DOI: 10.15825/1995-1191-2019-4-108-120

НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ИССЛЕДОВАНИИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

И.М. Ильинский, О.М. Цирульникова

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

Проблема острого повреждения почек (ОПП) после трансплантации печени (ТП) является актуальной и остается в центре внимания многих исследователей. Этиология ОПП многофакторная, но главным является ишемическое и реперфузионное повреждение печеночного трансплантата. Развитию ОПП способствуют многочисленные дооперационные, интраоперационные и послеоперационные факторы риска. Использование стандартных классификаций AKIN, RIFLE и KDIGO способствовало улучшению диагностики ОПП после ТП. Однако определение уровня креатинина в сыворотке крови позволяет диагностировать ОПП только в поздние сроки развития этого синдрома. Поэтому в настоящее время исследования проводят по поиску путей ранней диагностики ОПП с помощью биомаркеров. Переход на молекулярный уровень не только повышает точность, но и обеспечивает раннюю диагностику ОПП. В настоящее время наиболее изучены диагностические возможности липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL). До настоящего времени не известны меры профилактики ОПП после ТП, а лечение этого синдрома нельзя признать удовлетворительным. Даже легкая форма ОПП после ТП может привести к летальному исходу, а при тяжелой форме, при которой используют заместительную почечную терапию, является риском смерти в реанимации. Более чем у половины пациентов с ОПП развивается хроническая болезнь почек, требующая проведения хронического гемодиализа.

Ключевые слова: острое повреждение почек, трансплантация печени, факторы риска, предикторы, биомаркеры.

NOVEL TRENDS IN THE RESEARCH OF ACUTE KIDNEY INJURY AFTER LIVER TRANSPLANTATION

I.M. Iljinsky, O.M. Tsirulnikova

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

The problem of acute kidney injury (AKI) after liver transplantation (LT) is actual and remains the focus of many researchers. The etiology of AKI is multifactorial, but the main one is ischemic and reperfusion damage to LT. Multiple preoperative, intraoperative and postoperative risk factors contribute to the development of AKI. The use of standard classifications AKIN, RIFLE and KDIGO contributed to the improvement of AKI diagnosis after LT. However, the determination of creatinine in serum essence-the throat of blood enables the diagnosis of AKI only in the later stages of the development of this syndrome. Therefore, research is currently being conducted to find ways of early diagnosis of AKI using biomarkers. The transition to the molecular level increases not only the accuracy, but also provides early diagnosis of AKI. Currently, the diagnostic capabilities of lipocalin associated with neutrophil gelatinase (NGAL) have been studied the most. To date, measures to prevent AKI after LT are not known, and the treatment of this syndrome can not be considered satisfactory. Even a mild form of AKI after LT can be fatal, and in severe form, in which renal replacement therapy is used, there is a risk of death in intensive care. More than half of patients with AKI develop chronic kidney disease requiring chronic hemodialysis.

Key words: acute kidney injury, liver transplantation, risk factors, predictors, biomarkers.

Для корреспонденции: Ильинский Игорь Михайлович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (999) 877-60-95. E-mail: iiljinsky@mail.ru

For correspondence: Iljinsky Igor Mihajlovich. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (999) 877-60-95. E-mail: iiljinsky@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП) остается актуальной проблемой современной медицины и касается как тяжелых терапевтических, так и хирургических пациентов. Особенно высок риск развития этого синдрома у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и сепсисом. При острой декомпенсированной сердечной недостаточности ОПП возникает в пределах 40% госпитализированных пациентов. По прогнозу в ближайшем будущем с увеличением числа пациентов с сердечной недостаточностью распространенность ОПП также возрастет [1, 2]. У тяжелых больных сепсис является ведущей причиной ОПП. В связи с различиями в характеристике пациентов, патофизиологии и исходе выделяют септическое ОПП как отдельный клинический синдром, отличный от несептического ОПП [3]. У 40% пациентов, подвергшихся хирургическим вмешательствам, развивается ОПП после операций на сердце (18,7%), общей хирургии (13,2%), торакальной хирургии (12,0%) [1, 2, 4, 5].

Проблема ОПП не обошла стороной трансплантологию. После пересадки непочечных солидных органов у большинства больных развивается острое снижение функции почек [1, 2]. Кроме того, у некоторых пациентов развивается терминальная стадия почечной недостаточности, требующая заместительной почечной терапии, а у многих пациентов – хроническая болезнь почек. Частота ОПП варьирует в зависимости от трансплантируемого органа. Острое повреждение почек после трансплантации непочечных солидных органов приводит к более длительному пребыванию в стационаре, более высокой стоимости лечения, к повышенному риску смерти, более частому развитию хронической болезни почек *de novo* [6, 7]. Острое повреждение почек является распространенным и тяжелым осложнением также после трансплантации печени (ТП) [8–12]. Оно чаще наблюдается при использовании печени от асистолических доноров и обычно развивается в ранние сроки после ТП – от шести часов до конца первых суток после реперфузии [13]. Позднее начало ОПП наблюдается у меньшего числа пациентов [14]. Острое повреждение почек развивается после ТП не только от посмертных, но и от живых доноров [15–17]. После ТП от живых доноров потребность в послеоперационной заместительной почечной терапии возникает у 6,3% пациентов (34/538) [15]. Это осложнение реже встречается у пациентов после ТП (29%), чем у больных после абдоминальных хирургических операций (47%), но необходимость в проведении заместительной почечной терапии у пациентов после ТП выше, чем у пациентов после абдоминальных операций (71 и 53% пациентов соответственно) [1, 2].

ЧАСТОТА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

С момента начала использования в 2002 году модели терминальной стадии заболевания печени (MELD), в которой введено определение уровня сывороточного креатинина, значительно увеличилась частота диагностики нарушений функции почек среди потенциальных реципиентов печени. В результате этого также увеличилась частота одновременной трансплантации печени и почек. Решение о проведении совместной трансплантации печени и почки является трудным и должно быть строго сбалансированным. Тяжесть и длительность почечной дисфункции до ТП, гепатит С, сахарный диабет и другие факторы риска заболевания почек ассоциированы с повышенным риском развития посттрансплантационной почечной недостаточности. Тем не менее в настоящее время отсутствуют клинические данные, которые бы точно предсказывали восстановление почек после ТП [18].

Частота ОПП после ТП колеблется от 17 до 94% [7], а по данным E.A.J. Hoste et al. [19], распространенность ОПП варьирует от 1 до 66%. В табл. 1 приведены сведения о встречаемости ОПП после ТП в исследованиях других авторов. Частота ОПП после ТП колеблется от 3,97% [20] до 65% [21]. Такой широкий диапазон в частоте ОПП можно объяснить не только популяционными различиями, но и неиспользованием авторами стандартизованных критериев классификации ОПП. Этиология и частота ОПП также различаются между странами с высоким и низким уровнем дохода. В странах с высоким уровнем дохода заболеваемость ОПП ниже, чем в странах с низким и средним уровнем дохода, где загрязненная вода и эндемические заболевания, такие как малярия, способствуют высокому уровню ОПП. Исходы ОПП аналогичны или более тяжелы у пациентов с низким доходом. Позднее распознавание ОПП препятствует их выздоровлению и приводит к высокой смертности [19].

Острое повреждение почек часто наблюдается не только после ТП от доноров с расширенными критериями, но и от «стандартных» доноров и может привести к хронической болезни почек и /или смерти пациентов [22].

I.G. Jun et al. [23] ретроспективно проанализировали данные 1617 пациентов, перенесших трансплантацию доли печени от живых доноров, из них 271 пациенту была пересажена AB0-несовместимая донорская печень. Частота ОПП была значительно выше после ТП при AB0-несовместимости, чем при AB0-совместимости (67,0% против 48,2%; $p < 0,001$). Кроме того, пребывание в отделении интенсивной терапии ($p = 0,01$) было значительно продлено, но не было достоверных различий в смертности ($p = 0,74$), недостаточности трансплантата ($p = 0,32$) и

Таблица 1

Частота острого почечного повреждения после трансплантации печени

The frequency of acute kidney injury after liver transplantation

Авторы	Год публикации	Страна публикации	Частота ОПП в %	Примечания
A.G. Barreto et al. [14]	2015	Бразилия	46,7	
I.A. Hilmi et al. [25]	2015	США	52	
M.H. Park et al. [15]	2015	Ю. Корея	27,3	Живые доноры печени
P. Wiesen et al. [26]	2016	Бельгия	58,3	
M. Hamada et al. [27]	2017	Япония	46,2	ТП детям
E.C. de Ataide [28]	2017	Бразилия	46,84	
T. Mizota et al. [17]	2017	Япония	30,7	Живые доноры печени
Z.Q. Zhou et al. [29]	2017	Китай	40,8	
Y. Zongyi et al. [20]	2017	Китай	3,97	
I. Jocmans et al. [13]	2017	Бельгия	26	
M.S. Chae et al. [16]	2017	Ю. Корея	22,7	Живые доноры печени
E. Trinh et al. [7]	2017	Канада	56,6	
Y. Cheng et al. [30]	2018	Китай	64,2	
M. Kalisvaart et al. [21]	2018	Нидерланды	65	Асистолические доноры печени
C. Pulitano et al. [31]	2018	Австралия	32	

послеоперационном диализе ($p = 0,74$) между двумя группами пациентов. Низкий уровень гемоглобина и длительность операции были независимыми факторами риска ОПП после АВ0-несовместимой ТП [23].

Метаанализ баз данных (MEDLINE, EMBASE и Cochrane Databases) с момента их образования до декабря 2018 года включительно показал, что после ТП частота ОПП и тяжелого ОПП, требующего проведения заместительной почечной терапии, составляют 40,8 и 7,0% соответственно. Имеется достоверная связь ОПП с повышенной смертностью пациентов и недостаточностью трансплантированной печени. Частота ОПП после ТП остается стабильной в течение последних десяти лет исследования [24].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

Острое повреждение почек – синдром с различной этиологией и с различными патофизиологическими процессами, приводящими к снижению их функции [1–3, 32]. При этом синдроме помимо задержки удаления продуктов жизнедеятельности, нарушения электролитного гомеостаза и изменения концентрации лекарственных средств индуцируется генерализованная воспалительная реакция, поражающая многие внутренние органы [19].

По мнению большинства исследователей, этиология ОПП у пациентов после ТП многофакторная [1, 2, 19]. Отмечают причинную взаимосвязь с воздействием высокого уровня токсичных свободных радикалов, ишемией почек при гемодинамической нестабильности, воздействием терминальной стадии заболевания печени на почки и инфекционными осложнениями после ТП. Кроме того, ОПП связывают с тяжестью заболевания нативной печени по MELD [30], дисфункцией почек до ТП, качеством донорской печени, периоперационными факторами, в частности, нефротоксичностью ингибиторов кальциневрина [11].

Один из главных этиологических факторов ОПП при ТП – ишемическое и реперфузионное повреждение трансплантата [11, 13, 33]. M. Kalisvaart et al. [21] изучали влияние длительности тепловой ишемии на развитие ОПП у 368 реципиентов, получивших печень от асистолических доноров. Тяжесть ОПП достоверно усиливалась с увеличением продолжительности времени тепловой ишемии: от 61 минуты у реципиентов без ОПП до 69 минут у реципиентов с наиболее тяжелой формой ОПП ($p < 0,001$). Продолжительность времени тепловой ишемии в идеале не должна превышать 60 минут, увеличение этого времени ведет к усилению тяжести ОПП после ТП. Известно, что холодовая консервация донорских органов вносит вклад в усиление ишемического повреждения. Однако M. Kalisvaart et al. [21] не выявили связи между длительностью холодовой ишемии и тяжестью ОПП.

Этиологическим фактором ОПП может быть сосудистая патология. W. Beaubien-Souligny et al. [34] представили редкое наблюдение, в котором причиной ОПП после ТП был стеноз нижней полой вены. У 25-летнего мужчины с циррозом печени, вызванным склерозирующим холангитом и аутоиммунным гепатитом, через месяц после ТП развилось тяжелое ОПП в сочетании с рецидивирующим асцитом и отеком нижних конечностей. Ультразвуковое исследование выявило стеноз нижней полой вены. После ангиопластики с установкой стента наступило быстрое улучшение функции почек.

Патогенез ОПП остается до конца неясным [11]. В патогенезе ОПП при ишемическом и реперфузионном повреждении трансплантированной печени I. Jochmans et al. [13] выделяют четыре составляющие. Во-первых, основную роль играет системный воспалительный ответ с активацией клеток Купфера, которые начинают выделять циркулирующие воспалительные и провоспалительные цитокины, а также факторы транскрипции. Повышение уровня фактора некроза опухоли α и других интерлейкинов нарушает регуляцию молекул эндотелиальной адгезии в отдаленных органах, в частности в почках, и при этом в них происходит инфильтрация лейкоцитами и повышение проницаемости стенок сосудов. Активированные нейтрофилы выделяют ферменты и цитокины в субэндотелиальное пространство, непосредственно вызывая травму почек и инфильтрацию моноцитами и макрофагами. Во-вторых, ишемическое и реперфузионное повреждение ТП приводит к увеличению апоптоза эндотелия, что дополнительно способствует лейкоцитарной инфильтрации стенок сосудов. В-третьих, оксидативный стресс ТП и активные формы кислорода также вносят свой вклад в повреждение почек. В-четвертых, повреждение актина цитоскелета эпителия канальцев и эндотелиальных клеток сосудов почек может привести к усилению апоптоза. По мнению I. Jochmans et al. [13], снижение степени ишемического и реперфузионного повреждения ТП, например, путем использования технологии машинной перфузии, может не только улучшить функцию трансплантата, но и ограничить его влияние на почки и уменьшить частоту ОПП.

МОРФОЛОГИЯ ПРИ ОСТРОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПОЧЕК

Морфология почек при их остром повреждении изучена плохо, так как биопсии не выполняют у этой категории пациентов. При исследовании аутопсийного материала при ОПП имеют место различные степени дистрофии и некроза эпителиоцитов канальцев почек, вплоть до острого канальцевого некроза. Капилляры гломерул малокровны, со спавшимися просветами.

ФАКТОРЫ РИСКА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

В исследовании P. Wiesen et al. [26] при однофакторном анализе тяжесть почечной дисфункции коррелировала с наличием асцита и наличием бактериальной инфекции до операции, дооперационным уровнем билирубина, мочевины и креатинина, применением вазопрессоров, потребностью в послеоперационной искусственной вентиляции легких, с послеоперационным уровнем билирубина, мочевины, аспартатаминотрансферазы, гемоглобина и потребностью в переливании крови. Многофакторный анализ показал, что индекс массы тела ($p = 0,004$), предоперационный уровень креатинина ($p < 0,0001$), использование вазопрессоров ($p = 0,0002$), максимальный послеоперационный уровень билирубина ($p = 0,044$) и минимальный послеоперационный уровень гемоглобина ($p = 0,0005$) были независимыми прогностическими факторами развития ОПП в ранние сроки после ТП. При многофакторном анализе ни донорский статус, ни уровень аспартатаминотрансферазы не оказывали существенного влияния на раннюю послеоперационную почечную дисфункцию [26].

В другом исследовании однофакторный анализ показал, что дооперационные факторы (индекс массы тела, сахарный диабет, С-реактивный белок), интраоперационные (переливание эритроцитов в упаковке, фуросемид и содержание кислорода в агепатической фазе, через пять минут и один час после реперфузии трансплантата и при закрытии брюшной полости) и постоперационные факторы (тяжелый постреперфузионный синдром) были значимыми факторами риска ОПП. Многофакторный анализ показал, что содержание кислорода через пять минут после реперфузии трансплантата, индекс массы тела и введение фуросемида были независимо связаны с послеоперационным ОПП. Таким образом, послеоперационное ОПП было независимо связано с содержанием кислорода через пять минут после реперфузии трансплантата, индексом массы тела и введением фуросемида [16].

При многофакторном анализе после ТП от живого донора независимыми факторами риска развития ОПП были: индекс массы тела более 27,5 кг/м^2; альбумин сыворотки крови менее 3,5 мг/дл; оценка по шкале MELD более 20; время операции свыше 600 минут; время тепловой ишемии более 40 мин; постреперфузионный синдром; средний уровень глюкозы крови выше 150 мг/дл в день операции; потребность в криопреципитате более 6 ЕД; потеря крови свыше 60 мл/кг массы тела; использование ингибитора кальциневрина без комбинации с микофенолата мофетилом [15]. По мнению этих авторов, для снижения частоты развития послеоперационного ОПП следует снижать дозировку ингибитора кальциневрина при совместном применении с микофенолатом мофетила.

Повышенный дооперационный уровень общего билирубина и интраоперационная кровопотеря, а также длительная госпитализация были независимо связаны с риском развития ОПП после ТП детям [27].

Недавно было показано, что повышенное поступление фосфата в сыворотку крови связано с повышенным риском развития ОПП на всех этапах пребывания пациентов в стационаре [35].

Как видно из приведенных выше нескольких публикаций последних лет, в развитии ОПП принимают участие многочисленные дооперационные, интраоперационные и послеоперационные факторы риска. Остановимся более подробно на факторах риска ОПП на каждом из этих этапов.

Дооперационные факторы риска у реципиента

Наибольшее количество факторов риска развития ОПП после ТП существует до операции. В публикациях делается акцент на различные факторы. Исследование H. Aksu Erdost et al. [36] показало, что при MELD более 20 баллов у реципиента повышается риск ОПП после ТП. Вирусный гепатит у реципиента, время тепловой ишемии донорской печени и высокий уровень лактата в сыворотке крови до ТП оказались факторами риска ОПП в исследовании A.G. Barreto et al. [14]. Кроме того, факторами, предрасполагающими к ОПП, являются: женский пол, масса тела более 100 кг, неалкогольный стеатогепатит, тяжесть заболевания нативной печени [25]. Дисфункция почек после ТП превалирует у пациентов с декомпенсированным циррозом нативной печени [37]. В исследовании H.P. Chen et al. [9] наиболее значимым фактором риска ОПП после ТП оказались цереброваскулярные заболевания до операции.

Важным фактором, предрасполагающим к ОПП, является сахарный диабет, существовавший до ТП [25]. После ТП прогрессирование повреждения почек до терминальной стадии почечной недостаточности было особенно выражено при наличии у пациентов сахарного диабета [38]. Авторы полагают, что сахарный диабет можно рассматривать в качестве критерия при принятии решений относительно симультанной трансплантации печени и почек. С каждым годом количество таких операций увеличивается как при хронической болезни почек, так и при ОПП [39]. Только в исследовании O. Komurcu et al. [40] не было найдено влияния гипергликемии (содержание глюкозы в крови выше 200 мг/дл) на повышение риска развития ОПП, послеоперационных инфекций или смертности пациентов после ТП.

К независимым и достоверным ($p < 0,05$) факторам риска развития ОПП относят также высокий уровень предоперационного креатинина в плазме крови и длительный период лечения дофамином [20]. Острое повреждение почек ассоциируют с высоким индексом массы тела, низким объемом выделяемой мочи [29], низким уровнем сывороточного альбумина и повышенным уровнем прямого билирубина, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы [41].

Воспалительные и противовоспалительные цитокины играют значимую роль в развитии ОПП. Исходя из этого было предпринято исследование роли генных полиморфизмов цитокинов в ухудшении состояния почек после ТП. Установлено, что генотип IL4-33 T/T достоверно ассоциирован с более высокой частотой ОПП по сравнению с двумя другими генотипами ($p = 0,03$). Поэтому генотип IL4 -33 T/T может быть одним из факторов риска ОПП после ТП [42].

Донорские факторы риска

Независимым и достоверным ($p < 0,05$) фактором риска развития ОПП после ТП признают тепловую и холодовую ишемию донорской печени, степень которой увеличивается при использовании органов от доноров высокого риска, особенно от асистолических доноров [20]. В исследовании M.B. Doyle et al. [43] было проведено изучение частоты ОПП в зависимости от характера донорской печени – от донора с кардиальной смертью или со смертью головного мозга. Несмотря на то что доноры печени с кардиальной смертью были моложе доноров со смертью мозга ($p < 0,0001$) и у них был ниже MELD ($p = 0,03$), ОПП встречалась чаще (16,3% реципиентов нуждались в диализе – против 4,1% реципиентов, $p = 0,01$).

Возникновение ОПП не зависит непосредственно от использования для трансплантации печени от доноров высокого риска (асистолические доноры или доноры старше 65 лет), а связано со степенью тяжести ее ишемического и реперфузионного повреждения [13, 25]. J. Roller и M. Glanemann [44] обращают внимание на то, что для уменьшения вероятности развития ОПП при ТП необходима минимизация тепловой и холодовой ишемии донорской печени.

Определение того, у каких кандидатов на ТП с тяжелым повреждением почек будет полное восстановление функции почек только после одной ТП, затруднено. H.L. Laskey et al. [45] установили, что у таких реципиентов полное восстановление функции почек было при среднем времени тепловой ишемии донорской печени 31 минута (24–46 мин), а отсутствовало их восстановление при длительности тепловой ишемии 39 мин (34–49 мин; $p = 0,02$). Каждая минута увеличения времени тепловой ишемии повышала риск недостаточного восстановления почек после ТП на 8–9%.

Интраоперационные факторы риска

Гемодинамическая нестабильность во время ТП имеет решающее значение в развитии ОПП и заслуживает пристального внимания. Тяжелая гипотензия, даже в течение менее 10 минут, была достоверно связана с развитием тяжелой формы этого осложнения [17].

Однофакторный анализ показал, что интраоперационные факторы (переливание эритроцитов, фуросемид и содержание кислорода в агепатической

фазе, через пять минут и один час после реперфузии трансплантата и при закрытии брюшной полости) были значимыми факторами риска ОПП [16].

Во время ТП независимым и достоверным ($p < 0,05$) фактором риска развития ОПП является большой объем кровопотери [20], и соответственно, объем перелитой крови и/или ее компонентов (эритроцитов, свежезамороженной плазмы) [25, 30, 36]. По мнению H. Aksu Erdost et al. [36], нормализация уровня гемоглобина без переливания компонентов крови может предотвратить ОПП.

Полагают, что переливание крови является фактором риска ОПП, только если его проводят в больших объемах [13, 30]. Кроме того, переливание длительно хранившихся эритроцитов значительно повышает риск послеоперационного ОПП у пациентов после ТП. В одном из исследований [46] пациенты, которым выполнена ТП, были разделены на две группы. Первая группа – пациенты, которым переливали эритроциты, хранившиеся менее 14 дней, и вторая группа – пациенты, у которых были использованы эритроциты, хранившиеся 14 дней или более. Послеоперационное ОПП наблюдали у 40,5% пациентов первой группы и у 65,1% – второй ($p < 0,01$). Частота тяжелого ОПП после ТП была значительно выше, а продолжительность пребывания в реанимации значительно дольше во второй группе пациентов [46]. Риск развития ОПП возрастает при длительности операции более 480 минут [29].

У пациентов после ТП прогрессирование повреждения почек до терминальной стадии почечной недостаточности было особенно выражено при скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин во время операции [47]. По данным I.A. Hilmi et al. [25], наличие тяжелой нестабильной гемодинамики при реперфузии не влияет на частоту ОПП после ТП. Напротив, J. Roller и M. Glanemann [44] подчеркивают необходимость поддержания адекватного артериального давления во время реперфузии для уменьшения вероятности развития ОПП при ТП.

Недавно было установлено, что такие показатели, как повышенный исходный уровень центрального венозного давления (CVP), повышенный исходный уровень конечного диастолического объема правого желудочка (RVEDV) после индукционной анестезии и снижение смешанной венозной сатурации кислородом (SvO_2) во время агепатической фазы при ТП, являются факторами риска развития послеоперационного ОПП [48]. Интраоперационная олигурия в сочетании со снижением смешанной венозной сатурации кислородом (SvO_2) является более точным предиктором ОПП после ТП, чем только один из этих показателей [48].

Постоперационные факторы риска

Независимыми и достоверными ($p < 0,05$) факторами риска развития ОПП после ТП являются нефротоксичность ингибиторов кальциневрина, а также послеоперационные инфекции [20]. Развитию ОПП способствуют неоптимальная функция трансплантированной печени [29, 49] и использование вазопрессоров [29]. Пик повышения аспартатаминотрансферазы через шесть часов после реперфузии был единственным независимым фактором риска ОПП. Раннюю дисфункцию ТП чаще наблюдали у больных с ОПП [13]. К факторам риска развития ОПП в послеоперационном периоде относят также высокий дооперационный балл MELD и цирроз нативной печени [30]. Исследование S. Yoo et al. [50] показало, что повышенная периоперационная вариабельность уровня глюкозы в сыворотке крови, но не гипергликемия, независимо связана с повышенным риском ОПП у пациентов после ТП.

ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

Использование стандартных классификаций для диагностики и стратификации ОПП способствовало повышению выявляемости данного синдрома в клинической практике и эпидемиологических исследованиях [5]. R. Caragata et al. [51] указывают на постепенные изменения в понятии ОПП и подчеркивают необходимость использования стандартизированного определения в последующих исследованиях. Классификации ОПП по критериям AKIN, RIFLE и KDIGO позволяют оценить тяжесть дисфункции почек у пациентов после ТП [52].

Критерии RIFLE и KDIGO идентифицируют больше случаев ОПП, чем критерии AKIN (RIFLE – 84,2%, KDIGO – 87,5%, AKIN – 72,8%, $p < 0,001$), хотя прогнозирование внутрибольничной летальности было аналогично при применении этих трех классификаций. У септических пациентов ОПП, диагностированное только на основании снижения уровня диуреза, было лучшим предиктором госпитальной смертности, чем ОПП, определяемое либо уровнем креатинина сыворотки крови (SCr), либо SCr и объемом диуреза ($p < 0,001$), что свидетельствует о диагностической и прогностической значимости показателя диуреза при сепсисе у пациентов с ОПП [53]. Другие авторы также отмечали преимущество классификаций RIFLE и KDIGO в сравнении с классификацией AKIN при диагностике ОПП у тяжелых пациентов [1, 2, 54]. Большинство же авторов отдают предпочтение классификации KDIGO в диагностике ОПП и прогнозировании госпитальной летальности [55–58].

Острое повреждение почек диагностируют при увеличении в сыворотке крови креатинина на 50%

или более от его предоперационного исходного уровня. Первая стадия ОПП характеризуется 0,3 мг/дл сывороточного креатинина или повышением его уровня после ТП на 50%, вторая стадия – двукратным увеличением и третья стадия – трехкратным увеличением уровня креатинина в сыворотке крови [59]. Определение содержания креатинина в сыворотке крови является чувствительным и специфичным методом в диагностике и классификации ОПП после ТП [37].

Включение олигурии, которая часто встречается после ТП, в качестве диагностического критерия ОПП резко увеличило частоту этого осложнения. Олигурия без повышения сывороточного креатинина достоверно была связана с неблагоприятным послеоперационным исходом [60].

Постреперфузионный синдром, который отражает тяжелое ишемическое и реперфузионное повреждение, является предиктором ОПП после ТП от доноров со смертью мозга [22]. В то же время единственным достоверным предиктором ишемического и реперфузионного повреждения ТП является повышение уровня аспартатаминотрансферазы в плазме крови. Поэтому повышение уровня этого фермента в плазме крови следует рассматривать и как предиктор ОПП [13, 33].

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

Новым трендом в ранней диагностике различных заболеваний, в том числе у пациентов после трансплантации солидных органов, является поиск и изучение для этой цели различных биомаркеров [61, 62]. Хотя уровень креатинина в сыворотке крови пока остается «золотым стандартом» оценки функции почек, этот тест имеет низкую специфичность и чувствительность для ***ранней диагностики*** ОПП [63]. Поэтому, а также в связи с тем, что современная терапия ОПП оставляет желать лучшего, в настоящее время внимание исследователей акцентируется не на методах лечения, а на профилактике и раннем выявлении ОПП у тяжелых пациентов, в том числе и у больных после ТП [64, 65]. Новые биомаркеры для прогнозирования или ранней диагностики ОПП потенциально могут повысить возможности лечения этого осложнения у больных после ТП [66]. Переход с клинического и биохимического уровней на молекулярный уровень, в частности на определение биомаркеров повреждения почечных канальцев, не только повышает точность, но и обеспечивает раннюю диагностику ОПП [67].

Таблица 2

Концентрация NGAL в цельной крови у тяжелых пациентов в зависимости от стадии ОПП по классификации KDIGO [71]

Whole blood NGAL level in critically ill patients depending on AKI stage according to KDIGO scale

Стадия ОПП	Средняя концентрация NGAL, мкг/л	Пределы вариации концентрации NGAL, мкг/л
0	78	60–187
1	263	89–314
2	484	333–708
3	623	231–911

Диагностические возможности липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL), и биомаркера остановки клеточного цикла G1 были подтверждены в большом количестве клинических исследований кардиохирургических больных (B. Wu et al., 2019) [63]. Для предсказания ОПП после ТП также было предложено определять NGAL (A.C.Y. Yeung et al., 2018) [68].

Определение содержания сывороточного и мочевого системного фактора ингибирования миграции макрофагов (MIF) и NGAL использовали в качестве ранних предикторов развития тяжелого ОПП после ТП у 45 пациентов (средний возраст 55 ± 8 лет). Из них у 19 пациентов (38%) в течение 48 часов после реперфузии развилось тяжелое ОПП. В конце операции ТП сывороточный MIF был предиктором тяжелого ОПП ($p = 0,03$), тогда как мочевой MIF, сывороточный и мочевой NGAL были неинформативными. В первые послеоперационные сутки уровни сывороточного MIF ($p = 0,006$), мочевого MIF ($p = 0,03$) и мочевого NGAL ($p = 0,02$) прогнозировали тяжелое ОПП, в то время как сывороточный NGAL был непоказателен [69]. M.A. Kandil et al. [70] также считают, что уровень NGAL в сыворотке крови не является предиктором ОПП. Тем не менее A.C.Y. Yeung et al. [68] считают необходимым проведение дальнейших исследований для стандартизации метода определения NGAL и подтверждения его клинической полезности. Это было осуществлено в одном из недавних исследований [71], которое показало, что концентрация NGAL в цельной крови при поступлении в реанимацию является хорошим стратификатором тяжести ОПП у тяжелых пациентов (табл. 2). Однако у септических пациентов концентрация NGAL более высокая независимо от наличия или отсутствия ОПП: в среднем 481 (247–687) мкг/л у септических пациентов и 623,5 (361–798) мкг/л при септическом шоке.

Гиперурикемия часто встречается после пересадки органов и относится к независимому предиктору почечной недостаточности. Гиперурикемия может сопровождать снижение функции почек у этой категории пациентов [38, 47]. Кроме того, у пациентов после ТП гиперурикемия является независимым предиктором летальности, особенно пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации ниже 60, и

предиктором повышения в два раза уровня креатинина у пациентов с сахарным диабетом. Лечение гиперурикемии приводит к улучшению функции почек у пациентов с трансплантированной печенью [38].

В качестве биомаркеров раннего выявления ОПП в различных клинических ситуациях было предложено определять в моче концентрацию тканевого ингибитора металлопротеиназы-2 (TIMP-2) и связывающего белок инсулиноподобного фактора роста-7 (IGFBP-7) [72]. Они были признаны во многих странах Европы и в США в качестве теста при оценке риска ОПП у больных после серьезных операций, при гемодинамической нестабильности или сепсисе [73]. Однако эти биомаркеры оказалась неэффективны для прогнозирования ОПП после ТП, и их не следует рекомендовать для использования в клинической практике [74].

C. Pulitano et al. [31] провели проспективное исследование потенциальной связи между экспрессией генов, сывороточными медиаторами и началом ОПП после ТП. В биоптатах ТП после реперфузии у больных с ОПП по сравнению с больными без повреждения почек была более высокая экспрессия нескольких генов, участвующих в ишемическом и реперфузионном повреждении. Изменения экспрессии генов ET-1, интерлейкина (IL) 18 и фактора некроза опухоли α (TNF-α) были ассоциированы с пиковым значением креатинина. У пациентов с острым повреждением почек в сыворотке крови в первые сутки после операции также были достоверно более высокие уровни ET-1, IL18 и TNF-α. Многофакторный анализ показал, что уровни ET-1 и IL18 в сыворотке крови являются независимыми предикторами ОПП [31].

В качестве предиктора ОПП у больных после ТП пытались использовать определение содержания D-допахромной таутомеразы в сыворотке крови до операции. Однако этот биомаркер оказался полезен только в качестве предиктора исхода операции, но не развития ОПП [75].

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

До сих пор отсутствуют способы профилактики ОПП после ТП [11]. Использование непрерывной вено-венозной гемофильтрации во время ТП пациентам, нуждавшимся в заместительной почечной терапии до операции, не уменьшает сроки пребывания в реанимации и в стационаре, но повышает их выживаемость [76]. В другом большом ретроспективном исследовании было продемонстрировано, что использование вено-венозного шунтирования во время ТП связано со значительно более низкой частотой ОПП после операции у пациентов, у которых до ТП была нарушена функция почек, но им не требовалось проведения заместительной почечной терапии [77].

С целью снижения риска ОПП необходимо поддержание достаточного содержания кислорода сразу после реперфузии трансплантата у пациентов, перенесших ТП, путем тщательного проведения искусственной вентиляции легких и переливания крови [16]. Таргетирование периоперационной целенаправленной терапии снижает риск ОПП [78]. Авторы полагают, что системная доставка кислорода с помощью жидкостей и инотропных препаратов является лучшим способом увеличения перфузии почек и оксигенации у пациентов высокого риска, подвергшихся тяжелым операциям.

Анализ литературы, опубликованной в последние годы, показал отсутствие существенных прорывов в лечении ОПП. Раннее вмешательство при этом грозном осложнении имеет как краткосрочный, так и долгосрочный положительный эффект. Лечение ОПП, как правило, проводят в реанимационном отделении. В первую очередь оно направлено на предотвращение или ликвидацию отека легких и гиперкалиемии. На сегодняшний день заместительная почечная терапия остается «золотым стандартом» для лечения тяжелого ОПП, хотя идеальные сроки и методика применения этой терапии остаются под вопросом [79]. Дискутируется вопрос об использовании петлевых диуретиков, которые широко применяются в неотложной и интенсивной медицине, у пациентов с ОПП при сохраненной эуволемия [80].

ИСХОДЫ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

Исход ОПП после ТП бывает различным – от полного выздоровления до смерти пациентов. Острое повреждение почек вызывает серьезные затруднения при ведении этих пациентов, влияет на исходы операции и является независимым фактором риска летального исхода [9, 14, 81]. У больных с ОПП требуется значительно дольше проводить искусственную вентиляцию легких [14], у них более длительное пребывание в реанимационном отделении и стационаре [9], а также встречается большое количество осложнений, таких как частые послеоперационные кровотечения, инфекции (бактериемия, пневмония) [9] и раннее развитие дисфункции ТП [31] со снижением ее выживаемости в течение первых нескольких месяцев [25]. Даже легкая или транзиторная форма ОПП после ТП может привести к серьезным осложнениям, длительному пребыванию в отделении интенсивной терапии и в клинике, а также к росту заболеваемости и смертности [13, 25, 59].

В одном из исследований было показано, что за период с 2002-го по 2013 год прослеживался рост количества пациентов после ТП с тяжелым ОПП, требующим проведения программного гемодиализа [12].

Предиктором потребности в гемодиализе является высокий балл MELD-Na (равный или выше 22) [14].

Тяжелая форма ОПП с необходимостью заместительной терапии является известным фактором риска смерти в реанимации [25]. Из 177 пациентов, которым была выполнена ТП, 35 пациентам (19%) в раннем посттрансплантационном периоде потребовалась заместительная почечная терапия. Средний возраст пациентов составил 31,1 ± 20,0 года. Оценка по MELD составляла 16,7 ± 12,3 балла. Госпитальная летальность пациентов с ОПП, которым была проведена заместительная почечная терапия, составила 23,3%, а 40% пациентов остались на гемодиализе [82].

Ишемическое и реперфузионное повреждение ответственно за возникновение постреперфузионного синдрома, который является первым проявлением тяжелой степени ОПП [22] и который влияет на заболеваемость и смертность пациентов после ТП [83–85]. Развитие умеренного или тяжелого ишемического и реперфузионного повреждения трансплантированной печени совместно с ОПП оказывает наибольшее негативное влияние на результаты лечения этих пациентов. Выживание пациентов с двумя этими осложнениями в течение первых 90 дней после операции составляло 89%, а у пациентов без этих осложнений или только с одним из них – 100% [33].

Поздняя выживаемость пациентов при ОПП после ТП, по данным различных клиник, колеблется в широких пределах. Одно- и пятилетняя кумулятивная выживаемость в группе больных с ОПП составила 33,95 и 25,24% соответственно по сравнению с 86,34 и 70,05% в группе пациентов без ОПП ($p < 0,001$) [20]. В другом исследовании выживаемость пациентов через один год после операции составила 90% у пациентов с ОПП против 98% у пациентов без этого осложнения [13].

Более чем у половины и даже у большинства пациентов с ОПП развивается хроническая болезнь почек. Риск смерти возрастает экспоненциально при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м^2 [12, 14, 22]. Частота хронических заболеваний почек *de novo* и потребность в диализе через три месяца и один год после трансплантации печени были значительно выше среди пациентов, у которых наблюдали ОПП [25]. Это осложнение признают также важным фактором риска возникновения *de novo* хронической болезни почек и в более отдаленные сроки после операции [31, 85].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что ОПП после ТП встречается реже, чем у тяжелых терапевтических и хирургических пациентов, в том числе и после пересадки других солидных органов, актуальность этой проблемы сохраняется до настоящего времени и остается в центре внимания многих исследователей. Частота ОПП после ТП колеблется в широких пределах. Этиология ОПП многофакторная, но главным из них является ишемическое и реперфузионное повреждение ТП. При тяжелой степени ОПП наблюдается острый канальцевый некроз. Развитию ОПП способствуют многочисленные дооперационные, интраоперационные и послеоперационные факторы риска. Использование стандартных классификаций AKIN, RIFLE и в большей степени KDIGO способствовало улучшению диагностики ОПП после ТП. Однако определение уровня креатинина в сыворотке крови позволяет диагностировать ОПП только в поздние сроки развития этого синдрома и не удовлетворяет запросы клиники. Поэтому в настоящее время исследования проводят по поиску путей ранней диагностики ОПП с помощью биомаркеров. Переход на молекулярный уровень, в частности, на определение биомаркеров повреждения почечных канальцев, не только повышает точность, но и обеспечивает раннюю диагностику ОПП. В настоящее время наиболее изучены диагностические возможности липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL). До настоящего времени не известны меры профилактики ОПП после ТП, а лечение этого синдрома нельзя признать удовлетворительным. Даже легкая форма ОПП после ТП может привести к летальному исходу, а при тяжелой форме, при которой используют заместительную почечную терапию, является риском смерти в реанимации. Более чем у половины пациентов с ОПП развивается хроническая болезнь почек, требующая проведения хронического гемодиализа.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Gameiro J, Fonseca JA, Jorge S, Lopes JA*. Acute Kidney Injury Definition and Diagnosis: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2018 Sep 28; 7 (10). pii: E307. doi: 10.3390/jcm7100307.
2. *Gameiro J, Fonseca JA, Neves M, Jorge S, Lopes JA*. Acute kidney injury in major abdominal surgery: incidence, risk factors, pathogenesis and outcomes. *Ann Intensive Care*. 2018 Feb 9; 8 (1): 22. doi: 10.1186/s13613-018-0369-7.
3. *Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J et al*. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med*. 2017; 43: 816–828. doi: 10.1007/s00134-017-4755-7.
4. *Grams ME, Sang Y, Coresh J, Ballew S, Matsushita K et al*. Acute kidney injury after major surgery: A retrospective analysis of veteran's health administration data. *Am J Kidney Dis*. 2016; 67: 872–880. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.022.

5. *Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED et al*. Acute kidney disease and renal recovery: Consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2017; 13: 241–257. doi: 10.1038/nrneph.2017.2.
6. *Rossi AP, Vella JP.* Acute Kidney Disease After Liver and Heart Transplantation. *Transplantation*. 2016 Mar; 100 (3): 506–414. doi: 10.1097/TP.0000000000000916.
7. *Trinh E, Alam A, Tchervenkov J, Cantarovich M.* Impact of acute kidney injury following liver transplantation on long-term outcomes. *Clin Transplant*. 2017 Jan; 31 (1). doi: 10.1111/ctr.12863.
8. *Мойсюк ЛЯ, Попцов ВН, Мойсюк ЯГ*. Ранняя дисфункция трансплантата и острое повреждение почек после трансплантации печени: определения, факторы риска и клиническое значение. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; 14 (4): 93–102. *Moysyuk LY, Poptsov VN, Moysyuk YG*. Early allograft dysfunction and acute kidney injury after liver transplantation: definitions, risk factors and clinical significance. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2012; 14 (4): 93–102. (In Russ.) Doi. org/10.15825/1995-1191-2012-4-93-102.
9. *Chen HP, Tsai YF, Lin JR, Liu FC, Yu HP.* Incidence and Outcomes of Acute Renal Failure Following Liver Transplantation: A Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Dec; 94 (52): e2320. doi: 10.1097/MD.0000000000002320.
10. *Naik P, Premsagar B, Mallikarjuna M.* Acute renal failure in liver transplant patients: Indian study. *Indian J Clin Biochem*. 2015 Jan; 30 (1): 94–98. doi: 10.1007/s12291-013-0410-4.
11. *De Haan JE, Hoorn EJ, de Geus HRH.* Acute kidney injury after liver transplantation: Recent insights and future perspectives. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017 Apr; 31 (2): 161–169. doi: 10.1016/j.bpg.2017.03.004.
12. *Nadkarni GN, Chauhan K, Patel A, Saha A, Poojary P et al.* Temporal trends of dialysis requiring acute kidney injury after orthotopic cardiac and liver transplant hospitalizations. *BMC Nephrol*. 2017 Jul 19; 18 (1): 244. doi: 10.1186/s12882-017-0657-8.
13. *Jochmans I, Meurisse N, Neyrinck A, Verhaegen M, Monbaliu D, Pirenne J.* Hepatic ischemia/reperfusion injury associates with acute kidney injury in liver transplantation: Prospective cohort study. *Liver Transpl*. 2017 May; 23 (5): 634–644. doi: 10.1002/lt.24728.
14. *Barreto AG, Daher EF, Silva Junior GB, Garcia JH, Magalhães CB et al.* Risk factors for acute kidney injury and 30-day mortality after liver transplantation. *Ann Hepatol*. 2015 Sep-Oct; 14 (5): 688–694.
15. *Park MH, Shim HS, Kim WH, Kim HJ, Kim DJ et al.* Clinical Risk Scoring Models for Prediction of Acute Kidney Injury after Living Donor Liver Transplantation: A Retrospective Observational Study. *PLoS One*. 2015 Aug 24; 10 (8): e0136230. doi: 10.1371/journal.pone.0136230.
16. *Chae MS, Lee N, Park DH, Lee J, Jung HS et al.* Influence of oxygen content immediately after graft reperfusion on occurrence of postoperative acute kidney injury in living donor liver transplantation. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Aug; 96 (31): e7626. doi: 10.1097/MD.0000000000007626.
17. *Mizota T, Hamada M, Matsukawa S, Seo H, Tanaka T, Segawa H.* Relationship Between Intraoperative Hypotension and Acute Kidney Injury After Living Donor Liver Transplantation: A Retrospective Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017 Apr; 31 (2): 582–589. doi: 10.1053/j.jvca.2016.12.002.
18. *Parajuli S, Foley D, Djamali A, Mandelbrot D.* Renal Function and Transplantation in Liver Disease. *Transplantation*. 2015 Sep; 99 (9): 1756–1764. doi: 10.1097/TP.0000000000000820.
19. *Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM et al*. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2018; 14: 607–625. doi: 10.1038/s41581-018-0052-0.
20. *Zongyi Y, Baifeng L, Funian Z, Hao L, Xin W.* Risk factors of acute kidney injury after orthotopic liver transplantation in China. *Sci Rep*. 2017 Jan 30; 7: 41555. doi: 10.1038/srep41555.
21. *Kalisvaart M, Schlegel A, Umbro I, de Haan JE, Scalera I et al.* The Impact of Combined Warm Ischemia Time on Development of Acute Kidney Injury in Donation After Circulatory Death Liver Transplantation: Stay Within the Golden Hour. *Transplantation*. 2018 May; 102 (5): 783–793. doi: 10.1097/TP.0000000000002085.
22. *Kalisvaart M, de Haan JE, Hesselink DA, Polak WG, Hansen BE et al.* The postreperfusion syndrome is associated with acute kidney injury following donation after brain death liver transplantation. *Transpl Int*. 2017 Jul; 30 (7): 660–669. doi: 10.1111/tri.12891.
23. *Jun IG, Lee B, Kim SO, Shin WJ, Bang JY et al.* Comparison of acute kidney injury between AB0-compatible and AB0-incompatible living donor liver transplantation: A propensity matching analysis. *Liver Transpl*. 2016 Dec; 22 (12): 1656–1665. doi: 10.1002/lt.24634.
24. *Thongprayoon C, Kaewput W, Thamcharoen N, Bathini T, Watthanasuntorn K5 et al.* Incidence and Impact of Acute Kidney Injury after Liver Transplantation: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019 Mar 17; 8 (3). pii: E372. doi: 10.3390/jcm8030372.
25. *Hilmi IA, Damian D, Al-Khafaji A et al.* Acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: incidence, risk factors, and effects on patient and graft outcomes. *Br J Anaesth*. 2015 Jun; 114 (6): 919–926. doi: 10.1093/bja/aeu556.
26. *Wiesen P, Massion PB, Joris J, Detry O, Damas P.* Incidence and risk factors for early renal dysfunction after liver transplantation. *World J Transplant*. 2016 Mar 24; 6 (1): 220–232. doi: 10.5500/wjt.v6.i1.220.
27. *Hamada M, Matsukawa S, Shimizu S, Kai S, Mizota T.* Acute kidney injury after pediatric liver transplantation: incidence, risk factors, and association with outcome. *J Anesth*. 2017 Oct; 31 (5): 758–763. doi: 10.1007/s00540-017-2395-2.
28. *De Ataide EC, Perales SR, Bortoto JB, Peres MAO, Filho FC et al.* Immunomodulation, Acute Renal Failure, and Complications of Basiliximab Use After Liver Transplantation: Analysis of 114 Patients and Literature

Review. *Transplant Proc*. 2017 May; 49 (4): 852–857. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.01.047.
29. *Zhou ZQ, Fan LC, Zhao X, Xia W, Luo AL et al.* Risk factors for acute kidney injury after orthotopic liver transplantation: A single-center data analysis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2017 Dec; 37 (6): 861–863. doi: 10.1007/s11596-017-1818-5.
30. *Cheng Y, Wei GQ, Cai QC, Jiang Y, Wu AP.* Prognostic Value of Model for End-Stage Liver Disease Incorporating with Serum Sodium Score for Development of Acute Kidney Injury after Liver Transplantation. *Chin Med J* (Engl). 2018 Jun 5; 131 (11): 1314–1320. doi: 10.4103/0366-6999.232798.
31. *Pulitano C, Ho P, Verran D, Sandroussi C, Joseph D et al.* Molecular profiling of postreperfusion milieu determines acute kidney injury after liver transplantation: A prospective study. *Liver Transpl*. 2018 Jul; 24 (7): 922–931. doi: 10.1002/lt.25178.
32. *Mehta RL, Burdmann EA, Cerdá J, Feehally J, Finkelstein F et al.* Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology 0 by 25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2016 May 14; 387 (10032): 2017–2025. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30240-9.
33. *Rahman S, Davidson BR, Mallett SV.* Early acute kidney injury after liver transplantation: Predisposing factors and clinical implications. *World J Hepatol*. 2017 Jun 28; 9 (18): 823–832. doi: 10.4254/wjh.v9.i18.823.
34. *Beaubien-Souligny W, Pepin MN, Legault L, Cailhier JF, Ethier J et al.* Acute Kidney Injury Due to Inferior Vena Cava Stenosis After Liver Transplantation: A Case Report About the Importance of Hepatic Vein Doppler Ultrasound and Clinical Assessment. *Can J Kidney Health Dis*. 2018 Oct 3; 5: 2054358118801012. doi: 10.1177/2054358118801012.
35. *Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Mao MA, Sakhuja A, Erickson SB.* Admission hyperphosphatemia increases the risk of acute kidney injury in hospitalized patients. *J Nephrol*. 2018 Apr; 31 (2): 241–247. doi: 10.1007/s40620-017-0442-6.
36. *Aksu Erdost H, Ozkardesler S, Ocmen E, Avkan-Oguz V, Akan M et al.* Acute Renal Injury Evaluation After Liver Transplantation: With RIFLE Criteria. *Transplant Proc*. 2015 Jun; 47 (5): 1482–487. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.04.065.
37. *Lu HY, Ning XY, Chen YQ, Han SJ, Chi P et al.* Predictive Value of Serum Creatinine, Blood Urea Nitrogen, Uric Acid, and β2-Microglobulin in the Evaluation of Acute Kidney Injury after Orthotopic Liver Transplantation. *Chin Med J* (Engl). 2018 May 5; 131 (9): 1059–1066. doi: 10.4103/0366-6999.230726.
38. *Longenecker JC, Waheed S, Bandak G, Murakami CA, McMahon BA et al.* Hyperuricemia after orthotopic liver transplantation: divergent associations with progression of renal disease, incident end-stage renal disease, and mortality. *BMC Nephrol*. 2017 Mar 27; 18 (1): 103. doi: 10.1186/s12882-017-0518-5.
39. *Asch WS, Bia MJ.* New Organ Allocation System for Combined Liver-Kidney Transplants and the Availability of Kidneys for Transplant to Patients with Stage 4–5 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12: 848–852. doi: 10.2215/CJN.08480816.
40. *Komurcu O, Camkıran Fırat A, Kaplan Ş, Torgay A, Pirat A et al.* Postoperative effects of intraoperative hyperglycemia in liver transplant patients. *Exp Clin Transplant*. 2015 Apr; 13 Suppl 1: 335–339.
41. *Gomes Junior RM, Cezar LC, Meneses GC, Silva Junior GBD, Garcia JHP, Daher EF.* Preoperative risk factors acute kidney injury after liver transplantation: results from a cross-sectional study in northeast of Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2018 Jan-Mar; 55 (1): 18–22. doi: 10.1590/S0004-2803.201800000-03.
42. *Kamei H, Onishi Y, Nakamura T, Ishigami M, Hamajima N.* Role of cytokine gene polymorphisms in acute and chronic kidney disease following liver transplantation. *Hepatol Int*. 2016 Jul; 10 (4): 665–672. doi: 10.1007/s12072-016-9721-x.
43. *Doyle MB, Collins K, Vachharajani N, Lowell JA, Shenoy S et al.* Outcomes Using Grafts from Donors after Cardiac Death. *J Am Coll Surg*. 2015; 221: 142–152. Doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.03.053.
44. *Roller J, Glanemann M.* Keep the pressure! Correlation of hemodynamic instability after reperfusion and severity of acute kidney injury following liver transplantation. *Transpl Int*. 2017 Jul; 30 (7): 658–659. doi: 10.1111/tri.12948.
45. *Laskey HL, Schomaker N, Hung KW, Asrani SK, Jennings L et al.* Predicting renal recovery after liver transplant with severe pretransplant subacute kidney injury: The impact of warm ischemia time. *Liver Transpl*. 2016 Aug; 22 (8): 1085–1091. doi: 10.1002/lt.24488.
46. *Wang Y, Li Q, Ma T, Liu X3, Wang B et al.* Transfusion of Older Red Blood Cells Increases the Risk of Acute Kidney Injury After Orthotopic Liver Transplantation: A Propensity Score Analysis. *Anesth Analg*. 2018 Jul; 127 (1): 202–209. doi: 10.1213/ANE.0000000000002437.
47. *Longenecker JC, Estrella MM, Segev DL, Atta MG.* Patterns of Kidney Function Before and After Orthotopic Liver Transplant: Associations With Length of Hospital Stay, Progression to End-Stage Renal Disease, and Mortality. *Transplantation*. 2015 Dec; 99 (12): 2556–2564. doi: 10.1097/TP.0000000000000767.
48. *Kim WH, Oh HW, Yang SM, Yu JH, Lee HC et al.* Intraoperative Hemodynamic Parameters and Acute Kidney Injury After Living Donor Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019 Jan 30. doi: 10.1097/TP.0000000000002584.
49. *Wadei HM, Lee DD, Croome KP, Mai L, Leonard D et al.* Early Allograft Dysfunction Is Associated With Higher Risk of Renal Nonrecovery After Liver Transplantation. *Transplant Direct*. 2018 Mar 14; 4 (4): e352. doi: 10.1097/TXD.0000000000000771.
50. *Yoo S, Lee HJ, Lee H, Ryu HG.* Association Between Perioperative Hyperglycemia or Glucose Variability and Postoperative Acute Kidney Injury After Liver Transplantation: A Retrospective Observational Study. *Anesth Analg*. 2017 Jan; 124 (1): 35–41. doi: 10.1213/ANE.0000000000001632.
51. *Caragata R, Wyssusek KH, Kruger P.* Acute kidney injury following liver transplantation: a systema-

tic review of published predictive models. *Anaesth Intensive Care*. 2016 Mar; 44 (2): 251–261. doi: 10.1177/0310057X1604400212.

52. *Erdost HA, Ozkardesler S, Akan M, Iyilikci L, Unek T et al.* Comparison of the RIFLE, AKIN, and KDIGO Diagnostic Classifications for Acute Renal Injury in Patients Undergoing Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 2016 Jul-Aug; 48 (6): 2112–2118. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.03.044.
53. *Pereira M, Rodrigues N, Godinho I, Gameiro J, Neves M et al*. Acute kidney injury in patients with severe sepsis or septic shock: A comparison between the «Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease» (RIFLE), Acute Kidney Injury Network (AKIN) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) classifications. *Clin Kidney J*. 2017; 10: 332–340. doi: 10.1093/ckj/sfw107.
54. *Koeze J, Keus F, Dieperink W, van der Horst ICC, Zijlstra JG, van Meurs M*. Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria. *BMC Nephrol*. 2017; 18: 70. doi: 10.1186/s12882-017-0487-8.
55. *Pan HC, Chien YS, Jenq CC, Tsai MH, Fan PC, Chang CH*. Acute kidney injury classification for critically Ill cirrhotic patients: A comparison of the KDIGO, AKIN, and RIFLE classifications. *Sci Rep*. 2016; 6: 23022. doi: 10.1038/srep23022.
56. *Wu HC, Lee LC, Wang WJ*. Incidence and mortality of postoperative acute kidney injury in non-dialysis patients: Comparison between the AKIN and KDIGO criteria. *Ren Fail*. 2016; 38: 330–339. doi: 10.3109/0886022X.2015.1128790.
57. *Zhou J, Liu Y, Tang Y, Liu F, Zhang L et al*. A comparison of RIFLE, AKIN, KDIGO, and Cys-C criteria for the definition of acute kidney injury in critically ill patients. *Int Urol Nephrol*. 2016; 48: 125–132. doi: 10.1007/s11255-015-1150-6.
58. *Tsai TY, Chien H, Tsai FC, Pan HC, Yang HY et al*. Comparison of RIFLE, AKIN, and KDIGO classifications for assessing prognosis of patients on extracorporeal membrane oxygenation. *J Formos Med Assoc*. 2017; 116: 844–851. doi: 10.1016/j.jfma.2017.08.004.
59. *Wong F*. The evolving concept of acute kidney injury in patients with cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Dec; 12 (12): 711–719. doi: 10.1038/nrgastro.2015.174.
60. *Mizota T, Minamisawa S, Imanaka Y, Fukuda K*. Oliguria without serum creatinine increase after living donor liver transplantation is associated with adverse post-operative outcomes. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016 Aug; 60 (7): 874–881. doi: 10.1111/aas.12722.
61. *Шевченко ОП, Стаханова ЕА, Гичкун ОЕ, Курабекова РМ, Муминов ИИ, Шевченко АО*. Мультиплексный анализ биомаркеров неоангиогенеза и воспаления у реципиентов сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015; 17 (1): 12–17. *Shevchenko OP, Stakhanova EA, Gichkun OE, Kurabekova RM, Muminov II, Shevchenko AO*. Multiplex analysis of biomarkers of neoangiogenesis and inflammation in heart transplant recipients. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2015; 17 (1): 12–17. (In Russ.) https://doi.org/10.15825/1995-1191-2015-1-12-17.
62. *Курабекова РМ, Цирульникова ОМ, Гичкун ОЕ, Пашкова ИЕ, Олефиренко ГА, Шевченко ОП*. Диагностическая эффективность трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF-β1) при подборе индивидуальной дозы такролимуса у детей – реципиентов печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20 (4): 38–43. *Kurabekova RM, Tsiroulnikova OM, Gichkun OE, Pashkova IE, Olefirenko GA, Shevchenko OP*. Diagnostic effectiveness of transforming growth factor beta 1 (TGF-β1) at adjustment of tacrolimus individual dose in pediatric liver recipients. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018; 20 (4): 38–43. (In Russ.) https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-4-38-43.
63. *Wu B, Chen J, Yang Y*. Biomarkers of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: A Narrative Review. *Biomed Res Int*. 2019 Jun 27; 2019: 7298635. doi: 10.1155/2019/7298635.
64. *Parikh CR, Moledina DG, Coca SG, Thiessen-Philbrook HR, Garg AX*. Application of new acute kidney injury biomarkers in human randomized controlled trials. *Kidney Int*. 2016 Jun; 89 (6): 1372–1379. doi: 10.1016/j.kint.2016.02.027. Epub 2016 Apr 23.
65. *Lee HC, Yoon SB, Yang SM, Kim WH, Ryu HG et al*. Prediction of Acute Kidney Injury after Liver Transplantation: Machine Learning Approaches vs. Logistic Regression Model. *J Clin Med*. 2018 Nov 8; 7 (11). pii: E428. doi: 10.3390/jcm7110428.
66. *Küllmar M, Meersch M*. Perioperative acute kidney injury. *Anaesthesist*. 2019 Apr; 68 (4): 194–201. doi: 10.1007/s00101-019-0556-4.
67. *Husain-Syed F, Ronco C*. The odyssey of risk stratification in acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2018 doi: 10.1038/s41581-018-0053-z.
68. *Yeung ACY, Morozov A, Robertson FP, Fuller BJ, Davidson BR*. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in predicting acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: A systematic review. *Int J Surg*. 2018 Sep 28; 59: 48–54. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.09.003.
69. *Baron-Stefaniak J, Schiefer J, Miller EJ, Berlakovich GA, Baron DM, Faybik P*. Comparison of macrophage migration inhibitory factor and neutrophil gelatinase-associated lipocalin-2 to predict acute kidney injury after liver transplantation: An observational pilot study. *PLoS One*. 2017; 12: e0183162. doi: 10.1371/journal.pone.0183162.
70. *Kandil MA, Abouelenain KM, Alsebaey A, Rashed HS, Afifi MH et al*. Impact of terlipressin infusion during and after live donor liver transplantation on incidence of acute kidney injury and neutrophil gelatinase-associated lipocalin serum levels: A randomized controlled trial. *Clin Transplant*. 2017 Aug; 31 (8). doi: 10.1111/ctr.13019.
71. *Cuartero M, Betbesé AJ, Núñez K, Baldirà J, Ordonez-Llanos J*. Does Whole-Blood Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Stratify Acute Kidney Injury in

Critically Ill Patients? *Dis Markers*. 2019 May 2; 2019: 8480925. doi: 10.1155/2019/8480925.
72. *Göcze I, Jauch D, Götz M, Kennedy P, Jung B et al*. Biomarker-guided Intervention to Prevent Acute Kidney Injury After Major Surgery: The Prospective Randomized BigpAK Study. *Ann Surg*. 2018 Jun; 267 (6): 1013–1020. doi: 10.1097/SLA.0000000000002485.
73. *Guzzi LM, Bergler T, Binnall B, Engelman DT, Forni L et al*. Clinical use of [TIMP-2] × [IGFBP7] biomarker testing to assess risk of acute kidney injury in critical care: guidance from an expert panel. *Crit Care*. 2019 Jun 20; 23 (1): 225. doi: 10.1186/s13054-019-2504-8.
74. *Schiefer J, Lichtenegger P, Berlakovich GA, Plöchl W, Krenn CG et al*. Urinary [TIMP-2] × [IGFBP-7] for predicting acute kidney injury in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *BMC Nephrol*. 2019 Jul 17; 20 (1): 269. doi: 10.1186/s12882-019-1456-1.
75. *Baron-Stefaniak J, Schiefer J, Lichtenegger P, Miller EJ, Berlakovich GA et al*. D-dopachrome tautomerase predicts outcome but not the development of acute kidney injury after orthotopic liver transplantation. *HPB (Oxford)*. 2018 Sep 22. pii: S1365-182X(18)33938-8. doi: 10.1016/j.hpb.2018.08.008.
76. *LaMattina JC, Kelly PJ, Hanish SI, Ottmann SE, Powell JM et al*. Intraoperative Continuous Veno-Venous Hemofiltration Facilitates Surgery in Liver Transplant Patients With Acute Renal Failure. *Transplant Proc*. 2015 Jul-Aug; 47 (6): 1901–1904. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.05.005.
77. *Sun K, Hong F, Wang Y, Agopian VG, Yan M et al*. Venovenous Bypass Is Associated With a Lower Incidence of Acute Kidney Injury After Liver Transplantation in Patients With Compromised Pretransplant Renal Function. *Anesth Analg*. 2017 Nov; 125 (5): 1463–1470. doi: 10.1213/ANE.0000000000002311.
78. *Giglio M, Dalfino L, Puntillo F, Brienza N*. Hemodynamic goal-directed therapy and postoperative kidney injury: an updated meta-analysis with trial sequential analysis. *Crit Care*. 2019 Jun 26; 23 (1): 232. doi: 10.1186/s13054-019-2516-4.
79. *Meersch M, Volmering S, Zarbock A*. Prevention of acute kidney injury. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017 Sep; 31 (3): 361–370. doi: 10.1016/j.bpa.2017.08.002.
80. *Patschan D, Patschan S, Buschmann I, Ritter O*. Loop Diuretics in Acute Kidney Injury Prevention, Therapy, and Risk Stratification. *Kidney Blood Press Res*. 2019 Jul 30: 1–8. doi: 10.1159/000501315.
81. *Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MA, Ftouh S et al*. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int*. 2015 Jan; 87 (1): 62–73. doi: 10.1038/ki.2014.328.
82. *Ayhan A, Ersoy Z, Ulas A, Zeyneloglu P, Pirat A, Haberal M*. Incidence and Patient Outcomes in Renal Replacement Therapy After Orthotopic Liver Transplant. *Exp Clin Transplant*. 2017 Feb; 15 (Suppl 1): 258–260. doi: 10.6002/ect.mesot2016.P126.
83. *Siniscalchi A, Gamberini L, Laici C, Bardi T, Ercolani G et al*. Post reperfusion syndrome during liver transplantation: From pathophysiology to therapy and preventive strategies. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 28; 22 (4): 1551–1569. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1551.
84. *Siniscalchi A, Gamberini L, Bardi T, Laici C, Ravaioli M et al*. Post-reperfusion syndrome during orthotopic liver transplantation, which definition best predicts postoperative graft failure and recipient mortality? *J Crit Care*. 2017 Oct; 41: 156–160. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.05.020.
85. *Umbro I, Tinti F, Scalera I, Evison F, Gunson B et al*. Mitterhofer APAcute kidney injury and post-reperfusion syndrome in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2016 Nov 14; 22 (42): 9314–9323. doi: 10.3748/wjg.v22.i42.9314.

Статья поступила в редакцию 12.08.2019 г.
The article was submitted to the journal on 12.08.2019