

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.61-089.843-06:616.132.2-036.11

**СМОЛЯКОВА**  
**Мария Васильевна**

**ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ  
СОБЫТИЙ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности: 14.01.04 – внутренние болезни

Минск 2020

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» и государственном учреждении «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

**Научные руководители:** **Митьковская Наталья Павловна,**  
доктор медицинских наук, профессор, директор государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», заведующий кафедрой кардиологии и внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Калачик Олег Валентинович,**  
доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по медицинской части государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

**Официальные оппоненты:** **Гелис Людмила Григорьевна,**  
доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории хирургии сердца государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

**Пилотович Валерий Станиславович,**  
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры урологии и нефрологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Оппонирующая организация:** учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 14 января 2021 года в 12<sup>00</sup> на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.09 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovet@bsmu.by, тел. 277 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ декабря 2020 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук, доцент



Т.В. Статкевич

## ВВЕДЕНИЕ

Хронические заболевания почек, которыми согласно исследованию Международного общества нефрологов страдает каждый десятый человек в мире, являются актуальной медико-социальной проблемой XXI века, связанной со снижением качества жизни пациентов и высокими экономическими затратами системы здравоохранения [Katz I. J. et al., 2011; Bello A. K. et al., 2017]. Активно развивающаяся в Республике Беларусь трансплантация донорской почки направлена не только на увеличение продолжительности жизни пациентов с хроническим нарушением функции почек, но и на улучшение качества жизни, активизацию и возвращение утраченной социализации реципиентов. Единство патогенетических механизмов патологических процессов в почках и сердечно-сосудистой системе обуславливает развитие кардиоваскулярной патологии у пациентов с хронической болезнью почек [van der Velde M. et al., 2011; Шутов А. М., 2014]. Трансплантация донорской почки позволяет снизить кардиоваскулярную летальность пациентов, получающих почечно-заместительную терапию, однако сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из основных причин госпитализации и смертности у реципиентов с адекватно функционирующим трансплантатом [Ватазин А. В. и др., 2013; Seck S. M. et al., 2019]. Проведение комплексного обследования состояния сердечно-сосудистой системы и почек, поиск новых предикторов неблагоприятных кардиоваскулярных событий на разных этапах почечно-заместительной терапии позволят усовершенствовать лечебно-профилактические мероприятия у реципиентов трансплантата почки, уменьшить риск прогрессирования кардиоваскулярной патологии и повысить эффективность трансплантации почки.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Связь работы с научными программами (проектами), темами.** Диссертационная работа выполнялась при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований в рамках научно-исследовательской работы «Предикторы кардиоваскулярного риска у пациентов с кардиоренальным континуумом» (2016-2018 гг., № г.р. 20162706 от 11.07.2016). Тема диссертации соответствует приоритетному направлению развития здравоохранения Республики Беларусь, определенному Государственной программой «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016-2020 гг.

**Цель исследования:** установить предикторы неблагоприятных кардиоваскулярных событий у реципиентов трансплантата почки в отдаленном послеоперационном периоде и разработать метод определения вероятности их

возникновения на основании результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований.

### **Задачи исследования**

1. Изучить предшествующие показатели адекватности функционирования трансплантата, маркеры воспаления и сердечной недостаточности, психологический статус реципиентов трансплантата почки, у которых в отдаленном послеоперационном периоде произошли неблагоприятные кардиоваскулярные события.

2. Установить частоту встречаемости метаболического синдрома и взаимосвязь его компонентов с возникновением неблагоприятных кардиоваскулярных событий у реципиентов трансплантата почки в отдаленном послеоперационном периоде.

3. Определить предоперационные особенности клинико-лабораторных показателей у реципиентов трансплантата почки, у которых в отдаленном послеоперационном периоде произошли неблагоприятные кардиоваскулярные события.

4. Установить связь между перенесенными в отдаленном послеоперационном периоде неблагоприятными кардиоваскулярными событиями и клиническими, лабораторными, инструментальными показателями реципиентов трансплантата почки.

5. Оценить частоту встречаемости и динамику факторов кардиоваскулярного риска у реципиентов до и после трансплантации почки.

6. Выявить предикторы неблагоприятных кардиоваскулярных событий, разработать математическую модель и метод определения вероятности их возникновения у реципиентов трансплантата почки в отдаленном послеоперационном периоде.

**Объект исследования:** реципиенты трансплантата почки.

**Предмет исследования:** антропометрические показатели, биохимические и иммуноферментные показатели крови, структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы, психологический статус реципиентов трансплантата почки.

**Научная новизна.** Впервые в Республике Беларусь была проведена комплексная лабораторно-инструментальная оценка состояния кардиоваскулярной системы и почек у реципиентов трансплантата почки на разных этапах почечно-заместительной терапии. В предоперационном периоде у реципиентов трансплантата почки с неблагоприятными кардиоваскулярными событиями в отдаленном послеоперационном периоде были диагностированы большой индекс массы тела, более низкий уровень липопротеидов высокой плотности и большая частота встречаемости гиперэритропоэтинемии. Установлено, что у реципиентов трансплантата почки, для которых было

характерно благоприятное течение раннего и позднего послеоперационного периода и возникновение неблагоприятных кардиоваскулярных событий в отдаленном послеоперационном периоде, наблюдалась большая частота встречаемости ожирения, эритроцитоза, выраженного снижения скорости клубочковой фильтрации, повышения уровня предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови на фоне большей длительности хронического заболевания почек и более высоких уровней триглицеролов и липопротеидов низкой плотности в крови через шесть месяцев после трансплантации. В конце пятилетнего периода наблюдения среди реципиентов с произошедшими неблагоприятными кардиоваскулярными событиями определялся больший удельный вес пациентов с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и ожирением, гипертриглицеролемией и гиперфибриногемией, повышенным уровнем NT-proBNP в крови и больший индекс массы миокарда левого желудочка. Был проведен анализ динамики биохимических и гормональных показателей, липидограммы, показателей системы воспаления и гемостаза, а также структурно-функциональных особенностей сердца реципиентов перед и после трансплантации почки. Разработаны математическая модель и метод определения вероятности возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных событий у реципиентов трансплантата почки в отдаленном послеоперационном периоде.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Для реципиентов трансплантата почки, у которых в отдаленном послеоперационном периоде возникали неблагоприятные кардиоваскулярные события, через шесть месяцев после трансплантации были характерны более продолжительное течение хронической болезни почек, более частая встречаемость дисфункции трансплантата, повышенного уровня NT-proBNP, метаболического синдрома и его компонентов, более высокие уровни высокочувствительного С-реактивного белка в крови и ситуационной тревожности, более низкая оценка качества жизни, чем у реципиентов без неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

2. В предоперационном периоде реципиенты трансплантата почки, у которых в отдаленном послеоперационном периоде произошли неблагоприятные кардиоваскулярные события, имели больший индекс массы тела, более низкий уровень липопротеидов высокой плотности и большую частоту встречаемости повышенного уровня эритропоэтина в крови в сравнении с реципиентами с неосложненным течением послеоперационного периода.

3. В конце пятилетнего периода наблюдения для реципиентов трансплантата почки, которые перенесли неблагоприятные кардиоваскулярные события в отдаленном послеоперационном периоде, были характерны большая частота встречаемости артериальной гипертензии, избыточной массы тела

и ожирения, гипертриглицеролемии и гиперфибриногенемии, более высокие уровни общего холестерина и триглицеролов в крови, больший индекс массы миокарда левого желудочка, который был ассоциирован с большими диастолическим артериальным давлением и частотой встречаемости повышенного уровня NT-proBNP в крови, чем у реципиентов без неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

4. В посттрансплантационном периоде в сравнении с диализным этапом лечения было установлено снижение удельного веса пациентов с гипотонией, анемией, гиперэритропоэтинемией, гиперальдостеронемией, более низкие показатели артериального давления, уровней триглицеролов, альдостерона и NT-proBNP в крови, увеличение частоты встречаемости ожирения. Через пять лет после трансплантации почки было выявлено увеличение индекса массы тела реципиентов, уменьшение частоты гипергликемии и уровня глюкозы в крови, снижение уровней эритропоэтина, общего холестерина, интерлейкина-6 и количества тромбоцитов в крови, уменьшение конечного систолического объема левого желудочка в сравнении с предыдущими этапами наблюдения.

5. Предикторами возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных событий у реципиентов трансплантата почки в отдаленном послеоперационном периоде являлись наличие ожирения, повышенный уровень NT-proBNP, эритроцитоз, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, более высокий уровень содержания триглицеролов и липопротеидов низкой плотности в крови и большая продолжительность хронической болезни почек. Разработанный метод позволил выявить реципиентов трансплантата почки, имеющих высокую вероятность возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных событий в отдаленном послеоперационном периоде.

**Личный вклад соискателя ученой степени** состоял в выборе объекта и предмета исследования. Совместно с научными руководителями были определены цель и задачи исследования, сформулированы критерии включения в исследование и исключения. Самостоятельно была разработана индивидуальная карта пациента, лично проведен отбор, опрос и осмотр пациентов на всех этапах исследования, сформированы группы исследования. Полученные результаты были систематизированы в виде электронной таблицы и статистически обработаны. На основании полученных данных соискателем были написаны главы диссертации. Совместно с научными руководителями были сформулированы выводы исследования и практические рекомендации. Основные полученные научные данные были отражены в статьях в журналах, материалах съездов и конференций, тезисах докладов.

Показатели функционирования трансплантата и системы воспаления, метаболический синдром и его компоненты, психологический статус

у реципиентов трансплантата почки с неблагоприятными кардиоваскулярными событиями в отдаленном послеоперационном периоде изложены в статьях [6, 7, 8], сборниках научных трудов [11, 14], материалах конференций [17, 20], тезисах докладов [25, 26, 27, 31, 36], вклад диссертанта – 90%. Оценка клинических, биохимических и структурно-функциональных факторов кардиоваскулярного риска у пациентов листа ожидания трансплантации почки описаны в статье [4], сборнике научных трудов [13, 14], тезисах докладов [23, 30, 34, 35], вклад диссертанта – 85%. Клинико-лабораторные и структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у реципиентов трансплантата почки, которые перенесли неблагоприятные кардиоваскулярные события, изложены в статье [4], материалах конференций [21], вклад диссертанта – 85%. Динамика факторов кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантата почки на разных этапах почечно-заместительной терапии отражена в статьях [1, 2, 5], сборнике научных трудов [12], материалах конференций [18, 19, 22], тезисах докладов [24, 34, 37], вклад диссертанта – 90%. Предикторы неблагоприятных кардиоваскулярных событий у реципиентов трансплантата почки в отдаленном послеоперационном периоде были внесены в математическую модель и структурированы для применения в виде инструкции «Метод определения вероятности возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных событий у реципиентов трансплантата почки в отдаленном послеоперационном периоде» (регистрационный № 014-0320 от 26.03.2020) [8, 38], вклад диссертанта – 85%. Математическая модель была автоматизирована в виде специализированного электронного калькулятора, выполненного в программе Excel.

**Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов.** Результаты диссертационного исследования были доложены на 69-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» (Минск, 2015), VIII Международной конференции «Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний» (Витебск, 2015), II Международной конференции Евразийской Ассоциации Терапевтов (Бишкек, 2015), 70-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» (Минск, 2016), 72-й международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» (Минск, 2018), II Международном конгрессе кардиологов и терапевтов (Минск, 2018), Научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Фундаментальная наука в современной медицине 2019» (Минск, 2019), 73-й международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины

и фармации» (Минск, 2019), 74-й международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» (Минск, 2020), ежегодных научных сессиях БГМУ (Минск, 2013, 2014, 2015, 2016, 2018, 2019, 2020.).

Автору присуждено I место в конкурсе постерных докладов на V съезде евразийской ассоциации терапевтов (Минск, 2019).

Результаты исследования в 2016-2020 гг. были внедрены в государственном учреждении «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», о чем свидетельствуют акты внедрения. Министерством здравоохранения Республики Беларусь по теме диссертации была утверждена инструкция по применению «Метод определения вероятности возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных событий у реципиентов трансплантата почки в отдаленном послеоперационном периоде» (регистрационный № 014-0320 от 26.03.2020) [38].

Автор выражает благодарность руководству и сотрудникам учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» и государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии».

**Опубликование результатов диссертации.** По теме диссертации опубликовано 38 печатных работ: 8 статей в рецензируемых журналах (3,7 авторских листа), в том числе 2 статьи единолично (0,9 авторских листа), 1 – в Российской Федерации; 6 статей в сборниках научных трудов; 8 работ в материалах конференции, в том числе 1 – в Российской Федерации; 15 тезисов докладов, в том числе 4 – в Российской Федерации, 1 – в Узбекистане; утверждена 1 инструкция по применению.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация включает в себя перечень условных обозначений, введение, общую характеристику работы, аналитический обзор литературы, главу с описанием материалов и методов проведенного исследования, 4 главы с описанием собственных полученных результатов исследования, заключение, библиографический список и приложения. Работа изложена на 134 страницах машинописного текста, содержит 32 таблицы и 48 рисунков.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В исследование было включено 237 реципиентов трансплантата почки, послеоперационный период которых составил шесть месяцев, возраст –  $47,1 \pm 10,8$  лет, 52,3% (n=124) мужчин и 47,7% (n=113) женщин. В зависимости от возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных событий (КВС)



в течение трех лет наблюдения были сформированы группы исследования: **основную группу** составили 79 (33,3%) реципиентов, у которых за период наблюдения произошли КВС, **группу сравнения** – 158 (66,7%) реципиентов, у которых КВС не наблюдались. Группы исследования были сопоставимы по возрасту, полу, традиционным факторам кардиоваскулярного риска и наличию коморбидной патологии. С целью оценки динамики клинических, лабораторных и инструментальных показателей на разных этапах почечно-заместительной терапии 43 реципиентам было проведено комплексное обследование в предоперационном, в позднем (шесть месяцев после трансплантации) и отдаленном послеоперационном периоде ( $4,6 \pm 0,3$  года после трансплантации).

К понятию «**неблагоприятные КВС**» были отнесены впервые возникшие острый коронарный синдром (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости (трепетание предсердий, фибрилляция предсердий, фибрилляция желудочков, полная атриовентрикулярная блокада, синдром слабости синусового узла), гипертонический криз, кардиохирургическое вмешательство (коронарное стентирование, аортокоронарное шунтирование, протезирование клапанов, имплантация кардиостимулятора), потребовавшие экстренной госпитализации.

**Критерий включения** пациента в исследование – наличие терминальной стадии хронической болезни почек, продленной трансплантацией донорской почки. **Критерии исключения** пациента из исследования: возраст пациента менее 18 или более 70 лет; родственная и/или додиализная трансплантация почки; повторная трансплантация донорской почки; наличие у пациента острого коронарного синдрома, кардиохирургических вмешательств, острого нарушения мозгового кровообращения, онкологического заболевания в анамнезе; наличие острого или обострения хронического инфекционного заболевания на момент включения в исследование; отсутствие у пациента гражданства Республики Беларусь; отсутствие у пациента желания участвовать в исследовании и подписывать информированное согласие.

**Клиническое обследование** реципиентов включало осмотр, сбор анамнеза жизни и заболевания, измерение роста, веса, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), расчет индекса массы тела (ИМТ). **Инструментальные методы исследования** включали измерение артериального давления (АД) с использованием механического тонометра фирмы Microlife и эхокардиографию на аппарате «Sonos 5500» фирмы Philips (Франция) с использованием ультразвукового датчика 3,5 МГц в трех режимах: М-модальном, В-модальном и цветном доплеровском. В ходе **лабораторного исследования** выполнялись общий анализ крови и общий анализ мочи, биохимический анализ крови с оценкой уровней показателей функционирования трансплантата и липидограммы, коагулограмма и иммуноферментный анализ крови для

определения уровней высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ), альдостерона, эритропоэтина, NT-proBNP. Диагностика метаболического синдрома осуществлялась в соответствии с критериями Международной Диабетической Федерации (2005). **Исследование психоэмоционального статуса** реципиентов трансплантата почки было проведено путем оценки качества жизни по десятибалльной шкале и определения уровня тревожности с использованием опросника Спилбергера–Ханина. **Статистическая обработка** результатов исследований осуществлялась с использованием пакета SPSS Statistics (версия 17.0, SPSS Incorporation, USA).

**Клинические факторы риска, показатели функционирования трансплантата, метаболический синдром и психологический статус у реципиентов трансплантата почки в зависимости от возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных событий в отдаленном послеоперационном периоде**

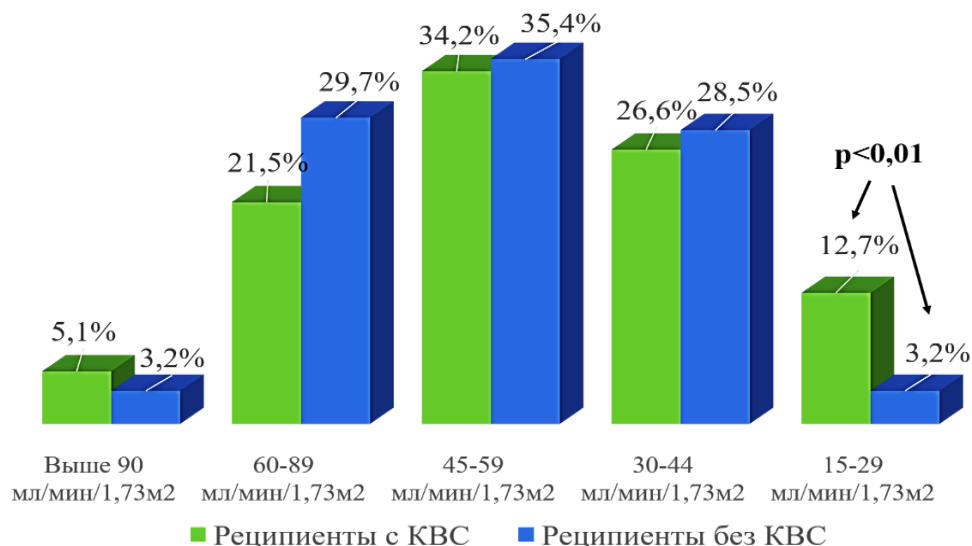
Через шесть месяцев после трансплантации на фоне сопоставимого уровня АД необходимость приема более трех антигипертензивных лекарственных средств чаще встречалась у реципиентов с КВС, чем у реципиентов без КВС – 6,3% (n=5) против 1,3% (n=2),  $\chi^2=4,71$ ,  $p<0,05$ .

Среди реципиентов с последующими КВС ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>, повышенный коэффициент ОТ/ОБ, сочетание ожирения и абдоминального ожирения встречались чаще, чем у реципиентов без КВС: 27,8% (n=22) против 12,7% (n=20),  $\chi^2=8,33$ ,  $p<0,01$ , 72,2% (n=57) против 58,9% (n=93),  $\chi^2=4,00$ ,  $p<0,05$  и 26,6% (n=21) против 12,7% (n=20),  $\chi^2=7,137$ ,  $p<0,01$ , соответственно, а значения ОТ и коэффициента ОТ/ОБ были выше – 98±14 см против 94±13 см и 0,91±0,07 против 0,89±0,08, соответственно,  $p<0,05$ .

У реципиентов с КВС продолжительность хронической болезни почек была дольше (21,1±12,2 лет против 16,6±9,6 лет,  $p<0,01$ ), уровень мочевины в крови был выше (8,99 (7,12-12,99) ммоль/л против 8,39 (6,43-13,10) ммоль/л,  $p<0,05$ ), а острое отторжение трансплантата в анамнезе и снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> встречались чаще (11,4% (n=9) против 3,2% (n=5),  $\chi^2=6,41$ ,  $p<0,05$  и 12,7% (n=10) против 3,2% (n=5),  $\chi^2=9,64$ ,  $p<0,01$ , соответственно), чем у реципиентов без КВС (рисунок 1).

В группе реципиентов с последующими КВС наблюдался больший удельный вес пациентов с посттрансплантационным эритроцитозом (29,1% (n=23) против 16,5% (n=26),  $\chi^2=5,15$ ,  $p<0,05$ ), уровнем hsCRP более 3 мг/л (47,1% (n=32) против 32,6% (n=43),  $\chi^2=4,02$ ,  $p<0,05$ ), гипертриглицеролемией (44,3% (n=35) против 27,8% (n=44),  $\chi^2=6,42$ ,  $p<0,05$ ), повышением уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНПН) (41,8% (n=33) против 25,9% (n=41),

$\chi^2=6,14$ ,  $p<0,05$ ) и индекса атерогенности (34,2% (n=27) против 15,8% (n=25),  $\chi^2=10,360$ ,  $p<0,01$ ), посттрансплантационным нарушением толерантности к глюкозе и посттрансплантационным сахарным диабетом (20,3% (n=16) против 9,5% (n=15),  $\chi^2=5,36$ ,  $p<0,05$ ), метаболическим синдромом (58,2% (n=46) против 33,5% (n=53),  $\chi^2=13,19$ ,  $p<0,001$ ), чем у реципиентов без КВС.



**Рисунок 1. – Скорость клубочковой фильтрации у реципиентов трансплантата почки в зависимости от возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных событий**

Концентрация hsCRP 2,40 (0,83-6,30) мг/л у реципиентов с КВС была выше, чем у реципиентов без КВС – 1,25 (0,10-4,65) мг/л,  $p<0,01$ .

Дислипидемия у реципиентов с КВС была более выражена, чем у реципиентов без КВС: уровни общего холестерина (ХС), триглицеролов (ТГ), ЛПНП в крови и индекс атерогенности были выше –  $5,39\pm 1,11$  ммоль/л против  $5,00\pm 0,83$  ммоль/л,  $p<0,01$ ,  $1,70$  (1,30-2,50) ммоль/л против  $1,45$  (1,08-1,80) ммоль/л,  $p<0,01$ ,  $2,97\pm 0,88$  ммоль/л против  $2,61\pm 0,69$  ммоль/л,  $p<0,01$ ,  $3,04$  (2,40-3,70) против  $2,62$  (2,31-3,26),  $Z=-2,519$ ,  $p<0,05$ , соответственно. Средние концентрация аполипопротеида В (АпоВ) и коэффициент АпоВ/АпоА1 у реципиентов с КВС были выше, чем у реципиентов без КВС –  $1,16\pm 0,31$  г/л против  $1,03\pm 0,22$  г/л,  $t=-3,79$  и  $1,37$  (1,08-1,54) против  $1,21$  (1,02-1,40),  $Z=-2,946$ ,  $p<0,01$  соответственно.

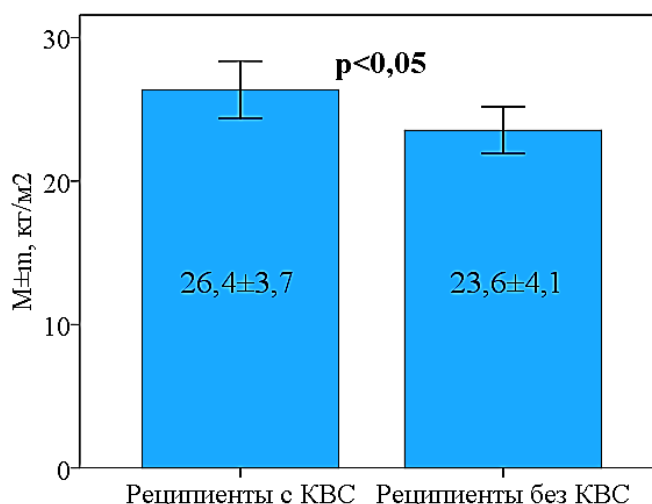
Предшествующая концентрация NT-proBNP в крови была сопоставима у реципиентов с и без КВС – 52,2 (23,1-138,0) пг/мл и 46,4 (23,4-87,0) пг/мл, однако повышенный уровень NT-proBNP чаще встречался у реципиентов с КВС, чем у реципиентов без КВС – 27,8% (n=22) против 11,4% (n=18),  $\chi^2=10,17$ ,  $p<0,01$ .

Балл, полученный при субъективной оценке качества жизни и самочувствия по десятибалльной шкале, у реципиентов с КВС составил 7 (6-8) и был ниже, чем у реципиентов без КВС – 8 (7-8),  $p<0,01$ . Уровень ситуационной тревожности был выше у реципиентов с КВС, чем у реципиентов без КВС –  $41\pm 7$  против  $38\pm 7$ ,  $p<0,05$  на фоне сопоставимых показателей личностной тревожности –  $44\pm 9$  и  $43\pm 8$ ,  $p>0,05$ .

**Состояние сердечно-сосудистой системы и почек в предоперационном и отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов трансплантата почки в зависимости от возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных событий**

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы и почек в предоперационном и отдаленном послеоперационном периоде была проведена на основании результатов обследования выборки из 43 реципиентов трансплантата почки, у 16 (37,2%) из которых за период наблюдения произошли неблагоприятные КВС.

В предоперационном периоде реципиенты, разделенные на группы в зависимости от возникновения неблагоприятных КВС, были сопоставимы по полу, возрасту, частоте встречаемости традиционных факторов кардиоваскулярного риска и наличию коморбидной патологии. ИМТ был выше у реципиентов с последующими КВС, чем у реципиентов без КВС –  $26,4 \pm 3,7$  кг/м<sup>2</sup> против  $23,6 \pm 4,1$  кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$  (рисунок 2).



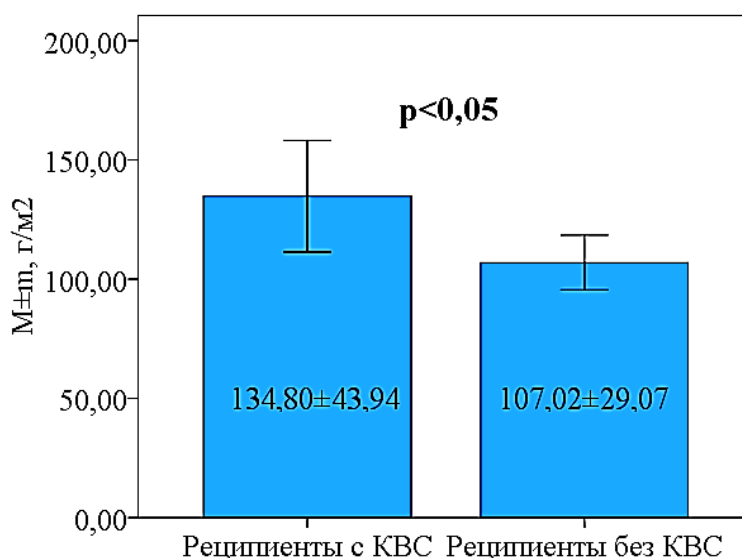
**Рисунок 2. – Индекс массы тела у реципиентов трансплантата почки в предоперационном периоде в зависимости от возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных событий**

При сопоставимых показателях количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в крови гиперэритропоэтинемия в предоперационном периоде чаще диагностировалась у реципиентов с КВС, чем у реципиентов без КВС – 50,0% (n=8) против 18,5% (n=5),  $\chi^2=4,72$ ,  $p < 0,05$ . Уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в крови у реципиентов с последующими неблагоприятными КВС составил  $1,31 \pm 0,36$  ммоль/л, что было ниже, чем у реципиентов без КВС –  $1,67 \pm 0,62$  ммоль/л,  $p < 0,05$ . При эхокардиографическом исследовании у реципиентов с КВС определялась статистически более низкая фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), чем для реципиентов без КВС –  $61,2 \pm 9,3\%$  против  $66,4 \pm 6,7\%$ ,  $p < 0,05$ , но оба показателя соответствовали нормальным значениям.

В конце пятилетнего периода наблюдения на фоне более высоких показателей диастолического АД (90 (83-90) мм рт. ст. против 80 (80-90) мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ) у реципиентов, у которых произошли КВС, чаще регистрировались АГ (100,0% (n=16) против 59,3% (n=16),  $\chi^2=8,76$ ,  $p < 0,01$ ) и ИМТ  $> 25$  кг/м<sup>2</sup> (75,0% (n=12) против 37,0% (n=10),  $\chi^2=5,80$ ,  $p < 0,05$ ), чем у реципиентов без КВС.

При оценке показателей красной крови через пять лет после трансплантации было установлено, что у реципиентов с КВС наблюдался более высокий уровень эритропоэтина в крови, чем у реципиентов с неосложненным течением послеоперационного периода – 16,4 (12,4-17,8) мМЕ/мл против 10,4 (8,0-14,8) мМЕ/мл,  $p < 0,05$ , а также более высокие уровни ХС ( $5,73 \pm 1,17$  ммоль/л против  $4,89 \pm 0,93$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ), ТГ ( $2,54 \pm 1,63$  ммоль/л против  $1,16 \pm 0,51$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ) и СРБ (2,8 (1,6-8,4) мг/л против 1,1 (0,5-2,1) мг/л,  $p < 0,01$ ) в крови. У реципиентов с перенесенными КВС чаще определялась гиперфибриногенемия (43,8% (n=7) против 14,8% (n=4),  $\chi^2=4,42$ ,  $p < 0,05$ ) и гипертриглицеролемия (50,8% (n=8) против 14,8% (n=4),  $\chi^2=6,18$ ,  $p < 0,05$ ).

Концентрация NT-proBNP в крови и удельный вес пациентов с повышенным уровнем данного показателя через пять лет после трансплантации также были выше у реципиентов, перенесших неблагоприятные КВС – 415 (239-841) пг/мл против 120 (60-500) пг/мл,  $p < 0,05$  и у 87,5% (n=14) против 48,1% (n=13),  $\chi^2=6,66$ ,  $p < 0,05$  соответственно. Анализ структурно-функциональных особенностей сердца продемонстрировал более низкую ФВ ЛЖ и более высокий индекс массы миокарда левого желудочка у реципиентов с КВС, чем у реципиентов без КВС –  $62,9 \pm 8,2\%$  против  $67,6 \pm 6,7\%$ ,  $p < 0,05$  и  $134,80 \pm 43,94$  г/м<sup>2</sup> против  $107,02 \pm 29,07$  г/м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$  соответственно (рисунок 3).



**Рисунок 3. – Индекс массы миокарда левого желудочка у реципиентов трансплантата почки в отдаленном послеоперационном периоде в зависимости от возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий**

### **Динамика клинико-лабораторных и структурно-функциональных показателей сердца у реципиентов трансплантата почки на разных этапах почечно-заместительной терапии**

Оценка клинических, лабораторных и инструментальных показателей 43 реципиентов трансплантата почки в предоперационном (накануне трансплантации), позднем послеоперационном (через шесть месяцев после трансплантации) и отдаленном послеоперационном периоде (через  $4,6 \pm 0,3$  года после трансплантации) продемонстрировала нормализацию АД после выполнения трансплантации почки: уменьшение частоты гипотензии (4,7% (n=2) в послеоперационном против 44,2% (n=19) в предоперационном периоде,  $p < 0,001$ ), снижение систолического и диастолического АД (130 (120-140) мм рт. ст. и 130 (120-140) мм рт. ст. против 140 (130-150) мм рт. ст.,  $p < 0,01$  и 80 (80-90) мм рт. ст. и 85 (80-90) мм рт. ст. против 90 (80-100) мм рт. ст.,  $p < 0,05$ , соответственно), снижение частоты сердечных сокращений ( $71 \pm 8$  ударов в минуту и  $70 \pm 7$  ударов в минуту против  $84 \pm 17$  ударов в минуту,  $p < 0,01$ ). В отдаленном послеоперационном периоде в сравнении с предоперационным и поздним послеоперационным периодом наблюдалось увеличение ИМТ ( $26,0 \pm 4,8$  кг/м<sup>2</sup> против  $24,6 \pm 4,2$  кг/м<sup>2</sup> и  $24,7 \pm 4,4$  кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ) и распространенности ожирения среди реципиентов трансплантата почки (25,6% (n=11) против 7,0% (n=3) и 11,6% (n=5),  $p < 0,05$ ).

Исследование красной крови показало более низкие значения количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в крови в предоперационном периоде, чем после трансплантации:  $3,61 \pm 0,78 \cdot 10^{12}$ /л против  $4,33 \pm 0,67 \cdot 10^{12}$ /л и  $4,38 \pm 0,75 \cdot 10^{12}$ /л,  $p < 0,001$  и  $108 \pm 17$  г/л против  $125 \pm 18$  г/л и  $127 \pm 18$  г/л,  $p < 0,001$ , соответственно, что ассоциировалось со снижением частоты встречаемости эритропении (с 62,8% (n=27) до 25,6% (n=11) и 23,3% (n=10),  $p < 0,001$ ) и анемии (с 79,1% (n=34) до 48,8% (n=21) и 34,9% (n=15),  $p < 0,01$ ). В течение послеоперационного периода наблюдался рост гематокрита: 31,8 (28,0-35,2)% до 38,5 (34,3-43,4)%,  $p < 0,001$  и 41,3 (35,9-45,0)%,  $p < 0,05$ . Уровень эритропоэтина в крови у реципиентов через пять лет после трансплантации почки был ниже, чем в предоперационном и позднем послеоперационном периоде – 12,0 (8,8-16,4) мМЕ/мл против 23,0 (11,0-37,0) мМЕ/мл и 17,0 (11,0-25,0) мМЕ/мл,  $p < 0,01$ , соответственно; частота встречаемости гиперэритропоэтинемии после выполнения трансплантации почки снизилась – 7,0% (n=3) и 4,7% (n=2) против 27,9% (n=12),  $p < 0,05$ .

Количество тромбоцитов в крови и активированное частичное тромбопластиновое время в отдаленном послеоперационном периоде было ниже показателей предоперационного и позднего послеоперационного периодов:  $195$  (177-238)  $10^9$ /л против  $235$  (207-330)  $10^9$ /л,  $Z = -3,46$ ,  $p < 0,01$  и  $223$  (174-285)  $10^9$ /л,  $Z = -2,63$ ,  $p < 0,01$  и  $28,2 \pm 2,9$  сек. против  $31,4 \pm 4,8$  сек.,

$t=3,84$ ,  $p<0,001$  и  $31,2\pm7,2$  сек.,  $t=2,56$ ,  $p<0,05$ , соответственно. Тромбиновое время после трансплантации стало меньше, чем в предоперационном периоде –  $13,6\pm2,6$  сек. через шесть месяцев и  $14,5\pm2,1$  сек. через пять лет против  $18,0\pm4,8$  сек.,  $p<0,001$ . К окончанию периода наблюдения концентрация фибриногена в крови был выше, чем в предоперационном и позднем послеоперационном периоде:  $3,41\pm1,1$  г/л против  $2,85\pm0,84$  г/л и  $2,54\pm0,56$  г/л,  $p<0,05$ .

После трансплантации почки в крови у реципиентов были диагностированы более низкие уровни общего белка ( $70,8\pm4,3$  г/л и  $70,2\pm6,4$  г/л против  $76,1\pm8,6$  г/л,  $p<0,01$ ), мочевины ( $8,7$  ( $7,7-12,0$ ) ммоль/л и  $7,6$  ( $5,5-10,8$ ) ммоль/л против  $16,4$  ( $12,2-20,2$ ) ммоль/л,  $p<0,001$ ) и креатинина ( $93$  ( $77-145$ ) мкмоль/л и  $119$  ( $89-136$ ) мкмоль/л против  $802$  ( $596-917$ ) мкмоль/л,  $p<0,001$ ), калия ( $4,5\pm0,4$  ммоль/л и  $4,5\pm0,5$  ммоль/л против  $4,9\pm0,9$  ммоль/л,  $p<0,05$ ), чем в предоперационном периоде. В отдаленном послеоперационном периоде наблюдалось снижение уровня ХС ( $5,20\pm1,09$  ммоль/л против  $5,91\pm1,24$  ммоль/л и  $5,70\pm1,34$  ммоль/л,  $p<0,05$ ) и глюкозы в крови ( $5,2$  ( $5,0-5,8$ ) ммоль/л против  $6,1$  ( $5,5-6,3$ ) ммоль/л и  $5,8$  ( $4,5-6,3$ ) ммоль/л,  $p<0,01$ ), уменьшение частоты гипергликемии и гиперкалиемии,  $p<0,05$ . За период наблюдения прогрессивно снижался уровень ТГ (с  $2,31$  ( $1,58-3,37$ ) ммоль/л до  $1,54$  ( $1,16-1,94$ ) ммоль/л до  $1,30$  ( $0,90-1,80$ ) ммоль/л,  $p<0,05$ ) и росла СКФ (с  $62\pm24$  мл/мин до  $71\pm25$  мл/мин,  $p<0,01$ ).

В отдаленном послеоперационном периоде наблюдалось снижение концентрации СРБ ( $1,7$  ( $0,7-5,1$ ) мг/л против  $8,3$  ( $6,2-14,5$ ) мг/л,  $p<0,001$ ) и ИЛ-6 ( $2,7$  ( $1,8-3,4$ ) пг/мл против  $3,5$  ( $2,2-6,4$ ) пг/мл и  $2,5$  ( $2,0-4,5$ ) пг/мл,  $p<0,01$ ) и удельного веса пациентов с повышенным уровнем СРБ в сравнении с предоперационным периодом. После выполнения трансплантации были диагностированы более низкие, чем в диализный период лечения, уровни ФНО- $\alpha$  ( $2,2\pm1,0$  пг/мл против  $2,9\pm1,5$  пг/мл,  $p<0,05$ ), альдостерона ( $122$  ( $73-240$ ) пг/мл и  $160$  ( $140-204$ ) пг/мл против  $465$  ( $197-1000$ ) пг/мл,  $p<0,001$ ) и NT-proBNP ( $175$  ( $60-350$ ) пг/мл и  $225$  ( $60-500$ ) пг/мл против  $3300$  ( $1800-3300$ ), пг/мл  $p<0,001$ ) и уменьшение частоты встречаемости гиперальдостеронемии ( $p<0,001$ ) и повышенного уровня NT-proBNP ( $p<0,001$ ), увеличение размеров левого предсердия ( $39,1\pm5,5$  мм против  $37,9\pm5,0$  мм,  $p<0,05$ ) и уменьшение конечного систолического объема ( $41,8\pm15,7$  мл против  $48,1\pm20,1$  мл,  $p<0,05$ ).

### **Многофакторный анализ**

На основании построения таблиц сопряженности, корреляционного анализа и метода последовательного включения в регрессионную модель были определены следующие предикторы возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных событий: ИМТ выше  $30$  кг/м<sup>2</sup>, длительность хронической

болезни почек, повышенное количество эритроцитов в крови, уровень ТГ в крови, уровень ЛПНП в крови, СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, повышение концентрации NT-proBNP в крови. Полученные значения ( $\chi^2=53,279$ ;  $p=0,000$ ) свидетельствовали об адекватности прогностической модели. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,770. При помощи расчетов была выбрана новая точка отсечения на уровне 0,35, обеспечивающая оптимальное соотношение чувствительности (70,1%) и специфичности (76,5%).

Таким образом, расчет величины интегрального показателя, характеризующего возникновение неблагоприятных КВС у реципиентов трансплантата почки, проводился по формуле:

$$Y = \frac{1}{1 + e^{(4,156 - 1,033X_1 - 0,037X_2 - 1,003X_3 - 0,384X_4 - 0,470X_5 - 1,712X_6 - 1,119X_7)}} ,$$

где X1 – индекс массы тела выше 30 кг/м<sup>2</sup> (0 – ниже или равен 30 кг/м<sup>2</sup>, 1 – выше 30 кг/м<sup>2</sup>),

X2 – длительность хронической болезни почек (лет);

X3 – повышение количества эритроцитов в крови (0 – в пределах нормы или снижено, 1 – повышено),

X4 – уровень триглицеролов в крови (ммоль/л);

X5 – уровень липопротеидов низкой плотности в крови (ммоль/л);

X6 – скорость клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (0 – равно и выше 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, 1 – ниже 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);

X7 – повышение концентрации NT-proBNP в крови (0 – в норме, 1 – повышена).

Интерпретация результатов вычисления вероятности наступления неблагоприятных КВС у реципиентов трансплантата почки: при расчетном значении  $Y < 0,35$  формула позволяет прогнозировать низкую вероятность возникновения неблагоприятных КВС у реципиентов трансплантата почки в отдаленном послеоперационном периоде, при  $Y \geq 0,35$  – высокую вероятность КВС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Частота встречаемости неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у реципиентов трансплантата почки в отдаленном послеоперационном периоде (33,3%) позволила стратифицировать данную категорию пациентов в группу высокого сердечно-сосудистого риска [6, 7, 8, 38].



2. Для реципиентов трансплантата почки, у которых в отдаленном послеоперационном периоде произошли неблагоприятные кардиоваскулярные события, по истечению шестимесячного послеоперационного периода были характерны большая продолжительность хронической болезни почек ( $21,1 \pm 12,2$  лет против  $16,6 \pm 9,6$  лет,  $p < 0,01$ ), дисфункция трансплантата (большая частота встречаемости острого отторжения трансплантата, резко выраженного снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации ( $12,7\%$  против  $3,2\%$ ,  $p < 0,01$ ), эритроцитоза ( $29,1\%$  против  $16,5\%$ ,  $p < 0,05$ )), повышение уровня NT-proBNP ( $27,8\%$  против  $11,4\%$ ,  $p < 0,01$ ), более высокая концентрация высокочувствительного С-реактивного белка в крови, более высокий уровень ситуационной тревожности и низкое качество жизни в сравнении с реципиентами без неблагоприятных кардиоваскулярных событий [6, 7, 8, 14, 17, 20, 31, 36].

3. У реципиентов с неблагоприятными кардиоваскулярными событиями в отдаленном послеоперационном периоде через шесть месяцев после трансплантации почки чаще встречались метаболический синдром ( $58,2\%$  против  $34,6\%$ ,  $p < 0,001$ ) и его компоненты: ожирение ( $27,8\%$  против  $12,7\%$ ,  $p < 0,01$ ), посттрансплантационные нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет, необходимость приема более трех антигипертензивных лекарственных средств, гипертриглицеролемия, повышенные уровни липопротеидов низкой плотности и индекса атерогенности на фоне большей окружности талии, более высоких уровней общего холестерина, триглицеролов, липопротеидов низкой плотности и индекса атерогенности в сравнении с пациентами с неосложненным течением послеоперационного периода [6, 7, 8, 11, 14, 25, 26, 27, 36].

4. В предоперационном периоде реципиенты трансплантата почки, у которых отдаленный послеоперационный период осложнялся неблагоприятными кардиоваскулярными событиями, имели больший индекс массы тела, более низкий уровень липопротеидов высокой плотности в крови и большую частоту встречаемости повышенного уровня эритропоэтина в крови ( $p < 0,05$ ), чем реципиенты без неблагоприятных кардиоваскулярных событий [4, 14, 23, 30, 34, 35].

5. Через пять лет после трансплантации почки для реципиентов, которые перенесли неблагоприятные кардиоваскулярные события в отдаленном послеоперационном периоде, в сравнении с реципиентами без таковых событий, были характерны большая частота встречаемости артериальной гипертензии, избыточной массы тела и ожирения, гипертриглицеролемии и гиперфибриногенемии, более высокие уровни общего холестерина и триглицеролов в крови, больший индекс массы миокарда левого желудочка ( $134,80 \pm 43,94$  г/м<sup>2</sup> против  $107,02 \pm 29,07$  г/м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ), который ассоциировался

с большей частотой встречаемости повышенного уровня NT-proBNP в крови (87,5% против 48,1%,  $p < 0,05$ ) [4, 21].

6. В посттрансплантационном периоде в сравнении диализным этапом лечения у реципиентов наблюдалось снижение частоты встречаемости гипотонии, анемии, гиперэритропоэтинемии и гиперальдостеронемии, снижение артериального давления, частоты сердечных сокращений, тромбинового времени, уменьшение уровней триглицеролов, фактора некроза опухолей альфа, альдостерона и NT-proBNP в крови, увеличение удельного веса пациентов с ожирением. Через пять лет после трансплантации почки в сравнении с предыдущими этапами наблюдения было установлено увеличение индекса массы тела реципиентов, снижение активированного частичного тромбопластинового времени, частоты гипергликемии и уровней глюкозы, эритропоэтина, общего холестерина, интерлейкина-6 в крови, уменьшение конечного систолического объема левого желудочка [1, 2, 5, 12, 18, 19, 22, 24, 34, 37].

7. У реципиентов трансплантата почки были установлены предикторы неблагоприятных кардиоваскулярных событий в отдаленном послеоперационном периоде и разработана математическая модель определения вероятности их наступления: при наличии ожирения, повышенного уровня NT-proBNP в крови, эритроцитоза, снижения скорости клубочковой фильтрации ниже  $30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ , более высоких уровнях триглицеролов и липопротеидов низкой плотности в крови и большей продолжительности хронической болезни почек вероятность наступления неблагоприятных кардиоваскулярных событий в отдаленном послеоперационном периоде возрастала [7, 8, 38].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов:**

1. Своевременное выявление в общей когорте реципиентов трансплантата почки пациентов, имеющих высокую вероятность возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных событий, необходимо для внесения изменений в индивидуальную программу диспансерного наблюдения с целью усовершенствования лечебно-профилактической работы, снижения частоты госпитализации и увеличения эффективности трансплантации почки.

2. Алгоритм использования метода определения вероятности неблагоприятных кардиоваскулярных событий в отдаленном послеоперационном периоде представлен в инструкции по применению «Метод определения вероятности возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных событий у реципиентов трансплантата почки в отдаленном послеоперационном периоде» (Н.П. Митьковская, О.В. Калачик, М.В. Смолякова, П.Ю. Вершинин, Е.А. Григоренко), регистрационный № 014-0320 от 26.03.2020.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

### Статьи в рецензируемых журналах

1. Смолякова, М. В. Иммуносупрессивная терапия как фактор кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантата почки / М. В. Смолякова, Н. П. Митьковская, О. В. Калачик // Рецепт. – 2014. – № 1. – С. 131–137.
2. Смолякова, М. В. Кардиоваскулярные нарушения у реципиентов трансплантата почки / М. В. Смолякова, Н. П. Митьковская, О. В. Калачик // Медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 139–143.
3. Факторы кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантата почки в раннем послеоперационном периоде / М. В. Смолякова, Н. П. Митьковская, О. В. Калачик, Л. В. Картун // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2019. – Т. 3, № 1. – С. 513–518.
4. Проспективная характеристика факторов кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантата почки / М. В. Смолякова, Н. П. Митьковская, О. В. Калачик, Е. А. Григоренко // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 237–247.
5. Факторы кардиоваскулярного риска в предоперационном и отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов трансплантата почки / М. В. Смолякова, Е. А. Григоренко, О. В. Калачик, Н. П. Митьковская // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2020. – Т. 4, № 1. – С. 846–852.
6. Частота встречаемости метаболического синдрома и его компонентов у реципиентов трансплантата почки / М. В. Смолякова, Н. П. Митьковская, Е. А. Григоренко, О. В. Калачик // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 55–59.
7. Смолякова, М. В. Влияние показателей дисфункции трансплантата и уровня тревожности реципиентов трансплантата почки на риск возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных событий в отдаленном послеоперационном периоде / М. В. Смолякова // Кардиология в Беларуси. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 196–206.
8. Смолякова, М. В. Предикторы возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных событий на фоне медикаментозной терапии у реципиентов трансплантата почки в отдаленном послеоперационном периоде / М. В. Смолякова // Рецепт. – 2020. – Т. 23, № 4. – С. 474–482.

### Статьи в рецензируемых сборниках

9. Митьковская, Н. П. Оценка состояния кардиоваскулярной системы у реципиентов трансплантатов почки в раннем послеоперационном периоде / Н. П. Митьковская, О. В. Калачик, М. В. Смолякова // Актуальные вопросы

кардиологии и внутренних болезней : сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. Н. П. Митьковской. – Минск, 2013. – С. 164–169.

10. Смолякова, М. В. Цитомегаловирусная инфекция и сердечно-сосудистые осложнения у реципиентов трансплантата почки / М. В. Смолякова // Новые исследования молодых ученых-2014 : сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского, О. К. Кулаги. – Минск, 2014. – С. 128–132.

11. Смолякова, М. В. Метаболический синдром как фактор сердечно-сосудистого риска у реципиентов трансплантата почки / М. В. Смолякова, Н. П. Митьковская, О. В. Калачик // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского, О. К. Дорониной. – Минск, 2015. – Вып. 5. – С. 197–199.

12. Смолякова, М. В. Нарушение показателей гемостаза – фактор сердечно-сосудистого риска у реципиентов трансплантата почки / М. В. Смолякова // Новые исследования молодых ученых 2015 : сб. науч. работ / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского, О. К. Кулаги. – Минск, 2015. – С. 163–167.

13. Смолякова, М. В. Диастолическая дисфункция левого желудочка как предиктор сердечно-сосудистого риска у реципиентов трансплантата почки / М. В. Смолякова // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т ; редкол. : А. В. Сикорский, В. Я. Хрыщанович. – Минск, 2018. – Вып. 8. – С. 32–35.

14. Смолякова, М. В. Предикторы прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у реципиентов трансплантата почки [Электронный ресурс] / М. В. Смолякова, Н. П. Митьковская, О. В. Калачик // Достижения медицинской науки Беларуси. – Минск : РНМБ, 2019. – Режим доступа: [http://med.by/dmn/book.php?book=19-14\\_7](http://med.by/dmn/book.php?book=19-14_7).

### **Материалы съездов, конференций**

15. Цистатин С как маркер сердечно-сосудистой патологии у реципиентов трансплантатов почки / М. В. Смолякова, Н. П. Митьковская, О. В. Калачик, П. В. Богович // Сб. науч. тр. респ. науч.-прак. конф., посвящ. 35-летию УЗ Городская клиническая больница скорой мед. помощи. – Минск, 2013. – С. 326–329.

16. Смолякова, М. В. Индекс резистентности как маркер сердечно-сосудистой патологии у реципиентов трансплантатов почки в раннем послеоперационном периоде / М. В. Смолякова // Фундаментальная наука в современной медицине 2014 : материалы сателл. конф. молодых учёных / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского, О. К. Кулаги, А. В. Стахейко, Т. В. Тереховой. – Минск, 2014. – С. 150–154.

17. Смолякова, М. В. Оценка состояния кардиоваскулярной системы и уровня тревожности у реципиентов трансплантата почки / М. В. Смолякова, Н. П. Митьковская, О. В. Калачик // Междисциплинарные проблемы клинической кардиологии : материалы респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием / под общ. ред. А. Н. Лызикова. – Гомель, 2014. – С. 112–116.

18. Смолякова, М. В. Assessment of cardiovascular system in renal transplant recipients in early postoperative period / М. В. Смолякова // Актуальные вопросы современной медицины : материалы 81-й Всерос. Байкальской науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием и 81-й итоговой науч.-практ. конф. НОМУС им. И. И. Мечникова ИГМУ / под ред. И. В. Малова, А. Д. Ботвинкина, А. Г. Макеева. – Иркутск, 2014. – С. 319.

19. Смолякова, М. В. Анемический синдром как фактор кардиоваскулярного риска у пациентов с пятой стадией хронической болезни почек / М. В. Смолякова, Н. П. Митьковская, О. В. Калачик // Первая конф. Евразийской ассоциации терапевтов и Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием «9-я школа практического кардиолога: фокус на коморбидность» с применением телемедицинских технологий / под ред. Н. П. Митьковской, Г. П. Арутюнова. – Минск, 2014. – С. 323–325.

20. Смолякова, М. В. Особенности кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантата почки / М. В. Смолякова // Кардиологические чтения-2016 : сб. материалов 1-й науч.-практ. очно-заоч. конф. студентов и молодых ученых / под ред. Н. П. Митьковской, О. К. Дорониной. – Минск, 2016. – С. 176–180.

21. Смолякова, М. В. Предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) как маркер кардиоваскулярной патологии у пациентов, получающих почечно-заместительную терапию / М. В. Смолякова // Фундаментальная наука в современной медицине 2019 : материалы саттел. дистанц. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского, В. Я. Хрыщановича, Т. В. Горлачевой, Ф. И. Висмонта – Минск, 2019. – С. 385–388.

22. Смолякова, М. В. Влияние трансплантации на лабораторные показатели пациентов с хроническими заболеваниями почек / М. В. Смолякова // Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2020 : сб. материалов LXXIV Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых / под ред. А. В. Сикорского, В. Я. Хрыщановича. – Минск, 2020. – С. 697–699.

#### **Тезисы докладов**

23. Швед, М. В. Комплексная оценка состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической почечной недостаточностью / М. В. Швед // Актуальные проблемы современной медицины : сб. тез. докл. 66-й науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием, Минск, 25–27 апр.

2012 г. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. О. К. Кулаги. – Минск, 2012. – С. 1757–1759.

24. Смолякова, М. В. Роль цитомегаловирусной инфекции в развитии кардиоваскулярной патологии у реципиентов трансплантата / М. В. Смолякова // Актуальные проблемы современной медицины и фармации : сб. тез. докл. 68-й науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием, Минск, 16–18 апр. 2014 г. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. О. К. Кулага. – Минск, 2014. – С. 504.

25. Смолякова, М. В. Факторы кардиоваскулярного риска реципиентов трансплантата почки в позднем послеоперационном периоде / М. В. Смолякова // Актуальные проблемы современной медицины и фармации : сб. тез. докл. 69-й науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. О. К. Кулага. – Минск. – 2015. – С. 361.

26. Смолякова, М. В. Антропометрические предикторы кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантата почки / М. В. Смолякова // Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2016 : сб. тез. докл. LXX Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых / под ред. А. В. Сикорского, О. К. Дорониной. – Минск, 2016. – С. 497–498.

27. Смолякова, М. В. Распространенность метаболического синдрома как фактора кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантата почки / М. В. Смолякова, Н. П. Митьковская, О. В. Калачик // Кардиология в Беларуси. – 2016. – Т. 8, № 6. – С. 922–923.

28. Митьковская, Н. П. Тромбоз артериовенозной фистулы как предиктор кардиоваскулярной патологии у пациентов с хроническими заболеваниями почек / Н. П. Митьковская, М. В. Смолякова, О. В. Калачик // Вопросы неотложной кардиологии-2016 : сб. тез. IX Всерос. форума / под ред. Е. И. Чазова. – М., 2016. – С. 36.

29. Смолякова, М. В. Инструментальная диагностика кардиоваскулярной патологии у пациентов листа ожидания донорской почки / М. В. Смолякова // Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2017 : сб. тез. докл. LXXI Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых / под ред. А. В. Сикорского, О. К. Дорониной. – Минск, 2017. – С. 620.

30. Смолякова, М. В. Предикторы прогрессирования кардиоваскулярной патологии в раннем послеоперационном периоде у реципиентов трансплантата почки / М. В. Смолякова // Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2018 : сб. тез. докл. LXXII Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых / под ред. А. В. Сикорского, О. К. Дорониной. – Минск, 2018 – С. 579.

31. Предикторы прогрессирования кардиоваскулярной патологии у реципиентов трансплантата почки / М. В. Смолякова, Л. В. Картун, О. В. Калачик, Н. П. Митьковская / Сб. тез. докл. IV съезда Евразийской ассоциации терапевтов совместно с Респ. науч.-практ. конф. терапевтов Узбекистана. – Ташкент, 2018. – С. 29–30.

32. Смолякова, М. В. Эхокардиографические особенности у пациентов, получающих почечно-заместительную терапию / М. В. Смолякова // Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2019 : сб. тез. докл. LXXIII Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых / под ред. А. В. Сикорского, В. Я. Хрыщановича. – Минск, 2019 – С. 551.

33. Особенности геометрической модели левого желудочка у пациентов, получающих почечно-заместительную терапию / М. В. Смолякова, Н. П. Митьковская, О. В. Калачик, О. В. Ласкина // Сб. тез. докл. V съезда Евразийской ассоциации терапевтов, 16–17 мая 2019 г. – 2019. – С. 40–41.

34. Смолякова, М. В. Предоперационная артериальная гипертензия как предиктор прогрессирования кардиоваскулярной патологии у реципиентов трансплантата почки / М. В. Смолякова // Артериальная гипертензия 2019: профилактика и лечение : сб. тез. докл. XV Всерос. конгр. – М., 2019. – С. 39.

35. Смолякова, М. В. Влияние предоперационного уровня эритропоэтина в крови на прогрессирование кардиоваскулярной патологии у реципиентов трансплантата почки / М. В. Смолякова, Л. В. Картун, Н. П. Митьковская // Рос. нац. конгр. кардиологов 2019 : сб. тез. – Екатеринбург, 2019. – С. 441.

36. Смолякова, М. В. Резистентная артериальная гипертензия как фактор кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантата почки / М. В. Смолякова // Артериальная гипертензия 2020: наука на службе практического здравоохранения : сб. тез. докл. XVI Всерос. конгр. – Ярославль, 2020. – С. 87–88.

37. Смолякова, М. В. Влияние трансплантации на лабораторные показатели пациентов с хроническими заболеваниями почек / М. В. Смолякова // Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2019 : сб. тез. докл. LXXIV Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых / под ред. А. В. Сикорского, В. Я. Хрыщановича – Минск, 2020. – С. 424.

### **Инструкция по применению**

38. Метод определения вероятности возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных событий у реципиентов трансплантата почки в отдаленном послеоперационном периоде : инструкция по применению № 014-0320, утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 26.03.2020 / Н. П. Митьковская, О. В. Калачик, М. В. Смолякова, П. Ю. Вершинин, Е. А. Григоренко. – Минск, 2020. – 6 с.

**Смалякова Марыя Васільеўна**  
**Прэдыктары неспрыяльных кардыяваскулярных падзей**  
**у рэцыпіентаў трансплантата ныркі**

**Ключавыя словы:** рэцыпіенты трансплантата ныркі, кардыяваскулярныя падзеі, атлусценне, ліпідаграма, сістэма запалення, эрытрапаэтын, NT-proBNP, трывожнасць.

**Мэта даследавання:** устанавіць прэдыктары неспрыяльных кардыяваскулярных падзей у рэцыпіентаў трансплантата ныркі ў аддаленым пасляоперацыйным перыядзе і распрацаваць метады вызначэння верагоднасці іх узнікнення на падставе вынікаў клінічных, лабараторных і інструментальных даследаванняў.

**Метады даследавання:** клінічныя, лабараторныя, інструментальныя і статыстычныя.

**Вынікі даследавання і іх навізна.** Перадаперацыйны перыяд рэцыпіентаў трансплантата ныркі, у якіх у аддаленым пасляоперацыйным перыядзе адбыліся неспрыяльныя кардыяваскулярныя падзеі, характарызаваўся б'ольшым індэксам масы цела, больш нізкім узроўнем ліпапратэідаў высокай шчыльнасці і большай распаўсюджанасцю павышанага ўзроўню эрытрапаэтына ў крыві ў параўнанні з рэцыпіентамі з неўскладненым цяжэннем пасляоперацыйнага перыяду. Праз пяць гадоў пасля трансплантацыі ў рэцыпіентаў з неспрыяльнымі кардыяваскулярнымі падзеямі назіралася большая частата сустракальнасці традыцыйных фактараў рызыкі і павышанага ўзроўню NT-proBNP у крыві і большы індэкс масы міякарда левага жалудачка. Прэдыктарамі ўзнікнення неспрыяльных кардыяваскулярных падзей у рэцыпіентаў трансплантата ныркі ў аддаленым пасляоперацыйным перыядзе з'яўляліся большая працягласць хранічнай хваробы нырак, наяўнасць атлусцення, павышаны ўзровень NT-proBNP, эрытрацытоз, зніжэнне хуткасці клубочкавай фільтрацыі ніжэй за 30 мл/мін/1,73 м<sup>2</sup> і больш высокі ўзровень утрымання трыгліцэролаў і ліпапратэідаў нізкай шчыльнасці ў крыві праз шэсць месяцаў пасля трансплантацыі.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** атрыманыя вынікі рэкамендуецца выкарыстоўваць у аддзяленнях нефралогіі, кардыялогіі і трансплантацыі.

**Галіна прымянення:** унутраныя хваробы.



## РЕЗЮМЕ

### **Смолякова Мария Васильевна** **Предикторы неблагоприятных кардиоваскулярных событий** **у реципиентов трансплантата почки**

**Ключевые слова:** реципиенты трансплантата почки, кардиоваскулярные события, ожирение, липидограмма, система воспаления, эритропоэтин, NT-proBNP, тревожность.

**Цель исследования:** установить предикторы неблагоприятных кардиоваскулярных событий у реципиентов трансплантата почки в отдаленном послеоперационном периоде и разработать метод определения вероятности их возникновения на основании результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований.

**Методы исследования:** клинические, лабораторные, инструментальные и статистические.

**Результаты исследования и их новизна.** Предоперационный период реципиентов трансплантата почки, у которых в отдаленном послеоперационном периоде произошли неблагоприятные кардиоваскулярные события, характеризовался бóльшим индексом массы тела, более низким уровнем липопротеидов высокой плотности и большей частотой встречаемости повышенного уровня эритропоэтина в крови в сравнении с реципиентами с неосложненным течением послеоперационного периода. Через пять лет после трансплантации у реципиентов с неблагоприятными кардиоваскулярными событиями наблюдалась большая частота встречаемости традиционных факторов риска и повышенного уровня NT-proBNP в крови и больший индекс массы миокарда левого желудочка. Предикторами возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных событий у реципиентов трансплантата почки в отдаленном послеоперационном периоде являлись большая продолжительность хронической болезни почек, наличие ожирения, повышенный уровень NT-proBNP, эритроцитоз, снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и более высокий уровень содержания триглицеролов и липопротеидов низкой плотности в крови через шесть месяцев после трансплантации.

**Рекомендации по использованию:** полученные результаты рекомендуется использовать в отделениях нефрологии, кардиологии и трансплантации.

**Область применения:** внутренние болезни.

## SUMMARY

**Smaliakova Maria Vasilievna**

### **Predictors of adverse cardiovascular events in kidney transplant recipients**

**Key words:** kidney transplant recipients, cardiovascular events, obesity, lipid profile, inflammation system, erythropoietin, NT-proBNP, anxiety.

**The aim of research:** to identify predictors of adverse cardiovascular events in kidney transplant recipients in the long-term postoperative period and to develop a method for determining of their occurrence on the basis of the results of clinical, laboratory and instrumental studies.

**Methods of research:** clinical, laboratory, instrumental and statistic.

**Research results and their novelty.** The preoperative period of kidney transplant recipients who had adverse cardiovascular events in the long-term postoperative period was characterized by a higher body mass index, a lower high density lipoproteins blood level and a higher incidence of an increased erythropoietin blood level in comparison with recipients with an uncomplicated postoperative period. Recipients with adverse cardiovascular events had a high frequency of traditional risk factors and increased NT-proBNP blood level and a higher left ventricular myocardial mass index five years after kidney transplantation. Longer duration of chronic kidney disease, obesity, an increased NT-proBNP blood level, erythrocytosis, decreased glomerular filtration rate below 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> and higher triglycerides and low-density lipoproteins blood levels six months after transplantation were predictors of adverse cardiovascular events in kidney transplant recipients in the long-term postoperative period.

**Recommendations for use:** the results are recommended for use in the departments of nephrology, cardiology and transplantation.

**Area of application:** internal diseases.

Подписано в печать 08.12.20. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,52. Тираж 60 экз. Заказ 569.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.