

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Я.Л. Поз¹, А.Г. Строков^{1, 2}, В.Н. Попцов¹, А.О. Шевченко¹⁻³, С.В. Готье^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Повреждение почек у реципиентов сердечного трансплантата имеет сложную природу и несет в себе черты всех типов нарушения кардиоренального взаимодействия. Предшествующая трансплантации почечная дисфункция, острое повреждение почек в периоперационном периоде, а также факторы, связанные с трансплантатом и иммуносупрессией, определяют распространенность и тяжесть патологии почек в этой группе больных. В данном обзоре рассмотрены патофизиология нарушения функции почек при сердечной недостаточности, эпидемиология и классификации острого повреждения почек.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, трансплантация сердца, эпидемиология, классификация острого повреждения почек.

PATHOGENETIC MECHANISMS, EPIDEMIOLOGY AND CLASSIFICATION OF ACUTE KIDNEY INJURY IN HEART TRANSPLANT RECIPIENTS

I.L. Poz¹, A.G. Strokov^{1, 2}, V.N. Poptsov¹, A.O. Shevchenko¹⁻³, S.V. Gautier^{1, 2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Medical University, Moscow, Russian Federation

Kidney injury in heart transplant recipients is of a complex nature and bears the features of all types of cardio-renal interaction impairment. Pre-transplant renal dysfunction, perioperative acute kidney injury, as well as factors associated with graft and immunosuppression, determine the prevalence and severity of kidney pathology in this group of patients. This review examines the pathophysiology of kidney dysfunction in heart failure, the epidemiology, and criteria for acute kidney injury.

Keywords: cardio-renal syndrome, heart transplantation, epidemiology, criteria for acute kidney injury.

Заболевания сердца и нарушение функции почек часто взаимосвязаны. При одновременном поражении сердца и почек существенно возрастают смертность, заболеваемость, а также сложность и стоимость лечения [1]. Синдром взаимного влияния сердца и почек известен достаточно давно, однако до 2008 г. он не имел четкого определения и классифи-

кации. Такая ситуация была исправлена на международной конференции при содействии ADQI (Инициатива по улучшению качества острого диализа), где были согласованы мнения ведущих специалистов в области нефрологии, реаниматологии, кардиохирургии, кардиологии, эпидемиологии.

Для корреспонденции: Поз Яков Львович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (991) 245-55-61. E-mail: dr.poz@list.ru

Corresponding author: Iakov Poz. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (991) 245-55-61. E-mail: dr.poz@list.ru

Были выделены 5 типов кардиоренального синдрома (КРС), которые отражают все возможные взаимозависимые повреждения сердца и почек [2, 3]. В то же время для одного пациента на разных стадиях развития заболевания возможны проявления различных типов КРС. В ряде случаев может наблюдаться и порочный круг, когда имеется одновременное или комбинированное поражение сердца и почек. Уникальным примером такой ситуации является повреждение почек у реципиентов сердечного трансплантата, так как у них на разных этапах лечения, до и после трансплантации, могут наблюдаться проявления всех типов кардиоренального синдрома: нарушение почечной функции при длительно существующей сердечной недостаточности (СН) на предоперационном этапе; острое повреждение почек (ОПП) в периоперационном периоде на фоне искусственного кровообращения, дисфункции сердечного трансплантата, применения кардиотонических препаратов, механической поддержки сократительной функции сердца, иммуносупрессии; в ряде случаев почечное повреждение имеет исход в терминальную стадию с сохраняющейся потребностью в диализной заместительной терапии и персистированием таких патологических механизмов, как субуремия, гипер-

гидратация, хроническое воспаление, костно-минеральные нарушения, анемия, и других, приводящих к развитию в сердечном трансплантате характерных для хронической болезни почек (ХБП) в конечной, диализ-зависимой стадии изменений в виде кардиофиброза, гипертрофии миокарда, кальцификации клапанов сердца и сосудов.

МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ НАРУШЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ ФУНКЦИИ

Патофизиология почечного повреждения при СН имеет сложную природу с участием множества одновременно действующих патологических факторов (рис.). Несмотря на то что главной причиной почечной дисфункции, связанной с СН, традиционно считают уменьшение сердечного выброса и снижение почечной перфузии, результаты ряда крупных клинических исследований не подтверждают этого положения. Так, Heuwood et al., используя анализ данных 118 465 пациентов с декомпенсированной СН, не смогли продемонстрировать связь между левожелудочковой систолической дисфункцией и ухудшением функции почек [4]. По результатам исследования K. Damman et al., у 2557 больных, которым была проведена катетеризация правых отделов

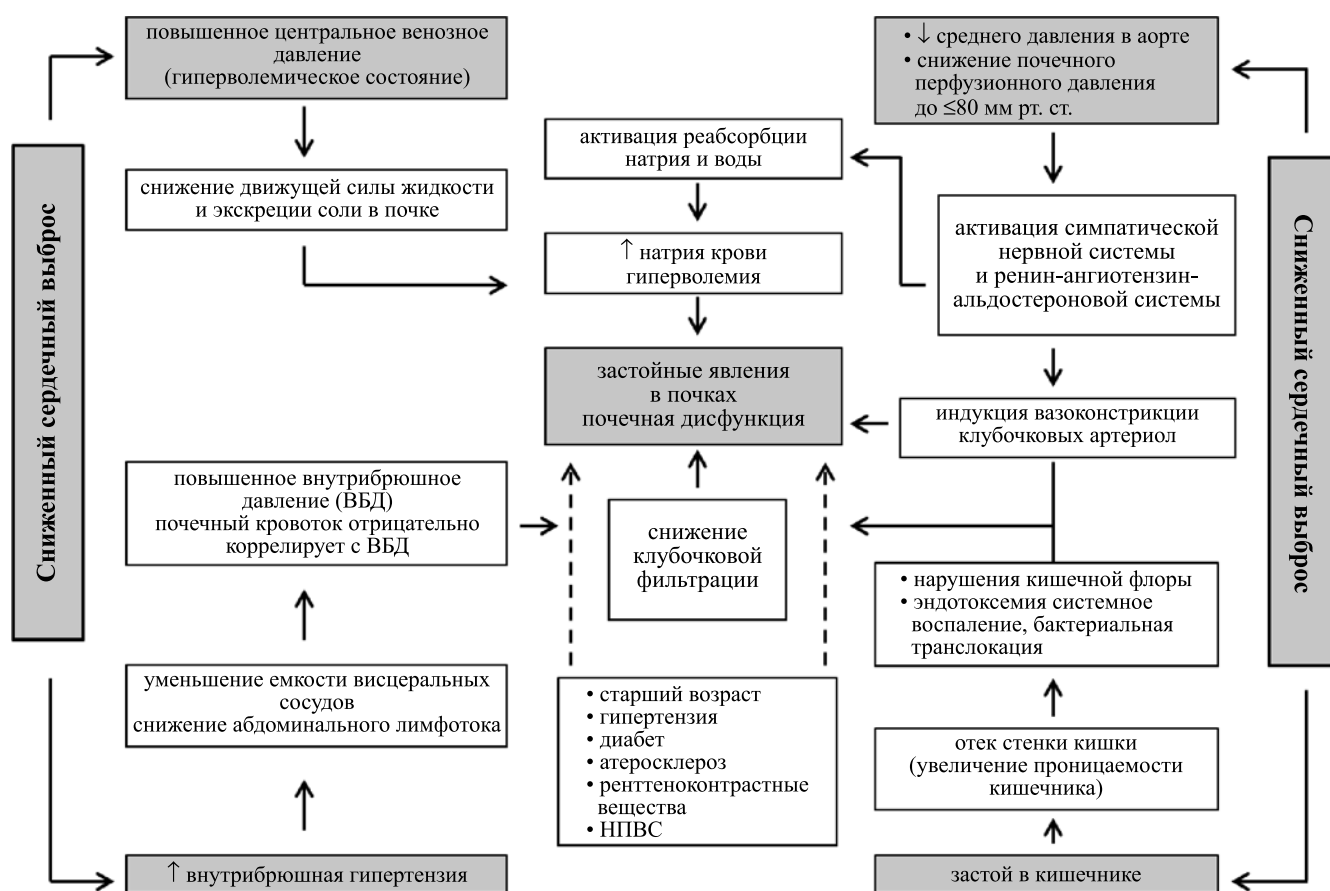


Рис. Патофизиология венозного застоя в почках и нарушение функции почек при сердечной недостаточности [28]

Fig. Pathophysiology of renal venous stasis and Impaired kidney function in heart failure [28]

сердца, повышенное центральное венозное давление (ЦВД) являлось предиктором смертности и было связано с низкой расчетной клубочковой фильтрацией (КФ), независимо от величины сердечного индекса [5]. Ряд исследований свидетельствует о наличии других патофизиологических механизмов почечной дисфункции, в частности влияния высокого давления в правом предсердии на венозный застой и венозную гипертензию. Эти же авторы подтвердили ранее опубликованные данные в исследовании, включавшем 2647 больных с систолической СН, у которых снижение расчетной КФ и смертность были связаны с такими проявлениями венозного застоя, как асцит и повышенное давление в яремной вене [6]. По данным исследования ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness), в которое были включены пациенты с декомпенсированной СН, функция почек не зависела ни от сердечного индекса, ни от давления заклинивания легочного капилляра, ни от системного сосудистого сопротивления, однако была связана с давлением в правом предсердии [7].

Hanberg et al. на основе анализа базы данных ветви этого же исследования продемонстрировали статистически значимую обратную корреляцию между показателем СИ и расчетной КФ у пациентов с СН, которым была выполнена катетеризация легочной артерии [8].

В исследовании Guglin et al. у 178 пациентов с СН расчетная КФ коррелировала с высоким ЦВД и низким почечным перфузионным давлением (среднее артериальное давление (САД) – ЦВД). Согласно результатам ЭхоКГ, имела место связь ухудшения функции почек с пиковой скоростью трикуспидальной регургитации, но не с показателями систолической функции левого желудочка [9]. Maeder et al. сообщают, что у пациентов с СН выраженность трикуспидальной регургитации была независимо связана со степенью нарушения почечной функции [10]. В то же время многие исследования, в ходе которых проводили анализ давления в правом предсердии при СН, имеют два недостатка, затрудняющие интерпретацию этих данных: не учитываются выраженность предсуществующего паренхиматозного почечного заболевания и степень снижения систолической функции левого желудочка. Возможно, повышение давления в правом предсердии становится клинически значимым для возникновения почечного венозного застоя только при снижении сердечного индекса. В эксперименте на животных, моделирующем острый почечный венозный застой (13 мм H₂O), почечная дисфункция (сниженные кровотоки, КФ, клиренс натрия и воды) становилась менее выраженной, когда с помощью трансфузий удавалось нормализовать системную гемодинамику [11]. Согласно результатам, представленным Damman et al., у потенциальных реципиентов

легких с СН, обусловленной легочной гипертензией, давление в правом предсердии (ДПП) и почечный кровоток независимо коррелировали с КФ, измеренной радиоизотопным методом. При этом связь с ДПП была более выражена у пациентов со сниженным почечным кровотоком [12]. Так, по данным Uthoff et al., у пациентов с острой СН комбинация артериальной гипотензии и высокого показателя ЦВД была достоверно связана с более низкой расчетной скоростью КФ [13]. Таким образом, лечебные мероприятия, направленные на уменьшение застойных явлений в почках, будут наиболее эффективными у пациентов с артериальной гипотензией.

Гемодинамический ответ на снижение системного артериального давления зависит от функции эндотелия, которая нарушается и при хронической болезни почек, и при сердечной недостаточности. Снижение почечного перфузионного давления стимулирует симпатическую нервную и ренин-ангиотензин-альдостероновую системы (РААС). Ангиотензин II и катехоламины вызывают гломерулярную артериоларную вазоконстрикцию, снижающую почечный плазмоток [14]. Ангиотензин II оказывает диспропорциональный вазоконстрикторный эффект на отводящие артериолы, поддерживая КФ, несмотря на снижение почечного плазмотока [15]. Таким образом, вначале фильтрационная фракция и КФ сохранены, затем повышение продукции ангиотензина II и катехоламинов оказывается неадекватным, что влечет за собой еще большую прегломерулярную вазоконстрикцию и снижение КФ [16]. Это, в свою очередь, активирует реабсорбцию натрия и воды в проксимальном отделе канальцев, что ведет к еще большему системному и почечному застою; увеличивается почечное интерстициальное давление; сдавлению подвергаются все капиллярное русло и канальцы; развивается локальная гипоксия. Увеличение давления в просвете канальцев ведет к снижению трансгломерулярного градиента давления и усугубляет снижение КФ [17].

У людей, не страдающих СН, переходящее состояние гиперволемии приводит к увеличению почечной экскреции соли и жидкости; это уменьшает ОЦК и сердечный выброс, нормализуя артериальное давление. Однако у пациентов с СН, несмотря на гиперволемическое состояние, повышенные давление в правом предсердии и ЦВД негативно влияют на почечную экскрецию натрия, образуя порочный круг задержки натрия и жидкости и нарастания СН, что приводит к еще большему почечному застою [18].

Повышенное внутрибрюшное давление, застой крови в органах брюшной полости и интерстициальном пространстве также играют роль в нарушении функции почек. Имеет место отрицательная корреляция между величиной почечного кровотока и внутрибрюшного давления [19, 20]. По данным исследования P.K. Harman et al., повышение внутри-

брюшного давления на 20 мм рт. ст. вызывало у экспериментальных животных снижение КФ <25% от нормального; при увеличении внутрибрюшного давления до 40 мм рт. ст. КФ снижалась до 7%, а сердечный выброс – до 37% от нормальных значений [21]. Уменьшение емкости сосудов органов брюшной полости и снижение абдоминального лимфотока также способствует увеличению давления в правых отделах сердца, что является дополнительным фактором для почечной дисфункции [22]. Кроме того, нарушения микроциркуляции в стенке кишечника и снижение его барьерной функции, характерные для СН, стимулируют продукцию цитокинов, усугубляющих миокардиальную дисфункцию, что в свою очередь, способствует нарушениям микроциркуляции [23]. Провоспалительные цитокины TNF и интерферон- γ способны нарушать барьерную функцию эпителия [24]. Последующее поступление в кровоток бактериальных липополисахаридов активирует макроциты и макрофаги на продукцию провоспалительных медиаторов [24].

Воспаление может как способствовать возникновению, так и являться следствием почечного венозного застоя [25]. Воспаление вызывает сосудистую дисфункцию посредством эндотелиальных факторов и повышения ригидности артерий, снижения сократимости миокарда вследствие функционального подавления контрактильности и гибели миокардиальных клеток. P.C. Colombo et al. оценивали влияние периферического венозного застоя, индуцированного венозным стресс-тестом, на воспаление и эндотелиальную активацию. В доминантной руке с помощью раздувающейся манжеты создавали давление, превышающее базовое на 30 мм рт. ст. В крови, взятой из сдавленной руки, концентрации IL-6, эндотелина-1, ангиотензина II, молекулы-1 адгезии сосудистого эндотелия и моноцитарного хемотаксического фактора-1 были значимо выше, чем в крови из контрольной руки [26]. При СН и венозном застое активация РААС и симпатической нервной системы усугубляют выраженность воспалительного ответа. Согласно экспериментальным данным K. Iwata et al., активация РААС приводит к стимулированию никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат-оксидазы ангиотензином II, что ведет к образованию активных форм кислорода.

Все эти процессы способствуют прогрессированию почечной дисфункции и развитию фиброза почечной ткани [27].

Фиброз – общий патофизиологический механизм кардиоренального синдрома.

Повреждение любого органа, связанное с заболеванием, запускает сложный каскад клеточного и молекулярного ответа, который завершается фиброзом ткани. Хотя этот фиброгенный ответ некоторое время может сдерживаться адаптационными механизмами,

в случае продолжительного повреждающего воздействия развиваются склерозирование паренхимы, клеточная дисфункция и в конце концов функциональная недостаточность [29]. Причиной фибротических процессов, как в сердце, так и в почках, является нарушение функции эндотелия, возникающее при воспалении и оксидативном стрессе, связанных, в свою очередь, со старением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ожирением и ведущих к сердечно-сосудистым заболеваниям, СН и ХБП [30]. Ремоделирование миокарда возникает после повреждения сердца и включает секрецию белков внеклеточного матрикса миофибробластами. Это способствует сердечному фиброзу и сохраняет структуру и функцию миокарда, однако такое состояние ведет к дилатации камер, гипертрофии кардиомиоцитов, апоптозу и СН [30]. В почке тубулоинтерстициальный фиброз и дисфункция могут быть вызваны дифференцировкой канальцевых эпителиальных клеток в миофибробласты через эпителиально-мезенхимальный переходный фенотип, приводящий к потере клетками многоугольной формы и эпителиальных маркеров и приобретению фибробластного фенотипа с усилением синтеза внеклеточного матрикса (например, коллагена I, III, фибронектина). Альдостерон может запускать каскад процессов, ведущих к фиброзу сердца, сосудов и почек, взаимно вовлекая их в развитие кардиоренального синдрома. Экспериментальные исследования подтверждают такие патогенетические механизмы. Так, в эксперименте на крысах, при ОПП, индуцированной билатеральными почечными ишемией/реперфузией, лечение антагонистом минералкортикоидных рецепторов спиронолактоном предотвращало активацию фибротических и воспалительных процессов, препятствуя развитию ХБП [31, 32]. В этой связи представляют интерес результаты, полученные при исследовании живых доноров почки, у которых через 12 месяцев после нефрэктомии развивалось снижение измеренной КФ, сопровождаемое значительным увеличением массы левого желудочка, подтвержденным МРТ, без развития артериальной гипертензии. Изменения КФ были независимо связаны с изменениями массы левого желудочка. По сравнению с контрольной группой у доноров была значимо повышена концентрация фактора роста фибробластов-23 и высокочувствительного С-реактивного белка. Впрочем, клиническая значимость этих данных неясна, так как, по данным обсервационных исследований, для живых доноров почек характерны благоприятные долговременные исходы [33]. Тем не менее исследования живых доноров почки в сравнении с контрольной группой свидетельствуют об увеличении риска возникновения сердечно-сосудистых событий и развития терминальной стадии ХБП [34, 35]. Повышенная концентрация высокочувствительного сердечного тропонина Т и

микроальбуминурия значительно чаще встречались у доноров, чем в контрольной группе [35]. В то же время, согласно данным Paoletti et al., у 100 реципиентов трансплантированной почки регрессия гипертрофии левого желудочка была связана с более благоприятными комбинированными исходами (смерть; любые события, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также заболеваниями почек) [36].

В дополнение к перечисленным факторам активация минералкортикоидных рецепторов посредством ряда механизмов (воспаление; рост концентрации калия в крови, оказывающий проаритмический эффект) способствует развитию фибротических изменений в сердце, артериях и почках. В этом процессе участвуют такие медиаторы воспаления и фиброза, как галектин-3 [31, 37], NGAL [38], стимулирующий фактор роста ST2 [39] и кардиотропин-1 [40].

Патогенез повреждения почек после кардиохирургических вмешательств с искусственным кровообращением (ИК) имеет еще более сложный и многофакторный характер. Дополнительными механизмами, влияющими на функцию почек при хронической сердечной недостаточности у пациентов после таких операций, могут быть микроэмболизация, метаболические, гемодинамические нарушения, ишемически-реперфузионное повреждение и оксидативный стресс [41]. Эти механизмы могут взаимодействовать и усиливать друг друга. ИК связано с изменением сосудистого тонуса и снижением напряжения кислорода в почечной паренхиме, снижением почечного перфузионного давления до 30% и увеличением ишемически-реперфузионного повреждения [42]. Кроме того, ИК способствует образованию микроэмболов. Фильтры аппаратов ИК неэффективны для эмболов размером менее 40 мкм, которые могут поражать почечные капилляры. Свободный гемоглобин, высвобождающийся в результате гемолиза, вызывает канальцевые повреждения и нарушения свертывающей системы крови [41].

У реципиентов сердца ко всем описанным факторам, способствующим возникновению почечного повреждения, добавляются нефротоксичные ингибиторы кальциневрина и риски, связанные с использованием органов от доноров с расширенными критериями.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИИ ОПП

ОПП – распространенное осложнение, встречающееся у более 50% пациентов в течение первой недели после поступления в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [42]. По данным M. Ostermann и J. Cerda, смертность от ОПП в остром периоде составляет 24% у взрослых и 14% у педиатрических пациентов [43]. Таким образом, она в 7 раз превышает смертность в группе пациентов без ОПП. Последствия ОПП включают потребность в замести-

тельной почечной терапии (ЗПТ), хронизацию почечного повреждения приблизительно у 20% больных и снижение качества жизни. Дополнительные затраты на лечение 1 пациента с ОПП, нуждающегося в ЗПТ, в США составляют в среднем \$42 077 [44]. Согласно данным B.J. Moore и С.М. Torio, в США ОПП встречается в 8–16% всех госпитализаций, что составляет около 13 млн пациентов ежегодно. Продолжительность госпитализации с вторичным диагнозом ОПП увеличилась почти в 3 раза с 2005-го по 2014 г. [45]. По данным Kerr et al., в 2014 г. в Великобритании госпитализации пациентов с ОПП повлекли затраты в сумме 1,3 миллиарда долларов, что составляло более 1% всего бюджета Национальной службы здравоохранения [46].

Сведения о частоте возникновения ОПП существенно различаются. В прошлом в литературе можно было встретить более 30 определений острой почечной недостаточности. Диагноз острой почечной недостаточности основывался на количестве отделяемой мочи и показателях мочевины и креатинина как маркеров снижения КФ. Критерии оценки степени нарушения функции почек значительно отличались у различных авторов, что потребовало разработки общепринятой классификации острой почечной недостаточности. С этой целью в 2003 году была создана группа экспертов по острой почечной дисфункции (Acute Dialysis Quality Initiative – ADQI). В 2004 г. ADQI представила классификацию RIFLE, в которой были выделены 5 стадий развития почечного повреждения – Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage [47].

В 2007 г. году членами Рабочей группы по острому повреждению почек (Acute Kidney Injury Network – AKIN) был предложен термин AKI (острое повреждение почек – ОПП) для определения широкого спектра острой почечной дисфункции от самых ранних и легких форм до случаев, когда необходима заместительная терапия. Термин ОПП призван выразить обратимую природу повреждения почек в большинстве случаев. AKIN предложила модификацию RIFLE, в которой обращалось внимание на минимальный рост концентрации креатинина крови за более короткий период времени [48]. И наконец, в 2012 г. в клинических рекомендациях для лечения ОПП – KDIGO, в свою очередь, было предложено вновь увеличить период времени для оценки степени почечного повреждения и обращено внимание на отсроченное повышение концентрации креатинина крови по отношению к нарушению функции почек [49]. Согласно клиническим рекомендациям KDIGO (Kidney disease: Improving Global Outcomes – Заболевания почек: улучшение глобальных исходов), ОПП – внезапное снижение функции почек за период не более 7 суток, а ХБП – патологические изменения в структуре или функции почек, которые продолжаются более 90 дней [49]. ОПП необходимо

рассматривать в качестве системного заболевания с продолжительным патологическим воздействием на сердце, легкие, ЦНС, и особенно почки. Промежуток времени между возникновением ОПП и развитием ХБП было предложено называть острой болезнью почек. Этот термин определяет течение заболевания после ОПП у пациентов с продолжающимися патофизиологическими процессами в почках.

Добавление критерия количества отделяемой мочи способствует увеличению частоты ОПП по сравнению с ситуацией, когда оценивают только концентрацию креатинина сыворотки [50, 51]. Xuying Luo et al. провели анализ данных 3107 больных, последовательно поступавших в отделения ОРИТ в течение 6 месяцев [52].

ОПП определяли согласно классификациям RIFLE, AKIN и KDIGO (табл.). Наиболее чувствительной для выявления ОПП явилась KDIGO (KDIGO – 51%, RIFLE – 46,9%, AKIN – 38,4%). В то же время основным ограничением этих классификаций является использование концентрации креатинина крови в качестве маркера почечной функции. Известно, что на концентрацию креатинина могут влиять факторы, не связанные с клубочковой фильтрацией, такие как пол, возраст, раса, площадь поверхности тела, диета, прием ряда лекарственных препаратов, а также сахарный диабет и заболевания печени [49]. Кроме того, изменение концентрации

креатинина крови не позволяет судить о локализации почечного повреждения, канальцевом или клубочковом. Для повышения концентрации креатинина крови необходима потеря около 50% функции почек. Вследствие этого оно отмечается на 24–72 часа позже по сравнению с концентрацией ряда новых биомаркеров почечного повреждения. Эти ограничения способствуют исследованиям новых веществ, позволяющих не только предсказать и диагностировать ОПП, но и выявить локализацию, тип и этиологию повреждения, предсказать исходы, а также определить сроки начала лечения и обеспечить его мониторинг.

Известные к настоящему времени биомаркеры позволяют оценить функцию почек (цистатин С [53], галектин-3 [54], проэнкефалин [55]); предсказать прогрессирование ОПП (интерлейкин-18 (IL18) [56]), нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин (NGAL) [57], микроРНК [58]); определить почечное повреждение (NGAL, печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты (L-FABP) [59], микроРНК, IL18, молекула-1 повреждения почек (KIM-1) [60]); выявить торможение клеточного цикла (тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 и белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста (TIMP-2 и IGFBP-7) [61]), и наконец, определить нефротоксичный эффект лекарственных препаратов (N-ацетил-глюкозаминидаза, гамма-глутамил-транс-

Таблица

Сравнение классификаций острого почечного повреждения
Comparison of acute kidney injury scales

RIFLE		AKIN		KDIGO		Количество мочи
Стадия	SCr	Стадия	SCr	Стадия	SCr	
RISK	Рост в 1,5 раза или снижение КФ >25%	1	Рост $\geq 26,5$ мкмоль/л или в 1,5–2 раза от базового значения	1	Рост в 1,5–1,9 раза или на $\geq 26,5$ мкмоль/л от базового значения	<0,5 мл/кг/ч в течение 6–12 ч
INJURY	Рост в 2 раза или снижение КФ >50%	2	Рост более чем в 2–3 раза от базового значения	2	Рост в 2–2,9 раза от базового значения	<0,5 мл/кг/ч в течение ≥ 12 ч
FAILURE	Рост в 3 раза или SCr >354 мкмоль/л с быстрым ростом >44 мкмоль/л или снижение КФ >75%	3	Рост более чем в 3 раза от базового значения или SCr ≥ 354 мкмоль/л с быстрым ростом ≥ 44 мкмоль/л или начало ЗПТ	3	Рост в 3,0 раза от базового значения или SCr ≥ 354 мкмоль/л, или начало ЗПТ, или у пациентов <18 лет снижение КФ до <35 мл/мин/1,73 м ²	<0,5 мл/кг/ч в течение 24 ч или анурия в течение ≥ 12 ч
LOSS	Полное отсутствие функции почек >4 нед.					
END-STAGE KIDNEY DISEASE	Полное отсутствие функции почек >3 мес.					

Примечание. RIFLE и KDIGO оценивают изменение SCr в течение 7 суток, AKIN – в течение 48 часов.

Note. RIFLE and KDIGO assess changes in SCr levels within 7 days, AKIN within 48 hours.

пептидаза, аланиновая аминопептидаза) [62]. Хотя до настоящего времени применение большинства новых биомаркеров почечного повреждения находится на стадии изучения, в перспективе их внедрение в широкую клиническую практику неизбежно. L-FABP одобрена для применения в Японии, NGAL присутствует в европейских рекомендациях, комбинация TIMP-2 + IGFBP-7 одобрена FDA в США [63].

В то же время Klein et al. провели метаанализ 63 исследований новых биомаркеров с целью изучить возможность их использования для определения сроков начала ЗПТ при ОПП и не получили однозначных результатов [64]. Биомаркеры, которые, согласно проведенному анализу, представляются полезными для прогнозирования применения ЗПТ, в действительности являются маркерами почечного стресса, повреждения и снижения скорости клубочковой фильтрации. С клинической же точки зрения решение о начале ЗПТ основывается не на тяжести поражения почек, но на наличии у пациента метаболических, электролитных и объемных нарушений, а также сопутствующих патологических состояний.

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Трансплантация сердца является наиболее эффективным методом лечения терминальной стадии сердечной недостаточности. Начиная с 1967 года, когда К. Барнард впервые осуществил удачную пересадку сердца, число таких операций постоянно увеличивается, и до 30 июня 2018 г. в мире было выполнено более 146 975 ТС пациентам всех возрастов. Согласно данным регистра Международного общества трансплантации сердца и легких 2019 года, 1- и 5-летняя выживаемость реципиентов сердца составляла 81 и 69% соответственно [65].

Одним из наиболее серьезных осложнений как раннего, так и отдаленного послеоперационного периода, непосредственно влияющим на результаты лечения, является повреждение почек. По данным многочисленных авторов, развитие ОПП и ХБП связано с увеличением продолжительности пребывания в ОРИТ и стационаре, большей частотой инфекционных осложнений, острого отторжения трансплантата, и в целом – с более высокой смертностью [66, 67]. По результатам метаанализа 27 когортных исследований с данными 137 201 реципиента донорского сердца, средняя частота возникновения ОПП составляла 47,1% (4,5–72,3%), потребность в ЗПТ – 12% (2,1–39,06%). Частота ОПП и тяжелой ОПП с потребностью в ЗПТ в последние годы выросли. ОПП после трансплантации сердца была ассоциирована с увеличением кратковременной и 1-летней смертности (3,5 и 2,3 раза соответственно). ОПП и ОПП с потребностью в ЗПТ являлись неблагоприятным

прогностическим фактором при трансплантации сердца и были связаны с 13-кратным увеличением риска смерти в течение 90 дней после операции. Несмотря на достижения трансплантологии в последние годы, риск внутрибольничной смертности (и/или смертности в течение 90 дней после операции) и смертности в течение 1 года после трансплантации не изменился за последние 20 лет. Такая ситуация, вероятно, связана с либерализацией показаний к ТС и использованием органов от доноров с расширенными критериями [66]. Другие результаты были опубликованы Zijlstra et al., анализировавшими данные 580 реципиентов сердца, которым трансплантация была выполнена в Роттердаме с 1984-го по 2013 г. Пациенты были разделены на группы А (1984–1999 гг.) и В (2000–2013 гг.). Несмотря на значительно большее количество пожилых доноров в группе В по сравнению с группой А (средний возраст 43 года против 29 лет, доноры старше 50 лет 33% против 2% соответственно), среди реципиентов группы В долговременная выживаемость была выше (90, 86, 81 и 68% к 30 дням, 1 году, 5 годам и 10 годам соответственно против 93, 89, 78 и 53% в эти же сроки в группе А). У реципиентов сердца, выживших в течение 1 года после операции, в группе В 10-летняя выживаемость была значимо выше, чем в группе А (80% против 60% соответственно, $p < 0,0001$). В частности, это снижение было связано с уменьшением частоты почечного повреждения (14% в группе А против 4% в группе В). По мнению авторов, таких результатов удалось достигнуть благодаря применению новых протоколов иммуносупрессии, раннему назначению статинов независимо от уровня холестерина, активному лечению артериальной гипертензии и упреждающей реваскуляризации миокарда трансплантата [68]. Поскольку до сих пор не существует эффективных целевых фармакотерапевтических средств для лечения ОПП, профилактика и раннее выявление пациентов с риском ОПП потенциально может сыграть важную роль в улучшении результатов лечения. Факторы риска возникновения ОПП при трансплантации сердца были изучены множеством авторов. К предоперационным относятся предрасполагающая почечная дисфункция, сахарный диабет, старший возраст как донора, так и реципиента, предшествующие трансплантации сердца; к интра- и послеоперационным: продолжительность ишемии трансплантата, операции и ИК, большая кровопотеря и объемные гемотрансфузии, механическая поддержка кровообращения, функциональная недостаточность сердечного трансплантата [69–71]. По данным Wang et al., которые провели ретроспективный анализ трансплантаций сердца в 8 центрах Великобритании с 1995-го по 2017 г., имело место устойчивое увеличение применения ЗПТ в 30-дневном послеоперационном периоде – с 12% в период 1995–2000 гг., до 47,7% в период 2011–

2017 гг. Более частому использованию ЗПТ сопутствовало увеличение возраста доноров, рост числа реципиентов с ургентным статусом, а также более частое применение механической (ВАБК, ЭКМО, вспомогательное кровообращение) и инотропной поддержки. В результате статистического анализа были выявлены предикторы ЗПТ в посттрансплантационном периоде: мужской пол, потребность в обходе левого желудочка и инотропной поддержки перед трансплантацией, интраоперационное нарушение функции почек и развитие выраженной дисфункции трансплантата после операции. Использование органов от пожилых доноров увеличивало риск возникновения потребности в ЗПТ. Кроме того, повторные оперативные вмешательства, инфекционные осложнения были значимо связаны с потребностью в ЗПТ. Что касается выживаемости реципиентов в данном исследовании, этот показатель в группе реципиентов с потребностью в ЗПТ был ниже, чем у остальных реципиентов, только в течение 3 мес. после операции. Особенно выраженным было это различие в раннем посттрансплантационном периоде (71,6 и 94,7% соответственно) [72]. В то же время, по данным Boyle et al., в группе реципиентов сердца с ОПП, требующим ЗПТ, госпитальная летальность составляла 50% против 1,4% в группе реципиентов без ОПП [73]. Guven et al. сообщают, что потребность в ЗПТ в течение 30 дней после трансплантации была связана с более высокой смертностью через 1 год после операции (22% против 8% в группе реципиентов, не нуждавшихся в ЗПТ) [74]. В исследовании Romeo et al. такой показатель в группе реципиентов сердца, получавших ЗПТ в течение месяца после операции, также был существенно выше, чем у остальных реципиентов (59,2% против 5,8%) [75]. Во всех этих исследованиях ОПП с потребностью в ЗПТ служила объединяющим фактором риска высокой смертности, однако общим фактором являлась также правожелудочковая недостаточность – дисфункция трансплантата [73–75].

Реципиенты сердечного трансплантата представляют уникальную популяцию больных, у которых на разных стадиях развития патологического процесса могут наблюдаться все типы кардиоренального синдрома. В течение двух последних десятилетий исследования, проведенные среди пациентов с выраженной сердечной недостаточностью, показали, что одним из основных повреждающих механизмов, приводящих к возникновению и прогрессированию почечной дисфункции, наряду со снижением сердечного выброса является венозный застой, служащий также пусковым механизмом активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с дальнейшей задержкой натрия и воды, воспаления с выработкой провоспалительных цитокинов, дисфункции эндотелия, активации фиброза, повышения внутрибрюш-

ного давления. В то же время у реципиентов донорского сердца четкие данные о влиянии подобного механизма фрагментарны; в частности, в нескольких публикациях сообщается, что правожелудочковая недостаточность в раннем послеоперационном периоде сочетается с высокой частотой ОПП с потребностью в ЗПТ с увеличением смертности. Внедрение прецизионных методов оценки и коррекции гидратационного и волемического статуса у больных, ожидающих ТС, а также у реципиентов сердца с высокой вероятностью позволило бы снизить частоту ОПП и улучшить результаты трансплантации, однако для этого требуются дальнейшие исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Dasta JF, Kane-Gill S. Review of the Literature on the Costs Associated With Acute Kidney Injury. *J Pharm Pract.* 2019 Jun; 32 (3): 292–302. doi: 10.1177/0897190019852556.
2. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med.* 2008; 34 (5): 957–962. doi: 10.1007/s00134-008-1017-8.
3. Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018; 25 (5): 382–390. doi: 10.1053/j.ackd.2018.08.004.
4. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail.* 2007; 13: 422–430. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.03.011.
5. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 582–588. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.080.
6. Damman K, Voors AA, Hillege HL, Navis G, Lechat P, van Veldhuisen DJ et al. Congestion in chronic systolic heart failure is related to renal dysfunction and increased mortality. *Eur J Heart Fail.* 2010; 12: 974–982. doi: 10.1093/eurjhf/hfq118.
7. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 1268–1274. doi: 10.1016/j.jacc.2007.08.072.
8. Hanberg JS, Sury K, Wilson FP, Brisco MA, Ahmad T, Ter Maaten JM et al. Reduced Cardiac Index Is Not the Dominant Driver of Renal Dysfunction in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67 (19): 2199–2208. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.058.
9. Guglin M, Rivero A, Matar F, Garcia M. Renal dysfunction in heart failure is due to congestion but not low

- output. *Clin Cardiol.* 2011; 34: 113–116. doi: 10.1002/clc.20831.
10. Maeder MT, Holst DP, Kaye DM. Tricuspid regurgitation contributes to renal dysfunction in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2008; 14: 824–830.
 11. Priebe HJ, Heimann JC, Hedley-Whyte J. Effects of renal and hepatic venous congestion on renal function in the presence of low and normal cardiac output in dogs. *Circ Res.* 1980; 47: 883–890. doi: 10.1161/01.res.47.6.883.
 12. Damman K, Navis G, Smilde TD, Voors AA, van der Bij W, van Veldhuisen DJ et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2007; 9: 872–878. doi: 10.1016/j.ejheart.2007.05.010.
 13. Uthoff H, Breidhardt T, Klima T, Aschwanden M, Arenja N, Socrates T et al. Central venous pressure and impaired renal function in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13: 432–439. doi: 10.1093/eurjhf/hfq195.
 14. Blankstein R, Bakris GL. Renal hemodynamic changes in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2008; 4 (4): 411–423. doi: 10.1016/j.hfc.2008.03.006.
 15. Sambandam KK. Effective use of loop diuretics in heart failure exacerbation: a nephrologist's view. *Am J Med Sci.* 2014; 347: 139–145. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31828a2962.
 16. Ruggenenti P, Remuzzi G. Worsening kidney function in decompensated heart failure: treat the heart, don't mind the kidney. *Eur Heart J.* 2011; 32: 2476–2478. doi: 10.1093/eurheartj/ehr242.
 17. Schrier RW. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenetic factor? *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 1–8. doi: 10.1016/j.jacc.2005.07.067.
 18. Guazzi M, Gatto P, Giusti G, Pizzamiglio F, Previtali I, Vignati C, Arena R. Pathophysiology of cardiorenal syndrome in decompensated heart failure: role of lung-right heart-kidney interaction. *Int J Cardiol.* 2013; 169: 379–384. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.09.014.
 19. Cheatham ML, White MW, Sargraves SG, Johnson JL, Block EF. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension. *J Trauma.* 2000; 49: 621–626; discussion 626–627. doi: 10.1097/00005373-200010000-00008.
 20. Bloomfield GL, Blocher CR, Fakhry IF, Sica DA, Sugarman HJ. Elevated intraabdominal pressure increases plasma renin activity and aldosterone levels. *J Trauma.* 1997; 42: 997–1004; discussion 1004–1005. doi: 10.1097/00005373-199706000-00002.
 21. Harman PK, Kron IL, McLachlan HD, Freedlender AE, Nolan SP. Elevated intra-abdominal pressure and renal function. *Ann Surg.* 1982 Nov; 196 (5): 594–597. doi: 10.1097/00000658-198211000-00015.
 22. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain M, Tang WHW, Mullens W. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: 485–495. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.070.
 23. Sandek A, Rauchhaus M, Anker SD, von Haehling S. The emerging role of the gut in chronic heart failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008; 11: 632–639. doi: 10.1097/MCO.0b013e32830a4c6e.
 24. Sandek A, Anker SD, von Haehling S. The gut and intestinal bacteria in chronic heart failure. *Curr Drug Metab.* 2009; 10 (1): 22–28. doi: 10.2174/138920009787048374.
 25. Ross EA. Congestive renal failure: the pathophysiology and treatment of renal venous hypertension. *J Card Fail.* 2012; 18: 930–938. doi: 10.1016/j.cardfail.2012.10.010.
 26. Colombo PC, Onat D, Harxhi A, Demmer RT, Hayashi Y, Jelic S et al. Peripheral venous congestion causes inflammation, neurohormonal, and endothelial cell activation. *Eur Heart J.* 2014; 35: 448–454. doi: 10.1093/eurheartj/eh456.
 27. Iwata K, Matsuno K, Murata A, Zhu K, Fukui H, Ikuta K et al. Up-regulation of NOX1/NADPH oxidase following drug-induced myocardial injury promotes cardiac dysfunction and fibrosis. *Free Radic Biol Med.* 2018; 120: 277–288. doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.053.
 28. Afsar B, Ortiz A, Covic A, Solak Y, Goldsmith D, Kanbay M. Focus on renal congestion in heart failure. *Clin Kidney J.* 2016; 9 (1): 39–47. doi: 10.1093/ckj/sfv124.
 29. Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis: a common pathway to organ injury and failure. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1138–1149. doi: 10.1056/NEJMr1300575.
 30. Travers JG, Kamal FA, Robbins J, Yutzey KE, Blaxall BC. Cardiac fibrosis: the fibroblast awakens. *Circ Res.* 2016; 118: 1021–1040. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306565.
 31. Calvier L, Martinez-Martinez E, Miana M, Cachofeiro V, Rousseau E, Sádaba JR et al. The impact of galectin-3 inhibition on aldosterone-induced cardiac and renal injuries. *JACC Heart Fail.* 2015; 3: 59–67. doi: 10.1016/j.jchf.2014.08.002.
 32. Lattenist L, Lechner SM, Messaoudi S, Le Mercier A, El Moghrabi S, Prince S et al. Nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone protects against acute kidney injury-mediated chronic kidney disease: role of oxidative stress. *Hypertension.* 2017; 69: 870–878. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08526.
 33. Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS, Mehta SH, Singer AL, Taranto SE et al. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. *JAMA.* 2010; 303: 959–966. doi: 10.1001/jama.2010.237.
 34. Mjølén G, Hallan S, Hartmann A, Foss A, Midtvedt K, Øyen O et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int.* 2014; 86: 162–167. doi: 10.1038/ki.2013.460.
 35. Moody WE, Ferro CJ, Edwards NC, Chue CD, Lin EL, Taylor RJ et al. CRIB-Donor Study Investigators. Cardiovascular effects of unilateral nephrectomy in living kidney donors. *Hypertension.* 2016; 67: 368–377. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06608.
 36. Paoletti E, Bellino D, Signori A, Pieracci L, Marsano L, Russo R et al. Regression of asymptomatic cardiomyopathy and clinical outcome of renal transplant recipients: a long-term prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 31: 1168–1174. doi: 10.1093/ndt/gfv354.
 37. Шевченко ОП, Улыбышева АА, Гичкун ОЕ, Можейко НП, Стаханова ЕА, Кван ВС, Шевченко АО. Га-

- лектин-3 при отторжении и фиброзе трансплантированного сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (3): 62–68. Shevchenko OP, Ulybysheva AA, Gichkun OE, Mozheiko NP, Stakhanova EA, Kvan VS, Shevchenko AO. Galectin-3 in heart transplant rejection and fibrosis. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2019; 21 (3): 62–68. doi: 10.15825/1995-1191-2019-3-62-68.
38. Tarjus A, Martínez-Martínez E, Amador C, Latouche C, El Moghrabi S, Berger T et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a novel mineralocorticoid biotarget, mediates vascular profibrotic effects of mineralocorticoids. *Hypertension*. 2015; 66: 158–166. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05431.
 39. Martínez-Martínez E, Cachofeiro V, Rousseau E, Álvarez V, Calvier L, Fernández-Celis A et al. Interleukin-33/ST2 system attenuates aldosterone-induced adipogenesis and inflammation. *Mol Cell Endocrinol*. 2015; 411: 20–27. doi: 10.1016/j.mce.2015.04.007.
 40. López-Andrés N, Rousseau A, Akhtar R, Calvier L, Iñigo C, Labat C et al. Cardiotrophin 1 is involved in cardiac, vascular, and renal fibrosis and dysfunction. *Hypertension*. 2012; 60: 563–573. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194407.
 41. Vives M, Hernandez A, Parramon F, Estanyol N, Pardiña B, Muñoz A et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: prevalence, impact and management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2019; 12: 153–166. doi: 10.2147/IJNRD.S167477.
 42. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2017; 13 (4): 241–257. doi: 10.1038/nrneph.2017.2.
 43. Ostermann M, Cerda J. The burden of acute kidney injury and related financial issues. In: Ding X, Rosner MH, Ronco C, eds. *Acute Kidney Injury – Basic Research and Clinical Practice*. Basel, Switzerland: Contrib Nephrol, Karger; 2018: 100–112.
 44. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2018; 14 (10): 607–625. doi: 10.1038/s41581-018-0052-0.
 45. Moore BJ (IBM Watson Health), Torio CM (AHRQ). *Acute Renal Failure Hospitalizations, 2005–2014*. HCUP Statistical Brief #231. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2017. <https://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb231-Acute-Renal-Failure-Hospitalizations.jsp>.
 46. Kerr M, Bedford M, Matthews B, O'Donoghue D. The economic impact of acute kidney injury in England. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29 (7): 1362–1368. doi: 10.1093/ndt/gfu016.
 47. Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, Pettila V. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg*. 2006; 81: 542–546.
 48. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007; 11: R31. doi: 10.1186/cc5713.
 49. Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2: 1–138. doi: 10.1038/kisup.2012.1.
 50. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G. Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26 (9): 2231–2238.
 51. Salgado G, Landa M, Masevicius D, Gianassi S, San-Román JE, Silva L et al. Acute renal failure according to the RIFLE and AKIN criteria: a multicenter study. *Med Intensiva*. 2014; 38 (5): 271–277. doi: 10.1016/j.medint.2013.04.007.
 52. Luo X, Jiang L, Du B, Wen Y, Wang M, Xi X. Beijing Acute Kidney Injury Trial (BAKIT) workgroup. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Critical Care*. 2014; 18: R144. doi: 10.1186/cc13977.
 53. Yong Z, Pei X, Zhu B, Yuan H, Zhao W. Predictive value of serum cystatin C for acute kidney injury in adults: a meta-analysis of prospective cohort trials. *Sci Rep*. 2017; 7: 41012. doi: 10.1038/srep41012.
 54. Шевченко ОП, Улыбышева АА, Можейко НП, Гичкун ОЕ, Стаханова ЕА, Васильева ВП, Шевченко АО. Диагностическая значимость галектина-3 при патологии миокарда трансплантированного сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (1): 8–15. Shevchenko OP, Ulybysheva AA, Mozheiko NP, Gichkun OE, Stakhanova EA, Vasilieva VP, Shevchenko AO. Diagnostic value of galectin-3 in heart transplant recipients with myocardial complications. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020; 22 (1): 8–15. doi: 10.15825/1995-1191-2020-1-8-15.
 55. Schulz C-A, Christensson A, Ericson U, Almgren P, Hindy G, Nilsson PM et al. High level of fasting plasma proenkephalin-a predicts deterioration of kidney function and incidence of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28: 291–303. doi: 10.1681/ASN.2015101177.
 56. Lin X, Yuan J, Zhao Y, Zha Y. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *J Nephrol*. 2015; 28: 7–16. doi: 10.1007/s40620-014-0113-9.
 57. Hošková L, Franekova J, Málek I, Kautzner J, Szárszoi O, Jabor A et al. Comparison of Cystatin C and NGAL in Early Diagnosis of Acute Kidney Injury After Heart Transplantation. *Ann Transplant*. 2016; 21: 329–245. doi: 10.12659/aot.896700.
 58. Великий ДА, Гичкун ОЕ, Шевченко ОП. МикроРНК у реципиентов сердечного трансплантата. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017; 19 (2): 126–132. Velikiy DA, Gichkun OE, Shevchenko OP. MicroRNAs in heart transplant recipients. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2017; 19 (2): 126–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2017-2-126-132>.
 59. Parr SK, Clark AJ, Bian A, Shintani AK, Wickersham NE, Ware LB. et. al. Urinary L-FABP predicts poor out-

- comes in critically ill patients with early acute kidney injury. *Kidney Int.* 2015; 87: 640–648. doi: 10.1038/ki.2014.301.
60. Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transpl.* 2009; 24: 3265–3268. doi: 10.1093/ndt/gfp010.
 61. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bags-haw SM, Bell M et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care.* 2013; 17: R25. doi: 10.1186/cc12503.
 62. Teo SH, Zoltán, Endre ZH. Biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017; 31 (3): 331–344. doi: 10.1016/j.bpa.2017.10.003.
 63. Pickering JW, Endre ZH. Bench to bedside: the next steps for biomarkers in acute kidney injury. *Am J Physiol – Ren Physiol.* 2016; 311: F717–721. doi: 10.1152/ajprenal.00268.2016.
 64. Klein SJ, Brandtner AK, Lehner GF, Ulmer H, Bags-haw SM, Wiedermann CJ, Joannidis M. Biomarkers for prediction of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2018; 44: 323–336. doi: 10.1007/s00134-018-5126-8.
 65. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report – 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* 2019; 38 (10): 1056–1066. doi: 10.1016/j.healun.2019.08.004.
 66. Thongprayoon C, Lertjitbanjong P, Hansrivijit P, Crisafio A, Mao M, Watthanasuntorn K et al. Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Cardiac Transplantation: A Meta-Analysis. *Medicines (Basel).* 2019; 6 (4): 108. doi: 10.3390/medicines6040108.
 67. Гольц АМ, Захареви́ч ВМ. Ретрансплантация сердца. *Трансплантология: итоги и перспективы.* Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2019: 271–290. Goltz AM, Zakharevich VM. Retransplantatsiya serd-tsa. *Transplantologiya: itogi i perspektivy.* Pod red. S.V. Gautier. M.–Tver': Triada, 2019: 271–290.
 68. Zijlstra LE, Constantinescu AA, Manintveld O, Birim O, Hesselink DA, van Thiel R et al. Improved long-term survival in Dutch heart transplant patients despite increasing donor age: the Rotterdam experience. *Transpl Int.* 2015; 28: 962–971. doi: 10.1111/tri.12503.
 69. Tjahjono R, Connellan M, Granger E. Predictors of Acute Kidney Injury in Cardiac Transplantation. *Transplant Proc.* 2016; 48 (1): 167–172. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.12.006.
 70. García-Gigorro R, Renes-Carreño E, Peiretti MAC, López PA, Vela JLP, Rodríguez JG et al. Incidence, Risk Factors and Outcomes of Early Acute Kidney Injury After Heart Transplantation: An 18-year Experience. *Transplantation.* 2018; 102 (11): 1901–1908. doi: 10.1097/TP.0000000000002293.
 71. Wang T-J, Lin C-H, Wei H-J, Wu M-J. Long-Term Outcomes and Risk Factors of Renal Failure Requiring Dialysis after Heart Transplantation: A Nationwide Cohort Study. *J Clin Med.* 2020, 9 (8), 2455; <https://doi.org/10.3390/jcm9082455>.
 72. Wang L, Wang T, Rushton SN, Parry G, Dark JH, Sheerin NS. The impact of severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy on survival and renal function of heart transplant recipients – a UK cohort study. *Transpl Int.* 2020 Jun 16. doi: 10.1111/tri.13675.
 73. Boyle JM, Moualla S, Arrigain S, Worley S, Bakri MH, Starling RC et al. Risks and outcomes of acute kidney injury requiring dialysis after cardiac transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48 (5): 787–796. doi: 10.1053/ajkd.2006.08.002.
 74. Guven G, Brankovic M, Constantinescu AA, Brughts JJ, Hesselink DA. Preoperative right heart hemodynamics predict postoperative acute kidney injury after heart transplantation. *Intensive Care Med.* 2018; 44: 588–597. doi: 10.1007/s00134-018-5159-z.
 75. Romeo FJ, Varela CF, Vulcano N, Pizarro R, Greloni G, Posatini R et al. Acute Kidney Injury After Cardiac Transplantation: Foe or Common Innocent Bystander? *Transplant Proc.* 2018; 50 (5): 1489–1495. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.03.106.

Статья поступила в редакцию 4.03.2021 г.
The article was submitted to the journal on 4.03.2021