

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ СХЕМ ИММУНОСУПРЕССИИ В РАННЕМ И ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДАХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Лаврищева Ю. В.<sup>1</sup>, Кувардин Е. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Лаврищева Юлия Владимировна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: lavrisheva@gmail.com

Статья поступила в редакцию 06.11.2018  
и принята к печати 25.01.2018.

### Резюме

**Актуальность.** Существенную роль в решении проблемы заместительной почечной терапии должна играть трансплантация почки, которая в настоящее время повсеместно рассматривается как оптимальный метод лечения терминальной почечной недостаточности. Важной проблемой остается выживаемость почечного аллотрансплантата (ПАТ), в связи с чем необходим поиск наиболее чувствительного метода ранней диагностики дисфункции аллотрансплантата.

**Цель исследования.** Изучить возможность использования скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формулам Кокрофта–Голта (СКФ C&G) и EPI (СКФ EPI), для оценки дисфункции почечного аллотрансплантата.

**Пациенты и методы.** Обследованы 216 пациентов с функционирующим ПАТ, среди них 92 женщины и 124 мужчин, средний возраст составил  $56,8 \pm 12,8$  лет. Всем пациентам выполнено: определение уровня креатинина сыворотки крови (Cr) (ммоль/л), определение уровня суточной протеинурии (СПБ) (г/сутки), расчет СКФ по формуле EPI (мл/мин) и по формуле Кокрофта–Голта (мл/мин). Все пациенты получали иммуносупрессивную терапию.

**Результаты.** Все пациенты были разделены на 4 группы: 1 — больные без СПБ с Cr < 0,110 ммоль/л; 2 — больные без СПБ с Cr > 0,110 ммоль/л; 3 — больные с СПБ более 0,15 г/сутки с Cr < 0,110 ммоль/л; 4 — больные с СПБ более 0,15 г/сутки с Cr > 0,110 ммоль/л. Средний уровень Cr в группе 1 составил  $0,093 \pm 0,001$  ммоль/л, группе 2 —  $0,162 \pm 0,005$  ммоль/л;  $0,081 \pm 0,002$  ммоль/л и  $0,135 \pm 0,012$  ммоль/л в группах 3 и 4 соответственно. СКФ по Cockcroft–Gault и EPI в группе 1 соответственно составила  $82,1 \pm 4,4$  мл/мин и  $74,9 \pm 3,7$  мл/мин, группе 2 —  $55,3 \pm 2,9$  мл/мин и  $46,8 \pm 2,4$  мл/мин, группе 3 —  $79,4 \pm 2,8$  мл/мин и  $71,1 \pm 2,5$  мл/мин, группе 4 —  $51,2 \pm 1,6$  мл/мин и  $42,5 \pm 1,2$  мл/мин. Уровень Cr не является достаточно точным показателем дисфункции аллотрансплантата, так как в группе 1 он был значимо выше, чем в группе 3 ( $p < 0,01$ ), точно такая же картина наблюдалась при сравнении группы 2 и 4. При этом СКФ по формуле Cockcroft–Gault и по формуле EPI была несколько выше в группе 3 и 4 по сравнению с группой 1 и 2.

**Заключение.** Расчет СКФ по формулам Cockcroft–Gault и EPI является более чувствительным методом оценки дисфункции почечного аллотрансплантата.

**Ключевые слова:** трансплантация почки, креатинин крови, скорость клубочковой фильтрации, иммуносупрессия.

Для цитирования: Лаврищева Ю.В., Кувардин Е.С. Клинико-лабораторные критерии оценки дисфункции почечного аллотрансплантата для оптимизации схем иммуносупрессии в раннем и отдаленном периодах после трансплантации почки. Трансляционная медицина. 2018;5(6): 5–9.

////////////////////////////////////

## CLINICO-LABORATORY CRITERIA FOR EVALUATING DYSFUNCTION OF KIDNEY ALLOTRASPLAT FOR THE OPTIMIZATION OF IMMUNOSUPPRESS SCHEMES IN THE EARLY AND REMOTE PERIODS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

Lavrishcheva Yu. V.<sup>1</sup>, Kuvardin E. S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Lavrishcheva Yulia V.,  
Almazov National Medical Research Centre,  
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,  
197341.

E-mail: lavrisheva@gmail.com

Received 06 November 2018; accepted  
25 January 2018.

////////////////////////////////////

### Abstract

**Background.** A significant role in solving the problem of renal replacement therapy should be played by kidney transplantation, which is now widely regarded as the optimal method for treating end-stage renal failure. An important problem remains the survival of the graft, and therefore it is necessary to find the most optimal method for diagnosing the earliest lesion of the graft.

**Objective.** Examine the possibility of using glomerular filtration rate calculated by the Cockcroft–Gault (C&G) and EPI formulas to assess renal allograft function.

**Design and methods.** 216 patients with functioning renal allograft were examined, among them 92 women and 124 men, the average age was  $56.8 \pm 12.8$  years. All patients completed: determination of serum creatinine level (Cr) (mmol/l), determination of the level of daily proteinuria (g/day), calculation of glomerular filtration rate using the formula EPI (ml/min) and Cockcroft–Gault formula (ml/min). All patients received immunosuppressive therapy.

**Results.** We divided patients into 4 groups: 1 — patients without daily proteinuria with serum creatinine (Cr)  $< 0.110$  mmol/l, 2 — patients without daily proteinuria with Cr  $> 0.110$  mmol/l, 3 — patients with daily proteinuria less than 0.15 g/day with Cr  $< 0.110$  mmol/l, 4 — patients with daily proteinuria more than 0.15 g/day with Cr  $> 0.110$  mmol/l. The average Cr level was in the group 1 —  $0.093 \pm 0.001$  mmol/l, in 2 —  $0.162 \pm 0.005$  mmol/l, and  $0.081 \pm 0.002$  mmol/l, and  $0.135 \pm 0.012$  mmol/l in 3 and 4 groups, respectively. Glomerular filtration rate Cockcroft–Gault and EPI, respectively, in group 1 —  $82.1 \pm 4.4$  ml/min and  $74.9 \pm 3.7$  ml/min, in 2 —  $55.3 \pm 2.9$  ml/min and  $46.8 \pm 2.4$  ml/min, at 3 —  $79.4 \pm 2.8$  ml/min and  $71.1 \pm 2.5$  ml/min, at 4 —  $51.2 \pm 1.6$  ml/min and  $42.5 \pm 1.2$  ml/min. Cr level is not a sufficiently accurate indicator of allograft dysfunction, as in group 1 it was significantly higher than in group 3 ( $p < 0.01$ ), exactly the same picture was observed when comparing groups 2 and 4. At the same time, glomerular filtration rate using the Cockcroft–Gault formula and EPI formula was slightly higher in group 3 and 4 compared with group 1 and 2.

**Conclusion.** Calculating glomerular filtration rate using the Cockcroft–Gault formula and EPI formula is a more sensitive method for assessing renal allograft dysfunction.

**Key words:** kidney transplantation, blood creatinine, glomerular filtration rate, immunosuppression.

*For citation: Lavrishcheva YuV, Kuvardin ES. Clinico-laboratory criteria for evaluating dysfunction of kidney allotrasplat for the optimization of immunosuppress schemes in the early and remote periods after kidney transplantation. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2018;5(6): 5–9. (In Russ.)*

**Список сокращений:**

СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СПБ — суточная потеря белка; ПАТ — почечный аллотрансплантат; Сг — креатинин.

**Введение**

В настоящее время наиболее оптимальный метод лечения терминальной почечной недостаточности — это трансплантация почки [1, 2]. Несмотря на то что пересадка почки производится уже не одно десятилетие, остается актуальной проблема в выборе оптимальных показателей для оценки дисфункции почечного аллотрансплантата (ПАТ) [3, 4]. В большинстве случаев для оценки функции ПАТ используют такие показатели, как креатинин (Сг) крови, потерю белка с мочой. Но как показывают многочисленные исследования, эти показатели не могут адекватно отразить истинное состояние ПАТ [5, 6, 7], так как их уровень зависит от многих внешних факторов. При измерении этих показателей не учитывается возраст, пол, вес пациента, что играет немаловажную роль.

Учитывая это, мы хотим показать, что в оценке функции ПАТ нельзя полагаться лишь на определение уровня креатинина и потери белка с мочой. В совокупности с ними необходимо рассчитывать и другие показатели, например, такой как скорость клубочковой фильтрации (СКФ), при расчете которой учитываются возраст, вес, пол пациента [8].

Многие исследования показывают, что СКФ более чувствительный показатель при снижении функции ПАТ, что дает возможность на более ранних сроках более тщательно подойти к лечению данного пациента (коррекция терапии, конверсия, проведение нефробиопсии) [9]. Необходимо отметить, что при снижении СКФ уровень креатинина чаще всего остается в пределах нормы.

Также немаловажен и тот факт, что уровень креатинина у пациентов на додиализном этапе остается долгое время в пределах нормальных значений, а СКФ начинает снижаться. Такая же ситуация складывается и у пациентов, перенесших трансплантацию почки, что в клинической практике дает более широкие возможности в плане выживаемости аллотрансплантата.

Учитывая активное появление новых иммуносупрессивных препаратов, открываются широкие возможности в отношении новых схем терапии данных пациентов, а в этом плане СКФ дает возможность более активно и в наиболее ранние сроки корректировать эти схемы.

**Цель исследования**

Изучить возможность использования скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формулам

Cockcroft–Gault (СКФ С&G) и EPI (СКФ EPI), для оценки дисфункции почечного аллотрансплантата.

**Пациенты и методы**

В исследование включено 216 пациентов с функционирующим ПАТ. Срок после трансплантации составил от 20 до 204 месяцев. Основным диагнозом, приведшим к терминальной почечной недостаточности, являлся хронический гломеруло-нефрит (95 %). Все пациенты до трансплантации почки находились на заместительной почечной терапии.

Всем пациентам были проведены исследования [10, 11, 12]:

1. Определение уровня креатинина сыворотки крови (ммоль/л) кинетическим методом (метод Яффе).

2. Определение уровня суточной потери белка (суточная протеинурия) (СПБ) (г/сутки) колориметрическим фотометрическим методом (биуретовая реакция), нормальной считалась суточная потеря белка менее 0,15 г/сутки.

3. Расчет СКФ проводился по формуле EPI [CKD-EPI CREATININE EQUATION (2009)]:

$$\text{СКФ} = 141 \times \min(\text{Сг крови/к}, 1)^{\alpha} \times \max(\text{Сг крови/к}, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{возраст}} \times \text{п},$$

где СКФ — скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; Сг крови — креатинин сыворотки крови, мг/дл; к = 0,7 (женщина) или 0,9 (мужчина); α = -0,329 (женщина) или -0,411 (мужчина); min — указывается минимальный уровень Сг крови/к или 1; max — указывается максимальный уровень Сг крови/к или 1; возраст — количество лет, с последующим перерасчетом формулы с учетом истинной поверхности тела пациента; п = 1,018 (женщина) или 1,159 (негроидная раса).

4. Расчет СКФ проводился по формуле Кокрофта–Голта (СКФ С&G):

$$\text{СКФ} = (140 - \text{возраст, года}) \times (\text{масса тела, кг}) / \text{Сг крови} \times \text{п},$$

где Сг крови — креатинин сыворотки крови; мкмоль/л; п = 1,05 (женщина) или 1,23 (мужчина).

Мужчины составили 57,4 % (124 пациента), женщины — 42,6 % (92 пациента). Все пациенты получают иммуносупрессивную терапию, включающую ингибиторы кальцийневрина, препараты микофеноловой кислоты и кортикостероиды. Изучение влияния на функцию ПАТ исходных характеристик реципиентов, типа и исходных характеристик доноров не входило в задачи настоящего исследования. Мы

**Таблица 1. Сравнение групп мужчин и женщин по уровню СКФ, уровню креатинина сыворотки крови и суточной протеинурии**

Показатель	СКФ по Кокрофту–Голту	n	СКФ по EPI	n	Суточная протеинурия	n	Креатинин сыворотки крови	n
М	54,8 ± 3,4	46	43,7 ± 3,0	46	0,416 ± 0,098	46	0,188 ± 0,011	46
Ж	40,6 ± 3,8	19	30,6 ± 2,3	19	0,671 ± 0,280	19	0,185 ± 0,014	19
Вся группа	50,7 ± 2,7	65	39,9 ± 2,3	65	0,490 ± 0,107	65	0,187 ± 0,009	65
p М/Ж	0,019		0,10		НД		НД	

считали достаточной СКФ по формуле Кокрофта–Голта свыше 60 мл/мин и по формуле с EPI выше 70 мл/мин. СКФ менее 30 мл/мин мы считали плохим показателем для обеих формул.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ( $M \pm \sigma$ ); при асимметричном — по медиане и квартилям. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных — с помощью  $\chi^2$  критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена ( $R_s$ ). Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при  $p < 0,05$ . Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «STATISTICA Ver. 8.0» (StatSoft, Inc., США).

### Результаты

В таблице 1 представлено сравнение групп мужчин и женщин по уровню СКФ, уровню креатинина сыворотки крови и суточной протеинурии.

Распределение СКФ по формуле Кокрофта–Голта является нормальным (тест Колмогорова–Смирнова  $d = 0,108$ ;  $p > 0,1$ ), по EPI является нормальным (тест Колмогорова–Смирнова  $d = 0,103$ ;  $p > 0,1$ ), креатинина сыворотки крови является нормальным (тест Колмогорова–Смирнова  $d = 0,138$ ;  $p > 0,1$ ), суточной протеинурии не является нормальным (тест Колмогорова–Смирнова  $d = 0,296$   $p < 0,01$ ). Достоверных различий в величине суточной протеинурии, уровне креатинина сыворотки крови у мужчин и женщин нет  $\chi^2 = 0,010$ ;  $p = 0,919$ , коэффициент корреляции Спирмена  $R_s = 0,012$ ;  $p = 0,920$ .

Все пациенты были разделены на 4 группы: 1 — больные без СПБ с  $Cr < 0,110$  ммоль/л, 2 —

больные без СПБ с  $Cr > 0,110$  ммоль/л, 3 — больные с СПБ более 0,15 г/сутки с  $Cr < 0,110$  ммоль/л, 4 — больные с СПБ более 0,15 г/сутки с  $Cr > 0,110$  ммоль/л. Средний уровень  $Cr$  в группе 1 составил  $0,093 \pm 0,001$  ммоль/л, группе 2 —  $0,162 \pm 0,005$  ммоль/л;  $0,081 \pm 0,002$  ммоль/л и  $0,135 \pm 0,012$  ммоль/л в группах 3 и 4 соответственно. СКФ по Кокрофту–Голту и EPI, в группе 1 соответственно составила  $82,1 \pm 4,4$  мл/мин и  $74,9 \pm 3,7$  мл/мин, группе 2 —  $55,3 \pm 2,9$  мл/мин и  $46,8 \pm 2,4$  мл/мин, группе 3 —  $79,4 \pm 2,8$  мл/мин и  $71,1 \pm 2,5$  мл/мин, в 4 —  $51,2 \pm 1,6$  мл/мин и  $42,5 \pm 1,2$  мл/мин.

Статистически значимой разницы показателей, полученных по формуле Кокрофта–Голта, по сравнению с результатами расчетов по формуле EPI в группах получено не было.

В таблице 2 представлено сравнение групп пациентов по уровню СКФ по формулам Кокрофта–Голта и EPI, уровню креатинина сыворотки крови и суточной протеинурии.

Уровень креатинина сыворотки крови в группе 1 был значимо выше, чем в группе 3 ( $p < 0,02$ ), в группе 2 уровень креатинина сыворотки крови также был достоверно выше, чем в группе 4 ( $p < 0,033$ ). СКФ по формуле EPI была достоверно выше в группе 1 по сравнению с группой 3 ( $p < 0,025$ ) и достоверно выше в группе 2 по сравнению с группой 4 ( $p < 0,025$ ). Схожая картина была получена при сравнении СКФ по формуле Кокрофта–Голта.

### Обсуждение

Достоверно более высокие значения уровня креатинина сыворотки крови у пациентов с нормальным уровнем СПБ (пациенты 1 и 2), по сравнению с уровнем креатинина сыворотки крови у пациентов с уровнем СПБ более 0,15 г/сутки (пациенты 3 и 4), свидетельствуют о достаточно низкой чувствительности данного показателя как основного маркера динамической оценки дисфункции почечного аллотрансплантата, так как уровень креатинина сыворотки крови не коррелирует с появлением патологической суточной потери белка, которая является основным паттерном страдания почечного

**Таблица 2. Сравнение групп пациентов по уровню СКФ по формулам Кокрофта–Голта и EPI, уровню креатинина сыворотки крови и суточной протеинурии**

Группа	n	СКФ по Кокрофта–Голта	СКФ по EPI	СПБ	Креатинин сыворотки крови
1	n = 43	82,1 ± 4,4	74,9 ± 3,7	0	0,093 ± 0,001
2	n = 106	55,3 ± 2,9	46,8 ± 2,4	0	0,162 ± 0,005
3	n = 30	79,4 ± 2,8	71,1 ± 2,5	0,049 ± 0,005	0,081 ± 0,002
4	n = 37	51,2 ± 1,6	42,5 ± 1,2	0,821 ± 0,169	0,135 ± 0,012
P	P	1/2 < 0,001 1/3 < 0,04 1/4 < 0,001 2/4 < 0,023 2/3 < 0,001 3/4 < 0,001	1/2 < 0,0001 1/3 < 0,025 1/4 < 0,0001 2/4 < 0,013 2/3 < 0,0001 3/4 < 0,0001	3/4 < 0,0001	1/2 < 0,001 1/3 < 0,02 1/4 < 0,0001 2/4 < 0,033 2/3 < 0,001 3/4 < 0,001

аллотрансплантата. При этом появление высоких значений СПБ ведет к достоверно значимому снижению уровня СКФ, рассчитанному как по формуле Кокрофта–Голта, так и по формуле EPI.

#### Заключение

Расчет СКФ по формулам Кокрофта–Голта и EPI является более чувствительным методом оценки дисфункции почечного аллотрансплантата.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

#### Список литературы / References

1. Bloodworth RF, Ward KD, Relyea GE et al. Food availability as a determinant of weight gain among renal transplant recipients. *Res Nurs Health*. 2014;37(3):253–259.
2. Singh N, Nori U, Pesavento T. Kidney transplantation in the elderly. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009;14(4):380–385.
3. Andre M, Huang E, Everly M et al. The UNOS Renal Transplant Registry: Review of the Last Decade. *Clin Transpl*. 2014:1–12.
4. Gwinner W, Metzger J, Husi H et al. Proteomics for rejection diagnosis in renal transplant patients: Where are we now? *World J Transplant*. 2016;6(1):28–41.
5. Abboudi H, Macphee IA. Individualized immunosuppression in transplant patients: potential role of pharmacogenetics. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2012;5:63–72.
6. Prasad N, Vardhan H, Baburaj VP et al. Do the outcomes of living donor renal allograft recipients differ with peritoneal dialysis and hemodialysis as a bridge renal replacement therapy? *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014;25(6):1202–1209.
7. Maier M, Takano T, Sapir-Pichhadze R. Changing Paradigms in the Management of Rejection in Kidney Transplantation: Evolving From Protocol-Based Care to

the Era of P4 Medicine. *Can J Kidney Health Dis*. 2017; 4: 2054358116688227.

8. Bilo HJ, Logtenberg SJ, Joosten H et al. Modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault formulas do not predict mortality (ZODIAC-6). *Diabet Med*. 2009;26(5):478–482.

9. Erbas B, Tuncel M. Renal Function Assessment During Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Semin Nucl Med* 2016;46(5):462–478.

10. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M et al. Performance of the Cockcroft–Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(6):1003–1009.

11. Yakovenko AA. Effectiveness of using combined therapy with post-dilution on-line hemodiafiltration and drugs for the correction of protein-energy deficiency in hemodialysis patients. *Medical advice*. 2018;12:174–178. In Russian [Яковенко А.А. Эффективность использования комбинированной терапии постдилюционной онлайн-гемодиализации и препаратов кетоаналогов аминокислот в коррекции белково-энергетической недостаточности у гемодиализных пациентов. *Медицинский совет*. 2018;12:174–178].

12. Zemchenkov AY, Gerasimchuk RP, Sabodash AB et al. Dialysis start timing: development and validation of start scoring scale. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2018;20(2):47–60. In Russian [Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., Сабодаш А.Б. и др. Определение сроков начала гемодиализа: разработка и подтверждение шкалы START. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018;20(2):47–60].

#### Информация об авторах:

Лаврищева Юлия Владимировна, врач-нефролог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; Кувардин Евгений Сергеевич, врач-терапевт ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

#### Author information:

Lavrishcheva Yulia V., Nephrologist, Almazov National Medical Research Centre; Kuvardin Evgeny S., Therapist, Almazov National Medical Research Centre.