

# ФАКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ И ОТДАЛЕННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ

М.В. Смолякова<sup>1,2</sup>, Е.А. Григоренко<sup>1</sup>, О. В. Калачик<sup>2</sup>, Н. П. Митьковская<sup>1</sup>

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь<sup>1</sup>

Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, г. Минск, Республика Беларусь<sup>2</sup>

УДК 616.61-089.843-089.163-089.168.1-06:616.1

**Ключевые слова:** реципиенты трансплантата почки, неблагоприятные кардиоваскулярные события, артериальная гипертензия, дислипидемия, гиперэритропоэтинемия.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** М.В. Смолякова, Е.А. Григоренко, О. В. Калачик, Н. П. Митьковская. Факторы кардиоваскулярного риска в предоперационном и отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов трансплантата почки. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2020, Т. 4, № 1, С. 846–852.

**Цель:** выявить факторы кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантата почки, а также изучить особенности лабораторно-инструментальных показателей в отдаленном послеоперационном периоде в зависимости от его течения и возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

**Методы исследования:** в исследование было включено 43 реципиента трансплантата почки, у 16 (37,2%) из которых в послеоперационном периоде произошли неблагоприятные кардиоваскулярные события. Клиническое, лабораторное и инструментальное исследования проводились в предоперационном и отдаленном послеоперационном периоде.

**Результаты и заключение:** у реципиентов трансплантата почки, у которых в отдаленном послеоперационном периоде развились неблагоприятные кардиоваскулярные события, в предоперационном периоде

были выявлены большие значения индекса массы тела и частоты встречаемости гиперэритропоэтинемии, более низкие показатели липопротеинов высокой плотности и фракции выброса левого желудочка. Для реципиентов, у которых в послеоперационном периоде произошли неблагоприятные кардиоваскулярные события, по сравнению с пациентами, не имевшими кардиоваскулярных осложнений, через пять лет после трансплантации почки были характерны большая частота встречаемости артериальной гипертензии, избыточного веса и ожирения, гипертриглицеридемии и гиперфибриногенемии, более высокий уровень диастолического артериального давления, общего холестерина и триглицеридов, С-реактивного белка, эритропоэтина, предшественника мозгового натрийуретического пептида, более высокие показатели индексов массы тела и массы миокарда левого желудочка, меньшие значения фракции выброса левого желудочка.

## CARDIOVASCULAR RISK FACTORS OF PREOPERATIVE AND LONG-TERM POSTOPERATIVE PERIOD IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

M.V. Smaliakova<sup>1,2</sup>, E.A. Grigorenko<sup>1</sup>, O.V. Kalachik<sup>2</sup>, N.P. Mitkovskaya<sup>1</sup>

Belarusian State Medical University<sup>1</sup>

Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, Minsk, Belarus<sup>2</sup>

**Key words:** kidney transplant recipients, adverse cardiovascular events, arterial hypertension, dyslipidemia, hypererythropoietinemia.

**FOR REFERENCES.** M.V. Smaliakova, E.A. Grigorenko, O.V. Kalachik, N.P. Mitkovskaya. Cardiovascular risk factors of preoperative and long-term postoperative period in kidney transplant recipients. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2020, vol. 4, no. 1, pp. 846–852.

**The aim of the study** is to identify cardiovascular risk factors in kidney transplant recipients and to analyze the laboratory and instrumental findings of the long-term postoperative period depending on its course and the occurrence of adverse cardiovascular events.

**Methods:** the study included 43 kidney transplant recipients. 16 (37.2%) recipients had adverse cardiovascular events in the postoperative period. Clinical, laboratory and instrumental studies were carried out in the preoperative period and in the long-term postoperative period.

**Results and conclusion:** In the preoperative period the kidney transplant recipients with long-term postoperative adverse cardiovascular events had

a higher body mass index and a higher incidence of hypererythropoietinemia, a lower blood level of high-density lipoproteins and a lower left ventricular ejection fraction. The kidney transplant recipients with postoperative adverse cardiovascular events as compared with patients without cardiovascular complications had a higher incidence of hypertension, overweight and obesity, hypertriglyceridemia and hyperfibrinogenemia, a higher level of diastolic blood pressure, a higher blood level of total cholesterol, triglycerides, C-reactive protein, erythropoietin and N-terminal pro-brain natriuretic peptide, a higher body mass index and left ventricular myocardial mass index, as well as lower values of left ventricular ejection fraction.

## Введение

В настоящее время в Республике Беларусь внедрены три метода почечно-заместительной терапии, применяемых у пациентов с хроническими заболеваниями почек. После начала диализной терапии методом программного гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа и стабилизации состояния пациенты проходят обследование для постановки в лист ожидания трансплантации донорской почки. Заболевания сердечно-сосудистой системы не только ограничивают включение пациентов в лист ожидания, но и во многом определяют дальнейший прогноз жизни реципиентов трансплантата почки.

Артериальная гипертензия регистрируется у большинства пациентов, имеющих хронические заболевания почек. Значительные изменения объема циркулирующей жидкости, колебания электролитного состава крови, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, усиление артериальной жесткости и прогрессирование эндотелиальной дисфункции являются факторами, определяющими повышение артериального давления у диализных пациентов [1]. Ряд исследований демонстрирует, что наличие артериальной гипертензии является фактором риска смерти пациентов в течение месяца после начала терапии методом программного гемодиализа [2]. Другие исследования указывают на снижение риска внезапной смерти у диализных пациентов при среднесуточном систолическом артериальном давлении 160 мм рт. ст. [3]. Выполнение трансплантации донорской почки способствует нормализации процессов нейрогуморальной регуляции артериального давления, стабилизации водно-электролитного состава крови, коррекции метаболических нарушений и в то же время приводит к повышению артериального давления на фоне приема иммуносупрессивной терапии [4]. Неадекватное функционирование трансплантата почки также способствует повышению артериального давления, которое в свою очередь увеличивает риск дисфункции трансплантата и развития сердечно-сосудистых осложнений [5].

Ожирение и избыточный вес в общей популяции являются независимыми факторами сердечно-сосудистого риска. Тем не менее при диспансерном наблюдении пациентов, получающих почечно-заместительную терапию методом программного гемодиализа, большее опасение вызывает недостаточная масса тела, так как именно она негативно сказывается на продолжительности жизни данной категории пациентов [6]. В Республике Беларусь величина индекса массы тела не является ограничивающим фактором при включении пациентов в лист ожидания, но признается факт, что риск развития таких послеоперационных осложнений, как лимфоцеле и инфекционные процессы, выше у пациентов с ожирением [7]. Улучшение аппетита, расширение рациона питания и прием глюкокортикостероидов способствуют увеличению массы тела некоторых пациентов уже в первые месяцы после трансплантации почки [8]. Существует мнение, что при увеличении индекса массы тела у реципиентов трансплантата почки прогрессивно увеличивается сердечно-сосудистый риск [9], в то время как ряд альтернативных исследований демонстрируют, что величина индекса массы тела не имеет прогностического значения у данной категории пациентов [10].

В отличие от общей популяции у пациентов, получающих диализную терапию, при росте концентрации липидов в крови, которые представлены главным образом триглицеридами, увеличивается выживаемость [11]. Под влиянием приема иммуносупрессивной терапии после выполнения трансплантации почки происходит повышение уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, которое ассоциировано с увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [12].

Пациентам, имеющим терминальную стадию хронической почечной недостаточности, свойственно наличие анемии, вызванной снижением синтеза эритропоэтина клетками почек. Анемия оказывает негативное влияние на структурно-функциональное состояние сердца [13]. С целью коррекции показателей красной крови пациентам, получающим

почечно-заместительную терапию, назначают рекомбинантный эритропоэтин для достижения целевого уровня гемоглобина в крови. Но наряду с положительным эффектом замедления ремоделирования миокарда и уменьшения количества гемотрансфузий, введение экзогенного эритропоэтина влечет за собой риск повышения артериального давления и тромбоза артериовенозной фистулы [14]. Наличие анемии у реципиентов трансплантата почки рассматривается рядом исследователей как независимый фактор риска дисфункции трансплантата и смерти [15]. Единого мнения о прогностической значимости посттрансплантационного эритроцитоза, развивающегося в течение первых двух лет после трансплантации, не достигнуто [16, 17].

Для пациентов с пятой стадией хронической болезни почки характерно увеличение концентрации показателей системного воспаления. Оказывая провоцирующее действие в отношении системного воспалительного ответа, процедура гемодиализа при выборе адекватного режима в то же время способна уменьшить концентрации С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови [18]. Высокий уровень данных показателей является фактором риска смерти у диализных пациентов [19], а также неблагоприятных кардиоваскулярных событий в раннем посттрансплантационном периоде [20]. В то время, как одни исследования отрицают прогностическую значимость С-реактивного белка и интерлейкина-6 у реципиентов трансплантата почки [21], другие демонстрируют увеличение смертности от кардиоваскулярной патологии у реципиентов с повышенными показателями системного воспаления [22].

Таким образом, не существует единого мнения о прогностической значимости факторов кардиоваскулярного риска, выявленных в предоперационном периоде, в отношении развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий после трансплантации донорской почки, а также не достаточно изучено их влияние на динамику лабораторно-инструментальных показателей в отдаленном послеоперационном периоде.

**Цель исследования:** выявить факторы кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантата почки в предоперационном периоде, а также изучить особенности лабораторно-инструментальных показателей в отдаленном послеоперационном периоде в зависимости от его течения и возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

**Методы:** в ходе исследования были обследованы 43 пациента с хроническими заболеваниями почек, которым в последующем была выполнена гетеротопическая трансплан-

тация трупной донорской почки на базе Государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (Республика Беларусь). Клинические, лабораторные и инструментальные исследования проводились в предоперационном и отдаленном послеоперационном периоде. В зависимости от особенностей течения послеоперационного периода пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили 16 (37,2%) пациентов, у которых за период наблюдения (5 лет) случились неблагоприятные кардиоваскулярные события (КВС), группу сравнения – 27 (62,8%) пациентов, не имевших за период наблюдения КВС. К понятию «неблагоприятные кардиоваскулярные события» были отнесены гипертонический криз, жизнеугрожающие нарушения ритма, острый коронарный синдром и кардиохирургическое вмешательство, вызвавшие необходимость в экстренной госпитализации. Средний возраст реципиентов с КВС на момент трансплантации составил  $48,5 \pm 10,3$  лет; 56,2% ( $n = 9$ ) были мужчины, 43,8% ( $n = 7$ ) – женщины. Средний возраст реципиентов без КВС на момент трансплантации равнялся  $42,7 \pm 12,3$  лет; 59,3% ( $n = 16$ ) были женщины, 40,7% ( $n = 11$ ) – мужчины. Таким образом, группы были сопоставимы по полу и возрасту. Группы исследования также были однородны по проводимой антигипертензивной и иммуносупрессивной терапии.

Измерение артериального давления проводилось на руке, на которой не была сформирована артериовенозная фистула. При расчете индекса массы тела (ИМТ) в предоперационном периоде использовалось значение «сухого веса». Исследование лабораторных показателей проводилось путем анализа результатов общего, биохимического и иммуноферментного анализов крови, коагулограммы в предоперационном (при включении пациента в исследование) и отдаленном послеоперационном периоде ( $4,6 \pm 0,3$  года после проведенной трансплантации почки). Для оценки структурно-функциональных показателей сердца использовался метод эхокардиографии. Систематизация и анализ полученных данных проводился с использованием программы SPSS Statistics 17.0 (SPSS Incorporation, USA).

## Результаты

Семейный анамнез раннего сердечно-сосудистого заболевания был отягощен у 37,5% ( $n = 6$ ) реципиентов с КВС и у 29,6% ( $n = 8$ ) пациентов без КВС. В предоперационном периоде факт курения не отрицали 6,3% ( $n = 1$ ) реципиентов с КВС и 14,8% ( $n = 4$ ) реципиентов без КВС,  $p > 0,05$ . Группы исследования были однородны по частоте встре-



чаемости гиперхолестеринемии (75,0% (n = 12) и 77,8% (n = 21)), гипергликемии (50,0% (n = 8) и 40,7% (n = 11)), артериальной гипертензии, уровню систолического и диастолического артериального давления: 62,5% (n = 10), 149±21 мм рт. ст. и 91±13 мм рт. ст. соответственно у реципиентов с КВС, 63,0% (n = 17), 142±27 мм рт. ст. и 89±16 мм рт. ст. у реципиентов без КВС. Сахарный диабет был диагностирован у одного пациента в каждой из групп. Индекс массы тела выше 25 кг/м<sup>2</sup> был диагностирован у 62,5% (n = 10) реципиентов с КВС и у 44,4% (n = 12) у реципиентов без КВС, p > 0,05, тем не менее средние значения ИМТ у реципиентов с КВС были выше – 26,4±3,7 кг/м<sup>2</sup> против 23,6±4,1 кг/м<sup>2</sup>, p < 0,05.

В отдаленном послеоперационном периоде лишь один пациент сохранил вредную привычку курения. Частота встречаемости уровней общего холестерина выше 5 ммоль/л и глюкозы венозной крови выше 6,1 ммоль/л были по-прежнему сопоставимы в группах исследования: у реципиентов с КВС – 68,8% (n = 11) и 18,8% (n = 3) соответственно, у реципиентов без КВС – 51,9% (n = 14) и 7,4% (n = 2) соответственно. Частота встречаемости артериальной гипертензии возросла до 100,0% (n = 16) у реципиентов с КВС, что превышало данный показатель у реципиентов без КВС – 59,3% (n = 16), p < 0,01. Уровни систолического артериального давления были по-прежнему сопоставимы – 136±14 мм рт. ст. и 130±12 мм рт. ст., p > 0,05, однако у реципиентов с КВС были выявлены более высокие показатели диастолического артериального давления – 90 (83-90) мм рт. ст. против 80 (80-90) мм рт. ст., p < 0,05. ИМТ выше 25 кг/м<sup>2</sup> был выявлен у 75,0% (n = 12) реципиентов с КВС, что было значимо чаще, чем у реципиентов без КВС – 37,0% (n = 10), p < 0,05, при сохранении более высоких средних значений ИМТ у реципиентов с КВС, чем у реципиентов без КВС – 28,5±3,9 кг/м<sup>2</sup> против 24,5±4,7 кг/м<sup>2</sup>, p < 0,01 (таблица 1).

Анализ биохимического анализа крови в предоперационном и отдаленном послеоперационном периодах не показал значимых различий между исследуемыми группами по уровню общего белка, креатинина, мочевины, калия и глюкозы в крови (таблица 2).

Скорость клубочковой фильтрации в отдаленном послеоперационном периоде не имела значимых различий в группах исследования – 72±26 мл/мин у реципиентов с КВС и 70±23 мл/мин у реципиентов без КВС.

Липидограмма, выполненная в предоперационном периоде, демонстрировала, что средний уровень общего холестерина у реципиентов с КВС не имел значимых отличий от показателя реципиентов без КВС – 5,88±1,59 ммоль/л и 5,93±1,02 ммоль/л так же, как и уровень триглицеридов – 2,78±1,63 ммоль/л и 2,58±1,53 ммоль/л, липопроте-

инов низкой плотности – 3,12±0,95 ммоль/л и 3,01±0,57 ммоль/л и липопротеинов очень низкой плотности – 1,25±0,64 ммоль/л и 1,20±0,87 ммоль/л. Уровень липопротеинов высокой плотности был выше у реципиентов без КВС, чем у пациентов с КВС – 1,67±0,62 ммоль/л против 1,31±0,36 ммоль/л, p < 0,05.

В отдаленном послеоперационном периоде средний уровень общего холестерина у реципиентов с КВС составил 5,73±1,17 ммоль/л и был выше, чем у реципиентов без КВС – 4,89±0,93 ммоль/л, p < 0,05, как и средний уровень триглицеридов в крови – 2,54±1,63 ммоль/л против 1,16±0,51 ммоль/л, p < 0,05. У реципиентов с КВС гипертриглицеридемия диагностировалась в 50,8% (n = 8)

Показатель, % (n)	Реципиенты с КВС, n = 16	Реципиенты без КВС, n = 27
Семейный анамнез раннего ССЗ	37,5 (6)	29,6 (8)
<b>Предоперационный период</b>		
ИМТ > 25 кг/м <sup>2</sup>	62,5 (10)	44,4 (12)
АГ	62,5 (10)	63,0 (17)
ХС > 5 ммоль/л	75,0 (12)	77,8 (21)
Глюкоза в венозной крови > 6,1 ммоль/л	50,0 (8)	40,7 (11)
Курение	6,3 (1)	14,8 (4)
<b>Поздний отдаленный послеоперационный период</b>		
ИМТ > 25 кг/м <sup>2</sup>	75,0 (12)	37,0 (10)*
АГ	100,0 (16)	59,3 (16) *
ХС > 5 ммоль/л	68,8 (11)	51,9 (14)
Глюкоза в венозной крови > 6,1 ммоль/л	18,8 (3)	7,4 (2)
Курение	0,0 (0)	3,7 (1)

Примечание: \* – достоверность различия показателей при сравнении с группой с КВС p < 0,05; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, ХС – общий холестерин, КВС – кардиоваскулярные события.

Item, % (n)	Recipients with CVE, n = 16	Recipients w/o CVE, n = 27
Family history of early cardiovascular disease	37,5 (6)	29,6 (8)
<b>Preoperative period</b>		
BMI > 25 kg/m <sup>2</sup>	62,5 (10)	44,4 (12)
Arterial hypertension	62,5 (10)	63,0 (17)
Total cholesterol > 5 mmol/l	75,0 (12)	77,8 (21)
Venous blood glucose > 6,1 mmol/l	50,0 (8)	40,7 (11)
Smoking	6,3 (1)	14,8 (4)
<b>Long-term postoperative period</b>		
BMI > 25 kg/m <sup>2</sup>	75,0 (12)	37,0 (10)*
Arterial hypertension	100,0 (16)	59,3 (16) *
Total cholesterol > 5 mmol/l	68,8 (11)	51,9 (14)
Venous blood glucose > 6,1 mmol/l	18,8 (3)	7,4 (2)
Smoking	0,0 (0)	3,7 (1)

Note: \* – differences are significant at the 0.05 level; BMI – body mass index, CVE – cardiovascular events.

Таблица 1. Частота встречаемости традиционных факторов кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантата почки

Table 1. Frequency of traditional cardiovascular risk factors in kidney transplant recipients

Таблица 2.  
Показатели  
биохимического  
анализа крови  
у реципиентов  
трансплантата почки

Показатель	Реципиенты с КВС, n = 16	Реципиенты без КВС, n = 27
<b>Предоперационный период</b>		
Общий белок, г/л	77,7±6,5	75,1±9,6
Креатинин, мкмоль/л	770±235	782±250
Мочевина, ммоль/л	15,6±4,3	17,3±5,2
Калий, ммоль/л	4,8±1,0	5,0±0,8
Глюкоза, ммоль/л	6,2 (5,8-7,0)	5,9 (5,4-6,3)
<b>Отдаленный послеоперационный период</b>		
Общий белок, г/л	69,6±6,6	70,6±6,3
Креатинин, мкмоль/л	113±48	116±52
Мочевина, ммоль/л	9,9±6,0	8,6±4,7
Калий, ммоль/л	4,6±0,6	4,4±0,5
Глюкоза, ммоль/л	5,7±1,0	5,3±0,7

Примечание – статистически значимые межгрупповые различия не установлены, КВС – кардиоваскулярные события.

Table 2.  
Biochemical Blood  
Test Results in Kidney  
Transplant Recipients

Item	Recipients with CVE, n = 16	Recipients w/o CVE, n = 27
<b>Preoperative period</b>		
Total protein, g/l	77.7±6.5	75.1±9.6
Creatinine, mcml/l	770±235	782±250
Urea, mmol/l	15.6±4.3	17.3±5.2
Potassium, mmol/l	4.8±1.0	5.0±0.8
Glucose, mmol/l	6.2 (5.8-7.0)	5.9 (5.4-6.3)
<b>Long-term postoperative period</b>		
Total protein, g/l	69.6±6.6	70.6±6.3
Creatinine, mcml/l	113±48	116±52
Urea, mmol/l	9.9±6.0	8.6±4.7
Potassium, mmol/l	4.6±0.6	4.4±0.5
Glucose, mmol/l	5.7±1.0	5.3±0.7

Note – statistically significant differences for groups were not established, CVE – cardiovascular events.

случаев, что было чаще, чем у реципиентов без КВС – 14,8% (n = 4), p < 0,05.

Для оценки распространенности анемии у реципиентов трансплантата почки было изучено количество эритроцитов и уровень гемоглобина в крови. В предоперационном периоде данные показатели были сопоставимы у реципиентов с КВС и без КВС –  $3,56 \pm 0,95 \cdot 10^{12}/л$  и  $113 \pm 18$  г/л против  $3,65 \pm 0,68 \cdot 10^{12}/л$  и  $107 \pm 17$  г/л соответственно, p > 0,05. У 68,8% (n = 11) реципиентов с КВС была диагностирована анемия, что не имело значимых отличий от частоты ее развития в группе реципиентов без КВС – 85,2% (n = 23). В отдаленном послеоперационном периоде группы также были однородны по количеству эритроцитов в крови, уровню гемоглобина и распространенности анемии:  $4,52 \pm 0,63 \cdot 10^{12}/л$ ,  $4,52 \pm 0,63$  г/л и 25,0% (n = 4) соответственно у реципиентов с КВС и  $4,30 \pm 0,81 \cdot 10^{12}/л$ ,  $126 \pm 18$  г/л и 40,7% (n = 11) – у реципиентов без КВС.

Средний уровень эритропоэтина в предоперационном периоде у реципиентов с КВС был сопоставим с показателем реципиентов без КВС – 27,0 (12,5-47,5) мМЕ/мл против 17,0 (10,0-26,0) мМЕ/мл, p > 0,05. Повышенный уровень эритропоэтина в крови в предоперационном периоде был диагно-

стирован у 50,0% (n = 8) реципиентов с КВС, что было значимо чаще, чем у реципиентов без КВС – 18,5% (n = 5), p < 0,05. В отдаленном послеоперационном периоде уровень эритропоэтина у реципиентов с КВС составил 16,4 (12,4-17,8) мМЕ/мл, что было выше, чем у реципиентов без КВС – 10,4 (8,0-14,8) мМЕ/мл, p < 0,05. Лишь два пациента, по одному в каждой из групп исследования, имели уровень эритропоэтина, превышающий референсные значения.

Оценка выраженности системного воспаления в исследуемых группах была основана на определении концентрации С-реактивного белка, интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α) в сыворотке крови. В предоперационном периоде уровень СРБ у реципиентов с КВС составил  $11,4 \pm 6,0$  мг/л, а у реципиентов без КВС –  $10,0 \pm 6,4$  мг/л; концентрация ИЛ-6 – 3,5 (2,4-5,9) пг/мл и 3,5 (2,0-7,5) пг/мл соответственно; концентрация ФНО-α –  $3,0 \pm 1,5$  пг/мл и  $2,9 \pm 1,5$  пг/мл соответственно, p > 0,05. В отдаленном послеоперационном периоде средний уровень СРБ у реципиентов с КВС снизился до 2,8 (1,6-8,4) мг/л, но был выше, чем у реципиентов без КВС – 1,1 (0,5-2,1) мг/л, p < 0,01. Межгрупповых различий в средней концентрации ИЛ-6 в зависимости от возникновения неблагоприятных КВС установлено не было –  $3,6 \pm 2,3$  пг/мл и  $2,6 \pm 1,2$  пг/мл.

У реципиентов трансплантата почки были изучены такие показатели коагулограммы, как концентрация фибриногена в крови, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ). В предоперационном периоде не наблюдалось межгрупповых различий по уровню фибриногена –  $2,83 \pm 0,82$  г/л и  $2,86 \pm 0,87$  г/л, АЧТВ –  $30,7 \pm 4,8$  сек и  $31,8 \pm 4,9$  сек, ТВ –  $18,3 \pm 3,8$  сек и  $17,8 \pm 5,3$  сек, p > 0,05. Повышенная концентрация фибриногена в крови имела сопоставимую частоту встречаемости в обеих группах – 12,5% (n = 2) и 11,1% (n = 3).

В отдаленном периоде после трансплантации почки средние значения показателей коагулограммы также не имели значимых различий между группами исследования: фибриноген –  $3,57 \pm 0,89$  г/л и  $3,32 \pm 1,17$  г/л, АЧТВ –  $29,2 \pm 4,0$  сек и  $27,7 \pm 1,9$  сек, ТВ –  $14,4 \pm 2,2$  сек и  $14,6 \pm 2,0$  сек, p > 0,05. Однако повышенный уровень фибриногена в крови чаще встречался у реципиентов с КВС – 43,8% (n = 7) против 14,8% (n = 4), p < 0,05.

Уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в предоперационном периоде был повышен и сопоставим в обеих группах исследования: 3300 (1855-3300) пг/мл у реципиентов с КВС и 3300 (1600-3300) пг/мл у реципиентов без КВС, и превышал референсные значения в 100,0% (n = 43) случаев.

В отдаленном периоде после трансплантации почки уровень NT-proBNP у реци-

пиентов с КВС был выше – 415 (239-841) пг/мл против 120 (60-500) пг/мл,  $p < 0,05$ , как и частота встречаемости повышенного уровня NT-proBNP – 87,5% ( $n = 14$ ) против 48,1% ( $n = 13$ ),  $p < 0,05$ .

При проведении эхокардиографического исследования было выявлено, что реципиенты с КВС имели меньшую фракцию выброса левого желудочка, чем реципиенты без КВС –  $61,2 \pm 9,3\%$  против  $66,4 \pm 6,7\%$ ,  $p < 0,05$ . Группы исследования были сопоставимы по величине среднего индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) –  $121,35 \pm 41,98$  г/м<sup>2</sup> и  $117,27 \pm 45,76$  г/м<sup>2</sup>. В отдаленном периоде после трансплантации почки сохранялись меньшие значения фракции выброса у реципиентов с КВС –  $62,9 \pm 8,2\%$  против  $67,6 \pm 6,7\%$ ,  $p < 0,05$ . У реципиентов с КВС ИММЛЖ составил  $134,80 \pm 43,94$  г/м<sup>2</sup>, что было больше, чем у реципиентов без КВС –  $107,02 \pm 29,07$  г/м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$  (рисунок 1).

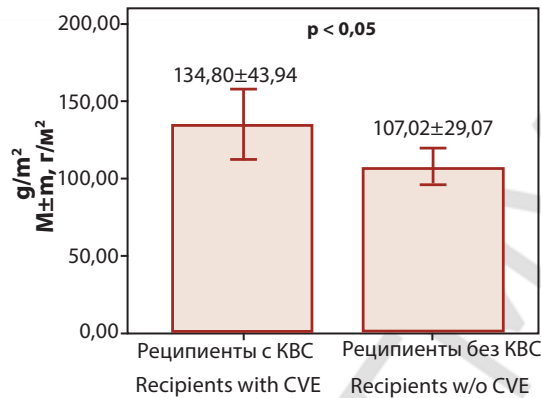
## Обсуждение

Вопреки понятию «парадокс ожирения», существующему на диализе, реципиенты с осложненным неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями послеоперационным периодом, имели более высокий ИМТ в предоперационном периоде. В проведенном исследовании установлен более низкий предоперационный уровень липопротеинов высокой плотности у реципиентов с КВС в отдаленном послеоперационном периоде, чем у реципиентов без КВС, при сопоставимых показателях общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности. Большая частота встречаемости повышенного предоперационного уровня эритропоэтина в крови у реципиентов с КВС, чем у реципиентов без КВС, подчеркивает важность мониторинга данного показателя у диализных пациентов.

Более высокий уровень NT-proBNP и большая доля пациентов с повышенным уровнем NT-proBNP у реципиентов, перенесших неблагоприятные сердечно-сосудистые события, свидетельствует о возможности использования данного показателя после трансплантации почки, а более высокие значения ИММЛЖ – об отрицательном влиянии КВС на структурно-функциональные особенности сердца реципиентов.

## Заключение

Таким образом, на основании проспективного наблюдения за реципиентами трансплантата почки установлено, что в предоперационном периоде для реципиентов трансплантата почки, у которых в отдаленном послеоперационном периоде возникали неблагоприятные сердечно-сосудистые события, по сравнению с реципиентами, не имевшими осложнений, были свойственны большие



Примечание – КВС – сердечно-сосудистые.  
Note – CVE – cardiovascular events.

показатели ИМТ, более низкое содержание в сыворотке крови липопротеинов высокой плотности, большая частота встречаемости гиперэритропоэтинемии, меньшие значения фракции выброса левого желудочка.

Для реципиентов, у которых в послеоперационном периоде произошли неблагоприятные сердечно-сосудистые события, по сравнению с пациентами, не имевшими сердечно-сосудистых осложнений, через пять лет после трансплантации почки были характерны большая частота встречаемости артериальной гипертензии, избыточного веса и ожирения, гипертриглицеридемии, гиперфибриногенемии, более высокий уровень NT-proBNP и большая доля пациентов с повышенным уровнем NT-proBNP, меньшие значения фракции выброса левого желудочка, более высокие показатели диастолического артериального давления, ИМТ, общего холестерина, триглицеридов, СРБ, эритропоэтина, более высокие значения ИММЛЖ.

Источник финансирования: исследование было проведено в рамках выполнения М.В. Смоляковой диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Предикторы сердечно-сосудистой патологии у пациентов с хроническими заболеваниями почек», а также гранта Президента Республики Беларусь на 2020 год на разработку и внедрение в практическое здравоохранение новых организационных форм работы, направленных на улучшение диспансерного наблюдения за реципиентами трансплантатов печени и почек с целью повышения эффективности первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов.

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

**Благодарности:** авторы выражают благодарность коллективу кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», коллективам отделения трансплантации и отделения нефрологии и гемодиализа ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии».

Рисунок 1.  
Индекс массы миокарда левого желудочка в отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов трансплантата почки

Figure 1.  
Left ventricular myocardial mass index of kidney transplant recipients in the long-term postoperative period



## REFERENCES

- Pugh D., Gallacher P.J., Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs*, 2019, vol. 79, no 4, pp. 365-379.
- Assimon M.M., Wang L., Flythe J.E. Intradialytic hypertension frequency and short-term clinical outcomes among individuals receiving maintenance hemodialysis. *Am J Hypertens*, 2018, vol. 31, pp. 329-339.
- Li Z., Lacson Jr.E., Lowrie E.G., Ofsthun N.J., Kuhlmann M.K., Lazarus J.M., Levin N.W. The epidemiology of systolic blood pressure and death risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2006, vol. 48, pp. 606-615.
- Ponticelli C., Cucchiari D., Graziani G. Hypertension in kidney transplant recipients. *Transpl Int*, 2011, vol. 24, no. 6, pp. 523-533.
- Kasiske B.L., Anjum S., Shah R., Skogen J., Kandaswamy C., Danielson B., O'Shaughnessy E.A., Dahl D.C., Silkensen J.R., Sahadevan M., Snyder J.J. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*, 2004, vol. 43, no. 6, pp. 1071-1081.
- Cano N. Nutrition de l'hémodialysé chronique. *Nutr Clin et Metab*, 2004, vol. 18, no. 1, pp. 7-10.
- Tran M.-H., Foster C.E., Kalantar-Zadeh K., Ichii H. Kidney transplantation in obese patients. *World J. Transplant*, 2016, vol. 6, no. 1, pp. 135-143.
- Gore J.L., Pham P.T., Danovitch G.M., Wilkinson A.H., Rosenthal J.T., Lipshutz G.S., Singer J.S. Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant*, 2006, vol. 6, pp. 357-363.
- Lentine K.L., Rocca-Rey L.A., Bacchi G., Wasi N., Schmitz L., Salvalaggio P.R., Abbott K.C., Mark A.S., Neri L., Brennan D.C. Obesity and cardiac risk after kidney transplantation: experience at one center and comprehensive literature review. *Transplantation*, 2008, vol. 86, no. 2, pp. 303-312.
- Heng A.E., Anjort J., Pereira B., Ferverza F., Boirie Y., Prieto M. Renal Transplant in Obese Patients and Impact of Weight Loss Before Surgery on Surgical and Medical Outcomes: A Single-Center Cohort Study. *Exp Clin Transplant*, 2019, vol. 17, no. 5, pp. 604-612.
- Nishizawa Y., Shoji T., Ishimura E., Inaba M., Morii H. Paradox of risk factors for cardiovascular mortality in uremia: is a higher cholesterol level better for atherosclerosis in uremia? *Am J Kidney Dis*, 2001, vol. 38, no. 4, pp. 4-7.
- Devine P.A., Courtney A. E., Maxwell A. P. Cardiovascular risk in renal transplant recipients. *J Nephrology*, 2019, vol. 32, pp. 389-399.
- Jie K.E., Verhaar M.C., Cramer M.-J.M., van der Putten K., Gaillard C.A.J.M., Doevendans P.A., Koomans H.A., Joles J.A., Braam B. Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: Cellular mechanisms on the cardiorenal connectors. *Am J Renal Physiol*, 2006, vol. 291, pp. 932-944.
- Palazzuoli A., Silverberg D.S., Iovine F., Calabrò A., Campagna M.S., Gallotta M., Nuti R. Effects of beta-erythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *Am Heart J*, 2007, vol. 154, no. 645, pp. 9-15.
- Ichimaru N., Obi Y., Nakazawa S., Yamanaka K., Kakuta Y., Abe T., Kaimori J.-Y., Imamura R., Nonomura N., Moriyama T., Takahara S. Post-transplant anemia has strong influences on renal and patient outcomes in living kidney transplant patients. *Transplant Proc*, 2016, vol. 48, no. 3, pp. 878-883.
- Kolonko A., Pinocy-Mañdok J., Kocierz M., Kujawa-Szewieczek A., Chudek J., Malyszko J., Malyszko J.S., Myśliwiec M., Wiecek A. Anemia and erythrocytosis after kidney transplantation and 5-year graft function and survival. *Transplant Proc*, 2009, vol. 41, no. 8, pp. 3046-3051.
- Malyszko J., Oberbauer R., Watschinger B. Anemia and erythrocytosis in patients after kidney transplantation. *Transpl Int*, 2012, vol. 25, no. 10, pp. 1013-1023.
- Wanner C., Zimmermann J., Schwedler S., Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int Suppl*, 2002, vol. 80, pp. 99-102.
- Zhang W., He J., Zhang F., Huang C., Wu Y., Han Y., Zhang W., Zhao Y. Prognostic role of C-reactive protein and interleukin-6 in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol*, 2013, vol. 26, no. 2, pp. 243-253.
- Smaliakova M.V., Mitkovskaya N.P., Kalachik O.V., Kartun L.V. Faktory kardiovaskulyarnogo riska u retsipiyentov transplantata pochki v rannem posleoperatsionnom periode. Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnyye riski [Cardiovascular risk factors in renal transplant recipients in the early postoperative period]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnyye riski*, 2019, vol. 3, no. 1, pp. 513-518. (in Russian).
- Abedini S., Holme I., März W., Weihsrauch G., Fellström B., Jardine A., Cole E., Maes B., Neumayer H.-H., Grønhagen-Riska C., Ambühl P., Holdaas H. Inflammation in Renal Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, vol. 4, no. 7, pp. 1246-1254.
- Bakri R.S., Afzali B., Covic A., Sriskantharan R., Bharna-Ariza P., Park W.-H., Sriharan M., Dalton N., Wierzbicki A.S., Crook M.A., Goldsmith D.J.A. Cardiovascular disease in renal allograft recipients is associated with elevated sialic acid or markers of inflammation. *Clin Transplant*, 2004, vol. 18, no. 2, pp. 201-204.

Поступила 04.03.2020