

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Эктов Денис Борисович

**УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА
В ОТДАЛЕННОМ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ДЕТЕЙ**

3.1.25. Лучевая диагностика

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор
Пыков Михаил Иванович**

Москва -2022

Оглавление

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧЕЧНОМ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТЕ И МЕТОДЫ ИХ ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1. Вступление	15
1.2. Кровообращение почки, ауторегуляция кровотока	16
1.3. История развития трансплантологии и ультразвукового исследования в урологии	19
1.4. Лучевые методы исследования почечного трансплантата	22
1.5. Алгоритм ультразвукового исследования почечного трансплантата	25
1.6. Патоморфологические изменения в почечном трансплантате в отдаленном посттрансплантационном периоде	29
1.7. Banff-классификация	33
1.8. Диагностическая ценность и осложнения пункционной биопсии почечного трансплантата	34
1.9. Механизмы нефротоксического действия ингибиторов кальциневрина	37
1.10. Интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия	39
1.11. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс в почечный трансплантат	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1. Общая характеристика собственных наблюдений	45
2.2. Характеристика методов исследования	51
2.2.1. Ультразвуковое исследование почечного трансплантата	51
2.2.2. Методика проведения восходящей микционной цистоуретрографии	54
2.2.3. Методика проведения чрескожной пункционной биопсии почечного трансплантата	54

2.2.4. Методы исследования почечных биоптатов	56
2.2.5. Лабораторные методы исследования	57
2.2.6. Статистические методы обработки данных	58
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ В ОТДАЛЕННОМ ПОСТТРАСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ	60
3.1. Критерии распределения почечных трансплантатов на группы	60
3.2. Особенности почечного аллотрансплантата 1 группы	63
3.3. Особенности почечного аллотрансплантата 2 группы	67
3.4. Особенности почечного аллотрансплантата 3 группы	71
3.5. Особенности почечного аллотрансплантата 4 группы	75
3.6. Особенности почечного аллотрансплантата 5 группы	80
3.7. Характеристика почечного аллотрансплантата с интерстициальным фиброзом и тубулярной атрофией 1 степени	86
3.8. Характеристика почечного аллотрансплантата с интерстициальным фиброзом и тубулярной атрофией 2 степени	87
3.9. Характеристика почечного аллотрансплантата с интерстициальным фиброзом и тубулярной атрофией 3 степени	89
3.10. Особенности почечного аллотрансплантата с пузырно-мочеточниковым рефлюксом	91
3.11. Особенности почечного аллотрансплантата без пузырно-мочеточникового рефлюкса	96
ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕЦИПИЕНТОВ И ДАННЫХ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПОЧЕЧНЫХ ТРАНСПЛАНТОВ (РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ)	100
4.1. Сравнительная оценка лабораторных показателей реципиентов и данных ультразвуковых исследований трансплантатов в морфологических группах	100
4.2. Сравнительная оценка лабораторных показателей реципиентов и данных ультразвуковых исследований трансплантатов с разной степенью интерстициального фиброза и тубулярной атрофии	103

4.3. Сравнительная оценка лабораторных показателей реципиентов и данных ультразвуковых исследований трансплантатов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и без рефлюкса	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	109
ВЫВОДЫ	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	120

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АПД – аппаратный перитонеальный диализ

АТП – аллогенная трансплантация трупной почки

ДА – дуговые артерии

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИВД – импульсно-волновая доплерография

ИМП – инфекция мочевыводящих путей

ИРР – интраренальный рефлюкс

ИФТА – интерстициальный фиброз и атрофия канальцев

МА – междольковые артерии

МДА – междольковые артерии

МЦУГ – микционная цистоуретрография

ОПА – общая почечная артерия

ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс

ПТ – почечный трансплантат

СА – сегментарные артерии

СК – сывороточный креатинин

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СПУ – суточная протеинурия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОТ – хроническое отторжение трансплантата

ХТН – хроническая трансплантационная нефропатия

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЧЛС – чашечно-лоханочная система

ВК-нефропатия – нефропатия ассоциированная ВК полиомавирусом

CNI – (calcineurin inhibitors) ингибиторы кальциневрина

CsA – циклоспорин А

FK506 – такролимус

HLA – (human leukocyte antigens) человеческие лейкоцитарные антигены

IR – (index resistive) индекс резистентности

IR ср. – среднее значение индекса резистентности

PI – (pulsatility index) пульсационный индекс

PI ср. – среднее значение пульсационного индекса

Ved – диастолическая скорость

Ved ср. – средняя диастолическая скорость

Vps – систолическая скорость

Vps ср. – средняя систолическая скорость

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

В настоящее время аллогенная трансплантация почки является терапией выбора у детей с хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии. Успешная трансплантация ликвидирует уремию, стимулирует имеющиеся резервы к росту, физическому, психоэмоциональному развитию ребенка. Качество жизни детей с функционирующим почечным трансплантатом (ПТ) значительно выше, чем у детей, получающих терапию диализом.

Успехи современной трансплантологии связаны с усовершенствованием иммуносупрессивной терапии, улучшением подбора донорского органа и совершенствованием техники хирургического лечения.

Дисфункция ренального аллотрансплантата является неоднородной по своей структуре, ее развитие определяется рядом факторов, связанных с активацией иммунной системы (острое, хроническое отторжение), нефротоксическим влиянием иммуносупрессивной терапии (токсичность ингибиторов кальциневрина (CNI)), патологическими процессами, не связанными с иммунологическим или медикаментозным влиянием, такими как: инфекции, рефлюкс-нефропатия, гипертонический артериолосклероз, нефрокальциноз, злокачественные новообразования и рецидив основного заболевания в ПТ.

В современной трансплантологии занимает важнейшее место своевременная диагностика патологических изменений почечного аллотрансплантата, выявление многочисленных осложнений, которые могут появляться как в раннем, так и в позднем посттрансплантационных периодах.

В настоящее время пункционная биопсия почечного трансплантата является «золотым стандартом», определяющим причины его дисфункции.

Биопсия является одним из методов мониторинга состояния почки. При отсутствии клинических проявлений нарушения функции ренального аллотрансплантата протокольная биопсия позволяет определить субклиническое

течение острого отторжения и осложнений, вызываемых иммуносупрессивной терапией.

Однако, несмотря на высокую информативность биопсии, она является инвазивным методом исследования и может привести к ряду осложнений, негативно влияющих на функцию аллотрансплантата.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является основным методом инструментальной диагностики, не обладающим противопоказаниями.

Использование УЗИ в В-режиме играет важную роль в диагностике лимфоцелле, гематом, гидронефроза. Для мониторинга функционального состояния почечного трансплантата используется доплерография, которая дает уникальную информацию о сосудистой архитектонике и особенностях кровообращения почки.

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) является одним из самых серьезных урологических осложнений после трансплантации почки, приводящим в ряде случаев к развитию инфекции мочевыводящих путей (ИМП) и дисфункции трансплантата. Негативное влияние ПМР на почечный трансплантат заключается в том, что он является одним из главных факторов риска развития инфекции мочевых путей. У иммунокомпрометированных пациентов ИМП может осложниться уросепсисом, вероятность развития которого у пациентов после трансплантации почки выше, чем в общей популяции.

В клинической практике необходимо проводить комплексное обследование реципиента почечного трансплантата, включающее анализ клинической картины, лабораторные показатели, результаты гистологического исследования и их сопоставление с результатами УЗИ.

Анализ источников литературы показал, что наибольшее внимание уделяется изменениям показателей УЗИ в раннем посттрансплантационном периоде или у трансплантатов со сниженной азотовыделительной функцией, тогда как УЗИ трансплантатов с субклиническими изменениями в отдаленном посттрансплантационном периоде практически не встречаются ни в отечественной, ни в зарубежной литературе.

Степень разработанности темы

Проблемам повышения эффективности ультразвукового исследования в диагностике причин дисфункции почечного аллотрансплантата посвящены труды многих как зарубежных, так и отечественных авторов. Значительное развитие диагностических возможностей УЗИ в определении патологических состояний трансплантированной почки произошло после внедрения в практику доплерографии.

«В настоящее время для мониторинга функционального состояния почечного трансплантата используется доплерография, которая дает уникальную информацию о сосудистой архитектонике и особенностях кровообращения почки. Метод позволяет оценить почечную перфузию, установить степень адекватности кровотока для обеспечения функционирования почечной паренхимы с помощью прямого измерения скорости кровотока и величины сопротивления в сосудах почек» [107].

Спектральными параметрами, которые наиболее часто оцениваются с помощью доплеровского ультразвукового исследования, являются пиковая систолическая, конечная диастолическая скорости, индекс резистентности и пульсационный индекс. Их применение позволяет регулярно проводить мониторинг гемодинамических изменений в почечном трансплантате как в раннем, так и в отдаленном послеоперационных периодах [77, 108].

«Одним из наиболее часто используемых в практической деятельности показателей является индекс резистентности. Из всех временных и расчетных параметров индекс резистентности является наиболее простым и чаще всего используемым показателем в клинической практике для диагностики посттрансплантационных осложнений. Увеличение индекса резистентности в раннем послеоперационном периоде может свидетельствовать об острой постишемической почечной недостаточности или отторжении трансплантата, в отдаленном послеоперационном периоде о развитии хронической дисфункции трансплантата, нефросклероза, возвратной нефропатии» [77].

Проблема пузырно-мочеточникового рефлюкса в почечный трансплантат активно обсуждается как в зарубежной, так и в отечественной литературе. Негативное влияние рефлюкса на аллотрансплантат заключается в том, что он является одним из главных факторов риска развития ИМП, которые приводят к развитию тубулоинтерстициального поражения, т.е. воспалительного (бактериального и абактериального) и невоспалительного повреждения интерстициальной ткани почек с расположенными в ней сосудами, лимфатическими протоками, что в конечном итоге приводит к развитию интерстициального фиброза и снижению функции ПТ [57, 151, 160, 170, 180, 202].

Стремясь устранить ионизирующее воздействие, присущее ретроградной микционной цистоуретрографии, были предприняты попытки использовать ультразвук для диагностики рефлюкса.

Цель исследования

Оценить значимость комплексного ультразвукового исследования в отдаленном посттрансплантационном периоде для своевременной диагностики патологических изменений почечного трансплантата с сохранной азотовыделительной функцией у детей.

Задачи исследования

- 1) Исследовать ультразвуковые характеристики и доплерографические показатели кровотока по сосудам трансплантированной почки с сохранной азотовыделительной функцией в отдаленном посттрансплантационном периоде.
- 2) Определить диагностическую значимость стандартных гемодинамических показателей в отдаленном посттрансплантационном периоде при различных морфологических изменениях аллотрансплантата.
- 3) Оценить возможности ультразвукового исследования для ранней диагностики

пузырно-мочеточникового рефлюкса в почечный трансплантат у детей.

Научная новизна

Данная работа является первым исследованием, посвященным изучению связи показателей гемодинамики почечного трансплантата с гистологическими изменениями аллотрансплантата у детей с сохранной азотовыделительной функцией.

Определены доплеровские критерии, позволяющие диагностировать прогрессирование интерстициального фиброза почечного аллотрансплантата в отдаленном посттрансплантационном периоде.

В настоящем исследовании оценены возможности ультразвукового исследования, как одного из методов ранней диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса в трансплантат у детей.

Практическая значимость

Работа имеет практическую ценность для врачей-трансплантологов и врачей ультразвуковой диагностики, занимающихся проблемами трансплантации почки. Внедрены в клиническую практику доплеровские параметры, позволяющие диагностировать прогрессирование интерстициального фиброза почечного трансплантата в отдаленном посттрансплантационном периоде. Оптимизирована методика и доказана высокая информативность УЗИ в диагностике пузырно-мочеточникового рефлюкса в почечный трансплантат и прогрессировании интерстициального фиброза.

Предложенные ультразвуковые дифференциально-диагностические критерии позволят оказать помощь врачам при динамическом наблюдении за состоянием ренального аллотрансплантата в отдаленном посттрансплантационном периоде.

Основные положения, выносимые на защиту

- 1) Механизмы ауторегуляции в денервированном почечном трансплантате с сохранной азотовыделительной функцией позволяют поддерживать стабильный уровень гемодинамики на уровне клубочков, несмотря на влияние различных повреждающих факторов в виде иммунных реакций (острое, хроническое отторжение), а также нефротоксического эффекта ингибиторов кальциневрина.
- 2) Основными гистологическими проявлениями необратимых изменений транспантированной почки являются интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия, прогрессирование которых сопровождается снижением скоростных и уголнезависимых показателей, измеренных на уровне общей почечной артерии, а также ростом протеинурии, снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ).
- 3) Врожденные урологические заболевания, приведшие к развитию ХБП, являются предрасполагающими факторами развития ПМР в почечный аллотрансплантат в отдаленном посттрансплантационном периоде. С целью выявления ПМР реципиентам необходимо проводить динамический комплексный ультразвуковой мониторинг верхних мочевыводящих путей почечного трансплантата до и после микции.

Степень достоверности

Достоверность полученных результатов основывалась на ретроспективном исследовании аллотрансплантатов почки и состояния пациентов, разделенных на группы в зависимости от гистологических изменений в нем, а также от результатов ретроградной микционной цистоуретрографии. Анализ статистических данных подтвердил наличие достоверных различий между группами, что позволило сформулировать практические рекомендации к комплексной оценке

ультразвуковых показателей почечного трансплантата в отдаленном посттрансплантационном периоде у детей.

Апробация результатов

Основные положения диссертации изложены и обсуждены на VIII Всероссийском съезде трансплантологов (г. Москва 2016 г.); V Московском городском съезде педиатров (г. Москва 2019 г.); XIX Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (г. Москва 2020 г.); V Российском национальном конгрессе с международным участием «Трансплантация и донорство органов» (г. Москва 2021 г.).

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры лучевой диагностики детского возраста ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 6/22 от 06 июня 2022 года).

Публикации

По теме диссертации автором опубликовано 4 научные работы, из них 2 статьи в центральных рецензируемых журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Внедрение в практику результатов исследования

Основные положения диссертационной работы внедрены в лучевую диагностику, клиническую практику и повседневно используются хирургами-трансплантологами в хирургическом отделении по пересадке почки ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Данные

диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре лучевой диагностики детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы и 3 главы собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка изученной литературы, включающего 67 отечественных и 140 иностранных источника. Работа иллюстрирована 42 рисунками и 46 таблицами, а также дополнена 6 клиническими наблюдениями.

ГЛАВА 1

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧЕЧНОМ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТЕ И МЕТОДЫ ИХ ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Вступление

«Проблема хронической болезни почек у пациентов детского возраста остается актуальной в нефрологии, несмотря на применение современных методов консервативной и заместительной почечной терапии, существенно влияющих на продолжительность и качество жизни пациентов, страдающих этим заболеванием» [39].

Хроническая болезнь почек 5 стадии является последней стадией большинства болезней почек. Развивающийся склероз почечной паренхимы приводит к потере способности почек поддерживать гомеостаз внутренней среды организма.

«По данным регистра European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) ежегодная заболеваемость детей с ХБП 5 ст., получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) в Европе составляет 5,5 – 6,6 на 1 млн детского населения в 2007 – 2016 гг.» [13].

Распространенность ХБП 5 ст. в России составляет 4 – 5 случаев на 1 млн детского населения в год [86, 105, 119].

«Анализ данных многих европейских регистров, США и России убедительно показал, что основной причиной развития ХБП в детском возрасте является врожденная патология почек, к которой относятся обструктивная уродопатия, рефлюкс-нефропатия, гипо- или дисплазия почек и составляет около 60%. В 15% случаев ХБП 5 ст. связана с гломерулонефритом, а оставшиеся 25% приходятся на инфекции, злокачественные новообразования и другие заболевания» [34].

Заместительная почечная терапия гемодиализом, перитонеальным диализом и трансплантация почки являются методами лечения пациентов ХБП 5 ст.

Несмотря на многочисленные медицинские и технические инновации, больные с ХПБ 5 ст., находящиеся на диализе, не достигают полной реабилитации. Смертность пациентов, получающих ЗПТ в 30 раз выше, по сравнению со здоровыми сверстниками [45, 46, 90, 92].

Основные осложнения, возникающие у пациентов, находящихся на длительном диализе, проявляются в виде сердечно-сосудистых заболеваний, анемии, почечной остеодистрофии, уремической нейропатии [165].

С учетом всех осложнений и недостатков характерных для ЗПТ гемо- или перитонеальным диализом, в настоящее время трансплантация почки является наилучшим методом долговременного лечения пациентов с ХБП 5 ст.

По данным европейского регистра ERA-EDTA за 2015 год: 5-летняя выживаемость пациентов при АПД или гемодиализе составляет 41,8%, а при трансплантации трупной почки 88% [52, 137].

Общее количество трансплантаций почек от живого или посмертного донора варьируется от 3,1 до 3,9 на 1 млн детского населения.

В настоящее время выживаемость трансплантатов от умерших доноров составляет 92% в первый год, 76% через 5 лет и 57% после 10 лет. От живых доноров выживаемость трансплантата составляет 96% через 1 год, 85% через 5 лет и 78% через 10 лет [86, 94].

«Качество жизни пациента с функционирующим ренальным трансплантатом значительно выше, чем у детей, получающих диализную терапию. Финансовые затраты на лечение пациента через год после трансплантации с функционирующим трансплантатом значительно ниже, чем лечение другими видами ЗПТ» [14].

1.2. Кровообращение почки. Ауторегуляция кровотока

Почки являются парным органом, регулирующим состояние жидкостей тела, кислотно-щелочное равновесие, электролитный баланс и осмолярность плазмы, удаляют из крови конечные продукты метаболизма. Почки способствуют поддержанию внутренней среды посредством эндокринных функций –

продуцируют гормоны, участвующие в эритрогенезе (эритропоэтин), регуляции артериального давления (ренин-ангиотензин).

Структурной единицей почки является нефрон, который тесно связан с сосудистой системой через приносящие сосуды, отходящих от внутридольковых артерий, являющихся продолжением междольковых артерий (МДА). Междольковые артерии относятся к артериям резистивного типа, обладающим выраженной мышечной оболочкой.

«Важным фактором адекватной работы почки является ее обильное кровоснабжение. Кровоток в почках составляет около 1200 мл/мин, т.е. 20-25% от величины сердечного выброса. Объем кровоснабжения для клубочковой фильтрации и энергообеспечения органа имеет большое значение. Почка потребляет кислорода на 1 г ткани больше, чем любой другой орган, но при этом артериовенозная разница напряжения кислорода невелика. Это связано с тем, что самым энергоемким процессом в почке является реабсорбция натрия. Отсюда и возникает прямая зависимость функции почки от величины объемного кровотока» [9, 117].

«Существенным отличием почки от других органов является наличие в ней двух кругов кровообращения: большого – кортикального и малого – юкстамедуллярного. В физиологических условиях 85 – 90% крови циркулирует по большому (корковому) кругу почечного кровообращения, однако, при некоторых патологических состояниях основная масса крови начинает двигаться по малому кругу или укороченному почечному пути» [146]. Такое строение сосудистой системы почки было выявлено J. Trueta в 1947 г. на модели шоковой почки [2].

Кортикальный круг кровообращения включает междольковые артерии, афферентные, эфферентные сосуды корковых клубочков, корковые клубочки, клубочковые и межканальцевые капиллярные сети. Юкстамедуллярный круг кровообращения включает проксимальный отдел междольковых артерий, афферентные и эфферентные сосуды юкстамедуллярных клубочков и сами клубочки, широкие прямые артерии, опускающиеся вдоль мозговых канальцев, а также собирательные трубочки и впадающие в них вены.

«Высокий уровень саморегуляции обеспечивает стабильность почечного кровотока и гломерулярной фильтрации в широком диапазоне системного артериального давления (от 85 до 200 мм. рт. ст.). Главной зоной изменения сосудистого сопротивления при колебаниях артериального давления (АД) являются афферентные артериолы. Сокращение гладкомышечных клеток артериол и уменьшение их радиуса приводит к увеличению артериального сопротивления в ответ на повышение АД, тем самым, предотвращая повреждение клубочковых капилляров от баротравмы» [82, 83].

«В настоящее время предложено два основных механизма, объясняющих процессы саморегуляции почечного кровотока: миогенный и тубулогломерулярной обратной связи. Миогенный механизм заключается в сокращении или расслаблении гладких мышечных клеток, циркулярно ориентированных по отношению к просвету приносящей артериолы, это приводит к вазоконстрикции или вазодилатации кровеносного сосуда соответственно. Механизм тубулогломерулярной обратной связи обеспечивается деятельностью плотного пятна (*macula densa*). При увеличении АД в гломерулах растет как капиллярное давление и скорость кровотока, так и скорость клубочковой фильтрации. Последнее приводит к росту скорости тока первичного фильтрата в канальцах восходящего отдела петли Генле и дистальных канальцах. В результате в клетках юстагломерулярного аппарата образуется химический вазоконстриктор аденозин, суживающий афферентные артериолы и нормализующий СКФ» [84].

«Тонус артериол также регулируют и другие гормоны, большинство из которых образуется в самой почке. Одни из них действуют на оба сосуда (*v. afferens* и *v. efferens*), другие оказывают преимущественное влияние на один из них» [116].

Ангиотензин II суживает оба сосуда, но наиболее активно – *v. efferens*. Похожее влияние оказывают производные арахидоновой кислоты – тромбоксан и лейкотриен. Предсердный натрийуретический пептид расширяет *v. afferens*. Вазодилататорами обоих сосудов являются ацетилхолин, дофамин, гистамин, простаглицлин. Эндотелиальный фактор расслабления, образующийся в эндотелии артериол, потенцирует сосудорасширяющий эффект многих из вышеописанных

соединений и оказывает активное влияние на *v. efferens*, тем самым он обладает способностью “снимать” сосудосуживающее влияние ангиотензина II. Взаимодействие этих двух факторов оказывает важную роль в регуляции состояния этих сосудов, что во многом определяет величину эффективного фильтрационного давления и, в конечном счете, количество образующейся первичной мочи. «Таким путем система ауторегуляции почечного кровотока помогает предотвратить значительные его колебания при изменении системного артериального давления и нарушения скорости фильтрации» [81].

«При длительном превышении порога АД происходит повреждение сосудов почки, и как следствие – развитие нефросклероза. Таким образом, клубочковые капилляры защищены от баротравмы до тех пор, пока ауторегуляторные механизмы не нарушены и артериальное давление остается в пределах ауторегуляторного диапазона» [45].

1.3. История развития трансплантологии и ультразвукового исследования в урологии

«Основное развитие трансплантологии происходит в начале двадцатого века. Это время характеризуется, прежде всего, экспериментами по трансплантации органов с восстановлением в них адекватного кровообращения, благодаря усовершенствованию методики сосудистого шва» [3].

А. Каррель считается основоположником современной экспериментальной трансплантологии – предложенная им техника формирования сосудистого анастомоза позволила ему вместе с К. Гутри в 1905 г. провести гетеротопическую пересадку аллогенной почки на шею собаке, а в 1906 г. впервые проведена аллогенная пересадка двух почек вместе с сегментами аорты и полый вены животному [20].

«Первую в мире аллотрансплантацию почки человеку выполнил 3 апреля 1933 года советский ученый Ю. Ю. Вороной. Почка была взята от трупного донора через 6 часов после смерти и трансплантирована 26-летней больной с острой

почечной недостаточностью. Почка была пересажена на бедренные сосуды правого бедра. С трансплантированной почкой реципиент прожил два дня. Ю. Ю. Вороной высказал мнение, что трупные органы при трансплантации не дают какой-либо интоксикации или анафилаксии, а возможной причиной отторжения органа является общая иммунологическая реакция в виде образования специфических антител» [29].

В 50-х годах прошлого века учеными из разных стран (Ж. Дассе – Париж, Р. Пайн – Стэнфорд, Дж. Ван Род – Лейден) был открыт человеческий ген гистосовместимости (HLA – Human Leukocyte Antigens). 23 декабря 1954 года выполнена первая родственная трансплантация почки больному хроническим гломерулонефритом от живого донора-гомозиготного (однойцевого) близнеца. Трансплантат функционировал 9 лет. Первую отечественную успешную родственную трансплантацию почки в апреле 1965 года выполнил академик Б.В. Петровский. Наибольшее распространение в СССР в 60 – 70 гг. получила трансплантация почки, к 1973 году было выполнено около 500 операций. Конец 70-х годов двадцатого века отмечен двумя важнейшими открытиями, которые ознаменовали начало современной эры в клинической трансплантологии. В 1978 году для подавления иммунологической активности реципиента R. Calne начал применение циклоспорина А. В это же время была доказана основная роль HLA-DR при трансплантации органов.

Благодаря вышеописанным открытиям годовая выживаемость пациента с трансплантированной почкой достигла 90 – 95% [3, 8, 29].

Развитие трансплантологии неразрывно связано с методами визуализации почечного трансплантата. Ультразвуковое исследование является одним из основных методов лучевой диагностики, широко применяемой в медицинской практике [22].

Первые сообщения о применении ультразвукового исследования в урологии относятся к 1946 г., когда А. Denier в эксперименте получил изображение мочевого пузыря. В 1962 г. Р. В. Морозов интраоперационно применил УЗИ для диагностики мочекаменной болезни. В 1970 г. G. Leopold использовал ультразвуковое

сканирование для диагностики криза отторжения путем измерения размеров трансплантата. Дальнейшее развитие В-сканирования позволило не только видеть, но и оценивать анатомическую структуру почек [140].

A. Rosenfield в 1978 г. впервые подробно описал внутриоргannую анатомию почек *in situ* и нормально функционирующих пересаженных почек [177].

В конце 70-х годов опубликованы работы О. С. Белорусова (1978 г.), Н. А. Лопаткина (1979 г.) о применении ультразвука для оценки функционального состояния трансплантированной почки по ее размерам [7, 26].

Н. Hricak с соавт., Herbert с соавт. описали акустические характеристики паренхимы и структур почечного синуса: сосудов, элементов чашечно-лоханочной системы, жировой ткани [111].

«В 1982 году Н. Hricak предложил использование достаточно точного метода измерения объема трансплантата по трём взаимно перпендикулярным размерам и доказал его диагностическую значимость в оценке состояния почки» [123].

Внедрение доплерографии в клиническую практику позволило неинвазивно исследовать кровотоки в магистральных и периферических внутриорганных сосудах почки [179].

В 1969 году Т. Marchiogo с соавт., сообщил о клиническом применении доплеровского ультразвукового измерения кровотока пересаженной почки. При исследовании кровотока выявлена окклюзия почечной артерии, наличие тромба подтверждено после трансплантатэктомии [147].

D. Sampson в 1972 г. привел модификацию методики непрерывно-волновой доплерографии, с помощью которой впервые смогли количественно измерить кровотоки в аллотрансплантатах у собак [13].

С конца 80-х годов в клиническую практику внедряются ультразвуковые системы цветного кодирования направления потоков крови с количественным расчетом спектральных характеристик кровотока. Р. Hubsh в 1990 г. описал такие грозные осложнения в почечном трансплантате, как артерио-венозные фистулы и псевдоаневризмы [124].

Дальнейшие работы В. И. Садовникова (1991 г.), В. Frauchiger (1995 г.) позволили полноценно оценить кровоток в нормально функционирующих ренальных аллотрансплантатах и при различных патологических состояниях, возникающих в посттрансплантационном периоде [40, 108].

1.4. Лучевые методы исследования почечного трансплантата

Клиническая оценка пациентов после трансплантации почки состоит из выбора разнообразных визуальных диагностических методов, включая ультразвуковые, изотопные методы исследования, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), антеградную пиелографию и микционную уретроцистографию [14, 195].

Каждый из этих методов решает достаточно ограниченный круг диагностических задач и имеет показания и противопоказания [25, 88].

Применение антеградной пиелографии в послеоперационном периоде позволяет оценить состояние анатомической зоны уретероцистоанастомоза, диагностировать уровень и протяженность стеноза мочеточника трансплантата [89].

Микционная цистоуретрография применяется с целью диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса у пациентов после трансплантации при наличии рецидивирующих инфекций мочевыводящей системы [25].

«МРТ и КТ используются для динамического наблюдения за пациентами как в раннем, так и в отдаленном посттрансплантационных периодах с целью раннего выявления патологических изменений, приводящих к дисфункции почечного трансплантата» [64].

Компьютерная томография нашла применение в диагностике заболеваний трансплантированных почек, особенно в случаях, когда необходимо иметь точную информацию о жизнеспособности пересаженного органа, а также для визуализации патологических объемных образований в ложе почечного трансплантата: гематом, урином, лимфоцеле, абсцессов, кроме того, она является одним из методов

диагностики посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний. КТ обеспечивает хорошую визуализацию, но помимо ионизирующего излучения, предполагает использование йодсодержащего контрастного вещества, вызывающего развитие контраст-индуцированной нефропатии [11, 88].

По данным W. Cheungprasitporn частота развития контраст-индуцированной нефропатии у реципиентов после трансплантации почки составляет 9,6% [93].

Они подвержены повышенному риску развития острого почечного повреждения после контрастирования, поскольку имеют более низкую скорость клубочковой фильтрации и более высокую распространенность диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, большинство реципиентов почечного трансплантата принимают ингибиторы кальциневрина, вызывающие афферентную вазоконстрикцию [76].

Магнитно-резонансная томография является методом визуализации «второй линии» в случае, когда патологические процессы не были диагностированы ультразвуковым или КТ исследованием. Магнитно-резонансная ангиография применяется для выявления стеноза почечной артерии, диагностики как сегментарных, так и глобальных инфарктов, а также тромбоза почечных артерий и вен [14].

Радионуклидное исследование получило широкое распространение в трансплантологии. Метод позволяет получить количественную информацию о функции органа. Включение этого метода в мониторинг состояния почечного аллотрансплантата позволяет изменить подход к применению биопсии [184]. «Использование сцинтиграфического параметра как теста-идентификатора, имеющего высокую чувствительность или теста-дискриминатора, обладающего высокой специфичностью. Параметры кинетики нефротропного радиофармпрепарата дают возможность провести диагностику острого отторжения и хронической нефропатии трансплантированной почки на основе различий в кинетике нефротропного индикатора» [21, 78].

Основным недостатком вышеописанных методов является их малая мобильность и наличие тех или иных противопоказаний к проведению

исследования. В настоящее время УЗИ является одним из наиболее распространенных, информативных и безопасных методов исследования ПТ [19].

Возможности ультразвукового исследования позволяют получить достаточно полное представление о морфофункциональном состоянии трансплантата. Технология В-режима позволяет оценить анатомию почки, околопочечное пространство, выявить наличие свободной жидкости. Допплерография достоверно и с высокой точностью регистрирует кровоток в магистральной и внутрипочечных артериях нормально функционирующего аллотрансплантата, а также и при различных патологических состояниях, возникающих в ПТ [32, 44, 54, 55, 113].

Выполнение УЗИ в динамике позволяет выявить признаки постренальных осложнений до формирования клинических проявлений и позволяет изменять тактику ведения пациента. «Результаты УЗИ способствуют диагностике хронизации патологии трансплантированной почки, однако, нередко соответствуют нормальным, несмотря на тяжелую почечную дисфункцию» [43, 161].

В настоящее время особое внимание уделяется диагностической ценности индексов сосудистого сопротивления трансплантата: индексу резистентности (IR – index resistance) и пульсационному индексу (PI – pulsatility index) изменения, которых происходят при дисфункции почечного трансплантата [170].

Значительная часть научных исследований посвящена анализу диагностической эффективности IR, как наиболее важному параметру для количественного определения изменений ренального кровотока при почечной патологии.

В научном исследовании, проведенном К. Patel с соавт. описано: «При применении порогового значения $IR = 0,7$ чувствительность равна 78% при низкой специфичности – 40%, а при пороге $IR = 0,9$ специфичность составляет 100%, чувствительность 16%» [162].

R. Perrella с соавт. считает: «При использовании IR более 0,9 как диагностического критерия отторжения ПТ чувствительность и специфичность равна 43% и 67% соответственно» [163].

S. H. Kim с соавт. высказывают мнение: «Сложность выбора оптимального значения IR, которое позволяет дифференцировать норму от патологических изменений почечного аллотрансплантата, при значении $IR = 0,6$ его чувствительность и специфичность составляет 88% и 58% соответственно» [130].

«Схожие показатели чувствительности (83%) и специфичности (54%) получены A. Radmehr с соавт» [172].

В. И. Садовников в своей научной работе показал, что IR обладает высокой чувствительностью (98%) и невысокой специфичностью при дифференциальной диагностике патологических изменений ренотрансплантата [40].

«Увеличение эхогенности почечной паренхимы, которое является одним из признаков диффузных изменений ПТ, не обладает достаточной специфичностью и чувствительностью, и выявляется значительно позже биохимических изменений крови» [162].

1.5. Алгоритм ультразвукового исследования почечного трансплантата

Последовательность ультразвукового исследования пациентов с ПТ исключительно важна в алгоритме постановки диагноза.

Исследование начинают с оценки почечного ложа, в котором не должно визуализироваться никаких патологических объемных образований, способных оказывать влияние на внутриорганную гемодинамику и выделительную функцию пересаженной почки, таких как гематомы, уриномы, лимфоцеле [27, 42, 139].

Ультразвуковая картина нормально функционирующего почечного трансплантата практически не отличается от почки здорового человека. Почка имеет эллиптическую форму, четкий, ровный контур, четкую кортико-медуллярную дифференцировку. Длина ее составляет от 9 до 13 см, толщина и высота 5-7 см. Благодаря поверхностному и близкому расположению трансплантата к

ультразвуковому датчику структура определяется более отчетливо. Эхоструктура паренхимы однородная, сопоставима с эхогенностью печени или селезенки, соотношение коркового и мозгового слоев 1:2, отчетливо видны пирамидки, основаниями обращенные к почечному синусу. Эхогенность коркового слоя, немного выше, чем мозгового [3, 15, 43, 58, 136, 153].

Чашечно-лоханочная система (ЧЛС) не расширена, однако в раннем послеоперационном периоде может отмечаться умеренная дилатация по причине гипотонии лоханки и мочеточника, а также отека уретероцистоанастомоза [132].

Допплерографическое исследование кровотока на уровне общей почечной артерии (ОПА) и ее ветвей, дает полноценную информацию о состоянии трансплантата и позволяет оценить дальнейшую его функцию. Основной составляющей УЗИ сосудов почек является цветовое доплеровское картирование (ЦДК) и импульсно-волновая доплерометрия (ИВД) [37, 38].

ЦДК оценивает интенсивность васкуляризации паренхимы и сохранность сосудистой архитектоники, при ИВД проводят качественную и количественную оценку кровотока в сосудах по кривой, отражающей спектр доплеровского сдвига частот. «При качественном анализе визуально определяется величина систолической и диастолической составляющей, симметричность доплерометрических кривых, форма кривой, ширина спектра» [18].

«Для количественной оценки применяется две группы показателей: абсолютные и относительные. К абсолютным относятся скоростные показатели кровотока, такие как максимальная систолическая, минимальная диастолическая и средняя скорость кровотока. Эти показатели относятся к уголзависимым, т.е. правильность их определения зависит от точности коррекции угла между направлением ультразвукового луча и продольной осью исследуемого сосуда» [40]. Для более точной оценки кровотока путем исследования периферического сопротивления применяются уголнезависимые показатели, к которым относятся IR, PI [111, 155, 166].

При доплерографическом исследовании почечного трансплантата в первую очередь оценивают васкуляризацию паренхимы и сохранность архитектоники

сосудистого русла, определяют состояние магистральных сосудов почки с целью исключения стенозов, окклюзий. В хорошо функционирующем трансплантате кровотока прослеживается до мелких сосудов периферических отделов коркового слоя. Оцениваются количественные показатели кровотока на уровне общей почечной и периферических внутривисочечных артерий [43, 61].

Количественный анализ доплеровского спектра в основном включает измерение Vps, Ved, IR, PI [131].

По различным данным литературы пиковая максимальная систолическая скорость на ОПА находится в пределах от 67 до 180 см/с, конечная диастолическая скорость от 26 до 35 см/с, средняя скорость колеблется от 43 до 55 см/с. «Скоростные показатели на уровне ветвей, по данным различных авторов, имеют достаточно большие колебания. Показатели скорости кровотока на уровне сегментарных артерий: Vps = 29 – 59 см/с, Ved = 17 – 23 см/с. На уровне междолевых артерий: Vps = 18 – 38 см/с, Ved = 8 – 17 см/с. На уровне дуговых артерий: Vps = 17 – 37 см/с, Ved = 6 – 13 см/с» [7].

При исследовании кровотока в почечном трансплантате приоритет смещен в сторону индексов, отражающих сопротивление периферического кровотока. Для нормально функционирующих трансплантатов IR и PI, измеренные на уровне ОПА, находятся в пределах от 0,50 – 0,75 и 0,84 – 1,28 соответственно [43, 73, 100, 107].

На уровне междолевых и дуговых артерий средние значения IR находятся в пределах от 0,65 – 0,74, PI 0,84 – 1,3 [14, 16].

По данным, приведенным в научном труде В. А. Сандрикова и В. И. Садовникова значения IR на уровне междолевых и дуговых артерий, находятся в пределах от 0,54 до 0,74, PI = 0,89 – 1,3 [43].

С. Martinoli и соавт. по результатам проведенного исследования установил, что показатели Vps, Ved, и IR, измеренные на уровне МДА были меньше, чем на уровне междолевых и составляли: Vps = 6 – 15 см/с, Ved = 2 – 5 см/с, IR = 0,6 – 0,72, PI = 1,10 – 1,30 [149, 199].

По данным, приведенным в работе М. А. Швецовой, гемодинамические показатели на уровне МДА составляли: $V_{ps} = 11,5 - 13$ см/с, $V_{ed} = 4,5 - 5,8$ см/с, $IR = 0,62 - 0,70$, $PI = 1,22 - 1,27$ [65].

Острое отторжение ПТ остается одним из основных осложнений, как в раннем, так и в отдаленном посттрансплантационном периодах [161, 186].

«Среди признаков отторжения описывают неровность контуров почки, повышение эхогенности коры, увеличение размеров пирамид с уменьшением их эхогенности, появление эхонегативных локализованных зон и неоднородности эхоструктуры ткани почки как в коре, так и в паренхиме» [168].

«Допплерографическим признаком острого отторжения может являться снижение диастолического кровотока, а в наиболее тяжелых случаях наблюдается и снижение систолического кровотока» [95].

М. Rafkin с соавт. в своем исследовании описали: «При IR в пределах $0,8 - 0,9$ диагностика острого отторжения вероятна, при IR менее $0,7$ острое отторжение маловероятно» [135, 175].

Схожие результаты были получены и другими исследователями, которые указывали, что при повышении IR возможно отторжение, острый канальцевый некроз, а также острая токсичность ингибиторов кальциневрина [109, 145, 150].

В. Frauchiger и J. Merkus высказали мнение: «Острое отторжение может быть диагностировано при значениях PI более $1,6$, а IR более $0,8$ » [109,150].

G. Baxter, R. Rodger в своем исследовании определили, что: « IR менее $0,7$ и PI менее $1,5$ являются характерными для нормально функционирующей почки, а IR более $0,9$ и PI более $1,8$ при её дисфункции» [75].

«В 1991 г. С. М. Арутюнян разработал алгоритм диагностики острого отторжения трансплантированной почки, при котором критические значения $IR > 0,79$, объема трансплантата > 300 см³, толщины паренхимы > 20 мм, индекса пирамидок ($2,1$, при толщине паренхимы > 20 мм, $2,8$ при паренхиме ≤ 20 мм) являются диагностически значимыми. Автор считает, что повышение IR на фоне нормальных топографических значений гистологически соответствует сосудистому типу отторжения, повышение объема и комплекса толщины

паренхимы – индекс пирамидок, при нормальном значении IR характеризует интерстициальный тип, а сочетание всех показателей говорит о смешанном типе» [5].

«Разработанный в 1994 г. Е. Н. Платовой алгоритм острого отторжения ПТ, включает в себя изменение доплеровских показателей кровотока. Для острого отторжения характерно снижение V_{ps} , редукция V_{ed} , нарастающее увеличение $IR > 0,75$, $PI > 2,0$ » [36].

1.6. Патоморфологические изменения в почечном трансплантате в отдаленном посттрансплантационном периоде

«В настоящее время в морфологической структуре причин, приводящих к дисфункции аллотрансплантата в отдаленном послеоперационном периоде, выделяют три основных фактора: патологические изменения, связанные с отторжением, к которым относятся острое и хроническое отторжение трансплантата, изменения несвязанные с отторжением, возвратная и *de novo* патология пересаженной почки» [48].

«Острое отторжение ПТ – это процесс, который возникает в донорском органе вследствие иммунологического ответа реципиента на трансплантационные антигены донора. При этом возможна активация как клеточного, так и гуморального звена иммунного ответа. В зависимости от преобладания одного из этих механизмов выделяют два варианта острого отторжения пересаженного органа: клеточно-опосредованное и гуморальное» [35].

«В основе клеточно-опосредованного отторжения лежит инфильтрация тканей почки активированными Т-лимфоцитами с повреждением интерстиция канальцев, стенки сосудов и клубочков» [171].

«Для сосудистого клеточного отторжения характерны признаки интимального артериита или инфильтрации лимфоцитами интимы артерий» [96].

«В основе гуморального отторжения лежит взаимодействие антидонорских антител с антигенами, расположенными на поверхности эндотелиальных клеток, с

активацией системы комплемента и привлечением в очаг повреждения нейтрофилов. Тяжелое повреждение эпителиальных клеток приводит к развитию некроза сосудистой стенки и тромбозу» [174, 207].

«В отличие от острого отторжения, хроническое отторжение трансплантата (ХОТ) характеризуется персистирующей, вялотекущей иммунной реакцией с вовлечением клеточных или гуморальных механизмов, ведущих к прогрессированию нефросклероза» [60].

«Одной из особенностей морфологического проявления ХОТ считают изменения артерий, описанные как «хроническая трансплантационная артериопатия». Этот патологический процесс характеризуется концентрическим утолщением интимы артерий, что приводит к значительному сужению просвета сосудов» [120, 142].

«Пограничные изменения» включены в Banff-классификацию для диагностики патологических процессов в биоптатах ПТ, которые не соответствуют гистологическим критериям Т-клеточного опосредованного отторжения. В соответствии с Banff-классификацией, легкая (менее 25%) лимфоцитарная инфильтрация интерстиция в сочетании с воспалительными изменениями канальцев любой степени выраженности или небольшим тубулитом (от 1 до 4 лимфоцитов на поперечный срез канальца) в отсутствии интимального артериита расценивается, как пограничные изменения [50, 144, 156, 178].

«Нефротоксичность, вызванная основными препаратами современных режимов иммуносупрессии (циклоsporин, такролимус), является частой причиной поздней дисфункции трансплантата, не связанной с действием иммунных факторов. Морфологические изменения поражения артериол проявляются вакуолизацией и некрозом отдельных миоцитов» [201].

В проведенном исследовании В. Nankivell с соавт. написал, что «гистологические признаки хронической нефротоксичности ингибиторов кальциневрина имеются практически у всех пациентов, получающих эти препараты, уже через 7 – 10 лет после трансплантации» [49].

«Вирусное поражение трансплантата с развитием нефросклероза наиболее часто вызывают вирус полиомы и цитомегаловирус. Эти вирусы встроены в клеточный геном большинства взрослых людей общей популяции и подвергаются репликации в условиях иммуносупрессии» [4].

«Полиомавирусная нефропатия (ВК-нефропатия) – поражение трансплантата, вызванное активацией ВК-вируса (Human polyomavirus 1 семейства Polyomaviridae), персистирующего в клетках эпителия и В-лимфоцитах 60 – 100% взрослого населения. В основе развития ВК-нефропатии лежат поражение вирусом эпителия канальцев. Эти изменения могут сочетаться с отеком интерстиция, инфильтрацией его лимфоцитами и плазматическими клетками, также могут наблюдаться явления тубулита» [31].

«Повреждение канальцев выражается некрозом отдельных эпителиальных клеток, слущиванием их в просвет канальцев и оголением тубулярной базальной мембраны. В дальнейшем, по мере прогрессирования процесса, активная воспалительная реакция сменяется развитием нефросклероза» [28, 47].

«Поражение почечного трансплантата цитомегаловирусом определяется в 25 – 30% всех случаев клинически манифестного заболевания. При этом наиболее часто патологические изменения затрагивают клетки эпителия канальцев либо эндотелий, происходит очаговая инфильтрация интерстиция мононуклеарами, все эти изменения, в конечном итоге, приводят к развитию интерстициального фиброза и тубулярной атрофии» [55, 138].

«В случае развития пузырно-мочеточникового рефлюкса в ренальный трансплантат, при гистологическом исследовании ПТ, выявляются признаки характерные для обструктивной нефропатии, гистологические изменения представлены интерстициальным фиброзом и тубулярной атрофией» [63].

«Просвет канальцев заполнен белковыми цилиндрами, содержащими белок Тамма-Хорсфалла. Поражения клубочков проявляются большим количеством атубулярных клубочков с перигломерулярным фиброзом и утолщением капсулы Боумена» [72, 91, 205, 206].

«Возвратные патологические изменения диагностируются при развитии в трансплантате морфологической картины, схожей с таковой в нативных почках» [85].

Наиболее часто встречающейся возвратной патологией в структуре причин отдаленной дисфункции ПТ является IgA-нефropатия. «Частота рецидивов составляет от 9 до 61%. Зачастую возврат IgA-нефropатии длительно протекает субклинически, и его диагностика оказывается случайной» [203].

«Вторым по частоте встречаемости из возвратных гломерулонефритов считается фокальный сегментарный гломерулосклероз». Частота его рецидива в ПТ составляет от 20 до 60% и в 85% наблюдений он ведет к потере функции почки [27, 30, 126, 198].

«Мембранопролиферативный гломерулонефрит 1 типа рецидивирует в 20 – 50% случаев в течение первых 4 лет после трансплантации и в 10 – 50% случаев приводит к прекращению функции ренотрансплантата. Мембранопролиферативный гломерулонефрит 2 типа (болезнь плотных депозитов) рецидивирует практически в 100% случаев» [143].

К de novo патологии пересаженной почки относится мембранозная нефropатия, которая может развиваться как через год, так и через 10 лет после трансплантации. Развитие этого осложнения характерно для пациентов с вирусным гепатитом В или С [24, 80, 143].

«Диабетическая нефropатия имеет морфологическую картину, схожую с возвратной патологией и развивается в среднем через 6 лет после трансплантации. К основным факторам ее развития относятся семейный анамнез, возраст и повышенная масса тела реципиента, высокие дозы кортикостероидов, препараты ингибиторов кальциневрина» [23].

Нехватка трупных донорских органов, приводит к расширению критериев посмертного донорства и забору органов у доноров с расширенными критериями. К основным критериям субоптимального донора относятся: возраст выше 50 лет, наличие сахарного диабета второго типа, артериальной гипертензии в анамнезе и цереброваскулярной болезни, приведшей к смерти пациента [59, 66, 183].

«Для морфологической картины ПТ от донора с артериальной гипертензией в анамнезе, наиболее характерны изменения в сосудах и интерстициальной ткани. В артериях отмечаются фиброзное утолщение интимы, расщепленность и неравномерность внутренней эластической пластинки» [167]. «Медия утолщена за счет гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток, в артериолах выявляется гиалиноз стенки. В клубочках возможно несколько вариантов изменений: либо ишемического типа – утолщение и сморщивание стенок капилляров с постепенной потерей клеточности и формированием ишемического сморщивания, либо пролиферация мезангиальных клеток, увеличение мезангиального матрикса с последующим развитием фокального и сегментарного гиалиноза и склероза» [185].

1.7. Banff-классификация

«Для стандартизации подходов в оценке степени патологических изменений, определяемых в биоптатах трансплантированных почек под эгидой Международного общества нефрологов (ISN – International Society of Nephrology) была разработана классификация, принятая в августе 1993 года и получившая название по названию города, в котором проходила работа комиссии – Banff» [14].

«В ее основу положена полуколичественная оценка отдельных элементов повреждения почечной ткани, таких как интерстициальная инфильтрация, тубулит, интимальный артериит и др.» [182].

«Классификация отвечает потребности в единой международной системе, представляя руководство для клинической диагностики при постановке диагноза, оценке лечения и результатов трансплантации почки, а также позволяет проводить сравнение биоптатов при научных и клинических исследованиях» [190].

«Показатели оценки состояния почечного аллотрансплантата неоднозначны: однолетняя выживаемость трансплантата и выживаемость пациентов в настоящее время реже становятся предметом исследований из-за высокой выживаемости ПТ и пациентов в общей популяции реципиентов» [10].

«Традиционно, острому отторжению уделяется особое внимание. Критерии поражения Banff оценивают наличие и степень гистопатологических изменений в различных отделах биоптата почки, ориентируясь, в первую очередь, но не исключительно, на диагностические признаки, наблюдаемые при отторжении. Эти показатели поражения сами по себе не всегда достаточны и для определения диагноза могут потребоваться дополнительные диагностические параметры: клинические серологические и гистопатологические» [50, 118, 158, 189].

1.8. Диагностическая ценность и осложнения пункционной биопсии почечного трансплантата

С момента первоначального описания чрескожной биопсии почки в 1951 году P. Iversen и C. Brun и последующих модификаций R. Kark и R. Muehrcke она оставалась неотъемлемым методом диагностики в области нефрологии. В эпоху трансплантологии использование биопсии также имеет важное значение для выявления заболеваний в почечном аллотрансплантате [132, 152, 200].

Структурные патологические изменения в ПТ выявляются стандартным гистопатологическим исследованием тканей биоптата или удаленного трансплантата. Пункционную биопсию расценивают как «золотой стандарт» исследования причин дисфункции почки.

Биопсию ПТ наиболее часто выполняют во время дисфункции почки, когда этиология не может быть точно определена клиническими или неинвазивными методами. «Морфологическая верификация диагноза в настоящее время является единственной возможностью провести дифференциальную диагностику ряда патологий, имеющих сходные клинические проявления, но принципиально отличных по своей природе и требующих различных подходов к лечению» [18, 19, 20].

Биопсию почечного трансплантата выполняют по клиническим показаниям или как часть программы наблюдения (протокольная биопсия).

Чрескожная пункционная биопсия почечного аллотрансплантата позволяет не только выявить острое отторжение ПТ, частота развития которого остается весьма значительной и составляет от 23,1 до 32,5%, но и диагностировать так называемое субклиническое отторжение [118, 158, 193].

В некоторых трансплантационных центрах при попытке выявить субклиническое отторжение проводят биопсии по протоколу, т.е. через определенные интервалы времени после трансплантации. У клинически стабильных пациентов могут развиваться эпизоды субклинического отторжения, которые на начальных этапах не приводят к дисфункции ПТ.

Так в исследовании, проведенном T. Abeling, в 14% протокольных биопсий ПТ, выполненных через 6 и 12 месяцев после трансплантации, выявлены патологические изменения, формирующиеся в почечных трансплантатах со стабильной функцией [12, 121].

В 90-е годы D. Rush ввел термин «субклиническое отторжение» для обозначения стабильных аллотрансплантатов с интерстициальным инфильтратом и тубулитом. Субклиническое отторжение, оставаясь недиагностированным и нелеченным, в дальнейшем может привести к развитию хронического поражения трансплантата [178].

Помимо ранней диагностики субклинических отторжений, протокольные биопсии позволяют, в случае нормальной морфологической картины трансплантата, модифицировать протокол иммуносупрессивной терапии. При нефротоксичности CNI снизить их дозировку, а также рассмотреть вопрос о снижении дозы гормонов, вплоть до полной их отмены.

Контрольные пункционные биопсии позволяют выявить на ранних сроках развитие нефропатии ассоциированной инфекцией, вызванной ВК-полиомавирусом частота развития которой составляет 3 – 5%. Несмотря на низкую распространенность, патологические процессы, ассоциированные с ВК-полиомавирусом в 45% случаев, приводят к потере почки [62, 71, 104, 106].

Немаловажную роль биопсия играет в ранней диагностике возвратной патологии в трансплантат, приведшей к потере функции нативных почек, а также *de novo* гломерулярной патологии [74, 98, 143].

Техника проведения чрескожной пункционной биопсии ПТ во многом схожа с биопсией нативных почек. Перед исследованием проводится исследование коагуляции крови, артериальное давление не должно превышать 160/100 мм. рт. ст. Расположение трансплантата определяется ультразвуковой визуализацией. УЗИ обеспечивает определение точной локализации трансплантата, глубины его расположения, наличие патологических образований, которые могут привести к осложнениям после биопсии: гидронефроз, опухолевидные образования в почечной паренхиме, околопочечное скопление жидкости, а также уменьшает частоту получения неадекватных биопсий. Согласно Banff-классификации, к неадекватным биопсиям относятся образцы, в которых отсутствует корковый слой, либо количество клубочков менее 7, либо определяется отсутствие артериальных ветвей [122].

Пункционная биопсия трансплантированной почки – инвазивная процедура, которая и не лишена риска развития осложнений. Кровотечение в околопочечное пространство или в мочевыводящие пути является основным осложнением биопсии [67, 173].

С. Canelas с соавт. описала частоту осложнений, возникших после биопсии 390 почечных аллотрансплантатов. У 3,1% пациентов после процедуры на фоне макрогематурии развилась анемия, что потребовало проведения гемотрансфузии, в 1,5% случаев выявлено формирование артериовенозных фистул, у 0,3% пациентов биопсия привела к массивному кровотечению в околопочечное пространство, что потребовало проведения трансплантатэктомии, летальный исход после осложнений, связанных с биопсией, составил 0,5% [193].

«W. Whittier с соавт. оценивал диагностическую эффективность и безопасность чрескожной пункционной биопсии почки, проводимой под контролем эхографии. Были проанализированы 1705 биопсий почек, из которых 938 биопсий аллотрансплантатов и 767 биопсий нативных почек. Биоптаты были

адекватны для гистологической оценки в 99%. Общее количество осложнений было 5,1%. Чаще осложнения возникали после биопсии нативных почек (6,5%) по сравнению с аллотрансплантированными почками (3,9%). Несмотря на низкую частоту осложнений связанными с проведением этой инвазивной процедуры, в каждой группе была одна смерть, связанная с биопсией» [200].

1.9. Механизмы нефротоксического действия ингибиторов кальциневрина

Термин «ингибиторы кальциневрина» является весьма подходящим для того, чтобы подчеркнуть близкое сходство в механизмах действия двух препаратов – циклоспорина А (CsA) и такролимуса (FK506), которые в настоящее время являются основой иммуносупрессии при трансплантации солидных органов. «CsA и FK506 характеризуются сходным механизмом действия на важный для физиологии клетки фермент кальциневрин. Проникая в клетку, циклоспорин А связывается с белком циклофилином, тогда как такролимус взаимодействует с белком FKBP12. Образующиеся комплексы (циклоспорин А / циклофилин и такролимус / FKBP12) подавляют дефосфорилирование и транслокацию в ядро ядерного фактора активированных Т-лимфоцитов путем конкурентного ингибирования фосфатазной активности кальциневрина. Это ведет к подавлению транскрипции генов фактора- α , интерферона- γ , интерлейкина-2, фактора некроза опухолей и нарушает дифференцировку и пролиферацию Т-лимфоцитов» [33].

«Применение CNI связано с рядом побочных реакций, среди которых наибольшее клиническое значение имеет нефротоксичность» [70].

«Выраженные нарушения функции почечных сосудов при острой нефротоксичности опосредованы значительными изменениями кровотока, уменьшением диаметра афферентных артериол и связаны с повышенной экспрессией таких сосудосуживающих факторов, как тромбоксан, эндотелин, снижением активности сосудорасширяющих факторов (простациклина, простагландина E2, оксида азота), активацией системы ренин-ангиотензин и повышенным образованием свободных радикалов» (рис. 1) [68].

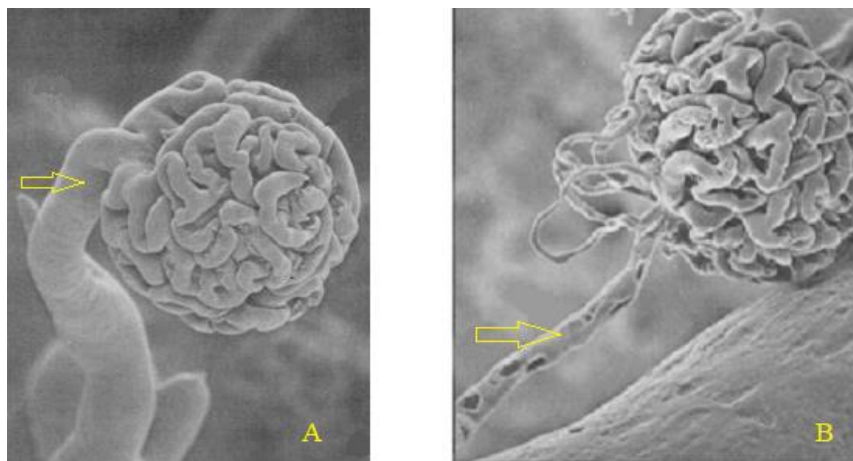


Рисунок 1 – Циклоспорин-индуцированная вазоконстрикция афферентной артериолы. А – контрольный снимок афферентной артериолы (указана стрелкой) и сосудистого клубочка крысы. В – суженная афферентная артериола (указана стрелкой) и сосудистый клубочек после 14 дней приема циклоспорина А в дозе 50 мг/кг/день. (English J. et al. Cyclosporine-induced acute renal dysfunction in the rat. Evidence of arteriolar vasoconstriction with preservation of tubular function //Transplantation. – 1987. – Т. 44. – №. 1. – С. 135-141).

«Среди осложнений хронической нефротоксичности, обусловленных применением CsA и FK506, выделяют интерстициальный фиброз с тубулярной атрофией, артериоглианоз, глобальный гломерулосклероз, клубочковый капсулярный фиброз, гиперплазию юкстамедулярного аппарата, фокальный сегментарный гломерулосклероз и микрокальцификацию канальцев» [33, 49, 188].

«Связанные с применением CsA нарушения почечной гемодинамики в сочетании с прямым токсическим действием препарата на эпителий канальцев лежат в основе хронической нефротоксичности» [70].

«Развитию выраженного артериолярного гиалиноза предшествует эозинофильная трансформация гладкомышечных клеток афферентных артериол с их последующей вакуолизацией и отложением гиалина в стенке сосудов. Повышение экспрессии трансформирующего фактора роста- β также рассматривается как важный этиологический фактор хронической нефротоксичности CNI, приводящий к развитию интерстициального фиброза» [79, 103, 204].

«Подавление активности кальциневрина приводит к активации экспрессии генов апоптоза и усиливает апоптоз в клетках канальцев и интерстициальных клетках, что является одной из причин атрофии канальцев. Макрофагальная инфильтрация также является существенным фактором хронической токсичности CNI. CsA конкурентно подавляет активность Р-гликопротеида, являющегося транспортером многих соединений, что приводит к накоплению в клетках почечного эпителия ряда токсических веществ» [51, 128, 154].

1.10. Интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия

За последние три десятилетия усовершенствование протоколов иммуносупрессивной терапии значительно снизило частоту развития сверхострого и острого отторжений и привело к увеличению выживаемости почечных аллотрансплантатов.

Однако хроническая дисфункция почечных трансплантатов в развитии которой принимают многочисленные факторы как иммунного, так и неиммунного характера, продолжает оставаться основной клинической проблемой.

При значительном улучшении результатов пересадки почки в раннем посттрансплантационном периоде уровень потерь ПТ в отдаленном послеоперационном периоде остается достаточно высоким.

Так, по данным S. Chinnakotla выживаемость почек от умерших доноров у детей через 1 год составляет 92%, через 5 лет – 76% и десятилетняя выживаемость снижается до 57% [48, 94].

«Одной из основных причин отдаленных потерь трансплантированной почки является хроническая трансплантационная нефропатия (ХТН). Под ХТН понимают патологию аллотрансплантата комплексной, как аллоиммунной, так и неиммунной природы, морфологически проявляющейся прогрессирующим тубулоинтерстициальным склерозом с сопутствующей хронической васкулопатией и гломерулосклерозом (прогрессирующий фиброз трансплантата)» [50].

В течение многих лет термин ХТН использовался для описания прогрессирующей потери функции ПТ, не связанной с отторжением. «По мере дальнейшего изучения причин, приводящих к нефросклерозу в Banff-классификации 2005 года, было предложено уточнять природу нефросклероза, выделяя такие факторы, как хроническая нефротоксичность ингибиторов кальциневрина, вирусное поражение трансплантата, гипертонический нефроангиосклероз, обструктивная нефропатия, хронический пиелонефрит» [48]. «Лишь в случаях, когда, несмотря на использование всех возможностей морфологического и иммуногистохимического исследования невозможно определить причину развития склеротических изменений, для обозначения нефросклероза, не связанного с действием антигензависимых факторов, было предложено использовать термин «интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия (ИФТА)» [53, 189].

«В соответствии с Banff-классификацией распространенность интерстициальных изменений при нефросклерозе любой этиологии оценивается полуколичественно по его распространенности, т.е. по площади почечной паренхимы, занимаемой участками фиброза интерстиция (ci) и атрофии канальцев (ct). Соответственно эти изменения расцениваются как минимальные (1 степень) при $ci \leq 6$ – 25 % и $ct \leq 25$ %, умеренные (2 степень) при $ci \leq 26$ – 50% и $ct \leq 26$ -50 %, выраженные (3 степень) при $ci > 50\%$ и $ct > 50\%$ » [197].

Исследования показали, что гистологические признаки развития ИФТА в почечном трансплантате появляются уже через 3 месяца после трансплантации, и его дальнейшее прогрессирование приводит к почечной дисфункции. ИФТА ассоциируется со снижением выживаемости трансплантата, особенно когда он сопровождается васкулопатией, субклиническим отторжением или гломерулопатией трансплантата. Так 10-летняя выживаемость трансплантата составляет 95% у почек с нормальной гистологией, 82% у аллографтов с ИФТА без васкулопатии трансплантата и 41% у почек с сочетанием ИФТА и васкулопатии [141, 182].

«Инвазивность и возможность потери почки в результате проведения диагностической процедуры объясняют устойчивый интерес к разработке неинвазивных методов диагностики ИФТА, среди которых особое место занимают методы лучевой диагностики» [168].

К одним из перспективных методов относится ультразвуковая эластография. В литературных источниках имеются данные о высоких диагностических возможностях применения данного метода в трансплантационной нефрологии для диагностики степени фиброза почки в ранние и отдаленные сроки [191, 193].

Также для визуализации изменений сосудистого русла на фоне нефросклероза используются доплерографические методы.

В источниках литературы основное внимание уделяется изменениям индексов сосудистого сопротивления при прогрессировании интерстициального фиброза. R. Kees выявил прямую связь между сосудистыми изменениями в виде артериолосклероза при прогрессировании ИФТА и повышением IR [125].

Внутриорганный гемодинамика почечных трансплантатов в отдаленном посттрансплантационном периоде с отклонениями в клинико-лабораторных показателях (повышение уровня сывороточного креатинина, протеинурия), характеризовалась увеличением жесткости паренхимы, снижением кровотока по дуговым, междольковым артериям и повышением IR [55, 97].

Схожие изменения показателей почечной гемодинамики собственных почек с прогрессирующим нефросклерозом описаны в исследовании H. Sawires [181].

Повышение IR на уровне внутрипочечных сосудов в отдаленные посттрансплантационные сроки может говорить как о развитии нефросклероза, так и об иммунологических осложнениях, таких как острое и хроническое отторжение трансплантата [15].

В работе J. Gao с соавт. описано, что «снижение показателей внутрипочечной гемодинамики, таких как Vps, Ved у трансплантатов с гистологическими признаками ИФТА позволяют потенциально использовать их в качестве показателей для выявления нарушения ренальной гемодинамики» [112].

1.11. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс в почечный трансплантат

«Несмотря на большой хирургический опыт и своевременную диагностику, частота урологических осложнений, таких как мочевые свищи, уриномы, стриктуры мочеточника, ПМР у детей после аллогенной трансплантации трупной почки составляет от 2,5% до 20%» [6, 99]. «По данным литературных источников урологические осложнения в 2,5% – 35% случаев оказывают негативное влияние на функцию почечного трансплантата, а иногда приводят к смерти пациента» [127, 133, 192].

«ПМР является одним из самых серьёзных урологических осложнений после трансплантации почки, приводящим в ряде случаев к развитию инфекции мочевыводящих путей и дисфункции трансплантата. По литературным данным частота развития ПМР находится в пределах от 1 до 70%» [87, 196].

«Такая вариабельность связана с методами формирования уретероцистоанастомоза, выбранными критериями отбора групп больных для обследования, поскольку микционная цистоуретрография не относится к обязательным методам исследования пациентов после трансплантации, а используется только при возникновении урологических осложнений» [27].

«Предрасполагающими факторами, приводящими к развитию ПМР в трансплантате, являются инфравезикальная обструкция (клапан задней уретры, меатальный стеноз уретры, детрузорно-сфинктерная диссинергия), болезни мочевого пузыря (нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, дивертикулы, инфекционные заболевания), денервация и нарушение кровоснабжения мочеточника трансплантата, недостаточная протяженность антирефлюксного тоннеля при формировании уретероцистоанастомоза, а также иммунные механизмы, влияющие на стенку мочеточника и формирующие фибротические изменения в нем» [41, 101].

«Инфекция мочевыводящих путей является одним из главных осложнений, возникающих у реципиентов с ПМР в почечный трансплантат. Вероятность

развития уросепсиса у реципиентов почки выше, чем в общей популяции» [114, 160, 180].

«При ПМР в трансплантат важное значение имеет развитие интратрениального рефлюкса (ИРР). Интратрениальный рефлюкс – это процесс обратного заброса мочи из чашечек через каналы в интерстициальную ткань почки. Основной причиной развития ИРР является наличие высокого внутрилоханочного давления. ИРР способствует развитию биполярного склероза в области полюсов рениального трансплантата. Подобное осложнение объясняется присутствием комплексных (сложных) сосочков в этих зонах почки, имеющих множественные каналы в центральной вогнутой части. Именно по ним возможен обратный ток мочи при высоком внутрилоханочном давлении. Простые сосочки, расположенные между полюсами, имеют коническую форму и препятствуют возникновению ИРР. Сочетание инфекции мочевыводящих путей с ПМР любой степени способствует бактериальной инокуляции в паренхиму почки с последующим иммунным, воспалительным ответом и поражением интерстиция» [57].

Рецидивирующие ИМП в трансплантате приводят к развитию тубулоинтерстициального поражения, конечным итогом которого является развитие интерстициального фиброза, что может приводить к снижению функции ПТ [57, 202].

Воздействие ПМР на функцию аллотрансплантата в настоящее время является предметом продолжающихся дискуссий. Так результаты исследования N. Molenaar, проведенного у 1008 пациентов после трансплантации, с частотой ПМР 10,5% показали, что наличие ПМР не влияет на возникновение бактериурии. Показатели 5-летней выживаемости ПТ с рефлюксом значительно не отличались от выживаемости трансплантатов без рефлюкса [151].

В исследовании 263 пациентов с выявленным рефлюксом в трансплантат, проведенном M. Margreiter выявлено, что СКФ у пациентов с ПМР через год после трансплантации была ниже, чем у реципиентов без ПМР, однако, эта разница не наблюдалась через 3 и 5 лет после трансплантации. ПМР не оказывал влияния на

выживаемость трансплантата или пациента, не был связан с протеинурией или возникновением ИМП [148].

Р. Dupont описал повышенную распространенность рубцевания аллотрансплантата, выявленного с помощью сцинтиграфии у пациентов с периодическими рецидивами ИМП в отдаленном посттрансплантационном периоде по сравнению с пациентами без ИМП [102, 159].

В настоящее время основной диагностической процедурой для выявления пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей является ретроградная микционная цистоуретрография. Радионуклидная цистография является альтернативным, чувствительным методом диагностики ПМР. Стремясь устранить радиационное воздействие, присущее этим методам, было предпринято много попыток использовать УЗИ для диагностики рефлюкса.

В 1995 году М. Ф. Трапезниковой была предложена методика проведения УЗИ пациентам с подозрением на ПМР [57].

Настоящий прорыв в диагностике рефлюкса произошел благодаря наличию стабильных контрастных веществ, которые можно вводить внутрипузырно [134].

Применение эхографии мочеиспускания с контрастным усилением у пациентов с подозрением на рефлюкс в трансплантат показало его высокую информативность в выявлении ПМР [50, 129, 164].

В исследовании, проведенном И. В. Зориным описано: «По мере прогрессирования тубулоинтерстициального поражения почек с ПМР происходит прогрессивное снижение параметров внутривисочечной гемодинамики по данным доплерографии сосудов почек. По мере развития интерстициального фиброза у пациентов с ПМР отмечается стадийное снижение V_{ps} и V_{ed} , измеренных на уровне внутривисочечных сосудов, в то время как изменения индексов сосудистого сопротивления (IR , PI) не являлись информативными для диагностики прогрессирования ИФТА» [16, 17].

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика собственных наблюдений

Работа основана на результатах обследования 130 детей с хронической болезнью почек 5 стадии, получавших лечение в хирургическом отделении по пересадке почки РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, которым с 2009 по 2019 год была выполнена аллогенная трансплантация трупной почки. Были проанализированы данные 231 УЗИ, гистологических исследований почечных биоптатов, лабораторных исследований и результаты 130 ретроградных микционных цистоуретрографий, выполненных в отдаленном посттрансплантационном периоде.

Под нашим наблюдением находились 80 мальчиков (62,5%) и 50 девочек (38,5%), рассчитанная медиана возраста пациентов на момент трансплантации составляла 12 лет (10; 14). Дети поступали на трансплантацию с различными нефрологическими и урологическими диагнозами, вследствие которых сформировалась хроническая болезнь почек 5 ст. (рис 2.1).

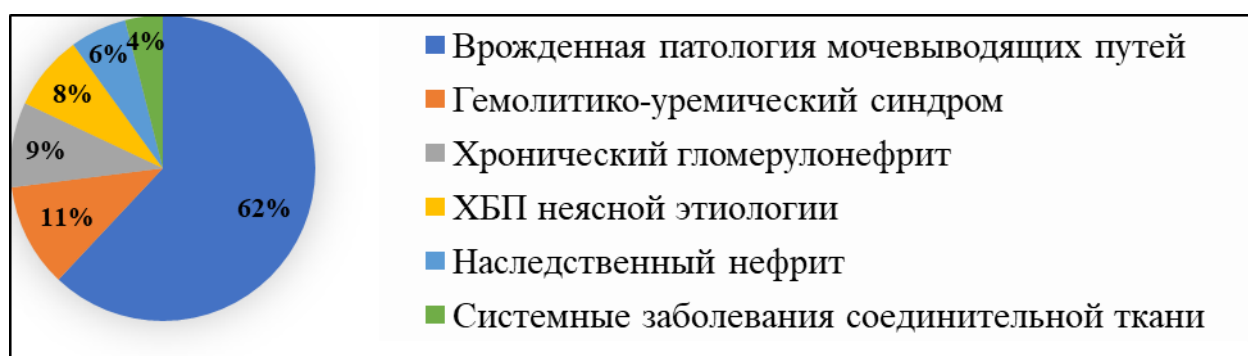


Рисунок 2.1 – Количественное распределение пациентов по основному диагнозу

Заместительная почечная терапия гемодиализом или перитонеальным диализом проводилась 127 пациентам (97%) в предтрансплантационном периоде. Возраст пациентов на момент начала диализа составлял 11 лет (9; 13).

У 129 пациентов (99%) была выполнена однократная трансплантация почки, у 1 ребенка (1%) была выполнена повторная трансплантация в связи с потерей первого трансплантата по причине тромбоза почечной артерии в раннем послеоперационном периоде.

Медиана возраста трупных доноров составляла 37,5 лет (28; 53). Причины, приведшие к смерти доноров представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Причины смерти доноров

Диагноз	Количество, (%)
Острая недостаточность мозгового кровообращения	(31%)
Открытая черепно-мозговая травма	(30%)
Закрытая черепно-мозговая травма	(39%)

Время первичной тепловой ишемии почечного трансплантата было в пределах 15 – 45 минут, время вторичной тепловой ишемии не учитывалось из-за отсутствия данных. Медиана длительности консервации составляла 14,75 часа (12; 18).

Донорские органы подбирались по группе крови, результатам тканевого типирования по системе HLA (a, b, dr) и прямой перекрестной пробе между лимфоцитами донора и лимфоцитами реципиента.

В большинстве случаев донорские почки были несовместимы по 5 и 4 антигенам у 44 (34%) и 50 (38%) реципиентов соответственно, 20 пациентам (15%) трансплантация почки была выполнена только по группе крови и результатам прямой перекрестной пробы (табл. 2.2).

Таблица 2.2 – Количество несовпадений (mismatches) HLA-антигенов донора и реципиента

Количество несовпадений HLA-антигенов, (n)	6	5	4	3	2
Количество пациентов, (n)	20 (15%)	44 (34%)	50 (38%)	14 (11%)	2 (2%)

Аллогенную трансплантацию почки выполняли в правую или левую подвздошную область пациента, располагая ее забрюшинно.

На первом этапе операции выполняли хирургическую обработку почечного трансплантата, которая включала в себя резекцию избытка паранефральной клетчатки, лигирование лимфатических протоков, исходящих из ворот почки, формирование на почечных сосудах площадок для анастомозирования с сосудами реципиента (рис. 2.2).

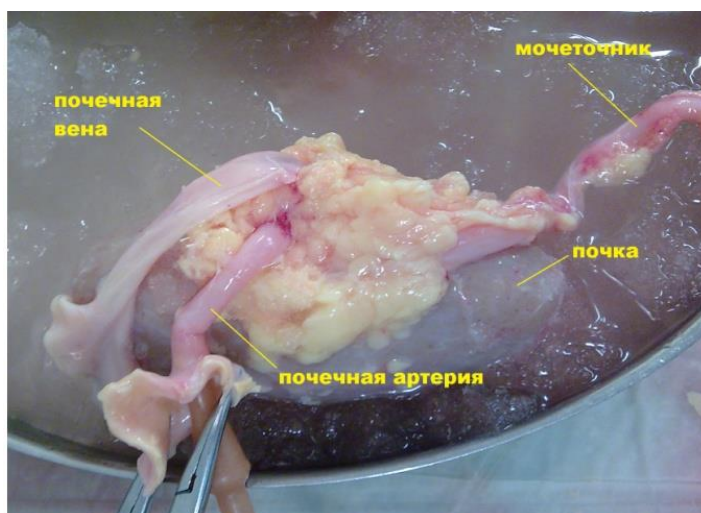


Рисунок 2.2 – Вид трансплантата после хирургической обработки

На втором этапе операции проводили выполнение доступа к подвздошным сосудам и мочевому пузырю. Для этого выполнялся забрюшинный доступ по Гибсону: от симфиза латерально и вверх параллельно паховой связке. После подготовки сосудов реципиента и формирования почечного ложа, выполнялся третий этап оперативного вмешательства, который включал в себя формирование сосудистых анастомозов и уретероцистоанастомоза.

Анастомоз общей почечной артерии проводили с общей, наружной, либо с внутренней подвздошной артерией пациента. Конец почечной вены анастомозировался в бок наружной подвздошной вены. При наличии двух и более артерий у почечного трансплантата формировался сосудистый анастомоз на одной сосудистой площадке (площадка Карреля) в подвздошную артерию, либо 2 анастомоза в наружную и внутреннюю подвздошные артерии. Для восстановления

эксреторного тракта трансплантата выполнялся уретероцистоанастомоз по экстравезикальной методике Lich-Gregoir (рис. 2.3).

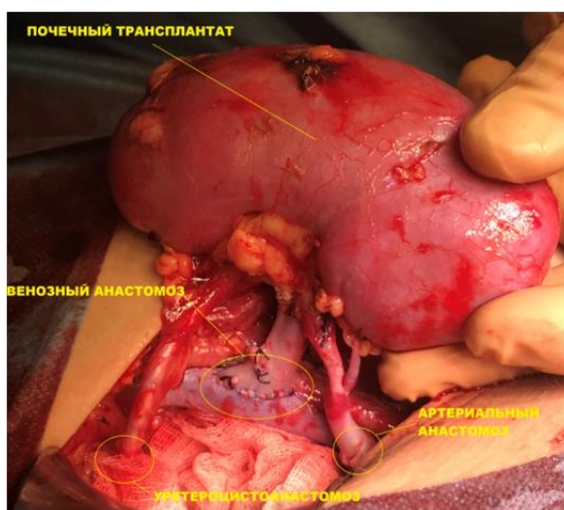


Рисунок 2.3 – Сформированные анастомозы трансплантата

Для профилактики урологических осложнений проводилось внутреннее стентирование чашечно-лоханочной системы и мочеточника трансплантата. Для этого применялся мочеточниковый стент по типу двойной «pigtail» 7 размера по шкале Шарьера (Ch). На заключительном этапе операции почку укладывали в почечное ложе таким образом, чтобы ворота трансплантата были обращены к подвздошным сосудам (рис. 2.4). Рану дренировали, послойно ушивали.

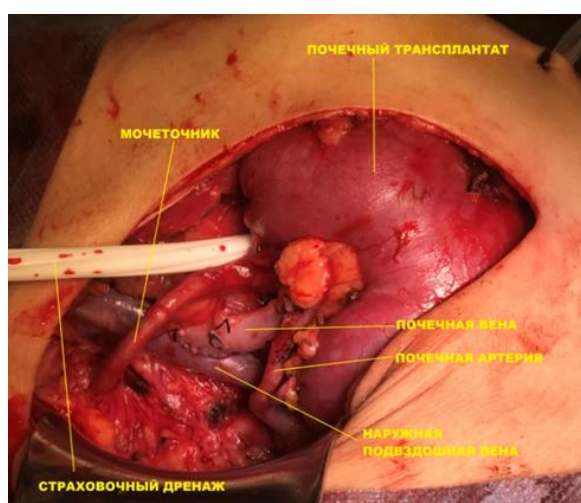


Рисунок 2.4 – Расположение почки в сформированном почечном ложе

В посттрансплантационном периоде восстановление функции почки происходило в разные сроки. Восстановление функции трансплантата характеризовалось как немедленное при отсутствии заместительной почечной терапии диализом в течение первых 7 дней после операции. При необходимости проведения хотя бы одного сеанса гемодиализа или продолжения перитонеального диализа в эти сроки, функция трансплантата считалась отсроченной (рис. 2.5).

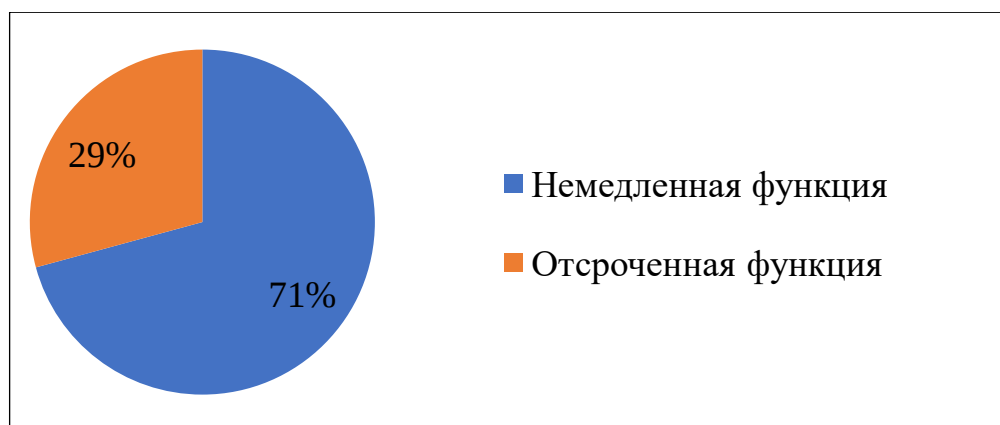


Рисунок 2.5 – Сроки восстановления первичной функции почечного трансплантата

С момента трансплантации почки все пациенты получали иммуносупрессивную терапию. В интраоперационном периоде иммуносупрессивная терапия включала в себя внутривенное введение метилпреднизолона в дозе 500 мг/м^2 поверхности тела и одного из препаратов поликлональных антилимфоцитарных антител (АТГ – Фрезениус, АТГАМ, Тимоглобулин) или моноклональные антитела к альфа-субъединице рецепторов интерлейкина-2 (Симулект). Внутривенная терапия метилпреднизолоном продолжалась в течение трех дней после операции. Стероиды в таблетках назначались с первого дня в дозе 60 мг/м^2 (но не более 80 мг) в сутки по преднизолону в два приема с последующим постепенным снижением до 15 мг/м^2 в сутки к концу второго месяца после операции и до $7,5 \text{ мг/м}^2$ к концу третьего месяца после операции. Эта поддерживающая доза сохранялась и в дальнейшем в течение всего периода функционирования трансплантата.

При использовании АТГ – Фрезениус доза составляла 2 – 3 мг/кг массы тела в сутки. Доза Тимоглобулина составляла 1,5 мг/кг, АТГАМа – 10 – 15 мг/кг.

Лечение продолжалось в течение последующих 6 дней. Показаниями к досрочному прекращению терапии препаратами анти-Т-лимфоцитарных антител служило падение уровня тромбоцитов в периферической крови ниже $80000/\text{мм}^3$, нейтропения менее $2000/\text{мм}^3$ или развитие вирусной инфекции.

Препарат моноклональных антител к альфа-субъединице рецепторов интерлейкина-2 (Симулект) вводился интраоперационно в дозе 20 мг при массе тела не более 20 кг и 40 мг при весе выше 20 кг дважды – в день операции и на 4-й день после нее (табл. 2.3).

Таблица 2.3 – Распределение реципиентов в зависимости от типа препарата поликлональных и моноклональных антител

Название препарата	Число реципиентов, (%)
АТГ – Фрезениус	18%
АТГАМ	18%
Тимоглобулин	6%
Симулект	58%

На вторые послеоперационные сутки назначались препараты ингибиторов кальциневрина: циклоспорин А или такролимус. CsA назначали из расчета 7 мг/кг, FK506 0,3 мг/кг массы тела ребенка, в два приема. Далее дозы препаратов корректировались в зависимости от их концентрации в крови (табл. 2.4).

Таблица 2.4 – Распределение реципиентов в зависимости от принимаемого препарата CNI

Название препарата	Число реципиентов, (%)
CsA	21%
FK506	79%

На следующие сутки после отмены препаратов поликлональных или моноклональных антитимоцитарных антител, пациентам назначались препараты микофеноловой кислоты в дозе $600 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сутки}$.

На момент исследования все пациенты имели артериальное давление в пределах возрастной нормы.

2.2. Характеристика методов исследования

2.2.1. Ультразвуковое исследование почечного трансплантата

Всего 130 пациентам было выполнено перед биопсией 231 УЗИ почечного трансплантата, кратность выполнения исследований представлена в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Кратность УЗИ ПТ, выполненных пациентам в отдаленном посттрансплантационном периоде

Кратность УЗИ, (n)	1	2	3	4	5	6
Число пациентов, (n)	75	25	19	6	4	1

УЗИ проводили за сутки до выполнения пункционной биопсии ПТ. Медиана выполнения УЗИ пациентам после трансплантации составляла 31 мес. (14; 57). Для ультразвукового исследования трансплантированной почки использовали ультразвуковой сканер «Pro Focus 2202» (B&K Medical, Дания) с конвексным датчиком 3-5 МГц и линейным датчиком 8-10 МГц. Обследование пациента осуществлялось в положении лежа на спине.

Каждое ультразвуковое исследование состояло из сканирования почки в реальном времени в В-режиме и сканирования с использованием ИВД и ЦДК. При исследовании оценивали: состояние трансплантата (эхогенность паренхимы, четкость контура, наличие патологических объемных образований), топометрию трансплантата, состояние почечного ложа, размеры чашечно-лоханочной системы до и после микции, васкуляризацию паренхимы.

Исследование начинали с двухмерной эхографии. Конвексный датчик с частотой 5 МГц располагали возле послеоперационного шва таким образом, чтобы получить срез почки с максимальными размерами. После этого, датчик ротировали на 90° и, проходя через ворота почки, получали ее поперечный срез. При осмотре в В-режиме сначала оценивали контур и размеры почки (длина, ширина, толщина, объем). Объем трансплантата рассчитывали по формуле $V = 0,523 \times l \times b \times h$, где l – длина, b – ширина, h – толщина, 0,523 – поправочный коэффициент.

При оценке чашечно-лоханочной системы выполнялось измерение размеров лоханки, чашечек в передне-заднем направлении, измерялся диаметр мочеточника.

Первоначальная оценка коллекторной системы трансплантата проводилась при наполненном мочевом пузыре и после микции.

Объем мочевого пузыря определялся по формуле для эллипсоида вращения: $V = 0,523 \times l \times b \times h$, где l – длина, b – ширина, h – толщина, 0,523 – поправочный коэффициент.

После осмотра трансплантата в режиме В-сканирования, приступали к визуализации крупных и мелких сосудов в режиме дуплексной эхографии.

Дуплексная эхография позволяла одновременно представить изображения в режиме В-сканирования и доплеровского режима. Для визуализации общей почечной артерии и вены трансплантата использовался конвексный датчик с частотой 5 МГц. Прослеживался ход сосудов от места анастомозов с сосудами реципиента до входа в ворота трансплантата. Васкуляризацию паренхимы и ее качественные характеристики оценивали в режимах цветового картирования, для этого использовался линейный датчик с частотой 8 МГц.

Исследование в режиме ЦДК начинали с общей почечной артерии (ОПА) и общей почечной вены (ОПВ). Прослеживали ход сосуда от ворот трансплантата до зоны анастомоза с подвздошными сосудами.

При наличии двух и более сосудов измеряли кровоток на всех ветвях, в таких случаях определяли средние показатели скоростей и индексов сосудистого сопротивления.

Далее линейным датчиком с частотой 8 МГц исследовались сегментарные (СА), междольковые (МА), дуговые (ДА) и междольковые артерии в нижнем, среднем и верхнем сегментах, с последующим вычислением среднего показателя.

В режиме ИВД оценивали качественные характеристики доплеровского спектра, обращали внимание на форму доплеровского спектра и скоростные показатели. Количественный анализ включал определение V_{ps} , V_{ed} , IR , PI .

Для получения доплеровского сигнала кровотока курсор устанавливали в центре сосуда, выполняя коррекцию угла между направлением ультразвукового

луча и потоком крови в исследуемом сосуде таким образом, чтобы угол инсонации был в интервале от 30^0 до 60^0 (рис. 2.6).

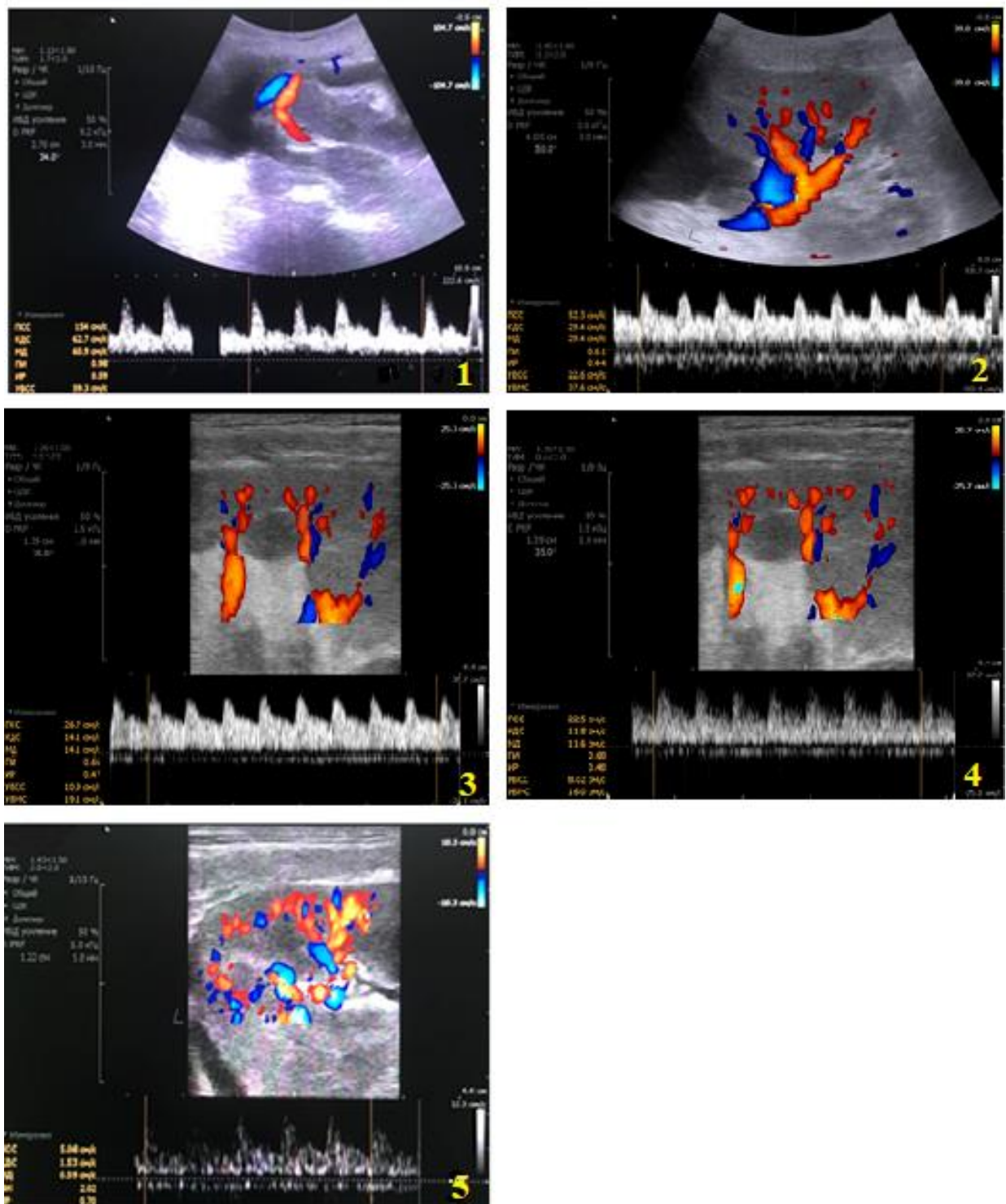


Рисунок 2.6 – Измерение показателей ренальной гемодинамики у трансплантата на уровне: 1 – общей почечной артерии. 2 – сегментарной артерии. 3 – междольковой артерии. 4 – дуговой артерии. 5 – междольковой артерии

2.2.2. Методика проведения восходящей микционной цистоуретрографии

Всего 130 пациентам было выполнено 130 восходящих микционных цистоуретрографий (МЦУГ) с целью выявления ПМР в почечный трансплантат, все ретроградные МЦУГ выполнялись первично.

Медиана срока проведения восходящей микционной цистоуретрографии пациентам после трансплантации составляла 22 мес. (18; 31).

Восходящие МЦУГ производили по стандартной методике. Катетеризированный мочевой пузырь заполняли 10% раствором урографина до физиологического объема, который определялся по формуле Тишера ($V = 146 + (6,1 \times n)$), где n – возраст ребенка). Первый снимок выполняли после заполнения мочевого пузыря. Мочевой катетер удаляли. Для выявления активного ПМР второй снимок производили во время микции. Степень рефлюкса оценивали по классификации, предложенной Р.Е. Heikkel и К.В. Parkkulainen в 1966 году, адаптированной в 1985 году International Reflux Study Group.

2.2.3. Методика проведения чрескожной пункционной биопсии почечного трансплантата

Манипуляцию проводили в положении пациента лежа на спине после предварительного опорожнения мочевого пузыря. Операционное поле обрабатывали двукратно 10% раствором повидон-иода и 70% раствором этилового спирта. На датчик наносился акустический гель, после чего датчик помещался в стерильный полиэтиленовый чехол. Для визуализации использовался линейный датчик с частотой 8 МГц с пункционным адаптером, который позволял ввести пункционную иглу в исследуемую область. Биопсию осуществляли стерильной автоматической многоразовой биопсийной системой «bard magnum» (Bard, Inc., США) с использованием одноразовой биопсийной иглы 16 G (кодировка по шкале Gauge) (рис. 2.7).



Рисунок 2.7 – Общий вид автоматической многоразовой биопсийной системы «bard magnum»

В серошкальном режиме выполняли общую визуализацию трансплантата с целью выявления таких патологических изменений, как: кисты, опухоли, расширение чашечно-лоханочной системы и мочеточника трансплантата, также измеряли толщину паренхимы. Дальнейшее сканирование проводили в режиме ЦДК. Оценивали положение наружной подвздошной вены, наружной и внутренней подвздошных артерий, почечной вены и артерии трансплантата. Определяли положение крупных внутрипочечных сосудов, которые могли находиться в месте предполагаемой биопсии, травматизация которых могла бы привести к кровотечению. В области прохождения иглы недопустимо нахождение патологических объемных образований, крупных сосудов.

Далее на ультразвуковом аппарате активизировался режим направляющей пункции, определяли место биопсии.

После определения области биопсии с целью обезболивания мягкие ткани инфильтрировались 0,5% раствором ропивакаина в дозе 2 мг/кг.

После наступления анестезирующего эффекта под ультразвуковым контролем пунктировались мягкие ткани и, когда конец пункционной иглы определялся у капсулы трансплантата, производили биопсию. Для адекватного морфологического анализа проводился забор ткани коркового слоя почки (рис. 2.8).

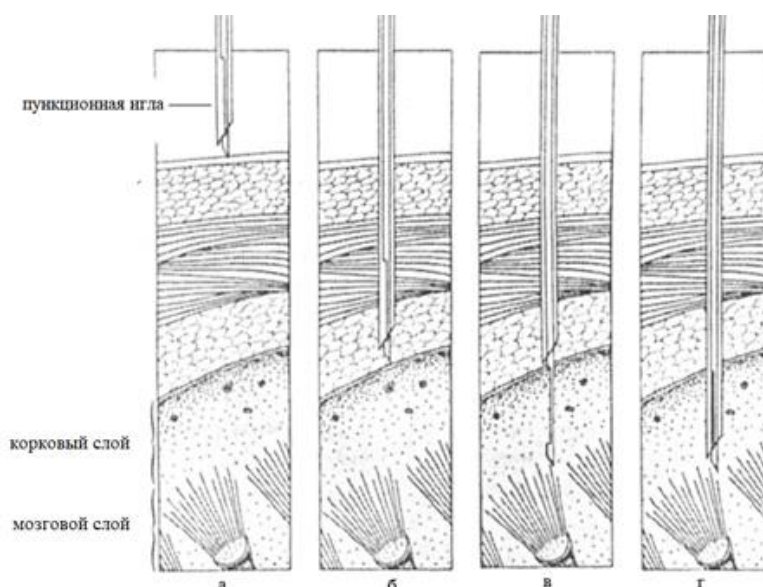


Рисунок 2.8 – Этапы забора биопсионного материала:
а – определение направления хода биопсийной иглы; б – игла находится возле капсулы почки; в, г – забор материала

2.2.4. Методы исследования почечных биоптатов

При исследовании 130 пациентам была выполнена 231 чрескожная пункционная биопсия аллотрансплантата с последующим гистологическим исследованием биопсийного материала. Кратность выполнения исследований представлена в таблице 2.6.

Таблица 2.6 – Кратность пункционных биопсий, выполненных пациентам в отдаленном посттрансплантационном периоде

Кратность чрескожных пункционных биопсий, (n)	1	2	3	4	5	6
Число пациентов, (n)	75	25	19	6	4	1

Медиана срока выполнения чрескожной пункционной биопсии ПТ пациентам после аллотрансплантации составляла 31 мес. (14; 57).

В исследование были включены только адекватные биопсии. Для гистологического исследования материалы пункционных биопсий фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, обезвоживали в спиртах восходящей крепости и заливали в парафин (аппаратная проводка, Tissue-Tek VIP 5 Jr (Sakura)).

Из парафиновых блоков готовили серийные срезы толщиной 3 мкм и окрашивали их гематоксилином и эозином, трихромом по Массону, проводили ШИК-реакцию. Исследование гистологических препаратов проводили в световом микроскопе «Axio Imager. M2» (Carl Zeiss, Германия) при увеличениях x100, x200 и x400.

Для проведения иммунофлюоресцентного исследования нефиксированный пункционный биоптат помещали в среду Tissue-Tek O.C.T. Compound (Sakura) и замораживали при температуре -30°C. В криостате Tissue-Tek Cryo3 (Sakura) делали серийные срезы толщиной 4-5 мкм, переносили их на предметные стекла, погружали в этиловый спирт и подсушивали препараты 15 минут при комнатной температуре. После этого срезы промывали в трёх сменах PBS по 5 минут, а затем обрабатывали мечеными FITC антителами кролика к IgA, IgG, IgM, C3c, C1q, kappa, lambda, fibrinogen. После инкубации срезов во влажной камере в течение 60 минут при 37°C их промывали дистиллированной водой, затем в трёх сменах PBS по 5 минут и заключали в 60% забуференный глицерин. Препараты просматривали в световом микроскопе «Axio Imager. M2» при увеличениях x100, x200, x400. Иммуногистохимическую реакцию с антителами кролика к C4d-компоненту комплемента проводили на парафиновых срезах с помощью автоматического иммуностейнера «BenchMark ULTRA» (Roche, Швейцария), препараты исследовали в том же микроскопе при аналогичных увеличениях.

Полуколичественную и качественную оценку патологических изменений в биоптатах трансплантированных почек осуществляли в соответствии с Banff-классификацией в модификации от 2013 г.

2.2.5. Лабораторные методы исследования

Данные, полученные при ультразвуковом и морфологическом исследовании трансплантата сопоставляли с данными лабораторных методов исследования. Проанализированы результаты 231 лабораторного исследования, проведенного в отдаленном посттрансплантационном периоде у 130 реципиентов после аллогенной трансплантации трупной почки (АТПП).

В качестве основных критериев функционального состояния ПТ использовали показатели креатинина сыворотки крови (СК), скорость клубочковой фильтрации, суточную протеинурию (СПУ). Интервал между УЗИ, лабораторной диагностикой и биопсией почки составлял менее трех дней.

Динамика клубочковых функций трансплантата оценивалась по СКФ. Суточную протеинурию и сывороточный креатинин (метод Яффе) в моче оценивали на биохимическом анализаторе «Olympus 680» (Beckman Coulter, США). СКФ рассчитывали по формуле Schwartz G. J., исходя из уровня креатинина и роста ребенка в конкретный момент времени.

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = \frac{\text{Коэффициент} \times \text{рост (см)}}{\text{СК (мг/дл)}}$$

Коэффициент у детей в возрасте < 1 года = 0,45.

Коэффициент у детей до 13 лет и девочек старше 13 лет = 0,55.

Коэффициент у мальчиков старше 13 лет = 0,7.

2.2.6. Статистические методы обработки данных

Обработку полученных данных проводили с помощью статистического пакета «SPSS 21» (IBM, США) и Microsoft Office Excel (Microsoft, США). Для количественных переменных вычисляли медиану (Me), 25-й и 75-й процентиля. На первом этапе проводили сравнение показателей с помощью критерия Манна-Уитни, различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для определения диагностической точности исследованных показателей при выявлении различных состояний трансплантата провели ROC – анализ. Представление об аналитической точности показателя даёт площадь под ROC – кривой (AUC – area under curve), которая принимает значение в диапазоне от 0 до 1, чем больше значение AUC, тем выше точность показателя при выявлении искомого состояния. AUC от 0,9 до 1 соответствует отличной дискриминирующей способности показателя; от 0,8 – 0,9

– очень хорошей; 0,7 – 0,8 – хорошей; 0,6 – 0,7 – средней; 0,5 – 0,6 – неудовлетворительной; меньше 0,5 – отсутствует. Для значений AUC вычисляли 95% доверительный интервал (95% ДИ).

Для оценки связи между двумя номинальными переменными использовали таблицы сопряженности и критерий независимости Хи-квадрат (χ^2). Две номинальные переменные считали зависимыми друг от друга при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ В ОТДАЛЕННОМ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

3.1. Критерии распределения почечных трансплантатов на группы

Функция трансплантатов на момент исследования была стабильной. Под стабильной функцией ПТ подразумевался уровень азотемии, не требующий проведения заместительной почечной терапии гемо- или перитонеальным диализом.

На всех этапах исследования проведен анализ лабораторных показателей пациентов, ультразвуковых и морфологических данных почечных аллотрансплантатов.

Так как морфологическая верификация диагноза является единственной возможностью провести дифференциальную диагностику целого ряда различных патологических изменений в ПТ, в исследовании мы разделили группы по результатам гистологических исследований биоптатов трансплантированных почек.

На первом этапе исследования мы проанализировали результаты гистологических исследований, которые были выявлены в почечных трансплантатах в отдаленном послеоперационном периоде. В зависимости от результатов гистологических изменений было выделено 5 морфологических групп.

В первую группу вошли 47 (20%) гистологических исследований, в которых не было выявлено патологических изменений, влияющих на функцию трансплантата. Вторая группа включала в себя 28 (12%) исследований, в которых были выявлены признаки кальциневриновой токсичности. Третья группа – 38 (17%) исследований с морфологическими изменениями, характерными для пограничных изменений. Четвертая группа включала 65 (28%) исследований с морфологическими изменениями, которые выявляются при отторжении трансплантата. В пятую группу включены биоптаты с патогистологическими

изменениями, не связанными с иммунологическим влиянием или токсичностью СНИ. В эту группу было включено 53 (23%) гистологических исследования с морфологическими признаками обструктивной нефропатии, артериосклероза и рецидивом основного заболевания (рис. 3.1).

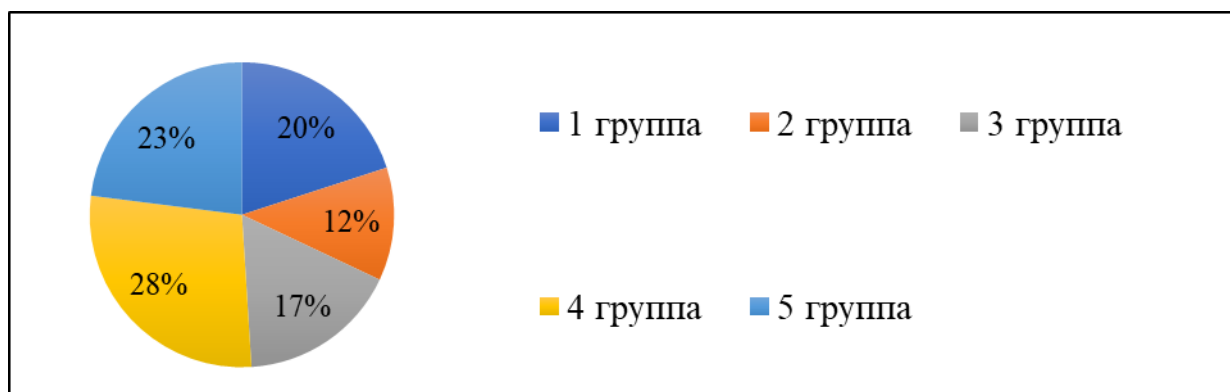


Рисунок 3.1 – Распределение на группы почечных биоптатов в зависимости от морфологических изменений

На втором этапе были выделены биоптаты с гистологическими признаками интерстициального фиброза и тубулярной атрофии разной степени выраженности.

ИФТА 1 ст. выявлен у 107 (46%) биоптатов почечных трансплантатов, 104 (45%) гистологических образца имели признаки ИФТА 2 ст. и в 20 (9%) биоптатах определялся ИФТА 3 ст. (рис. 3.2).

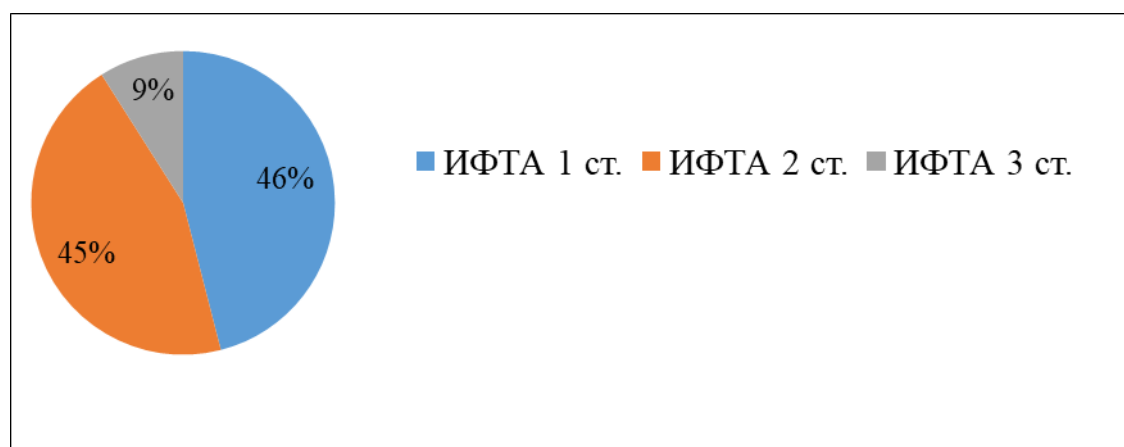


Рисунок 3.2 – Распределение биоптатов с различной степенью ИФТА

Третий этап исследования заключался в анализе лабораторных показателей реципиентов, ультразвуковых и гистологических данных трансплантатов с

диагностируемым пузырно-мочеточниковым рефлюксом и без рефлюкса. ПМР в аллотрансплантат был выявлен у 30 (23%) пациентов, у 100 (77%) реципиентов рефлюкс в ПТ не диагностирован.

В зависимости от данных ретроградных микционных цистоуретрографий, результаты исследований реципиентов и трансплантатов были разделены на 2 группы.

1 группа включала данные 63 (27%) УЗИ ПТ и лабораторных показателей пациентов с диагностируемым ПМР в трансплантат, 2 группа – 168 (73%) УЗИ почек и лабораторных данных реципиентов без рефлюкса (рис. 3.3).

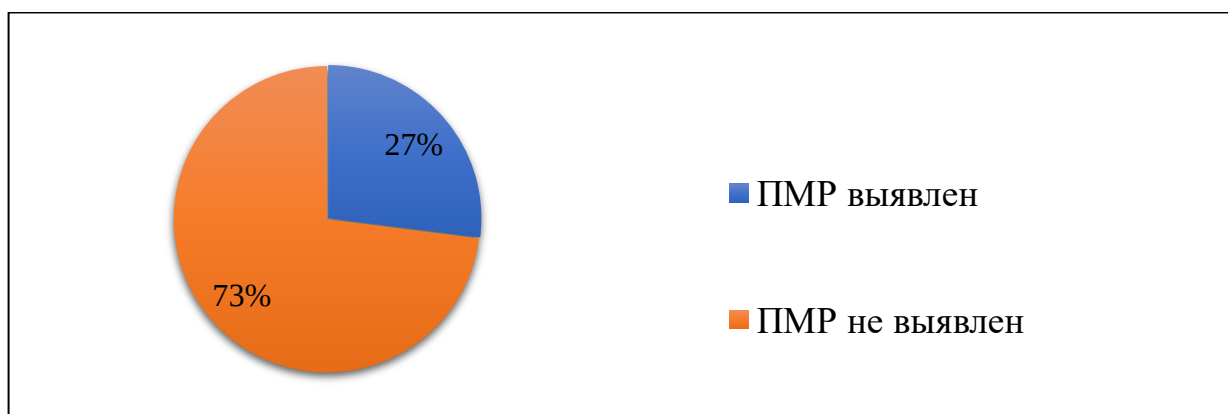


Рисунок 3.3 – Распределение ПТ в зависимости от наличия или отсутствия пузырно-мочеточникового рефлюкса

Во всех группах при УЗИ патологических объемных образований в ложе и паренхиме ПТ не определялось. Почки имели бобовидную форму, четкие, ровные контуры. Эхоструктура коркового слоя и паренхимы была однородная, корковый слой хорошо дифференцировался. Пирамидки определялись отчетливо. В режиме ЦДК васкуляризация паренхимы трансплантата полная, было видно все сосудистое русло от уровня магистральных сосудов до междольковых артерий и вен. Признаков стеноза почечной артерии не определялось, кровотоки по общей почечной вене были ламинарные. Интенсивность окраски сосудистого рисунка во всех отделах почки одинаковая от верхнего до нижнего полюса трансплантата во все фазы сердечного цикла. Допплерограммы полученные с различных участков трансплантата с помощью ИВД, были однотипными по форме и величине, имели

нормальную форму: быстрый подъем, острый систолический пик, хорошо выраженный диастолический кровоток выше изолинии.

3.2. Особенности почечного аллотрансплантата 1 группы

Основными критериями для включения биопсийного материала аллотрансплантата в 1 группу было отсутствие морфологических признаков CNI токсичности, острого и хронического отторжения, острого канальцевого некроза, гломерулосклероза, пролиферации интимы сосудов, увеличения мезангиального матрикса клубочков, а также ИФТА и артериологиалиноза выше 1 степени. В данную группу было включено 47 (20%) биоптатов, которые были получены от 43 пациентов, из которых мальчиков 26 (60%), девочек 17 (40%). Трансплантация была проведена пациентам в возрасте от 5 до 16 лет. Медиана возраста реципиента на момент трансплантации составляла 12 лет (10; 14). Медиана возраста донора – 28 лет (23; 31).

Преимущественно донорские почки были несовместимы по 4 и 5 антигенам HLA у 18 (42%) и 12 (28%) реципиентов соответственно, у 5 (12%) детей несовместимость была по 3 и у 8 (18%) пациентов по 6 антигенам (табл. 3.1).

Таблица 3.1 – Количество несовпадений (mismatches) HLA-антигенов донора и реципиента (n = 43)

Число несовпадений HLA-антигенов, (n)	6	5	4	3
Количество пациентов, n (%)	8 (18%)	12 (28%)	18 (42%)	5 (12%)

Медиана проведения лабораторной диагностики, ультразвуковых исследований и биопсий ПТ составляла 15 месяцев (13; 40) после трансплантации. Показатели сывороточного креатинина, скорости клубочковой фильтрации и суточной протеинурии у пациентов на момент исследования представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Лабораторные показатели пациентов 1 группы (n = 47)

Лабораторный показатель	Медиана (интерквартильный размах)
Протеинурия (мг/л)	80 (51; 169)
Сывороточный креатинин (мкмоль/л)	76 (65; 91)
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	108 (94; 120)

По результатам УЗИ вычисленная медиана объема трансплантатов составляла 161 см³ (126; 179). Скоростные показатели и индексы периферического сопротивления, измеренные на уровне общей почечной, сегментарных, междолевых, дуговых и междольковых артерий трансплантатов 1 группы представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Показатели гемодинамики трансплантатов 1 группы (n = 47)

Показатели ренального кровотока	Медиана (интерквартильный размах)	Минимальное значение	Максимальное значение
Vps ОПА (см/с)	92 (70; 110)	45	179
Ved ОПА (см/с)	29 (22; 38)	11	66
IR ОПА (отн. ед)	0,67 (0,62; 0,72)	0,54	0,75
PI ОПА (отн. ед)	1,3 (1,13; 1,52)	0,88	2,35
Vps ср. СА (см/с)	45 (35; 49)	31	51
Ved ср. СА (см/с)	21 (19; 25)	18	24
IR ср. СА (отн. ед)	0,68 (0,62; 0,71)	0,57	0,77
PI ср. СА (отн. ед)	1,1 (1,11; 1,54)	0,91	2,33
Vps ср. МА (см/с)	32 (27; 37)	26	39
Ved ср. МА (см/с)	13 (11; 17)	11	19
IR ср. МА (отн. ед)	0,66 (0,62; 0,74)	0,58	0,76
PI ср. МА (отн. ед)	1,2 (1,0; 1,45)	0,95	2,1
Vps ср. ДА (см/с)	15 (11; 15)	11	16
Ved ср. ДА (см/с)	8 (5; 12)	6	14
IR ср. ДА (отн. ед)	0,68 (0,61; 0,75)	0,59	0,75
PI ср. ДА (отн. ед)	1,12 (1,0; 1,42)	1,0	2,12
Vps ср. МДА (см/с)	10,1 (8,5; 11)	5,5	16,4
Ved ср. МДА (см/с)	4 (3,25; 5)	2,25	7,1
IR ср. МДА (отн. ед)	0,60 (0,55; 0,66)	0,47	0,83
PI ср. МДА (отн. ед)	1,12 (0,94; 1,37)	0,7	1,9

При анализе гистологических исследований изменения, характерные для ИФТА 1 ст., определялись во всех биоптатах. Изменения сосудов

микроциркуляторного русла в виде интимального артериита и фиброза интимы артерий не было выявлено, артериологиалиноз 1 степени был в 10 образцах (21%) (табл. 3.4).

Таблица 3.4 – Артериологиалиноз в почечных биоптатах 1 группы (n = 47)

Степень сосудистых изменений	Количество биоптатов, n (%)
не выявлено	37 (79%)
1-я степень	10 (21%)
2-я степень	0
3-я степень	0

Клиническое наблюдение.

Пациент А., возраст 12 лет, наблюдался с диагнозом: хроническая болезнь почек 5 стадии в исходе дисплазии почек. С 2015 года находился на заместительной почечной терапии (ЗПТ) аппаратным перитонеальным диализом (АПД). В 2018 году пациенту выполнена АТПП от трупного донора 34 лет. Причиной смерти донора была закрытая черепно-мозговая травма. Срок консервации донорской почки составлял 14 часов. Функция трансплантата была первичная, заместительная почечная терапия в посттрансплантационном периоде не проводилась.

Через 6 месяцев после АТПП при УЗИ почка имела четкие, ровные контуры, сохранную кортико-медуллярную дифференцировку. Мочевой пузырь был выполнен на 240 мл, чашечно-лоханочная система, мочеточник были не расширены. По данным ЦДК – перфузия трансплантата равномерная, кровоток прослеживался до капсулы (рис. 3.4). В режиме ИВД гемодинамические показатели, измеренные на уровне ОПА были: $V_{ps} = 67,6$ см/с, $V_{ed} = 22,1$ см/с, $IR = 0,67$, $PI = 1,19$. Средние показатели гемодинамики на уровне СА: V_{ps} ср. = 31 см/с, V_{ed} ср. = 21 см/с, IR ср. = 0,59, PI ср. = 1,11. МА: V_{ps} ср. = 24 см/с, V_{ed} ср. = 12 см/с, IR ср. = 0,66, PI ср. = 1,19. ДА: V_{ps} ср. = 17 см/с, V_{ed} ср. = 6,7 см/с, IR ср. = 0,64, PI ср. = 1,09.

МДА: V_{ps} ср. = 12,1 см/с, V_{ed} ср. = 4,4 см/с, IR ср. = 0,61, PI ср. = 1,17.

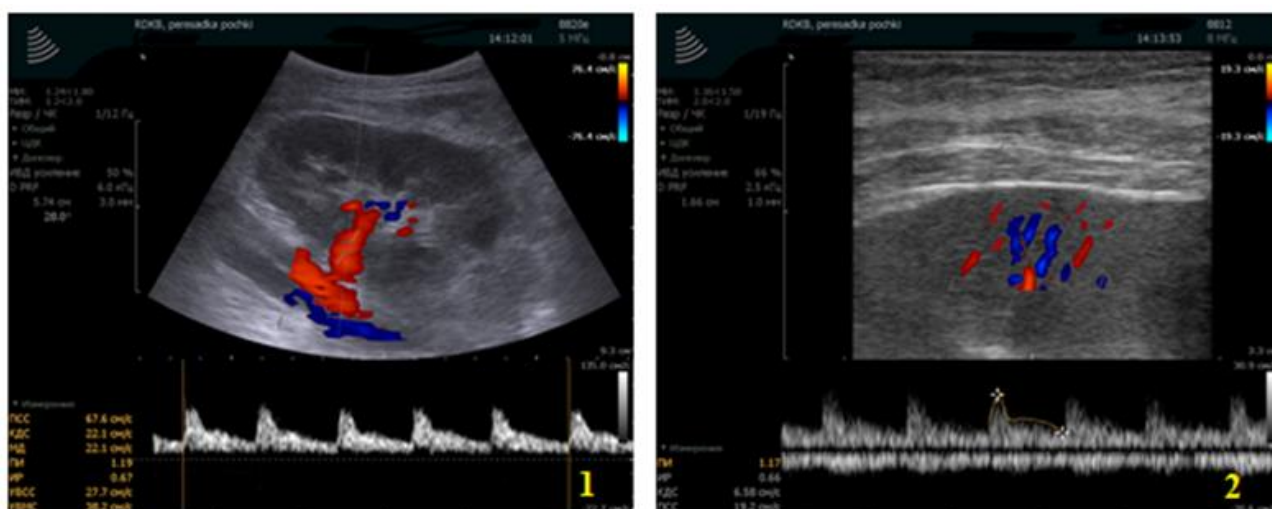


Рисунок 3.4 – Измерение показателей ренальной гемодинамики у трансплантата 1 группы. 1 – на уровне общей почечной артерии. 2 – на уровне междольковой артерии

Лабораторные показатели: СК = 98 мкмоль/л, СПУ = 150 мг/л, СКФ = 118 (мл/мин/1,73 м).

Микроскопическое описание биоптата: клубочки без склеротических и пролиферативных изменений, стенки капиллярных петель одноконтурные, очаги интерстициального фиброза и атрофии канальцев занимали около 10% площади. Артериолы и артерии без патологических изменений.

Гистологическое заключение: интерстициальный фиброз и атрофия канальцев 1 степени (рис. 3.5).

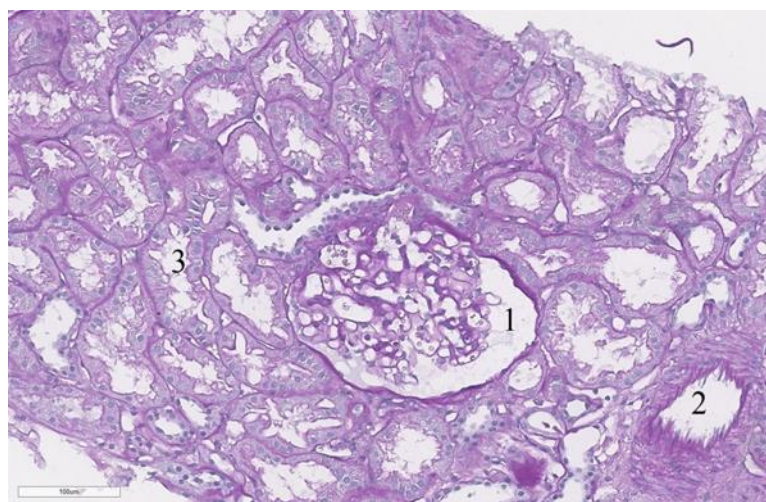


Рисунок 3.5 – Интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия 1 ст. ШИК-реакция, увеличение микроскопа x200. 1 – клубочек, 2 – артерия, 3 – каналец

3.3. Особенности почечного аллотрансплантата 2 группы

В группу с морфологическими проявлениями нефротоксичности CNI было включено 28 (12%) гистологических исследований, которые были выполнены 21 пациенту после трансплантации, из которых мальчиков 16 (76%), девочек 5 (24%). Медиана возраста реципиента на момент трансплантации составляла 12 лет (11; 13,5). Медиана возраста донора была 42,5 года (35; 55,5). Трансплантаты были несовместимы по 5 и 4 HLA-антигенам с 11 (52%) и 7 (33%) реципиентами соответственно, у 3 (15%) детей несовместимость была по 6 антигенам (табл. 3.5).

Таблица 3.5 – Количество несовпадений (mismatches) HLA-антигенов донора и реципиента (n = 21)

Количество несовпадений HLA-антигенов, (n)	6	5	4
Количество пациентов, n (%)	3 (15%)	11 (52%)	7 (33%)

Лабораторная диагностика, ультразвуковые исследования и биопсии ПТ проводились через 30 месяцев (11; 51) после АТП. Лабораторные показатели пациентов 2 группы представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Лабораторные показатели пациентов 2 группы (n = 28)

Лабораторный показатель	Медиана (интерквартильный размах)
Протеинурия (мг/л)	181,5 (112,8; 429)
Сывороточный креатинин (мкмоль/л)	141 (88,3; 181,3)
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	56 (45,9; 106)

По результатам УЗИ вычисленная медиана объема трансплантатов была 133 см³ (110,5; 176). Скоростные показатели и индексы периферического сопротивления, измеренные на уровне общей почечной, сегментарных, междолевых, дуговых и междольковых артерий трансплантатов 2 группы оставались стабильными (табл. 3.7).

Таблица 3.7 – Показатели гемодинамики трансплантатов 2 группы (n = 28)

Показатели ренального кровотока	Медиана (интерквартильный размах)	Минимальное значение	Максимальное значение
Vps ОПА (см/с)	76 (56,3; 93,5)	42	136
Ved ОПА (см/с)	26 (16,5; 30)	10	49
IR ОПА (отн. ед)	0,65 (0,61; 0,75)	0,53	0,86
PI ОПА (отн. ед)	1,32 (1,07; 1,66)	0,87	2,1
Vps ср. СА (см/с)	39 (34; 47)	30	49
Ved ср. СА (см/с)	19 (17; 26)	16	28
IR ср. СА (отн. ед)	0,66 (0,62; 0,72)	0,58	0,76
PI ср. СА (отн. ед)	1,11 (1,13; 1,56)	0,95	2,31
Vps ср. МА (см/с)	33 (26; 38)	24	40
Ved ср. МА (см/с)	14 (10; 16)	12	19
IR ср. МА (отн. ед)	0,67 (0,61; 0,75)	0,6	0,78
PI ср. МА (отн. ед)	1,23 (1,1; 1,5)	1,0	2,12
Vps ср. ДА (см/с)	14 (11; 17)	12	18
Ved ср. ДА (см/с)	9 (6; 13)	6	15
IR ср. ДА (отн. ед)	0,67 (0,62; 0,77)	0,6	0,77
PI ср. ДА (отн. ед)	1,2 (1,0; 1,39)	1,1	2,21
Vps ср. МДА (см/с)	10 (8,78; 12,98)	6,95	16,5
Ved ср. МДА (см/с)	4,55 (3,03; 5,58)	1,5	7,5
IR ср. МДА (отн. ед)	0,59 (0,56; 0,65)	0,47	0,86
PI ср. МДА (отн. ед)	1,06 (0,90; 1,47)	0,69	2,07

Интерстициальный фиброз и атрофия канальцев 1 степени были выявлены в 11 биоптатах (39%), ИФТА 2 и 3 степени определялись в 16 (57%) и 1 (4%) образцах соответственно (рис. 3.6).

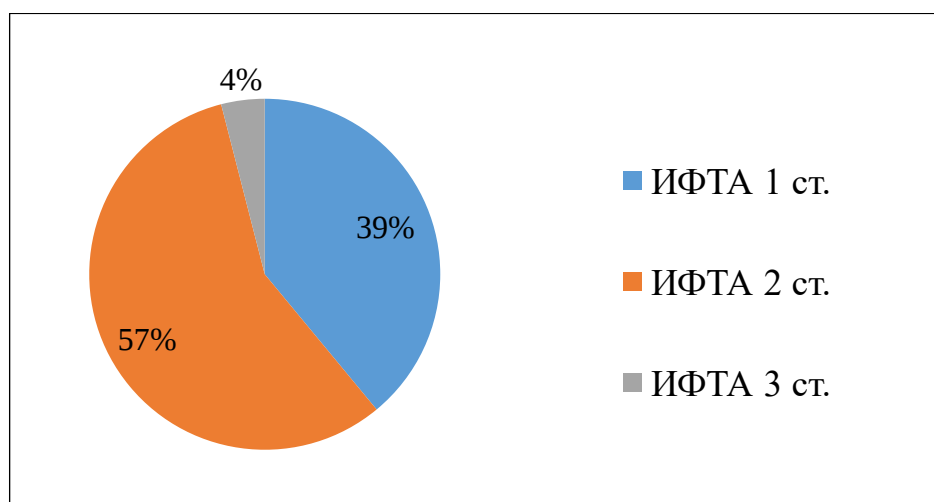


Рисунок 3.6 – Степень ИФТА в биоптатах 2 морфологической группы

В биопсийных образцах явлений интимального артериита в сосудах ПТ выявлено не было. Изменения сосудов в виде фиброза интимы артерий и артериологиалиноза определялись в 23 биоптатах (82%), в 5 образцах (18%) изменений не выявлено. Фиброз интимы артерий разной степени был выявлен в 18 образцах (64%), артериологиалиноз разной степени – в 22 образцах (78%) (табл. 3.8). Сочетание фиброза и артериологиалиноза определялось в 16 образцах (57%).

Таблица 3.8 – Степень фиброза интимы артерий и артериологиалиноза в биоптатах 2 группы (n = 28)

Степень сосудистых изменений	Количество почечных биоптатов, n (%)	
	Фиброз интимы артерий	Артериологиалиноз
не выявлено	10 (36%)	7 (25%)
1-я степень	12 (43%)	17 (62%)
2-я степень	3 (10,5%)	2 (7%)
3-я степень	3 (10,5%)	2 (7%)

Клиническое наблюдение.

Пациент Б., возраст 17 лет, наблюдался с диагнозом: ХБП 5 ст. в исходе гемолитико-уремического синдрома. С 2010 года находился на ЗПТ АПД.

В 2012 году пациенту выполнена АТП от донора 56 лет. Причина смерти донора – закрытая черепно-мозговая травма. Срок консервации донорского органа 22 часа. Функция трансплантата первичная, заместительная почечная терапия диализом в посттрансплантационном периоде не проводилась. При госпитализации в 2016 году выполнено УЗИ, гистологическое и лабораторные исследования. Нарушений контура, кортико-медуллярной дифференцировки не выявлено. При ЦДК перфузия трансплантата равномерная, кровоток прослеживался до капсулы (рис. 3.7). Гемодинамические показатели на уровне ОПА были: $V_{ps} = 81$ см/с, $V_{ed} = 23,4$ см/с, $IR = 0,71$, $PI = 1,42$. Средние показатели гемодинамики на уровне СА: V_{ps} ср. = 35 см/с, V_{ed} ср. = 27 см/с, IR ср. = 0,61, PI ср. = 1,21. МА: V_{ps} ср. = 21 см/с, V_{ed} ср. = 13 см/с, IR ср. = 0,63, PI ср. = 1,12. ДА: V_{ps} ср. = 15 см/с, V_{ed} ср. =

6,9 см/с, IR ср. = 0,65, PI ср. = 1,12. МДА: Vps ср. = 6,7 см/с, Ved ср. = 3,1 см/с, IR ср. = 0,69, PI ср. = 1,31.

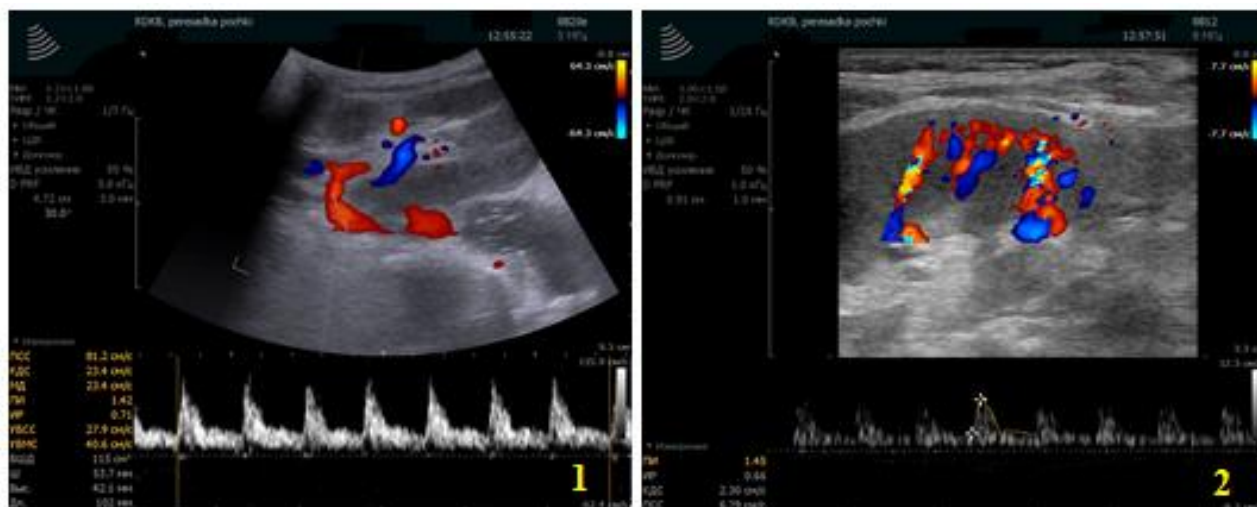


Рисунок 3.7 – Измерение показателей ренальной гемодинамики трансплантата с морфологическими признаками нефротоксичности CNI.

1 – на уровне общей почечной артерии, 2 – на уровне междольковой артерии

Данные лабораторных показателей пациента: СК = 158 мкмоль/л, СП = 180 мг/л, СКФ = 62 мл/мин/1,73 м².

Микроскопическое исследование образца: в биоптате определялись 10 клубочков, 7 из них глобально склерозированы, остальные без склеротических и пролиферативных изменений. Эпителий канальцев с зернистой вакуолизированной цитоплазмой, единичные канальцы заполнены ШИК-позитивными белками цилиндрами. Очаги интерстициального фиброза и атрофии канальцев занимали около 35% площади. Многие артериолы с сегментарным и циркулярным субинтимальным гиалинозом стенки, в одной – нодулярный гиалиноз. Артерия с утолщенной интимой с гиперэластозом, просвет был сужен примерно на 50%.

Морфологическое заключение: признаки хронической нефротоксичности ингибиторов кальциневрина (рис. 3.8).

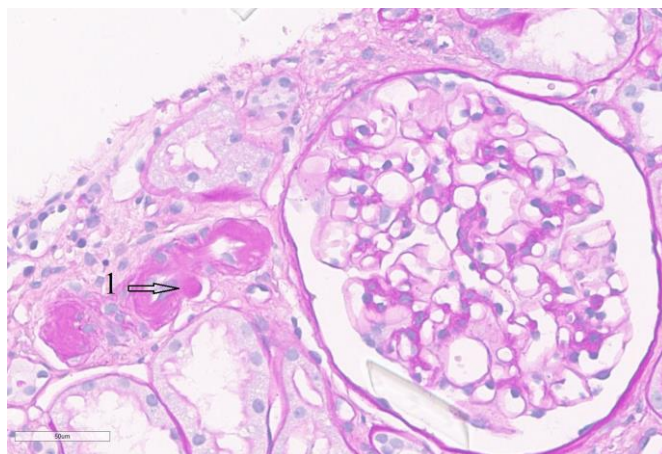


Рисунок 3.8 – Хроническая CNI токсичность. ШИК-реакция, увеличение микроскопа x400. 1 – нодулярный гиалиноз артериолы

3.4. Особенности почечного аллотрансплантата 3 группы

В группу с морфологическими признаками пограничных изменений было включено 38 (17%) исследований, которые были выполнены 34 пациентам после трансплантации, из которых мальчиков 21 (62%), девочек 13 (38%). Медиана возраста реципиента на момент трансплантации была 12 лет (8,5; 14,5). Медиана возраста донора составляла 40 лет (28; 55).

У 7 пациентов (21%) трансплантаты были несовместимы по 6 HLA-антигенам, 9 реципиентов (26%) имели 5 несовпадений, у 14 пациентов определялось 4 несовпадения, 3 реципиента имели несовпадение по 3 антигенам (9%), несовпадение по 2 антигенам имел 1 пациент (3%) (табл. 3.9).

Таблица 3.9 – Количество несовпадений (mismatches) HLA-антигенов донора и реципиента (n = 34)

Количество несовпадений HLA-антигенов, (n)	6	5	4	3	2
Количество пациентов, n (%)	7 (21%)	9 (26%)	14 (41%)	3 (9%)	1 (3%)

Рассчитанная медиана сроков проведения лабораторной диагностики, ультразвуковых, морфологических исследований составляла 16 месяцев (13; 27)

после трансплантации. Данные лабораторной диагностики пациентов, относящихся к 3 морфологической группе представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Лабораторные показатели реципиентов 3 группы (n = 38)

Показатель	Медиана (интерквартильный размах)
Протеинурия (мг/л)	113 (63,25; 173,25)
Сывороточный креатинин (мкмоль/л)	97,5 (82,25; 136,5)
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	80,5 (70,05; 96,25)

Вычисленная медиана объема трансплантатов при УЗИ была 150 см³ (123; 172). Данные ренальной гемодинамики аллотрансплантатов, измеренные на уровне ОПА, СА, МА, ДА, МДА показаны в таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Показатели гемодинамики трансплантатов 3 группы (n = 38)

Показатели ренального кровотока	Медиана (интерквартильный размах)	Минимальное значение	Максимальное значение
Vps ОПА (см/с)	84,95 (59; 114)	35,0	180,0
Ved ОПА (см/с)	25,7 (20; 37)	9,0	57,2
IR ОПА (отн. ед)	0,68 (0,61; 0,73)	0,50	0,81
PI ОПА (отн. ед)	1,45 (1,11; 1,52)	0,75	2,07
Vps ср. СА (см/с)	44 (31; 47)	36	52
Ved ср. СА (см/с)	21 (17; 28)	15	29
IR ср. СА (отн. ед)	0,66 (0,61; 0,73)	0,55	0,77
PI ср. СА (отн. ед)	1,3 (1,2; 1,5)	0,91	2,33
Vps ср. МА (см/с)	31 (25; 37)	22	43
Ved ср. МА (см/с)	13 (11; 17)	11,2	12
IR ср. МА (отн. ед)	0,65 (0,6; 0,75)	0,59	0,76
PI ср. МА (отн. ед)	1,2 (1,0; 1,4)	0,9	2,0
Vps ср. ДА (см/с)	12 (10; 16)	12	18,5
Ved ср. ДА (см/с)	9 (6; 13)	6,3	15,7
IR ср. ДА (отн. ед)	0,67 (0,62; 0,77)	0,6	0,79
PI ср. ДА (отн. ед)	1,3 (1,1; 1,4)	1,0	2,3
Vps ср. МДА (см/с)	10,43 (9; 13,65)	6,06	17,55
Ved ср. МДА (см/с)	4,14 (3,5; 4,72)	2,51	10,57
IR ср. МДА (отн. ед)	0,62 (0,57; 0,66)	0,49	0,78
PI ср. МДА (отн. ед)	1,22 (1,04; 1,35)	0,75	1,72

При морфологическом исследовании явления ИФТА 1 степени были обнаружены у 19 биоптатов (50%), ИФТА 2 и 3 степени определялись в 18 (47%) и 1 (3%) образцах соответственно (рис. 3.9).

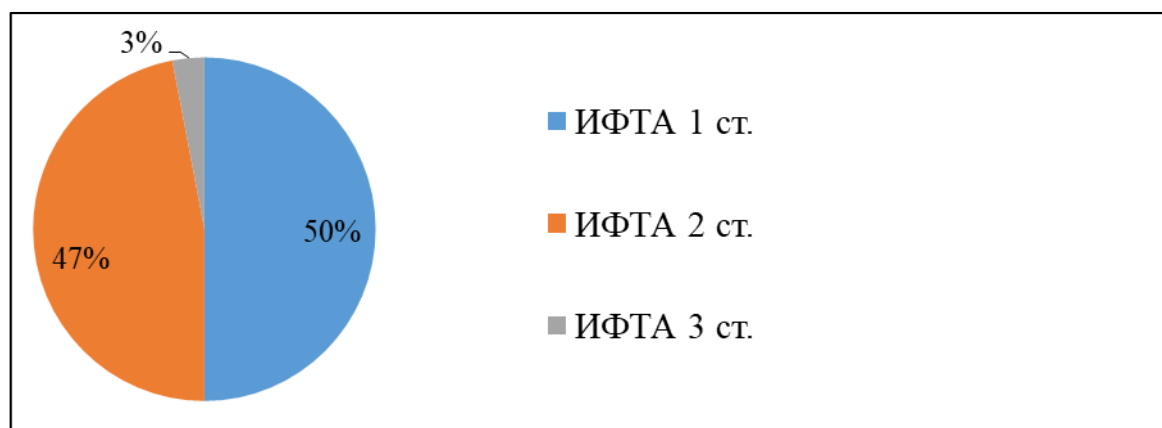


Рисунок 3.9 – Степень интерстициального фиброза и атрофии канальцев в почечных биоптатах 3 морфологической группы

Гистологических признаков интимального артериита в образцах выявлено не было. Изменения сосудов трансплантата в виде фиброза интимы артерий и артериологиалиноза отмечались в 15 биоптатах (39%), в 23 образцах (61%) изменения не определялись. Фиброз интимы артерий и артериологиалиноз разной степени выраженности был выявлен в 20 образцах (53%) и в 10 образцах (26%) соответственно (табл. 3.12). Сочетание фиброза и артериологиалиноза определялось в 7 биоптатах (18%).

Таблица 3.12 – Степень фиброза интимы артерий и артериологиалиноза в почечных биоптатах 3 группы (n = 38)

Степень сосудистых изменений	Количество почечных биоптатов, n (%)	
	Фиброз интимы артерий	Артериологиалиноз
не выявлено	18 (47%)	28 (74%)
1-я степень	10 (26%)	8 (21%)
2-я степень	3 (8%)	1 (2,5%)
3-я степень	7 (19%)	1 (2,5%)

Клиническое наблюдение.

Пациент В., возраст 12 лет, находился в отделении пересадки почки с диагнозом: ХБП 5 ст. в исходе цистиноза. С 2012 года находился на ЗПТ АПД. В 2015 году пациенту выполнена АТПП от донора 28 лет. Причина смерти донора – закрытая черепно-мозговая травма. Срок консервации почечного трансплантата 15 часов. Функция трансплантата первичная, заместительная почечная терапия диализом в посттрансплантационном периоде не проводилась.

В 2016 году при УЗИ определялся трансплантат с ровными, четкими контурами, сохраненной кортико-медуллярной дифференцировкой. Объем 150 см³. При ЦДК перфузия трансплантата равномерная, кровоток прослеживался до капсулы (рис. 3.10). В режиме ИВД гемодинамические показатели, измеренные на уровне ОПА, составляли: $V_{ps} = 51,3$ см/с, $V_{ed} = 20$ см/с, $IR = 0,61$, $PI = 1,00$. Средние показатели гемодинамики на уровне СА: V_{ps} ср. = 34 см/с, V_{ed} ср. = 23 см/с, IR ср. = 0,62, PI ср. = 1,22. МА: V_{ps} ср. = 19 см/с, V_{ed} ср. = 11 см/с, IR ср. = 0,59, PI ср. = 1,08. ДА: V_{ps} ср. = 13 см/с, V_{ed} ср. = 6,2 см/с, IR ср. = 0,65, PI ср. = 1,15. МДА: V_{ps} ср. = 7,2 см/с, V_{ed} ср. = 4,2 см/с, IR ср. = 0,55, PI ср. = 0,9.

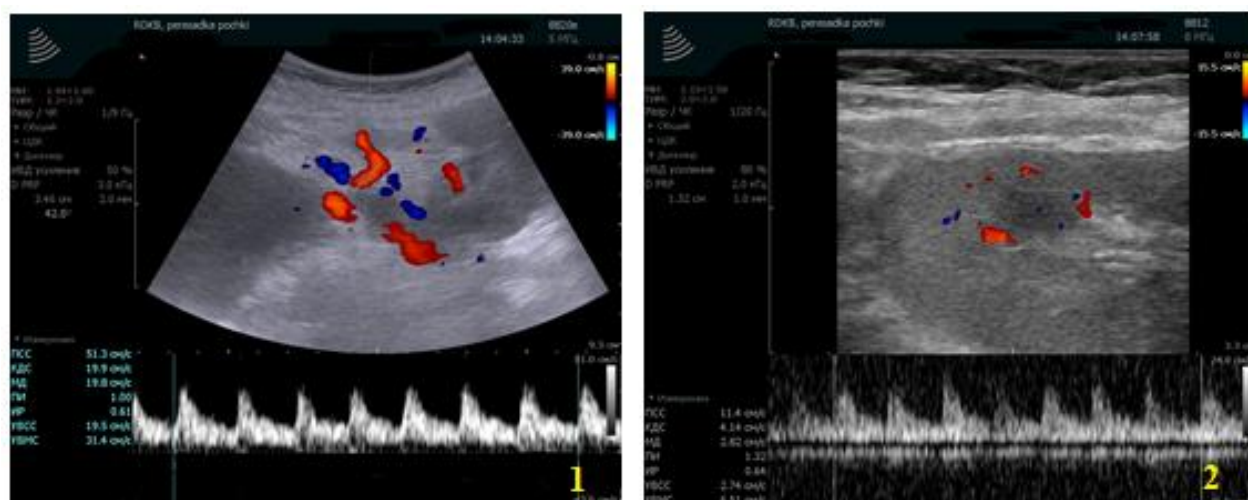


Рисунок 3.10 – Измерение показателей ренальной гемодинамики трансплантата с морфологическими признаками пограничных изменений.

1 – на уровне общей почечной артерии, 2 – на уровне междольковой артерии

Лабораторные показатели пациента: СК = 40 мкмоль/л, СПУ = 83 мг/л, СКФ = 140 мл/мин/1,73 м².

Микроскопическое исследование биоптата: в биоптате определялось 17 клубочков, 2 из них глобально склерозированы, остальные без склеротических и пролиферативных изменений, стенки капиллярных петель одноконтурные. Отмечались очаги тубулита (1 – 4 лимфоцита на срез канальца). Эпителий канальцев с зернистой вакуолизированной цитоплазмой. Очаги интерстициального фиброза и атрофии канальцев занимали около 30% площади. Артерии и артериолы без особенностей.

Морфологическое заключение: пограничные изменения. ИФТА 2 степени (рис. 3.11).

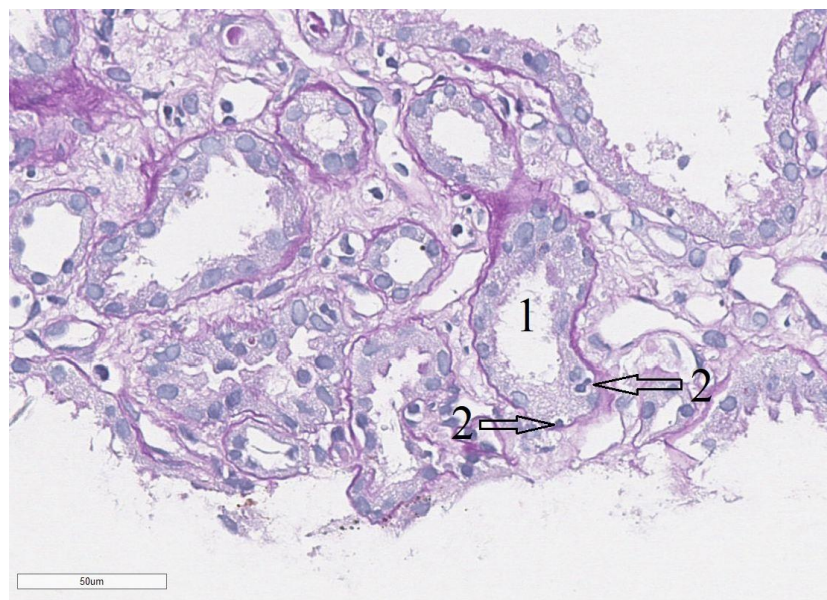


Рисунок 3.11 – Тубулит (гистологические признаки пограничных изменений). ШИК-реакция, увеличение микроскопа x400. 1 – каналец, 2 – лимфоциты в эпителии канальца

3.5. Особенности почечного аллотрансплантата 4 группы

В группу с гистологическими признаками отторжения было включено 65 (28%) морфологических исследований, которые были выполнены 40 пациентам после трансплантации, из которых мальчиков 25 (62%), девочек 15 (38%). Медиана возраста реципиента на момент трансплантации была 12,5 лет (8; 14,5). Возраст донора – 38 лет (28; 50).

У 8 реципиентов (20%) трансплантаты были несовместимы по 6 HLA-антигенам, 16 пациентов (40%) имели 5 несовпадений, 13 детей имели 4 несовпадения по антигенам, у 2 реципиентов (5%) определялось несовпадение по 3 антигенам и 1 пациент (3%) имел несовпадения по 2 антигенам (табл. 3.13).

Таблица 3.13 – Количество несовпадений (mismatches) HLA-антигенов донора и реципиента (n = 40)

Количество несовпадений HLA-антигенов, (n)	6	5	4	3	2
Количество пациентов, n (%)	8 (20%)	16 (40%)	13 (32%)	2 (5%)	1 (3%)

Рассчитанная медиана сроков проведения лабораторной диагностики, ультразвуковых, морфологических исследований составляла 29 месяцев (14; 46) после трансплантации. Данные лабораторной диагностики почечных трансплантатов, относящихся к 4 морфологической группе представлены в таблице 3.14.

Таблица 3.14 – Лабораторные показатели пациентов 4 группы (n = 65)

Лабораторный показатель	Медиана (интерквартильный размах)
Протеинурия (мг/л)	233 (107; 442)
Сывороточный креатинин (мкмоль/л)	133 (97; 186)
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	65 (48; 84)

По результатам УЗИ вычисленная медиана объема трансплантатов была 158 см³ (128; 206). Показатели ренального кровотока трансплантатов 4 морфологической группы представлены в таблице 3.15.

Таблица 3.15 – Показатели гемодинамики трансплантатов 4 группы (n = 65)

Показатели ренального кровотока	Медиана (интерквартильный размах)	Минимальное значение	Максимальное значение
V _{ps} ОПА (см/с)	70 (57; 85)	30	181
V _{ed} ОПА (см/с)	25 (19; 31,3)	9	73
IR ОПА (отн. ед)	0,64 (0,6; 0,7)	0,48	0,80
PI ОПА (отн. ед)	1,16 (1,07; 1,43)	0,73	2,02

Продолжение таблицы 3.15

Показатели ренального кровотока	Медиана (интерквартильный размах)	Минимальное значение	Максимальное значение
Vps ср. СА (см/с)	39 (33; 49)	33	55
Ved ср. СА (см/с)	24,7 (18; 27)	15,6	30
IR ср. СА (отн. ед)	0,64 (0,59; 0,78)	0,54	0,79
PI ср. СА (отн. ед)	1,5 (1,2; 1,7)	1,1	2,2
Vps ср. МА (см/с)	29 (21; 34)	21	38
Ved ср. МА (см/с)	12,3 (11; 16)	11,5	19,4
IR ср. МА (отн. ед)	0,63 (0,61; 0,74)	0,6	0,77
PI ср. МА (отн. ед)	1,25 (1,1; 1,5)	0,97	2,3
Vps ср. ДА (см/с)	10 (9; 18)	9	19
Ved ср. ДА (см/с)	8,7 (7; 15)	6,3	16,8
IR ср. ДА (отн. ед)	0,68 (0,61; 0,76)	0,57	0,77
PI ср. ДА (отн. ед)	1,25 (1,12; 1,5)	0,9	2,12
Vps ср. МДА (см/с)	10,5 (9; 13,5)	6	21
Ved ср. МДА (см/с)	4,5 (3,5; 5,19)	2,26	7,95
IR ср. МДА (отн. ед)	0,61 (0,57; 0,66)	0,42	0,75
PI ср. МДА (отн. ед)	1,18 (1,03; 1,31)	0,78	2,40

При анализе морфологических изменений характерных для отторжения из 65 биоптатов клеточное отторжение было выявлено в 22 (34%), у 7 (11%) – сосудистое отторжение, у 21 (32%) – гуморальное отторжение, у 7 – (11%) хроническое, у 8 (12%) – смешанное отторжение (рис. 3.12).

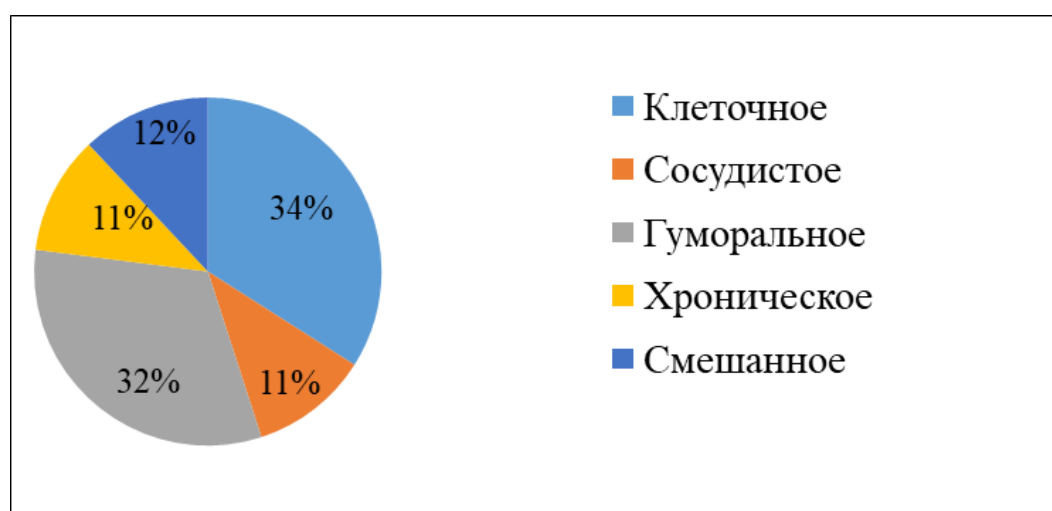


Рисунок 3.12 – Варианты отторжений в 4 морфологической группе

При гистологическом исследовании биопсийного материала явления ИФТА 1 степени были выявлены в 17 образцах (26%), ИФТА 2 и 3 степени в 38 (58%) и 10 (16%) исследуемых объектах соответственно (рис. 3.13).

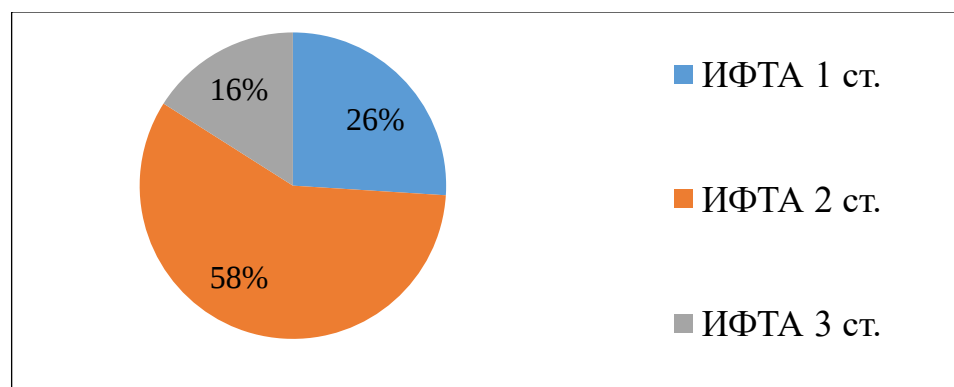


Рисунок 3.13 – Степень интерстициального фиброза и атрофии канальцев в биоптатах 4 морфологической группы

Явления интимального артериита различной степени выраженности были выявлены в 27 образцах (42%). Фиброз интимы артерий и артериологиалиноз определялся в 35 образцах (54%), и 27 образцах (42%) соответственно (табл. 3.16). Сочетание фиброза и артериологиалиноза, интимального артериита определялись в 7 образцах (11%).

Таблица 3.16 – Степень интимального артериита, фиброза интимы артерий и артериологиалиноза в биоптатах 4 группы (n = 65)

Степень сосудистых изменений	Количество почечных биоптатов, n (%)		
	Интимальный артериит	Фиброз интимы артерий	Артериологиалиноз
не выявлено	38 (58%)	30 (46%)	38 (58%)
1-я степень	24 (37%)	18 (28%)	14 (22%)
2-я степень	3 (5%)	5 (8%)	10 (15%)
3-я степень	0	12 (18%)	3 (5%)

Клиническое наблюдение.

Пациент Г., возраст 15 лет, находился в отделении пересадки почки с диагнозом: ХБП 5 ст. в исходе поликистоза. С 2013 года находился на ЗПТ гемодиализом. В 2014 году пациенту выполнена АТПП от донора 28 лет. Причина смерти донора – закрытая черепно-мозговая травма. Срок консервации почечного

трансплантата 17 часов. Функция трансплантата первичная, заместительная почечная терапия диализом в посттрансплантационном периоде не проводилась.

В 2019 году при госпитализации – трансплантат с ровными, четкими контурами, сохраненной кортико-медуллярной дифференцировкой. Объем 200 см^3 . При ЦДК перфузия трансплантата равномерная, кровоток прослеживался до капсулы (рис. 3.14). В режиме ИВД гемодинамические показатели, измеренные на уровне ОПА составляли: $V_{ps} = 51 \text{ см/с}$, $V_{ed} = 10,6 \text{ см/с}$, $IR = 0,79$, $PI = 1,15$. Средние показатели гемодинамики на уровне СА: $V_{ps} \text{ ср.} = 34 \text{ см/с}$, $V_{ed} \text{ ср.} = 18 \text{ см/с}$, $IR \text{ ср.} = 0,7$, $PI \text{ ср.} = 1,2$. МА: $V_{ps} \text{ ср.} = 23 \text{ см/с}$, $V_{ed} \text{ ср.} = 11 \text{ см/с}$, $IR \text{ ср.} = 0,69$, $PI \text{ ср.} = 1,31$. ДА: $V_{ps} \text{ ср.} = 16,5 \text{ см/с}$, $V_{ed} \text{ ср.} = 7,7 \text{ см/с}$, $IR \text{ ср.} = 0,69$, $PI \text{ ср.} = 1,19$. МДА: $V_{ps} \text{ ср.} = 7,5 \text{ см/с}$, $V_{ed} \text{ ср.} = 3,3 \text{ см/с}$, $IR \text{ ср.} = 0,71$, $PI \text{ ср.} = 1,2$.



Рисунок 3.14 – Измерение показателей ренальной гемодинамики трансплантата с морфологическими признаками активного гуморального отторжения.

1 – на уровне общей почечной артерии, 2 – на уровне междольковой артерии

Данные лабораторных исследований: СК = 120 мкмоль/л , СПУ = 320 мг/л , СКФ = $79 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$.

Микроскопическое описание биопсийного материала: в биоптате определялось 11 клубочков, 2 из них глобально склерозированы, 1 глобально ишемизирован. Стенки капиллярных петель в одном из клубочков с единичными двойными контурами. Очаги отека и интерстициального фиброза, атрофии канальцев занимали около 25 – 30% площади. Некоторые артериолы с

субинтимальным сегментарным гиалинозом стенки. В некоторых артериолах отечная интима, краевое стояние лимфоцитов. Артерия с утолщенной, склерозированной интимой, в толще которой определялись мононуклеары. Заключение: активное хроническое гуморальное отторжение трансплантата (рис. 3.15).

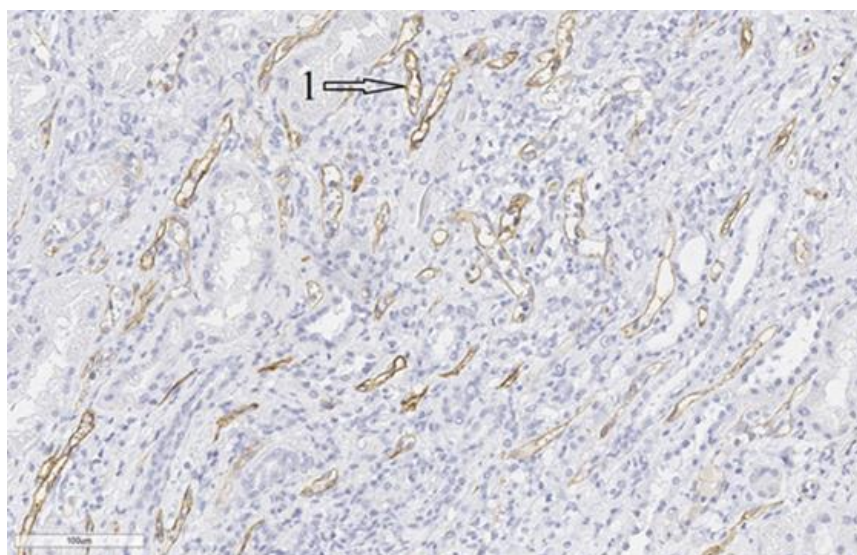


Рисунок 3.15. Активное гуморальное отторжение. ШИК-реакция, увеличение микроскопа x200. 1 - C4 – диффузная положительная реакция в перитубулярных капиллярах

3.6. Особенности почечного аллотрансплантата 5 группы

В группу с гистологическими изменениями, не связанными с действием антигензависимых факторов и отсутствием нефротоксического влияния ингибиторов кальциневрина на ПТ было включено 53 (23%) морфологических исследования, которые были выполнены 43 пациентам после АТП, из которых мальчиков 26 (60%), девочек 17 (40%).

Основные гистологические изменения, выявленные в почках, в 29 (54%) образцах были представлены артериосклерозом, в 18 (34%) биоптатах определялись гистологические признаки, характерные для обструктивной нефропатии, в 3 (6 %) случаях были выявлены явления нефрокальциноза и в 3 (6%) биоптатах был выявлен рецидив основного заболевания – фокально-сегментарный

гломерулосклероз и мембранопротролиферативный гломерулонефрит 1 типа (рис. 3.16).

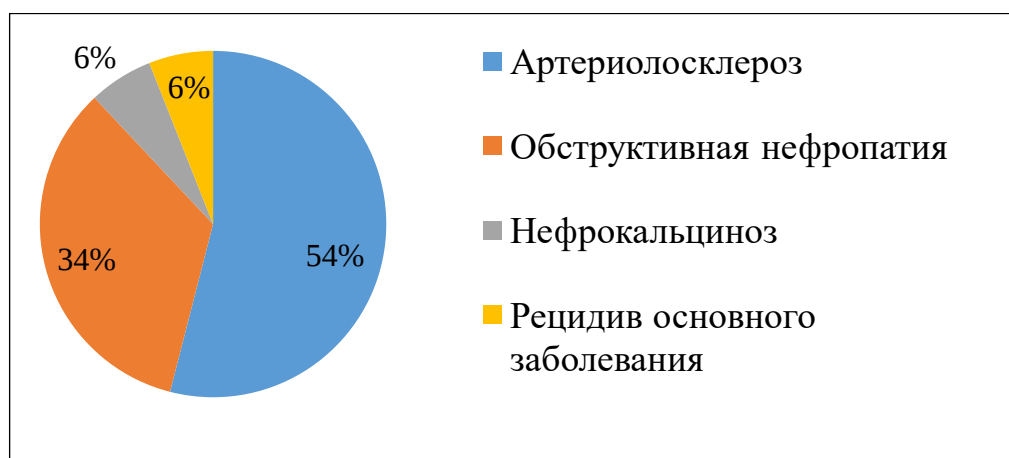


Рисунок 3.16 – Распределение биоптатов 5 группы в зависимости от патогистологических изменений

Вычисленная медиана возраста реципиента на момент трансплантации составляла 13 лет (11; 15). Медиана возраста донора составила 50 лет (30; 57). Донорские почки были несовместимы по 6 HLA-антигенам у 8 (19%) реципиентов, у 12 (28%) и 16 (37%) пациентов по 5 и 4 антигенам соответственно, у 4 (9%) детей несовместимость была по 3, у 3 (7%) пациентов по 2 антигенам (табл. 3.17).

Таблица 3.17 – Количество несовпадений (mismatches) HLA-антигенов донора и реципиента у трансплантатов 5 группы (n = 43)

Количество несовпадений HLA-антигенов, (n)	6	5	4	3	2
Количество пациентов, n (%)	8 (19%)	12 (28%)	16 (37%)	4 (9%)	3 (7%)

Лабораторная диагностика, УЗИ и биопсия трансплантата проводились через 18 месяцев (10; 35) после трансплантации. Лабораторные показатели пациентов с биоптатами почечных трансплантатов, включенными в 5 морфологическую группу представлены в таблице 3.18.

Таблица 3.18 – Лабораторные показатели реципиентов 5 группы (n = 53)

Показатель	Медиана (интерквартильный размах)
Протеинурия (мг/л)	185 (103; 309)
Сывороточный креатинин (мкмоль/л)	142 (105; 197)
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	62,5 (45; 79)

По данным УЗИ вычисленная медиана объема трансплантатов была 165 см³ (126; 197). Показатели ренального кровотока трансплантатов 5 морфологической группы представлены в таблице 3.19.

Таблица 3.19 – Показатели гемодинамики трансплантатов 5 группы (n = 53)

Показатели ренального кровотока	Медиана (интерквартильный размах)	Минимальное значение	Максимальное значение
Vps ОПА (см/с)	76 (58; 94,4)	33	150
Ved ОПА (см/с)	24 (18; 35)	10	57,5
IR ОПА (отн. ед)	0,63 (0,6; 0,69)	0,38	0,84
PI ОПА (отн. ед)	1,23 (1,08; 1,4)	0,56	2,43
Vps ср. СА (см/с)	51 (41; 52)	41	57,6
Ved ср. СА (см/с)	22 (18; 29)	17,5	31,3
IR ср. СА (отн. ед)	0,66 (0,64; 0,75)	0,57	0,78
PI ср. СА (отн. ед)	1,35 (1,1; 1,7)	0,97	1,97
Vps ср. МА (см/с)	29 (24; 36)	23,3	40
Ved ср. МА (см/с)	14 (12; 16)	13,2	18
IR ср. МА (отн. ед)	0,63 (0,61; 0,76)	0,58	0,78
PI ср. МА (отн. ед)	1,22 (1,1; 1,46)	0,96	1,9
Vps ср. ДА (см/с)	11 (9; 16)	9	18
Ved ср. ДА (см/с)	9,3 (6,2; 14,1)	7	16,1
IR ср. ДА (отн. ед)	0,65 (0,61; 0,75)	0,61	0,77
PI ср. ДА (отн. ед)	1,27 (1,21; 1,5)	0,9	1,97
Vps ср. МДА (см/с)	10,55 (8,63; 13,86)	6	27,5
Ved ср. МДА (см/с)	4,05 (3,36; 6)	1,5	12,4
IR ср. МДА (отн. ед)	0,6 (0,54; 0,67)	0,47	0,82
PI ср. МДА (отн. ед)	1,06 (0,96; 1,26)	0,81	2,27

При анализе результатов гистологии явления ИФТА 1 ст. были выявлены в 18 биоптатах (34%), ИФТА 2 и 3 ст. – в 25 (47%) и 10 (19%) образцах соответственно (рис. 3.17).

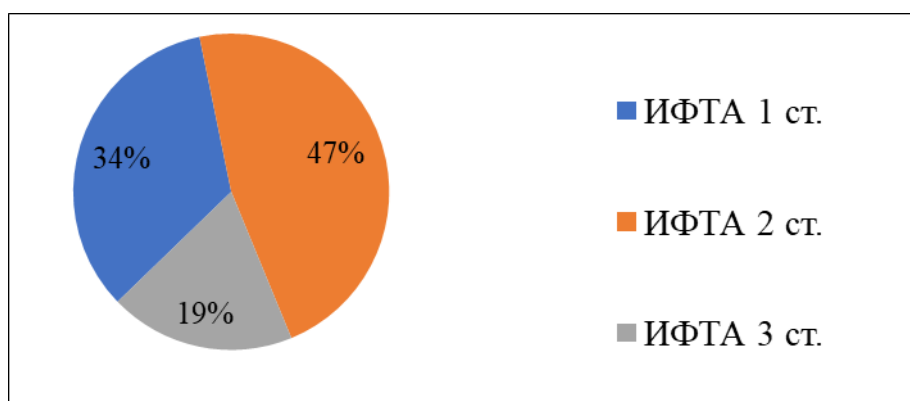


Рисунок 3.17 – Степень интерстициального фиброза и атрофии канальцев в биоптатах 5 морфологической группы

В морфологических образцах явлений интимального артериита в сосудах ПТ не было выявлено. Фиброз интимы артерий и артериологиалиноз разной степени выраженности был выявлен в 40 (75%) и в 25 образцах (47%) соответственно (табл. 3.20). Сочетание фиброза и артериологиалиноза было выявлено в 43 биоптатах (81%).

Таблица 3.20 – Степень фиброза интимы артерий и артериологиалиноза в биоптатах 5 группы (n = 53)

Степень фиброза интимы и артериологиалиноза	Количество почечных биоптатов, n (%)	
	Фиброз интимы артерий	Артериологиалиноз
не выявлено	13 (25%)	28 (53%)
1-я степень	23 (43%)	18 (34%)
2-я степень	6 (11%)	4 (7%)
2-я степень	11 (21%)	3 (6%)

Клиническое наблюдение.

Пациент Д., возраст 17 лет, наблюдался с диагнозом: ХБП 5 ст. в исходе хронического гломерулонефрита. С 2015 года находился на заместительной почечной терапии гемодиализом. В 2016 году пациенту выполнена АТП от донора 58 лет. Причина смерти донора – острая недостаточность мозгового кровообращения. Срок консервации донорской почки 20 часов. Функция трансплантата отсроченная, в раннем послеоперационном периоде проводилось 4 сеанса гемодиализа. Восстановление функции почечного трансплантата в виде

снижения сывороточного креатинина, не требующего проведения терапии диализом на 10 послеоперационные сутки. В 2017 году при госпитализации по данным УЗИ почка имела четкие, ровные контуры, кортико-медуллярная дифференцировка сохранена. В паренхиме видны единичные гиперэхогенные включения размерами до 1 мм, дающие слабую акустическую тень (рис. 3.18).

Мочевой пузырь выполнен на 170 мл, чашечно-лоханочная система, мочеточник не расширены. По данным ЦДК перфузия трансплантата равномерная, кровотоков прослеживался до капсулы. В режиме ИВД гемодинамические показатели, измеренные на уровне ОПА, были: $V_{ps} = 76,8$ см/с, $V_{ed} = 21,7$ см/с, $IR = 0,72$, $PI = 1,31$. Средние показатели гемодинамики на уровне СА: V_{ps} ср. = 27 см/с, V_{ed} ср. = 16,7 см/с, IR ср. = 0,61, PI ср. = 1,08. МА: V_{ps} ср. = 19 см/с, V_{ed} ср. = 10 см/с, IR ср. = 0,59, PI ср. = 1,11. ДА: V_{ps} ср. = 13 см/с, V_{ed} ср. = 6,4 см/с, IR ср. = 0,67, PI ср. = 1,19. МДА: V_{ps} ср. = 10,4 см/с, V_{ed} ср. = 3,5 см/с, IR ср. = 0,59, PI ср. = 1,22.

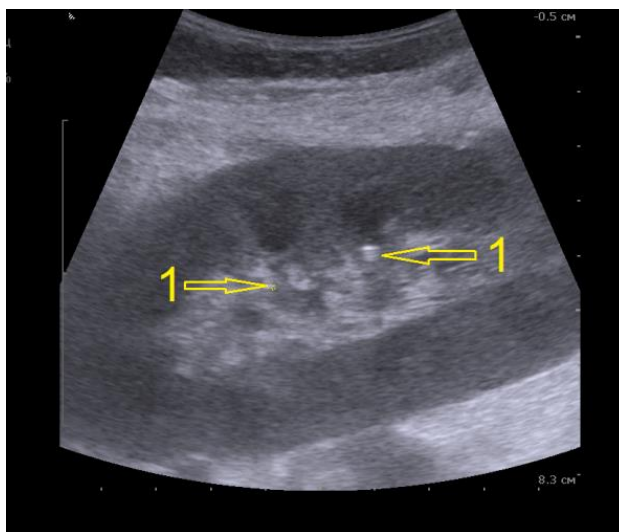


Рисунок 3.18 – Эхограмма трансплантата пациента Д. 1 – гиперэхогенные включения в центральном эхокомплексе

По данным лабораторных исследований СК = 171 мкмоль/л, СПУ = 159 мг/л, СКФ = 61 мл/мин/1,73 м².

Микроскопическое описание образца: в биоптате определялось 10 клубочков, 6 из них глобально склерозированы, остальные без склеротических и

пролиферативных изменений, стенки капиллярных петель одноконтурные. Эпителий канальцев с зернистой вакуолизированной цитоплазмой. Встречались единичные крупные базофильные кристаллы фосфата кальция. Очаги интерстициального фиброза и атрофии канальцев занимали около 25% площади, на большой площади отек и формирующийся фиброз. Артериолы без особенностей. Артериолы с утолщенной, склерозированной интимой с гиперэластозом, просвет был сужен незначительно.

Заключение: интерстициальный фиброз и атрофия канальцев 2 степени, нефрокальциноз, артериолосклероз (рис. 3.19, 3.20).

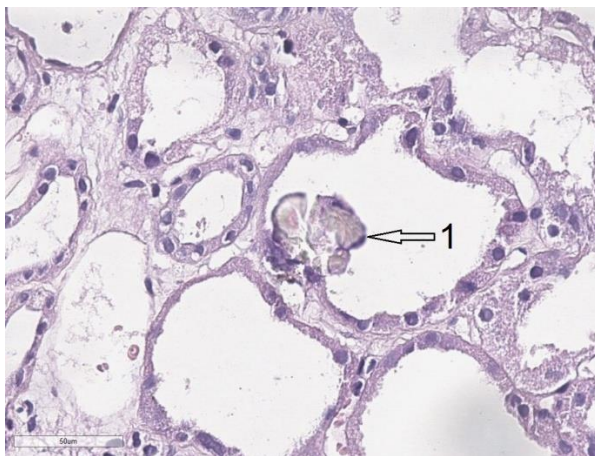


Рисунок 3.19 – Нефрокальциноз.

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение микроскопа x 400.

1 – кристалл оксалата кальция в канальце

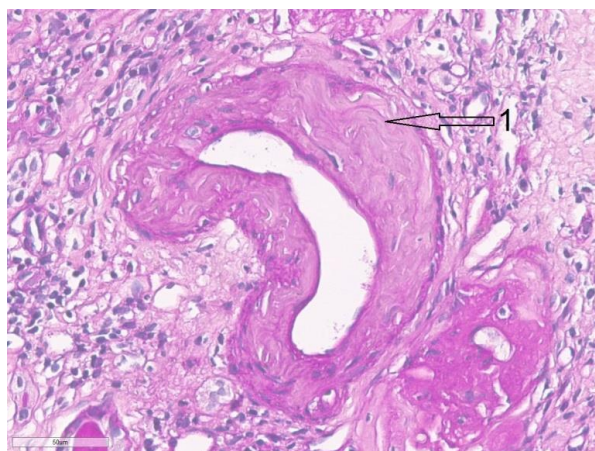


Рисунок 3.20 – гипертонический артериолосклероз.

ШИК-реакция, увеличение микроскопа x 400. 1 – склерозированная интима с гиперэластозом

3.7. Характеристика почечного аллотрансплантата с интерстициальным фиброзом и тубулярной атрофией 1 степени

Гистологические признаки ИФТА 1 ст. выявлены в 107 (46%) биоптатах ПТ у 83 (64%) пациентов после АТПП, из которых мальчиков 37 (45%), девочек 46 (55%). Вычисленная медиана возраста реципиента на момент трансплантации составляла 12 лет (10; 14). Медиана возраста донора составила 25 лет (21; 37). Количество несовпадений HLA-антигенов донора и реципиента представлено в таблице 3.21.

Таблица 3.21 – Количество несовпадений (mismatches) HLA-антигенов донора и реципиента у трансплантатов с морфологическими признаками ИФТА 1 ст. (n = 83)

Количество несовпадений HLA-антигенов, (n)	6	5	4	3	2
Количество пациентов, n (%)	12 (15%)	10 (12%)	15 (18%)	26 (31%)	20 (24%)

Медиана проведения лабораторной диагностики и УЗИ была через 18 месяцев (15; 35) после трансплантации. Показатели лабораторных исследований пациентов с ПТ, у которых выявлены морфологические признаки ИФТА 1 ст., показаны в таблице 3.22.

Таблица 3.22 – Лабораторные показатели пациентов с ИФТА 1 ст. в ПТ (n = 107)

Показатель	Медиана (интерквартильный размах)
Протеинурия (мг/л)	104 (65; 172)
Сывороточный креатинин (мкмоль/л)	83 (70; 105)
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	97 (80; 119)

По данным УЗИ, вычисленная медиана объема трансплантатов с ИФТА 1 ст. составляла 153 см³ (117; 171). Скоростные показатели и индексы периферического сопротивления, измеренные на уровне общей почечной артерии, сегментарных,

междолевых, дуговых и междольковых артерий трансплантатов с гистологическими признаками ИФТА 1 ст., представлены в таблице 3.23.

Таблица 3.23 – Показатели гемодинамики почечных аллотрансплантатов с ИФТА 1 ст. (n = 107)

Показатели ренального кровотока	Медиана (интерквартильный размах)	Минимальное значение	Максимальное значение
Vps ОПА (см/с)	87 (68,5; 100)	44	180
Ved ОПА (см/с)	28 (22; 37)	10	66
IR ОПА (отн. ед)	0,66 (0,61; 0,72)	0,5	0,85
PI ОПА (отн. ед)	1,3 (1,12; 1,5)	0,5	2,35
Vps ср. СА (см/с)	47 (34; 48)	41	51,6
Ved ср. СА (см/с)	23,5 (19; 30)	30	33
IR ср. СА (отн. ед)	0,65 (0,6; 0,74)	0,6	0,76
PI ср. СА (отн. ед)	1,2 (1,1; 1,45)	0,97	2,12
Vps ср. МА (см/с)	29 (24; 36)	21	32,5
Ved ср. МА (см/с)	14 (11; 16)	10,4	18,6
IR ср. МА (отн. ед)	0,63 (0,61; 0,76)	0,59	0,78
PI ср. МА (отн. ед)	1,0 (0,96; 1,43)	0,91	1,8
Vps ср. ДА (см/с)	11 (9; 15)	9,4	17
Ved ср. ДА (см/с)	8,4 (7; 14)	6	16,4
IR ср. ДА (отн. ед)	0,68 (0,64; 0,76)	0,62	0,77
PI ср. ДА (отн. ед)	1,25 (1,2; 1,5)	1,1	2,1
Vps ср. МДА (см/с)	10,4 (8,65; 12,7)	5,5	27,5
Ved ср. МДА (см/с)	4,1 (3,2; 5,0)	1,5	12,4
IR ср. МДА (отн. ед)	0,61 (0,56; 0,66)	0,47	0,78
PI ср. МДА (отн. ед)	1,12 (0,95; 1,35)	0,75	5,85

3.8. Характеристика почечного аллотрансплантата с интерстициальным фиброзом и тубулярной атрофией 2 степени

Гистологические признаки ИФТА 2 ст. выявлены в 104 (45%) биоптатах почек у 31 (24%) пациента после АТП, из которых мальчиков 19 (61%), девочек 12 (39%). Медиана возраста реципиента на момент трансплантации составляла 12 лет (11; 14). Медиана возраста донора составила 31 год (28; 41). Количество несовпадений HLA-антигенов донора и реципиента у трансплантатов с морфологическими признаками ИФТА 2 ст., показано в таблице 3.24.

Таблица 3.24 – Несовпадения (mismatches) HLA-антигенов донора и реципиента у трансплантатов с ИФТА 2 ст. (n = 31)

Количество несовпадений HLA-антигенов, (n)	4	3	2	1
Количество пациентов, n (%)	5 (16%)	15 (48%)	7 (23%)	4 (13%)

Проанализированы результаты 104 ультразвуковых и лабораторных исследований. Вычисленная медиана проведения лабораторной диагностики и УЗИ составила 18 месяцев (14; 37) после трансплантации. Лабораторные показатели пациентов с ПТ, у которых выявлены морфологические признаки ИФТА 2 ст., показаны в таблице 3.25.

Таблица 3.25 – Лабораторные показатели пациентов с ИФТА 2 ст. в ПТ (n = 104)

Показатель	Медиана (интерквартильный размах)
Протеинурия (мг/л)	192,5 (106,5; 348)
Сывороточный креатинин (мкмоль/л)	140,5 (107; 182)
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	63,35 (46,5; 79)

По данным УЗИ вычисленная медиана объема трансплантатов с ИФТА 2 ст. была 151 см³ (119; 180). Скоростные показатели и индексы периферического сопротивления, измеренные на уровне общей почечной артерии, сегментарных, междольковых, дуговых и междольковых артерий трансплантатов с гистологическими признаками ИФТА 2 ст., представлены в таблице 3.26.

Таблица 3.26 – Показатели гемодинамики почечных аллотрансплантатов с ИФТА 2 ст. (n = 104)

Показатели ренального кровотока	Медиана (интерквартильный размах)	Минимальное значение	Максимальное значение
Vps ОПА (см/с)	70 (57; 89)	33	181
Ved ОПА (см/с)	23,8 (17,6; 31,6)	9	73
IR ОПА (отн. ед)	0,65 (0,60; 0,71)	0,52	0,86
PI ОПА (отн. ед)	1,27 (1,10; 1,48)	0,73	2,1
Vps ср. СА (см/с)	53 (33; 47)	39	55
Ved ср. СА (см/с)	19 (17; 32)	17	37

Продолжение таблицы 3.26

Показатели ренального кровотока	Медиана (интерквартильный размах)	Минимальное значение	Максимальное значение
IR ср. СА (отн. ед)	0,66 (0,61; 0,75)	0,59	0,78
PI ср. СА (отн. ед)	1,23 (1,0; 1,43)	0,99	2,2
Vps ср. МА (см/с)	27 (22,4; 37,3)	19,5	39
Ved ср. МА (см/с)	14,3 (10,7; 18)	10,1	19
IR ср. МА (отн. ед)	0,61 (0,59; 0,69)	0,57	0,7
PI ср. МА (отн. ед)	0,97 (0,99; 1,37)	0,80	2,0
Vps ср. ДА (см/с)	12 (9,3; 16)	10	17,4
Ved ср. ДА (см/с)	7,6 (6,9; 15)	6,5	18
IR ср. ДА (отн. ед)	0,65 (0,64; 0,73)	0,61	0,78
PI ср. ДА (отн. ед)	1,12 (1,3; 1,54)	0,9	1,9
Vps ср. МДА (см/с)	10,5 (9,0; 13,7)	6	23
Ved ср. МДА (см/с)	4,2 (3,5; 5,5)	1,5	10,3
IR ср. МДА (отн. ед)	0,61 (0,57; 0,67)	0,46	0,86
PI ср. МДА (отн. ед)	1,17 (1,02; 1,35)	0,69	2,1

3.9. Характеристика почечного аллотрансплантата с интерстициальным фиброзом и тубулярной атрофией 3 степени

Гистологические признаки ИФТА 3 ст. выявлены в 20 (9%) биоптатах почек у 16 (12%) пациентов после трансплантации, из которых мальчиков 9 (56%), девочек 7 (44%). Медиана возраста реципиента на момент трансплантации составляла 14 лет (11; 16). Медиана возраста донора составила 50 лет (38; 57). Количество несовпадений HLA-антигенов донора и реципиента у трансплантатов с морфологическими признаками ИФТА 3 ст., представлено в таблице 3.27.

Таблица 3.27 – Несовпадения (mismatches) HLA-антигенов донора и реципиента у трансплантатов с ИФТА 3 ст. (n = 16)

Количество несовпадений HLA- антигенов, (n)	5	4	3	2	1
Количество пациентов, n (%)	2 (12%)	4 (26%)	5 (31%)	3 (19%)	2 (12%)

Проанализированы результаты 20 ультразвуковых исследований и лабораторных анализов. Медиана проведения лабораторной диагностики и УЗИ была 17 месяцев (12; 29) после трансплантации. Лабораторные показатели детей с ПТ, у которых выявлены морфологические признаки ИФТА 3 ст., показаны в таблице 3.28.

Таблица 3.28 – Лабораторные показатели пациентов с ИФТА 2 ст. в ПТ (n = 20)

Показатель	Медиана (интерквартильный размах)
Протеинурия (мг/л)	450 (247; 917)
Сывороточный креатинин (мкмоль/л)	239,5 (194,5; 275,5)
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	40 (31; 48)

По данным УЗИ, вычисленная медиана объема аллотрансплантатов с ИФТА 3 ст. составляла 145 см³ (119; 165). Скоростные показатели и индексы периферического сопротивления, измеренные на уровне общей почечной артерии, сегментарных, междольковых, дуговых и междольковых артерий трансплантатов с гистологическими признаками ИФТА 3 ст. представлены в таблице 3.29.

Таблица 3.29 – Показатели гемодинамики почечных аллотрансплантатов с ИФТА 3 ст. (n = 20)

Показатели ренального кровотока	Медиана (интерквартильный размах)	Минимальное значение	Максимальное значение
Vps ОПА (см/с)	58,9 (48,3; 77,5)	30	137
Ved ОПА (см/с)	21,7 (16,7; 30,4)	9	50
IR ОПА (отн. ед)	0,6 (0,55; 0,68)	0,38	0,84
PI ОПА (отн. ед)	1,12 (0,95; 1,27)	0,56	2,43
Vps ср. СА (см/с)	46,6 (37; 51)	44	56
Ved ср. СА (см/с)	21 (19,4; 45)	17	48
IR ср. СА (отн. ед)	0,64 (0,6; 0,76)	0,61	0,77
PI ср. СА (отн. ед)	1,3 (1,0; 1,51)	0,89	2,2
Vps ср. МА (см/с)	31 (25; 38)	27	41
Ved ср. МА (см/с)	13,6 (11,6; 15,8)	11	19
IR ср. МА (отн. ед)	0,64 (0,62; 0,75)	0,6	0,77
PI ср. МА (отн. ед)	1,1 (0,97; 1,51)	1,0	1,7
Vps ср. ДА (см/с)	12 (8,5; 16)	9,2	18
Ved ср. ДА (см/с)	7,2 (8; 16)	6,7	18
IR ср. ДА (отн. ед)	0,65 (0,62; 0,69)	0,59	0,71

Продолжение таблицы 3.29

Показатели ренального кровотока	Медиана (интерквартильный размах)	Минимальное значение	Максимальное значение
PI ср. ДА (отн. ед)	1,1 (0,95; 1,53)	0,87	1,98
Vps ср. МДА (см/с)	9,93 (8,18; 12,6)	6,8	21,7
Ved ср. МДА (см/с)	4,76 (3,48; 5,35)	1,61	6,55
IR ср. МДА (отн. ед)	0,57 (0,54; 0,62)	0,42	0,82
PI ср. МДА (отн. ед)	0,98 (0,87; 1,16)	0,78	2,27

3.10. Особенности почечного трансплантата с пузырно-мочеточниковым рефлюксом

Выделено 30 пациентов, из которых 17 (57%) мальчиков, 13 (47%) девочек, у которых по результатам ретроградных МЦУГ был диагностирован рефлюкс в почечный трансплантат.

Пациенты этой группы поступали на трансплантацию с различными нефрологическими и урологическими диагнозами, вследствие которых сформировалась хроническая болезнь почек 5 ст. (рис. 3.21).

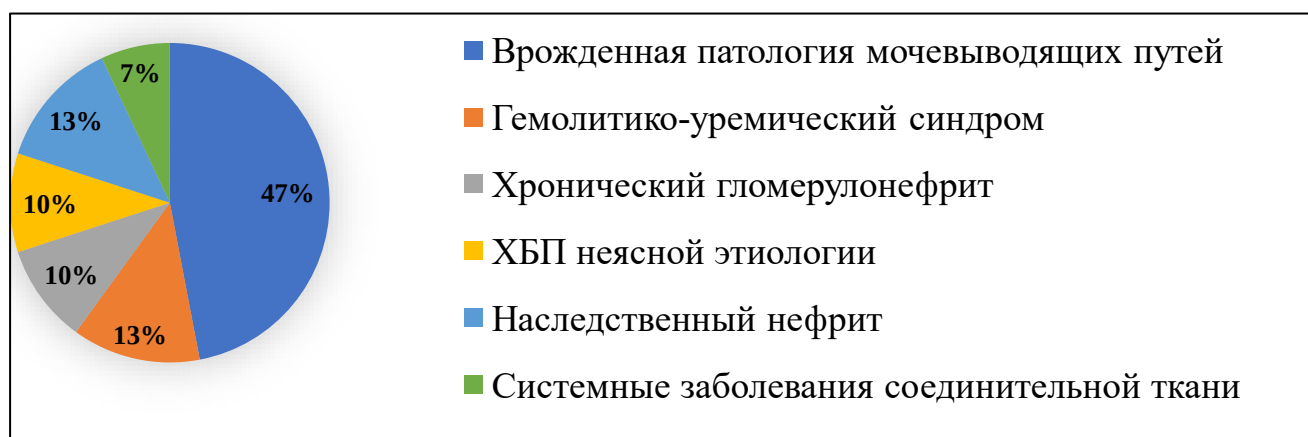


Рисунок 3.21 – Количественное распределение пациентов по основному диагнозу

Медиана возраста реципиента на момент трансплантации составляла 13 лет (11; 14). Медиана возраста донора была 31 год (27; 34).

Количество несовпадений HLA-антигенов у донора и реципиента показано в таблице 3.30.

Таблица 3.30 – Количество несовпадений (mismatches) HLA-антигенов донора и реципиента у почек с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (n = 30)

Количество несовпадений HLA-антигенов, (n)	5	4	3	2	1
Количество пациентов, n (%)	4 (13%)	5 (17%)	9 (30%)	7 (23%)	5 (17%)

Восходящая МЦУГ проводилась минимум через 3 месяца после АТПП, медиана составляла 19 мес. (15; 43).

По данным ретроградной микционной цистоуретрографии рефлюкс 1 степени был выявлен у 1 пациента (3%), ПМР 2 ст. – у 12 (40%) и рефлюкс 3 ст. – у 17 детей (57%).

Проведен анализ 63 лабораторных, ультразвуковых и гистологических исследований 30 пациентов с ПМР в трансплантат. Медиана проведения лабораторной диагностики, УЗИ и гистологических исследований была 17 мес. (12; 37) после трансплантации. Показатели значений СКФ, СК, СПУ приведены в таблице 3.31.

Таблица 3.31 – Лабораторные показатели пациентов с ПМР в почечный трансплантат (n = 63)

Показатель	Медиана (интерквартильный размах)
Протеинурия (мг/л)	147 (97; 286)
Сывороточный креатинин (мкмоль/л)	114 (77; 146)
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	77,7 (52; 103)

При анализе результатов гистологических исследований биоптатов ПТ с рефлюксом выявлено, что в 14 (22%) образцах не выявлено морфологических изменений, влияющих на функцию почки, в 12 (19%) биоптатах определялись признаки нефротоксичности CNI, 10 (16%) образцов имели изменения характерные для пограничных изменений, морфологические признаки характерные для отторжения определялись в 11 (18%) биоптатах и 16 исследований имели изменения, не связанные с иммунологическим влиянием или токсичностью CNI.

Морфологические изменения в виде ИФТА разной степени выраженности, выявленные в биопсийном материале ПТ с рефлюксом, представлены на рисунке 3.22.

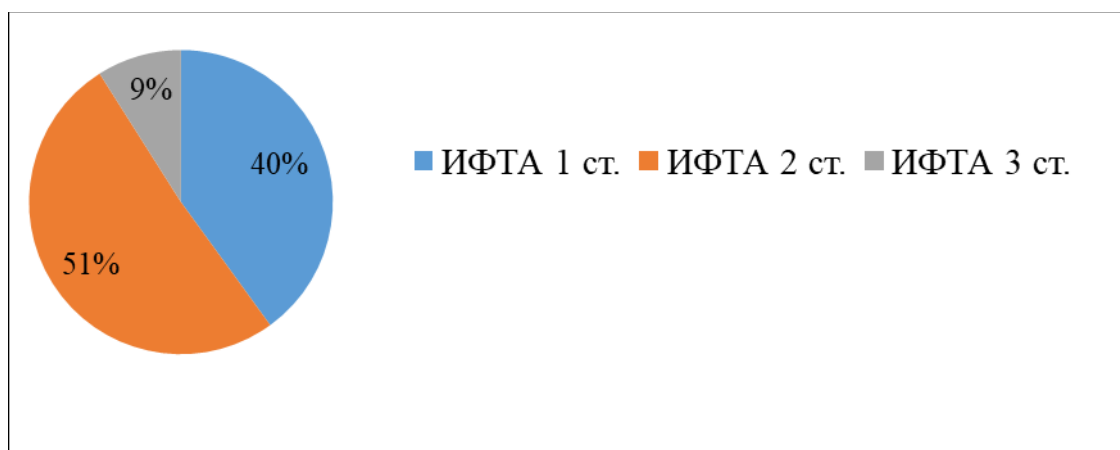


Рисунок 3.22 – Распределение биоптатов с различной степенью ИФТА у трансплантатов с рефлюксом

Изменения сосудов микроциркуляторного русла ПТ в виде артериологиалиноза выявлены в 21 (58%) биоптате, фиброз интимы артерий определялся в 38 (60%) образцах и гистологические изменения сосудов характерные для интимального артериита выявлены в 5 (8%) биоптатах (табл. 3.32)

Таблица 3.32 – Морфологические изменения сосудов микроциркуляторного русла в биоптатах трансплантатов с ПМР (n = 63)

Степень сосудистых изменений	Артериологиалиноз, n (%)	Фиброз интимы артерий, n (%)	Интимальный артериит, n (%)
1-я степень	11 (17%)	26 (41%)	5 (8%)
2-я степень	4 (6%)	3 (5%)	0
3-я степень	6 (10%)	9 (14%)	0
не выявлено	42 (67%)	25 (40%)	58 (92%)

По данным УЗИ, вычисленная медиана объема трансплантатов с ПМР составляла 150 см³ (119; 176). Проведенная оценка размеров чашечно-лоханочной системы ПТ при выполненном мочевом пузыре и после микции показала, что расширение ЧЛС и ее сокращение после опорожнения мочевого пузыря выявлено в 38 (60%) исследованиях. Скоростные показатели и индексы периферического

сопротивления, измеренные на уровне общей почечной, сегментарных, междолевых, дуговых и междольковых артерий трансплантатов с ПМР представлены в таблице 3.33.

Таблица 3.33 – Показатели гемодинамики почечных трансплантатов с ПМР (n = 63)

Показатели ренального кровотока	Медиана (интерквартильный размах)	Минимальное значение	Максимальное значение
Vps ОПА (см/с)	74 (57; 99)	41	104
Ved ОПА (см/с)	24 (18; 30)	9	76
IR ОПА (отн. ед)	0,66 (0,61; 0,72)	0,49	0,76
PI ОПА (отн. ед)	1,32 (1,06; 1,5)	0,9	2,1
Vps ср. СА (см/с)	56 (47; 51)	49,3	61
Ved ср. СА (см/с)	35 (27; 36)	29	35,7
IR ср. СА (отн. ед)	0,63 (0,6; 0,76)	0,59	0,78
PI ср. СА (отн. ед)	1,05 (1,13; 1,51)	0,89	1,9
Vps ср. МА (см/с)	33 (27; 37,4)	27	34
Ved ср. МА (см/с)	17 (14; 16,7)	13	19,4
IR ср. МА (отн. ед)	0,64 (0,61; 0,74)	0,6	0,76
PI ср. МА (отн. ед)	1,14 (1,0; 1,51)	1,0	1,63
Vps ср. ДА (см/с)	13 (9,4; 14,7)	9	18
Ved ср. ДА (см/с)	5,9 (7,2; 15)	4,8	16,2
IR ср. ДА (отн. ед)	0,61 (0,63; 0,69)	0,6	0,73
PI ср. ДА (отн. ед)	1,07 (1,1; 1,7)	0,9	1,57
Vps ср. МДА (см/с)	10,4 (8,65; 13)	5,5	11
Ved ср. МДА (см/с)	4,05 (3,5; 5,45)	3,1	7,8
IR ср. МДА (отн. ед)	0,61 (0,55; 0,68)	0,51	0,73
PI ср. МДА (отн. ед)	1,12 (0,98; 1,34)	0,91	1,9

Из данных анамнеза установлено, что появление симптомов инфекции мочевыводящих путей в виде лейкоцитурии или бактериурии было выявлено у 20 (68%) пациентов после АТПП в отдаленном посттрансплантационном периоде.

Клиническое наблюдение.

Пациент Р., возраст 9 лет, наблюдался с диагнозом: ХБП 5 ст. в исходе двустороннего пузырно-мочеточникового рефлюкса. С 2011 года находился на заместительной почечной терапии аппаратным перитонеальным диализом. В 2014 году пациенту выполнена АТПП от трупного донора 56 лет. Причина смерти

донора – закрытая черепно-мозговая травма. Срок консервации почки 10 часов. Функция трансплантата первичная, заместительная почечная терапия диализом в посттрансплантационном периоде не проводилась.

Во время госпитализации в 2016 году при ультразвуковом исследовании нарушений контура, кортико-медуллярной дифференцировки выявлено не было. Объем мочевого пузыря, рассчитанный по данным УЗИ, составлял 210 мл. При наполненном пузыре размеры чашечек составляли от 10 до 15 мм, размер лоханки в передне-заднем направлении, составлял 14 мм, диаметр мочеточника на всем протяжении был около 6 мм. После микции остаточной мочи не определялось, размеры ЧЛС сократились до щелевидных (рис. 3.23).

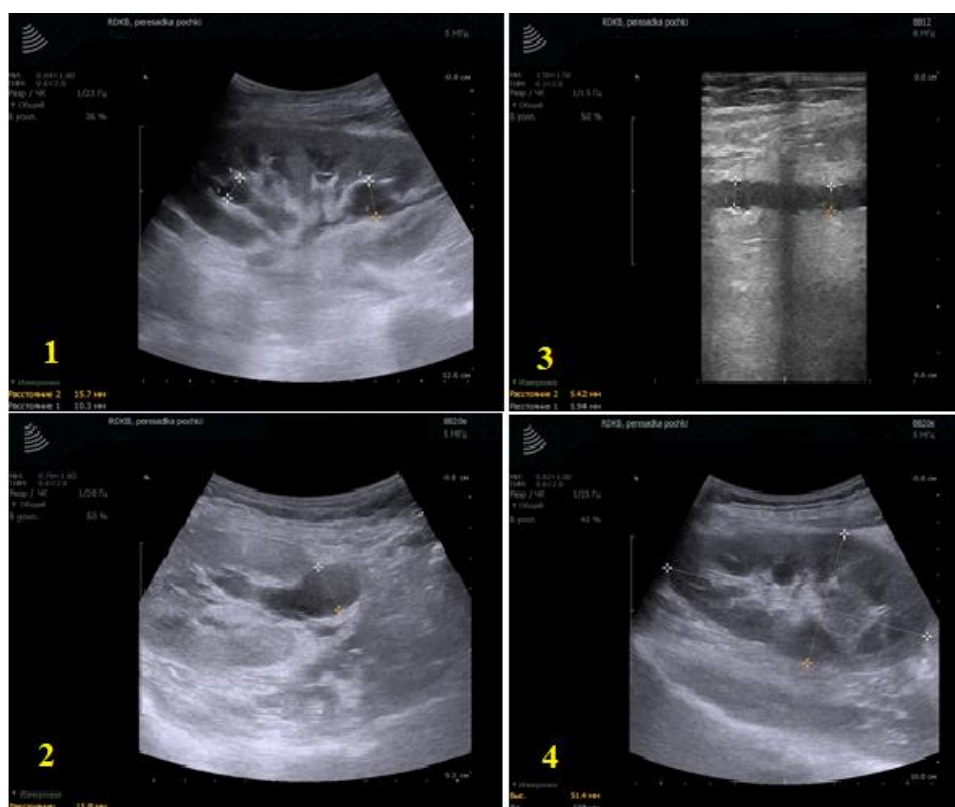


Рисунок 3.23 – Размеры чашечно-лоханочной системы, мочеточника почечного трансплантата. 1, 2, 3 – расширение ЧЛС, мочеточника ПТ при выполненном мочевом пузыре, 4 – сокращение ЧЛС после микции

При ЦДК определялась равномерная перфузия трансплантата, кровоток прослеживался до капсулы. При ИВД показатели гемодинамики, измеренные на уровне ОПА, были: $V_{ps} = 71,4$ см/с, $V_{de} = 20,4$ см/с, $IR = 0,71$, $PI = 1,37$. Средние показатели гемодинамики на уровне СА: V_{ps} ср. = 45 см/с, V_{ed} ср. = 32 см/с, IR ср.

= 0,63, PI ср. = 1,17. МА: Vps ср. = 25 см/с, Ved ср. = 16 см/с, IR ср. = 0,65, PI ср. = 1,24. ДА: Vps ср. = 15,7 см/с, Ved ср. = 7,6 см/с, IR ср. = 0,66, PI ср. = 1,28. МДА составляли: Vps ср. = 7,6 см/с, Ved ср. = 4,1 см/с, IR ср. = 0,7, PI ср. = 1,22.

Данные лабораторных показателей пациента: СК = 92 мкмоль/л, СП = 87 мг/л, СКФ = 97 мл/мин/1,73 м².

Учитывая, что в отдаленном посттрансплантационном периоде у пациента отмечалась периодическая лейкоцитурия, была выполнена восходящая МЦУГ, по результатам которой был диагностирован активный и пассивный пузырно-мочеточниковый рефлюкс 2 степени (рис. 3.24).



Рисунок 3.24 – Пассивный пузырно-мочеточниковый рефлюкс II степени в почечный трансплантат

3.11. Особенности почечного трансплантата без пузырно-мочеточникового рефлюкса

Выявлено 100 пациентов, из которых 58 (58%) мальчиков, 42 (42%) девочки, у которых по результатам ретроградной МЦУГ отсутствовал рефлюкс в ПТ.

Дети этой группы поступали на трансплантацию с различными нефрологическими и урологическими диагнозами, вследствие которых сформировалась хроническая болезнь почек 5 ст. (рис. 3.25).

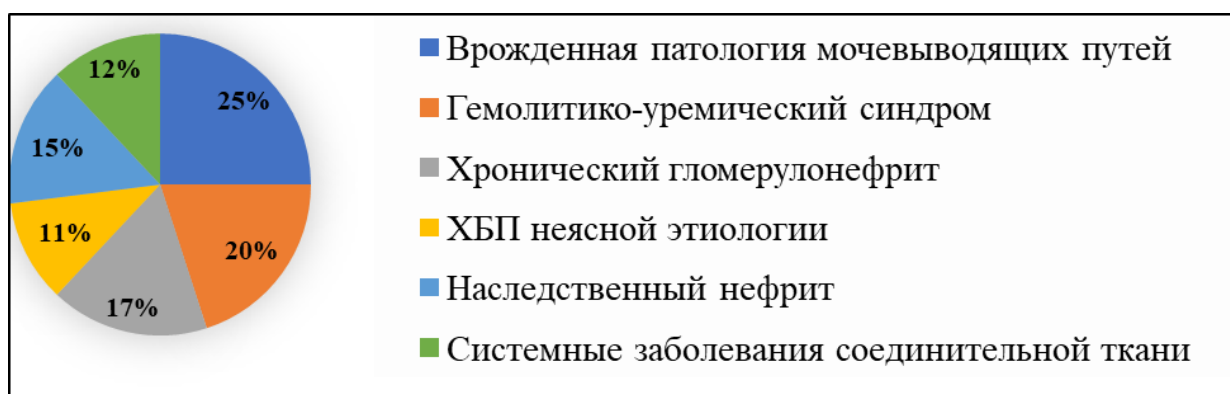


Рисунок 3.25 – Количественное распределение пациентов по основному диагнозу

Медиана возраста реципиента на момент трансплантации составляла 13 лет (10; 14). Медиана возраста донора была 29 лет (25; 35).

Количество несовпадений HLA-антигенов донора и реципиента показано в таблице 3.34.

Таблица 3.34 – Количество несовпадений (mismatches) HLA-антигенов донора и реципиента у трансплантатов без ПМР (n = 100)

Количество несовпадений HLA-антигенов, (n)	6	5	4	3	1
Количество пациентов, n (%)	3 (3%)	10 (10%)	28 (28%)	32 (32%)	27 (27%)

Восходящая МЦУГ проводилась минимум через 14 месяцев после АТПП, медиана составляла 21 мес. (17; 55).

Проведен анализ 168 лабораторных, ультразвуковых и гистологических исследований 100 пациентов без рефлюкса в ПТ. Медиана проведения лабораторной диагностики УЗИ и гистологических исследований была 18 мес. (11; 39) после трансплантации. Лабораторные показатели представлены в таблице 3.35.

Таблица 3.35 – Лабораторные показатели пациентов без ПМР в трансплантат (n = 168)

Показатель	Медиана (интерквартильный размах)
Протеинурия (мг/л)	160 (84; 272)
Сывороточный креатинин (мкмоль/л)	110 (81; 160)
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	77 (54,5; 98,9)

При анализе результатов гистологических исследований биоптатов ПТ без ПМР выявлено, что в 33 (19%) образцах не выявлено морфологических изменений, влияющих на функцию почки, в 16 (10%) биоптатах определялись признаки нефротоксичности CNI, 28 (17%) образцов имели изменения характерные для пограничных изменений, морфологические признаки характерные для отторжения определялись в 54 (32%) биоптатах и 37 исследований имели изменения, не связанные с иммунологическим влиянием или токсичностью CNI.

Гистологические изменения в виде ИФТА разной степени выраженности, выявленные в биопсийном материале ПТ без ПМР, показаны на рисунке 3.26.

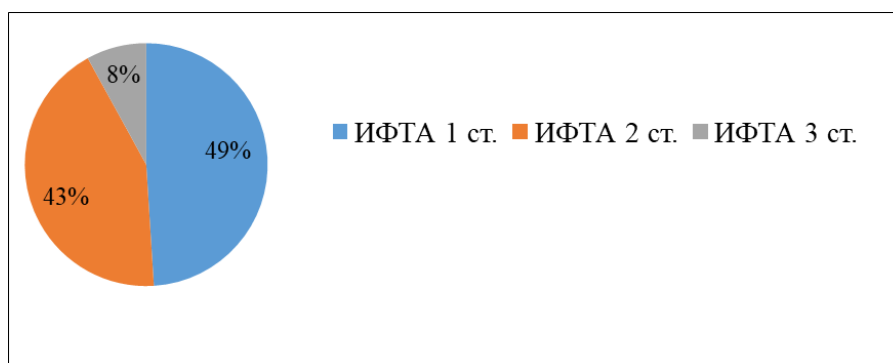


Рисунок 3.26 – Распределение биоптатов с различной степенью ИФТА у трансплантатов без рефлюкса

Изменения сосудов микроциркуляторного русла ПТ в виде артериологалиноза выявлено в 72 (43%) биоптатах, фиброз интимы артерий определялся в 83 (49%) образцах и гистологические изменения сосудов характерные для интимального артериита выявлены в 22 (13%) биоптатах (табл. 3.36).

Таблица 3.36 – Морфологические изменения сосудов микроциркуляторного русла в биоптатах трансплантатов без ПМР (n = 168)

Степень сосудистых изменений	Артериологалиноз n (%)	Фиброз интимы артерий, n (%)	Интимальный артериит, n (%)
1-я степень	55 (33%)	41 (24%)	19 (11%)
2-я степень	13 (8%)	17 (10%)	3 (2%)
3-я степень	4 (2%)	25 (15%)	0
не выявлено	96 (57%)	85 (51%)	146 (87%)

По данным УЗИ, вычисленная медиана объема трансплантатов без ПМР была 162,5 см³ (126; 197). Проведенная оценка размеров ЧЛС трансплантата при выполненном мочевом пузыре и после микции выявила расширение ЧЛС и ее сокращение после опорожнения мочевого пузыря в 15 (9%) исследованиях.

Скоростные показатели и индексы периферического сопротивления, измеренные на уровне общей почечной, сегментарных, междолевых, дуговых и междольковых артерий трансплантатов без ПМР, представлены в таблице 3.37.

Таблица 3.37 – Показатели гемодинамики почечных аллотрансплантатов без рефлюкса (n = 168)

Показатели ренального кровотока	Медиана (интерквартильный размах)	Минимальное значение	Максимальное значение
Vps ОПА (см/с)	79 (60,5; 101,5)	39	97
Ved ОПА (см/с)	26,3 (20; 35,3)	13	45
IR ОПА (отн. ед)	0,65 (0,60; 0,71)	0,51	0,78
PI ОПА (отн. ед)	1,25 (1,10; 1,47)	0,8	2,2
Vps ср. СА (см/с)	58 (46; 56)	44	60
Ved ср. СА (см/с)	37 (28; 41)	31,3	42
IR ср. СА (отн. ед)	0,62 (0,6; 0,75)	0,57	0,76
PI ср. СА (отн. ед)	1,2 (1,0; 1,7)	1,0	2,1
Vps ср. МА (см/с)	31 (27,3; 36,7)	26,5	39
Ved ср. МА (см/с)	18,3 (16,1; 21)	15,2	23
IR ср. МА (отн. ед)	0,62 (0,59; 0,76)	0,57	0,79
PI ср. МА (отн. ед)	1,31 (1,1; 1,6)	1,1	1,9
Vps ср. ДА (см/с)	14 (9; 16)	10	18,6
Ved ср. ДА (см/с)	5,5 (6,8; 13,7)	4,3	15
IR ср. ДА (отн. ед)	0,63 (0,6; 0,68)	0,6	0,72
PI ср. ДА (отн. ед)	1,2 (1,0; 1,9)	1,0	2,14
Vps ср. МДА (см/с)	10,5 (8,64; 13,28)	4,7	13
Ved ср. МДА (см/с)	4,2 (3,4; 5,4)	3,8	6,8
IR ср. МДА (отн. ед)	0,61 (0,56; 0,66)	0,57	0,8
PI ср. МДА (отн. ед)	1,13 (0,97; 1,35)	0,94	2,1

Инфекция мочевыводящих путей в отдаленном посттрансплантационном периоде была диагностирована у 3 (3%) реципиентов без ПМР в трансплантат.

ГЛАВА 4

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕЦИПИЕНТОВ И ДАННЫХ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПОЧЕЧНЫХ ТРАНСПЛАНТОВ (РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ)

4.1. Сравнительная оценка лабораторных показателей реципиентов и данных ультразвуковых исследований трансплантатов в морфологических группах

При сравнении лабораторных показателей пяти морфологических групп выявлено, что в первой группе уровень СК, СКФ достоверно выше, чем в других группах ($p < 0,001$). Значения СПУ были ниже в первой группе, чем в 2, 4, 5 группах, сравнение с 3 группой не выявило статистически значимых различий ($p < 0,078$).

Дальнейшее сравнение лабораторных данных пациентов проводилось между группой с гистологическими признаками CNI токсичности и группой с пограничными изменениями. Выявлено, что СПУ, СК выше во 2 морфологической группе ($p < 0,003$). Значимых отличий в СКФ между 2 и 3 группами не было выявлено ($p < 0,073$).

При сравнении показателей СПУ, СК и СКФ 2 морфологической группы с показателями 4 группы и группы с гистологическими изменениями, не связанными с иммунологическим или медикаментозным влиянием (5 группа), не было выявлено значимых различий ($p > 0,05$).

Сравнение лабораторных показателей детей с гистологическими признаками пограничных изменений в ПТ с группой, в которой выявлены морфологические признаки отторжения почки обнаружено, что уровень СПУ, СК значимо ниже, а СКФ выше в 3 группе, чем в группе с признаками отторжения (табл. 4.1).

Таблица 4.1 – Сравнение лабораторных показателей пациентов 3 и 4 группы

Лабораторные показатели	Морфологические группы		p
	3-я (n = 38)	4-я (n = 65)	
	Медиана (интерквартильный размах)		
Протеинурия (мг/сут)	113 (64; 171)	233 (107; 442)	< 0,001
Сывороточный креатинин (мкмоль/л)	97,5 (83; 136)	133 (97; 186)	0,006
СКФ по Шварцу (мл/мин/1,73 м2)	80,5 (71,4; 96)	65 (48; 84)	0,011

Было выявлено, что показатели СПУ, СК значимо ниже, а СКФ выше, в 3 группе, чем в 5 (табл. 4.2).

Таблица 4.2 – Сравнение лабораторных показателей пациентов 3 и 5 группы

Лабораторные показатели	Морфологические группы		p
	3-я (n = 38)	5-я (n = 53)	
	Медиана (интерквартильный размах)		
Протеинурия (мг/сут)	113 (64; 171)	185 (103; 309)	0,006
Сывороточный креатинин (мкмоль/л)	97,5 (83; 136)	142 (105; 197)	0,001
СКФ по Шварцу (мл/мин/1,73 м2)	80,5 (71,4; 96)	62,5 (45;79)	< 0,001

Значимых отличий между показателями СПУ, СК, СКФ у пациентов с трансплантатами, относящихся к 4 и 5 группам, выявлено не было ($p > 0,05$).

На первом этапе оценивались различия объемов ПТ в зависимости от группы. Для всех групп распределение объема трансплантата являлось одинаковым и не имело значимых различий ($p > 0,05$).

Проведено сравнение гемодинамических показателей аллотрансплантатов. Установлено, что значения RI на уровне ОПА значимо выше у трансплантатов из группы «пограничные изменения», чем у почек 5 группы. Значения RI, измеренные на уровне ОПА, достоверно ниже у ПТ из группы «отторжение», чем у трансплантатов из группы «пограничные изменения» (рис. 4.1).

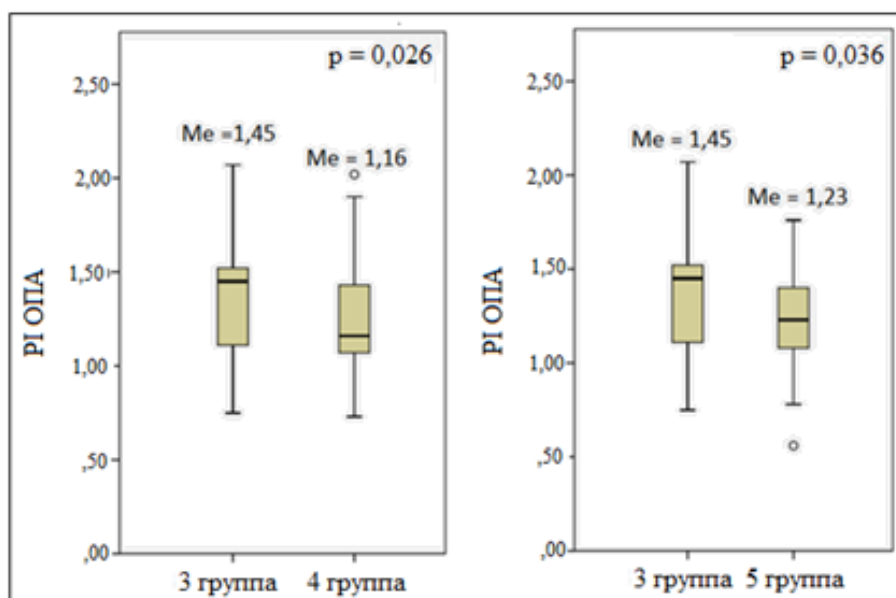


Рисунок 4.1 – Диаграмма Box plot для значений PI на уровне ОПА у трансплантатов 3, 4, 5 морфологических групп

Выявлено, что среднее значение показателя PI ср. МДА выше в 3, чем в 5 группе (рис. 4.2).

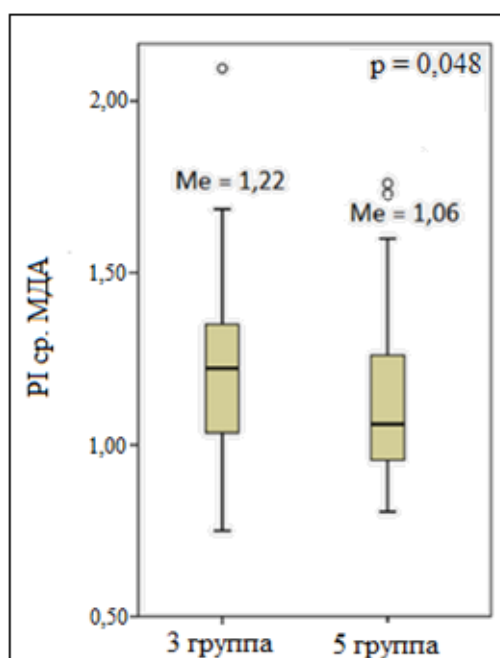


Рисунок 4.2 – Диаграмма Box plot для средних значений PI на уровне МДА трансплантатов из 3 и 5 группы

4.2. Сравнительная оценка лабораторных показателей пациентов и данных ультразвуковых исследований трансплантатов с разной степенью интерстициального фиброза и тубулярной атрофии

Проведено сравнение лабораторных показателей детей с выявленными гистологическими признаками ИФТА 1 ст. в трансплантате с реципиентами, у которых определялись морфологические изменения характерные для ИФТА 2 и 3 ст. Значения СПУ, СК выше, а СКФ ниже у пациентов с ИФТА 2 и 3 ст., чем с ИФТА 1 ст. в ПТ ($p < 0,001$). Сравнение лабораторных показателей детей с признаками ИФТА 2 ст. с реципиентами, у которых выявлен ИФТА 3 ст. в ПТ показал значимые различия. Показатели СПУ, СК были значимо выше, а СКФ ниже у пациентов с ИФТА 3 ст., чем у детей с ИФТА 2 ст. в ПТ ($p < 0,001$).

Статистический анализ ультразвуковых показателей ПТ выявил, что объемы почек с разной степенью ИФТА не имеют статистически значимых различий ($p > 0,05$). При оценке показателей ИВД установлено, что у трансплантатов с гистологическими признаками ИФТА 2 ст. показатели V_{ps} и V_{ed} , измеренные на уровне ОПА, значительно ниже, чем у почек с ИФТА 1 ст. ($p < 0,001$) (рис. 4.3).

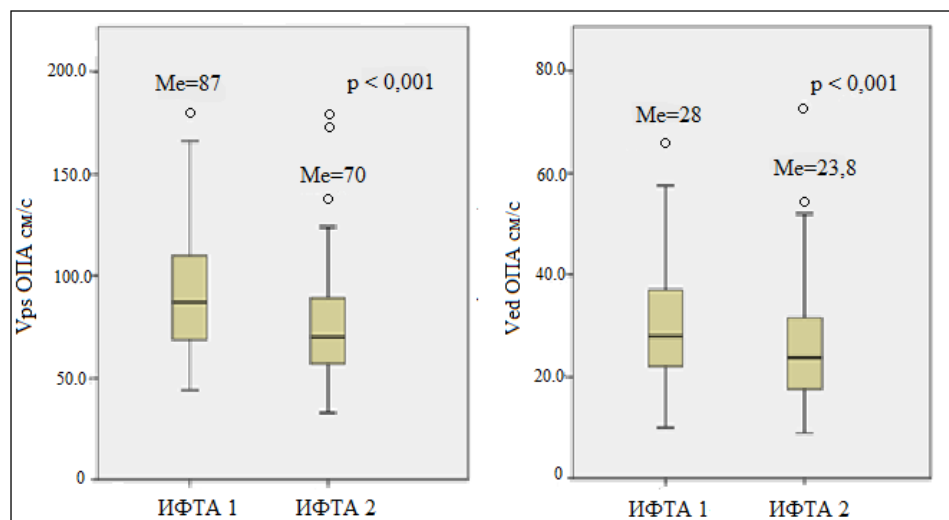


Рисунок 4.3. – Диаграмма Box plot для значений V_{ps} ОПА и V_{ed} ОПА у трансплантатов с ИФТА 2 ст. и ИФТА 1 ст.

Диагностическая точность Vps ОПА и Ved ОПА при выявлении ИФТА 2 ст. от ИФТА 1 ст. представлена на рисунке 4.4. AUC показателя Vps ОПА составила 0,657 (95% ДИ; 0,583 – 0,730), для Ved ОПА AUC = 0,640 (95% ДИ; 0,565 – 0,714).

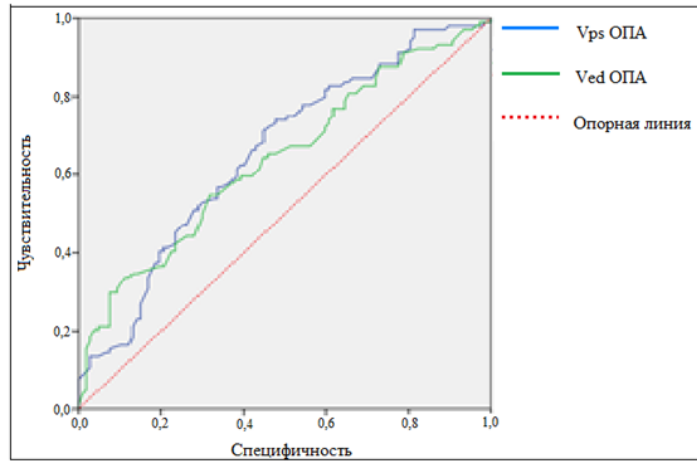


Рисунок 4.4. – ROC-кривые показателей Vps ОПА и Ved ОПА при выявлении ИФТА 2 ст. от ИФТА 1 ст.

При дальнейшей статистической обработке данных показателей гемодинамики выявлено, что у трансплантатов с гистологическими признаками ИФТА 3 ст. показатели IR, PI, измеренные на уровне ОПА, и средние значения PI, измеренные на уровне МДА, ниже, чем у трансплантатов с признаками ИФТА 2 ст. (рис. 4.5).

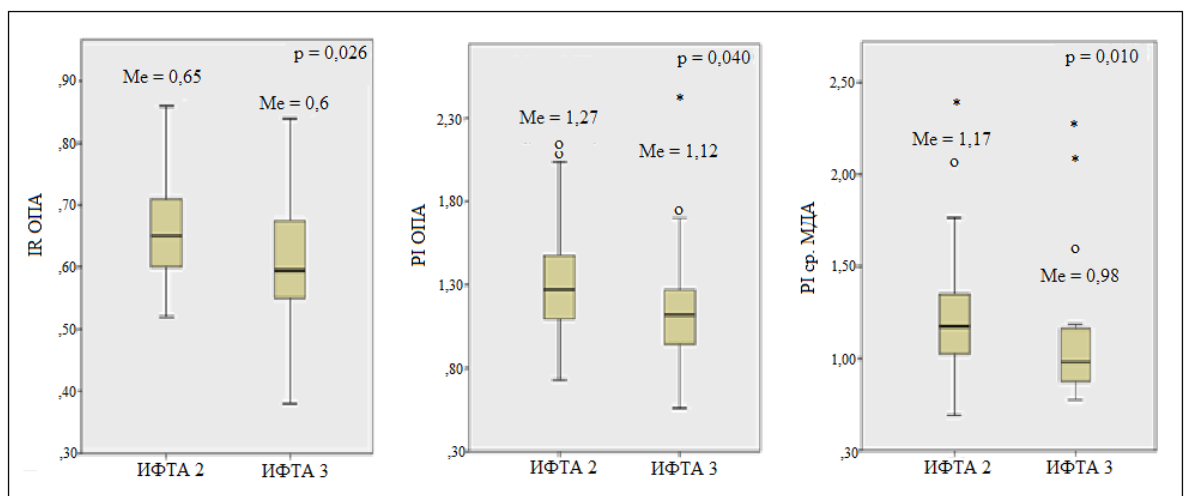


Рисунок 4.5 – Диаграмма Box plot для значений IR ОПА, PI ОПА и PI ср. МДА у трансплантатов с ИФТА 3 ст. и ИФТА 2 ст.

Диагностическая точность IR ОПА, PI ОПА и PI ср. МДА при выявлении ИФТА 3 ст. от ИФТА 2 ст. представлена на рисунке 4.6. Для IR ОПА $AUC = 0,658$ (95% ДИ; 0,510 – 0,805), для PI ОПА $AUC = 0,645$ (95% ДИ; 0,502 – 0,789), для среднего PI ср. МДА $AUC = 0,682$ (95% ДИ; 0,536 – 0,827).

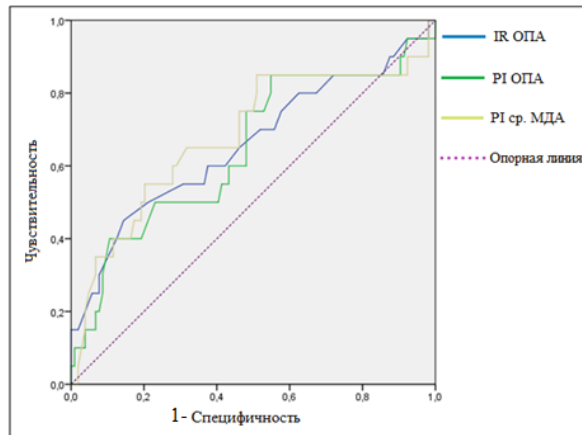


Рисунок 4.6 – ROC-кривые показателей RI ОПА, PI ОПА и PI ср. МДА при выявлении ИФТА 3 ст. от ИФТА 2 ст.

Диагностическая точность Vps ОПА, Ved ОПА, IR ОПА и PI ОПА при выявлении ИФТА 3 ст. от ИФТА 1 ст. представлена на рисунке 4.7. Для Vps ОПА $AUC = 0,743$ (95% ДИ; 0,620 – 0,866), для Ved ОПА $AUC = 0,665$ (95% ДИ; 0,526 – 0,804), для IR ОПА $AUC = 0,682$ (95% ДИ; 0,532 – 0,831), для PI ОПА $AUC = 0,685$ (95% ДИ; 0,543 – 0,826).

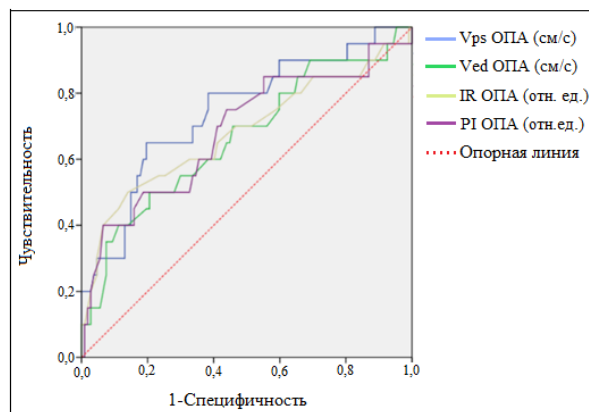


Рисунок 4.7 – ROC-анализ показателей Vps ОПА, Ved ОПА, IR ОПА и PI ОПА при выявлении ИФТА 3 ст. от ИФТА 1 ст.

Оценка гемодинамических показателей трансплантатов с признаками ИФТА 3 ст. показала, что V_{ps} , V_{ed} , IR , PI , измеренных на уровне ОПА, достоверно ниже в сравнении с почками, у которых были признаки характерные для ИФТА 1 ст. (рис. 4.8).

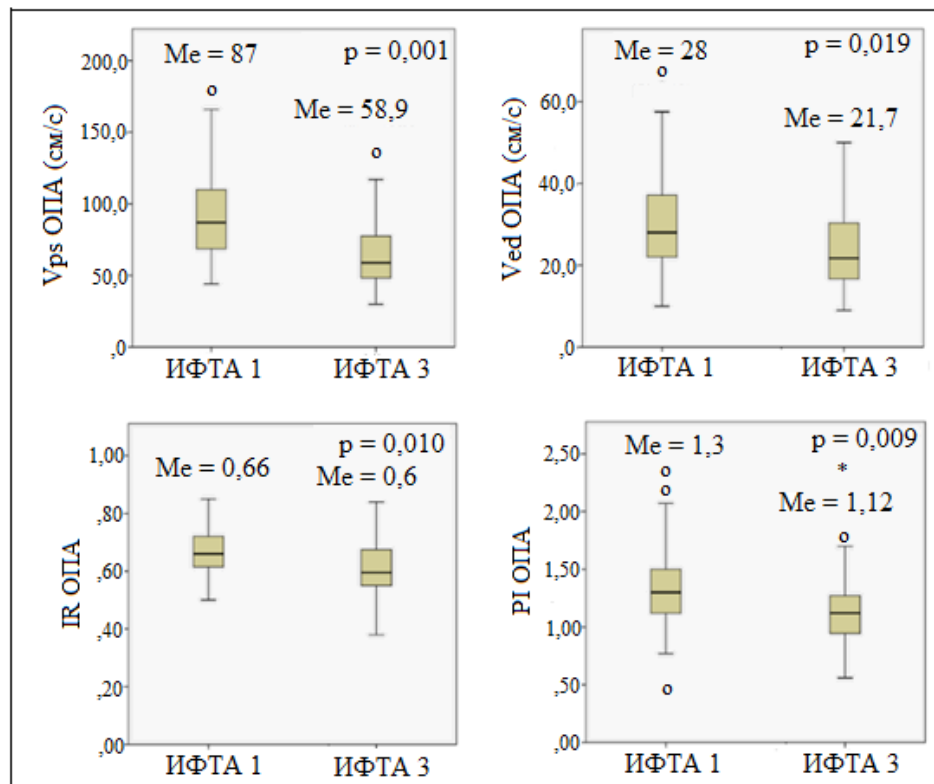


Рисунок 4.8 – Диаграмма Box plot для значений V_{ps} ОПА, V_{ed} ОПА, IR ОПА, PI ОПА у трансплантатов с ИФТА 3 ст. и ИФТА 1 ст.

4.3. Сравнительная оценка лабораторных показателей реципиентов и данных ультразвуковых исследований трансплантатов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и без рефлюкса

Статистический анализ лабораторных показателей – СПУ, СК, СКФ, у пациентов с рефлюксом в ПТ и детей без ПМР в почку не выявил статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Проанализирована связь развития эпизодов инфекции мочевыводящих путей с наличием рефлюкса в трансплантат. Выявлено, что у 43 (90 %) трансплантатов с эпизодами ИМП имелся рефлюкс. Развитие ИМП в отдаленном

посттрансплантационном периоде достоверно связано с наличием рефлюкса ($\chi^2 = 118,604$, $p < 0,001$).

Следующим этапом определялась связь наличия рефлюкса в трансплантат с увеличением размеров ЧЛС. У 38 (72 %) трансплантатов с расширенной чашечно-лоханочной системой при наполненном мочевом пузыре и сокращением ЧЛС после микции был выявлен рефлюкс. Было установлено, что расширение ЧЛС значимо связано с наличием рефлюкса ($\chi^2 = 68,439$, $p < 0,001$).

Статистический анализ показателей гемодинамики (Vps, Ved, IR, PI), измеренных на уровне общей почечной артерии, сегментарных, междолевых, дуговых и междольковых артерий у трансплантатов с рефлюксом и без рефлюкса не выявил значимых отличий ($p > 0,05$) (табл. 4.3).

Таблица 4.3 – Сравнение гемодинамических показателей почечных трансплантатов с ПМР и без рефлюкса

Показатели ренального кровотока	ПМР выявлен (n = 63)	ПМР отсутствует (n = 168)	p
	Медиана (интерквартильный размах)		
Vps ОПА (см/с)	74 (57; 99)	79 (60,5; 101,5)	0,771
Ved ОПА (см/с)	24 (18; 30)	26,3 (20; 35,3)	0,831
IR ОПА (отн. ед)	0,66 (0,61; 0,72)	0,65 (0,60; 0,71)	0,653
PI ОПА (отн. ед)	1,32 (1,06; 1,5)	1,25 (1,10; 1,47)	0,251
Vps ср. СА (см/с)	56 (47; 51)	58 (46; 56)	0,319
Ved ср. СА (см/с)	35 (27; 36)	37 (28; 41)	0,811
IR ср. СА (отн. ед)	0,63 (0,6; 0,76)	0,62 (0,6; 0,75)	0,613
PI ср. СА (отн. ед)	1,05 (1,13; 1,51)	1,2 (1,0; 1,7)	0,674
Vps ср. МА (см/с)	33 (27; 37,4)	31 (27,3; 36,7)	0,528
Ved ср. МА (см/с)	17 (14; 16,7)	18,3 (16,1; 21)	0,717
IR ср. МА (отн. ед)	0,64 (0,61; 0,74)	0,62 (0,59; 0,76)	0,823
PI ср. МА (отн. ед)	1,14 (1,0; 1,51)	1,31 (1,1; 1,6)	0,295
Vps ср. ДА (см/с)	13 (9,4; 14,7)	14 (9; 16)	0,561
Ved ср. ДА (см/с)	5,9 (7,2; 15)	5,5 (6,8; 13,7)	0,780
IR ср. ДА (отн. ед)	0,61 (0,63; 0,69)	0,63 (0,6; 0,68)	0,764
PI ср. ДА (отн. ед)	1,07 (1,1; 1,7)	1,2 (1,0; 1,9)	0,698
Vps ср. МДА(см/с)	10,4 (8,65; 13)	10,5 (8,64; 13,28)	0,730
Ved ср. МДА(см/с)	4,05 (3,5; 5,45)	4,2 (3,4; 5,4)	0,713
IR ср. МДА (отн. ед)	0,61 (0,55; 0,68)	0,61 (0,56; 0,66)	0,853
PI ср. МДА (отн. ед)	1,12 (0,98; 1,34)	1,13 (0,97; 1,35)	0,683

Также не было установлено значимой связи между степенью ИФТА и наличием рефлюкса ($\chi^2 = 0,139$, $p = 0,933$) и между степенью гиалиноза и наличием ПМР ($\chi^2 = 0,091$, $p = 0,778$).

Связи между степенью интимального артериита и наличием рефлюкса не выявлено ($\chi^2 = 0,456$, $p = 0,518$).

Значимая связь между степенью фиброза интимы артерий и наличием рефлюкса отсутствовала ($\chi^2 = 0,927$, $p = 0,349$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время трансплантация почки является основным методом лечения детей с хронической болезнью почек 5 стадии. «Успешная трансплантация в значительной степени улучшает качество жизни, позволяет адаптироваться пациенту в обществе, дает возможность получить образование, приступить к трудовой деятельности, приводит к ускорению роста и физического развития, помогая преодолеть отставание, наблюдавшееся в предшествующий период болезни» [14, 34].

«Однако, наряду с видимыми преимуществами, имеется большое количество проблем, возникающих после трансплантации почки» [15]. К ним относятся: иммунологическое воздействие, нефротоксический эффект иммуносупрессивной терапии, урологические осложнения, все это оказывает негативное воздействие на почечный трансплантат, что в конечном итоге может привести к нарушению его функции. «Дисфункция ренального трансплантата нередко характеризуется латентным течением, а возникающие после пересадки почки осложнения имеют неспецифическую, зачастую стертую симптоматику и сходные клинικο-функциональные проявления» [48]. Указанные обстоятельства придают особое значение своевременному получению объективной инструментальной информации о формировании патологических изменений в почечном аллотрансплантате. Качество и достоверность этих сведений имеет решающее значение для определения тактики ведения пациента после трансплантации [16].

В настоящее время УЗИ является одним из наиболее распространенных, информативных и безопасных методов исследования почечного трансплантата. Возможности эхографического исследования позволяют получить достаточно полное представление о морфофункциональном состоянии трансплантата. Технология В-режима позволяет визуализировать околопочечное пространство, выявить наличие свободной жидкости, оценить анатомию почки. «Допплерография достоверно и с высокой точностью регистрирует сосудистую сеть от магистральной артерии до ее междольковых ветвей в нормально

функционирующих трансплантатах и при различных патологических состояниях» [18, 19].

«Ценность динамического УЗИ в том, что данный метод выявляет признаки постренальных осложнений до формирования клинических проявлений и позволяет корректировать тактику ведения пациента» [20].

Результаты ультразвуковых исследований способствуют диагностике хронической патологии в трансплантированной почке, однако, нередко соответствуют нормальным показателям, несмотря на тяжелую почечную дисфункцию [17, 21].

Работа посвящена анализу многолетних наблюдений за функцией трансплантированных почек у детей.

Целью исследования являлась оценка значимости комплексного ультразвукового исследования в отдаленном посттрансплантационном периоде для своевременной диагностики патологических изменений почечного трансплантата с сохранной азотовыделительной функцией у детей.

Для достижения поставленной цели сформулированы и решены следующие задачи: исследовать ультразвуковые характеристики и доплерографические показатели кровотока по сосудам трансплантированной почки с сохранной азотовыделительной функцией в отдаленном посттрансплантационном периоде, определить диагностическую значимость стандартных гемодинамических показателей в отдаленном посттрансплантационном периоде при различных морфологических изменениях аллотрансплантата, оценить возможности ультразвукового исследования для ранней диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса в почечный трансплантат у детей.

Проведено комплексное исследование 130 трансплантатов у пациентов детского возраста, которым была выполнена аллогенная трансплантация трупной почки в хирургическом отделении по пересадке почки РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. В данном исследовании проанализированы результаты комплексного УЗИ, гистологических и лабораторных исследований, а

также данные ретроградных микционных цистоуретрографий ПТ в отдаленном посттрансплантационном периоде у 130 детей, в возрасте от 5 до 17 лет.

Под наблюдением находилось 80 мальчиков (63,5%) и 50 девочек (38,5%) с различными нефро- и урологическими заболеваниями, приведшими к хронической болезни почек 5 стадии. До трансплантации почки 127 (97%) детей получали заместительную почечную терапию гемо- или перитонеальным диализом.

Было проанализировано 231 ультразвуковое, гистологическое, клинко-лабораторное исследование, а также 130 ретроградных микционных цистоуретрографий. Почки для трансплантации были изъяты у трупных доноров, медиана возраста доноров составляла 37,5 лет (28; 53). Время консервации донорского органа было 14,75 часа (12; 18).

Основным критерием разделения исследований на группы были данные гистологических исследований почечного трансплантата. Биопсию трансплантата назначали пациентам как в плановом порядке, так и при подозрении на посттрансплантационные нарушения. Гистологические материалы оценивались по критериям международной классификации-Banff.

Донорские органы подбирались по группе крови, результатам тканевого типирования по системе HLA (a, b, dr) и прямой перекрестной пробе между лимфоцитами донора и лимфоцитами реципиента. На момент исследования все реципиенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую прием ингибитора кальциневрина (циклоsporин А, такролимус), глюкокортикостероид (преднизолон, метилпреднизолон) и препарат микофенолата мофетил или микофеноловую кислоту. Все трансплантаты, находившиеся под нашим наблюдением, имели стабильную азотовыделительную функцию, не требующую проведения терапии диализом.

На основании данных гистологических исследований мы выделили для исследования 5 групп. В первую группу вошли 47 (20%) гистологических исследований, в которых не было выявлено патологических изменений, влияющих на функцию трансплантата. Вторая группа включала в себя 28 (12%) исследований, в которых были выявлены признаки кальциневриновой токсичности. Третья группа

– 38 (17%) исследований с морфологическими изменениями, характерными для пограничных изменений. Четвертая группа включала 65 (28%) исследований с морфологическими изменениями, которые выявляются при отторжении почечного трансплантата и в пятую группу включены биоптаты с гистологическими изменениями, не связанными с иммунологическим влиянием или токсичностью CNI.

Также были проанализированы лабораторные данные пациентов и УЗИ аллотрансплантатов с морфологическими признаками интерстициального фиброза и тубулярной атрофии разной степени выраженности. Количество трансплантатов с гистологическими признаками ИФТА 1 и 2 ст. было 107 (46%) и 104 (45%) соответственно, с 3 степенью – 20 (9%).

Проведен анализ результатов 130 ретроградных микционных цистоуретрографий, выполненных реципиентам после трансплантации. У 30 (21%) почек диагностировался ПМР (1 группа), у 100 (79%) трансплантатов рефлюкс не определялся (2 группа). 1 группа включала 63 ультразвуковых, лабораторных и морфологических исследований, во вторую группу входило 168 исследований.

После обработки данных лабораторных исследований, включающих в себя определение суточной протеинурии, скорости клубочковой фильтрации, сывороточного креатинина выявлено, что функция ПТ была стабильной и не требовала проведения заместительной почечной терапии диализом. Наилучшая функция была у трансплантатов 1 и 3 морфологических групп, т.е. групп, в которых изменения внутрисосудов в виде артериологипертонии, фиброза интимы артерий и интимального артериита были минимальны по сравнению с группами, в которых выражены изменения внутрисосудов артерий (2, 4, 5 группы) ($p < 0,05$).

Также проведен статистический анализ лабораторных показателей пациентов с разной степенью интерстициального фиброза. Было выявлено, что чем выше степень ИФТА, тем выше уровень суточной протеинурии, сывороточного креатинина и ниже скорость клубочковой фильтрации ($p < 0,05$). Значимых различий между лабораторными показателями в группах с наличием и отсутствием рефлюкса в трансплантат не выявлено ($p > 0,05$).

Вычисленный объем трансплантатов в 5 морфологических группах, в группах с ИФТА и наличием или отсутствием ПМР не выявил достоверных различий ($p > 0,05$).

Полученные нами результаты показали, что средние значения ренальной гемодинамики в пяти морфологических группах не выходили за пределы нормальных значений. Выявлено, что на уровне общей почечной артерии значения PI были выше в группе с морфологическими признаками пограничных изменений, чем в 4 ($p = 0,026$) и 5 группах ($p = 0,036$), а на уровне междольковых артерий значения PI были достоверно выше только в 5 морфологической группе ($p = 0,048$). В остальных группах достоверных различий показателей ренальной гемодинамики не выявлено.

Таким образом, у трансплантатов со стабильной азотовыделительной функцией определение индексов сосудистого сопротивления (IR, PI) и линейных показателей скорости кровотока (V_{ps} , V_{ed}), измеренных на уровне почечных сосудов не является информативным для диагностики субклинических изменений характерных для нефротоксичности CNI, отторжения и пограничных изменений. Подобные результаты были получены в исследовании, проведенном S. Preuss с соавт., в котором описано, что у трансплантатов с сохранной азотовыделительной функцией, у которых были выявлены морфологические признаки отторжения, гемодинамические показатели ПТ были схожи с показателями гемодинамики у трансплантатов с нормальной гистологической картиной [117, 161].

Установлены значимые различия ($p < 0,001$) показателей V_{ps} , V_{ed} , измеренных на уровне общей почечной артерии у трансплантатов с ИФТА 1 и 2 степени, а также у почек с ИФТА 1 и 3 степени ($p = 0,001$ для значений V_{ps} , $p = 0,019$ для значений V_{ed}). По мере прогрессирования интерстициального фиброза отмечалось снижение линейных показателей скорости кровотока на уровне общей почечной артерии. Выявлены существенные различия показателей PI, IR, измеренных на уровне ОПА у почек с ИФТА 1 ст. и 3 ст. по мере прогрессирования интерстициального фиброза отмечалось снижение PI и у трансплантатов с ИФТА ($p = 0,01$ для значений IR, $p = 0,009$ для значений PI). При анализе значений IR, PI

на уровне ОПА и МДА нами установлены значимые различия у аллотрансплантатов с ИФТА 2 и 3 ст. По мере прогрессирования интерстициального фиброза показатели IR, PI на уровне ОПА и значения PI на уровне МДА снижались ($p = 0,026$ для IR ОПА, $p = 0,04$ для PI ОПА, $p = 0,01$ для МДА). Значимых различий показателей внутривисочечной гемодинамики, за исключением PI на уровне МДА у трансплантатов и ИФТА 1 и 2 ст., не было выявлено.

Полученные результаты частично схожи с результатами исследования, проведенного И. Зориним с соавт., в котором были проанализированы изменения параметров внутривисочечной гемодинамики у детей на разных стадиях прогрессирования интерстициального фиброза на фоне рефлюкс-нефропатии. Было сделано предположение, что отсутствие значимых изменений внутривисочечных значений IR и PI можно расценивать как формирование и развитие у пациентов с интерстициальным фиброзом артериовенозного шунтирования на юкстамедуллярном уровне для снижения периферического сосудистого сопротивления, следовательно, внутривисочечной гипертензии при интерстициальном фиброзе [16].

В исследовании, проведенном J. Gao с соавт., выявлена диагностическая значимость показателей Vps, Ved, измеренных на уровне междольковых артерий. Автором сделано предположение, что изменения систолической и диастолической скорости могли быть результатом либо плохой податливости сосудов из-за интерстициального фиброза, который ограничивал растяжение артерий, либо атеросклеротическими изменениями самой артерии [112].

На фоне воздействия на трансплантат патологических факторов как иммунной, так и неиммунной природы во внутривисочечных сосудах развиваются патологические изменения в виде интимального артериита, артериологиалиноза, фиброза интимы артерий. Морфологические изменения почек появляются гораздо позже, чем изменения лабораторных показателей, развивающиеся после существенного нарушения кровообращения во внутривисочечных сосудах [112].

Поражение сосудов микроциркуляторного русла приводит к гломерулосклерозу, тубулярной атрофии и, как следствие, к снижению СКФ и росту протеинурии, что в конечном итоге приводит к дисфункции почечного трансплантата и возвращением пациента на диализ.

Проведенное исследование показало, что несмотря на выраженные патологические изменения внутрпочечных сосудов основные ультразвуковые показатели гемодинамики оставались стабильными и только по мере прогрессирования ИФТА отмечалось снижение гемодинамических показателей на уровне ОПА, что отражало глубокие ишемические изменения в почках.

Таким образом, полученные данные говорят о высоких возможностях процессов ауторегуляции денервированной почки, которые, несмотря на прогрессирование интерстициального фиброза и поражение сосудов микроциркуляторного русла, поддерживают стабильную гемодинамику в ренальном трансплантате.

Также отсутствие достоверных различий показателей внутрпочечной гемодинамики у трансплантатов со стабильной азотовыделительной функцией в отдаленном посттрансплантационном периоде мы связывали с очаговостью патогистологических изменений.

Так как основные ультразвуковые показатели гемодинамики почечного трансплантата с патогистологическими изменениями могут иметь нормальные значения, исследование не предполагало, что какой-либо доплеровский параметр может заменить биопсию, и, в случае снижения СКФ и роста протеинурии, ребенку должна проводиться пункционная биопсия почечного трансплантата с последующим гистологическим исследованием.

Следовательно, главной задачей врача-трансплантолога является своевременная диагностика и лечение патологических процессов, приводящих к прогрессированию ИФТА и всестороннее обследование пациента после аллогенной трансплантации почки, включающее в себя лабораторные, ультразвуковые и гистологические методы исследования.

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс является одним из самых серьёзных урологических осложнений после трансплантации почки, приводящим в ряде случаев к дисфункции трансплантата. Негативное влияние рефлюкса на ПТ заключается в том, что он является одним из главных факторов риска развития инфекции мочевых путей. В свою очередь, инфекция мочевых путей у иммунокомпрометированных пациентов может осложняться уросепсисом, вероятность развития которого у реципиентов почки выше, чем в общей популяции [114, 160, 180].

В настоящее время влияние ПМР на отдаленные результаты, связанные с трансплантацией почки, до сих пор остаются спорными и требующими дальнейшего изучения. В ряде проведенных исследований не выявлено значимых различий функции трансплантатов с рефлюксом и без ПМР в отдаленном посттрансплантационном периоде. Также рядом авторов описано, что наличие рефлюкса не влияло на долгосрочную функцию и выживаемость трансплантата [72, 87].

Основной диагностической процедурой для выявления пузырно-мочеточникового рефлюкса является ретроградная микционная цистоуретрография. Стремясь устранить радиационное воздействие, присущее этому методу, было предпринято много попыток использовать УЗИ для диагностики рефлюкса.

Нами проведен анализ результатов 130 ретроградных МЦУГ. Рефлюкс выявлен у 30 (23%) почечных трансплантатов. В этой группе было проведено 63 ультразвуковых исследования, которые включали в себя определение размеров ЧЛС до и после микции, измерение показателей ренальной гемодинамики.

Преимущественно развитие ПМР в почечный трансплантат отмечалось у пациентов с врожденной патологией мочевыводящей системы и составляло 47% от всего количества заболеваний, приведших к развитию ХБП.

Нами установлено, что расширение ЧЛС определялось в 38 (60%) исследованиях, в то время как в группе без рефлюкса, в которой выполнено 168 УЗИ, расширение размеров ЧЛС выявлялись в 15 (9%) случаях. Достоверных

различий лабораторных показателей у пациентов с ПМР в трансплантат и без рефлюкса не выявлено ($p > 0,05$).

Проанализирована связь эпизодов инфекции мочевыводящих путей с наличием рефлюкса в трансплантат. У 43 (90 %) трансплантатов с эпизодами ИМП был рефлюкс. Развитие инфекции мочевыводящих путей в отдаленном посттрансплантационном периоде достоверно связано с наличием рефлюкса ($\chi^2 = 118,604$, $p < 0,001$). Значимых различий показателей гемодинамики (V_{ps} , V_{ed} , IR , PI), измеренных на уровне общей почечной артерии, сегментарных, междольковых, дуговых и междольковых артериях у трансплантатов с рефлюксом и без ПМР не установлено ($p > 0,05$). Также не было установлено связи между степенью ИФТА и наличием рефлюкса ($\chi^2 = 0,139$, $p = 0,933$).

Таким образом, несмотря на то, что у пациентов с ПМР частота ИМП выше, чем у детей без рефлюкса в ПТ, мы не выявили достоверных морфологических изменений у трансплантатов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Мы связываем это с тем, что дети после трансплантации почки находятся под постоянным наблюдением врача-трансплантолога и в случае обнаружения симптомов ИМП, незамедлительно проводился курс антибактериальной терапии, позволяющий купировать симптомы инфекции.

Результаты нашего исследования показали высокую диагностическую способность ультразвукового исследования в выявлении ПМР у детей после трансплантации. Наличие в анамнезе рецидивирующих ИМП, расширение ЧЛС до и ее сокращение после микции, с высокой долей вероятности позволяет заподозрить ПМР в трансплантат.

ВЫВОДЫ

- 1) Не выявлено достоверных изменений объема, показателей гемодинамики, измеренных на уровне магистральных и периферических сосудов почечных трансплантатов со стабильной азотовыделительной функцией и субклиническими проявлениями иммунологического и медикаментозного влияния ($p > 0,05$).
- 2) Наиболее информативными для диагностики прогрессирования интерстициального фиброза почечного аллотрансплантата являются показатели IR, PI, Vps, Ved, измеренные на уровне общей почечной артерии, по мере прогрессирования интерстициального фиброза отмечается их снижение ($p < 0,05$).
- 3) Проведенное исследование показало, что предрасполагающим фактором к развитию пузырно-мочеточникового рефлюкса в почечный трансплантат является врожденная патология мочевыделительной системы, приведшая к развитию ХБП у пациента (43%).
- 4) Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей в посттрансплантационном периоде, расширение верхних мочевыводящих путей трансплантата при наполненном мочевом пузыре, сокращение ЧЛС после микции, позволяет заподозрить у реципиента ПМР в почечный трансплантат и служит показанием для проведения ретроградной микционной цистоуретрографии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1) После аллогенной трансплантации почки у реципиентов детского возраста в отдаленном посттрансплантационном периоде для оценки морфофункционального состояния почечного трансплантата должно проводиться комплексное обследование функции трансплантата, включающие в себя лучевые, лабораторные методы.
- 2) При проведении ультразвукового исследования всем пациентам после аллогенной трансплантации почки необходимо определение размеров верхних мочевыводящих путей трансплантата при наполненном мочевом пузыре и после мочеиспускания.
- 3) Для диагностики субклинических изменений и коррекции иммуносупрессивной терапии, гистологическое исследование почечного трансплантата мы рекомендуем проводить один раз в два года.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамов, В. Ю. Трансплантология: руководство для врачей: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / [Абрамов В. Ю. и др.]; под ред. В. И. Шумакова. – Изд. 2-е., испр. и доп. - Москва: Мед. информ. агентство (МИА), 2006. - 539, [1] с.: ил., цв. ил., портр., табл.; 30 см.; ISBN 5-89481-453-7
2. Агаджанян, Н. А. Физиология человека [Текст]: Учеб. (курс лекций) / Н. А. Агаджанян, Л. З. Тель, В. И. Циркин, С. А. Чеснокова; Под ред. акад. РАМН Н. А. Агаджаняна, проф. В. И. Циркина. - 2-е изд., перераб. и доп. - Санкт-Петербург: Сотис, 1998. - 526 с.: ил., табл.; 25 см.; ISBN 5-85503-084-9
3. Алферов, А. В. Трансплантология: Руководство / [Алферов А. В. и др.]; Под ред. В. И. Шумакова. - М.: Медицина; Тула: Репроникс, 1995. – 391 с., [8] л. ил.: ил.; 29 см.; ISBN 5-225-02744-X
4. Амвросьева, Т. В. Инфекционный статус детей после трансплантации почки и опыт применения этиотропного лечения вирусных осложнений. / Т. В. Амвросьева, З. Ф. Богущ, Е. П. Кишкурно и др. // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2019. – Т. 16. – №. 1. – С. 13 – 22. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-13-22>
5. Арутюнян, С. М. Ультразвуковая диагностика отторжения пересаженной почки в ближайшем послеоперационном периоде: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.40 / Арутюнян Сергей Маратович; науч. рук. И.С. Ярмолинский. – Москва, 1991. – 168 с. <https://medical-diss.com/medicina/ultrazvukovaya-diagnostika-ottorzheniya-peresazhennoy-pochki-v-blizhayshe-posleoperatsionnom-period>
6. Бардовский, И. А. Оптимизация лечения больных с длительной анурией при трансплантации почки: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.01.24 / Бардовский Игорь Александрович; [Место защиты: Федер. науч. центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова]. - Самара, 2016. - 26 с. <https://www.dissercat.com>
7. Белорусов, О. С., Мاستрюков В.А. Лебедев О.Д., Чемесова Г.Г. Возможность использования ультразвука для исследования состояния трансплантированной почки. / О. С. Белорусов, В. А. Мастрюков и др. // Актуальные вопросы пересадки органов и тканей // Москва. – 1978. – С. 3-4.

8. Богопольский, П. М. Трансплантология [Текст]: учебник / [П. М. Богопольский и др.]; под ред. М. Ш. Хубутя. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 314 с.: цв. ил., портр., табл.; 21 см.; ISBN 978-5-9704-3896-1
9. Вандер, А. Физиология почек / А. Вандер; Пер. с англ. под ред. Ю. В. Наточина; [Пер. Г. А. Лаписа]. - СПб. [и др.]: Питер, 2000. - 252 с.: ил., табл.; 24 см. - (Физиология).; ISBN 5-314-00031-8
10. Ватазин, А. В. Витальная компьютерная морфометрия лимфоцитов в диагностике острого отторжения почечного аллотрансплантата. / А. В. Ватазин, И. А. Василенко, А. Л. Валов и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. 11. – №. 4. – С. 18 – 25. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2009-4-18-25>
11. Гимазиев, Д. Р. Опыт применения компьютерной томографии в диагностической практике трансплантированных почек. / Д. Р. Гимазиев, Д. Э. Байков // Креативная хирургия и онкология. – 2017. – №. 2. – С. 12-16. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2017-7-2-12-16>
12. Гоголев, Д. В. Плановая биопсия почечного трансплантата: протокол или избыточная процедура? / Д. В. Гоголев, Н. А. Чичагова, А. Е. Скворцов, И. В. Логинов и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. 20. – №. S1. – С. 107-107. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37633954>
13. Даминова, М. А. Хроническая болезнь почек у детей: этиология, классификация и факторы прогрессирования / М. А. Даминова // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, вып. 2. – С.36 – 41. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9\(2\).36-41](https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9(2).36-41)
14. Данович, Г. М. Трансплантация почки [Текст] / Габриэль М. Данович; пер. с англ. под ред. Я. Г. Мойсюка. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 845 с.: ил., табл.; 20 см.; ISBN 978-5-9704-2954-9
15. Демина, А. С. Возможности комплексного ультразвукового исследования в оценке состояния трансплантированной почки. / А. С. Демина, Т. В. Краева, Г. Х. Шакирова // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. – 2018. – №. . – С. 56-59. <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-kompleksnogo-ultrazvukovogo-issledovaniya-v-otsenke-sostoyaniya-transplantirovannoy-pochki>
16. Зорин, И. В. Значение нарушений внутрипочечной гемодинамики в формировании и прогрессировании тубулоинтерстициального поражения почек у детей. / И. В. Зорин, А. А. Вялкова, Л. В. Ванюшина // Лечащий

- врач. – 2016. – Т. 1. – С. 37 – 43.
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25408217>
17. Зорин, И. В. Изменения параметров внутривисочной гемодинамики у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией. / И. В. Зорин, А. А. Вялкова // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2013. – №. 4. – С. 7.
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21123950>
 18. Изранов, В. А. Введение в доплерографию. Часть 2. Лекция для врачей.
<https://shopdon.ru/blog/vvedenie-v-dopplerografiyu-chast-2/>
 19. Исаков, Ю. Ф. Хирургические болезни детского возраста: учеб. для студентов мед. вузов: в 2 т. / [Исаков Ю. Ф. и др.]; под ред. Ю. Ф. Исакова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 21 см. – (Учебник для медицинских вузов). Т. 1 / под ред. Ю. Ф. Исакова. – 2006. – 630 с.: ил., портр.; ISBN 5-9704-0241-9
 20. Кабанова, С. А. Пересадка почки: история, итоги и перспективы (к 50-летию первой успешной пересадки почки в России). / С. А. Кабанова, П. М. Богопольский // Трансплантология. – 2015. – №. 2. – С. 49-58.
<https://doi.org/10.23873/2074-0506-2015-0-2-104>.
 21. Капишников, А. В. Возможности динамической реносцинтиграфии в диагностике посттрансплантационных осложнений у реципиентов почки. / А. В Капишников, А. В Колсанов, Ю. С Пышкина // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. 16. – №. 2. – С. 39-45. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2014-2-39-45>
 22. Кармазановский, Г. Г. История развития контрастного усиления при ультразвуковом исследовании. / Г. Г. Кармазановский, Ю.А. Степанова, Н. Н. Аскерова // Медицинская визуализация. – 2015. – №. 2. – С. 110-119.
<https://medvis.vidar.ru/jour/article/view/204>
 23. Ким, Ю. Ю. Посттрансплантационный сахарный диабет. / Ю. Ю. Ким, Е. П. Рябцева, Е. В. Галкина. // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2018. – № 4. – С. 26 – 33. <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2018-4-26-33>
 24. Козлов, И. Б. Анализ экспрессии генов иммунной системы, ответственных за активацию и ингибирование Т-клеточного иммунного ответа, у реципиентов почечного трансплантата после ЭКФ. / И. Б. Козлов, А. В. Ватазин, А. В. Кильдюшевский и др. // Иммунология. – 2020. – Т. 41. – №. 1. – С. 20 – 30. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-20-30

25. Куликова, Т. Н. Атлас по детской урологии: учебное пособие / Куликова Т. Н. , Глыбочко П. В. , Морозов Д. А. и др. // – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 160 с. – ISBN 978-5-9704-1077-6.
26. Лопаткин, Н. А. Стеноз почечной вены: (Этиология, клинич. симптоматика, диагностика) / Н. А. Лопаткин, А. В. Морозов, Л. Н. Житникова. – М.: Медицина, 1984. - 142 с.: ил.; 20 см. https://rusneb.ru/catalog/010003_000061_0348c878372efd19752f8c7dfdf6b298/
27. Лопаткин, Н. А. Урологические осложнения при трансплантации почки / Н.А. Лопаткин, М. Ф Трапезникова, Д. В. Перлин, С. Б. Уренков. – Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 224 с. ISBN 5–9231–0263–3.
28. Матвеев, А. Мониторинг ВК-вируса у реципиентов в течение 1-го года после аллогенной трансплантации почки. / А. Матвеев, А. Рагимов, М. Каабак и др. // Врач. – 2018. – Т. 29. – №. 5. – С. 84 – 86 <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-05-20>
29. Мирский, М. Б. История отечественной трансплантологии / М.Б. Мирский // – М.: Медицина, 1985. – 240 с. ISBN отсутствует
30. Морозов, С. Л. Молекулярная нефропатология: новые возможности диагностики заболеваний почек / С.Л. Морозов, В.В. Длин, В.С. Сухоруков. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62. – №. 3. – С. 32 – 36. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-3-32-36>.
31. Мотин, Ю. Г. Поражение гломерулярного аппарата почки при полиомавирусной нефропатии трансплантата. / Ю. Г. Мотин, О. В. Омельченко, Д. Б. Лохин. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21. – №. 1. – С. 82 – 87. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-1-82-87>
32. Нартайлаков, М. А. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование. / М. А. Нартайлаков, Н. Н. Калимуллин, Г. Ф. Хисамова и др. – Уфа: Изд-во ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2017. – С. 92. <http://library.bashgmu.ru/elibdoc/elib677.pdf>
33. Никитин, А. В. Механизмы нефротоксического действия иммунодепрессантов-ингибиторов кальциневрина. / А. В. Никитин // Антибиотики и химиотерапия. – 2014. – Т. 59. – №. 1 – 2. – С. 44 – 47. <https://cyberleninka.ru/article/n/mechanizmy-nefrotoksicheskogo-deystviya-immunodepressantov-ingibitorov-kaltsineyrina>

34. Петросян, Э. К. Перспективы профилактики и диагностики хронической болезни почек у детей. / Э. К. Петросян, О. Л. Чугунова, И. М. Османов и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57. – №. 4-1. – С. 26-32. <https://cyberleninka.ru/article/n/perspektivy-profilaktiki-i-dagnostiki-hronicheskoy-bolezni-pochek-u-detey>
35. Пинчук, А. В. Влияние острого отторжения в ранние сроки после повторной трансплантации почки на выживаемость нефротрансплантата. / А. В. Пинчук, Н. В. Шмарина, И. В. Дмитриев. //Трансплантология. – 2021. – Т. 13. – №. 3. – С. 260 – 271. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-3-260-271>
36. Платова, Е. Н. Диагностика ранних признаков криза отторжения трансплантированных почек в ближайшем послеоперационном периоде с помощью дуплексной сонографии: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.00.41 / Научный центр хирургии. – Москва, 1994. – 23, с. <https://search.rsl.ru/ru/record/01000021771>
37. Полещук, Л. А. Характеристика почечной гемодинамики у детей с заболеваниями почек (Обзор литературы) / Л. А. Полещук // Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8, №3 – С. 225-231. <http://journal.nephro.ru>
38. Пыков, М. И. Ультразвуковая диагностика: учебник. Том 2. Уронефрология / М. И. Пыков, А. И. Гуревич, Н. А. Кошечкина [и др]; Под ред. М. И. Пыкова-Москва: издательский дом Видар-М, 2014. – 240 с. ISBN 978-5-88429-214-7
39. Раздолькина, Т. И. Эпидемиология и этиологическая структура хронической почечной недостаточности у детей в Мордовии. / Т. И. Раздолькина, О. М. Солдатов, Л. А. Балыкова и др. // Детская больница. – 2012. – №. 2. – С. 8-12. <https://rdkb.ru/files/file311.pdf>
40. Садовников, В. И. Внутриорганоное кровообращение почки в диагностике посттрансплантационных осложнений: автореферат диссертации на соискание ученой степени д.м.н.: специальность 14.00.41; специальность 14.00.19 / Садовников Владимир Иванович; [НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ]. - Москва, 1998. - 39 с.: ил.; 21 см. https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_bibl_1240308/
41. Сайдулаев, Д. А. Профилактика и хирургическая коррекция урологических осложнений у реципиентов почек: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.24 / «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова». – Москва, 2019. – 127 с. <https://www.dissercat.com>

42. Сайдулаев, Д. А. Профилактика и хирургические методы лечения урологических осложнений у реципиентов почки / Д. А. Сайдулаев, И. А. Милосердов, С.В. Готье // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21, № 3 – С. 166 – 173. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-3-166-173>
43. Сандриков, В. А. Клиническая физиология трансплантированной почки. / В. А. Сандриков, В. И. Садовников // – М.: Наука/Интерпериодика, 2001. – 282, [1] с.: ил., цв. ил., табл.; 25 см.; ISBN 5-7846-0074-5
44. Сандриков, В. А. Ранние диагностические критерии криза отторжения почечного трансплантата по данным ультразвукового мониторинга. / В. А. Сандриков, М. М. Каабак, Е. Н. Платова и др. // Трансплантология. – 2017. – Т. 9. – №. 3. – С. 248-251. DOI:10.23873/2074-0506-2017-9-3-248-251
45. Сигел, Н. Детская нефрология = The kidneys: из книги "Педиатрия по Рудольфу" / под ред. Н. Сигела; [пер. с англ. А. А. Александровского и др.]. - Москва: Практика, 2006. - 335 с.: ил., табл.; 22 см.; ISBN 5-89816-062-0 (В пер.)
46. Симаходский, А. С. Хронические прогрессирующие заболевания у детей, требующие принятия медико-социальных решений [Текст]: сборник научно-практических работ / М-во здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербургский детский хоспис; [сост.: А. С. Симаходский, Л. В. Эрман] ; под ред. А. С. Симаходского, прот. Александра Ткаченко, Л. В. Эрмана. - Санкт-Петербург: Типография Михаила Фурсова, 2014. – 195 с.: табл., цв. портр.; 22 см.; ISBN 978-5-9905643-0-5
47. Соловьева, С. Е. Полиомавирусная нефропатия в сочетании с острым отторжением почечного трансплантата. / С. Е. Соловьева, Е. М. Пальцева, М. М. Морозова. // Научно-практический рецензируемый журнал Клиническая и экспериментальная морфология. – 2019. – Т. 8. – №. 1. – С. 27 – 31. DOI: 10.31088/2226-5988-2019-29-1-27-31
48. Столяревич, Е. С. Морфологическая структура патологии почечного аллотрансплантата и ее влияние на отдаленный прогноз. / Е. С. Столяревич, Т. Р. Жилинская, Л. Ю. Артюхина и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. 20. – №. 1. – С. 45-54. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-1-45-54>
49. Столяревич, Е. С. Подходы к коррекции иммуносупрессивной терапии при хронической нефротоксичности ингибиторов кальциневрина. / Е. С. Столяревич, И. Г. Ким, Л. Ю. Артюхина и др. // Трансплантология. – 2012. – №. 3. – С. 26 – 32. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2012-0-3-26-32>

50. Столяревич, Е. С. Поздняя дисфункция трансплантированной почки: морфологическая структура, критерии диагностики. / Е. С. Столяревич, Н. А. Томилина. // Трансплантология. – 2009. – №. 1. – С. 19 – 31. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2009-0-1-19-31>
51. Суслов, Д. Н. Основные принципы иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки. / Суслов Д. Н. // Трансплантология. – 2018. – Т. 10. – №. 1. С. 42 – 49. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2018-10-1-42-49>
52. Сушков, А. И. Трансплантация почки детям: непосредственные и отдаленные результаты 1187 операций. / А. И. Сушков, Е. А Молчанова, М. М. Каабак и др. // Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. – 2019. – №. 1. – С. 14-26. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201901114>
53. Траилин, А. В. Морфологические предикторы функции почечного аллотрансплантата (ПАТ) в первый год после операции. / А. В. Траилин, Т. Н. Никоненко, А. С. Никоненко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. 12. – №. 1. – С. 21-26. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2010-1-21-26>
54. Тухбатуллин, М. Г. Современная ультразвуковая диагностика в оценке состояния почечного трансплантата. / М. Г. Тухбатуллин, Р. Х. Галеев и др. // Практическая медицина. – 2016. – Т. 2. – №. 4 (96). – С. 115-119. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-ultrazvukovaya-dagnostika-v-otsenke-sostoyaniya-pochechnogo-transplantata>
55. Тухбатуллин, М. Г. Ультразвуковая эластография сдвиговой волны в оценке состояния почечного трансплантата. / М. Г. Тухбатуллин, Ш. Р. Галеев и др. Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9. – №. 4. – С. 131-136. DOI: 10.17691/stm2017.9.4.16
56. Федулкина, В. А. Иммуносенесценция как причина индивидуализированной иммуносупрессивной терапии при трансплантации почки. / В. А. Федулкина, А. В. Ватазин, А. В. Кильдюшевский и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23. – №. 3. – С. 171-179. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-3-171-179>
57. Харитонов, Б. И. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс при аллотрансплантации почки: осложнения, диагностика, хирургическое лечение: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.00.40, 14.00.41 / Моск. обл. науч.-исслед. клин. ин-т им. М.Ф. Владимирского. – Москва, 2007. – 23 с. <https://www.dissercat.com>

58. Хинман, Ф. Оперативная урология: атлас: перевод с английского / Ф. Хинман; под ред. Ю. Г. Аляева, В. А. Григоряна. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1191 с.: ил., табл.; 34 см.; ISBN 978-5-9704-0541-3
59. Хубутя, Б. З. Современные возможности улучшения результатов трансплантации почки пациентам старшей возрастной группы, в том числе с отягощенным урологическим анамнезом. / Б. З. Хубутя, О. Н. Ржевская, А. А. Лисенок. // Трансплантология. – 2021. – Т. 13. – №. 2. – С. 165-178 <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-2-165-178>
60. Хубутя, М. Ш. Иммунологическая толерантность при трансплантации органов. / М. Ш. Хубутя, В. А. Гуляев, В. Б. Хватов и др. // Трансплантология. – 2017. – Т. 9. – №. 3. – С. 211 –225. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2017-9-3-211-225>
61. Цвибель, В. Д. Ультразвуковое исследование сосудов / В. Д. Цвибель, Д. С. Пеллерито; [пер. с англ. В. В. Борисенко и др.]. – Москва: Видар, 2008. – 645, [1] с.: ил.; 29 см.; ISBN 978-5-88429-119-5
62. Чухловин, А. Б. Частота и динамика полиомавирусной инфекции после трансплантации почек. / А. Б. Чухловин, Ю. А. Эйсмонт, В.А. Добронравов и др. // Нефрология. – 2014. – Т. 18. – №. 4. – С. 51-56. eLIBRARY ID: 21731159
63. Шабунин, А. В. «Раннее» удаление внутреннего мочеточникового стента после трансплантации почки. / А. В. Шабунин, П. А. Дроздов, Д. А. Еремин. // Трансплантология. – 2020. – Т. 12. – №. 4. – С. 278-285 <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2020-12-4-278-285>
64. Шарифуллин, Ф. А. К, Бармина Т.Г., Забавская О.А. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в мониторинге послеоперационных осложнений после трансплантации органов. / Ф. А. К Шарифуллин, Т. Г. Бармина, О. А. Забавская // Трансплантология. – 2011. – №. 4. – С. 30-36. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2011-0-4-30-36>
65. Швецова, М. А. Ультразвуковые критерии оценки состояния почечного аллотрансплантата у детей в раннем послеоперационном периоде: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19 / Швецова Марина Анатольевна; науч. рук. М. И. Пыков. – Москва, 2009. – 157 с. <https://www.dissercat.com/content/ultrazvukovye-kriterii-otsenki-sostoyaniya-pochechnogo-allotransplantata-u-detei-v-rannem-po>
66. Шмарина, Н. В. Трансплантации почек от доноров с расширенными критериями пожилым реципиентам в НИИ СП им. Н. В. Склифосовского / Н. В. Шмарина, И. В. Дмитриев, Б. З. Хубутя // Трансплантология. –

2018. – Т. 10. – №. 3. – С. 175-184. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2018-10-3-175-184>

67. Шутов, С. А. Редкое геморрагическое осложнение пункционной биопсии почечного трансплантата. / С. А. Шутов, К. И. Данишян, Г. М. Галстян и др. // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – №. 44. – С. 20-25. eLIBRARY ID: 25694474
68. Abdulbari, M. A. Comparison of the possible side effects of cyclosporine and tacrolimus on renal function in kidney transplant patients / M. A. Abdulbari // Journal of Biotechnology Research Center. – 2019. – Т. 13. – №. 2. – С. 45-51. <https://doi.org/10.24126/jobrc.2019.13.2.580>
69. Abeling, T. Risk factors for death in kidney transplant patients: analysis from a large protocol biopsy registry / T. Abeling, I. Scheffner, A. Karch // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2019. – Т. 34. – №. 7. – С. 1171-1181. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy131>
70. Acquaro, M. Long-Term Effects of the Replacement of Calcineurin Inhibitors With Everolimus and Mycophenolate in Patients With Calcineurin Inhibitor–Related Nephrotoxicity / M. Acquaro, L. Scelsi, C. Pellegrini et al. // Transplantation proceedings. – Elsevier, 2020. – Т. 52. – №. 3. – С. 836-842. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.01.030>
71. Ahlenstiel-Grunow, T. BK polyomavirus-specific T cells as a diagnostic and prognostic marker for BK polyomavirus infections after pediatric kidney transplantation / T. Ahlenstiel-Grunow, M. Sester, U. Sester et al. // Transplantation. – 2020. – Т. 104. – №. 11. – С. 2393-2402. doi: 10.1097/TP.0000000000003133
72. Al Midani, A. Impact of urinary tract infections in kidney transplant recipients: a 4-year single-center experience / A. Al Midani, S. Elands, S. Collier et al. // Transplantation proceedings. – Elsevier, 2018. – Т. 50. – №. 10. – С. 3351-3355. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.08.022>
73. Allen, K. S. Renal allografts: prospective analysis of Doppler sonography / K. S. Allen, D. K. Jorkasky, P. H. Arger et al. // Radiology. – 1988. – Т. 169. – №. 2. – С. 371-376. <https://doi.org/10.1148/radiology.169.2.3051114>
74. Allen, P. J. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: risk factors and allograft outcomes / P. J. Allen, S. J. Chadban, J. C. Craig et al. // Kidney international. – 2017. – Т. 92. – №. 2. – С. 461-469. doi: 10.1016/j.kint.2017.03.015
75. Baxter, G. M. Doppler ultrasound in renal transplantation / G. M. Baxter, R. S. Rodger // Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the

- European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association. – 1997. – T. 12. – №. 11. – C. 2449-2451. <https://doi.org/10.1093/ndt/12.11.2449>
76. Becker, C. R. High-risk situations and procedures / C. R. Becker, C. Davidson, N. Lameire et al // The American journal of cardiology. – 2006. – T. 98. – №. 6. – C. 37-41. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000366>
 77. Bellos, I. Renal resistive index as a predictive factor of delayed graft function: a meta-analysis / I. Bellos, D. N. Perrea, K. Kontzoglou // Transplantation reviews. – 2019. – T. 33. – №. 3. – C. 145-153. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2019.03.003>
 78. Benjamens, S. Renal scintigraphy for post-transplant monitoring after kidney transplantation / S. Benjamens, S. P. Berger, A. W. Glaudemans et al. // Transplantation Reviews. – 2018. – T. 32. – №. 2. – C. 102-109. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2017.12.002>
 79. Bentata, Y. Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. What we should know about its nephrotoxicity / Y. Bentata // Artificial organs. – 2020. – T. 44. – №. 2. – C. 140-152. <https://doi.org/10.1111/aor.13551>
 80. Bertrand, D. Protocol biopsies in patients with subclinical de novo donor-specific antibodies after kidney transplantation: a multicentric study / D. Bertrand, P. Gatault, M. Jauréguay et al. // Transplantation. – 2020. – T. 104. – №. 8. – C. 1726-1737. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000003055>
 81. Bidani, A. K. Continuous telemetric blood pressure monitoring and glomerular injury in the rat remnant kidney model / A. K. Bidani, K. A. Griffin, M. Picken et al. // American Journal of Physiology-Renal Physiology. – 1993. – T. 265. – №. 3. – C. F391-F398. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1993.265.3.F391>
 82. Bidani, A. K. Long-term renal consequences of hypertension for normal and diseased kidneys / A. K. Bidani, K. A. Griffin // Current opinion in nephrology and hypertension. – 2002. – T. 11. – №. 1. – C. 73-80. <http://dx.doi.org/10.1097/00041552-200201000-00011>
 83. Bidani, A. K. Pathophysiology of hypertensive renal damage: implications for therapy / A. K. Bidani, K. A. Griffin // Hypertension. – 2004. – T. 44. – №. 5. – C. 595-601. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000145180.38707.84>
 84. Bidani, A. K. Protective importance of the myogenic response in the renal circulation / A. K. Bidani, K. A. Griffin, G. Williamson et al. // Hypertension. – 2009. – T. 54. – №. 2. – C. 393-398. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133777>

85. Blosser, C. D. Recurrent glomerular disease after kidney transplantation / C. D. Blosser, R. D. Bloom // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. – 2017. – Т. 26. – №. 6. – С. 501-508. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000358>
86. Bonthuis, M. Ten-year trends in epidemiology and outcomes of pediatric kidney replacement therapy in Europe: data from the ESPN/ERA-EDTA Registry / M. Bonthuis, E. Vidal, A. Bjerre et al. // *Pediatric Nephrology*. – 2021. – Т. 36. – №. 8. – С. 2337-2348. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-04928-w>
87. Brescacin, A. Allograft Vesicoureteral Reflux after Kidney Transplantation / A. Brescacin, S. Iesari, S. Guzzo et al. // *Medicina*. – 2022. – Т. 58. – №. 1. – С. 81. <https://doi.org/10.3390/medicina58010081>
88. Burgos, F. J. The role of imaging techniques in renal transplantation / F. J. Burgos, J. Pascual, R. Marcen, et al. // *World journal of urology*. – 2004. – Т. 22. – №. 5. – С. 399-404. <https://doi.org/10.1007/s00345-004-0412-1>
89. Buttigieg, J. Early urological complications after kidney transplantation: An overview / J. Buttigieg, A. Agius-Anastasi, A. Sharma // *World Journal of Transplantation*. – 2018. – Т. 8. – №. 5. – С. 142. doi: [10.5500/wjt.v8.i5.142](https://doi.org/10.5500/wjt.v8.i5.142)
90. Chavers, B. M. One-year mortality rates in US children with end-stage renal disease / B. M Chavers, J. T Molony, C. A. Solid et al. // *American journal of nephrology*. – 2015. – Т. 41. – №. 2. – С. 121-128. <https://dx.doi.org/10.1159%2F000380828>
91. Chen, P. S. Morphology and evaluation of renal fibrosis / P. S. Chen, Y. P. Li, H. F Ni // *Renal Fibrosis: Mechanisms and Therapies*. – 2019. – С. 17-36. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_2
92. Chesnaye, N. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA–EDTA registry / N. Chesnaye, M Bonthuis, F. Schaefer et al. // *Pediatric nephrology*. – 2014. – Т. 29. – №. 12. – С. 2403-2410. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2884-6>
93. Cheungpasitporn, W. Contrast-induced acute kidney injury in kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis / W. Cheungpasitporn, C. Thongprayoon, M. A. Mao et al. // *World journal of transplantation*. – 2017. – Т. 7. – №. 1. – С. 81. <https://dx.doi.org/10.5500%2Fwj.t.v7.i1.81>
94. Chinnakotla, S. Outcomes and risk factors for graft loss: lessons learned from 1,056 pediatric kidney transplants at the University of Minnesota / S. Chinnakotla, P. Verghese, B. Chavers et al // *Journal of the American College*

- of Surgeons. – 2017. – T. 224. – №. 4. – C. 473-486.
<https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.027>
95. Contti, M. M. Quantified power Doppler as a predictor of delayed graft function after renal transplantation / M. M. Contti, P. D. Garcia, C. A. Kojima et al. // International urology and nephrology. – 2015. – T. 47. – №. 2. – C. 405-412.
<https://doi.org/10.1007/s11255-014-0896-6>
 96. Cooper, J. E. Evaluation and treatment of acute rejection in kidney allografts / J. E. Cooper // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2020. – T. 15. – №. 3. – C. 430-438. <https://doi.org/10.2215/CJN.11991019>
 97. Correas, J. M. Ultrasound-based imaging methods of the kidney—recent developments / J. M. Correas, D. Anglicheau, D. Joly et al. // Kidney International. – 2016. – T. 90. – №. 6. – C. 1199-1210.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.06.042>
 98. Cosio, F. G. Recent advances in our understanding of recurrent primary glomerulonephritis after kidney transplantation / F. G. Cosio, D. C. Cattran // Kidney international. – 2017. – T. 91. – №. 2. – C. 304-314.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.08.030>
 99. Dalgic, A. Urologic complications in 1523 renal transplantations: The Baskent University experience / A. Dalgic, F. Boyvat, H. Karakayali et al. // Transplantation proceedings. – Elsevier, 2006. – T. 38. – №. 2. – C. 543-547.
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.12.116>
 100. Don, S. Duplex Doppler US of renal allografts: causes of elevated resistive index / S. Don, K. K. Kopecky, R. S. Filo et al. // Radiology. – 1989. – T. 171. – №. 3. – C. 709-712. <https://doi.org/10.1148/radiology.171.3.2655003>
 101. Dreikorn, K. Surgical-urologic complications after kidney transplantation / K. Dreikorn, R. Horsch, W. Rössler // Der Urologe. Ausg. A. – 1982. – T. 21. – №. 5. – C. 256-264. <https://europepmc.org/article/med/6758277>
 102. Dupont, P. J. Infection and chronic allograft dysfunction / P. J. Dupont, O. Manuel, M. Pascual // Kidney International. – 2010. – T. 78. – C. S47-S53.
<https://doi.org/10.1038/ki.2010.423>
 103. El Hennawy, H. M. Calcineurin inhibitors nephrotoxicity prevention strategies with stress on belatacept-based rescue immunotherapy: a review of the current evidence / H. M. El Hennawy, A. S. Al Faifi, W. El Nazer et al. // Transplantation Proceedings. – Elsevier, 2021. – T. 53. – №. 5. – C. 1532-1540.
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2021.03.028>

104. El-Zoghby, Z. M. Identifying specific causes of kidney allograft loss / Z. M. El-Zoghby, M. D. Stegall, D. J. Lager // American Journal of Transplantation. – 2009. – T. 9. – №. 3. – C. 527-535. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02519.x>
105. ESPN/ERA-EDTA Registry (2010). ESPN/ERA-EDTA registry annual report 2008. URL: <http://www.espn-reg.org>.
106. Favi, E. Incidence, risk factors, and outcome of BK polyomavirus infection after kidney transplantation / E. Favi, C. Puliatti, R. Sivaprakasam et al. // World journal of clinical cases. – 2019. – T. 7. – №. 3. – C. 270. doi: 10.12998/wjcc.v7.i3.270
107. Franke, D. The diagnostic value of Doppler ultrasonography after pediatric kidney transplantation / D. Franke // Pediatric Nephrology. – 2022. – T. 37. – №. 7. – C. 1511-1522. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05253-y>
108. Frauchiger, B. Frequency, clinical significance and impact on therapy of duplex sonographic vascular findings in renal allograft dysfunction / B. Frauchigera, R. Eichlisberger, A. Bock et al. // European journal of ultrasound. – 1995. – T. 2. – №. 3. – C. 191-198. [https://doi.org/10.1016/0929-8266\(95\)00100-6](https://doi.org/10.1016/0929-8266(95)00100-6)
109. Frauchiger, B. The value of different resistance parameters in distinguishing biopsy-proved dysfunction of renal allografts / B. Frauchiger, A. Bock, R. Eichlisberger et al. // Nephrology Dialysis Transplantation. – 1995. – T. 10. – №. 4. – C. 527-532. <https://doi.org/10.1093/ndt/10.4.527>
110. Frick, M. P. Ultrasound in acute renal transplant rejection / M. P. Frick, S. B. Feinberg, R. Sibley // Radiology. – 1981. – T. 138. – №. 3. – C. 657-660. <https://doi.org/10.1148/radiology.138.3.7008077>
111. Galgano, S. J. Optimizing renal transplant Doppler ultrasound / S. J. Galgano, M. E. Lockhart et al. // Abdominal Radiology. – 2018. – T. 43. – №. 10. – C. 2564-2573. <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1731-9>
112. Gao, J. Doppler parameters in renal transplant dysfunction: correlations with histopathologic changes / J. Gao, J. M. Rubin, D. Y. Xiang et al. // Journal of Ultrasound in Medicine. – 2011. – T. 30. – №. 2. – C. 169-175. <https://doi.org/10.7863/jum.2011.30.2.169>
113. Ghonge, N. P. Renal allograft dysfunction: evaluation with shear-wave sonoelastography / N. P. Ghonge, M. Mohan, V. Kashyap et al. // Radiology. – 2018. – T. 288. – №. 1. – C. 146-152. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018170577>

114. Giessing M. Urinary tract infection in renal transplantation / M. Giessing // Arab journal of urology. – 2012. – T. 10. – №. 2. – C. 162-168. <https://doi.org/10.1016/j.aju.2012.01.005>
115. Granata, A. Renal transplantation parenchymal complications: what Doppler ultrasound can and cannot do / A. Granata, P. Di Nicolò, V. R. Scarfia et al. // Journal of ultrasound. – 2015. – T. 18. – №. 2. – C. 109-116. <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs40477-014-0118-1>
116. Griffin, K. A. Progression of renal disease: renoprotective specificity of renin-angiotensin system blockade / K. A. Griffin, A. K. Bidani // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2006. – T. 1. – №. 5. – C. 1054-1065. <https://doi.org/10.2215/CJN.02231205>
117. Gueutin, V. Renal physiology / V. Gueutin, G. Deray, C. Isnard-Bagnis et al. // Journal de Pharmacie Clinique. – 2011. – T. 30. – №. 4. – C. 209-214. <https://www.jle.com/10.1684/jpc.2011.0191>
118. Halloran, P. F. An integrated view of molecular changes, histopathology and outcomes in kidney transplants / P. F. Halloran, D. G. de Freitas, G. Einecke et al. // American Journal of Transplantation. – 2010. – T. 10. – №. 10. – C. 2223-2230. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03268.x>
119. Harambat, J. Epidemiology of chronic kidney disease in children / J. Harambat, K. J. Van Stralen, J. J. Kim et al. // Pediatric nephrology. – 2012. – T. 27. – №. 3. – C. 363-373. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1939-1>
120. Hassanein, M. Chronic Kidney Transplant Rejection / M. Hassanein, J. J. Augustine // StatPearls [Internet]. – 2021. <https://europepmc.org/article/nbk/nbk549762>
121. Hassler, J. 2013 Banff criteria for acute antibody-mediated rejection are superior to 2007 Banff criteria in the diagnosis and assessment of renal allograft outcomes / J. Hassler, B. Tanriover, V. Ariyamutu // Transplantation proceedings. – Elsevier, 2019. – T. 51. – №. 6. – C. 1791-1795. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.04.060>
122. Hirsch, H. H. Polyomavirus BK nephropathy: a (re-) emerging complication in renal transplantation / H. H. Hirsch // American journal of transplantation. – 2002. – T. 2. – №. 1. – C. 25-30. <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2002.020106.x>
123. Hricak, H. Sonographic manifestations of acute renal vein thrombosis: an experimental study / H. Hricak, M. A. Sandler, B. L. Madrazo et al. //

- Investigative radiology. – 1981. – T. 16. – №. 1. – C. 30-35.
<https://doi.org/10.1097/00004424-198101000-00006>
124. Hübsch, P. J. Evaluation of arteriovenous fistulas and pseudoaneurysms in renal allografts following percutaneous needle biopsy. Color-coded Doppler sonography versus duplex Doppler sonography / N. Gritzmann, F. X. Fruehwald, H. Schurawitzki et al. // Journal of ultrasound in medicine. – 1990. – T. 9. – №. 2. – C. 95-100. <https://doi.org/10.7863/jum.1990.9.2.95>
 125. Ikee, R. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology / R. Ikee, S. Kobayashi, N. Hemmi et al. // American journal of kidney diseases. – 2005. – T. 46. – №. 4. – C. 603-609. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.06.006>
 126. Infante, B. Recurrence of immunoglobulin A nephropathy after kidney transplantation: A narrative review of the incidence, risk factors, pathophysiology and management of immunosuppressive therapy / B. Infante, M. Rossini, A. Di Lorenzo et al. // Clinical Kidney Journal. – 2020. – T. 13. – №. 5. – C. 758-767. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa060>
 127. Irtan, S. Renal transplantation in children: critical analysis of age related surgical complications / Irtan, A. Maisin, V. Baudouin et al. // Pediatric transplantation. – 2010. – T. 14. – №. 4. – C. 512-519. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2009.01260.x>
 128. Jeong, H. J. Diagnosis of renal transplant rejection: Banff classification and beyond / H. J. Jeong // Kidney research and clinical practice. – 2020. – T. 39. – №. 1. – C. 17. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.20.003>
 129. John, R. Our approach to a renal transplant biopsy / R. John, A. M Herzenberg // Journal of clinical pathology. – 2010. – T. 63. – №. 1. – C. 26-37. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2009.067983>
 130. Jorge, A. Renal transplantation and survival among patients with lupus nephritis: a cohort study / A. Jorge, Z. S. Wallace, N. Lu et al. // Annals of internal medicine. – 2019. – T. 170. – №. 4. – C. 240-247. [https://doi.org/10.1016/S0009-9260\(05\)80060-1](https://doi.org/10.1016/S0009-9260(05)80060-1)
 131. Jurriaans, E. Renal transplantation: the normal morphological and Doppler ultrasound examination / E. Jurriaans, P. A. Dubbins // Journal of clinical ultrasound. – 1992. – T. 20. – №. 8. – C. 495-506. <https://doi.org/10.1002/jcu.1870200803>

132. Kark, R. M. Biopsy of kidney in prone position / R. M. Kark, R. C. Muehrcke // *The Lancet*. – 1954. – T. 263. – №. 6821. – C. 1047-1049. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(54\)91618-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(54)91618-9)
133. Keller, H. Incidence, diagnosis, and treatment of ureteric stenosis in 1298 renal transplant patients / H. Keller, G. Noldge, H. Wilms et al. // *Transplant international*. – 1994. – T. 7. – №. 4. – C. 253-257. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.1994.tb01570.x>
134. Kim, D. Contrast-enhanced voiding urosonography for the diagnosis of vesicoureteral reflux and intrarenal reflux: a comparison of diagnostic performance with fluoroscopic voiding cystourethrography / D. Kim, Y. H. Choi, G. Choi et al. // *Ultrasonography*. – 2021. – T. 40. – №. 4. – C. 530. [doi:10.14366/usg.20157](https://doi.org/10.14366/usg.20157)
135. Köhnke, R. Update on imaging-based diagnosis of acute renal allograft rejection / R. Köhnke, D. Kentrup, K. Schütte-Nütgen et al. // *American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2019. – T. 9. – №. 2. – C. 110. <https://europepmc.org/article/med/31139495>
136. Kolofousi, C. Ultrasonographic features of kidney transplants and their complications: an imaging review / C. Kolofousi, K. Stefanidis, D. D. Cokkinos et al. // *International Scholarly Research Notices*. – 2013. – T. 2013. <http://dx.doi.org/10.5402/2013/480862>
137. Kramer, A. The european renal association–european dialysis and transplant association (ERA-EDTA) registry annual report 2015: a summary / A. Kramer, M. Pippias, M. Noordzij et al. // *Clinical kidney journal*. – 2018. – T. 11. – №. 1. – C. 108-122. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx149>
138. Lee, S. The impact of cytomegalovirus infection on clinical severity and outcomes in kidney transplant recipients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia / S. Lee, Y. Park, S. G. Kim // *Microbiology and immunology*. – 2020. – T. 64. – №. 5. – C. 356-365. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12778>
139. Leong, K. G. Renal transplant ultrasound: The nephrologist's perspective / K. G. Leong, P. Coombs, J. Kanellis // *Australasian Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2015. – T. 18. – №. 4. – C. 134-142. <https://doi.org/10.1002/j.2205-0140.2015.tb00220.x>
140. Leopold, G. R. Renal transplant size measured by reflected ultrasound / G. R. Leopold // *Radiology*. – 1970. – T. 95. – №. 3. – C. 687-689. <https://doi.org/10.1148/95.3.687>

141. Li, X. Recent advances in renal interstitial fibrosis and tubular atrophy after kidney transplantation / X. Li, S. Zhuang // *Fibrogenesis & tissue repair*. – 2014. – T. 7. – №. 1. – C. 1-11. <https://doi.org/10.1186/1755-1536-7-15>
142. Lim, M. A. Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going? / M. A. Lim, J. Kohli, R. D. Bloom // *Transplantation Reviews*. – 2017. – T. 31. – №. 1. – C. 10-17. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2016.10.006>
143. Lim, W. H. Recurrent and de novo glomerulonephritis after kidney transplantation / W. H. Lim, M. Shingde, G. Wong // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – C. 1944. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01944>
144. Liu, L. The “Borderline” Renal Allograft Biopsy: Differential Diagnosis, Pitfalls, and Challenges / L. Liu, P. Randhawa // *AJSP: Reviews & Reports*. – 2012. – T. 17. – №. 6. – C. 236-238. doi: 10.1097/PCR.0b013e3182759216
145. Loizides, A. Is Duplex-Ultrasound a useful tool in defining rejection episodes in composite tissue allograft transplants? / A. Loizides, I. E. Kronberger, M. Plaikner et al. // *Medical Ultrasonography*. – 2015. – T. 17. – №. 4. – C. 550-552. <https://doi.org/10.11152/mu.2013.2066.174.dxu>
146. Loutzenhiser, R. Renal autoregulation: new perspectives regarding the protective and regulatory roles of the underlying mechanisms / R. Loutzenhiser, K. Griffin, G. Williamson et al. // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2006. – T. 290. – №. 5. – C. R1153-R1167. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00402.2005>
147. Marchioro, T. L. The ultrasonic velocity detector for determining vascular patency in renal homografts / T. L. Marchioro, Jr D. E. Strandness, Jr R. B. Krucmire // *Transplantation*. – 1969. – T. 8. – №. 3. – C. 296-298. <https://doi.org/10.1097/00007890-196909000-00027>
148. Margreiter, M. Value of routine voiding cystourethrography after renal transplantation / M. Margreiter, G. P. Györi, G. A. Böhmig et al. // *American Journal of Transplantation*. – 2013. – T. 13. – №. 1. – C. 130-135. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04284.x>
149. Martinoli, C. Duplex Doppler analysis of interlobular arteries in transplanted kidneys / C. Martinoli, M. Bertolotto, G. Crespi et al. // *European Radiology*. – 1998. – T. 8. – №. 5. – C. 765-769. <https://doi.org/10.1007/s003300050469>
150. Merkus, J. W. Doppler spectrum analysis in the differential diagnosis of renal transplant dysfunction / J. W. Merkus, W. N. van Asten, A. J. Hoitsma et al.

- //Clinical transplantation. – 1996. – T. 10. – №. 5. – C. 420-428.
<https://europepmc.org/article/med/8930455>
151. Molenaar, N. M. Vesicoureteral reflux in kidney transplantation / N. Molenaar, R. Minnee, F. Bemelman // Progress in Transplantation. – 2017. – T. 27. – №. 2. – C. 196-199. <https://doi.org/10.1177/1526924817699965>
 152. Morgan, T. A. Complications of ultrasound-guided renal transplant biopsies / T. A. Morgan, S. Chandran, I. M. Burger et al. // American Journal of Transplantation. – 2016. – T. 16. – №. 4. – C. 1298-1305. <https://doi.org/10.1111/ajt.13622>
 153. Muglia, V. F. et al. Imaging in kidney transplantation / V. F. Muglia, S. R. Teixeira, E. A. Romão et al. // Current issues and future direction in kidney transplantation. – 2013. <http://dx.doi.org/10.5772/55074>
 154. Munib, S. Renal Allograft Biopsy Findings in Live-related Renal Transplant Recipients / S. Munib, T. Ahmed, R. Ahmed // Infection. – 2021. – T. 19. – №. 17. – C. 17. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2021.02.197>
 155. Mynard, J. P. Measurement, analysis and interpretation of pressure/flow waves in blood vessels / J. P. Mynard, A. Kondiboyina, R. Kowalski. // Frontiers in Physiology. – 2020. – C. 1085. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01085>
 156. Nankivell, B. J. The natural history of chronic allograft nephropathy / B. J. Nankivell, R. J. Borrows, C. L. S. Fung et al. // New England Journal of Medicine. – 2003. – T. 349. – №. 24. – C. 2326-2333. <https://doi.org/10.1056/nejmoa020009>
 157. Ness, D. UTI in kidney transplant / D. Ness, J. Olsburgh // World journal of urology. – 2020. – T. 38. – №. 1. – C. 81-88. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02742-6>
 158. Nickeleit, V. Donor biopsy evaluation at time of renal grafting / V. Nickeleit, // Nature Reviews Nephrology. – 2009. – T. 5. – №. 5. – C. 249-251. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2009.50>
 159. Ohba, K. Clinicopathological study of vesicoureteral reflux (VUR)-associated pyelonephritis in renal transplantation / K. Ohba, M. Matsuo, M. Noguchi et al. // Clinical transplantation. – 2004. – T. 18. – C. 34-38. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2004.00245.x>
 160. Ojo, A. O. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function / A. O. Ojo, J. A. Hanson, R. A. Wolfe et al. // Kidney international. – 2000. – T. 57. – №. 1. – C. 307-313. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00816.x>

161. Parajuli, S. Histopathological characteristics and causes of kidney graft failure in the current era of immunosuppression / S. Parajuli, F. Aziz, N. Garg et al. // World Journal of Transplantation. – 2019. – T. 9. – №. 6. – C. 123. doi: 10.5500/wjt.v9.i6.123
162. Patel, K. N. Comparison between doppler ultrasound resistive index, serum creatinine, and histopathologic changes in patients with kidney transplant dysfunction in early posttransplantation period: A single center study with review of literature / K. N. Patel, N. A. Patel // Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. – 2016. – T. 27. – №. 3. – C. 533. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.182391>
163. Perrella, R. R. Evaluation of renal transplant dysfunction by duplex Doppler sonography: a prospective study and review of the literature / R. R. Perrella, A. J. Duerinckx, F. N. Tessier et al. // American Journal of Kidney Diseases. – 1990. – T. 15. – №. 6. – C. 544-550. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(12\)80524-5](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(12)80524-5)
164. Piaggio, G. Cystosonography and voiding cystourethrography in the diagnosis of vesicoureteral reflux / G. Piaggio, M. Degl' Innocenti, P. Tomà et al. // Pediatric nephrology. – 2003. – T. 18. – №. 1. – C. 18-22. <https://doi.org/10.1007/s00467-002-0974-3>
165. Ploos van Amste, I S. et al. Renal replacement therapy for children throughout the world: the need for a global registry / S. Ploos van Amstel, M. Noordzij et al. // Pediatric Nephrology. – 2018. – T. 33. – №. 5. – C. 863-871. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3863-5>
166. Pourcelot, L. Applications cliniques de l'examen Doppler transcutané / L. Pourcelot. // Velocimétrie Ultrasonore Doppler. – 1974. – C. 213-240. <https://ci.nii.ac.jp/naid/10005200274>
167. Pratschke, J. Donor hypertension increases graft immunogenicity and intensifies chronic changes in long-surviving renal allografts / J. Pratschke, D. Paz, M. J. Wilhelm et al. // Transplantation. – 2004. – T. 77. – №. 1. – C. 43-48. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000092003.02115.95>
168. Preda, A. Complication rate and diagnostic yield of 515 consecutive ultrasound-guided biopsies of renal allografts and native kidneys using a 14-gauge Biopty gun / A. Preda, L. C. Van Dijk, J. A. Van Oostaijen et al. // European radiology. – 2003. – T. 13. – №. 3. – C. 527-530. <https://doi.org/10.1007/s00330-002-1482-3>
169. Preidler, K. W. Comparison of colour Doppler energy sonography with conventional colour Doppler sonography in detection of flow signal in

- peripheral renal transplant vessels / K. W. Preidler, D. M. Szolar, M. Uggowitz et al. // *The British Journal of Radiology*. – 1995. – T. 68. – №. 814. – C. 1103-1105. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-68-814-1103>
170. Preuss, S. et al. Sonography of the renal allograft: Correlation between doppler sonographic resistance index (RI) and histopathology / S. Preuss, C. Rother, L. Renders et al. // *Clinical hemorheology and microcirculation*. – 2018. – T. 70. – №. 4. – C. 413-422. <https://doi.org/10.3233/ch-189306>
 171. Racusen, L. C. The pathology of chronic allograft dysfunction / L. C. Racusen, H. Regele // *Kidney International*. – 2010. – T. 78. – C. S27-S32. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.419>
 172. Radmehr, A. Serial resistive index and pulsatility index for diagnosing renal complications in the early posttransplant phase: improving diagnostic efficacy by considering maximum values / A. Radmehr, A. B. Jandaghi, A. P. Hashemi Taheri et al. // *Exp Clin Transplant*. – 2008. – T. 6. – №. 2. – C. 161-167. <https://europepmc.org/article/med/18816245>
 173. Redfield, R. R. Nature, timing, and severity of complications from ultrasound-guided percutaneous renal transplant biopsy / R. R. Redfield, K. R. McCune, A. Rao et al. // *Transplant International*. – 2016. – T. 29. – №. 2. – C. 167-172. <https://doi.org/10.1111/tri.12660>
 174. Rico-Portillo, A. P. et al. Humoral Acute Rejection in a Kidney Transplant Recipient with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura / A. P. Rico-Portillo, J. I. Cerrillos-Gutierrez, J. Andrade-Sierra et al. // *Case reports in transplantation*. – 2021. – T. 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/9933354>
 175. Rifkin, M. D. Evaluation of renal transplant rejection by duplex Doppler examination: value of the resistive index / M. D. Rifkin, L. Needleman, M. E. Pasto et al. // *AJR Am J Roentgenol*. – 1987. – T. 148. – №. 4. – C. 759-762. <https://doi.org/10.2214/ajr.148.4.759>
 176. Rigler, A. A. Ultrasonography parameters and histopathology findings in transplanted kidney / A. A. Rigler, A. Vizjak, D. Ferluga et al. // *Transplantation Proceedings*. – Elsevier, 2013. – T. 45. – №. 4. – C. 1630-1634. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.01.034>
 177. Rosenfield, A. T. Anatomy and pathology of the kidney by gray scale ultrasound / A. T. Rosenfield, K. J. Taylor, M. Crade et al. // *Radiology*. – 1978. – T. 128. – №. 3. – C. 737-744. <https://doi.org/10.1148/128.3.737>

178. Rush D. The impact of calcineurin inhibitors on graft survival / D. Rush // *Transplantation Reviews*. – 2013. – T. 27. – №. 3. – C. 93-95. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2013.04.003>
179. Rushmer, R. F. Transcutaneous Doppler flow detection as a nondestructive technique / R. F. Rushmer, D. W. Baker, H. F. Stegall // *Journal of Applied Physiology*. – 1966. – T. 21. – №. 2. – C. 554-566. <https://doi.org/10.1152/jappl.1966.21.2.554>
180. Säemann, M. Urinary tract infection in renal transplant recipients / M. Säemann, W. H. Hörl // *European journal of clinical investigation*. – 2008. – T. 38. – C. 58-65. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2008.02014.x>
181. Sawires, H. Renal ultrasound and Doppler parameters as markers of renal function and histopathological damage in children with chronic kidney disease / H. Sawires, D. Salah, R. Hashem et al // *Nephrology*. – 2018. – T. 23. – №. 12. – C. 1116-1124. <https://doi.org/10.1111/nep.13201>
182. Serón, D. Protocol renal allograft biopsies and the design of clinical trials aimed to prevent or treat chronic allograft NEPHROPATHY1 / D. Serón, F. Moreso, J. M. Ramón et al. // *Transplantation*. – 2000. – T. 69. – №. 9. – C. 1849-1855. <https://doi.org/10.1097/00007890-200005150-00019>
183. Shaheen, F. A. Ways to Overcome Organ Shortage: Increasing Donor Pool by Accepting Suboptimal Kidney Donors / F. A. Shaheen, R. Kurpad, M. F Shaheen // *Experimental and Clinical Transplantation: Official Journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. – 2020. – T. 18. – №. Suppl 1. – C. 16-18. DOI: 10.6002/ect.tond-tdtd2019.121
184. Sharfuddin, A. Renal relevant radiology: imaging in kidney transplantation / A. Sharfuddin // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2014. – T. 9. – №. 2. – C. 416-429. <https://doi.org/10.2215/CJN.02960313>
185. Shavit, L. What is nephrocalcinosis? / L. Shavit, P. Jaeger, R. J. Unwin // *Kidney international*. – 2015. – T. 88. – №. 1. – C. 35-43. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.76>
186. Shebel, H. M. Power Doppler sonography in early renal transplantation: does it differentiate acute graft rejection from acute tubular necrosis? / H. M. Shebel, A. Akl, A. Dawood et al. // *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. – 2014. – T. 25. – №. 4. – C. 733. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.134948>
187. Sheth, K. R. Comparing treatment modalities for transplant kidney vesicoureteral reflux in the pediatric population / K. R. Sheth, J. T. White, I.

- Stanasel et al. // Journal of pediatric urology. – 2018. – T. 14. – №. 6. – C. 554.
<https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2018.07.006>
188. Snanoudj, R. Specificity of histological markers of long-term CNI nephrotoxicity in kidney-transplant recipients under low-dose cyclosporine therapy / R. Snanoudj, V. Royal, C. Elie et al. // American Journal of Transplantation. – 2011. – T. 11. – №. 12. – C. 2635-2646.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03718.x>
 189. Solez, K. Banff'05 meeting report: Differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN') / K. Solez // Am J Transplant. – 2006. – T. 6. – C. 346-351.
<https://ci.nii.ac.jp/naid/10025534208/>
 190. Solez, K. History of the Banff classification of allograft pathology as it approaches its 20th year / K. Solez // Current Opinion in Organ Transplantation. – 2010. – T. 15. – №. 1. – C. 49-51.
<https://doi.org/10.1097/mot.0b013e328334fedb>
 191. Stock, K. F. ARFI-based tissue elasticity quantification in comparison to histology for the diagnosis of renal transplant fibrosis / K. F. Stock, B. S. Klein, M. T. Vo Cong et al // Clinical hemorheology and microcirculation. – 2010. – T. 46. – №. 2-3. – C. 139-148. <https://doi.org/10.3233/ch-2010-1340>
 192. Streeter, E. H. The urological complications of renal transplantation: a series of 1535 patients / E. H. Streeter, D. M. Little, D. W. Cranston et al. // BJU international. – 2002. – T. 90. – №. 7. – C. 627-634.
<https://doi.org/10.1046/j.1464-410X.2002.03004.x>
 193. Tapia Canelas, C. Complications associated with renal graft biopsy in transplant patients / C. Tapia Canelas, C. Tapia-Canelas, R. Zometa, et al. // Nefrología (English Edition). – 2014. – T. 34. – №. 1. – C. 115-119.
<https://doi.org/10.3265/nefrologia.pre2013.nov.12232>
 194. Tublin, M. E. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? / M. E. Tublin, R. O. Bude, J. F. Platt // American Journal of Roentgenology. – 2003. – T. 180. – №. 4. – C. 885-892.
<https://doi.org/10.2214/ajr.180.4.1800885>
 195. Türkvatan, A. Multidetector computed tomography for preoperative evaluation of vascular anatomy in living renal donors / A. Trkvatan, S. Akinci et al. // Surgical and radiologic anatomy. – 2009. – T. 31. – №. 4. – C. 227-235.
<https://doi.org/10.1007/s00276-008-0428-0>

196. Veale, J. L. Long-term comparative outcomes between 2 common ureteroneocystostomy techniques for renal transplantation / J. L. Veale, J. Yew, D. W. Gjerston et al. // The Journal of urology. – 2007. – T. 177. – №. 2. – C. 632-636. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.09.042>
197. Veronese, F. V. Reproducibility of the Banff classification in subclinical kidney transplant rejection / F. V. Veronese, R. C. Manfro, F. R. Roman et al. // Clinical transplantation. – 2005. – T. 19. – №. 4. – C. 518-521. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2005.00377.x>
198. Vinai, M. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in renal allograft: An in-depth review / M. Vinai, P. Waber, M. G. Seikaly // Pediatric transplantation. – 2010. – T. 14. – №. 3. – C. 314-325. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2009.01261.x>
199. Wang, S. M. The utility of resistance index of distal interlobular arteries in evaluating renal graft function / S. M. Wang, M. K. Lai, S. C. Chueh et al. // Transplantation proceedings. – Elsevier, 2004. – T. 36. – №. 7. – C. 2184-2185. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.09.008>
200. Whittier, W. L. Comparison of native and transplant kidney biopsies: diagnostic yield and complications / W. L. Whittier, C. Gashti, S. Saltzberg et al. // Clinical Kidney Journal. – 2018. – T. 11. – №. 5. – C. 616-622. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfy051>
201. Williams, D. Calcineurin nephrotoxicity / D. Williams, L. Haragsim // Advances in chronic kidney disease. – 2006. – T. 13. – №. 1. – C. 47-55. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2005.11.001>
202. Wu, H. Y. When does vesicoureteral reflux in pediatric kidney transplant patients need treatment? / H. Y. Wu, W. Concepcion, P. C. Grimm // Pediatric Transplantation. – 2018. – T. 22. – №. 8. – C. e13299. <https://doi.org/10.1111/petr.13299>
203. Wyld, M. L. Recurrent IgA nephropathy after kidney transplantation / M. L. Wyld, S. J. Chadban // Transplantation. – 2016. – T. 100. – №. 9. – C. 1827-1832. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001093>
204. Xia, T. Risk factors for calcineurin inhibitor nephrotoxicity after renal transplantation: a systematic review and meta-analysis / T. Xia, S. Zhu, Y. Wen et al. // Drug design, development and therapy. – 2018. – T. 12. – C. 417. <https://doi.org/10.2147/dddt.s149340>
205. Yazdani, M. Can the kidney volume help to differentiate the types of rejection before biopsy? / M. Yazdani, N. Ghaemian, S. Khafri et al. // Caspian journal

- of internal medicine. – 2019. – T. 10. – №. 1. – C. 11.
<https://doi.org/10.22088/cjim.10.1.11>
206. Yesodharan, J. Crystals in renal allograft biopsies; a 5-year study with review of literature / J. Yesodharan, S. N. Vijayan // Journal of Nephropathology. – 2021. – T. 10. – №. 3. <https://doi.org/10.34172/jnp.2021.32>
207. Zhang, R. Donor-specific antibodies in kidney transplant recipients / R. Zhang // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2018. – T. 13. – №. 1. – C. 182-192. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.00700117>