иммунного ответа на оставшиеся в организме реципиента аллогенные ткани (участки сосудов, фрагмент мочеточника) и выработке антител, т. е. основной причиной сенсибилизации является именно отмена иммуносупрессии, а не удаление пересаженной почки [48].

Решение об удалении нефункционирующего трансплантата во всех случаях должно иметь клиническое обоснование, а имеющиеся на сегодняшний день объективные данные говорят о нецелесообразности выполнения «профилактических» трансплантатэктомий. Эмболизацию трансплантата в определенных случаях можно рассматривать как метод выбора у пациентов с высокими хирургическими и анестезиологическими рисками, а также для сокращения кровопотери при открытом вмешательстве.

### **Иммуносупрессия после утраты функции трансплантата**

Модификация иммуносупрессивной терапии является важным и в то же время одним из наиболее противоречивых аспектов в ведении реципиентов, утративших функцию трансплантата. С одной стороны, поддержание адекватной иммуносупрессии позволяет сдерживать развитие воспаления (отторжения) трансплантата, препятствовать образованию анти-HLA антител, а также сохранять остаточную водовыделительную функцию, что особенно актуально для пациентов, получающих перитонеальный диализ [49, 50]. С другой стороны, сохранение терапевтически значимых доз иммунодепрессантов является фактором риска развития инфекционных осложнений, злокачественных новообразований,

миелотоксических эффектов, прогрессирования минеральных и метаболических нарушений.

Продолжение иммуносупрессивной терапии может быть оправданной стратегией, если планируется выполнение ретрансплантации от живого донора, когда время, необходимое для организации операции, не превышает нескольких месяцев. Если в качестве источника органа для повторной пересадки рассматривается трупный донор и время нахождения пациента в листе ожидания может достигать нескольких лет, то целесообразно провести минимизацию, а в дальнейшем и полную отмену иммуносупрессии [51].

Подход, предполагающий постепенную отмену терапии, представляется наиболее безопасным. Антипролиферативные препараты (микофенолаты, азатиоприн) могут быть полностью отменены сразу после возобновления диализа. Дозу ингибиторов кальциневрина или mTOR редуцируют плавно – на 25% в неделю вплоть до полной отмены через 1–1,5 месяца. Дозу кортикостероидов минимизируют в последнюю очередь. Как правило, большинство пациентов к моменту возобновления диализа принимают не более 5 мг преднизолона в день, дальнейшее снижение должно проводиться не быстрее чем на 1 мг в месяц. Если на фоне отмены кортикостероидов появляются клинические признаки надпочечниковой недостаточности, например, артериальная гипотензия или гипогликемия, целесообразно вернуться к приему предыдущей дозы и либо отказаться от дальнейшего снижения, либо проводить его медленнее [35, 50].

### **ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОВТОРНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ**

Иммунная реакция, направленная на формирование антител к чужеродным антигенам аллогенного органа, носит универсальный характер, поэтому выявление анти-HLA антител после трансплантации является довольно частым событием. При этом частота появления антител у пациентов, потерявших трансплантат, существенно выше по сравнению с реципиентами со стабильной функцией пересаженной почки – 50,9 и 1,6% соответственно [52]. Наличие анти-HLA антител у кандидата на ретрансплантацию затрудняет иммунологический подбор донорского органа и является значимым фактором риска развития раннего гуморального отторжения [7].

Логичным и современным подходом в клинической практике трансплантации почки является стратификация пациентов в зависимости от риска иммунологических осложнений. Существующие методы лабораторной диагностики позволяют получить достаточно большой массив данных, но при этом оценить их клиническую важность с позиций

доказательной медицины крайне затруднительно. Например, используемая стандартно микролимфоцитотоксическая реакция в силу объективных и субъективных причин может недооценивать реально существующий риск сверхострого отторжения. С другой стороны, применение сверхчувствительной методики Luminex позволяет идентифицировать самые малые концентрации анти-HLA антител, что может приводить к ошибочному завышению реально существующих иммунологических рисков. Несмотря на дальнейшее развитие технологий мультиплексного анализа, которые позволили дифференцировать анти-HLA антитела в зависимости от подкласса IgG [53] и способности активировать систему комплемента [54], проведенный анализ малых серий наблюдений дал противоречивые результаты [55, 56], а целесообразность учета получаемой информации в принятии клинических решений на сегодняшний день не ясна.

Стратегически верным направлением в решении задачи определения степени иммунологического риска, обусловленного анти-HLA антителами в группе кандидатов на повторную трансплантацию, представляется одновременное использование и сопоставление результатов следующих методов: скрининговое определение уровня предсуществующих антител иммуноферментным анализом (ELISA), микролимфоцитотоксический тест на широкой панели лимфоцитов, определение уровня и антигенной специфичности антител методикой Luminex. В подавляющем большинстве наблюдений результаты тестов будут согласовываться между собой и отражать реальную ситуацию. При получении противоречивых данных во избежание неудачи при трансплантации следует отложить запланированную операцию (в случае родственной пересадки) или временно исключить кандидата на трупную трансплантацию из активного листа ожидания и продолжить регулярную диагностику с постоянной переоценкой результатов. Также необходимо критически оценить вероятность получения ложноположительных или ложноотрицательных результатов для каждого из используемых методов.

Следует понимать, что появление у пациента циркулирующих анти-HLA антител является финальной стадией процессов распознавания чужеродного антигена, межклеточных взаимодействий, дифференцировки, пролиферации и «созревания» иммунокомпетентных клеток, поэтому отсутствие антител какой-либо специфичности, говоря в общем, не означает, что пациент не sensibilizирован к этому антигену. Т- и В-клетки памяти могут быть идентифицированы с помощью модифицированного иммуноферментного анализа – ELISPOT, и результат анализа может существенным образом изменить представление об иммунологическом риске

трансплантации, основанном только на исследовании профиля анти-HLA антител [57, 58]. Несмотря на свою клиническую обоснованность, эффективность и безусловную перспективность, идентификация клеток памяти не является пока рутинной процедурой в практике трансплантации органов, а используется отдельными центрами в рамках научных исследований.

Простым, но в то же время эффективным подходом к минимизации иммунологических осложнений после повторной пересадки является достижение максимально возможной степени совместимости донора и реципиента по набору антигенов HLA, включая локусы Cw, DP, DQ, и отказ от трансплантации органа с повторными HLA-несовместимостями [59]. Главным практическим недостатком такой тактики является высокая частота отказов от родственной трансплантации и увеличение времени ожидания пересадки от трупного донора. Решение этой проблемы может лежать в плоскости расширения пула потенциальных доноров, например, за счет выполнения не идентичных, но совместимых по группе крови трансплантаций. Для кандидатов с А(II) и В(III) группами крови вероятность успешного подбора органа может быть увеличена примерно на 40% за счет доноров с 0(I) группой крови. Для пациентов с АВ(IV) группой каждый донор независимо от группы крови может быть оценен на предмет совместимости по HLA. Интересный и весьма перспективный подход к увеличению вероятности успешного иммунологического подбора донорского органа при трупной трансплантации предложил группа из Великобритании. Основываясь на результатах успешного применения персонализированного протокола подготовки к АВ0-несовместимой пересадке почки от живого донора, который предполагает отказ от предоперационной десенсибилизации в группе пациентов с низким уровнем антигрупповых антител (<1:8) [60], Mapook et al. предлагают использовать такую же тактику и для пациентов, ожидающих трупную трансплантацию: при регулярном обследовании всем кандидатам определяется уровень анти-А (для кандидатов с 0(I) и В(III) группой крови), анти-В (для кандидатов с 0(I) и А(II) группой крови). Если уровень анти-А/В антител не превышает 1:8, то в качестве потенциальных рассматриваются и не совместимые по АВ0 трупные доноры [61].

В странах зоны Eurotransplant уже более 25 лет для высокосенсибилизированных пациентов, в том числе ожидающих ретрансплантацию почки, эффективно функционирует алгоритм подбора донорского органа – Программа приемлемых несовпадений (Acceptable Mismatch Program), суть которой заключается в том, что приоритетным считается отсутствие у кандидата значимого уровня антител

к несовместимым HLA антигенам потенциально-го донора, а степень совпадения по HLA – вторична [62].

Для пациентов, имеющих высокие уровни антител к широкому набору HLA антигенов, приведенные выше подходы могут быть недостаточно эффективными. В таком случае целесообразно проведение десенсибилизации – комплекса процедур, направленных на удаление циркулирующих анти-HLA антител и блокаду их повторного синтеза. Для этих целей в различных сочетаниях используются сеансы плазмафереза или его более селективные модификации, высокие дозы внутривенного иммуноглобулина, ритуксимаб, бортезомиб, экулизумаб. Такая стратегия позволяет снизить вероятность положительного кросс-матча и риски гуморального отторжения [63, 64].

Таким образом, при планировании повторной пересадки почки одной из первоочередных задач является определение степени сенсibilизации пациента. При этом использования только стандартных иммунологических методов (определение уровня преобладающих антител, кросс-матч микролимфоцитотоксическим тестом, HLA-типирование в низком разрешении) явно недостаточно. При идентификации высокосенсибилизированного кандидата должны быть рассмотрены и применены все возможные методы, позволяющие увеличить вероятность отрицательной перекрестной пробы, которая по-прежнему должна рассматриваться как необходимое условие проведения трансплантации.

## ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОВТОРНЫХ ТРАНСПЛАНТАЦИЙ

В большинстве случаев вторая пересадка почки не представляет существенных хирургических проблем, так как операция выполняется с контрлатеральной (интактной) стороны и технически не отличается от первичной трансплантации. Принципиальное значение при планировании ретрансплантации должно иметь изучение состояния подвздошных сосудов реципиента, особенно у больных сахарным диабетом, пожилых и длительно принимающих иммуносупрессивную терапию. Если перед повторной трансплантацией пациент длительное время находился в состоянии анурии, целесообразно исследовать емкость и функциональные параметры мочевого пузыря, у мужчин исключить возможную инфравезикальную обструкцию, связанную с гиперплазией предстательной железы [65].

При третьей трансплантации обычно обе подвздошные ямки компрометированы предшествующими трансплантациями и выбор стороны операции не всегда очевиден. Результаты компьютерной

томографии в большинстве случаев имеют решающее значение.

Если обе ранее пересаженные почки не удалены к моменту третьей трансплантации, то выбор стороны определяется состоянием подвздошных сосудов, историей повторных вмешательств и заживления послеоперационной раны с каждой из сторон. При прочих равных условиях предпочтение отдается правой стороне, где проще осуществить доступ к общей подвздошной и нижней полой вене. В качестве возможной опции реваскуляризации может рассматриваться вариант использования участков почечной артерии и вены предыдущего трансплантата – если после трансплантатаэктомии диаметр просвета и состояние стенки сосудов позволяют наложить анастомозы, то это может избавить хирурга от необходимости сложного выделения подвздошных сосудов на протяжении [66, 67].

Если ранее один из трансплантатов был удален, то для третьей операции следует в первую очередь рассматривать «свободную» сторону, однако это решение не должно быть автоматическим. Так, например, если с этой стороны заживление раны происходило вторичным натяжением, то технически проще может оказаться вариант операции с одновременным удалением оставшегося трансплантата [68].

В случае когда перед третьей пересадкой два предыдущих трансплантата были удалены, следует выбрать менее «травмированную» сторону, отдавая предпочтение операции справа.

Еще одним из возможных вариантов является расположение трансплантата в брюшной полости. Доступ к подвздошным сосудам осуществляется после мобилизации слепой или сигмовидной кишки. Для восстановления артериального кровотока может быть использована внутренняя, наружная или общая подвздошная артерия, венозный анастомоз, как правило, накладывают с использованием общей подвздошной или нижней полой вены. К недостаткам такого варианта можно отнести несколько больший риск сосудистых осложнений, так как в этой позиции трансплантат более мобилен и его смещение или ротация может приводить к компретации кровотока. Кроме того, послеоперационный период может осложниться кишечной непроходимостью, а при развитии мочевого затека или инфекционных осложнений в патологический процесс будет вовлечена брюшная полость [69, 70].

Более редкой техникой является помещение почечного трансплантата в ортотопическую позицию. Такой вариант предполагает удаление собственной левой почки пациента. В качестве источника кровоснабжения рассматривают селезеночную артерию или аорту. Почечная вена может быть анастомозирована с почечной веной реципиента или с нижней полой веной. Для отведения мочи предпо-

лагается использование собственного мочеточника реципиента, поэтому до трансплантации необходимо убедиться в его пригодности для этой цели [71].

Частота хирургических осложнений при второй и первой трансплантации почки сопоставимы. Большим количеством осложнений характеризуются третья и последующие трансплантации, наиболее часто развиваются тромбоз, кровотечение или гематома, требующие хирургической ревизии, лимфоцеле или лимфорей. По данным разных центров, частота хирургических осложнений варьирует от 0 до 37%. Также многие авторы сообщают о большей кровопотере и продолжительности повторных трансплантаций почки [68–72].

Стоит подчеркнуть, что при повторных (особенно при третьих и последующих) трансплантациях определенным анатомическим требованиям должен соответствовать и трансплантат. Предпочтительно, из-за большей длины сосудов, использовать левую почку. Для минимизации сосудистых осложнений следует избегать сосудистых реконструкций, поэтому использование трансплантатов с добавочными артериями или венами нежелательно.

## **ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ РЕТРАНСПЛАНТАЦИИ**

Режим иммуносупрессивной терапии как в раннем, так и в отдаленном периоде после ретрансплантации почки определяется, в первую очередь, иммунологическими рисками. Часто сам факт повторной пересадки почки, независимо от полученных до операции лабораторных данных, расценивается как значимый фактор риска отторжения и является поводом если не для усиления иммуносупрессии, то по крайней мере, для отказа ее минимизации [73]. Как правило, схема иммуносупрессивной терапии при ретрансплантации почки состоит из четырех компонентов: препарат для индукции, ингибитор кальциневрина, антипролиферативный агент и глюкокортикостероиды.

### **Индукция иммуносупрессии**

В качестве индукции иммуносупрессии при повторной трансплантации большинство центров использует лимфоцит-истошающие препараты – чаще это поликлональные кроличьи или лошадиные антиtimoцитарные антитела и существенно реже – алемтузумаб (анти-CD52 моноклональные антитела). Стоит отметить, что тенденцией последнего десятилетия является увеличение частоты применения лимфоцит-истошающих агентов и при первичной трансплантации [20, 22]. В связи с этим некоторые исследователи высказывали мнение, что повторная индукция иммуносупрессии лимфоцит-истошающими препаратами может быть мало-

эффективной и приводить к увеличению частоты инфекционных осложнений и злокачественных новообразований, однако проведенные исследования не подтвердили данные опасения [74–76].

Работы последних лет продемонстрировали значимые преимущества индукции антиtimoцитарным иммуноглобулином по сравнению с плацебо или блокаторами рецептора IL2 при трансплантации почки пациентам высокого иммунологического риска [77–79]. Например, в 2015 году Hellemans et al. сообщили о результатах пятилетнего наблюдения за реципиентами высокого иммунологического риска (доля ретрансплантаций – 70%), получавшими индукцию иммуносупрессии кроличьим антиtimoцитарным иммуноглобулином либо даклизумабом. Частота острого отторжения в группах составила 14 и 26% соответственно, а частота осложнений достоверно не отличалась [80].

С начала 2000-х годов преимущественно для лечения гуморального отторжения и десенсибилизации перед АВ0- или HLA-несовместимой трансплантацией почки активно используется препарат моноклональных анти-CD20 антител (ритуксимаб). Накопленные данные свидетельствуют о приемлемом профиле безопасности и высокой эффективности применения препарата для этих целей [81]. В 2009 году две независимые группы из Великобритании и Швеции сообщили противоречивые результаты проведенных ими рандомизированных исследований эффективности и безопасности ритуксимаба для индукции иммуносупрессии. В исследовании Clatworthy et al. индукция ритуксимабом сопровождалась достоверно более частым развитием острого клеточного отторжения по сравнению с контрольной группой, получавшей в качестве индукции даклизумаб: 83% против 14% соответственно [82]. Tyden et al. сообщили о частоте отторжения в группе ритуксимаба – 12%, в группе, получавшей плацебо – 18%. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, авторы отметили, что тяжесть эпизодов отторжения в исследуемой группе была ниже, чем в контрольной [83]. Отметим, что пациенты, участвовавшие в этих исследованиях, не относились к группе высокого иммунологического риска.

В 2015 году van den Hoogen et al. также провели рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование эффективности ритуксимаба в качестве индукции иммуносупрессии. Больные были стратифицированы в зависимости от иммунологического риска. В группу повышенного иммунологического риска вошли пациенты с уровнем предсуществующих антител более 6% и/или перенесшие трансплантацию почки в анамнезе. Результаты показали достоверно большую частоту отторжений в группе пациентов высокого иммунологического риска, получавших плацебо (38%), по сравнению с тремя

остальными группами, где частота отторжений составила 16–18% [84].

Ингибитор протеасом плазматических клеток – бортезомиб и моноклональные антитела к С5-компоненту комплемента – экулизумаб применяются некоторыми трансплантационными центрами для десенсибилизации или лечения гуморального отторжения [85–87]. Теоретически данные препараты могут быть использованы для индукции иммуносупрессии, однако в настоящее время какие-либо результаты исследований по этому поводу отсутствуют.

Таким образом, имеющиеся данные говорят о том, что повторная трансплантация почки должна выполняться с обязательным использованием индукции иммуносупрессии. При этом в качестве предпочтительного препарата следует рассматривать поликлональные антитимоцитарные антитела. В некоторых случаях, когда иммунологический риск повторной пересадки не является высоким, допустимо использование блокаторов рецептора IL2. В обычной практике повторных трансплантаций почки такие препараты, как ритуксимаб, экулизумаб и бортезомиб, не рассматриваются в качестве индукционных агентов, однако исследование их эффективности в группе пациентов крайне высокого иммунологического риска, возможно в составе комбинированной терапии, представляется весьма перспективным.

### Поддерживающая иммуносупрессия

Так же как и при первичной трансплантации, после ретрансплантации такролимус является наиболее часто используемым ингибитором кальциневрина. Отношение к выбору второго компонента также довольно консервативно – чаще всего это препараты микофеноловой кислоты. Азатиоприн и mTOR-ингибиторы применяются редко. При этом тактика в отношении глюкокортикостероидов может быть различной [88, 89].

Около десяти лет назад целый ряд хорошо спланированных, больших рандомизированных исследований показал безопасность и эффективность быстрой (в течение первой недели после пересадки) отмены глюкокортикостероидов [90–94]. Следует учитывать, что эти данные были получены при анализе результатов первичных трансплантаций почки, выполненных пациентам стандартного иммунологического риска. Возможность быстрой отмены стероидов у реципиентов высокого иммунологического риска, в том числе после ретрансплантации, была продемонстрирована в работах Alloway et al. и Khwaja et al., однако в эти исследования было включено небольшое количество участников – 25 и 79 соответственно, а средние сроки наблюдения не превышали 1,5 года [95, 96].

Более масштабное исследование, как по количеству участников (113 реципиентов, перенесших ретрансплантацию почки), так и по длительности наблюдения (5 лет) было выполнено Mujtaba et al. в 2011 году. Через 1 год и 5 лет после ретрансплантации авторы не обнаружили достоверных различий в выживаемости трансплантатов и пациентов, скорости клубочковой фильтрации, частоте отторжений между группой пациентов, которым была выполнена ранняя отмена стероидов, и пациентами, которые в течение всего времени исследования продолжали принимать глюкокортикостероиды. При этом в группе с ранней отменой стероидов реже наблюдались клинически значимая гиперлипидемия, нарушения минерального обмена, развитие посттрансплантационного диабета [88].

Следует подчеркнуть, что отмена глюкокортикостероидов в работах Alloway et al. [95], Khwaja et al. [96] и Mujtaba et al. [88] выполнялась пациентам, которые получали индукцию лимфоцит-истощающими антителами и поддерживающую иммуносупрессию на основе такролимуса и микофенолатов.

Таким образом, в настоящее время базовым протоколом иммуносупрессии при ретрансплантации почки можно считать комбинацию антитимоцитарных поликлональных антител, такролимуса, микофенолата и глюкокортикостероидов. При этом, учитывая соотношение пользы и риска, стероиды могут быть назначены abortивным курсом.

### РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРАНСПЛАНТАЦИЙ ПОЧКИ

Основным показателем, определяющим целесообразность повторных трансплантаций почки, является выживаемость пациентов. Rao et al., анализируя данные, собранные Canadian Organ Replacement Register в период с 1990-го по 1998 год, показали, что смертность в группе пациентов, ранее перенесших трансплантацию и вернувшихся на диализ, такая же, как среди пациентов, получающих лечение диализом, которым пересадка не выполнялась. При этом риск смерти среди пациентов, которым была выполнена ретрансплантация, достоверно ниже (отношение рисков 0,35;  $p < 0,01$ ) по сравнению с пациентами, получающими ЗПТ диализом [97]. Marcen et al. в своем одноцентровом исследовании проследили судьбу 793 пациентов, которым в период с 1979-го по 2001 год была выполнена первая трансплантация почки. За период наблюдения 348 пациентов утратили функцию пересаженной почки, из них 116 умерли с функционирующим трансплантатом; 86 пациентов впоследствии перенесли ретрансплантацию, 1-, 5-, и 10-летняя выживаемость пациентов после ретрансплантации составила 96, 85 и 67% соответственно, что достоверно лучше по сравнению с пациентами, которым повторная пересадка не выполнялась [98].

Данные о выживаемости пациентов, перенесших три и более пересадки почки, редко обсуждаются отдельно и обычно рассматриваются в совокупности с результатами вторых трансплантаций. При этом нет оснований полагать, что риски летального исхода при третьей и последующих трансплантациях существенно выше.

В связи с тем что на сегодняшний день регистр результатов трансплантаций ANZDATA является наиболее полным, приведем далее показатели выживаемости реципиентов почки и трансплантатов, а также данные о частоте и структуре отторжений [99]. В анализ включены результаты всех трансплантаций почки, выполненных в 2000–2004 годы в Австралии и Новой Зеландии (табл. 1 и 2).

Представленные результаты демонстрируют сопоставимые показатели выживаемости пациентов после первичной и повторной трансплантации. Начиная с пяти лет после операции, отмечается тенденция к уменьшению выживаемости трансплантатов после повторных пересадок, более выраженная при трансплантации от трупного донора. Обращает

внимание существенное увеличение частоты отторжений после ретрансплантации, при этом частота клеточного отторжения возрастает в 1,5 раза, а гуморального – в 3, что подтверждает реально существующие иммунологические риски повторных трансплантаций почки.

Единственное относительно крупное отечественное исследование, посвященное результатам повторных трансплантаций почки, было опубликовано в 1997 году [100]. В анализ включено 209 повторных трансплантаций почки, из них вторых трансплантаций – 192, третьих – 15, четвертых – 2. Средний уровень предсуществующих антител перед ретрансплантацией составил 68%. Для проведения иммуносупрессии использовались глюкокортикостероиды (ГКС), азатиоприн (AZA), циклоспорин А (CyA) и антитимоцитарный глобулин (АТГ) в различных сочетаниях. Показатели однолетней выживаемости пациентов и трансплантатов, а также частота отторжения существенным образом отличались в зависимости от схемы иммуносупрессивной терапии (табл. 3).

Таблица 1

**Результаты первичных и повторных трансплантаций почки от трупного донора по данным регистра ANZDATA (2000–2004 гг.)**  
**The results of primary and repeat deceased donor kidney transplants (ANZDATA registry, 2000–2004)**

Параметр	Первичные трансплантации			Повторные трансплантации		
	1 год	5 лет	10 лет	1 год	5 лет	10 лет
Выживаемость пациентов, %	96	89	77	94	86	74
Выживаемость трансплантатов, %	92	81	65	87	70	52
Частота отторжения* (клеточное/гуморальное), %	13,4/2,9			21,2/15,2		

*Примечание.* \* – в течение первых 6 месяцев после трансплантации.

Таблица 2

**Результаты первичных и повторных трансплантаций почки от живого донора по данным регистра ANZDATA (2000–2004 гг.)**  
**The results of primary and repeat living donor kidney transplants (ANZDATA registry, 2000–2004)**

Параметр	Первичные трансплантации			Повторные трансплантации		
	1 год	5 лет	10 лет	1 год	5 лет	10 лет
Выживаемость пациентов, %	98	94	86	98	95	85
Выживаемость трансплантатов, %	96	88	73	93	85	68
Частота отторжения* (клеточное/гуморальное), %	18,2/1,4			27,7/5,6		

*Примечание.* \* – в течение 6 месяцев после трансплантации.

Таблица 3

**Результаты ретрансплантаций почки, выполненных в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в 1980–1996 гг.**

**The results of repeat kidney transplants (Moscow Regional Research and Clinical Institute, 1980–1996)**

Параметр	Схема иммуносупрессивной терапии		
	AZA + ГКС n = 31	CyA + AZA + ГКС n = 122	АТГ + CyA + AZA + ГКС n = 56
Выживаемость пациентов (1 год), %	70	85	95
Выживаемость трансплантатов (1 год), %	35	65	73
Частота отторжения*, %	70	52	35

*Примечание.* \* – срок регистрации отторжений не указан. Вероятно, имеется в виду ранний послеоперационный период.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня проблема повторной пересадки органов является одной из наиболее актуальных в области клинической трансплантологии. Лечение пациентов, утративших функцию ранее пересаженной почки, отбор и обследование кандидатов на ретрансплантацию, иммунологический подбор донорского органа, планирование хирургического этапа повторной трансплантации, выбор схемы иммуносупрессивной терапии имеют множество особенностей и требуют комплексного мультидисциплинарного подхода. Глобальной задачей следует считать идентификацию всех значимых факторов риска у конкретного пациента, их минимизацию и сопоставление с пользой, которую может принести повторная трансплантация. Повышенная вероятность какого-либо осложнения не должна безапелляционно рассматриваться как абсолютное противопоказание к повторной трансплантации. Например, развитие отторжения в раннем послеоперационном периоде у высокосенсибилизированного кандидата следует считать прогнозируемой и ожидаемой ситуацией, которая вполне поддается коррекции. При этом независимо от характера осложнения успех терапии во многом зависит от скорости диагностики и начала лечения. Наличие четкого плана диагностических и лечебных мероприятий для каждого из вероятных осложнений, а также возможность его практической реализации в любой момент после операции должны быть неотъемлемой частью организации повторной трансплантации. Безусловно, все возможные риски и осложнения должны быть обсуждены с пациентом, и решение о выполнении ретрансплантации необходимо принимать совместно.

Кроме медицинских аспектов, связанных с проведением повторных трансплантаций, актуальна и этическая сторона этой проблемы. Так, для того чтобы получить оптимальный результат, во многих случаях кандидаты на ретрансплантацию должны иметь определенный приоритет в распределении органов. Очевидно, что такой подход будет ограничивать доступность трансплантации для пациентов, ожидающих первую пересадку. Также существенные моральные трудности представляет ситуация, когда повторная пересадка требуется пациенту, потерявшему первый трансплантат из-за несоблюдения медицинских рекомендаций (некомплаентности).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Kramer A et al.* Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2013 ERA-EDTA Registry Annual Report with a focus on diabetes mellitus. *Clin. Kidney J.* 2016; 9 (3): 457–469.
2. *Ojo A. et al.* Prognosis after primary renal transplant failure and the beneficial effects of repeat transplantation: multivariate analyses from the United States Renal Data System. *Transplantation.* 1998; 66 (12): 1651–1659.
3. *Rao PS et al.* Evaluating the survival benefit of kidney retransplantation. *Transplantation.* 2006; 82 (5): 669–674.
4. *Arndorfer JA et al.* Time to first graft loss as a risk factor for second renal allograft loss. *Transplant. Proc.* 2001; 33 (1–2): 1188–1189.
5. *Panchal H et al.* Expanded criteria donor kidneys for retransplantation United Network for Organ Sharing update: proceed with caution. *Transpl. Int.* 2015; 28 (8): 990–999.
6. *El-Agroudy AE et al.* Living-donor kidney retransplantation: risk factors and outcome. *BJU Int.* 2004; 94 (3): 369–373.
7. *Tsapepas DS et al.* Preformed donor-specific antibodies and risk of antibody-mediated rejection in repeat renal transplantation. *Transplantation.* 2014; 97 (6): 642–647.
8. *Heaphy EL et al.* Risk factors for retransplant kidney recipients: relisting and outcomes from patients' primary transplant. *Am. J. Transplant.* 2014; 14 (6): 1356–13567.
9. *Marcen R et al.* Evolution of rejection rates and kidney graft survival: a historical analysis. *Transplant. Proc.* 2009; 41 (6): 2357–2359.
10. *El-Zoghby ZM et al.* Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am. J. Transplant.* 2009; 9 (3): 527–535.
11. *Chang SH et al.* Trends in kidney transplantation in Australia and New Zealand, 1993–2004. *Transplantation.* 2007; 84 (5): 611–618.
12. *Hoogland ER et al.* Kidney transplantation from donors after cardiac death: uncontrolled versus controlled donation. *Am. J. Transplant.* 2011; 11 (7): 1427–1434.
13. CTS Outcome Graphs, K-14103E-0216, Editor 2016, Collaborative Transplant Study: <http://www.ctstransplant.org/public/graphics/archive.shtml>.
14. *Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU.* Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am. J. Transplant.* 2011; 11 (3): 450–462.
15. *Nankivell BJ et al.* The natural history of chronic allograft nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (24): 2326–2333.
16. *Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ.* Chronic renal allograft dysfunction. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16 (10): 3015–3026.
17. *Gaston RS et al.* Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation.* 2010; 90 (1): 68–74.
18. *Gourishankar S et al.* Pathological and clinical characterization of the 'troubled transplant': data from the De-KAF study. *Am. J. Transplant.* 2010; 10 (2): 324–330.
19. *Josephson MA.* Late kidney dysfunction in a kidney transplant recipient. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 9 (3): 590–597.
20. *Matas AJ et al.* OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. *Am. J. Transplant.* 2015; 15 Suppl 2: 1–34.
21. US Renal Data System:USRDS 2007 Annual Data Report, 2007, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda.

22. Annual Report 2014 / Eurotransplant International Foundation, 2015, Eurotransplant Foundation: Leiden.
23. Готье СВ, Мойсюк ЯГ, Ибрагимова ОС. Тенденции развития органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2008 гг. Сообщение I (по данным регистра Российского трансплантологического общества). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2009; 11 (3): 8–16. Gautier SV, Mojsyuk YaG, Ibragimova OS. Tendencii razvitiya organnogo donorstva i transplantacii v Rossijskoj Federacii v 2006–2008 gg. Soobshchenie I (po dannym registra Rossijskogo transplantologicheskogo obshchestva). *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2009; 11 (3): 8–16.
24. Состояние органного донорства и трансплантации в России по итогам 2009 г. (по данным регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология 2009: Итоги и перспективы*. Том I. Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2010: 8–20. Sostoyanie organnogo donorstva i transplantatsii v Rossii po itogam 2009 g. (po dannym registra Rossijskogo transplantologicheskogo obshchestva). *Transplantologiya 2009: Itogi i perspektivy*. Tom I. Pod red. S.V. Gautier. M.–Tver': Triada, 2010: 8–20.
25. Развитие органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2010 годах (III сообщение регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том II. 2010 год. Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2011: 17–32. Razvitie organnogo donorstva i transplantacii v Rossijskoj Federacii v 2006–2010 godah (III soobshchenie registra Rossijskogo transplantologicheskogo obshchestva). *Transplantologija: itogi i perspektivy*. Tom II. 2010 god. Pod red. S.V. Gautier. M.–Tver': Triada, 2011: 17–32.
26. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2011 году (IV сообщение Национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том III. 2011 год. Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2012: 13–38. Organnoe donorstvo i transplantacija v Rossijskoj Federacii v 2011 godu (IV soobshchenie Nacional'nogo registra Rossijskogo transplantologicheskogo obshchestva). *Transplantologija: itogi i perspektivy*. Tom III. 2011 god. Pod red. S.V. Gautier. M.–Tver': Triada, 2012: 13–38.
27. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2012 году (V сообщение регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том IV. 2012 год. Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2013: 7–28. Organnoe donorstvo i transplantacija v Rossijskoj Federacii v 2012 godu (V soobshchenie registra Rossijskogo transplantologicheskogo obshchestva). *Transplantologija: itogi i perspektivy*. Tom IV. 2012 god. Pod red. S.V. Gautier. M.–Tver': Triada, 2013: 7–28.
28. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2013 году (VI сообщение регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том V. 2013 год. Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2014: 29–56. Donorstvo i transplantacija organov v Rossijskoj Federacii v 2013 godu (VI soobshchenie registra Rossijskogo transplantologicheskogo obshchestva). *Transplantologija: itogi i perspektivy*. Tom V. 2013 god. Pod red. S.V. Gautier. M.–Tver': Triada, 2014: 29–56.
29. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2014 году (VII сообщение регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том VI. 2014 год. Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2015: 43–76. Donorstvo i transplantacija organov v Rossijskoj Federacii v 2014 godu (VII soobshchenie registra Rossijskogo transplantologicheskogo obshchestva). *Transplantologija: itogi i perspektivy*. Tom VI. 2014 god. Pod red. S.V. Gautier. M.–Tver': Triada, 2015: 43–76.
30. Томилина НА, Бикбов БТ. Состояние заместительной почечной терапии при хронической почечной недостаточности в России в 1998–2011 гг. (по данным регистра Российского диализного общества). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015; 17 (1): 35–38. Tomilina NA, Bikbov BT. Sostoyanie zamestitel'noj pochechnoj terapii pri hronicheskoj pochechnoj nedostatochnosti v Rossii v 1998–2011 gg. (po dannym registra Rossijskogo dializnogo obshchestva). *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2015; 17 (1): 35–38.
31. Gill JS et al. Mortality after kidney transplant failure: the impact of non-immunologic factors. *Kidney Int*. 2002; 62 (5): 1875–1883.
32. Kaysi S et al. Chronic renal failure complications and management in kidney transplanted and nontransplanted patients. *Transplant. Proc.* 2012; 44 (10): 2997–3000.
33. Marcen R et al. Achieving chronic kidney disease treatment targets in renal transplant recipients: results from a cross-sectional study in Spain. *Transplantation*. 2009; 87 (9): 1340–1346.
34. Ansell D et al. Chronic renal failure in kidney transplant recipients. Do they receive optimum care?: data from the UK renal registry. *Am. J. Transplant.* 2007; 7 (5): 1167–1176.
35. British Transplantation Society. United Kingdom Guidelines. Management of the failing kidney transplant. 2014; Available from: <http://www.bts.org.uk/Documents/Guidelines/Active/Failing%20Graft%20Guideline.pdf>.
36. Johnston O et al. Nephrectomy after transplant failure: current practice and outcomes. *Am. J. Transplant.* 2007; 7 (8): 1961–1967.
37. Trofe J et al. Analysis of factors that influence survival with post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. *Am. J. Transplant.* 2005; 5 (4 Pt 1): 775–780.
38. Tillou X et al. De novo kidney graft tumors: results from a multicentric retrospective national study. *Am. J. Transplant.* 2012; 12 (12): 3308–3315.
39. Langone AJ, Chuang P. The management of the failed renal allograft: an enigma with potential consequences. *Semin. Dial.* 2005; 18 (3): 185–187.

40. *Lorenzo V et al.* Ablation of irreversibly rejected renal allograft by embolization with absolute ethanol: a new clinical application. *Am. J. Kidney Dis.* 1993; 22 (4): 592–595.
41. *Delgado P et al.* Intolerance syndrome in failed renal allografts: incidence and efficacy of percutaneous embolization. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 46 (2): 339–344.
42. *Chong X et al.* Safety and effectiveness of percutaneous embolization for late failed renal allograft in patients with graft intolerance syndrome. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2011; 33 (1): 76–79.
43. *Neschis DG et al.* Intraoperative coil embolization reduces transplant nephrectomy transfusion requirement. *Vasc. Endovascular. Surg.* 2007; 41 (4): 335–338.
44. *Scornik JC, Kriesche HU.* Human leukocyte antigen sensitization after transplant loss: timing of antibody detection and implications for prevention. *Hum. Immunol.* 2011; 72 (5): 398–401.
45. *Del Bello A et al.* Anti-human leukocyte antigen immunization after early allograft nephrectomy. *Transplantation.* 2012; 93 (9): 936–941.
46. *Marrari M., Duquesnoy RJ.* Detection of donor-specific HLA antibodies before and after removal of a rejected kidney transplant. *Transpl. Immunol.* 2010; 22 (3–4): 105–109.
47. *Heinemann FM et al.* Characterization of anti-HLA antibodies eluted from explanted renal allografts. *Clin. Transpl.* 2006: 371–378.
48. *Casey MJ et al.* Prolonged immunosuppression preserves nonsensitization status after kidney transplant failure. *Transplantation.* 2014; 98 (3): 306–311.
49. *Jassal SV et al.* Continued transplant immunosuppression may prolong survival after return to peritoneal dialysis: results of a decision analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40 (1): 178–183.
50. *Pham PT, Pham PC.* Immunosuppressive management of dialysis patients with recently failed transplants. *Semin. Dial.* 2011; 24 (3): 307–313.
51. *Pham PT et al.* Management of patients with a failed kidney transplant: Dialysis reinitiation, immunosuppression weaning, and transplantectomy. *World J. Nephrol.* 2015; 4 (2): 148–159.
52. *Cardarelli F et al.* Prevalence and significance of anti-HLA and donor-specific antibodies long-term after renal transplantation. *Transpl. Int.* 2005; 18 (5): 532–540.
53. *Lefaucheur C et al.* IgG Donor-Specific Anti-Human HLA Antibody Subclasses and Kidney Allograft Antibody-Mediated Injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27 (1): 293–304.
54. *Loupy A et al.* Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (13): 1215–1226.
55. *Arnold ML et al.* Donor-specific HLA antibodies: evaluating the risk for graft loss in renal transplant recipients with isotype switch from complement fixing IgG1/IgG3 to noncomplement fixing IgG2/IgG4 anti-HLA alloantibodies. *Transpl. Int.* 2014; 27 (3): 253–261.
56. *Thammanichanon D et al.* Role of Pretransplant Complement-fixing Donor-specific Antibodies Identified by C1q Assay in Kidney Transplantation. *Transplant. Proc.* 2016; 48 (3): 756–760.
57. *Crespo E et al.* Pre-transplant donor-specific T-cell alloreactivity is strongly associated with early acute cellular rejection in kidney transplant recipients not receiving T-cell depleting induction therapy. *PLoS One.* 2015; 10 (2): e0117618.
58. *Lucia M et al.* Preformed circulating HLA-specific memory B cells predict high risk of humoral rejection in kidney transplantation. *Kidney Int.* 2015; 88 (4): 874–887.
59. *House AA et al.* Re-exposure to mismatched HLA class I is a significant risk factor for graft loss: multivariable analysis of 259 kidney retransplants. *Transplantation.* 2007; 84 (6): 722–728.
60. *Barnett AN et al.* Tailored desensitization strategies in ABO blood group antibody incompatible renal transplantation. *Transpl. Int.* 2014; 27 (2): 187–196.
61. *Manook MBL, Osei-Bordom D, Sandhu B, Maggs T, Shaw O, Kessar N, Shah S et al.* Deceased Donor ABO-Incompatible Kidney Transplantation Has the Potential to Reduce Blood Group Disparity. *Am. J. Transplant.* 2016; 16 (3 suppl).
62. *Heidt S et al.* The 25th anniversary of the Eurotransplant Acceptable Mismatch program for highly sensitized patients. *Transpl. Immunol.* 2015; 33 (2): 51–57.
63. *Jordan SC et al.* Progress in Desensitization of the Highly HLA Sensitized Patient. *Transplant. Proc.* 2016; 48 (3): 802–805.
64. *Montgomery RA et al.* Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (4): 318–326.
65. *Halawa A.* The third and fourth renal transplant; technically challenging, but still a valid option. *Ann. Transplant.* 2012; 17 (4): 125–132.
66. *Nghiem DD.* Orthotopic kidney retransplantation in simultaneous pancreas kidney transplant patients with renal failure. *Transplant. Proc.* 2008; 40 (10): 3609–3610.
67. *Chedid MF et al.* Renal retransplantation after kidney and pancreas transplantation using the renal vessels of the failed allograft: pitfalls and pearls. *Clin. Transplant.* 2014; 28 (6): 669–674.
68. *Mazzocchi E et al.* Surgical aspects of third and subsequent renal transplants performed by the extraperitoneal access. *Transplantation.* 2006; 81 (6): 840–844.
69. *Hagan C, Hickey DP, Little DM.* A single-center study of the technical aspects and outcome of third and subsequent renal transplants. *Transplantation.* 2003; 75 (10): 1687–1691.
70. *Nourbala MH, Ghaheri H, Kardavani B.* Our experience with third renal transplantation: results, surgical techniques and complications. *Int. J. Urol.* 2007; 14 (12): 1057–1059; discussion 1059.
71. *Musquera M et al.* Orthotopic kidney transplantation: an alternative surgical technique in selected patients. *Eur. Urol.* 2010; 58 (6): 927–933.
72. *Kienzl-Wagner K et al.* Single-center experience with third and fourth kidney transplants. *Transpl. Int.* 2011; 24 (8): 780–786.

73. Koch MJ. Considerations in retransplantation of the failed renal allograft recipient. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2006; 13 (1): 18–28.
74. Sureshkumar KK et al. Steroid maintenance in repeat kidney transplantation: influence of induction agents on outcomes. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2014; 25 (4): 741–749.
75. Schold J et al. Clinical outcomes associated with induction regimens among retransplant kidney recipients in the United States. *Transplantation.* 2015; 99 (6): 1165–1171.
76. Rodriguez-Reimundes E et al. Retreatment by antithymocyte globulin for second kidney transplantation: efficacy, tolerance and safety. *Transpl. Immunol.* 2013; 28 (1): 6–8.
77. Klem P et al. Reduced dose rabbit anti-thymocyte globulin induction for prevention of acute rejection in high-risk kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2009; 88 (7): 891–896.
78. Gurk-Turner C et al. Thymoglobulin dose optimization for induction therapy in high risk kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2008; 85 (10): 1425–1430.
79. Thibaudin D et al. Advantage of antithymocyte globulin induction in sensitized kidney recipients: a randomized prospective study comparing induction with and without antithymocyte globulin. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13 (3): 711–715.
80. Hellemans R et al. Daclizumab Versus Rabbit Antithymocyte Globulin in High-Risk Renal Transplants: Five-Year Follow-up of a Randomized Study. *Am. J. Transplant.* 2015; 15 (7): 1923–1932.
81. Barnett AN, Hadjianastassiou VG, Mamode N. Rituximab in renal transplantation. *Transpl. Int.* 2013; 26 (6): 563–575.
82. Clatworthy MR et al. B-cell-depleting induction therapy and acute cellular rejection. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (25): 2683–2685.
83. Tyden G et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, study of single-dose rituximab as induction in renal transplantation. *Transplantation.* 2009; 87 (9): 1325–1329.
84. van den Hoogen MW et al. Rituximab as induction therapy after renal transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am. J. Transplant.* 2015; 15 (2): 407–416.
85. Abu Jawdeh BG et al. Desensitization in kidney transplantation: review and future perspectives. *Clin. Transplant.* 2014; 28 (4): 494–507.
86. Jordan SC, Choi J, Vo A. Kidney transplantation in highly sensitized patients. *Br. Med. Bull.* 2015; 114 (1): 113–125.
87. Legendre C et al. Eculizumab in renal transplantation. *Transplant. Rev. (Orlando).* 2013; 27 (3): 90–92.
88. Mujtaba MA et al. Early steroid withdrawal in repeat kidney transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6 (2): 404–411.
89. Ott U et al. Renal retransplantation: a retrospective monocentric study. *Transplant. Proc.* 2008; 40 (5): 1345–1348.
90. Vincenti F et al. A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2008; 8 (2): 307–316.
91. Kaufman DB et al. Alemtuzumab induction and prednisone-free maintenance immunotherapy in kidney transplantation: comparison with basiliximab induction – long-term results. *Am. J. Transplant.* 2005; 5 (10): 2539–2548.
92. Tan HP et al. Steroid-free tacrolimus monotherapy after pretransplantation thymoglobulin or Campath and laparoscopy in living donor renal transplantation. *Transplant. Proc.* 2005; 37 (10): 4235–4240.
93. Kandaswamy R et al. A prospective randomized trial of steroid-free maintenance regimens in kidney transplant recipients – an interim analysis. *Am. J. Transplant.* 2005; 5 (6): 1529–1536.
94. Rostaing L et al. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation.* 2005; 79 (7): 807–814.
95. Alloway RR et al. A prospective, pilot study of early corticosteroid cessation in high-immunologic-risk patients: the Cincinnati experience. *Transplant. Proc.* 2005; 37 (2): 802–803.
96. Khwaja K et al. Rapid discontinuation of prednisone in higher-risk kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2004; 78 (9): 1397–1399.
97. Rao PS, Schaubel DE, Saran R. Impact of graft failure on patient survival on dialysis: a comparison of transplant-naive and post-graft failure mortality rates. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20 (2): 387–391.
98. Marcen R et al. Renal transplant recipient outcome after losing the first graft. *Transplant. Proc.* 2003; 35 (5): 1679–1681.
99. ANZDATA Registry. 38th Report, Chapter 8: Transplantation. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, 2016: Adelaide, Australia.
100. Астахов ИВ. Ретрансплантация трупной почки у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997. Astahov PV. Retransplantaciya trupnoj pochki u bol'nyh s terminal'noj stadij hronicheskoj pochechnoj nedostatochnosti: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. М., 1997.

*Статья поступила в редакцию 8.09.2016 г.  
The article was submitted to the journal on 8.09.2016*