

Динамика показателей функции почек у реципиентов печени**Е.Д. Космачева^{1,2}, А.Э. Бабич^{1,2}**¹ ГБУЗ «НИИ–ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» МЗ Краснодарского края,
350086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167;² ФГБОУ ВО «Кубанский ГМУ» МЗ РФ,
350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4Контактная информация: Анна Эдуардовна Бабич, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения
НИИ–ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского, e-mail: anna-babich1@yandex.ru

Дата поступления статьи: 03.09.2018

Принята в печать: 25.09.2018

Актуальность. Основным параметром, характеризующим функциональное состояние почек, является скорость клубочковой фильтрации. Оценка скорости клубочковой фильтрации имеет существенную значимость, так как помимо объективного показателя функциональных возможностей почек она также является предиктором различных патологических состояний, в том числе сердечно-сосудистых осложнений.

Цель исследования: анализ уровня креатинина и расчет скорости клубочковой фильтрации до и в отдаленные сроки после ортотопической трансплантации печени в клинической практике.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ данных пациентов ($n = 89$), оперированных в ГБУЗ «НИИ–ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Краснодара. Исследовали уровень креатинина в крови и скорость клубочковой фильтрации пациентов до трансплантации печени, а также спустя 6, 12, 24 и 36 месяцев после операции. Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием программы Statistica 10.

Результаты. До трансплантации печени уровень креатинина в плазме крови составлял $82,9 \pm 19,8$ ммоль/л, через 6 месяцев зарегистрировано увеличение креатинина на 20,4% ($p = 0,004$), через 12, 24 и 36 месяцев на 24,8% ($p = 0,00001$), 24,4% ($p = 0,0004$) и 26,0% ($p = 0,0005$) соответственно статистически значимо во всех случаях. Снижение скорости клубочковой фильтрации произошло в сравнении с исходным на 14,2% ($p = 0,0005$), 18,8% ($p = 0,00001$), 20,2% ($p = 0,00003$) и 22,6% ($p = 0,00006$) через 6, 12, 24 и 36 месяцев соответственно статистически значимо во всех случаях. Статистически значимые различия функции почек между мужчинами и женщинами, а также у реципиентов младше и старше 50 лет отмечались только через год после трансплантации.

Выводы. В отдаленном послеоперационном периоде наблюдаются повышение уровня креатинина и снижение скорости клубочковой фильтрации в сравнении с периодом до трансплантации печени. Через 6 месяцев, 2 и 3 года после трансплантации печени не выявлено статистически значимых различий в зависимости от возраста, а также между группами мужчин и женщин. Мониторинг скорости клубочковой фильтрации и профилактика прогрессирования почечной дисфункции у реципиентов печени необходимы независимо от возраста и пола.

Ключевые слова: трансплантация печени, хроническая болезнь почек, креатинин, скорость клубочковой фильтрации

Космачева Е.Д., Бабич А.Э. Динамика показателей функции почек у реципиентов печени. Трансплантология. 2018;10(4):265–273.
DOI:10.23873/2074-0506-2018-10-4-265-273

Kidney functional changes over time in liver recipients

E.D. Kosmacheva^{1,2}, A.E. Babich^{1,2}¹ Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 n.a. Prof. S.V. Ochapovsky, 167 1 May St., Krasnodar 350086 Russia;² Kuban State Medical University, 4 Sedin St., Krasnodar 350063 Russia

Correspondence to: Anna E. Babich, Gastroenterologist of the Gastroenterology Department at Research Institute-Regional Clinical Hospital No.1 n.a. Prof. S.V. Ochapovsky, e-mail: anna-babich1@yandex.ru

Received: September 3, 2018

Accepted for publication: September 25, 2018

Background. Glomerular filtration rate is the main parameter characterizing the kidney functional condition. The evaluation of glomerular filtration rate is of significant importance, since in addition to an objective indicator of the kidney functional capacity, it is also a predictor of various pathological conditions, including cardiovascular complications.

The aim of the study was to assess creatinine levels and glomerular filtration rates before and after orthotopic liver transplantation in clinical practice.

Material and methods. A retrospective analysis of data obtained at different stages of the postoperative period in patients ($n = 89$) who underwent orthotopic liver transplantation in Research Institute – Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, was performed. The creatinine level and glomerular filtration rate were studied before and at 6, 12, 24, and 36 months after liver transplantation, taking into account gender and age differences. Statistical analysis of the study results was made using Statistica 10 software.

Results. The creatinine level was 82.9 ± 19.8 mmol/L before liver transplantation; creatinine increased by 20.4% ($p = 0.004$) at 6 months, by 24.8% ($p = 0.00001$), 24.4% ($p = 0.0004$), and 26.0% ($p = 0.0005$) at 12, 24 and 36 months after transplantation, respectively statistical significant in all cases. Compared to the baseline, the glomerular filtration rate decreased by 14.2% ($p = 0.0005$), 18.8% ($p = 0.00001$), 20.2% ($p = 0.00003$), and 22.6% ($p = 0.00006$) at 6, 12, 24, and 36 months, respectively statistical significant in all cases. Significant differences in kidney functional condition between men and women, as well as between the recipients younger and older 50 years were observed only at one year after transplantation.

Conclusions. In the long-term postoperative period, there was an increase in creatinine level and a decrease in the level of glomerular filtration rate compared to the period before liver transplantation. At 6 months, two, and three years after liver transplantation, there were no significant differences in the studied liver functional parameters between the age groups or genders. Monitoring the glomerular filtration rate and preventing the progression of renal dysfunction in liver recipients are necessary regardless of age and gender.

Keywords: liver transplantation, chronic kidney disease, creatinine, glomerular filtration rate

Kosmacheva E.D., Babich A.E. Kidney functional changes over time in liver recipients. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2018;10(4):265–273. (In Russian). DOI:10.23873/2074-0506-2018-10-4-265-273

ОТП – ортотопическая трансплантация печени
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ХБП – хроническая болезнь почек

Введение

Внедрение новых иммуносупрессантов, совершенствование хирургической техники, раннее выявление и лечение осложнений обеспечили существенное улучшение выживаемости реципиентов печени, достигающее более 70% через 10 лет после операции [1, 2]. Поздние послеоперационные осложнения и отдаленные результаты становятся одной из основных проблем для врачей, под наблюдением которых находятся реципиенты печени. Одним из факторов риска плохого прогноза является хроническая болезнь

почек (ХБП). Известно, что в общей популяции даже умеренное снижение функции почек приводит к существенному уменьшению ожидаемой продолжительности жизни, ухудшению других показателей здоровья и повышению расходов на лечение [3, 4]. Потребность в госпитализации у больных ХБП выше на 38% по сравнению с людьми без ХБП. Смертность у пациентов с ХБП выше на 43% и прежде всего связана с сердечно-сосудистыми и инфекционными осложнениями [5]. Основным параметром, характеризующим функциональное состояние почек, является скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Оценка СКФ

имеет существенную значимость, так как помимо объективного показателя функциональных возможностей почек она является также предиктором различных патологических состояний, в том числе сердечно-сосудистых осложнений [6–11].

Цель исследования: анализ уровня креатинина и расчет СКФ до и в отдаленные сроки после ортотопической трансплантации печени (ОТП) в клинической практике.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных пациентов (n = 89), оперированных в ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Краснодара. В этой статье приведена оценка СКФ больных до трансплантации печени, а также спустя 6, 12, 24 и 36 месяцев после операции. Выборка данных осуществлялась из первичной медицинской документации: медицинская карта амбулаторного больного (форма № 025/у-87), медицинская карта стационарного пациента (история болезни, форма № 003/у-80). Уровень креатинина и СКФ анализировали в соответствии с формулой СКФ-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [12]. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10. Нормальность распределения уточняли по критериям Колмогорова-Смирнова (К-С) с дополнительной проверкой по критерию Shapiro-Wilk (Sh-W). В результате выявлены распределение, не являющееся нормальным для креатинина (критерий К-С < 0,2, критерий Sh-W < 0,05 в периоды до ОТП, через 6, 12, 24 и 36 месяцев) и распределение, являющееся нормальным для СКФ (критерий К-С > 0,2 во все анализируемые периоды, критерий Sh-W > 0,05 в период до ОТП, через 6 и 24 месяца). Переменные, имеющие нормальное распределение, представлены как среднее ± стандартное отклонение (M ± SD). Применяли критерий Манна-Уитни для независимых выборок и критерий Вилкоксона для зависимых групп. Различия считали достоверными при уровне значимости p < 0,05. При сравнении двух независимых выборок, имеющих нормальное распределение, применяли непарный критерий Стьюдента с учетом равенности дисперсий. Для попарного межгруппового сравнения двух выборок, имеющих распределение, отличное от нормального, использовали критерий Манна-Уитни (несвязанные выборки).

В группу анализа динамики креатинина и СКФ на этапах 6, 12, 24 и 36 месяцев после ОТП, проведенного в НИИ-ККБ № 1, включены 89 взрослых пациентов в возрасте на момент операции 49,6 ± 9,8 года (от 19 до 69 лет); мужчин было 52,8%, женщин – 47,2%. В большинстве случаев терминальная печеночная недостаточность, обусловившая потребность больного в донорском органе, была вызвана: вирусной инфекцией – в 56,2%, первичным билиарным циррозом печени – в 11,2%, аутоиммунным и токсическим гепатитом – в 6,7% наблюдений. В 11,2% случаев этиология заболевания, детерминирующего тяжелую печеночную недостаточность, не уточнена (рис. 1).



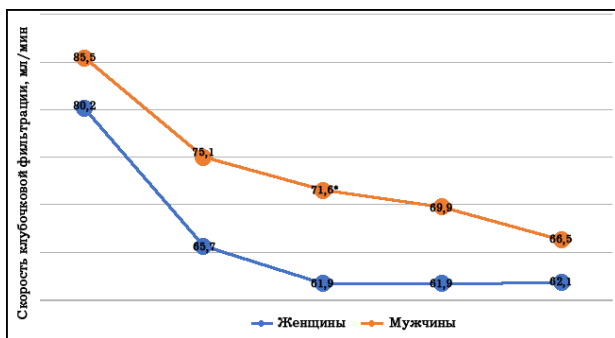
Рис. 1. Распределение пациентов по заболеваниям, приведшим к ортотопической трансплантации печени
Fig. 1. Distribution of patients with regard to the disease leading to orthotopic liver transplantation

До трансплантации уровень креатинина в плазме крови составлял 82,9 ± 19,8 (10,4–787,1) ммоль/л, через 6 месяцев зарегистрировано увеличение уровня креатинина в крови на 20,4% (p = 0,004), через 12, 24 и 36 месяцев – на 24,8% (p = 0,00001), 24,4% (p = 0,0004) и 26,0% (p = 0,0005) соответственно статистически значимо во всех случаях. При статистическом анализе динамики креатинина у женщин (1-я группа) исходно и через 6 месяцев после трансплантации статистически значимых различий не наблюдалось. У мужчин (2-я группа) в сравнении с исходным через 6 месяцев зарегистрировано повышение уровня креатинина на 15,3% (p = 0,008), через 12, 24 и 36 месяцев – на 21,0% (p = 0,0003), 19,9% (p = 0,0009) и 28,0% (p = 0,005) соответственно статистически значимо во всех случаях. Через 12, 24 и 36 месяцев увеличение уровня креатинина в 1-й группе в сравнении с исходным уровнем составило 24,8% (p = 0,005), 22,2% (p = 0,017) и

28,7% соответственно ($p = 0,003$) статистически значимо во всех случаях.

Анализ СКФ проводили по уровню креатинина до трансплантации, спустя 6, 12, 24 и 36 месяцев после трансплантации печени. СКФ исходно составляла $83,4 \pm 25,9$, через 6 месяцев после операции $71,6 \pm 21,5$, через 12 месяцев – $67,7 \pm 21,6$, через 24 и 36 месяцев – $61,5 \pm 20,5$ и $64,6 \pm 22,6$ соответственно. Таким образом, снижение СКФ произошло в сравнении с исходным на 14,2% ($p = 0,0005$), 18,8% ($p = 0,00001$), 20,2% ($p = 0,00003$) и 22,6% ($p = 0,00006$) через 6, 12, 24 и 36 месяцев соответственно статистически значимо во всех случаях.

Анализ СКФ по гендерному признаку показал однонаправленность изменений с большей выраженностью снижения СКФ у женщин, чем у мужчин. В 1-й группе максимальное статистически значимое отличие в сравнении с исходным значением зарегистрировано через 12 и 24 месяца на 22,9% ($p = 0,0016$) и 22,8% ($p = 0,0008$). У мужчин (2-я группа) статистически значимое снижение СКФ отмечено на 16,3% ($p = 0,00003$) и 18,3% ($p = 0,0013$) через 12 и 24 месяца соответственно. Между мужчинами и женщинами статистически значимое различие отрицательного прироста зарегистрировано только через год после операции. Через 3 года различия в отрицательной динамике становятся минимальными: снижение СКФ в сравнении с исходным на 22,3% ($p = 0,002$) у мужчин и на 22,6% ($p = 0,001$) у женщин без статистически значимого различия результатов в зависимости от пола (рис. 2).



* $p = 0,001$

Рис 2. Гендерные различия динамики скорости клубочковой фильтрации после ортотопической трансплантации печени

Fig. 2. Gender differences in the changes of glomerular filtration rate over time after orthotopic liver transplantation

Интересно отметить, что повышение уровня креатинина в нашем исследовании менее выра-

жено у пациентов в возрасте старше 50 лет, чем у более молодых реципиентов. Так, в сравнении с исходным через 6, 12, 24 и 36 месяцев уровень креатинина увеличился на 17,2% ($p = 0,0123$), 32,5% ($p = 0,0001$), 25,1% ($p = 0,0008$) и 24,2% ($p = 0,0002$) соответственно статистически значимо во всех случаях в подгруппе младше 50 лет, тогда как в подгруппе старше 50 лет в сравнении с исходным через 6, 12, 24 и 36 месяцев уровень креатинина повысился на 15,99% ($p = 0,1$), 15,99% ($p = 0,001$), 18,2% ($p = 0,02$) и 20,5% ($p = 0,04$) соответственно статистически значимо в 3 последних случаях. Однако оценка функции почек по общепринятой формуле СКФ, учитывающей, как известно, помимо креатинина возраст больного, показала менее выраженные различия. В частности, в сравнении с исходным через 6, 12, 24 и 36 месяцев СКФ снизилась на 13,07% ($p = 0,009$), 19,2% ($p = 0,000008$), 24,3% ($p = 0,00005$) и 24,2% ($p = 0,00007$) соответственно в подгруппе младше 50 лет, тогда как после 50 лет в сравнении с исходным через 6, 12, 24 и 36 месяцев отмечалось снижение СКФ на 15,5% ($p = 0,03$), 17,9% ($p = 0,002$), 16,2% ($p = 0,007$) и 22,7% ($p = 0,02$) соответственно статистически значимо во всех случаях. Статистически значимые различия повышения креатинина и уменьшения СКФ наблюдались только через год после ОТП между пациентами в возрасте младше и старше 50 лет.

Обсуждение

Известно, что ХБП нередко развивается после ОТП [13]. Точную распространенность ХБП у реципиентов печени трудно определить, поскольку она широко варьирует в зависимости от метода верификации ХБП и продолжительности наблюдения (1–13 лет). По данным различных авторов, частота развития ХБП регистрировалась от 4 [14] до 79% [15]. Столь большое расхождение, по мнению Aisling O’Riordan, Vincent Wong et al. [16], связано прежде всего с неоднородностью методов оценки ХБП на протяжении последних десятилетий. Примечательно, что дискуссии о правомерности использования различных формул для расчета СКФ остановились на признании ведущими нефрологами в «Клинических практических рекомендациях KDIGO 2012 г. по диагностике и лечению хронической болезни почек» формулы СКД–EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) как более прогностически валидной в сравнении с формулами Кокрофта–Голта и MDRD [12]. В дан-

ном исследовании мы не только анализировали динамику уровня креатинина, но и оценивали функцию почек у реципиентов печени с расчетом СКФ по формуле СКД–ЕРІ на основе вышеупомянутых актуальных рекомендаций KDIGO [12]. Как динамика уровня креатинина, так и результаты расчета СКФ свидетельствовали о снижении функции почек у реципиентов печени на всех этапах наблюдения. При формировании групп по возрасту и полу сохранялась негативная направленность динамики СКФ в сравнении с исходным значением. Аналогично возрастной градации нашего исследования в группе реципиентов печени Joelle Guitard et al. [17] показана более низкая СКФ у пациентов старше 50 лет в сравнении с таковой у больных младше 50 лет. У обследуемой нами группы реципиентов динамика спада функции почек, оцененная по СКФ, статистически значимо различалась в возрастных подгруппах только на этапе 1 года после ОТП. Однако во всех периодах в сравнении с исходными значениями отмечалось снижение СКФ у реципиентов как младше, так и старше 50 лет. В работе John C. La Mattina et al. [18] показана обратная взаимосвязь между возрастом реципиента печени и функцией почек. В этой же публикации подчеркнута отсутствие гендерного сопряжения с прогрессированием стадии снижения почечной функции в отличие от факторов дислипидемии и предтрансплантационного диабета [18]. В нашем исследовании зарегистрировано большее падение СКФ у женщин в сравнении с мужчинами только через 1 год после операции с последующим сохранением статистически незначимой тенденции и практически отсутствием гендерных различий в снижении СКФ во всех других анализируемых периодах, в том числе в наиболее отдаленный срок после ОТП (3 года). В то же время ряд авторов указывают на достоверную ассоциацию женского пола с повышенным риском ХБП [16, 19–21]. По-видимому, противоречия в итогах сравнительного анализа выраженности почечной недостаточности у мужчин и женщин связаны с использованием различных временных сроков и методов в оценке функции почек. Гендерные различия поражения почек у реципиентов печени требуют уточнения в дальнейших хорошо спланированных исследованиях. С практической точки зрения в настоящее время наиболее важен факт, не вызывающий сомнений: снижение функции почек у реципиентов печени в сравнении с исходным значением имеется как

у женщин, так и у мужчин практически во всех возрастных периодах.

В целом авторы основных работ, в которых изучалась ХБП после ОТП [21–24], показали, что ухудшение функции почек является скорее правилом, чем исключением. Причины развития ХПН после ОТП включают в себя факторы риска – как распространенные в обычной популяции (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, атеросклероз, гиперлипидемия), так и специфические для реципиентов печени (хроническая HCV-инфекция, предшествующая патология почек при циррозе печени и периперационное повреждение почек) [13]. Крайне высок вклад в ХБП побочного действия иммуносупрессантов, особенно ингибиторов кальциневрина [19, 21, 25–27]. В отдаленной перспективе предполагается внедрение методик индукции иммунологической толерантности, позволяющих устранить необходимость в приеме иммуносупрессантов [28]. Так, уже хорошо изучены механизмы инициации толерантности, реализуемые за счет мезенхимальных стволовых клеток и Т-регуляторных клеток, проявляющих в отличие от Т-хелперов супрессорную активность, подавляющих формирование реакций иммунитета и детерминирующих развитие периферической толерантности к антигенам [29]. Более того, предложены методы индукции иммунологической толерантности при трансплантации внутренних органов, в частности, с помощью трансфузии клеточных компонентов крови, полученных от посмертного донора при бьющемся сердце [30]. Однако в ближайшие годы эти методы не будут внедрены повсеместно и в реальной клинической практике по-прежнему необходимо учитывать, что ингибиторы кальциневрина считаются ответственными за более чем 70% случаев ХБП после ОТП [31]. По мнению ведущих экспертов в трансплантологии, при ХБП возможно уменьшение доз или полная отмена ингибиторов кальциневрина через несколько месяцев или лет после ОТП с подключением эверолимуса в качестве основного иммуносупрессанта, в том числе в комбинации с микофенолатами [13]. Для своевременной верификации ХБП важно повысить информированность врачей, курирующих реципиентов печени, о необходимости мониторинга СКФ и ряда других параметров. Вероятность выявления нарушения функции почек возрастает при увеличении числа измерений концентрации креатинина в сыворотке крови и продолжительности наблюдения [12]. В нашем исследовании практически

во всех обозначенных периодах в медицинской документации имелись данные об уровне креатинина, что позволило ретроспективно рассчитать величину СКФ. Перспективны введение автоматического расчета СКФ в лабораториях и включение ее величины в результаты лабораторного исследования в дополнение к уровню креатинина сыворотки крови. По данным В.Р. Неммелгарн et al., такой организационный шаг способствовал увеличению первичного обращения к нефрологу пациентов с ХБП на 68,4% [32].

К сожалению, в арсенале нефрологов и трансплантологов не существует препаратов, которые бы нивелировали потенциальную нефротоксичность ряда иммуносупрессантов. Однако лекарственную токсичность эксперты считают модифицируемым фактором ХБП и рекомендуют регулярно контролировать СКФ, уровень в крови электролитов и концентрации в ней препаратов у всех пациентов, получающих потенциально нефротоксические препараты; в частности, акцентировано внимание, например, на ингибиторах кальциневрина с указанием наивысшего уровня доказательности этой рекомендации (1А) [12, 33]. Своевременное выявление хронической почечной дисфункции любой этиологии позволяет дать пациентам соответствующие рекомендации о физической активности (как минимум по 30 минут упражнений 5 раз в неделю), достижении здоровой массы тела (индекс массы тела – 20–25 кг/м²), отказе от курения, снижении потребления соли до менее 90 ммоль/сут (менее 2 г/сут натрия) и отказе от приема лекарственных средств растительного происхождения. Больным с установленной ХБП необходимо даже перед применением безрецептурных препаратов или белковых пищевых добавок консультироваться с врачом или фармацевтом (уровень доказательности – 1В), не рекомендовано применять лекарственные средства растительного происхождения (уровень доказательности – 1В). У лиц с ХБП величину СКФ и уровень альбуминурии необходимо оценивать не реже 1 раза в год. Более часто контролировать СКФ и альбуминурию следует у пациентов с высоким риском прогрессирования ХБП и (или) когда результаты измерения должны учитываться при назначении терапии, в частности, необходимо опираться на СКФ при определении дозы ряда препаратов (1А). Для своевременной коррекции факторов риска необ-

ходим постоянный мониторинг почечной функции, протеинурии (1В). В основе лечения ХБП в общей популяции лежат тщательный контроль артериальной гипертензии и применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Эти же меры должны быть эффективны для реципиентов печени. Согласно современным рекомендациям, с высоким уровнем доказательности (1А) в условиях трансплантологического центра у пациентов с развившейся ХБП возможно изменение схемы иммуносупрессии на менее нефротоксичную [13].

Существенным ограничением нашего исследования является его ретроспективный характер, не позволяющий в полной мере верифицировать ХБП в связи с тем, что повышение уровня креатинина и снижение СКФ имеют скрининговый характер и не могут быть применены для верификации ХБП без повторного мониторирования и осуществления дополнительных диагностических методов исследования. В дальнейшем представляется необходимым проведение проспективного исследования с верификацией ХБП в соответствии с актуальными требованиями клинических рекомендаций KDIGO 2012 г. [12].

Своевременная верификация ХБП, осуществление мероприятий по профилактике и замедлению прогрессирования утраты функции почек, в том числе с помощью коррекции иммуносупрессивных схем, жизненно важны для пациентов, так как с развитием ХБП риск смерти реципиента печени в течение года увеличивается более чем в 4 раза [13].

Выводы

1. В отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов печени отмечено повышение уровня в крови креатинина и снижение скорости клубочковой фильтрации в сравнении с периодом до трансплантации печени.

2. Через 6 месяцев, 2 и 3 года после трансплантации не выявлено статистически значимых различий функции почек в зависимости от возраста, а также между группами мужчин и женщин.

3. Мониторирование скорости клубочковой фильтрации и профилактика прогрессирования почечной дисфункции у взрослых реципиентов печени необходимы независимо от возраста и пола.

Литература

1. Adam R., Karam V., Delvart V., et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J. Hepatol.* 2012;57(3):675–688. PMID:22609307 DOI:10.1016/j.jhep.2012.04.015
2. Dutkowski P., De Rougemont O., Mullhaupt B., Clavien P.A. Current and future trends in liver transplantation in Europe. *Gastroenterology.* 2010;138(3):802–809. DOI:10.1053/j.gastro.2010.01.030
3. Абдрашитова Г.Т. Оценка затрат на коррекцию осложнений хронической болезни почек и заместительной почечной терапии у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. *Фармакоэкономика: теория и практика.* 2016;4(1):204.
4. Collins A.J., Foley R.N., Chavers B., et al. US Renal Data System 2013. Annual Data Report. *Am. J. Kidney Dis.* 2014;63(1 Suppl):A7. PMID:24360288 DOI:10.1053/j.ajkd.2011.11.015
5. Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема: современные принципы нефропрофилактики и нефропротективной терапии. *Consilium Medicum.* 2014;16(7):51–64.
6. Bibbins-Domingo K., Chertow G.M., Fried L.F., et al. Renal function and heart failure risk in older black and white individuals: the Health, Aging, and Body Composition Study. *Arch. Intern. Med.* 2006;166(13):1396–402. PMID:16832005 DOI:10.1001/archinte.166.13.1396
7. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Моисеев В.С. Значение различных методов оценки функционального состояния почек для стратификации сердечно-сосудистого риска. *Кардиология.* 2007;(12):74–81.
8. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2003;11:50–56.
9. Смирнов А.В., Добронравов А.В., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология.* 2005;9(3):7–15.
10. Rabelink T.J. Cardiovascular risk in patients with renal disease: treating the risk or treating the risk factor? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004;19(1):23–26. PMID:14671033 DOI:10.1093/ndt/gfg421
11. Sarnak M.J., Levey A.S. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am. J. Kidney Dis.* 2000;35(4 Suppl 1):s117–131. PMID:10766010
12. Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек. *Нефрология и диализ.* 2017;19(1):26–206. DOI:10.28996/1680-4422-2017-1-22-206
13. Готье С.В., Хомяков С.М., Арзуманов С.В. и др. (сост.) Трансплантация печени. Национальные клинические рекомендации. Москва, 2013. Электронный ресурс. URL: http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacionalnye_klinicheskie_rekomendacii_po_transplantacii_pecheni.pdf
14. Fisher N.C., Nightingale P.G., Gunson B.K., et al. Chronic renal failure following liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation.* 1998;66(1):59–66. PMID:9679823
15. Sheiner P.A., Magliocca J.F., Bodian C.A., et al. Long-term medical complications in patients surviving > or = 5 years after liver transplant. *Transplantation.* 2000;69(5):781–789. PMID:10755526
16. O’Riordan A., Wong V., McCormick P.A., et al. Chronic kidney disease post-liver transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006;21(9):2630–2636. PMID:16735393 DOI:10.1093/ndt/gfl247
17. Guitard J., Ribes D., Kamar N., et al. Predictive Factors for Chronic Renal Failure One Year after Orthotopic Liver Transplantation. *Ren. Fail.* 2006;28(5):419–425. PMID:16825092 DOI:10.1080/08860220600683607
18. LaMattina J.C., Foley D.P., Mezrich J.D., et al. Chronic Kidney Disease Stage Progression in Liver Transplant Recipients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011;6(8):1851–1857. PMID:21784823 DOI:10.2215/CJN.00650111
19. Moreno J.M., Cuervas-Mons V., Rubio E., et al. Chronic renal dysfunction after liver transplantation in adult patients: prevalence, risk factors, and impact on mortality. *Transplant. Proc.* 2003;35(5):1907–1908. PMID:12962843
20. Gayowski T., Singh N., Keyes L., et al. Late-onset renal failure after liver transplantation: role of post-transplant alcohol use. *Transplant.* 2000;69(3):383–388. PMID:10706047
21. Ojo A.O., Held P.J., Port F.K., et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *New. Engl. J. Med.* 2003;349(10):931–940. PMID:12954741 DOI:10.1056/NEJMoa021744
22. Naesens M., Kuypers D.R.J., Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin. L. Am. Soc. Nephrol.* 2009;4(2):481–508. PMID:19218475 DOI:10.2215/CJN.04800908
23. Collins B.S., Davis C.L., Marsh C.L., et al. Reversible cyclosporine arteriopathy. *Transplantation.* 1992;54(4):732–734. PMID:1412766
24. Karie-Guigues S., Janus N., Saliba F., et al. Long-term renal function in liver transplant recipients and impact of immunosuppressive regimens (calcineurin inhibitors alone or in combination with mycophenolate mofetil): the TRY study. *Liver Transpl.* 2009;15(9):1083–1091. PMID:19718632 DOI:10.1002/lt.21803
25. Duvoux C., Pageaux G.P. Immunosuppression in liver transplant recipients with renal impairment. *J. Hepatol.* 2011;54(5):1041–1054. PMID:21145927 DOI:10.1016/j.jhep.2010.12.001
26. Pillebout E., Nochy D., Hill G., et al. Renal histopathological lesions after orthotopic liver transplantation (OLT). *Am. J. Transplant.* 2005;5(5):1120–1129. PMID:15816895 DOI:10.1111/j.1600-6143.2005.00852.x
27. Государственный реестр лекарственных средств. Электронный ресурс. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>
28. Le Blanc K. Immunomodulatory effects of fetal and adult mesenchymal stem cells. *Cytotherapy.* 2003;5(6):485–489. PMID:14660044 DOI:10.1080/14653240310003611
29. Marino J., Paster J., Benichou G. Allorecognition by T Lymphocytes and Allograft Rejection. *Front. Immunol.* 2016;(7):582. PMID:28018349 DOI:10.3389/fimmu.2016.00582
30. Хубутя М.Ш., Гуляев В.А., Хватов В.Б. и др. Иммунологическая толерантность при трансплантации органов. *Трансплантология.* 2017;9(3):211–225. DOI:10.23873/2074-0506-2017-9-3-211-225
31. Gonwa T.A., Mai M.L., Melton L.B., et al. Endstage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplant.* 2001;72(12):1934–1939. PMID:11773892
32. Hemmelgarn B.R., Manns B.J., Tonel-

li M. A decade after the KDOQI CKD Guidelines: a perspective from Canada. *Am. J. Kidney Dis.* 2012;60(5):723–724. PMID:23067641 DOI:10.1053/j.

ajkd.2012.08.026

33. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стра-

тегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал.* 2014;19(8):7–37.

References

1. Adam R., Karam V., Delvart V., et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012;57(3):675–688. PMID:22609307 DOI:10.1016/j.jhep.2012.04.015

2. Dutkowsky P., De Rougemont O., Mullhaupt B., Clavien P.A. Current and future trends in liver transplantation in Europe. *Gastroenterology.* 2010;138(3):802–809. DOI:10.1053/j.gastro.2010.01.030

3. Abdrashitova G.T. Cost estimates for the correction complications of chronic kidney disease and renal replacement therapy in patients with end-stage renal failure. *Pharmacoeconomics: theory and practice.* 2016;4(1):204. (In Russian).

4. Collins A.J., Foley R.N., Chavers B., et al. US Renal Data System 2013. Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(1 Suppl):A7. PMID:24360288 DOI:10.1053/j.ajkd.2011.11.015

5. Shvetsov M.Yu. Chronic kidney disease as a general medical problem: modern principles of nephroprophylaxis and nephroprotective therapy. *Consilium-Medicum.* 2014;16(7):51–64. (In Russian).

6. Bibbins-Domingo K., Chertow G.M., Fried L.F., et al. Renal function and heart failure risk in older black and white individuals: the Health, Aging, and Body Composition Study. *Arch Intern Med.* 2006;166(13):1396–402. PMID:16832005 DOI:10.1001/archinte.166.13.1396

7. Kobalava Zh.D., Villeval'de S.V., Moiseyev V.S. Significance of Various Methods of Assessment of Renal Functional State for Cardiovascular Risk Stratification. *Kardiologiya.* 2007;(12):74–81. (In Russian).

8. Mukhin N.A., Moiseyev V.S. Cardiorenal ratio and the risk of cardiovascular diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2003;11:50–56. (In Russian).

9. Smirnov A.V., Dobronravov A.V., Kayukov I.G. Cardiorenal continuum, pathogenetical grounds of preventive nephrology. *Nephrology (Saint-Peters-*

burg). 2005;9(3):7–15. (In Russian).

10. Rabelink T.J. Cardiovascular risk in patients with renal disease: treating the risk or treating the risk factor? *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(1):23–26. PMID:14671033 DOI:10.1093/ndt/gfg421

11. Sarnak M.J., Levey A.S. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(4 Suppl 1):s117–131. PMID:10766010

12. KGIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Nephrology and dialysis.* 2017;19(1):22–206. (In Russian). DOI:10.28996/1680-4422-2017-1-22-206

13. Gautier S.V., Khomyakov S.M., Arzumanov S.V., et al. *Liver transplantation. National clinical guidelines.* Moscow, 2013. Available at: http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional_nye_klinicheskie_rekomendacii_po_transplantacii_pecheni.pdf (In Russian).

14. Fisher N.C., Nightingale P.G., Gunson B.K., et al. Chronic renal failure following liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation.* 1998;66(1):59–66. PMID:9679823

15. Sheiner P.A., Magliocca J.F., Bodian C.A., et al. Long-term medical complications in patients surviving > or = 5 years after liver transplant. *Transplantation.* 2000;69(5):781–789. PMID:10755526

16. O’Riordan A., Wong V., McCormick P.A., et al. Chronic kidney disease post-liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(9):2630–2636. PMID:16735393 DOI:10.1093/ndt/gfl247

17. Guitard J., Ribes D., Kamar N., et al. Predictive Factors for Chronic Renal Failure One Year after Orthotopic Liver Transplantation. *Ren Fail.* 2006;28(5):419–425. PMID:16825092 DOI:10.1080/08860220600683607

18. La Mattina J.C., Foley D.P., Mezrich J. D., et al. Chronic Kidney Disease Stage Progression in Liver Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(8):1851–1857. PMID:21784823

DOI:10.2215/CJN.00650111

19. Moreno J.M., Cuervas-Mons V., Rubio E., et al. Chronic renal dysfunction after liver transplantation in adult patients: prevalence, risk factors, and impact on mortality. *Transplant Proc.* 2003;35(5):1907–1908. PMID:12962843

20. Gayowski T., Singh N., Keyes L., et al. Late-onset renal failure after liver transplantation: role of post-transplant alcohol use. *Transplant.* 2000;69(3):383–388. PMID:10706047

21. Ojo A.O., Held P.J., Port F.K., et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *New Engl J Med.* 2003;349(10):931–940. PMID:12954741 DOI:10.1056/NEJMoa021744

22. Naesens M., Kuypers D.R.J., Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin L Am Soc Nephrol.* 2009;4(2):481–508. PMID:19218475 DOI:10.2215/CJN.04800908

23. Collins B.S., Davis C.L., Marsh C.L., et al. Reversible cyclosporine arteriolopathy. *Transplantation.* 1992;54(4):732–734. PMID:1412766

24. Karie-Guigues S., Janus N., Saliba F., et al. Long-term renal function in liver transplant recipients and impact of immunosuppressive regimens (calcineurin inhibitors alone or in combination with mycophenolate mofetil): the try study. *Liver Transpl.* 2009;15(9):1083–1091. PMID:19718632 DOI:10.1002/lt.21803

25. Duvoux C., Pageaux G.P. Immunosuppression in liver transplant recipients with renal impairment. *J Hepatol.* 2011;54(5):1041–1054. PMID:21145927 DOI:10.1016/j.jhep.2010.12.001

26. Pillebout E., Nochy D., Hill G., et al. Renal histopathological lesions after orthotopic liver transplantation (OLT). *Am J Transplant.* 2005;5(5):1120–1129. PMID:15816895 DOI:10.1111/j.1600-6143.2005.00852.x

27. *State Register of Medicines.* Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (In Russian).

28. Le Blanc K. Immunomodula-

tory effects of fetal and adult mesenchymal stem cells. *Cytotherapy*. 2003;5(6):485–489. PMID:14660044 DOI:10.1080/14653240310003611

29. Marino J., Paster J., Benichou G. Allorecognition by T Lymphocytes and Allograft Rejection. *Front Immunol*. 2016;(7):582. PMID:28018349 DOI:10.3389/fimmu.2016.00582

30. Khubutiya M.Sh., Gulyayev V.A., Khvatov V.B., et al. Immunological tolerance in organ transplantation. *Trans-*

plantologiya. The Russian Journal of Transplantation. 2017;9(3):211–225. (In Russian). DOI:10.23873/2074-0506-2017-9-3-211-225

31. Gonwa T.A., Mai M.L., Melton L.B., et al. Endstage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplant*. 2001;72(12):1934–1939. PMID:11773892

32. Hemmelgarn B.R., Manns B.J., Tonel-

li M. A decade after the KDOQI CKD Guidelines: a perspective from Canada. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(5):723–724. PMID:23067641 DOI:10.1053/j.ajkd.2012.08.026

33. Moiseyev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V., et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(8):7–37. (In Russian).

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.
CONFLICT OF INTERESTS.**

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Authors declare no conflict of interest.**

**ФИНАНСИРОВАНИЕ.
FINANCING.**

**Исследование проводилось без спонсорской поддержки.
The study was performed without external funding.**

Информация об авторах

Анна Эдуардовна Бабич

гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения ГБУЗ «НИИ–ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» МЗ Краснодарского края, аспирант кафедры терапии № 1 ФГБОУ ВО «Кубанский ГМУ» МЗ РФ, ORCID: 0000-0002-5413-0922

**Елена Дмитриевна
Космачева**

д-р мед. наук, зав. кафедрой терапии № 1 ФГБОУ ВО «Кубанский ГМУ» МЗ РФ, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «НИИ–ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» МЗ Краснодарского края, ORCID: 0000-0001-8600-0199

Information about authors

Anna E. Babich

Gastroenterologist of the Gastroenterology Department, Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 n.a. Prof. S.V. Ochapovsky, Postgraduate at Internal Medicine Department No. 1, Kuban State Medical University, ORCID: 0000-0002-5413-0922

Elena D. Kosmacheva

Dr. Med. Sci., Head of Internal Medicine Department No. 1, Kuban State Medical University, Deputy Head Physician on Medical Issues at Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 n.a. Prof. S.V. Ochapovsky, ORCID: 0000-0001-8600-0199