



Хайбуллина Зарина Руслановна

д.м.н., руководитель отдела Клинической биохимии и микробиологии ГУ «Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра хирургии им. Ак. В.Вахидова» Ташкент, Узбекистан

Бахриддинов Фазлидин Шамсутдинович

д.м.н., руководитель отдела Хирургии сосудов и трансплантации почки ГУ «Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра хирургии им. Ак. В.Вахидова» Ташкент, Узбекистан

Ахмедов Акроб Рустамович

заведующий отделением Хирургии сосудов и трансплантации почки ГУ «Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра хирургии им. Ак. В.Вахидова» Ташкент, Узбекистан

Джураева Нигора Мухсумовна

д.м.н., заведующая отделением МР и КТ ГУ «Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра хирургии им. Ак. В.Вахидова» Ташкент, Узбекистан

Ло Цзужун

медицинский консультант Zhensen international pharmaceutical CO LTD

Тайрова Людмила Сергеевна


врач-лаборант отдела Клинической биохимии и микробиологии ГУ «Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра хирургии им. Ак. В.Вахидова» Ташкент, Узбекистан

Абдушукурова Саодат Эркиновна

врач-лаборант отдела Клинической биохимии и микробиологии ГУ «Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра хирургии им. Ак. В.Вахидова» Ташкент, Узбекистан

ИЗБЫТОЧНЫЙ ВЕС, ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СТАТУС И ДИНАМИКА NTproBNP У ДОНОРОВ ПРИ ЖИВОЙ РОДСТВЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ КАК МОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

For citation: Khaibullina Z.R., Bakhriddinov F.Sh., Akhmedov A.R., Juraeva N.M., Luo Zurong, Tairova L.S., Abdushukurova S.E. OVERWEIGHT, PRO-INFLAMMATORY STATUS AND DYNAMICS OF NTproBNP IN LIVE RELATED KIDNEY TRANSPLANTATION DONORS AS MODIFYABLE FACTORS OF CARDIOVASCULAR RISK. Journal of cardiorespiratory research. 2023, vol 4, issue 1, pp.87-93

 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7920268>

АННОТАЦИЯ

Оптимальные доноры родственной трансплантации почки были преимущественно с избыточным весом, что коррелировало с интенсивностью субклинического воспаления и эндотоксемии. Увеличение ИЛ-6, СРБ у доноров коррелировало как с возрастом, так и с ИМТ, доказывая вклад висцерального жирового депо в реализацию субклинического воспаления. Возраст донора оказывал влияние на уровень NTproBNP, САД, ДАД, ИЛ-6, СРБ. Доноры-матери имели статистически значимо повышенный уровень СМП и ФНО-альфа, достоверно более низкую исходную СКФ относительно общей группы доноров. Уровень СКФ и NTproBNP у доноров был в пределах референс интервала до нефрэктомии, однако СКФ статистически значимо снижалась, и NTproBNP – повышался на 24,2% на 2 сутки после нефрэктомии как в общей группе, так и доноров – матерей – на 27,5% от исходного и превышая 125 пг/мл, отражая адаптивные реакции после нефрэктомии.

Ключевые слова: NTproBNP, хроническая болезнь почек, индекс массы тела, интерлейкины.

Khaibullina Zarina Ruslanovna

MD, Head of the Department of Clinical Biochemistry and Microbiology State Institution "Republican Specialized scientific-practical medical center of surgery. Ak. V. Vakhidov" Tashkent, Uzbekistan

Bakhriddinov Fazliddin Shamsutdinovich

MD, Head of the Department of Vascular Surgery and kidney transplantation of the State Institution "Republican Specialized scientific-practical medical center of surgery. Ak. V. Vakhidov" Tashkent, Uzbekistan

Akhmedov Akrom Rustamovich

Head of the Department of Vascular Surgery and kidney transplantation of the State Institution "Republican Specialized scientific-practical medical center of surgery. Ak. V. Vakhidov" Tashkent, Uzbekistan

Juraeva Nigora Mukhsumovna

Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of MR and CT of the State University "Republican Specialized Scientific and Practical medical center of surgery. Ak. V. Vakhidov" Tashkent, Uzbekistan

Luo Zurong

medical consultant Zhensen international pharmaceutical CO LTD

Tairova Ludmila Sergeevna

Laboratory Physician, Department of Clinical Biochemistry and Microbiology, State University "Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Surgery named after A.I. Ak. V. Vakhidov" Tashkent, Uzbekistan

Abdushukurova Saodat Erkinovna

Laboratory Physician, Department of Clinical Biochemistry and Microbiology, State University "Republican Specialized scientific-practical medical center of surgery. Ak. V. Vakhidov" Tashkent, Uzbekistan

OVERWEIGHT, PRO-INFLAMMATORY STATUS AND DYNAMICS OF NTproBNP IN LIVE RELATED KIDNEY TRANSPLANTATION DONORS AS MODIFYABLE FACTORS OF CARDIOVASCULAR RISK

ANNOTATION

Optimal related kidney transplant donors were predominantly overweight, which correlated with the intensity of subclinical inflammation and endotoxemia. An increase in IL-6 and CRP in donors correlated with both age and BMI, proving the contribution of visceral fat depot to the implementation of subclinical inflammation. The age of the donor affected the levels of NTproBNP, SBP, DBP, IL-6, and CRP. Donor mothers had a statistically significantly elevated level of SMP and TNF-alpha, a significantly lower baseline GFR relative to the general group of donors. The level of GFR and NTproBNP in donors was within the reference interval before nephrectomy, however, GFR decreased statistically significantly, and NTproBNP increased by 24.2% on the 2nd day after nephrectomy both in the general group and in donors – mothers – by 27.5% from the initial and exceeding 125 pg/ml, reflecting adaptive responses after nephrectomy.

Keywords: NTproBNP, chronic kidney disease, body mass index, interleukins.

Xaybullina Zarina Ruslanovna

t.f.d., "Akademik V. Vohidov nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan jarrohlik ilmiy-amaliy tibbiyot markazi klinik biokimyo va mikrobiologiya bo'limi boshlig'i", Toshkent, O'zbekiston

Bahriddinov Fazliddin Shamsutdinovich

t.f.d., "Akademik V. Vohidov nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan jarrohlik ilmiy-amaliy tibbiyot markazi", qon tomir jarrohligi va buyrak transplantatsiyasi bo'limi boshlig'i, Toshkent, O'zbekiston

Axmedov Akrom Rustamovich

"Akademik V. Vohidov nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan jarrohlik ilmiy-amaliy tibbiyot markazi" qon tomir jarrohligi va buyrak transplantatsiyasi bo'limi mudiri, Toshkent, O'zbekiston

Djurayeva Nigora Muxsumovna

t.f.d., "Akademik V. Vohidov nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan jarrohlik ilmiy-amaliy tibbiyot markazi" MR va KT bo'limi mudiri, Toshkent, O'zbekiston

Luo Zuzhong

tibbiy maslahatchi Zhensen international pharmaceutical CO LTD

Tairova Lyudmila Sergeevna

"Академик V. Vohidov nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan jarrohlik ilmiy-amaliy tibbiyot markazi" klinik biokimyo va mikrobiologiya bo'limining shifokor laboranti, Toshkent, O'zbekiston
Abdushukurova Saodat Erkinovna

"Академик V. Vohidov nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan jarrohlik ilmiy-amaliy tibbiyot markazi" klinik biokimyo va mikrobiologiya bo'limining shifokor laboranti Toshkent, O'zbekiston

ЖОНЛИ ҚАРИНДОШЛИК БУЙРАК ТРАНСПЛАНТАСИ ДОНОРЛАРИДА ОРТИҚЧА ВАЗН, ЯЛЛИГ'ЛАНИШГА МОИЛ СТАТУС ВА NTPROBNP ДИНАМИКАСИ ЮРАК-ҚОН ТОМИР ХАВФИНИНГ О'ЗГАРТИРИЛИШИ МУМКИН БО'ЛГАН ОМИЛЛАРИ СИФАТИДА

ANNOTATSIYA

Optimal buyrak transplantatsiyasi donorlari asosan ortiqcha vaznga ega bo'lib, bu subklinik yallig'lanish va endotoksemiya intensivligi bilan bog'liq. Donorlarda IL-6 va CRP ning ortishi yosh va TMI bilan bog'liq bo'lib, visseral yog 'deposining subklinik yallig'lanishni amalga oshirishga qo'shgan hissasini isbotlaydi. Donorning yoshi NTproBNP, SAB, DAB, IL-6 va CRP darajalariga ta'sir ko'rsatdi. Donor onalarda CRB va TNF-aa statistik jihatdan sezilarli darajada yuqori bo'lgan, bu donorlarning umumiy guruhiga nisbatan sezilarli darajada past bo'lgan asosiy GFR. Donorlarda GFR va NTproBNP darajasi nefrektomiyadan oldingi mos yozuvlar oralig'ida edi, ammo GFR statistik jihatdan sezilarli darajada kamaydi va NTproBNP nefrektomiyadan keyingi 2-kuni umumiy guruhda ham, donorlar - onalarda ham 24,2% ga o'sdi - 27,5% ga. boshlang'ich va 125 pg/ml dan ortiq, nefrektomiyadan keyin adaptiv javoblarni aks ettiradi.

Калит со'злар: NTproBNP, surunkali buyrak kasalligi, tana massasi indeksi, interleykinlar.

В настоящее время в Узбекистане активно развивается трансплантология, в частности, трансплантация почки от живого родственного донора [1,4]. Важнейшее преимущество трансплантации почки от живого донора – это возможность выбора оптимального периода для трансплантации, выполнения трансплантации до начала диализной терапии, возможность применения менее агрессивных режимов иммуносупрессии, улучшение краткосрочных результатов – годичной выживаемости трансплантатов (91-95% против 80-85% при трупной ТП) и отдаленных результатов трансплантации (время полужизни трансплантатов при живой ТП составляет 12–20 лет по сравнению с 10–12 годами при трансплантации трупного органа) [2,7,18]. Вышеуказанные преимущества родственной трансплантации почки приводят к широкому внедрению данного метода. С 2018 по декабрь 2022года года количество выполненных ТП в ГУ «РСНПМЦХ им. Ак. В.Вахидова» составило 716. При этом потребность в ТП очень высока, а в листе ожидания к настоящему моменту находятся более 3000 пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП) [4]. Это диктует необходимость расширения пула доноров почки, но, с другой стороны, и необходимость охраны здоровья доноров, а также и поиска путей улучшения результатов ТП с позиции минимизации рисков как для донора, так и реципиента.

По совокупным литературным данным, у 10-30% из числа обследованных потенциальных доноров почки устанавливаются противопоказания к донорству по состоянию здоровья [5,9,13]. Для расширения показаний к донорству и сокращения разрыва между потенциальными донорами и нуждающимися в ТП реципиентами, Steiner R., Gert B., 2001, предложили применять подход, обозначенный термином «ограниченные медицинские отклонения» (isolated medical abnormalities), - это означает возможность использовать в качестве живых доноров лиц с низкой протеинурией, гематурией, корригируемой гипертензией [18], а, согласно, The consensus statement of the Amsterdam Forum on the care of the live kidney donor transplantation целесообразным в каждом конкретном случае определяют объективный порог пригодности живого донора, учитывая все риски предстоящей нефрэктомии [17].

Показания для донорства при высоких показателях ИМТ были рассмотрены в 2004 году на форуме в Амстердаме: потенциальными донорами нельзя считать лиц с ИМТ больше 35 кг/м² при наличии сопутствующих факторов риска, а морбидное ожирение считается абсолютным противопоказанием к донорству, - при планировании донорства лиц с морбидным ожирением (ИМТ более 40 кг/м²) необходима программа похудения [17].

Нет единого мнения в отношении использования в качестве доноров почки лиц с пограничной гипертензией и семейным

анамнезом гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний, хотя ряд авторов указывают на удовлетворительные результаты ТП от этих доноров [9,13].

По данным M. Steg et al, показатели почечной функции через год после нефрэктомии у 25 доноров-гипертоников и 150 доноров с нормальным АД были идентичными [15]; в результате обследования более 400 живых доноров почки, не отмечают случаев утраты почечной функции, констатируя снижение СКФ с возрастом, что, однако, соответствовало показателям общей популяции [11]. Длительное проспективное наблюдение в течение 20 лет показало, что одна треть доноров (в возрасте 46-91 года), пожертвовавших почку более 20 лет назад, имели артериальную гипертензию, что, однако, вполне соответствовало данным по аналогичным возрастным группам в общей популяции; при этом протеинурия сочеталась с артериальной гипертензией и была обнаружена у 3% доноров, а небольшая протеинурия (<1.0 г/л.) - выявлена у 9% из числа этих доноров [13]. Данные о развитии сердечно-сосудистых заболеваний у доноров разноречивы, а ранние предикторы, в том числе предшественник мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP), изучены недостаточно [9].

Европейским обществом кардиологов была организована рабочая группа (Euro Heart Failure Survey Program) по изучению роли NT-proBNP и BNP (мозговой натрийуретический пептид) в клинической практике: BNP является ранним доклиническим предиктором развития диастолической дисфункции, о чем можно судит по уровню фрагмента его предшественника - NT-proBNP в крови [6,8]. Этот маркер имеет период полужизни 60-120 мин и с высокой чувствительностью и специфичностью помогает прогнозировать сердечную недостаточность на доклинической стадии, а также риск смертельного исхода. Так, установлено, что концентрации NT-pro-BNP менее 93 пг/мл для мужчин и 140 пг/мл для женщин позволяют надежно исключить сердечную недостаточность у 97% симптоматических пациентов, а уровень патологических значений («cut-off»), равный менее 125 пг/мл позволяет исключить сердечную недостаточность [3,6,14]. Физиологическим эффектом BNP является натрийурез, ведущим стимулом секреции BNP и NT-proBNP желудочками сердца является повышение растяжимости отдельных участков миокарда, в том числе и из-за возрастания давления в камерах сердца (региональное или тотальное нарушение систолической или диастолической функции левого желудочка), ишемии [15]. Связь NTproBNP с СКФ исследована недостаточно, а работ, посвященных изучению этого параметра у доноров почки нам не встретилось.

Как видно из этих данных, заболевания сердечно-сосудистой системы встречаются у доноров почки с общепопуляционной частотой, однако их влияние как на состояние доноров, так и

качество донорского органа, является предметом исследований. При подборе донора остается ряд неучтенных факторов: влияние коморбидности донора (артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, возраст, постменопауза, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, курение и/или алкоголь) на состояние трансплантата и качество здоровья и жизни самого донора после нефрэктомии. Наличие у донора избыточного веса, субклинического провоспалительного состояния, свободно-радикальных окислительных процессов в степени их неполной компенсации может оказать влияние на качество донорского органа и состояние самого донора после нефрэктомии; а своевременная коррекция данных состояний у донора позволит улучшить результаты родственной ТП.

Цель исследования: изучить модифицируемые факторы сердечно-сосудистого риска: связь избыточного веса с провоспалительным статусом, а также динамику NTproBNP у доноров почки при живой родственной трансплантации.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования явились 365 доноров, оперированных в отделении хирургии сосудов и трансплантации почки ГУ «РСПМЦХ им. акад. В. Вахидова», за период с 2010 по 2021 годы.

Средний возраст доноров составил $41,2 \pm 0,54$ года, мужчин было 181 (49,6%), женщин – 184 (50,4%), из них доноры-матери составили 73 (39,7% от всех женщин и 20% от всех доноров).

Все доноры прошли полное клиническое, лабораторное и иммуно-генетическое обследование с определением

совместимости по HLA II класса, лимфоцитотоксический тест. Все иммуногенетические исследования были выполнены в Институте иммунологии и генетики человека АН РУз. Определение маркеров гепатитов В, С, TORCH-комплекса, биохимические и гематологические исследования выполнены в лаборатории ГУ «РСПМЦХ им. ак.В.Вахидова» на автоматических анализаторах BC-5300 (Mindray, China), Vitros-350 (OCD, USA), Maglumi-800 (China). Определение ИЛ-6, СРБ и NTproBNP проводили на иммуно-флюоресцентном анализаторе (ИФЛА) «FS-113 «Finicare» производства Wondfo (China) наборами реагентов этого же производителя; ФНО-альфа определяли иммуноферментным методом на полуавтоматическом анализаторе ST-360 (Китай) стандартными наборами реагентов производства ЗАО «Вектор-БЕСТ» (Россия), концентрацию выражали в пг/мл. Об уровне эндотоксемии судили по концентрации СМП в плазме крови, который оценивали с помощью скринингового метода Н.И.Габриэляна и соавт. (2014). Регистрацию спектров поглощения супернатанта осуществляли с помощью двухлучевого спектрофотометра "F96" при длинах волн от 220 до 310 нм с построением спектрограммы.

Результаты и их обсуждение. Изучение индекса массы тела (ИМТ) доноров показало, что лишь 21,8% мужчин и 16,7% женщин имели нормальную массу тела, у остальных имел место избыточный вес и ожирение, как важнейший компонент метаболического синдрома (МС) (рис.1).

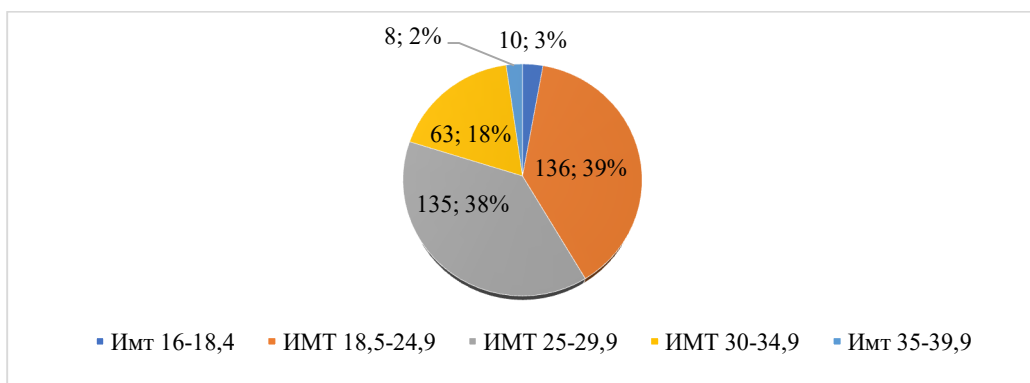


Рис. 1. Распределение доноров в зависимости от ИМТ (кг/м²)

Средний показатель ИМТ у доноров составил $26,6 \pm 0,6$ кг/м² (95% ДИ: 25,3-27,8), что указывает на наличие предожирения, как по критериям для азиатов, так и по стандартным критериям ВОЗ. ИМТ у всех доноров превышал референсные значения, рекомендуемые ВОЗ для азиатов, согласно которым ИМТ более 23 кг/м² считается порогом для констатации избыточной массы тела

(23,01-27,5 кг/м²), а превышение значений более 27 кг/м² считается ожирением 1 степени [19]. Средний уровень систолического (САД) и диастолического (ДАД) у доноров до операции не превышал пороговых значений для установления метаболического синдрома (IDF 2009), концентрация креатинина плазмы и СКФ также были в пределах референсных значений (табл.1).

Таблица 1

Средние показатели у доноров почки до нефрэктомии

Показатель	Референс интервал	M±m	95% ДИ
ИМТ, кг/м ² (критерии для Азиатов)	Менее 23,0	26,2±0,2	25,3-27,8
Возраст, г	-	38,4±1,7	34,9-41,9
Креатинин, мкмол/л	70-110м, 55-95ж	68,6±0,96	62,5-73,1
СКФ, мл/мин	80-140	105,2±1,0	
САД, ммHg	До 135 мм рт ст	118,6±0,5	114,1-119,0
ДАД, ммHg	До 85 мм рт ст	78,9±2,0	74,6-77,9

Для глубокого анализа состояния донора и выявления потенциальных факторов, способных повлиять на функцию трансплантата и самого донора, нами исследован уровень NTproBNP как высокочувствительного маркера субклинического миокарда и состояния фильтрационной способности почек; провоспалительный фон, возможно, обусловленный активностью висцеральной жировой ткани, маркерами которого являются ИЛ-6, СРБ; интенсивность проапоптотических процессов, отражением

чего является уровень ФНО-альфа; а также уровень средних молекул плазмы – СМП, который отражает интенсивность деградации биомолекул и их клиренса, активность процессов липопероксидации и эндогенной интоксикации, степени их компенсации. Как показали наши наблюдения, средний уровень ИЛ-6 и ФНО-альфа у доноров почки был в пределах референс-интервала, составив $5,22 \pm 0,46$ пг/мл и $4,1 \pm 0,9$ пг/мл соответственно; содержание высокочувствительного СРБ было

повышено до $2,38 \pm 0,86$ мг/л, что указывает на системное воспаление низкой интенсивности, поскольку превышает верхний предел референс-интервала в 2,3 раза, увеличение концентрации среднемолекулярных пептидов было в 2,2 раза, составив $0,047 \pm 0,002$ УЕ против референс-интервала $0,029-0,065$ УЕ; уровень NT-proBNP находился в пределах референс-интервала ($0-300$ пг/мл), составив $124,058 \pm 14,3$, однако наблюдались единичные случаи повышения этого показателя до $400-5508$ пг/мл при 95% ДИ ($94,9 - 153,2$).

Как видно из этих результатов, несмотря на то, что все доноры удовлетворяли стандартным критериям отбора, у части из них имело место провоспалительное состояние, повышение уровня СМП, ФНО-альфа, и маркера растяжения миокарда, что может быть предпосылкой для неблагоприятных последствий после донорства, как для самого донора почки, так и для функционирования трансплантата.

Нами выявлено, что уровень СМП, ИЛ-6 и СРБ у доноров имели корреляционную взаимосвязь с ИМТ. Так, связь ИМТ и СРБ была средней силы достоверно ($r=0,31$, $p=0,040$), связи ИМТ/СМП были также средней силы достоверными ($r=0,42$, $p=0,04$); а связи ИМТ и ИЛ-6 были слабыми достоверными при $r=0,13$, $p=0,02$. Эти данные указывают на возможный вклад ожирения и избыточной массы тела в реализацию субклинического воспаления и эндотоксемии у доноров почки.

Изучение корреляционных взаимосвязей уровня ФНО-альфа с уровнем эндотоксемии не выявило никакой достоверной взаимообусловленности. Также концентрация ФНО-альфа достоверно не коррелировала ни с возрастом, ни с СРБ, ни с ИЛ-6, ни с NTproBNP. Эти данные показывают, что уровень ФНО-альфа у доноров почки является независимым фактором, вклад которого в соматический статус как донора, так и функционирование почечного трансплантата нуждается в более детальном изучении.

Связей ИМТ и NTproBNP, ИМТ и ФНО-альфа не выявлено ($r=0,051$, $p=0,769$ и $r=0,012$, $p=0,665$), равно как и связей между ИМТ/САД, ИМТ/ДАД и ИМТ/креатинином донора до нефрэктомии.

Изучение уровня провоспалительных цитокинов, СРБ, СМП в разрезе гендерного аспекта, а также в когорте доноров-матерей, не выявило характерных особенностей для СРБ, ИЛ-6, однако показало различия по 2 параметрам – ФНО-альфа ($5,0 \pm 0,1$ пг/мл у доноров-матерей против $4,1 \pm 0,3$ у не рожавших женщин) и СМП ($0,069 \pm 0,003$ УЕ у матерей против $0,041 \pm 0,003$ у не рожавших женщин), который был достоверно выше у доноров-матерей ($p > 0,05$); более того, выявлена корреляционная взаимосвязь между уровнем СМП и ФНО-альфа у доноров-матерей при $r=0,34$, $p < 0,05$.

Изучение NTproBNP показало, что была средней силы корреляционная связь NTproBNP с возрастом при $r=0,33$, $p=0,01$; уровень NTproBNP коррелировал с СКФ у доноров при $r=0,24$, $p=0,03$. Связь была слабой, но достоверной. Это подтверждает взаимообусловленность процессов фильтрации в капсуле

Шумлянско-Боумена и реабсорбции натрия в дистальных извитых канальцах и кортикальных собирательных трубочках с уровнем NTproBNP, отражающим уровень BNP. Физиологические эффекты BNP реализуются в почках за счет снижения реабсорбции натрия, что приводит к уменьшению объема крови; вторичными эффектами могут быть увеличение фракции выброса сердца и снижение системного артериального давления, активация липолиза. Механизм снижения реабсорбции натрия реализуется в дистальных извитых канальцах (через взаимодействие с NCC) и в кортикальных собирательных трубочках нефрона (посредством цГМФ-зависимого фосфорилирования ENaC) [8,10,15]. За счет того, что BNP расширяет приносящие клубочковые артериолы, сужает выносящие клубочковые артериолы и расслабляет мезангиальные клетки, увеличивается давление в капиллярах клубочков и соответственно увеличивается скорость клубочковой фильтрации (СКФ), что приводит к большей фильтрующей нагрузке по натрию и воде [6,14]. Под действием BNP увеличивается кровоток через прямые сосуды, что вымывает растворенные вещества (NaCl и мочевины) из интерстиция мозгового вещества почек, а более низкая осмолярность мозгового интерстиция приводит к меньшей реабсорбции канальцевой жидкости и увеличению экскреции в канальцы. Также BNP ингибирует секрецию ренина, тем самым угнетая ренин-ангиотензин-алдостероновую систему [8]. Изменение содержания NTproBNP может быть ранним маркером нарушений регуляции деятельности почек, а повышение NTproBNP указывает на растяжение миокарда левого желудочка, с последующей диастолической дисфункцией и сердечной недостаточностью. Исследование HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) показало, что даже незначительное нарушение функции почек независимо от других факторов риска и лечения связано с увеличением кардиоваскулярных событий на 40% [3,10]. Рандомизированные исследования SOLVD и SAVE показали связь между дисфункцией почек и смертностью пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ [16]; при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/ $1,73$ м² риск летальности повышался в 2,1 раза, при сниженной систолической функции левого желудочка – в 3,8 раза [8,16].

Доноры почки в первые сутки после операции должны адаптироваться к функционированию единственной почки, а уровень NTpro BNP может быть маркером как почечной дисфункции, так и ее следствия – увеличения нагрузки на миокард левого желудочка и его растяжение. В нашей работе изучение СКФ и NTproBNP у доноров в динамике после нефрэктомии показало, что имело место снижение средних значений СКФ в 1,3 раза относительно исходного уровня и увеличение средних значений NTproBNP на 24,2% относительно исходного уровня. Кроме того, выявлена особенность у когорты доноров-матерей. У них СКФ была достоверно ниже, чем в общей группе, как до, так и на 2 сутки после нефрэктомии (рис.2).

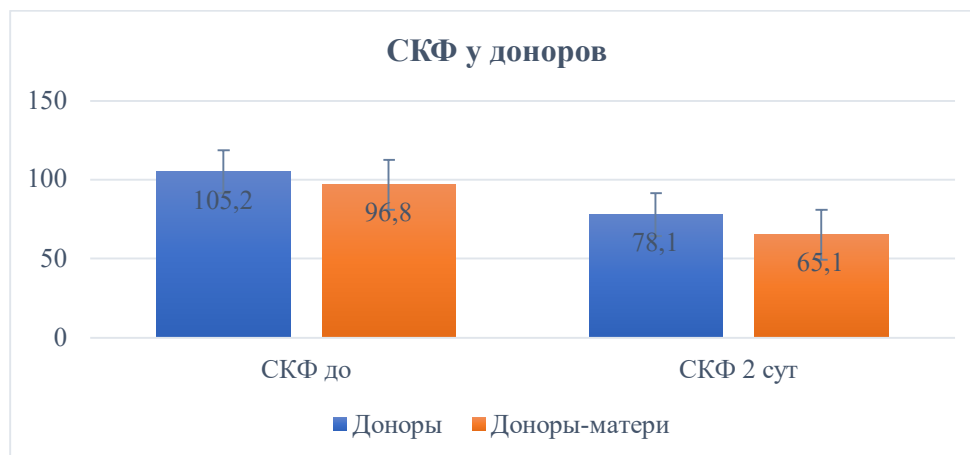


Рис. 2. СКФ в динамике у доноров почки.

В раннем послеоперационном периоде в общей группе доноров нами выявлено, что СКФ на 2 сутки после нефрэктомии составила

$78,1 \pm 1,1$ мл/мин, а уровень NTproBNP увеличился на 24,2% относительно исходного; у доноров матерей увеличение NTproBNP

было на 27,5% ($p>0,05$), т.е. не отличалось от общей группы доноров.

Увеличение NTproBNP после нефрэктомии мы связываем с возросшей нагрузкой на левый желудочек сердца при адаптации организма к функционированию единственной почки. Обсуждая этот результат отметим, что Rodriguez-Iturbe В. с соавт. (2001), в своей работе акцентируют внимание на том, что трансплантаты, полученные от живого донора с СКФ менее 80 мл/мин, наиболее подвержены риску потери по сравнению с трансплантатами от лиц с СКФ более 80 мл/мин; авторы отмечают, что ранний послеоперационный период нефрэктомии у них характеризуется гиперфилтрацией, тогда как в отдаленном периоде происходит незначительное снижение уровня СКФ и умеренное повышение уровня креатинина плазмы [12,13]. Увеличение уровня NTproBNP более 125 пг/мл авторы также считается ранним прогностически неблагоприятным признаком диастолической дисфункции и сердечной недостаточности: снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка менее 40% и частота летальных исходов через 2 года наблюдения (778 дней) была достоверно выше у больных с уровнем NTproBNP более 125 пг/мл (чувствительность теста составила 97%, специфичность 46%) [6,16]. Этими авторами был сделан вывод, что NT-proBNP может с успехом применяться в поликлинической практике с целью исключения сердечной недостаточности у амбулаторных больных до проведения эхокардиографии, а уровень NT-proBNP <125 пг/мл позволял исключить этот диагноз; высокие уровни NT-proBNP сопряжены с высоким риском смертельного исхода вне зависимости от возраста, пола и величины фракции выброса [16].

Выявленное нами повышение NTproBNP на 2 сутки после нефрэктомии указывает на адаптивную реакцию организма донора, и является предметом для дальнейших проспективных исследований.

По данным ряда авторов, наличие ожирения, потенциально обуславливает технические сложности при нефрэктомии, что оказывает непосредственное влияние на время первичной тепловой ишемии и состояние донорского органа. Наши наблюдения этой зависимости не выявили, т.к. первичная тепловая ишемия на этапе освоения методики нефрэктомии и ТП (с 2010 до 2017 год) составила 165, 0±2,2 сек у лиц с ИМТ менее 25 кг/м² и 178,1±10,1 сек у лиц с ИМТ более 25 кг/м², что статистически не значимо ($p>0,05$); на этапе 2018-2021гг, когда тактико-технические аспекты нефрэктомии были усовершенствованы, время первичной тепловой ишемии составило 44,6±1,7 сек и 42,2±1,8 сек, что также статистически не значимо ($p>0,05$). Эти результаты показывают, что время первичной тепловой ишемии донорского органа не зависит

от ИМТ донора, а определяется техническим аспектом нефрэктомии. Длительность операции также не отличалась в зависимости от ИМТ, составив 213,8±7,5 мин против 229,3±4,4 мин ($p>0,05$) у лиц с ИМТ менее 25кг/м² и более 25кг/м² соответственно на этапе освоения методики; а в период с 2018-2021гг длительность операции составила 181,1± 3,2 мин и 188,0±3,6 мин у лиц с ИМТ менее 25кг/м² и более 25кг/м² соответственно ($p>0,05$).

Таким образом, наши наблюдения показали, что оптимальные доноры родственной трансплантации почки были преимущественно с избыточным весом, что коррелировало с интенсивностью субклинического воспаления и эндотоксемии. Увеличение ИЛ-6, СРБ у доноров коррелировало как с возрастом, так и с ИМТ. Возраст донора оказывал влияние на уровень NTproBNP, САД, ДАД, ИЛ-6, СРБ. ФНО-альфа не имел корреляции с провоспалительными факторами, возрастом, ИМТ, подпороговым уровнем эндотоксемии. Доноры-матери имели статистически значимо повышенный уровень СМП и ФНО-альфа, достоверно более низкую исходную СКФ относительно общей группы доноров. Уровень СКФ и NTproBNP у доноров был в пределах референс интервала до нефрэктомии, однако СКФ статистически значимо снижалась, и NTproBNP - повышался на 2 сутки после нефрэктомии.

Выводы.

1. Уровень СМП, ИЛ-6 и СРБ у доноров имели корреляционную взаимосвязь с ИМТ: связь ИМТ и СРБ была средней силы достоверной ($r=0,31$, $p=0,040$), связи ИМТ/СМП были также средней силы достоверными ($r=0,42$, $p=0,04$); а связи ИМТ и ИЛ-6 были слабыми достоверными при $r=0,13$, $p=0,02$, что указывает на возможный вклад избыточного веса и ожирения в реализацию субклинического воспаления и эндотоксемии у доноров почки.

2. У доноров-матерей имеется повышение ФНО-альфа (5,0±0,1 пг/мл против 4,1±0,3 у не рожавших женщин) и СМП (0,069±0,003 УЕ против 0,041±0,003 у не рожавших женщин), выявлена корреляционная взаимосвязь между уровнем СМП и ФНО-альфа при $r=0,34$, $p<0,05$ на фоне достоверного снижения СКФ относительно общей группы доноров, что дает основание считать их субоптимальными и привлекать к донорству при отсутствии других совместимых родственных доноров.

3. Выявлено, что уровень NTproBNP коррелировал с СКФ у доноров при $r=0,24$, $p=0,03$ и с возрастом при $r=0,33$, $p=0,01$, а в раннем периоде (2 сут) после нефрэктомии концентрация NTproBNP увеличивалась на 24,2% от исходной, что сопровождалось снижением СКФ со 105,2±1,0 до 78,1±1,1 мл/мин у доноров, отражая адаптивные процессы.

Список литературы / References / Iqriboslar

1. Бахритдинов Ф.Ш., Ахмедов А.Р., Абдугафуров З.У. Факторы риска дисфункции трансплантированной почки // Хирургия Узбекистан. – Ташкент, 2020, - №3. - С.37-43.
2. Готе С.В. Трансплантология 2008–2018: десять лет развития // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2018. - №20(4). – С. 6-7.
3. Мацкевич С.А., К.С. Атрошенко, Белская М.И. Дисфункция почек при хронической сердечной недостаточности // Серцева недостатність та коморбідні стани" № 3, груден 2017 р.
4. Маткаримов З.Т., Бахритдинов Ф.Ш., Ибадов Р.А., Суюмов А.С., Махмудов К.О., Ахмедов А.Р., Шерназаров Ш.И., Рустамов М.О., Абдугафуров З.У., Саатова У.М., Уринов Ж.Б. История и опыт трансплантации почки в Узбекистане // Вестник трансплантологии и искусственных органов.-2022.-Т. - № 1. – С. 23-30.
5. Мойсюк Я.Г., Сушков А.И., Шаршаткин А.В. Современные технологии и клинические исследования в трансплантации почки // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2014. - Т. 16. - №3. - С. 6375.
6. Сапрыгин Д.Б., Мошина В.А. Клиническое значение определения мозгового натрийуретического пептида (аминотерминального фрагмента NT-proBNP) при кардиоваскулярной патологии // Лабораторная медицина.-2006.-№8.-С.213-225.
7. Akabayashi A. Twenty Years After Enactment of the Organ Transplant Law in Japan: Why Are There Still So Few Deceased Donors? // Transplantation Processing. – 2018. – V.50. - Is.5. - P. 1209-1219. DOI:10.1016/j.transproceed.2018.02.078.
8. Alehagen U., Dahlstrom U., Lindahl T.L. Cystatin C and NT-proBNP, a powerful combination of biomarkers for predicting cardiovascular mortality in elderly patients with heart failure: results from a 10-year study in primary care // Eur. J. Heart Fail. – 2009. – Vol. 11 (4). – P. 354-360.

9. Gruessner, R.W.G., Gruessner A.C. Solid-organ Transplants From Living Donors: Cumulative United States Experience on 140156 Living Donor Transplants Over Years// *Transplantation Proceedings*. – 2018. – Vol. 50 (10). – P. 3025-3035. DOI:10.1016/j.transproceed.2018.07.024.
10. Hillege H., Van Gilst W., de Zeeuw D., van Veldhuisen D.J. Renal function as a predictor of prognosis in chronic heart failure // *Heart Fail Monit.* – 2002. – Vol. 2 (3). – P. 78-84.
11. Lo D.J., B. Kaplan, Kirk A.D. Biomarkers for kidney transplant rejection // *Nature Reviews Nephrology*. – 2014. – Vol. 10, № 4. – P. 215.
12. Locke J.E. Obesity increases the risk of end-stage renal disease among living kidney donors // *Kidney International*. – 2017. - Vol.0000 91(3). – P. 699703. DOI: 10.1016/j.kint.2016.10.014.
13. Reese P.R., Boudville N., Garg A.X. Living kidney donation: outcomes, ethics, and uncertainty // *The Lancet*. – 2015. - Vol. 385 (9981). - P. 2003-2013 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62484-3.
14. Smilde T.D., Hillege H.L., Voors A.A. Prognostic importance of renal function in patients with early heart failure and mild left ventricular dysfunction // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 94 (2). – P. 240-243.
15. Steg PG et al. B-type natriuretic peptide and echocardiographic determination of ejection fraction in the diagnosis of congestive heart failure in patients with acute dyspnea // *Chest* 2005;128:21-9.
16. Strippoli G.F., Navaneethan S.D., Johnson D.W. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials // *BMJ*. – 2008. – Vol. 336 (7645). –P. 645-651.
17. The consensus statement of the Amsterdam Forum on the care of the live kidney donor transplantation, 2004.
18. Weir M.R., Lerma E.V. *Kidney Transplantation: Practical Guide to Management* // Berlin: Springer Science & Business Media, 2014. — 438 p.
19. WHO, *Lancet*, 2004.-№363(9403):157-165).