

# Функция почек у реципиентов печени: углубленный анализ данных Локального научного регистра трансплантаций Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна

А.И. Сушков<sup>✉</sup>, В.С. Рудаков, М.В. Попов, А.Э. Калачян,  
Е.В. Найденев, А.И. Артемьев, С.Э. Восканян  
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,  
123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

<sup>✉</sup>Автор, ответственный за переписку: Александр Игоревич Сушков, д-р мед. наук, заведующий лабораторией новых хирургических технологий ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, [sushkov.transpl@gmail.com](mailto:sushkov.transpl@gmail.com)

## Аннотация

**Актуальность.** Нарушение почечной функции часто встречается у кандидатов на трансплантацию и реципиентов печени. Однако, несмотря на более чем 30-летний опыт выполнения в России операций по пересадке печени, эта проблема системно и на больших когортах пациентов не изучалась.

**Цель.** Оценить распространенность и выраженность нарушений функции почек непосредственно перед трансплантацией печени (ТП), в течение первой послеоперационной недели, при выписке и спустя год после операции.

**Материал и методы.** В одноцентровое регистровое исследование включены данные о 550 ТП от родственных (73%) и посмертных доноров (27%), выполненных последовательно в период с мая 2010 по июль 2024 года. Расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) определяли по формуле 2021 CKD-EPI Creatinine. Острое почечное повреждение (ОПП) диагностировали и обозначали его стадию на основании критериев RIFLE в интервале от 12 часов до 7 дней после пересадки.

**Результаты.** Медианные значения рСКФ непосредственно перед ТП ( $n=550$ ), при выписке ( $n=472$ ) и спустя год после операции ( $n=257$ ) составили 107 (86;119), 103 (75;116) и 79 (62;100) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а доли пациентов с рСКФ – менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>: 7,1%, 12,7% и 22,2% соответственно. ОПП развилось после 33,0% операций, в том числе стадий RIFLE  $\geq I$  – в 16,6% случаев. Методы заместительной почечной терапии были использованы после 7,3% ТП. При сочетании ОПП стадий RIFLE  $\geq I$  и ранней дисфункции трансплантата (РДТ) 30-дневная выживаемость трансплантатов составила 26% [14–39%].

Возраст реципиента (ОР 1,07,  $p<0,001$ ), артериальная гипертензия (ОР 2,2,  $p=0,010$ ), рСКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при выписке (ОР 2,3,  $p=0,008$ ), концентрация такролимуса в крови (ОР 1,18,  $p<0,001$ ) – независимые факторы риска рСКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> через год после ТП. Медианы убывли рСКФ в течение первого года после ТП при de novo назначении или конверсии иммуносупрессии на схемы с эверолимусом составили 11 и 23 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p=0,115$ ) и статистически значимо не отличались ( $p=0,485$  и  $p=0,132$  соответственно) от медианы снижения рСКФ среди пациентов, не получавших эверолимус – 13 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Пятилетняя выживаемость реципиентов с рСКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> через год после ТП составила 89,0%, при рСКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 88,7%,  $p=0,760$ .

**Выводы.** Оценка почечной функции должна являться неотъемлемым компонентом наблюдения за пациентами в листе ожидания и после пересадки печени. Особого внимания требуют пациенты пожилого возраста, имеющие артериальную гипертензию, исходно сниженную рСКФ, посттрансплантационное ОПП  $\geq I$  (особенно в сочетании с РДТ). Независимо от сроков после трансплантации следует избегать избыточной экспозиции ингибиторов кальциневрина (концентрации такролимуса  $> 10$  нг/мл), при необходимости используя комбинации с микофенолатами или эверолимусом.

**Ключевые слова:** трансплантация печени, скорость клубочковой фильтрации, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, такролимус, эверолимус

**Конфликт интересов** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Финансирование**

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «Идентификация и управление факторами, определяющими отдаленные результаты трансплантации печени взрослым пациентам» (ЕГИСУ НИОКТР: 124032000128-9), выполняемой по государственному заданию Федерального медико-биологического агентства

**Для цитирования:** Сушков А.И., Рудаков В.С., Попов М.В., Калачян А.Э., Найденев Е.В., Артемьев А.И. и др. Функция почек у реципиентов печени: углубленный анализ данных Локального научного регистра трансплантаций Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна. *Трансплантология*. 2025;17(2):138–156. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2025-17-2-138-156>

© Сушков А.И., Рудаков В.С., Попов М.В., Калачян А.Э., Найденев Е.В., Артемьев А.И., Восканян С.Э., 2025

## Renal function in liver recipients: in-depth analysis of data from the Local Scientific Transplant Registry of the Burnasyan Federal Medical Biophysical Center

A.I. Sushkov<sup>✉</sup>, V.S. Rudakov, M.V. Popov, A.E. Kalachyan,  
E.V. Naydenov, A.I. Artemiev, S.E. Voskanyan

State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency,  
23, Marshal Novikov St., Moscow 123098 Russia

<sup>✉</sup>Corresponding author: Alexander I. Sushkov, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory of New Surgical Technologies, State  
Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency,  
sushkov.transpl@gmail.com

### Abstract

**Background.** Renal dysfunction is common in liver transplant candidates and recipients. However, despite more than 30 years of experience with liver transplantation in Russia, this problem has not been systematically studied in large cohorts of patients.

**The objective** was to evaluate the prevalence and severity of renal dysfunction before liver transplantation (LT), during the first postoperative week, at discharge, and one year after surgery.

**Material and methods.** A single-center registry study included data on 550 LTs from living (73%) and deceased (27%) donors performed consecutively between May 2010 and July 2024. Estimated Glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the 2021 CKD-EPI Creatinine formula. Acute kidney injury (AKI) was diagnosed and staged according to RIFLE criteria between 12 hours and day 7 after LT.

**Results.** The median eGFR before LT ( $n=550$ ), at discharge ( $n=472$ ) and one year after surgery ( $n=257$ ) were 107 (86;119), 103 (75;116) and 79 (62;100) mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, and the proportions of patients with eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> were 7.1%, 12.7%, and 22.2%, respectively. AKI complicated 33.0% of LTs, including 16.6% cases with RIFLE ≥ I. Renal replacement therapy was used in 7.3% recipients. For the combination of AKI RIFLE ≥ I and early allograft dysfunction (EAD), the 30-day graft survival was 26%, 95%CI: [14–39%].

Recipient age (Hazard ratio (HR) 1.07,  $p<0.001$ ), arterial hypertension (HR 2.2,  $p=0.010$ ), eGFR at discharge < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and tacrolimus trough level (HR 1.18,  $p<0.001$ ) were independent risk factors for eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> one year after LT. The medians of eGFR decline during the first year after LT in cases of de novo administration or conversion to everolimus-based regimens were 11 and 23 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ( $p=0.115$ ) and were not significantly different from the median eGFR decline among recipients never receiving everolimus:  $p=0.485$  and  $p=0.132$ , respectively. Five-year survival of recipients with eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> at one year after LT was 89.0%, while for eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, it was 88.7%,  $p=0.760$ .

**Conclusions.** Renal function assessment should be an obligatory part of the follow-up of patients on the waiting list and after LT. Particular attention should be paid to elderly patients, with arterial hypertension, reduced baseline eGFR, post-LT AKI RIFLE ≥ I (especially in combination with EAD). Irrespective of the time after LT, excessive exposure to calcineurin inhibitors (tacrolimus trough level > 10 ng/mL) should be avoided, using combinations with mycophenolates or everolimus if necessary.

**Keywords:** liver transplantation, glomerular filtration rate, acute kidney injury, chronic kidney disease, tacrolimus, everolimus

**CONFLICT OF INTERESTS** Authors declare no conflict of interest

**FINANCING** The study was conducted within the framework of the Research Project ‘Identification and management of factors determining the long-term outcomes of liver transplantation in adult patients’ (USIRS R&D: 124032000128-9), which is funded by the Federal Medical and Biological Agency

**For citation:** Sushkov AI, Rudakov VS, Popov MV, Kalachyan AE, Naydenov EV, Artemiev AI, et al. Renal function in liver recipients: in-depth analysis of data from the Local Scientific Transplant Registry of the Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2025;17(2):138–156. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2025-17-2-138-156>

A/M – антиметаболиты  
CNI – ингибиторы кальциневрина  
mTOR – ингибитор пролиферативного сигнала  
St – глюкокортикостероиды  
Tac – Такролимус  
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома  
ДИ – доверительный интервал  
ЗПТ – заместительная почечная терапия

ОПП – острое почечное повреждение  
ОР – отношение рисков  
ОШ – отношение шансов  
РДТ – ранняя дисфункция трансплантата  
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ЦП – цирроз печени

## Введение

С момента первых операций по пересадке печени, выполненных в России, прошло более 30 лет [1, 2]. В 2023 году совокупный опыт отечественных центров превысил 6000 операций, из них более  $\frac{3}{4}$  были выполнены в течение последнего десятилетия. В отсутствии обобщенных данных о результатах трансплантации печени (ТП), оценка выживаемости реципиентов может быть сделана лишь примерно, исходя из данных, опубликованных отдельными центрами [3–5]. По-видимому, госпитальная летальность составляет около 10%, через год после ТП остаются в живых около 80% реципиентов, через 5 лет – 70–75%. Постепенно расширяется когорта «реципиентов-долгожителей», сроки после операции у которых превышают 10 лет.

Известно, что в зависимости от сроков после ТП структура регистрируемых осложнений претерпевает значительные изменения. Однако независимо от времени, прошедшего с момента операции, нарушения почечной функции занимают одно из ведущих мест и наблюдаются с частотой до 50% [6–9]. В отечественной научной литературе тема почечной функции у реципиентов печени затрагивается нечасто, а внимание исследователей преимущественно концентрируется на изучении нефропротективных свойств mTOR-ингибитора эверолимуса [10–16].

**Целью** настоящего исследования является оценка распространенности и выраженности нарушений функции почек непосредственно перед трансплантацией печени, в течение первой послеоперационной недели, при выписке из клиники и спустя год после операции.

## Материал и методы

В ретроспективное наблюдательное исследование включены сведения о 550 трансплантациях печени (400 – от родственных и 150 – от посмертных доноров), последовательно выполненных 530 пациентам с 26 мая 2010 по 2 июля 2024 года в Федеральном медицинском биофизическом цен-

тре им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Данные для анализа получены из Локального научного регистра трансплантаций.

Для оценки почечной функции использовали расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), которую вычисляли по формуле "2021 CKD-EPI Creatinine" [17]. Все лабораторные исследования, включая измерения концентраций сывороточного креатинина, были выполнены в центре трансплантации. Вычисление рСКФ проводили по результатам анализа проб крови взятых: (1) в течение 48 ч до трансплантации; (2) при последнем лабораторном контроле перед выпиской из стационара – медиана времени, прошедшего после операции – 26 (20;39) дней; (3) при обследовании через год – 12 (11;15) месяцев.

В связи с тем, что в анализ включали данные о рСКФ в конкретные моменты времени, а также не учитывали результаты исследований осадка мочи, протеинурии и альбуминурии, сниженную рСКФ не отождествляли с наличием у пациентов хронической болезни почек (ХБП). Тем не менее, для градации значений рСКФ использовали интервалы, принятые KDIGO для стадирования ХБП:  $\geq 90$ ; 60–89; 45–59; 30–44; 29–15; и менее 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [18]. Для исключения избыточного дробления когорты наблюдений на отдельные группы при расчетах использовали граничное значение – 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Острое почечное повреждение (ОПП) диагностировали и определяли стадию на основании критериев RIFLE [19] в интервале от 12 часов после завершения трансплантации до 7-го дня после пересадки. Значения сывороточного креатинина, получаемые ежедневно в течение первой недели, сопоставляли с предоперационным уровнем. Почасовой диурез фиксировали в течение первых 48 часов после операции. Факт использования методов заместительной почечной терапии (ЗПТ) также регистрировали на протяжении первой послеоперационной недели, не разделяя наблюдения в зависимости от показаний («почечных» или «внепочечных») к инициации процедур.

Раннюю дисфункцию трансплантатов (РДТ), полученных как от посмертных, так и от

родственных доноров, определяли с помощью критериев К.М. Olthoff et al. [20]. Случаи первичного нефункционирования пересаженной печени (1 – после трансплантации от родственного донора и 5 – после трансплантаций от посмертных доноров) отдельно не выделяли и относили к РДТ.

По мере увеличения сроков после трансплантации количество наблюдений, доступных для анализа, естественным образом сокращалось. Данные о рСКФ на момент трансплантации, частоте и тяжести ОПП, частоте РДТ были в наличии для всех 550 наблюдений, о почечной функции и иммуносупрессивной терапии на момент выписки – для 472 (85,8%), а через год после операции – для 257 (46,7%) наблюдений (рис. 1). При этом было достоверно известно, что более 12 месяцев функционировали 413 трансплантатов (75,1%).

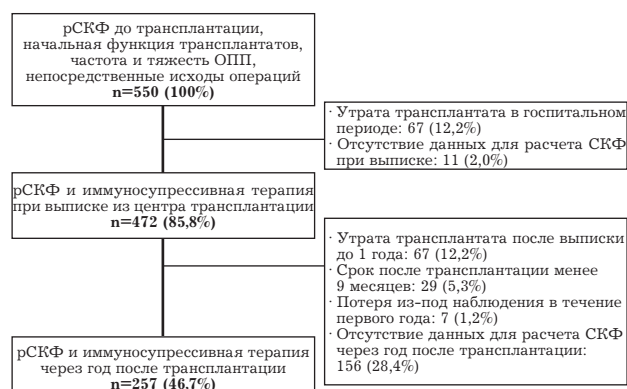


Рис. 1. Этапы исследования и формирование групп наблюдений

Fig. 1. Study flow chart

Специально проведенные расчеты (не приводятся в статье и могут быть запрошены у автора для корреспонденции) показали, что группа из 472 наблюдений, в которой исследовались рСКФ и иммуносупрессивная терапия на момент выписки из стационара по своим предоперационным демографическим и клиническим характеристикам, частоте и тяжести ОПП, а также частоте РДТ, статистически значимо не отличалась от всей когорты из 550 наблюдений. Аналогичным образом было доказано, что группа из 257 наблюдений, в которой почечная функция и особенности иммуносупрессивной терапии оценивались через год после трансплантации, является репрезентативной выборкой как из всей когорты наблюдений, так и из группы реципиентов, выписанных из стационара. Это позволяет корректно

экстраполировать полученные результаты на всю когорту наблюдений и формулировать обобщенные выводы.

#### Статистическая обработка данных

Количественные параметры описывали медианой (Me), интерквартильным размахом (Q1;Q3), а также указывали минимальное и максимальное значения (min–max). Для качественных признаков приводили абсолютные и относительные частоты, выраженные в процентах.

Оценку статистической значимости различий между двумя независимыми группами по количественным и качественным признакам проводили с помощью критериев Манна–Уитни и  $\chi^2$  соответственно; в случае повторных измерений, т.е. связанных групп, использовали критерии Вилкоксона и МакНемара.

Для оценки количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ), при проведении многофакторного анализа рассчитывали отношение рисков (ОР), для обеих оценок приводили 95% доверительный интервал [95%ДИ].

Выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Мейера с указанием 95%ДИ, результаты для разных групп сравнивали с помощью теста Log-rank.

Для всех сравнений различия считали статистически значимыми при  $p < 0,050$ . Расчеты проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 12 (StatSoft Inc., США) и Jamovi версия 2.3.21.0 (Jamovi project, Австралия).

#### Результаты

На 1 августа 2024 года (завершение сбора данных для анализа) из всех пересаженных органов функционировали 410 (74,6%). Сроки наблюдения после трансплантации за 428 (81%) оставшимися в живых реципиентами составляли от 1 месяца до 13 лет (Me (Q1;Q3) – 3 года 7 месяцев (1 год 1 месяц; 7 лет)). Выживаемость реципиентов через 1 год, 5 и 10 лет после трансплантации печени от родственных доноров составила: 88% [85–91%], 80% [76–85%] и 68% [60–76%]; от посмертных – 80% [74–86%], 69% [60–77%] и 58% [45–70%] соответственно.

*Почечная функция до трансплантации и в течение первой недели после операции*

В течение двух недель, предшествующих трансплантации, по крайней мере одна процедура экстракорпоральной детоксикации (гемодиализация, в т.ч. продленная, альбуминовый диализ или плазмообмен) была проведена в 10 (1,8%) из 550 наблюдений. Ни один из оперированных пациентов не получал лечения программным гемодиализом или перитонеальным диализом. Уровень креатинина варьировал от 10 до 376, Ме – 70 (57;83) мкмоль/л, а рСКФ – от 18 до 175, Ме – 107 (86;119) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Распределение наблюдений по интервалам значений рСКФ представлено на рис. 2.

В табл. 1 приведены основные демографические и клинические характеристики всех наблюдений, включенных в исследование, а также представлены результаты сравнительного анализа двух групп в зависимости от предоперационной рСКФ:  $\geq 60$  (n=511; 92,9%) и  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (n=39; 7,1%).

Ожидаемо статистически значимо чаще пациенты с рСКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> имели артериальную гипертензию, нуждались в ретрансплантации или были оперированы по поводу алко-

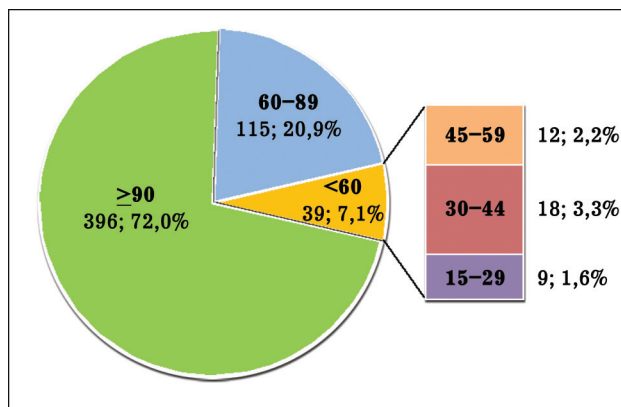


Рис. 2. Расчетная скорость клубочковой фильтрации перед трансплантацией печени (n=550)

Fig. 2. Baseline estimated glomerular filtration rate before liver transplant (n=550)

гольного цирроза печени (ЦП), относились к классу С по Child-Pugh, а также имели худший прогноз по шкале MELD-Na.

ОПП развилось после 181 (33,0%) трансплантации: в 123 случаях (30,8%) при пересадках от родственных и 58 (38,7%) – от посмертных доноров (p=0,079). ОПП стадии Risk диагностировано в 90 (16,4%), Injury – в 35 (6,4%), Failure – в 50

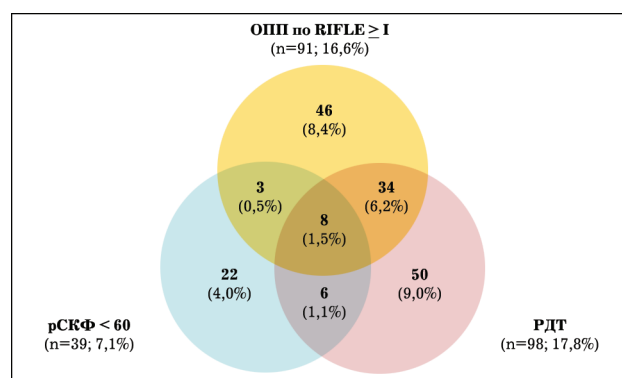
Таблица 1. Предоперационные демографические и клинические характеристики наблюдений, включенных в исследование (n=550)

Table 1. Baseline characteristics of the study cohort (n=550)

| Параметр                                                  | Все наблюдения (n=550) | Предоперационная рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> |                    | p      |
|-----------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------|--------------------|--------|
|                                                           |                        | $\geq 60$ (n=511)                                 | $< 60$ (n=39)      |        |
| Возраст, лет Ме (Q1;Q3) (min–max)                         | 45 (37;54) (18–72)     | 45 (36;54) (18–72)                                | 48 (39;56) (21–64) | 0,158  |
| Мужской пол, n (%)                                        | 273 (49,6)             | 256 (50,1)                                        | 17 (43,6)          | 0,433  |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> Ме (Q1;Q3) (min–max) | 25 (22;28) (12–47)     | 24 (22;27) (12–47)                                | 26 (23;30) (15–39) | 0,113  |
| Артериальная гипертензия, n (%)                           | 80 (14,5)              | 68 (13,3)                                         | 12 (30,8)          | 0,003  |
| Сахарный диабет, n (%)                                    | 69 (12,5)              | 63 (12,3)                                         | 6 (15,4)           | 0,579  |
| <b>Показания к трансплантации, n (%):</b>                 |                        |                                                   |                    |        |
| Вирусный ЦП                                               | 198 (36,0)             | 186 (36,4)                                        | 12 (30,8)          | 0,480  |
| ГЦК и другие опухоли                                      | 91 (16,6)              | 86 (16,8)                                         | 5 (12,8)           | 0,516  |
| Холестатический ЦП                                        | 80 (14,5)              | 78 (15,3)                                         | 2 (5,1)            | 0,084  |
| Альвеококкоз                                              | 47 (8,5)               | 45 (8,8)                                          | 2 (5,1)            | 0,428  |
| ЦП неясной этиологии                                      | 42 (7,6)               | 38 (7,5)                                          | 4 (10,3)           | 0,523  |
| Ретрансплантация                                          | 24 (4,4)               | 18 (3,5)                                          | 6 (15,4)           | 0,001  |
| Алкогольный ЦП                                            | 23 (4,2)               | 18 (3,5)                                          | 5 (12,8)           | 0,005  |
| Аутоиммунный ЦП                                           | 18 (3,3)               | 17 (3,3)                                          | 1 (2,6)            | 0,796  |
| Другое                                                    | 27 (4,9)               | 25 (4,9)                                          | 2 (5,1)            | 0,948  |
| Класс С по Child-Pugh, n(%)                               | 179 (32,5)             | 155 (30,3)                                        | 24 (61,5)          | 0,001  |
| MELD-Na, баллы Ме (Q1;Q3) (min–max)                       | 16 (13;21) (6–43)      | 16 (12;20) (6–40)                                 | 25 (20;34) (11–43) | <0,001 |
| Посмертный донор, n (%)                                   | 150 (27,3)             | 134 (26,2)                                        | 16 (41,0)          | 0,045  |

Примечания: ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома; ЦП – цирроз печени

(9,1%) и Loss – в 6 (1,1%) наблюдениях. Случаев прогрессирования послеоперационной ОПП в ХБП 5-й стадии (End-stage по RIFLE) не было. Клинически и прогностически значимыми считали случаи ОПП стадий I, F и L (ОПП  $\geq$  I) – всего таких наблюдений было 91 (16,6%). РДТ диагностирована в 98 (17,8%) случаях: в 54 (13,5%) – после родственных пересадок и в 44 (29,3%) – после трансплантаций от посмертных доноров ( $p < 0,001$ ). Частота сочетаний ОПП, РДТ и исходно сниженной рСКФ приведена на рис. 3.



**Рис. 3.** Частоты и сочетания предоперационной расчетной скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, острого почечного повреждения стадий Injury, Failure, Loss по RIFLE и ранней дисфункции трансплантатов. В анализ включено 550 наблюдений  
**Fig. 3.** Relationships between baseline estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, RIFLE  $\geq$  I, and early allograft dysfunction (n=550)

РДТ статистически значимо повышала вероятность развития клинически значимого ОПП: отношение шансов (ОШ) – 6,2 [3,7–10,2],  $p < 0,001$ . При исходной рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> вероятность развития ОПП  $\geq$  I также возрастала: ОШ – 2,1 [1,0–4,4],  $p = 0,043$ .

Продленная вено-венозная гемодиализация проводилась 40 реципиентам (7,3%). Потребность в ЗПТ при изолированной РДТ, изолированном ОПП  $\geq$  I и сочетании РДТ и ОПП  $\geq$  I составила 4 (7,1%), 10 (20,4%) и 26 (61,9%) соответственно.

Влияние предоперационной рСКФ, ОПП, начальной функции пересаженной печени, а также типа донора на риск утраты трансплантата в течение первых 6 месяцев оценивали при факторном анализе (табл. 2).

Сочетание ОПП  $\geq$  I и РДТ приводило к существенному и статистически значимому снижению выживаемости трансплантатов уже к исходу пер-

вого месяца: 26% [14–39%]. В остальных наблюдениях, в том числе при наличии изолированного ОПП или РДТ аналогичный показатель составил: 97% [96–98%] (рис. 4).

**Таблица 2.** Влияние сниженной предоперационной расчетной скорости клубочковой фильтрации, острого почечного повреждения и ранней дисфункции трансплантатов на риск утраты трансплантата печени в течение первых 6 месяцев после операции: результаты однофакторного и многофакторного анализа. В анализ включено 550 наблюдений

**Table 2.** Associations of pre-transplant renal impairment, acute kidney injury, and early allograft dysfunction with 6-month graft loss: univariate and multivariate analyses (n=550)

| Фактор                               | Отношение рисков (ОР) [95% ДИ], p |                         |
|--------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
|                                      | Однофакторный анализ              | Многофакторный анализ   |
| рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | 1,4 [0,6–3,0], p=0,407            | 0,5 [0,2–1,2], p=0,119  |
| ОПП $\geq$ I                         | 8,1 [5,1–12,8], p<0,001           | 5,2 [3,2–8,4], p<0,001  |
| РДТ                                  | 9,5 [6,0–15,2], p<0,001           | 6,7 [4,0–11,0], p<0,001 |
| Посмертный донор                     | 1,9 [1,2–3,0], p=0,008            | 1,2 [0,7–1,9], p=0,516  |

Примечания: рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ОПП  $\geq$  I – острое почечное повреждение стадий Injury, Failure, Loss по RIFLE; РДТ – ранняя дисфункция трансплантата

## Функция почек

### и иммуносупрессивная терапия при выписке

В течение госпитального периода было утрачено 67 трансплантатов (12,2%), еще в 11 случаях (2,0%) рСКФ на момент выписки из клиники не могла быть рассчитана из-за отсутствия необходимых данных. Таким образом, почечную функцию на момент завершения стационарного этапа лечения, а также состав и особенности поддерживающей иммуносупрессивной терапии оценивали в группе из 472 наблюдений.

Медиана продолжительности госпитализации составила 26 дней (20;40). На момент выписки рСКФ варьировала от 25 до 171 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (Ме – 103, (75;116)). Несмотря на то, что по сравнению с предоперационным значением, медиана рСКФ уменьшилась всего на 4 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, различия были статистически значимыми ( $Z=2,7$ ;  $p=0,008$ ). В 293 (62,1%) наблюдениях значения рСКФ при выписке относились к той же категории, что и до трансплантации, в 103 (21,8%) случаях – ухудшились, в 76 (16,1%) – улучшились (рис. 5).

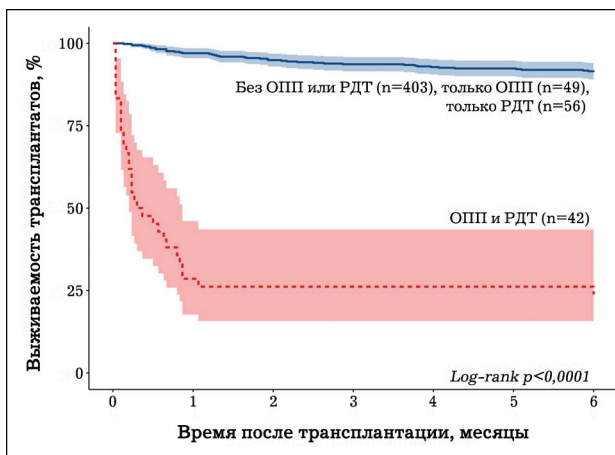


Рис. 4. Выживаемость трансплантатов печени у пациентов с острым почечным повреждением > I на фоне ранней дисфункции трансплантатов (n=42) и в объединенной группе остальных наблюдений (n=508): без острого почечного повреждения или ранней дисфункции трансплантатов, изолированное острое почечное повреждение, изолированная ранняя дисфункция трансплантатов

Fig. 4. Graft survival in patients with acute kidney injury and concurrent early allograft dysfunction (n=42) and in combined group of other cases (n=508): no acute kidney injury or early allograft dysfunction, isolated acute kidney injury, or isolated early allograft dysfunction

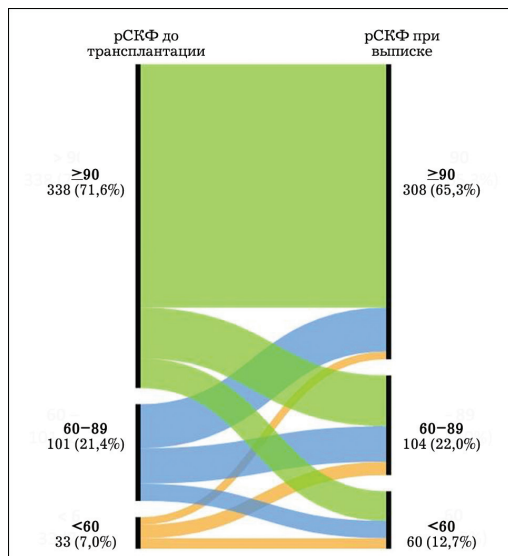


Рис. 5. Расчетная скорость клубочковой фильтрации до трансплантации и при выписке. В анализ включено 472 наблюдения

Fig. 5. Estimated glomerular filtration rate before transplantation and at discharge. The analysis included 472 cases

К моменту выписки доля пациентов с pСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> статистически значимо увеличилась и составила 12,7%, McNemar  $\chi^2=10,3$ ;  $p=0,002$ .

Все выписанные пациенты получали поддерживающую иммуносупрессивную терапию, в состав которой в различных сочетаниях и в виде монотерапии входили: ингибиторы кальциневрина (CNI) – 468 (99,2%), глюкокортикостероиды (St) – 230 (48,7%), ингибиторы пролиферативного сигнала (mTOR) – 63 (13,3%) и антиметаболиты (A/M) – 29 (6,1). Частота назначения отдельных схем иммуносупрессии представлена на рис. 6.

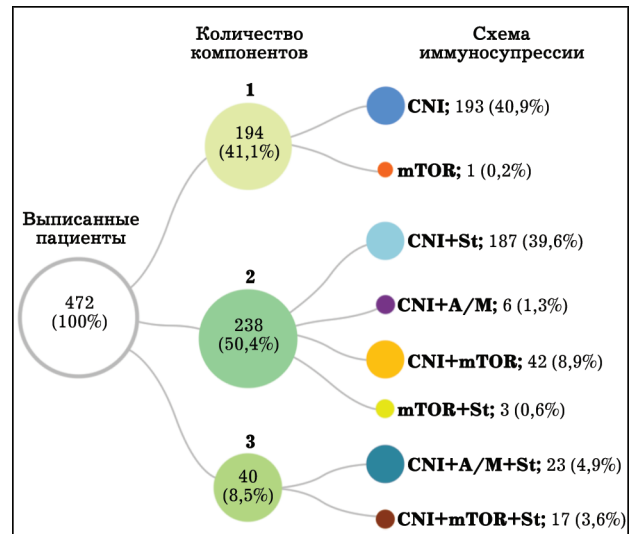


Рис. 6. Иммуносупрессивная терапия при выписке после трансплантации печени. В анализ включено 472 наблюдения

Fig. 6. Immunosuppressive therapy at discharge. The analysis included 472 cases

Такролимус (Тас) был наиболее часто используемым иммунодепрессантом – его получали 446 пациентов (94,5%), в 22 случаях (4,7%) был назначен циклоспорин А и только в 4 наблюдениях (0,8%) схема иммуносупрессии не содержала CNI. Медиана концентрации Тас на момент выписки составляла 7,7 нг/мл (5,8;10,0). Концентрации Тас в зависимости от использования препарата в виде монотерапии, в двух- или трехкомпонентных схемах не различались. Тем не менее, в комбинации с mTOR-ингибитором (во всех случаях – с эверолимусом) концентрации Тас были статистически значимо ниже (рис. 7).

На момент выписки иммуносупрессивную терапию, в состав которой входил эверолимус, получали 17 реципиентов из 60 (28%) с pСКФ <

60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и 39 реципиентов из 79 (49%), оперированных по поводу ГЦК и других опухолей печени (рис. 8).

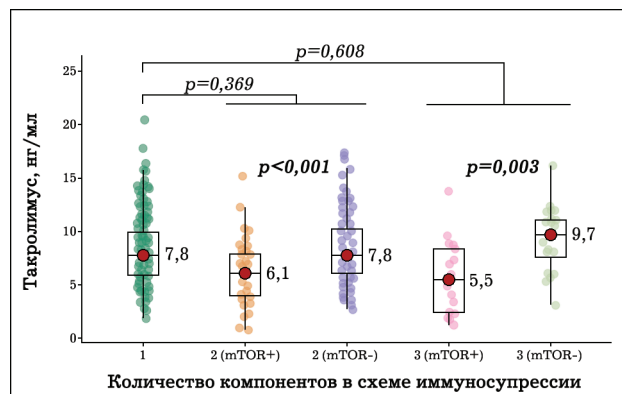


Рис. 7. Концентрация такролимуса [Тас] при выписке в зависимости от количества компонентов иммуносупрессивной терапии и включения в ее состав mTOR. В анализ включено 472 наблюдения

Fig. 7. Tacrolimus trough levels at discharge: monotherapy, two- and three-component immunosuppressive regimens with and without mTOR. The analysis included 472 cases

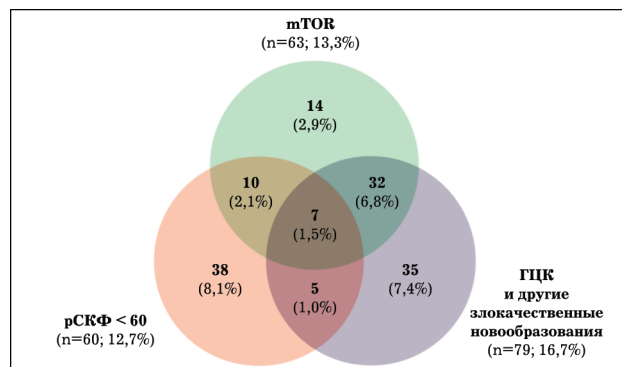


Рис. 8. Частоты и сочетания расчетной скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при выписке, включения mTOR в состав иммуносупрессивной терапии, гепатоцеллюлярная карцинома и другие злокачественные новообразования печени. В анализ включено 472 наблюдения

Fig. 8. Relationships between estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> at discharge, mTOR-based immunosuppression, hepatocellular carcinoma and other liver malignancies as indication for transplant (n=472)

Тем не менее, иммуносупрессия с эверолимусом статистически значимо чаще использовалась у пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (28%), чем у остальных пациентов (11%), p=0,003. Однако различий в частоте назначения монотерапии, двух- и трехкомпонентных схем не было. Также не было различий в концентрациях

Тас: 7,6 (5,8;9,9) нг/мл и 7,7 (5,2;10,7) нг/мл соответственно, p=0,919.

#### Функция почек

через год после трансплантации печени

Динамику рСКФ с момента операции до года после трансплантации (рис. 9), а также модификации иммуносупрессивной терапии, сделанные после выписки из клиники, оценивали в группе из 257 наблюдений.

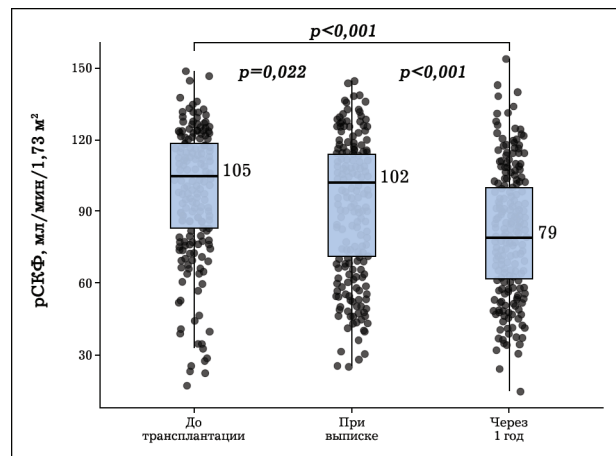


Рис. 9. Расчетная скорость клубочковой фильтрации до трансплантации, при выписке и через 1 год после пересадки печени. В анализ включено 257 наблюдений

Fig. 9. Estimated glomerular filtration rate before transplantation, at discharge, and 1 year after liver transplantation. The analysis included 257 cases

Если в рассматриваемой группе до трансплантации рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> имели 19 пациентов (7,4%), то к моменту выписки и через год после операции их количество увеличилось до 40 (15,6%) и 57 (22,2%) соответственно.

Ключевые изменения в иммуносупрессивной терапии заключались в отмене St, как следствие, в увеличении доли пациентов, получающих монотерапию CNI, а также в увеличении частоты использования схем, включающих mTOR (рис. 10).

Показатель рСКФ как на момент выписки, так и через год после трансплантации был статистически значимо ниже у пациентов, получавших mTOR. При этом сравнение предоперационных значений формально показало отсутствие статистически значимой разницы (рис. 11).

Для оценки нефропротективных свойств иммуносупрессии, включающей эверолимус, были рассмотрены три группы пациентов:

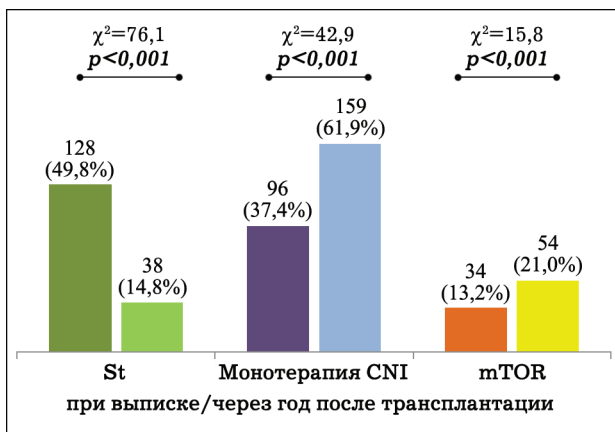


Рис. 10. Наиболее частые изменения иммуносупрессивной терапии, сделанные в интервале от выписки до года после трансплантации. В анализ включено 257 наблюдений

Fig. 10. Prevalence of immunosuppression with steroids, calcineurin inhibitors monotherapy and mTOR-based regimens at discharge and 1 year post-transplant. The analysis included 257 cases

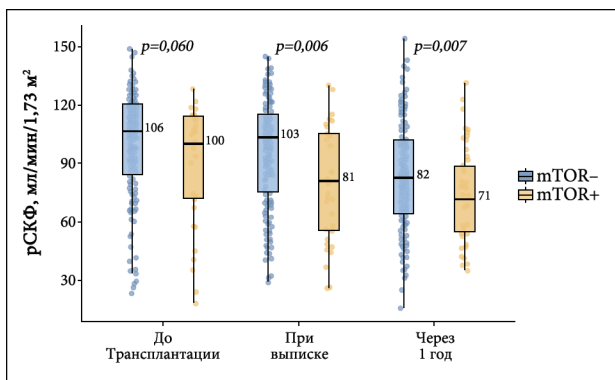


Рис. 11. Динамика расчетной скорости клубочковой фильтрации в зависимости от вариантов иммуносупрессивной терапии: (mTOR-) – схемы без mTOR, (mTOR+) – схемы с mTOR. В анализ включено 257 наблюдений

Fig. 11. Baseline, at discharge and 1 year post-transplant estimated glomerular filtration rate in patients on mTOR-free (mTOR-) and mTOR-based (mTOR+) immunosuppression. The analysis included 257 cases

- 1) "mTOR-/-": никогда не получавшие mTOR, n=201; 78,2%,
- 2) "mTOR-/+": не получавшие при выписке, но затем переведенные на схему с mTOR, n=22; 8,6%,
- 3) "mTOR+/+": получавшие mTOR в течение первого года после трансплантации (n=32; 12,5%).

Два пациента, которым при выписке был назначен эверолимус, а позднее отменен, в данный анализ не включались. Изменения почечной

функции –  $\Delta$ рСКФ, произошедшие в трех группах после выписки, представлены на рис. 12.

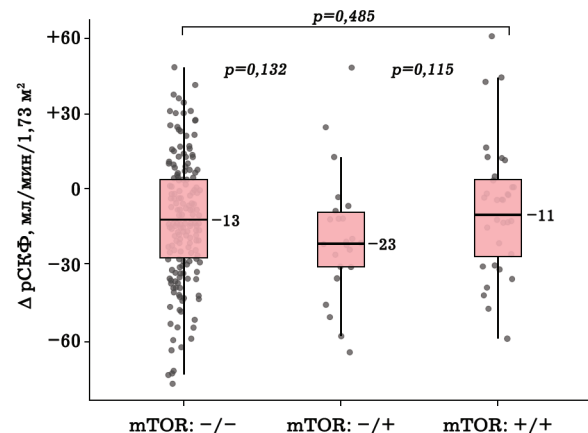


Рис. 12. Изменение расчетной скорости клубочковой фильтрации ( $\Delta$ рСКФ) в интервале от выписки до года после трансплантации у пациентов, никогда не получавших mTOR (mTOR-/-, n=201), выписанных без mTOR, но впоследствии переведенных на mTOR (mTOR-/+, n=22) и непрерывно принимавших mTOR (mTOR+/+, n=32). В анализ включено 257 наблюдений

Fig. 12. Estimated glomerular filtration rate changes ( $\Delta$ eGFR) from discharge to 1 year post-transplant in patients who never received mTOR (mTOR: -/-, n=201), those discharged without mTOR but later switched to mTOR-based regimens (mTOR: -/+, n=22), and those continuously maintained on mTOR (mTOR: +/+, n = 32). The analysis included 257 cases

Убыль рСКФ статистически значимо не отличалась между группами. Через год после операции доля пациентов рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в группе "mTOR:-/-" составила 39/201 (19,4%), а среди пациентов, получавших эверолимус, назначенный при выписке или позднее – 17/54 (31,5%), p=0,057. При этом статистически значимое увеличение доли пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² наблюдалось только в группе "mTOR:-/-" (рис. 13).

На фоне описанных выше изменений рСКФ концентрация такролимуса хотя и статистически не значимо, но сильнее всего за год снизилась в группе "mTOR:-/+", а у остальных пациентов оставалась в том же диапазоне, что и при выписке (рис. 14).

Через год после пересадки уровень такролимуса в крови, превышающий 10 нг/мл, имели 22% пациентов: при использовании схем без mTOR – 23%, с mTOR – 17%, p=0,366.

Проведенный далее анализ показал, что независимыми факторами рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² спустя год после пересадки являлись: возраст

реципиента, наличие у него до трансплантации артериальной гипертензии, рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> на момент выписки и концентрация такролимуса через год после операции (табл. 3).

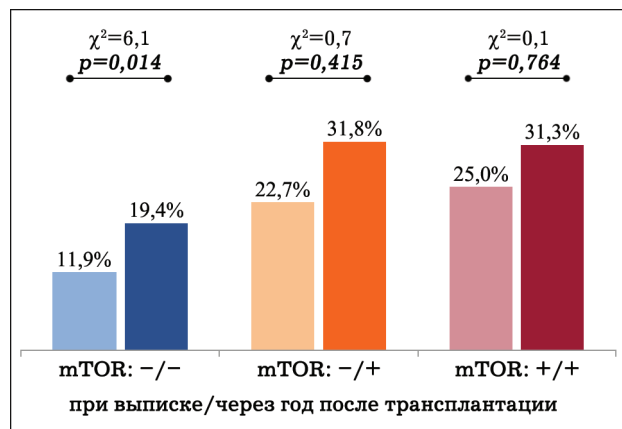


Рис. 13. Изменение доли пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в группах, никогда не получавших mTOR (mTOR: -/-, n=201), выписанных без mTOR, но впоследствии переведенных на mTOR (mTOR: -/+, n=22) и непрерывно принимавших mTOR (mTOR: +/+, n=32). В анализ включено 257 наблюдений

Fig. 13. Prevalence of estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> at discharge and 1 year post-transplant in patients who never received mTOR (mTOR: -/-, n=201), those discharged without mTOR but later switched to mTOR-based regimens (mTOR: -/+, n=22), and those continuously maintained on mTOR (mTOR: +/+, n=32). The analysis included 257 cases

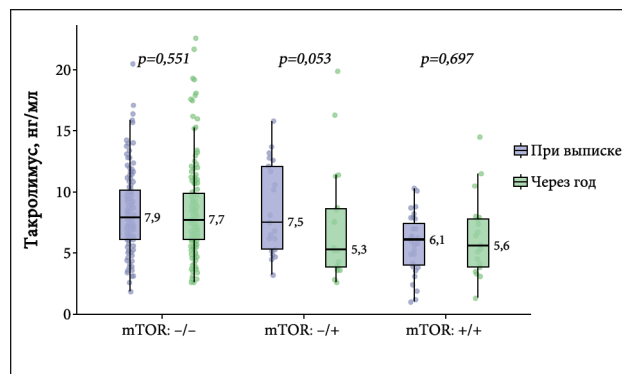


Рис. 14. Концентрация такролимуса [Тас] при выписке и через год после трансплантации у пациентов, никогда не получавших mTOR (mTOR: -/-, n=201), выписанных без mTOR, но впоследствии переведенных на mTOR (mTOR: -/+, n=22) и непрерывно принимавших mTOR (mTOR: +/+, n=32). В анализ включено 257 наблюдений

Fig. 14. Tacrolimus trough levels at discharge and 1 year post-transplant in patients who never received mTOR (mTOR: -/-, n=201), those discharged without mTOR, but later switched to mTOR-based regimens (mTOR: -/+, n=22), and those continuously maintained on mTOR (mTOR: +/+, n=32). The analysis included 257 cases

Таблица 3. Факторы, ассоциированные со снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> через год после трансплантации печени. В анализ включено 257 наблюдений

Table 3. Factors associated with estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> at 1 year post-transplant. The analysis included 257 cases

| Фактор                                                 | Отношение рисков [95%ДИ], p |                             |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                                                        | Однофакторный анализ        | Многофакторный анализ       |
| Возраст, с увеличением на каждый год                   | 1,07 [1,04–1,11]<br>p<0,001 | 1,07 [1,04–1,11]<br>p<0,001 |
| Артериальная гипертензия                               | 3,4 [2,0–5,8]<br>p<0,001    | 2,2 [1,2–4,1]<br>p=0,010    |
| рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> до трансплантации | 2,5 [1,2–5,2]<br>p=0,011    | 1,5 [0,7–3,4]<br>p=0,294    |
| Сахарный диабет                                        | 1,9 [1,0–3,4]<br>p=0,052    | 1,1 [0,6–2,3]<br>p=0,754    |
| Посмертный донор                                       | 1,9 [1,1–3,2]<br>p=0,021    | 0,8 [0,4–1,5]<br>p=0,461    |
| ОПП ≥ I                                                | 1,3 [0,6–2,8]<br>p=0,491    | 1,4 [0,6–3,3]<br>p=0,424    |
| рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> при выписке       | 2,5 [2,1–6,3]<br>p<0,001    | 2,3 [1,2–4,3]<br>p=0,008    |
| mTOR при выписке                                       | 1,8 [0,9–3,6]<br>p=0,073    | 1,5 [0,6–3,7]<br>p=0,348    |
| mTOR через год                                         | 1,8 [1,0–3,1]<br>p=0,050    | 1,5 [0,7–3,2]<br>p=0,349    |
| [Тас] через год, с увеличением на каждый нг/мл         | 1,06 [1,00–1,13]<br>p=0,068 | 1,18 [1,09–1,26]<br>p<0,001 |

Выживаемость реципиентов печени в зависимости от рСКФ через год после трансплантации представлена на рис. 15.

Учитывая относительно малое количество наблюдений на сроках более 60 месяцев, можно заключить, что показатели пятилетней выживаемости реципиентов, переживших первый год после трансплантации, статистически значимо не различаются в группах рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 88,7% [83,3–94,4%] и рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 89,0% [80,2–98,7%].

Рассмотренные выше 257 наблюдений с известной годовой рСКФ являются выборкой из когорты в 413 реципиентов, о которых было достоверно известно, что они пережили с функционирующим трансплантатом первый год после операции. Пятилетняя выживаемость 156 реципиентов с нерассчитанной из-за отсутствия необходимых данных годовой рСКФ составила 92,1% [87,6–96,8%] и статистически значимо не отличалась от групп «рСКФ ≥ 60» и «рСКФ < 60»:

Обсуждение

Log-rank  $p=0,810$ . Также не было обнаружено различий в структуре смертельных исходов, наступивших спустя год и более после трансплантации (табл. 4).

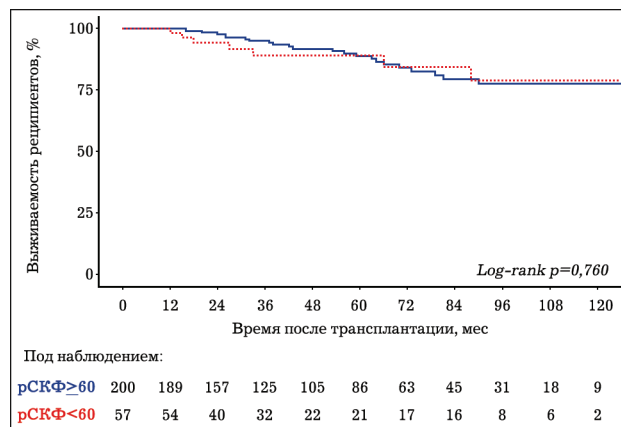


Рис. 15. Десятилетняя выживаемость реципиентов печени в зависимости от расчетной скорости клубочковой фильтрации  $\geq 60$  (синяя линия) и  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (красная линия), измеренной через год после трансплантации. В анализ включено 257 наблюдений

Fig. 15. Ten-year survival of liver recipients with 1 year post-transplant estimated glomerular filtration rate  $\geq 60$  (blue line) and  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (red line). The analysis included 257 cases

Таблица 4. Структура причин смертельных исходов в отдаленные сроки в зависимости от pСКФ через год после трансплантации печени. В анализ включено 413 наблюдений

Table 4. Long-term mortality causes stratified by estimated glomerular filtration rate at 1 year post-transplant. The analysis included 413 patients

| Причины смертельных исходов на сроках более 1 года после трансплантации, n (%) | pСКФ через 1 год после трансплантации, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> |               |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------|
|                                                                                | $\geq 60$ (n=200)                                                 | $< 60$ (n=57) | Неизвестная (n=156) |
| Рецидив опухоли печени                                                         | 8 (35%)                                                           | 1 (14%)       | 4 (22%)             |
| Инфекционные осложнения                                                        | 6 (26%)                                                           | 3 (43%)       | 2 (11%)             |
| De novo онкологические заболевания                                             | 4 (17%)                                                           | —             | 4 (22%)             |
| Рецидив неопухолевого заболевания печени                                       | 3 (13%)                                                           | 1 (14%)       | 4 (22%)             |
| Сердечно-сосудистые заболевания                                                | 1 (4%)                                                            | 2 (28%)       | 2 (11%)             |
| Другая / неизвестная                                                           | 1 (4%)                                                            | —             | 2 (11%)             |
| Всего                                                                          | 23 (12%)                                                          | 7 (12%)       | 18 (12%)            |

Среди пациентов с ЦП и кандидатов на трансплантацию печени pСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> регистрируется с частотой до 50% [8, 21, 22]. В зависимости от продолжительности, а также выраженности структурных и функциональных нарушений почек в соответствии с рекомендациями KDIGO [23, 24], снижение pСКФ может быть классифицировано как ОПП (Acute Kidney Injury, AKI), острая болезнь почек (Acute Kidney Disease, AKD) или ХБП (Chronic Kidney Disease, CKD), а при наличии асцита как три варианта гепаторенального синдрома (Hepatorenal Syndrome, HRS): HRS-AKI, HRS-AKD или HRS-CKD [25].

В собственной когорте наблюдений до трансплантации pСКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> имела относительно небольшая доля реципиентов – 7%. Отчасти это обусловлено тем, что  $\frac{3}{4}$  операций были выполнены от живых доноров. Также следует учитывать, что у пациентов с заболеваниями печени в терминальной стадии pСКФ может значительно отличаться от реальных значений [26]. В частности, при использовании формул MDRD-4 [27] и 2009 CKD-EPI Creatinine [28] – в среднем быть выше на 15 и 9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно [29].

При трансплантации печени ОПП – типичное осложнение, которое по данным последних метаанализов [6, 7], развивается примерно у 40% реципиентов, а с потребностью в ЗПТ – в 8% случаев. Нами были получены очень близкие к этим оценкам результаты: 33% и 7% соответственно. Неоднократно доказанная, в том числе и в настоящей работе, значимая роль ОПП в формировании неблагоприятных исходов операций, является естественной предпосылкой для поиска факторов риска этого осложнения и создания прогностических моделей. Однако более актуальным представляется рассматривать ОПП не изолированно, а в контексте начальной функции трансплантата печени. При этом, также как и HRS-AKI, сочетание РДТ и ОПП (EAD-AKI), по-видимому, является отдельным состоянием с наиболее неблагоприятным прогнозом: из 42 собственных наблюдений за больными с диагнозом РДТ-ОПП в течение первого месяца после трансплантации умерли 32 пациента (76%). Подробный анализ этой проблемы будет представлен нами в виде отдельной публикации.

К моменту выписки (в среднем через 4 недели после трансплантации) доля пациентов с

рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> увеличилась практически вдвое: с 7% до 13%. При этом клинически значимые изменения почечной функции, которыми считали переход пациента из одной категории рСКФ в другую, произошли в 38% наблюдений: 22% – улучшение, 16% – ухудшение. Если улучшение функции почек в раннем посттрансплантационном периоде связано с разрешением имевшегося на момент операции ОПП, HRS-AKI или HRS-AKD, то спектр возможных причин ее ухудшения шире: послеоперационное ОПП, дисфункция трансплантата, хирургические и инфекционные осложнения, лекарственная нефротоксичность, обусловленная не только CNI, но и петлевыми диуретиками, нестероидными противовоспалительными препаратами, йод-содержащим контрастом, а также противомикробной терапией.

Выбор иммуносупрессивной стратегии – если не единственный, то наиболее важный модифицируемый фактор, определяющий дальнейшую динамику почечной функции. Минимизация целевых концентраций или полный отказ от CNI наиболее эффективны для профилактики развития и прогрессирования ХБП, однако сопряжены с увеличением рисков отторжения. Главной опасностью недостаточной иммуносупрессии представляется не острое отторжение, диагностика и лечение которого не представляют сложности, а хроническое иммунное повреждение трансплантата, приводящее к необратимо прогрессирующей дисфункции и, в конце концов, к потребности в ретрансплантации.

С начала 2010-х годов, преимущественно в европейских центрах нарастающую популярность стали приобретать схемы иммуносупрессии, включающие mTOR-ингибитор эверолимус. В контексте трансплантации печени их основными преимуществами считаются повышение безрецидивной выживаемости пациентов, оперированных по поводу ГЦК, а также улучшение или стабилизация почечной функции. Оценки эффективности, безопасности и нефропротективных свойств иммуносупрессивных протоколов на основе эверолимуса были получены в многоцентровых, в том числе международных рандомизированных исследованиях H2304 [30–33], H2307 [33–35], PROTECT [36–38], SIMCER [39, 40], HEPHAISTOS [41, 42], в наблюдательном исследовании CERTITUDE [43], регистровом исследовании EVEROLIVER [44, 45], спонсором которых выступила фармацевтическая компания Novartis Pharmaceuticals. Однако результаты, полученные

некоторыми независимыми группами, противоречат данным вышеупомянутых исследований. Например, K.N. Rudzik et al. [46] на когорте из 246 взрослых пациентов, перенесших трансплантацию печени от живого донора в Thomas Starzl Transplantation Institute (Питтсбург), показали, что конверсия на эверолимус в течение первых 180 дней не сопровождалась улучшением почечной функции, которую оценивали на протяжении 2 лет. F. Aberg et al. [47] из Sahlgrenska University Hospital (Гётеборг), анализируя динамику измеренной, а не расчетной СКФ, установили, что после включения эверолимуса в схему иммуносупрессивной терапии, в течение первого года наблюдалось повышение СКФ, которая далее снижалась и не отличалась от значений у пациентов, получавших терапию CNI.

Большинство, если не все российские центры трансплантации печени используют эверолимус в своей практике, в том числе исходя из нефропротективных соображений. Однако к настоящему времени только две клиники представили анализ собственных результатов. В 2017 г. О.А. Герасимова и соавт. [14] из РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова (Санкт-Петербург) сообщили, что 23 пациента на фоне приема эверолимуса демонстрировали удовлетворительную почечную функцию и тенденцию к росту рСКФ, которая спустя год после конверсии статистически значимо тем не менее не отличалась от значений в группе сравнения. У 6 пациентов, длительно принимавших эверолимус, рСКФ к пятому году составила 96,6±5,1 мл/мин. Данных о почечной функции в группе сравнения на отдаленных сроках после трансплантации авторы не привели.

В.Е. Сюткин и соавт. из НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (Москва), начиная с 2012 года последовательно, на расширяющейся когорте реципиентов печени, исследуют влияние схем иммуносупрессии с эверолимусом на почечную функцию. В первых публикациях [12, 13] на материале 10 и 12 наблюдений без контрольных групп, авторы показали, что включение эверолимуса в состав иммуносупрессивной терапии с одновременным снижением дозы CNI приводило к стойкому улучшению исходно нарушенной функции почек, которое сохранялось при сроках наблюдения до двух лет после конверсии. В работе [15], опубликованной в 2021 году, динамика рСКФ была прослежена вплоть до 5 лет после трансплантации. Для этого из когорты в 215 реципиентов, получавших эверолимус, были отображены 14 наблюдений (6,5%) и сформирована группа

сравнения из 28 реципиентов. Авторы подтвердили установленные ими ранее закономерности, однако отметили, что после быстрого улучшения почечной функции сразу после конверсии, ее длительное сохранение отмечалось только у 39% пациентов. Переход от рассмотрения селективных выборок пациентов к когортному анализу (215 пациентов, но без группы сравнения) [16] привел к менее однозначным оценкам нефропротективного потенциала эверолимуса. Так, у 60% пациентов с исходно нормальной рСКФ к концу первого года после конверсии наблюдалось ухудшение степени ХБП. При рСКФ на момент конверсии, соответствующей стадиям 2 или 3а ХБП, значимых изменений на протяжении последующего года не было. И только у пациентов с выраженными нарушениями назначение эверолимуса с одновременной редукцией СNI приводило к улучшению почечной функции.

Анализ собственных данных об изменении рСКФ после выписки затронул только первый год после трансплантации. Это является ограничением проведенного исследования, но все-таки позволяет сделать несколько клинически важных выводов и определить актуальные направления будущих работ.

Нарушения почечной функции являются универсальной проблемой после трансплантации печени, поэтому мониторинг не должен ограничиваться определением сывороточного креатинина и расчетом СКФ, а также обязательно включать регулярную оценку осадка мочи, суточной протеинурии и (или) альбуминурии независимо от сроков после операции. Измерение, а не расчет СКФ, определение уровней известных и перспективных биомаркеров почечного повреждения представляют не только исследовательский интерес, но будут иметь важное клиническое значение для пациентов с саркопенией и, соответственно, сниженным уровнем эндогенного креатинина.

Результаты проведенного многофакторного анализа подтвердили известный и неоспоримый факт ассоциации артериальной гипертензии и нарушения функции почек, что еще раз подчеркивает важность контроля артериального давления, своевременного назначения и адекватной коррекции антигипертензивной терапии. Не менее пристального внимания требуют пациенты с сахарным диабетом. В рамках настоящего исследования не было установлено статистически значимой связи между нарушениями углеводного обмена и снижением рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> через год после пересадки. С одной стороны это

может являться следствием относительно малого количества наблюдений, а с другой – небольшим «стажем» диабета у большинства пациентов и нефропатии в стадии гиперфльтрации.

Артериальная гипертензия, метаболические нарушения, почечная дисфункция могут усугубляться или возникать *de novo* на фоне иммуносупрессии. В таких ситуациях стратегически верным представляется не только назначение симптоматического лечения, которое часто может приводить к полипрагмазии, но и одновременная плавная коррекция иммуносупрессивной терапии, направленная на снижение экспозиции СNI. Для профилактики отторжения пересаженной печени, в отличие от других органов, достаточны, как правило, менее интенсивные режимы иммуносупрессии. Если речь не идет о пациентах с иммунной этиологией основного заболевания, то оптимальным режимом представляется монотерапия такролимусом с целевой концентрацией препарата в крови 5–6 нг/мл, которая должна быть достигнута к году после трансплантации.

Дальнейшее снижение концентрации Тас до 3–4 нг/мл в режиме монотерапии – минимизация – также возможна, однако должна проводиться в условиях более частого лабораторного мониторинга не только в период изменения дозы, но и при последующем наблюдении. При невозможности обеспечить должный контроль, в том числе при необходимости – гистологический или при появлении признаков отторжения – оптимальным вариантом будет переход к двухкомпонентной схеме иммуносупрессии. В качестве второго компонента может быть назначен препарат из группы антиметаболитов (микофенолаты или азатиоприн) или mTOR-ингибитор эверолимус.

Беспристрастный анализ ранее опубликованных работ и собственной серии наблюдений не позволяет сделать однозначный вывод о большей предпочтительности какого-то из этих двух вариантов с позиций сохранения или улучшения почечной функции. На сегодняшний день сравнение комбинаций такролимус + эверолимус и такролимус + микофенолаты при трансплантации печени было проведено только в одном проспективном рандомизированном исследовании – REDUCE [48], спонсором которого также стала Novartis Pharmaceuticals. На протяжении года средние значения рСКФ в группе пациентов, получавших эверолимус, были выше на 4–5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Однако статистически значимых различий в клинических преимуществах в отношении почечной функции («clinical benefit in renal

function»), которые определяли как (1) увеличение рСКФ с переходом из интервала C3b – C3a в C2 или из интервала C3a в C2 – C1 по KDIGO; (2) стабилизацию на уровне C2 – C1 у пациентов с исходной рСКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, не было. При этом протоколом исследования REDUCE диапазон целевых концентраций Тас в комбинации с микофенолата мофетилем был установлен выше (6–10 нг/мл), чем при сочетании с эверолимусом ( $\leq 5$  нг/мл). Перспективным и, на наш взгляд, клинически востребованным направлением будущих исследований является сравнение эверолимуса и микофенолатов в сочетании с одинаково сниженными целевыми концентрациями такролимуса, которые с большой долей вероятности продемонстрируют эквивалентные нефропротективные свойства двух режимов.

Важно отметить, что для создания универсального алгоритма управления иммуносупрессией у реципиентов печени со сниженной почечной функцией, данных, имеющихся на сегодняшний день, не достаточно. Конверсия или de novo назначение mTOR является одной из возможных опций. Ее выбор не должен носить шаблонный характер. В каждом конкретном случае необходимо принимать во внимание не только потенциальную пользу, показанную в известных многоцентровых исследованиях, но и установленные в них же критерии включения и невключения, частоту и структуру нежелательных явлений, а также осложнения, ставшие причиной отмены эверолимуса.

В реальной клинической практике, особенно федеральных клиник, при назначении любой схемы иммуносупрессии следует учитывать особенности лекарственного обеспечения и возможность регулярного мониторинга концентраций иммунодепрессантов с узким терапевтическим индексом (такролимуса, циклоспорина А, эверолимуса) в регионе проживания реципиента.

### Заключение

Представленный анализ данных Локального научного регистра трансплантаций ФМБЦ им. А.И. Бурназяна на сегодняшний день стал самым крупным отечественным исследованием функции почек у реципиентов печени. Полученные результаты согласуются и отчасти дополняют глобальные представления об изменениях расчетной скорости клубочковой фильтрации в ближайшем послеоперационном периоде и спустя год после трансплантации.

Нами установлено, что развитие острого почечного повреждения на фоне ранней дисфункции трансплантата сопряжено с крайне высоким риском ранней утраты пересаженной печени. Детальное изучение патофизиологических механизмов данного состояния, разработка прогностических инструментов, а также поиск оптимальных профилактических и лечебных стратегий представляются крайне актуальными направлениями будущих работ.

Снижение почечной функции в отдаленные сроки после трансплантации во многом обусловлено нефротоксическими эффектами CNI, однако в таких ситуациях переход на схемы иммуносупрессии, включающие mTOR, нельзя считать универсальной и самодостаточно эффективной мерой. Поиск оптимальных режимов иммуносупрессии, учитывающих наличие и риски развития почечной недостаточности, сердечно-сосудистых заболеваний, метаболических нарушений, инфекционных осложнений, а также функцию трансплантата печени, должен быть продолжен. Ожидается, что наиболее значимые для реальной клинической практики результаты будут получены в рамках регистровых или хорошо спланированных, лишенных предвзятости на уровне протокола, исследований независимых групп.

### Выводы

1. Медианные значения расчетной скорости клубочковой фильтрации непосредственно перед трансплантацией печени (n=550), при выписке (n=472) и спустя год после операции (n=257) составили 107 (86;119), 103 (75;116) и 79 (62;100) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а доли пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>: 7,1%, 12,7% и 22,2% соответственно.

2. В ближайшие дни после пересадки у трети пациентов было диагностировано острое почечное повреждение, в том числе стадий «Injury» – 6,4%, «Failure» – 9,1% и «Loss» – 1,1% по классификации RIFLE. Частота использования заместительной почечной терапии во всей когорте составила 7,3%, при изолированном остром почечном повреждении  $\geq I$  – 20,4%, а при остром почечном повреждении  $\geq I$  на фоне ранней дисфункции трансплантата – 61,9%.

3. Сочетание острого почечного повреждения стадии Injury или выше по RIFLE и ранней дисфункции трансплантата является независимым и статистически значимым фактором ранних неблагоприятных исходов трансплантации

печени и приводит к существенному снижению выживаемости трансплантатов уже к исходу первого месяца: 26% [14–39%]. В остальных наблюдениях, в том числе при изолированном остром почечном повреждении любой стадии или РДТ аналогичный показатель составил: 97% [96–98%].

4. Факторами риска снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> через год после операции были: возраст реципиента – ОР 1,07 [1,04–1,11],  $p < 0,001$ ; артериальная гипертензия – ОР 2,2 [1,2–4,1],  $p = 0,010$ ; расчетная скорость клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при выписке –

ОР 2,3 [1,2–4,3],  $p = 0,008$ ; концентрация такролимуса в крови – ОР 1,18 [1,09–1,26],  $p < 0,001$ .

5. Включение в состав иммуносупрессивной терапии mTOR-ингибитора эверолимуса позволяло редуцировать экспозицию CNI (в среднем до 5–6 нг/мл), что, тем не менее, не сопровождалось статистически значимым снижением убыли расчетной скорости клубочковой фильтрации в течение первого года после трансплантации (11 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при назначении de novo и 23 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при конверсии на mTOR) по сравнению со схемами без mTOR – 13 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p = 0,485$  и  $p = 0,132$  соответственно.

## Список литературы/References

1. Константинов Б.А., Ерамишанцев А.К., Готье С.В., Цирульников О.М., Скипенко О.Г., Лебезев В.М. и др. Ортопическая трансплантация печени (первый клинический опыт). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 1993;(3):32–44. Konstantinov BA, Eramishantsev AK, Gautier SV, Tsiurlikova OM, Skipenko OG, Lebezev VM, et al. Orthotopic liver transplantation (first clinical experience). *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 1993;(3):32–44. (In Russ.).
2. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Козлов И.А., Тарабарко Н.В., Петрова Г.Н., Иткин Г.П. и др. Первый опыт ортопической трансплантации печени в клинике. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 1991;(1):98–105. Shumakov VI, Moysyuk YG, Kozlov IA, Tarabarko NV, Petrova GN, Itkin GP, et al. First experience with orthotopic transplantation of the liver in clinic. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 1991;(1):98–105. (In Russ.).
3. Новрузбеков М.С., Гуляев В.А., Луцык К.Н., Ахметшин Р.Б., Олисов О.Д., Магомедов К.М. и др. Программа трансплантации печени в НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского – этапы, достижения, перспективы. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ: Реабилитация, Врач, Здоровье»*. 2020;(3):162–173. Novruzbekov MS, Gulyaev VA, Lutsyk KN, Akhmetshin RB, Olisov OD, Magomedov KM, et al. Liver transplantation program at N.V. Sklifosovsky Research Institute of emergency medicine: stages, achievements, and outlooks. *Bulletin of the Medical Institute «REAVIZ» (Rehabilitation, Doctor and Health)*. 2020;(3):162–173. (In Russ.).
4. Восканян С.Э., Сушков А.И., Артемьев А.И., Рудаков В.С., Колышев И.Ю., Губарев К.К. и др. Программа трансплантации печени в Федеральном медицинском биофизическом центре им. А.И. Бурназяна: опыт 500 операций. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2024;(7):45–60. Voskanyan SE, Sushkov AI, Artemiev AI, Rudakov VS, Kolyshev IYu, Gubarev KK, et al. Liver transplantation program at the Burnasyan Federal Biophysical Center: experience in 500 procedures. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2024;(7):45–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia20240714>
5. Зубенко С.И., Монахов А.Р., Болдырев М.А., Салимов В.Р., Смолянинова А.Д., Готье С.В. Факторы риска при трансплантации печени от посмертного донора: опыт одного центра. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022;24(4):7–14. Zubenko SI, Monakhov AR, Boldyrev MA, Salimov VR, Smolianinova AD, Gautier SV. Risk factors in deceased donor liver transplantation: a single centre experience. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2022;24(4):7–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-4-7-14>
6. Thongprayoon C, Kaewput W, Thamcharoen N, Bathini T, Watthanasuntorn K, Lertjitbanjong P, et al. Incidence and impact of acute kidney injury after liver transplantation: a meta-analysis. *J Clin Med*. 2019;8(3):372. PMID: 30884912 <https://doi.org/10.3390/jcm8030372>
7. Zhou J, Zhang X, Lyu L, Ma X, Miao G, Chu H. Modifiable risk factors of acute kidney injury after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2021;22(1):149. PMID: 33888081 <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02360-8>
8. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*. 2003;349(10):931–940. PMID: 12954741 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021744>
9. Lim SY, Wang R, Tan DJH, Ng CH, Lim WH, Quek J, et al. A meta-analysis of the cumulative incidence, risk factors, and clinical outcomes associated with chronic kidney disease after liver transplantation. *Transpl Int*. 2021;34(12):2524–2533. PMID: 34714569 <https://doi.org/10.1111/tri.14149>
10. Журавель С.В., Дорофеева Е.Н., Кузнецова Н.К., Чугунов А.О., Киселев В.В., Талызин А.М. и др. Применение заместительной почечной терапии после трансплантации печени. *Трансплантология*. 2009;(1):49–52. Zhuravel SV, Dorofeyeva EN, Kuznetsova NK, Chugunov AO, Kiselev VV, Talyzin AM, et al. Renal replacement therapy after liver transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2009;(1):49–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2009-1-49-52>

org/10.23873/2074-0506-2009-0-1-49-52

11. Космачева Е.Д., Бабич А.Э. Динамика показателей функции почек у реципиентов печени. *Трансплантология. 2018;10(4):265–273.* Kosmacheva ED, Babich AE. Kidney functional changes over time in liver recipients. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2018;10(4):265–273. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2018-10-4-265-273>

12. Сюткин В.Е., Андрейцева О.И., Никулина В.П., Чугунов А.О. Опыт применения эверолимуса у больных, перенесших ортотопическую трансплантацию печени. *Трансплантология. 2012;(1–2):10–14.* Syutkin VE, Andreytseva OI, Nikulina VP, Chugunov AO. The experience of use of everolimus in patients having undergone to orthotopic liver transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2012;(1–2):10–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2012-0-1-2-10-14>

13. Хубутия М.Ш., Сюткин В.Е., Кузнецова Н.К., Журавель С.В., Новрузбеков М.С. Длительное применение эверолимуса в качестве одного из компонентов иммуносупрессивной терапии у реципиентов печени. *Трансплантология. 2013;(2):23–27.* Khubutia MSh, Syutkin VE, Kuznetsova NK, Zhuravel SV, Novruzbekov MS. Long-term use of everolimus as a component of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2013;(2):23–27. (In Russ.).

14. Герасимова О.А., Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К. Применение эверолимуса после трансплантации печени в реальной клинической практике по данным одного центра. *Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017;19(2):34–40.* Gerasimova OA, Granov DA, Zherebtsov FK. Everolimus in clinical practice after liver transplantation: a single-center experience. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2017;19(2):34–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2017-2-34-40>

15. Сюткин В.Е., Салиенко А.А., Олисов О.Д., Журавель С.В., Новрузбеков М.С. Влияние раннего назначения эверолимуса на фоне снижения дозирования ингибиторов кальциневрина на функцию почек у реципиентов трансплантата печени при длительном наблюдении. *Трансплантология. 2021;13(2):121–129.* Syutkin VE, Salienko AA, Olisov OD, Zhuravel SV, Novruzbekov MS. The effect of early everolimus administration on the renal function while reducing the dosage of calcineurin inhibitors in liver transplant recipients in a long-term follow-up. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2021;13(2):121–129. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-2-121-129>

16. Сюткин В.Е., Салиенко А.А., Журавель С.В., Новрузбеков М.С. Изменение скорости клубочковой фильтрации у реципиентов печени после снижения экспозиции ингибиторов кальциневрина с одновременным назначением эверолимуса на протяжении первого года после конверсии иммуносупрессии. *Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2021;23(4):32–41.* Syutkin VE, Salienko AA, Zhuravel SV, Novruzbekov MS. Changes in glomerular filtration rate in liver recipients after reduced exposure to calcineurin inhibitors with concomitant everolimus administration within the first year after immunosuppression conversion. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2021;23(4):32–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/25/1995-1191-2021-4-32-41>

17. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med.* 2021;385(19):1737–1749. PMID: 34554658 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102953>

18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117–S314. PMID: 38490803 <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>

19. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004;8(4):R204–212. PMID: 15312219 <https://doi.org/10.1186/cc2872>

20. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant

recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* 2010;16(8):943–949. PMID: 20677285 <https://doi.org/10.1002/lt.22091>

21. Tonon M, Rosi S, Gambino CG, Piano S, Calvino V, Romano A, et al. Natural history of acute kidney disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2021;74(3):578–583. PMID: 32918956 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.037>

22. Bassegoda O, Huelin P, Ariza X, Sole C, Juanola A, Gratacos-Gines J, et al. Development of chronic kidney disease after acute kidney injury in patients with cirrhosis is common and impairs clinical outcomes. *J Hepatol.* 2020;72(6):1132–1139. PMID: 31953138 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.12.020>

23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):1–138. Available at: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf> [Accessed March 27, 2025]

24. Lameire NH, Levin A, Kellum JA, Cheung M, Jadoul M, Winkelmayer WC, et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int.* 2021;100(3):516–526. PMID: 34252450 <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.06.028>

25. Nadim MK, Kellum JA, Forni L, Francoz C, Asrani SK, Ostermann M, et al. Acute kidney injury in patients with cirrhosis: Acute Disease Quality Initiative (ADQI) and International Club of Ascites (ICA) joint multidisciplinary consensus meeting. *J Hepatol.* 2024;81(1):163–183. PMID: 38527522 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.03.031>

26. Jan MY, Patidar KR, Ghabril MS, Kubal CA. Optimization of kidney health in liver transplant candidates: pretransplant considerations and modalities. *Transplantation.* 2024;108(7):1542–1550. PMID: 38192019 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004851>

27. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461–470. PMID: 10075613 <https://doi.org/10.7326/0003->

4819-130-6-199903160-00002

28. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3<sup>rd</sup>, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–612. PMID: 19414839 <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>

29. Francoz C, Nadim MK, Baron A, Prie D, Antoine C, Belghiti J, et al. Glomerular filtration rate equations for liver-kidney transplantation in patients with cirrhosis: validation of current recommendations. *Hepatology.* 2014;59(4):1514–1521. PMID: 24037821 <https://doi.org/10.1002/hep.26704>

30. De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, Saliba F, et al. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transplant.* 2012;12(11):3008–3020. PMID: 22882750 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04212.x>

31. Saliba F, De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, et al. Renal function at two years in liver transplant patients receiving everolimus: results of a randomized, multicenter study. *Am J Transplant.* 2013;13(7):1734–1745. PMID: 23714399 <https://doi.org/10.1111/ajt.12280>

32. Fischer L, Saliba F, Kaiser GM, De Carlis L, Metselaar HJ, De Simone P, et al. Three-year outcomes in de novo liver transplant patients receiving everolimus with reduced tacrolimus: follow-up results from a randomized, multicenter study. *Transplantation.* 2015;99(7):1455–1462. PMID: 26151607 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000555>

33. Lee SG, Jeng LB, Saliba F, Singh Soin A, Lee WC, De Simone P, et al. Efficacy and safety of everolimus with reduced tacrolimus in liver transplant recipients: 24-month results from the pooled analysis of 2 randomized controlled trials. *Transplantation.* 2021;105(7):1564–1575. PMID: 33741847 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003394>

34. Jeng LB, Lee SG, Soin AS, Lee WC, Suh KS, Joo DJ, et al. Efficacy and safety of everolimus with reduced tacrolimus in living-donor liver transplant recipients: 12-month results of a randomized multicenter study. *Am J Transplant.* 2018;18(6):1435–1446. PMID: 29237235 <https://doi.org/10.1111/ajt.14623>

35. Suh KS, Jeng LB, Soin AS, Lee WC, Lee SG, Grant D, et al. Renal function outcomes with everolimus plus reduced-exposure tacrolimus in de novo living donor liver transplantation: 24-month results from the H2307 study. *Transplantation.* 2018;102(Suppl 7):S21–S22. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000542566.18089.a5>

36. Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S, Metselaar HJ, Neuhaus P, Schemmer P, et al. A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin-inhibitors to everolimus after liver transplantation--PROTECT. *Am J Transplant.* 2012;12(7):1855–65. PMID: 22494671 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04049.x>

37. Sterneck M, Kaiser GM, Heyne N, Richter N, Rauchfuss F, Pascher A, et al. Everolimus and early calcineurin inhibitor withdrawal: 3-year results from a randomized trial in liver transplantation. *Am J Transplant.* 2014;14(3):701–710. PMID: 24502384 <https://doi.org/10.1111/ajt.12615>

38. Sterneck M, Kaiser GM, Heyne N, Richter N, Rauchfuss F, Pascher A, et al. Long-term follow-up of five yr shows superior renal function with everolimus plus early calcineurin inhibitor withdrawal in the PROTECT randomized liver transplantation study. *Clin Transplant.* 2016;30(6):741–8. PMID: 27160359 <https://doi.org/10.1111/ctr.12744>

39. Saliba F, Duvoux C, Gugenheim J, Kamar N, Dharancy S, Salame E, et al. Efficacy and safety of everolimus and mycophenolic acid with early tacrolimus withdrawal after liver transplantation: a multicenter randomized trial. *Am J Transplant.* 2017;17(7):1843–1852. PMID: 28133906 <https://doi.org/10.1111/ajt.14212>

40. Saliba F, Duvoux C, Dharancy S, Dumortier J, Calmus Y, Gugenheim J, et al. Early switch from tacrolimus to everolimus after liver transplantation: outcomes at 2 years. *Liver Transpl.* 2019;25(12):1822–1832. PMID: 31631501 <https://doi.org/10.1002/lt.25664>

41. Nashan B, Schemmer P, Braun F, Dworak M, Wimmer P, Schlitt H. Evaluating the efficacy, safety and evolution of renal function with early initiation of everolimus-facilitated tacrolimus reduction in de novo liver transplant recipients: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015;16:118. PMID:

25873064 <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0626-0>

42. Nashan B, Schemmer P, Braun F, Schlitt HJ, Pascher A, Klein CG, et al. Early everolimus-facilitated reduced tacrolimus in liver transplantation: results from the randomized HEPHAIS-TOS trial. *Liver Transpl.* 2022;28(6):998–1010. PMID: 34525259 <https://doi.org/10.1002/lt.26298>

43. Saliba F, Duvoux C, Dharancy S, Dumortier J, Calmus Y, Gugenheim J, et al. Five-year outcomes in liver transplant patients receiving everolimus with or without a calcineurin inhibitor: results from the CERTITUDE study. *Liver Int.* 2022;42(11):2513–2523. PMID: 35962772 <https://doi.org/10.1111/liv.15396>

44. Bilbao I, Salcedo M, Gomez MA, Jimenez C, Castroagudin J, Fabregat J, et al. Renal function improvement in liver transplant recipients after early everolimus conversion: a clinical practice cohort study in Spain. *Liver Transpl.* 2015;21(8):1056–65. PMID: 25990257 <https://doi.org/10.1002/lt.24172>

45. Saliba F, Dharancy S, Salame E, Conti F, Eyraud D, Radenne S, et al. Time to conversion to an everolimus-based regimen: renal outcomes in liver transplant recipients from the EVEROLIVER registry. *Liver Transpl.* 2020;26(11):1465–1476. PMID: 32869469 <https://doi.org/10.1002/lt.25879>

46. Rudzik KN, Schonder KS, Humar A, Johnson HJ. Early conversion to everolimus within 180 days of living donor liver transplantation. *Clin Transplant.* 2024;38(7):e15402. PMID: 39023099 <https://doi.org/10.1111/ctr.15402>

47. Aberg F, Berntsson J, Herlenius G, Castedal M, Bennet W. Everolimus and long-term decline in renal function after liver transplantation: real-life experience with measured GFR. *Scand J Gastroenterol.* 2020;55(6):718–724. PMID: 32479116 <https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1770328>

48. Gomez-Bravo M, Prieto Castillo M, Navasa M, Sanchez-Antolin G, Llado L, Otero A, et al. Effects of everolimus plus minimized tacrolimus on kidney function in liver transplantation: REDUCE, a prospective, randomized controlled study. *Rev Esp Enferm Dig.* 2022;114(6):335–342. PMID: 35469409 <https://doi.org/10.17235/reed.2022.8549/2021>

**Информация об авторах**

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Александр Игоревич Сушков</b>     | д-р мед. наук, заведующий лабораторией новых хирургических технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <a href="https://orcid.org/0000-0002-1561-6268">https://orcid.org/0000-0002-1561-6268</a> , <a href="mailto:sushkov.transpl@gmail.com">sushkov.transpl@gmail.com</a><br>40% – разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, подготовка рукописи к публикации                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Владимир Сергеевич Рудаков</b>    | канд. мед. наук, врач хирург Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <a href="https://orcid.org/0000-0002-3171-6621">https://orcid.org/0000-0002-3171-6621</a><br>10% – сбор данных                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Максим Васильевич Попов</b>       | канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории новых хирургических технологий, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <a href="https://orcid.org/0000-0002-6558-7143">https://orcid.org/0000-0002-6558-7143</a><br>10% – анализ данных                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Альберт Эдикович Калачян</b>      | аспирант кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования, лаборант лаборатории новых хирургических технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <a href="https://orcid.org/0009-0001-8977-0794">https://orcid.org/0009-0001-8977-0794</a><br>10% – сбор данных                                                                                                                                                                   |
| <b>Евгений Владимирович Найденов</b> | канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории новых хирургических технологий, врач-хирург Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <a href="https://orcid.org/0000-0002-9753-4345">https://orcid.org/0000-0002-9753-4345</a><br>5% – сбор данных                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Алексей Игоревич Артемьев</b>     | канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением № 2 Центра хирургии и трансплантологии, доцент кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <a href="https://orcid.org/0000-0002-1784-5945">https://orcid.org/0000-0002-1784-5945</a><br>5% – сбор данных                                                                                                                              |
| <b>Сергей Эдуардович Восканян</b>    | чл.-корр. РАН, проф., д-р мед. наук, заместитель главного врача по хирургической помощи – руководитель Центра хирургии и трансплантологии, заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <a href="https://orcid.org/0000-0001-5691-5398">https://orcid.org/0000-0001-5691-5398</a><br>20% – разработка концепции исследования, окончательное утверждение рукописи для публикации |

**Information about the authors**

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alexander I. Sushkov</b> | Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory of New Surgical Technologies, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <a href="https://orcid.org/0000-0002-1561-6268">https://orcid.org/0000-0002-1561-6268</a><br>40%, conception and design of the study, data collection and analysis, manuscript preparation                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Vladimir S. Rudakov</b>  | Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Surgery and Transplantation Center, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <a href="https://orcid.org/0000-0002-3171-6621">https://orcid.org/0000-0002-3171-6621</a><br>10%, data collection                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Maxim V. Popov</b>       | Cand. Sci. (Med.), Senior Research Fellow, Laboratory of New Surgical Technologies; Head of Department of X-ray Surgical Methods of Diagnostics and Treatment, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <a href="https://orcid.org/0000-0002-6558-7143">https://orcid.org/0000-0002-6558-7143</a><br>10%, data analysis                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Albert E. Kalachyan</b>  | Graduate Student, Department of Surgery with courses of Oncology, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantation and Organ Donation, Medical and Biological University of Innovations and Continuing Education; Laboratory assistant researcher, Laboratory of New Surgical Technologies, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <a href="https://orcid.org/0009-0001-8977-0794">https://orcid.org/0009-0001-8977-0794</a><br>10%, data collection                                                                                                                               |
| <b>Evgeny V. Naydenov</b>   | Cand. Sci. (Med.), Senior Research Fellow, Laboratory of New Surgical Technologies; Surgeon, Surgery and Transplantation Center, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <a href="https://orcid.org/0000-0002-9753-4345">https://orcid.org/0000-0002-9753-4345</a><br>5%, data collection                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Alexey I. Artemiev</b>   | Cand. Sci. (Med.), Head of Surgical Department No. 2, Surgery and Transplantation Center; Associate Professor of the Department of Surgery with courses of Oncology, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantation and Organ Donation, Medical and Biological University of Innovations and Continuing Education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <a href="https://orcid.org/0000-0002-1784-5945">https://orcid.org/0000-0002-1784-5945</a><br>5%, data collection                                                                                                       |
| <b>Sergey E. Voskanyan</b>  | Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgical Care – Head of Surgery and Transplantation Center; Head of Department of Surgery with courses of Oncology, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantation and Organ Donation, Medical and Biological University of Innovations and Continuing Education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <a href="https://orcid.org/0000-0001-5691-5398">https://orcid.org/0000-0001-5691-5398</a><br>20%, the study concept, approval of manuscript for publication |

Статья поступила в редакцию 17.01.2025;  
одобрена после рецензирования 21.01.2025;  
принята к публикации 24.03.2025

The article was received on January 17, 2025;  
approved after reviewing on January 21, 2025;  
accepted for publication on March 24, 2025