

**КОНТИНУУМ ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ****ПЕЧЕНИ: РОЛЬ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК****В МИНИМИЗАЦИИ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ ТАКРОЛИМУСА****С. В. Коротков, Д. А. Федорук, А. М. Федорук, С. И. Кривенко, О. О. Руммо***Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,**Минск, Беларусь*

*Введение.* Острое почечное повреждение (ОПП) осложняет до 95% трансплантаций печени, повышая риск смертности в 2,96 раза и потери трансплантата в 3,76 раза.

*Цель исследования* – представить концепцию континуума почечного повреждения при трансплантации печени и оценить эффективность мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в минимизации нефротоксичности такролимуса.

*Материал и методы.* Проведены исследования с участием пациентов после трансплантации печени с применением критериев KDIGO для диагностики острого почечного повреждения (ОПП) и хронической болезни почек (ХБП).

*Результаты.* ОПП развилось у 39–58% реципиентов печени. Основными факторами риска являлись исходная тяжесть состояния (Child-Pugh  $\geq 10$  баллов), интраоперационная кровопотеря ( $\geq 1200$  мл) и нефротоксичность такролимуса (58% случаев). В отдаленном периоде у 68,2% пациентов сформировалась ХБП 3-й стадии, которая коррелировала с высокой концентрацией такролимуса. Выявлена взаимосвязь между степенью почечной дисфункции и риском иммунологических осложнений (до 40% при ХБП 3С стадии). Применение МСК позволило снизить концентрацию такролимуса без увеличения частоты отторжения, ускорить восстановление почечной функции и снизить частоту развития ХБП в отдаленном периоде. Иммуномодулирующий эффект МСК подтверждался снижением количества эффекторных клеток (CD16+56+ ЕК-клеток, CD3+CD4+TEM, CD3+CD8+TEMRA) и уровня анти-HLA антител.

*Заключение.* Почечное повреждение при трансплантации печени представляет собой континуум взаимосвязанных процессов, охватывающий все этапы трансплантации. Применение МСК способствует формированию иммунологической толерантности, позволяя безопасно снизить дозу такролимуса и уменьшить его нефротоксическое действие, что улучшает как почечные, так и общие клинические исходы у реципиентов печеночного трансплантата.

**Ключевые слова:** трансплантация печени, острое почечное повреждение, хроническая болезнь почек, такролимус, нефротоксичность, мезенхимальные стволовые клетки, иммуносупрессия

**RENAL INJURY CONTINUUM IN LIVER TRANSPLANTATION:****THE ROLE OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN MINIMIZING****TACROLIMUS NEPHROTOXICITY****S. V. Korotkov, D. A. Fedoruk, A. M. Fedoruk, S. I. Krivenko, O. O. Rummo***Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology,**Minsk, Belarus*

*Background.* Acute kidney injury (AKI) is a common complication occurring in up to 95% of liver transplantations and carrying a 2.96-fold increased risk of mortality and a 3.76-fold higher risk of liver graft failure.

*Objective.* To present the concept of renal injury continuum in liver transplantation and evaluate the effectiveness of mesenchymal stem cells (MSCs) in minimizing tacrolimus nephrotoxicity.

*Materials and methods.* Liver transplant patients were studied using KDIGO criteria for diagnosing acute kidney injury (AKI) and chronic kidney disease (CKD).

*Results.* AKI developed in 39–58% of liver recipients. The main risk factors included initial condition severity (Child-Pugh  $\geq 10$  points), intraoperative blood loss ( $\geq 1200$  ml) and tacrolimus nephrotoxicity (58% of cases). In the long term, 68.2% of patients developed stage 3 CKD, which correlated with high tacrolimus concentrations. There has been detected an association between the degree of renal dysfunction and the risk of immunological complications (up to 40% in CKD stage 3C). The use of MSCs allowed for the reduction of tacrolimus concentration without rejection rate increase, it accelerated renal function recovery, and reduced the incidence of CKD in the long term. The immunomodulatory effect of MSCs was confirmed by a decreased number of effector cells (CD16+56+ NK cells, CD3+CD4+ TEM, CD3+CD8+ TEMRA) as well as by reduced anti-HLA antibody levels.

*Conclusions.* Renal injury in liver transplantation represents a continuum of interrelated processes covering all stages of transplantation. The use of MSCs promotes immunological tolerance formation, allowing for safe tacrolimus dosage tapering and nephrotoxicity reduction, thus improving both renal and overall clinical outcomes in liver transplant recipients.

**Keywords:** liver transplantation, acute kidney injury, chronic kidney disease, tacrolimus, nephrotoxicity, mesenchymal stem cells, immunosuppression

**Автор, ответственный за переписку**

Коротков Сергей Владимирович, канд. мед. наук, доцент, ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», e-mail: skorotkov@tut.by

**Для цитирования:** Континуум почечного повреждения

при трансплантации печени: роль мезенхимальных стволовых клеток в минимизации нефротоксичности такролимуса / С. В. Коротков, Д. А. Федорук, А. М. Федорук, С. И. Кривенко, О. О. Руммо // Гепатология и гастроэнтерология. 2025. Т. 9, № 2. С.113-122. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2025-9-2-113-122>

**Corresponding author:**

Korotkov Sergey V. (corresponding author), PhD (Medicine), Associate Professor, State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology", e-mail: skorotkov@tut.by

**For citation:** Korotkov SV, Fedoruk DA, Fedoruk AM,

Krivenko SI, Rummo OO. Renal injury continuum in liver transplantation: the role of mesenchymal stem cells in minimizing tacrolimus nephrotoxicity. Hepatology and Gastroenterology. 2025;9(2):113-122. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2025-9-2-113-122>

**Введение**

Трансплантация печени (ТП) является единственным радикальным методом лечения терминальных стадий заболеваний печени различной этиологии [1]. Несмотря на значительный прогресс в хирургической технике и совершенствование протоколов ведения пациентов, острое почечное повреждение (ОПП) остается одним из наиболее серьезных осложнений, существенно влияющим на выживаемость пациентов и трансплантатов [2].

Согласно современным данным, ОПП развивается у 17–95% пациентов после ТП, а в 6,5–18,3% случаев требуется проведение почечно-заместительной терапии [3]. Развитие ОПП значительно ухудшает прогноз у реципиентов печеночного трансплантата, ассоциировано с повышенным риском смертности в 2,96 раза и потери трансплантата в 3,76 раза [4]. Риск развития хронической болезни почек (ХБП) в группе пациентов, перенесших ОПП, возрастает до 2,35 раза [4].

Современная концепция рассматривает ОПП при ТП не как изолированное событие, а как непрерывный процесс – континуум ОПП, охватывающий все этапы ТП от предоперационной подготовки до отдаленного послеоперационного периода. Этот континуум включает множество взаимосвязанных факторов (табл. 1), среди которых особое место занимает нефротоксическое действие ингибиторов кальциневрина (ИКН), прежде всего такролимуса (табл. 2), являющегося основой современных протоколов иммуносупрессивной терапии (ИСТ) [3].

Традиционные подходы к профилактике и лечению ОПП, индуцированного такролимусом, базируются на снижении дозы препарата. Однако такая стратегия сопряжена с риском развития отторжения трансплантата [5]. В этой связи разработка инновационных методов, позволяющих минимизировать нефротоксическое воздействие такролимуса без повышения иммунологических рисков, представляет собой одну из приоритетных задач современной трансплантологии.

Значительный научный интерес вызывает применение мезенхимальных стволовых клеток (МСК), демонстрирующих широкий спектр биологических эффектов, включая модуляцию и супрессию иммунологических процессов. Исследо-

**Таблица 1 – Причины ОПП при ТП**

**Table 1 – Causes of acute kidney injury in liver transplantation**

Период ТП	Фактор риска ОПП
Дооперационный	Тяжесть печеночной недостаточности (высокий балл MELD, Child-Pugh)
	Исходная почечная дисфункция (гепаторенальный синдром, ХБП)
	Сопутствующая патология (сахарный диабет, артериальная гипертензия)
Интраоперационный	Кровопотеря
	Гемодинамическая нестабильность, применение вазопрессорной поддержки
	Длительность беспеченочного периода
	Реперфузионный синдром
	Длительность тепловой, холодной консервации
	Техника операции (классическая методика с пережатием нижней полой вены)
Ранний послеоперационный период	Нефротоксичность ингибиторов кальциневрина
	Дисфункция трансплантата
	Гемодинамическая нестабильность
	Инфекционные осложнения, сепсис
	Контраст-индуцированная нефропатия
Поздний послеоперационный период (причины развития ХБП)	Применение нефротоксичных препаратов
	Нефротоксичность ингибиторов кальциневрина
	Сопутствующая патология (сахарный диабет, артериальная гипертензия)
	Применение нефротоксичных препаратов (антибиотики (аминогликозиды, ванкомицин), противогрибковые средства (амфотерицин В), НПВС)

*Примечания – ОПП – острое повреждение почек, MELD – Model For End-Stage Liver Disease (модель терминальной стадии заболевания печени), ХБП – хроническая болезнь почек, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.*

вания последних лет показывают, что МСК могут создавать благоприятное «иммуносупрессивное окно», позволяющее безопасно снизить дозу та-

**Таблица 2** – Механизм нефротоксичности такролимуса**Table 2** – Mechanism of tacrolimus nephrotoxicity

Механизм	ОПП	ХБП
	при непродолжительном воздействии	при длительном воздействии
Сосудистый	Вазоконстрикция афферентной артериолы → снижение почечного кровотока	Длительный вазоспазм → гиалиновые отложения в меди афферентных артериол → артериолосклероз → снижение почечного кровотока
	Отмена, снижение дозы носит реверсивный характер	патогномичный морфологический признак хронической ИКН-нефротоксичности
Гломерулярный	Ишемия клубочков (эндотелиальные клетки, мезангиальные клетки, подоциты) → снижение СКФ	Хроническая гломерулярная ишемия → гломерулосклероз → уменьшение функционирующих нефронов → снижение СКФ
Тубулярный (воздействие на эпителий почечных канальцев)	вакуолизация канальцевых клеток (митохондриальная дисфункция, апоптоз, некроз) → тубулярный некроз	Тубулярная атрофия
		Интерстициальный фиброз

Примечания – ОПП – острое повреждение почек, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

кролимуса и тем самым уменьшить его нефротоксическое действие [6].

**Цель исследования** – представление современной концепции континуума ОПП при ТП и обоснование роли МСК в минимизации нефротоксичности такролимуса для профилактики и ускорения восстановления почечной функции как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде.

### Материал и методы

Критерии ОПП и хронической болезни почек (ХБП)

Для определения ОПП использовались критерии KDIGO (2012) [7]:

1. Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови на  $\geq 26,5$  мкмоль/л в течение 48 часов после операции.

2. Увеличение уровня сывороточного креатинина в  $\geq 1,5$  раза от исходного в течение 7 суток.

3. Снижение темпа диуреза до  $\leq 0,5$  мл/кг/ч в течение 6 часов.

Наличие хотя бы одного из перечисленных признаков позволяло диагностировать ОПП.

Для диагностики ХБП также использовались критерии KDIGO (2012) [7]. ХБП определялась как нарушение структуры или функции почек, присутствующее более 3 месяцев. Стадии ХБП классифицировались согласно значению СКФ (мл/минут/1,73 м<sup>2</sup>): С1 –  $\geq 90$ , С2 – 60–89, С3а – 45–59, С3б – 30–44, С4 – 15–29, С5 –  $<15$ .

Континуум почечного повреждения

На базе Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии были выполнены исследования, направленные на изучение факторов риска развития ОПП при ТП.

Анализ функции почек на различных этапах ТП показал, что континуум ОПП является сложным многоэтапным процессом, начинающийся с предоперационных факторов риска, усугубляющийся интраоперационным повреждением и прогрессирующий под влиянием послеоперационных воздействий.

### Результаты и обсуждение

В проведенном обсервационном ретроспективном аналитическом сравнительном исследовании у 74 пациентов после ТП по изучению факторов, влияющих на развитие ренальной дисфункции, ОПП, согласно критериям KDIGO, развилось у 43 (58%) реципиентов (табл. 3).

**Таблица 3** – Стратификация пациентов на группы по почечной функции**Table 3** – Stratification of patients into groups by renal function

Креатинин, мкмоль/л	без-ОПП, n=31	ОПП, n=43	MW, p
1 СПО	92 (72; 40)	141 (115; 177)	0,0001
2 СПО	69 (52; 79)	181 (119; 249)	0,0001
$\Delta$ 1 СПО – 0 СПО	14 (4; 34)	58 (33; 84)	0,0027
$\Delta$ 2 СПО – 0 СПО	7 (1,5; 17)	101 (57; 157)	0,0001
1 СПО / 0 СПО	1,21 (1,04; 1,5)	1,74 (1,41; 2,12)	0,0003
2 СПО / 0 СПО	1,06 (0,95; 1,28)	2,26 (1,74; 3,12)	0,0002

Примечание – СПО – сутки после операции.

Результаты исследования показали, что причинами, повлиявшими на развитие ОПП, явились исходно тяжелое состояние пациентов до ТП – балл тяжести по шкале Child-Pugh и интраоперационная кровопотеря (табл. 4; MW,  $p < 0,05$ ).

**Таблица 4** – Факторы риска развития ОПП**Table 4** – Risk factors for AKI development

Параметр	без-ОПП, n=31	ОПП, n=43	MW, p
Предоперационные клиничко-лабораторные характеристики пациентов			
Child-Pugh, баллы	7 (5; 8)	10 (6; 14)	0,045
Билирубин, мкмоль/л	44,7 (22,9; 88)	47 (28; 91,2)	0,63
Мочевина, ммоль/л	4,85 (3,9; 6,7)	5,85 (4,45; 9,25)	0,11
Интраоперационные показатели			
Кровопотеря, мл	1062 (800; 1250)	1831 (1000; 2000)	0,037
Общая ишемия, минут	505 (457; 577)	544 (480; 600)	0,67
Тепловая ишемия, минут	44 (39; 50)	49 (43; 54)	0,33
Донорские факторы			
Возраст донора, лет	43 (34; 57)	43 (35; 53)	0,24
Hb, г/л	134 (115; 140)	130 (106; 142)	0,34
АСТ, Е/л	60 (34; 130)	40 (20; 57)	0,54
АЛТ, Е/л	34 (21; 97)	30 (19; 40)	0,36
Na, ммоль/л	148 (143; 159)	152 (147; 155)	0,9
Послеоперационные клиничко-лабораторные характеристики			
Билирубин 1 СПО, мкмоль/л	71 (54; 81)	104 (50; 162)	0,09
АСТ 1 СПО, Е/л	1613 (901; 2384)	2647 (1127; 5013)	0,07
АЛТ 1 СПО, Е/л	915 (640; 1481)	1545 (805; 2410)	0,06
МНО 1 СПО	1,32 (1,27; 1,75)	1,62 (1,35; 1,8)	0,23

Примечания – ОПП – острое повреждение почек, Hb – гемоглобин, АСТ – аспаратаминоминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, МНО – международное нормализованное отношение, СПО – сутки после операции.

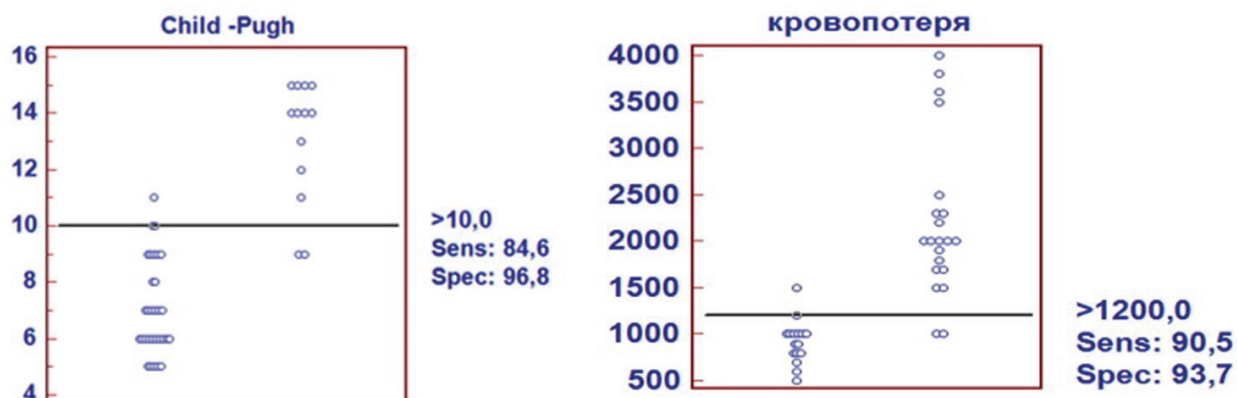
При проведении ROC-анализа было установлено, что диагностической ценностью как прогностического маркера риска развития ОПП является балл тяжести по системе Child-Pugh 10 и выше, объем интраоперационной кровопотери – 1200 мл и выше (рис. 1;  $p < 0,05$ ).

В исследовании с участием 135 пациентов также была выявлена высокая частота ОПП после ТП, которая составила 53 пациента (39%, табл. 5). ОПП развилось вследствие нефротоксичности ингибиторов кальциневрина (ИКН) (58%), послеоперационного кровотечения (13%), контраст-индуцированной нефропатии (19%)

и инфекционных осложнений (8%). У 15% пациентов наблюдалась комбинация нескольких факторов.

Важно отметить, что у 81% пациентов нефротоксичность развивалась вследствие перенесенного периоперационного ОПП (рис. 2).

Полученные результаты указывают, что развитие ренальной дисфункции под влиянием периоперационных факторов, повышает чувствительность почек к последующим повреждающим воздействиям, включая медикаментозную нефротоксичность, анемию и инфекцию.



**Рисунок 1** – Распределение пациентов относительно оптимального порога распределения; а) балл по шкале Child-Pugh; б) объем кровопотери

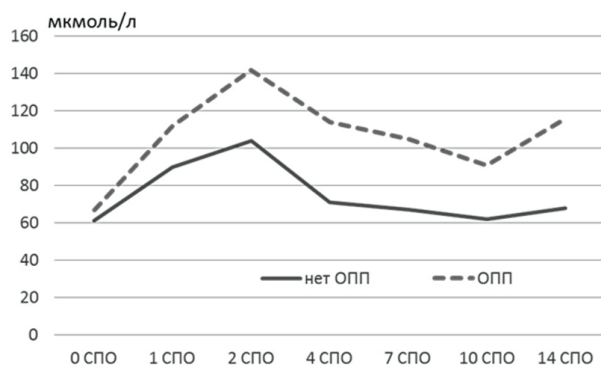
**Figure 1** – Distribution of patients according to the optimal threshold; а) Child-Pugh score; б) volume of blood loss



**Таблица 5** – Причины ОПП в раннем послеоперационном периоде**Table 5** – Causes of acute kidney injury in the early postoperative period

Причина ОПП	n	%
НТ такролимуса	31	58
Кровотечение в РПОП	7	13
Контраст-индуцированная нефропатия	10	19
Инфекция	4	8
Сочетание факторов	8	15
НТ + КИНП	5	9
Кровотечение + КИНП	2	4
КИНП + инфекция	1	2

Примечания – ОПП – острое повреждение почек, РПОП – ранний послеоперационный период, НТ – нефротоксичность, КИНП – контраст-индуцированная нефропатия.



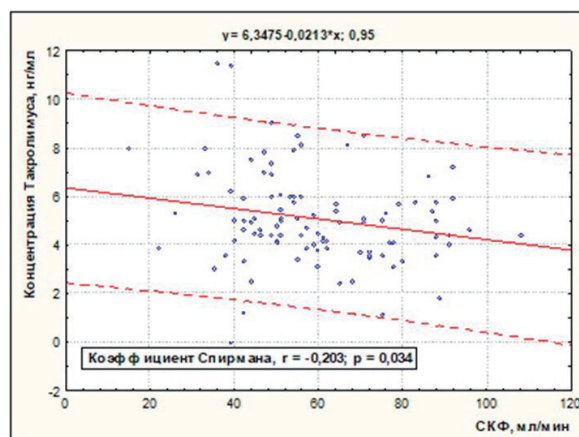
**Рисунок 2** – Динамика уровня креатинина после операции в группах. СПО – сутки после операции  
**Figure 2** – Dynamics of creatinine level after surgery in groups. POD – postoperative day

Клиническое значение полученных результатов во втором исследовании заключалось в том, что развитие почечной дисфункции влияло на результаты лечения пациентов – продолжительность стационарного лечения увеличивалась с 17 (14; 20) до 22 (17; 36) суток ( $p=0,0004$ ).

Долгосрочное наблюдение за результатами ТП, основанное на ретроспективном анализе 186 клинических случаев, продемонстрировало, что ХБП 3С стадии формируется преимущественно в двух клинических ситуациях: у пациентов с высокой поддерживающей концентрацией такролимуса; у пациентов, перенесших эпизоды ОПП. Согласно полученным данным, ХБП 3-й стадии развилась у значительного большинства реципиентов – 68,2% наблюдаемых пациентов.

Была выявлена статистически значимая обратная корреляционная зависимость между концентрацией такролимуса и уровнем скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (коэффициент Спирмана (Sp),  $p=0,034$ ), подтверждающая прямое нефротоксическое воздействие этого препарата на почечную функцию (рис. 3).

Проведенный анализ установил статистически значимую корреляцию между прогресси-



**Рисунок 3** – Корреляционная зависимость между текущими значениями концентрации такролимуса и уровнем СКФ  
**Figure 3** – Correlation between current Tacrolimus concentration values and GFR level

рованием хронической нефропатии и риском развития иммунологической дисфункции трансплантowanego органа. Пациенты с более тяжелыми стадиями почечной недостаточности демонстрировали повышенную склонность к иммунологическим осложнениям. В частности, у пациентов с ХБП 3С стадии частота иммунологической дисфункции трансплантата достигала 40% по сравнению с 22% у пациентов с ХБП второй стадии (Fisher exact test,  $p=0,02$ ). Эта клиническая ситуация создает замкнутый патофизиологический круг: нефротоксичность такролимуса требует редукции дозы препарата, что увеличивает риск иммунологических осложнений, в свою очередь требующих усиления ИСТ, что приводит к дальнейшему ухудшению почечной функции.

Подходы к профилактике и лечению почечной дисфункции при трансплантации печени

Профилактика и лечение острой нефротоксичности ИКН может быть достигнута путем:

- применения МСК как альтернативного варианта ИСТ;
- ранней минимизации либо отсрочкой назначения ИКН, когда почки особенно восприимчивы к острому повреждению ИКН.

В Минском научно-практическом центре хирургии, трансплантологии и гематологии были проведены исследования, направленные на профилактику и лечение ОПП после ТП.

В нашем исследовании у 60 пациентов была проведена оценка эффективности метода индукции иммуносупрессии путем локального и системного применения МСК при риске развития ОПП. Критерием включения в исследование явились высокий балл Child-Pugh и массивная кровопотеря.

Результаты исследования продемонстрировали благоприятное влияние индукции иммуносупрессии МСК на течение послеоперационного периода. Применение МСК позволило отсрочить на 1 сутки назначение такролимуса –

**Таблица 6** – Сравнительная характеристика концентрации такролимуса в группах  
**Table 6** – Comparative characteristics of tacrolimus concentration in groups

Показатель	Группа	СПО				
		2-е	4-е	7-е	10-е	14-е
Такролимус,	МСК	0 (0; 0)	0,9 (0; 2,8)	2,9 (0,5; 5,2)	4,4 (2; 6)	4,8 (2,4; 5,7)
нг/мл	контрольная	1 (0; 2,05)	2,1 (1; 3,5)	4 (2,2; 6,8)	5,5 (3,8; 7,3)	6,3 (4,2; 8,8)
MW, p		p=0,003	p=0,002	p=0,017	p=0,029	p=0,005

Примечания – СПО – сутки после операции, MW – Mann-Whitney test.

**Таблица 7** – Сравнительная характеристика лабораторных показателей почечной функции  
**Table 7** – Comparative characteristics of laboratory markers of renal function

Показатель	Группа	СПО						
		0-е	1-е	2-е	4-е	7-е	10-е	14-е
Мочевина,	МСК	5,7 (4; 11)	12 (7,5; 7,1)	14,7 (11; 20,3)	13,5 (8,2; 22)	6,5 (5,2; 13)*	6,6 (5,8; 11)	8,6 (6,7; 10,6)
ммоль/л	гс	6,25 (4,5; 8,6)	12 (9,9; 14,4)	18,1 (12,6; 24)	16,75 (11,6; 22,45)	12,05 (6,85; 19,3)	8,65 (5,85; 17,7)	11 (5,1; 14)
Креатинин,	МСК	67 (52; 91)	112 (79; 154)	138 (78; 172)	117 (62; 140)*	82 (50; 96)*	88 (53; 104)*	92 (50; 127)*
мкмоль/л	гс	72,2 (57; 94,5)	127 (87,7; 156)	155 (91; 229)	142 (84; 185)	117 (78; 164)	108 (69; 132)	115 (63; 139)

Примечания – \* – отличие достоверно ( $p < 0,05$ ) по отношению к группе сравнения (гс); СПО – сутки после операции, MW – Mann-Whitney test.

**Таблица 8** – Характеристика основных эффекторных популяций мононуклеаров периферической крови  
**Table 8** – Characteristics of the major effector populations of peripheral blood mononuclear cells

Группа 0-е		СПО				
		4-е	7-е	10-е	14-е	
CD16+56+ ЕК-клетки						
МСК	тыс/мкл	0,1291 (0,0737; 0,1692)	0,0266 (0,0163; 0,0383)*	0,0646 (0,0287; 0,1027)*	0,0861 (0,0646; 0,1386)*	0,0935 (0,07; 0,1359)*
гс		0,1428 (0,0677; 0,2172)	0,0432 (0,021; 0,0652)	0,0943 (0,0534; 0,1615)	0,1466 (0,0763; 0,2174)	0,1373 (0,0724; 0,2307)
CD3+CD4+ CD45RA–CD62L– (эффекторные Т-клетки памяти, ТЕМ)						
МСК	тыс/мкл	0,1076 (0,0396; 0,1466)	0,0129 (0,0085; 0,0344)*	0,0289 (0,0184; 0,0643)*	0,0674 (0,0382; 0,1196)	0,0721 (0,0305; 0,1013)
гс		0,0914 (0,044; 0,1854)	0,0258 (0,0162; 0,0569)	0,0605 (0,0321; 0,1071)	0,0761 (0,0452; 0,1199)	0,0885 (0,0454; 0,1822)

Примечания – \* – отличие достоверно ( $p < 0,05$ ) по отношению к группе сравнения (гс); CD – Cluster of Differentiation (кластер дифференцировки), RA – restricted antigen (ограниченный антиген); ЕК – естественные киллеры; ТЕМ – эффекторные Т-клетки памяти.

на 3 (2; 4) сутки после операции (СПО) по сравнению с группой сравнения – на 2 (1; 3) СПО (Mann-Whitney test (MW),  $p < 0,05$ ), в минимизированной дозировке по сравнению с группой сравнения без риска отторжения (табл. 6).

Уровень АлАТ в группе индукции МСК на 7-е и 10-е СПО был достоверно ниже. Уровень АлАТ на 7-е СПО составил в группе МСК 116 (67; 215) Ед/л, в группе контроля – 184 (110; 298) Ед/л, на 10-е СПО – 68 (34; 135) Ед/л и 99 (65; 187) Ед/л соответственно (MW,  $p < 0,05$ ). Частота гистологически подтвержденного отторжения в группах не отличалась.

Минимизация такролимуса положительно отразилась на восстановлении почечной функции (табл. 7).

У пациентов, получавших клеточную терапию, наблюдалось более быстрое восстановление функции почек с нормализацией уровней мочевины и креатинина к 14-м СПО (табл. 7).

Иммуносупрессивный потенциал МСК был доказан их влиянием на уровень эффекторных популяций мононуклеаров периферической крови (табл. 8).

У пациентов основной группы наблюдалось статистически значимое снижение абсолютного количества CD16+56+ естественных киллеров на протяжении всего раннего послеоперационного периода (4–14-е СПО) по сравнению с группой сравнения, находящихся на стандартной ИСТ (табл. 7). Также отмечалось уменьшение CD3+CD4+ эффекторных Т-клеток памяти

(ТЕМ), играющих ключевую роль в развитии клеточного отторжения (табл. 8).

Второе исследование с участием 40 пациентов (20/20) продемонстрировало эффективность МСК у пациентов с периоперационным ОПП. Разработанная методика включала внутривенное введение МСК в различные сроки послеоперационного периода, а также назначение такролимуса в сниженной дозировке (табл. 9).

**Таблица 9** – Протокол ИСТ при ОПП в послеоперационном периоде

**Table 9** – Protocol of immunosuppressive therapy for AKI in the postoperative period

СОПП	Иммуносупрессия		
	Группа МСК, n=20		Контроль, n=20
0-е	2х10 <sup>6</sup> кл/кг	<b>Такролимус (<b>&lt;5 нг/мл</b>)</b> ММФ (1 г/сутки) Медрол (20 мг/сутки)	Такролимус (≥5нг/мл) ММФ (1 г/сутки) Медрол (20 мг/ сутки)
4-е	2х10 <sup>6</sup> кл/кг		
8-е	1х10 <sup>6</sup> кл/кг		
12-е	0,5х10 <sup>6</sup> кл/кг		
Нормализация почечной функции: – прекращение клеточной терапии, – эскалация дозы Тас (>5 нг/мл).			

Примечания – СОПП – сутки диагностирования острого почечного повреждения; ММФ – мофетила микофенолат.

Результаты исследования показали, что применение разработанной методики позволило поддерживать концентрацию такролимуса на более низком уровне без риска развития иммунологических осложнений и поддержания стабильной функции трансплантата, и способствовало скорейшему восстановлению почечной функции (табл. 10)

Длительность стационарного лечения после ТП в группе МСК составила 18 (17; 20) суток, в группе стандартной ИСТ – 20 (16; 22) (MW, p>0,05).

В исследовании (28 пациентов, 14/14), посвященному применению МСК при развитии такролимус-индуцированного ОПП, также были получены позитивные результаты у пациентов основной группы.

Предложенный метод предусматривал этапные внутривенные инфузии МСК. Первое введение МСК осуществлялось в день диагностирования ОПП, который определялся нулевой контрольной точкой – 0-е (СОПП), в дозировке 2x10<sup>6</sup> клеток/кг, с последующим повторным введением аналогичной дозы на 4-е сутки после выявления почечной патологии (4-е СОПП). В случае нормализации ренальной функции клеточная терапия прекращалась. При персистирующей почечной дисфункции проводились дополнительные инфузии МСК на 8-е и 12-е СОПП в редуцированных дозах 1x10<sup>6</sup> клеток/кг и 0,5x10<sup>6</sup> клеток/кг соответственно.

В группе МСК было продемонстрировано более быстрое восстановление почечной функции по сравнению с контрольной группой. К 12-м суткам после диагностирования ОПП в группе МСК наблюдались значительно лучшие показатели мочевины (6,8 против 13 ммоль/л), креатинина (90 против 113 мкмоль/л) и СКФ (49 против 35 мл/мин) (MW, p<0,05). Важно, что этот эффект достигался при более низких концентрациях такролимуса (2,1 против 3,7 нг/мл; MW, p<0,05), что свидетельствует о дополнительном иммуносупрессивном действии МСК. При этом не отмечено увеличения частоты отторжения трансплантата или послеоперационных осложнений.

Анализ отдаленного периода показал (срок наблюдения составил от 1 до 8 лет (3 (2; 5)

**Таблица 10** – динамика лабораторных показателей в группах у пациентов с периоперационным острым почечным повреждением

**Table 10** – Dynamics of laboratory parameters in groups of patients with perioperative acute kidney injury.

Сутки	Группа	Сутки диагностирования острого почечного повреждения (СОПП)			
		0-е	4-е	8-е	12-е
Тас,	МСК	0,8 (0; 1,1)	1,3 (0; 3,2)*	1,9 (0,3; 4)*	2,05 (0,6; 3,9)*
нг/мл	гс	1,1 (0,7; 3,9)	3,2 (2; 6,1)	4,8 (2,7; 8,1)	4,85 (3,5; 7,7)
АЛТ,	МСК	230,5 (162; 542)	173 (110; 337)	126 (73; 189)	64,5 (29; 148)
Ед/л	гс	357 (187; 610)	211 (106; 270)	118 (56; 167)	78 (47; 132)
Билирубин,	МСК	23 (14; 32)	31 (18; 75)	23,5 (14; 64)	17,5 (11; 26)
мкмоль/л	гс	44,5 (25; 95,5)	41 (22; 85)	33 (17; 53)	23,5 (14; 55)
Мочевина,	МСК	12,8 (11,5; 20,3)	7,9 (6,9; 15)	7,4 (6,9; 15)	6,8 (6,9; 15,9)
ммоль/л	гс	16,5 (9,7; 25)	10 (5,7; 16,2)	7,2 (5,7; 9,8)	7,9 (5,4; 12,4)
Креатинин,	МСК	128 (80; 189)	90 (72; 156)	82 (69; 125)*	86 (70; 116)*
мкмоль/л	гс	122 (94; 176)	125 (75; 162)	104 (78; 140)	99 (82; 134)

Примечания – \* – отличие достоверно (p<0,05) по отношению к группе сравнения (гс); Тас – концентрация такролимуса, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

года)), что пациенты, которые получали МСК имели более благоприятное течение послеоперационного периода. У данной группы пациентов отмечался более низкий уровень такролимуса (табл. 11) и соответственно они имели меньшую частоту развития ХБП (табл. 12).

**Таблица 11** – Сравнительный анализ концентрации такролимуса в исследуемых группах

**Table 11** – Comparative analysis of tacrolimus concentration in the study groups

Показатель	Группа	Текущее значение	Max	Среднее значение
Такролимус, нг/мл	МСК	4,15 (3,3; 4,5)	5,9 (4,8; 6,6)	4,6 (3,9; 5,2)
	Без-МСК	5,2 (4,5; 6,2)	8,2 (6,6; 10,2)	6,1 (5,4; 6,8)
MW, p		0,001	0,0001	0,001

**Таблица 12** – Распределение пациентов по стадиям ХБП

**Table 12** – Distribution of patients by CKD stages

Стадия ХБП KDIGO (2012)	СКФ мл/минут	МСК	Без-МСК
C1 (норма)	>90	9,4%	4,8%
C2	60–89	56,2%*	20,6%
C3	30–59	23,4%*	68,2%
C3a	45–59	17,2%*	44,4%
C3b	30–44	6,2%*	23,8%
C4	15–29	9,4%	6,3%
C5	<15	1,6%	0

Примечания – \* – отличие достоверно ( $p < 0,05$ ) по отношению к группе сравнения (гс), ХБП – хроническая болезнь почек, KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes (заболевания почек: улучшение глобальных исходов), СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

При этом в группе МСК частота развития иммунологической дисфункции трансплантата была меньше (22% по сравнению с 40%,  $p < 0,05$ ).

Лучшие результаты в основных группах исследования объясняются иммуносупрессивными свойствами МСК, а также возможностью индуцировать иммунологическую толерантность иммунной системы реципиентов к аллоантигенам трансплантата, которая реализуется не только

ко непосредственно при применении МСК, но и в отдаленном периоде, что проявляется снижением выработки анти-HLA антител (табл. 13), но и способностью модулировать иммунный ответ путем снижения количества эффекторов клеточного звена иммунитета – CD3+CD8+ TEMRA клеток (терминально дифференцированные эффекторные клетки памяти), участников гуморального отторжения – В-клеток маргинальной зоны и наивных В-лимфоцитов, а также соответствующим для иммуноtolерантного иммунотипа распределением популяции антиген-презентирующих дендритных клеток (табл. 14).

**Таблица 14** – Анализ субпопуляций лимфоцитов периферической крови

**Table 14** – Analysis of peripheral blood lymphocyte subpopulations

Показатель	Группа МСК	Группа без-МСК	MW, p
Терминально-дифференцированные эффекторные Т-клетки памяти (TEMRA, CD3+CD8+CD45RA+ CD62L-)			
Относительное количество, %	34,7 (24,2; 47,5)	39,7 (28,2; 46)	0,028
Абсолютное количество, $10^3/\text{мкл}$	0,208 (0,11; 0,387)	0,243 (0,151; 0,385)	0,074
В-клетки маргинальной зоны (МЗВ-клетки, CD19+ CD27+ IgD+ IgM+)			
Относительное количество, %	7,4 (3,1; 10,4)	9,5 (6,6; 16,5)	0,011
Абсолютное количество, $10^3/\text{мкл}$	0,0073 (0,0038; 0,0199)	0,0118 (0,0071; 0,0194)	0,016
Вm1 (наивные В-лимфоциты, IgD+/CD38-)			
Относительное количество, %	12,45 (8,65; 19,5)	18,8 (12; 25,15)	0,009
Абсолютное количество, $10^3/\text{мкл}$	0,014 (0,011; 0,029)	0,02 (0,01; 0,043)	0,043
Плазмоцитоидные дендритные клетки (pDCs CD11c- CD123br HLA-DR+)			
Относительное количество, %	0,07 (0,032; 0,12)	0,048 (0,028; 0,072)	0,047
Абсолютное количество, $10^3/\text{мкл}$	0,0042 (0,0017; 0,0063)	0,0028 (0,0016; 0,0041)	0,041

Примечание – МСК – мезенхимальные стволовые клетки.

**Таблица 13** – уровень анти-HLA антител в отдаленном периоде после трансплантации печени

**Table 13** – Level of anti-HLA antibodies in the long-term period after liver transplantation

Показатель	Группа	Среднее значение	Медиана	Диапазон	MW, p
PRA, %	МСК	0,75	0	0–25	p=0,029
	Без-МСК	3,36	0	0–39	

Примечания – PRA – Panel Reactive Antibodies (панель реактивных антител), МСК – мезенхимальные стволовые клетки.



Представленные результаты исследований подтверждают концепцию континуума ОПП при ТП и демонстрируют потенциал МСК в минимизации нефротоксичности такролимуса.

В отличие от традиционного представления об ОПП как об изолированном событии, данная концепция рассматривает ОПП как непрерывный процесс, охватывающий весь периоперационный период и продолжающийся в отдаленные сроки после операции.

Полученные результаты согласуются с данными литературы, которые демонстрируют, что предоперационные факторы (высокий MELD, гепаторенальный синдром) в сочетании с интраоперационными событиями (массивная кровопотеря, гемодинамическая нестабильность) и послеоперационными осложнениями создают кумулятивный эффект, увеличивающий риск развития ОПП и последующего перехода в ХБП [8].

Выявленная в исследовании обратная корреляция между концентрацией такролимуса и СКФ подтверждает прямое нефротоксическое действие препарата. Эти данные согласуются с результатами исследований, показавшими дозозависимый эффект ИКН на почечную функцию через механизмы вазоконстрикции и прямого повреждения тубулярных клеток [9].

Наиболее значимым результатом является демонстрация эффективности МСК в разрешении дилеммы «нефротоксичность versus иммуносупрессия» при ТП.

Иммуномодулирующие свойства МСК, реализуемые через снижение количества эффекторных клеток (CD16+56+ ЕК-клеток, CD3+CD4+ ТЕМ, CD3+CD8+ ТЕМРА), согласуются с результатами исследований, показавшими способность МСК подавлять пролиферацию и функциональную активность эффекторных Т-клеток, индуцировать регуляторные Т-клетки и модулировать функцию дендритных клеток и В-лимфоцитов [10]. Особенно важным является долгосрочное влияние МСК на иммунологический статус реципиентов, что проявляется снижением уровня анти-HLA антител.

Полученные результаты имеют важное клиническое значение, демонстрируя потенциал МСК как инструмента персонализированной ИСТ при ТП. Разработанные протоколы применения

МСК позволяют индивидуализировать подход к иммуносупрессии, снижая риски как иммунологических осложнений, так и нефротоксичности.

### Выводы

1. ОПП возникает у значительной части пациентов (39–58%) после ТП, что представляет собой серьезное осложнение данного вмешательства.

2. ОПП при ТП следует рассматривать как комплексный континуум взаимосвязанных процессов, охватывающий весь периоперационный период, начинающийся с предоперационных факторов риска, усугубляющийся интраоперационными факторами и прогрессирующий под влиянием послеоперационных воздействий.

3. Ведущие факторы риска ОПП: исходно тяжелое состояние пациентов (Child-Pugh  $\geq 10$  баллов), значительная интраоперационная кровопотеря ( $\geq 1200$  мл), нефротоксическое действие ИКН (58% случаев). Дополнительными факторами выступают контраст-индуцированная нефропатия (19%), послеоперационное кровотечение (13%), инфекционные осложнения (8%), у 15% – сочетание нескольких факторов.

4. В отдаленном послеоперационном периоде у большинства пациентов (68,2%) с высокой поддерживающей концентрацией такролимуса и перенесенными эпизодами ОПП формируется ХБП 3-й стадии.

5. Установлена взаимосвязь между степенью почечной дисфункции и риском иммунологических осложнений трансплантата (до 40% при ХБП 3С стадии), являющаяся основой формирования порочного патофизиологического круга: нефротоксичность такролимуса требует снижения дозировки препарата, что повышает риск иммунологических осложнений и в свою очередь требует усиления иммуносупрессии с последующим усугублением почечной дисфункции.

6. Инновационный подход с применением МСК способствует формированию иммунологической толерантности, что позволяет безопасно снизить дозу такролимуса, уменьшить его нефротоксическое действие и улучшить как почечные, так и общие клинические исходы у реципиентов печеночного трансплантата.

### References

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. *J Hepatol.* 2024;81(6):1040-1086. doi: 10.1016/j.jhep.2024.07.032.
2. Millson C, Considine A, Cramp ME, Holt A, Hubscher S, Hutchinson J, Jones K, Leithhead J, Masson S, Menon K, Mirza D, Neuberger J, Prasad R, Pratt A, Prentice W, Shepherd L, Simpson K, Thorburn D, Westbrook R, Tripathi D. Adult liver transplantation: UK clinical guideline - part 2: surgery and post-operation. *Frontline Gastroenterol.* 2020;11(5):385-396. doi: 10.1136/flgastro-2019-101216.
3. Duvoux C, Pageaux GP. Immunosuppression in liver transplant recipients with renal impairment. *J Hepatol.* 2011;54(5):1041-1054. doi: 10.1016/j.jhep.2010.12.001.
4. Thongprayoon C, Kaewput W, Thamcharoen N, Bathini T, Watthanasuntorn K, Lertjitbanjong P, Sharma K, Salim SA, Ungprasert P, Wijampreecha K, Kröner PT, Aeddula NR, Mao MA, Cheungpasitporn W. Incidence and Impact of Acute Kidney Injury after Liver Transplantation: A Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2019;8(3):372. doi: 10.3390/jcm8030372.
5. Barri YM, Sanchez EQ, Jennings LW, Melton LB, Hays S, Levy MF, Klintmalm GB. Acute Kidney Injury following Liver

- Transplantation: definition and outcome. *Liver Transpl.* 2009;15(5):475-483. doi: 10.1002/lt.21682.
6. Basok YuB, Ponomareva AS, Grudinin NV, Bogdanov VK, Belova AD, Sevastianov VI. Primenenie mezenhimalnyh stromalnyh kletok pri transplantacii solidnyh organov: vyzovy i perspektivy (sistemicheskiy obzor) [Use of mesenchymal stem cells in solid organ transplantation: challenges and prospects (systematic review)]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov* [Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs]. 2025;27(1):114-134. doi: 10.15825/1995-1191-2025-1-114-134. edn: HLMBJW. (Russian).
  7. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Suppl* [Internet]. 2012;2(1):1-138. Available from: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>
  8. Wadei HM, Lee DD, Croome KP, Mai ML, Golan E, Brotman R, Keaveny AP, Taner CB. Early Allograft Dysfunction After Liver Transplantation Is Associated With Short- and Long-Term Kidney Function Impairment. *Am J Transplant.* 2016;16(3):850-9. doi: 10.1111/ajt.13527.
  9. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(2):481-508. doi: 10.2215/CJN.04800908.
  10. Casiraghi F, Perico N, Cortinovis M, Remuzzi G. Mesenchymal stromal cells in renal transplantation: opportunities and challenges. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(4):241-253. doi: 10.1038/nrneph.2016.7.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

#### Сведения об авторах:

Коротков Сергей Владимирович, канд. мед. наук, доцент, ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», e-mail: skorotkov@tut.by, ORCID 0000-0002-8536-6911.

Федорук Дмитрий Алексеевич, канд. мед. наук, доцент, ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», e-mail: tetrafed@yandex.ru, ORCID 0000-0002-9686-1950

Федорук Алексей Михайлович, д-р мед. наук, профессор, ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», e-mail: doctorfam@mail.ru, ORCID 0009-0003-1174-4179

Кривенко Светлана Ивановна, д-р мед. наук, профессор, ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», e-mail: svtl\_kr@tut.by, ORCID 0000-0002-3011-2287

Руммо Олег Олегович, д-р мед. наук, профессор, академик НАН РБ, ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», e-mail: olegrumm@tut.by, ORCID 0000-0001-7023-4767

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Financing.** The study was conducted without sponsorship.

**Conformity with principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

#### Information about authors:

Korotkov Sergey V. (corresponding author), PhD (Medicine), Associate Professor, State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology", e-mail: skorotkov@tut.by, ORCID 0000-0002-8536-6911.

Fedoruk Dmitry A., PhD (Medicine), Associate Professor, State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology", e-mail: doctorfam@mail.ru, ORCID 0009-0003-1174-4179

Fedoruk Alexey M., PhD, MD (Medicine), Professor, State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology", e-mail: doctorfam@mail.ru, ORCID 0009-0003-1174-4179

Krivenko Svetlana I., PhD, MD (Medicine), Professor, State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology", e-mail: svtl\_kr@tut.by, ORCID 0000-0002-3011-2287

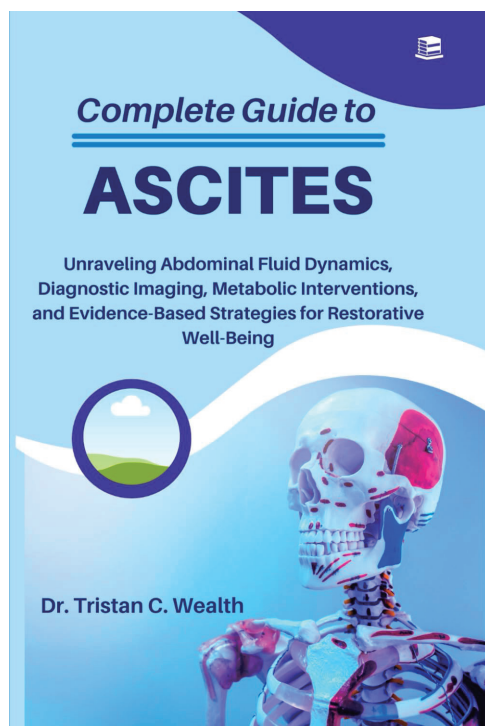
Rummo Oleg O., PhD, MD (Medicine), Professor, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus, State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology", e-mail: olegrumm@tut.by, ORCID 0000-0001-7023-4767

Поступила: 17.09.2025

Принята к печати: 20.10.2025

Received: 17.09.2025

Accepted: 20.10.2025



Wealth, T. C. Complete guide to ascites: Unraveling Abdominal Fluid Dynamics, Diagnostic Imaging, Metabolic Interventions, and Evidence-Based Strategies for Restorative Well-Being / T. C. Wealth. – Philadelphia : Admit Hub Ref Service, 2025. – 135 p.

*Living with Ascites can feel overwhelming-fluid buildup, discomfort, fatigue, and fear of complications can make daily life uncertain. But understanding the science behind your symptoms is the first step toward recovery, empowerment, and lasting wellness. In this Complete Guide to Ascites, Dr. Tristan C. Wealth combines medical clarity with compassionate insight to help you take control of your health, make informed choices, and live confidently.*