

ФАКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

М.В. Смолякова^{1,2}, Н.П. Митьковская¹, О.В. Калачик², Л.В. Картун¹

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹.

E-mail: e-mail: m.smaliakova@gmail.com; mitkovskaya1@mail.ru; lbmibgmu@mail.ru

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь².

E-mail: oleg_kalachik@hotmail.com

УДК 616.127-005.8:616.6-089.843-036

■ **Ключевые слова:** факторы кардиоваскулярного риска, трансплантация почки, послеоперационный период.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. М.В. Смолякова, Н.П. Митьковская, О.В. Калачик, Л.В. Картун. Факторы кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантата почки в раннем послеоперационном периоде. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2019, Т. 3, № 1, С. 513–518.

В настоящее время трансплантация трупной донорской почки является оптимальным методом почечно-заместительной терапии, улучшающим качество и увеличивающим продолжительность жизни пациентов с хроническими заболеваниями почек. Высокая частота кардиоваскулярной патологии у данной категории пациентов требует поиска факторов риска сердечно-сосудистых нарушений с целью их своевременной коррекции.

Цель исследования: определить факторы кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантата почки в раннем послеоперационном периоде.

Методы: обследовано 54 реципиента трансплантата почки на протяжении диализного и раннего послеоперационного периода. Полученные данные клинических, лабораторных и инструментальных обследований

проанализированы с использованием программы SPSS Statistics (версия 17.0, SPSS Incorporation, USA).

Результаты: для пациентов с хроническими заболеваниями почек характерна высокая частота возникновения эпизодов артериальной гипертензии и эпизодов гипотензии во время диализного периода. Уровень гемоглобина в крови у пациентов, получающих почечно-заместительную терапию, ниже, а эритропоэтина выше, чем у пациентов без заболевания почек. Динамика показателей системного воспаления у реципиентов трансплантата почки зависит от особенностей течения послеоперационного периода.

Заключение: артериальная гипертензия, повышение уровня эритропоэтина и интерлейкина-6 в крови во время диализной терапии являются факторами риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий в раннем послеоперационном периоде у реципиентов трансплантата почки.

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

М.В. Smaliakova^{1,2}, N.P. Mitkovskaya¹, A.V. Kalachik², L.V. Kartun¹

Belarusian State Medical University¹

Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, Minsk, Belarus²

■ **Key words:** cardiovascular risk factors, kidney transplantation, postoperative period.

FOR REFERENCES. M.V. Smaliakova, N.P. Mitkovskaya, A.V. Kalachik, L.V. Kartun. Cardiovascular risk factors in renal transplant recipients in the early postoperative period. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardioovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2019, vol. 3, no. 1, pp. 513–518.

The kidney transplantation is the optimal method of renal replacement therapy, which improves the quality and prolongs the life span of patients with chronic kidney diseases. A high frequency of cardiovascular pathology in these patients requires the search for cardiovascular risk factors.

The aim of the study was to determine the cardiovascular risk factors in renal transplant recipients in the early postoperative period in the dialysis and early postoperative period.

Methods: In the study 54 recipients of the kidney transplant were examined at the dialysis and in the early postoperative period. The findings of clinical, laboratory and instrumental investigations were analyzed using SPSS Statistics (version 17.0, SPSS Incorporation, USA).

Results: Patients with chronic renal disease are characterized by a high incidence of hypertension and episodes of hypotension during the dialysis treatment period. The level of hemoglobin in the blood in dialysis patients is lower and erythropoietin in the blood is higher than in patients without renal disease. The dynamics of indicators of systemic inflammation in renal transplant recipients depends on the course of the postoperative period.

Conclusion: Arterial hypertension and increased blood levels of erythropoietin and interleukin-6 during dialysis therapy are risk factors of cardiovascular events in the early postoperative period in renal transplant recipients.

Введение

В настоящее время в Республике Беларусь продолжает успешное развитие гетеротопическая трансплантация донорской почки. Этот метод почечно-заместительной терапии позволяет улучшить качество и увеличить продолжительность жизни пациентов с хроническими заболеваниями почек. Состояние сердечно-сосудистой системы является одним из определяющих моментов не только при постановке в лист ожидания, но и в дальнейшем функционировании донорского органа. Единство патогенетических механизмов обусловило высокую частоту встречаемости сердечно-сосудистой патологии у пациентов с хроническими заболеваниями почек [1]. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с хроническим нарушением функции почек возрастает в 10 раз в сравнении с общей популяцией и увеличивается еще втрое у пациентов на диализной терапии [2]. Успешно проведенная трансплантация помогает устранить хроническую уремию, нефрогенную анемию, нарушения кальций-фосфорного обмена, гипергомоцистеинемию, нагрузку большими объемами циркулирующей крови и функционирующей артерио-венозной фистулой. Однако оперативное вмешательство и последующая иммуносупрессивная терапия влечет за собой появление новых факторов риска, таких как изменения в системе гемостаза, высокая частота вирусной инфекции, развитие отторжения [3, 4].

Для пациентов с хроническим нарушением функции почек свойственно развитие вторичной артериальной гипертензии. Мировыми исследованиями подчеркивается большая роль первого года после трансплантации в формировании дальнейшего прогноза функционирования почки. Показатели артериального давления в пределах нормы в этот период способствуют сохранению функции трансплантата и снижают риск инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти [5]. На уровень артериального давления у реципиентов трансплантата почки оказывают влияние не только наличие и длительность стажа артериальной гипертензии на этапе консервативной и диализной терапии, вес реципиента, возраст донора, но и качество функционирования трансплантата, наличие отторжения в раннем послеоперационном периоде и особенности иммуносупрессивной терапии [6].

Пациенты с хроническим нарушением функции почек подвержены развитию анемии, снижающей качество жизни и увеличивающей риск внезапной смерти [7]. После трансплантации анемия корректируется в течение трех месяцев при условии адекватного функционирования донорской почки [8]. Однако эпидемиологические исследования показывают, что ввиду дисфункции трансплантата частота анемии в течение первого года после операции сохраняется у 20–57% реципиентов. Отрицательное влияние на уровень гемоглобина также оказывают женский пол и продолжительность предтрансплантационного диализа [9, 10].

В прогрессировании паренхиматозных заболеваний почек и взаимодействии трансплантата с хозяином большую роль играют белки системного воспалительного ответа. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) – белок-регулятор иммунных и воспалительных реакций, стимулирует пролиферацию клеток мезангия клубочков почек, увеличивает продукцию мезангиальными клетками молекул межклеточной адгезии и экстрацеллюлярного матрикса, вызывает истончение базальной мембраны, а также вызывает увеличение синтеза коллагена в миокарде и развитие концентрической гипертрофии левого желудочка [11]. На фоне повышенного уровня ИЛ-6 наблюдается увеличение скорости прогрессирования паренхиматозных болезней почек, увеличивается вероятность отсроченных сердечно-сосудистых нарушений и неблагоприятного прогноза у пациентов с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда [12,13]. Фактор некроза опухолей альфа (ФНО) высокоселективен в отношении опухолевых клеток, участвует в развитии иммунного ответа, повышаясь при отторжении трансплантата, способствует целенаправленной атаке Т-лимфоцитов на чужеродные ткани. Определение уровня ФНО в плазме может служить диагностическим критерием для выяснения степени тяжести посттрансплантационных осложнений и прогноза функционирования трансплантата [14].

Цель исследования

Определить факторы сердечно-сосудистого риска у реципиентов трансплантата почки в раннем послеоперационном периоде.

Методы

В исследование включены 54 пациента, которым была выполнена гетеротопическая трансплантация трупной донорской почки. Группа являлась однородной по половой структуре: по 50% мужчин и женщин. Средний возраст пациентов на момент трансплантации составил $44,6 \pm 4,6$ (18,2; 67,8) года с преобладанием лиц молодого и среднего возраста (44,4% и 37,0%; 24 и 20 пациентов соответственно). Основной причиной нарушения функции почек являлся хронический гломерулонефрит – 63,0% (34) пациентов. Все пациенты были гражданами Республики Беларусь, находились в листе ожидания донорской почки и получали почечно-заместительную терапию методом программного гемодиализа 12 часов в неделю или постоянного амбулаторного перитонеального диализа на протяжении от трех месяцев до 15 лет (медиана продолжительности – 3,6 года). Пациенты находились под наблюдением до момента выписки из отделения трансплантации (медиана периода наблюдения – 10 (7–24) дней. Группу контроля составили 15 пациентов, не имеющих хронических заболеваний почек и сопоставимых с основной группой по полу, возрасту и основным факторам кардиоваскулярного риска.

Измерение артериального давления проводилось по стандартной методике Короткова с использованием механического тонометра фирмы Microlife. У пациентов, получающих лечение методом программного гемодиализа, измерение производилось на руке, на которой не была сформирована артериовенозная фистула. Забор крови для проведения проводился натощак, после 8-часового голодания, из локтевой вены. Исследование общего анализа крови выполнялось на анализаторе «CELL-DYN RUBY» (Abbott, США), биохимический – на анализаторе AU680 (Beckman Counter), иммуноферментный анализ – Stat Fax 3200 (США).

Полученные данные систематизированы с использованием программы Excel и проанализированы с использованием статистического пакета SPSS Statistics (версия 17.0, SPSS Incorporation, USA). Различия в группах считались значимыми при вероятности прогноза $95,5\%$ ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Измерение артериального давления – один из регулярных методов обследования пациентов, получающих почечно-

заместительную терапию. При переходе к диализной стадии лечения среди пациентов регистрируются как повышенные, так и пониженные значения систолического артериального давления. Оба эти отклонения являются фактором увеличения риска смертности пациентов на диализе [15]. 61,1% (33) пациентов из группы исследования отмечали наличие артериальной гипертензии на диализном этапе лечения, 53,7% (29) из них принимали гипотензивные препараты. В то же время 40,7% (22) пациентов отмечали эпизоды падения артериального давления, сопровождающиеся слабостью, головокружением, потерей сознания. В раннем послеоперационном периоде повышение артериального давления регистрировалось у 68,5% (37) пациентов, а падение – лишь у 1 человека. Систолическое артериальное давление в раннем послеоперационном периоде равнялось 146 ± 24 мм рт. ст., диастолическое – 91 ± 15 мм рт. ст. В послеоперационном периоде для длительного приема пациентам была назначена иммуносупрессивная терапия, состоящая из препаратов ингибиторов кальциневрина, микофенолата мофетила и метилпреднизолона. Учитывая свойство ингибиторов кальциневрина вызывать вазоконстрикцию и задержку соли и глюкокортикоидов вызывать минералкортикоидный эффект [5, 16], 64,8% (35), пациентам были назначены гипотензивные средства для достижения целевого уровня артериального давления.

Нарушение питания, хроническая кровопотеря и, главным образом, снижение выработки почками гормона эритропоэтина обуславливают наличие анемии у пациентов, получающих почечно-заместительную терапию методом программного гемодиализа [17]. В раннем послеоперационном периоде нефрогенная анемия усугубляется постгеморрагической, что отразилось в возрастании ее частоты в группе исследования (96,3% ($n = 52$) против 81,5% ($n = 44$) ($\chi^2 = 6,0$, $p < 0,05$). Ежемесячный контроль уровня гемоглобина у диализных пациентов оговорен клиническими протоколами Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Целевым показателем является 110 г/л. Стойкое снижение уровня гемоглобина ниже 100 г/л, а гематокрита – ниже 30% является показанием для назначения рекомбинантного эритропоэтина. В группе исследования 77,8% (42) пациентов получали вышеуказанные лекарственные средства. Наряду

Таблица.
Показатели анемии
у реципиентов
трансплантата почки

Показатель $M \pm m$	Диализный период	Ранний послеоперационный период	Группа контроля
Эритроциты, $10^{12}/л$	$3,66 \pm 0,10$	$3,40 \pm 0,09^*$	$4,89 \pm 0,10$
Гемоглобин, г/л	$108 \pm 2^{**}$	$98 \pm 2^{*,**}$	144 ± 3
Эритропоэтин, мМЕ/мл	$24,0 \pm 2,4^{**}$	$28,2 \pm 2,5^{**}$	$15,5 \pm 6,8$

Примечание – * – достоверность различия показателей при сравнении с предоперационным периодом при $p < 0,05$; ** – достоверность различия показателей при сравнении с группой контроля при $p < 0,05$.

с положительным эффектом терапия препаратами рекомбинантного эритропоэтина сопровождается сгущением крови, увеличением риска тромбоза артерио-венозной фистулы, снижения клиренсов диализаторов, подъемом артериального давления [18, 19]. Несмотря на недостаточность собственного гормона, высокая концентрация эритропоэтина в крови поддерживается за счет рекомбинантного человеческого эритропоэтина, что отражено в таблице.

Частота встречаемости анемии у пациентов с хроническими заболеваниями почек выше, чем в контрольной группе, на всех рассмотренных этапах – 81,5% ($n = 44$), 96,3% ($n = 52$) против 6,7% ($n = 1$) ($\chi^2 = 29,0$, $p < 0,001$; $\chi^2 = 52,9$, $p < 0,001$ соответственно), а гемоглобин в крови – ниже ($p < 0,005$).

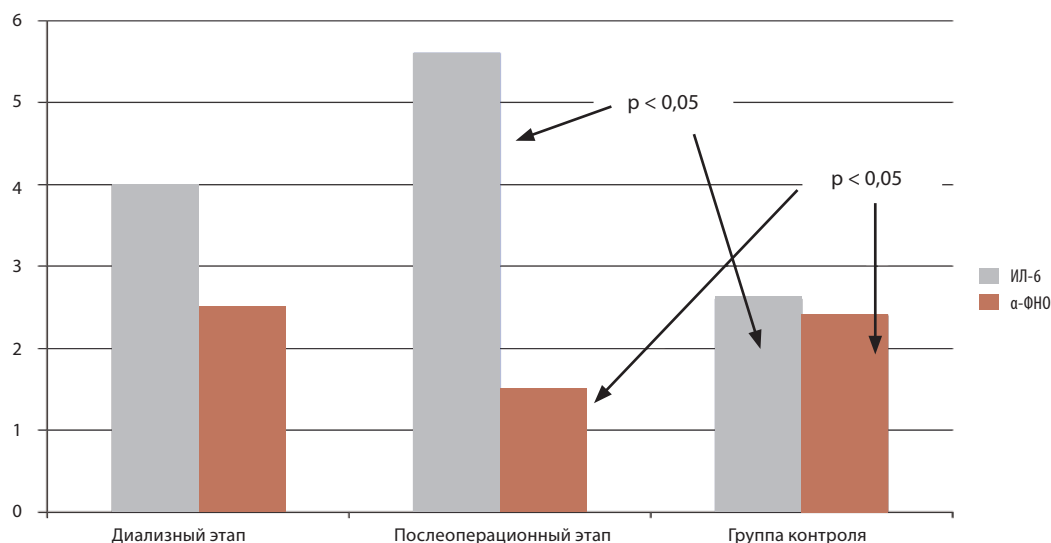
В целях оценки системного воспаления проведен иммуноферментный анализ крови для определения уровня интерлейкина-6 и α -ФНО, результаты которого отражены на рисунке.

В раннем послеоперационном периоде отмечено значительное повышение уровня интерлейкина-6 в сравнении с показателями группы контроля ($5,6$ ($2,5-10,5$) пг/мл против $2,6$ ($1,8-4,4$) пг/мл, $p < 0,05$). У пациентов, имевших осложнения в виде отсроченной

функции или острого отторжения трансплантата, медиана уровня ИЛ-6 в раннем послеоперационном периоде был выше, чем у пациентов с немедленной функцией ($13,4$ ($9,6-15,2$) пг/мл против $6,5$ ($2,2-7,8$) пг/мл, $p < 0,05$). Существует мнение о том, что у реципиентов трансплантата почки острый пикообразный подъем уровня ИЛ-6 в крови и моче указывает на отторжение почки [20]. Уровень α -ФНО в раннем послеоперационном периоде был ниже, чем на диализном этапе и у группы контроля ($1,5$ ($0,4-1,7$) пг/мл против $2,5$ ($0,7-3,6$) пг/мл и $2,4$ ($0,6-3,2$) пг/мл соответственно, $p < 0,05$), что объяснимо активной иммуносупрессивной терапией в данный период.

Проведенный корреляционный анализ показал, что снижение концентрации гемоглобина в послеоперационном периоде ассоциировалось с более молодым возрастом пациентов ($r = 0,28$, $p < 0,05$), что подтверждает утверждение о рефрактерности анемии в молодом возрасте, дисфункцией трансплантата ($CysC2$ $r = -0,36$, $p < 0,05$ и $CKD-EPI2$ $r = 0,29$, $p < 0,05$, $uNGAL$ $r = -0,34$, $p < 0,05$), повышением показателей воспалительного ответа (ИЛ6 $r = -0,31$, $p < 0,05$, $ФНО2$ $r = -0,29$, $p < 0,05$). Увеличение уровня эритропоэтина в сыворотке крови у диализных пациентов ассоциировалось

Рисунок.
Показатели
системного воспаления
у пациентов
с хроническими
заболеваниями почек



с активацией системного воспалительного ответа посредством роста уровня ИЛ-6 ($r = 0,43$, $p < 0,01$). Та же тенденция сохранялась и в раннем послеоперационном периоде ($r = 0,43$, $p < 0,01$).

В раннем послеоперационном периоде у пациентов группы исследования случались такие кардиоваскулярные события, как возникновение нестабильной стенокардии, приступ стабильной стенокардии по интенсивности и продолжительности превышающий предыдущие, нарушение ритма (фибрилляция и трепетание предсердий, частая желудочковая экстрасистолия), гипертонический криз. Эти нозологические формы, встретившиеся у 24,1% (13) пациентов, были отнесены к «неблагоприятному исходу». С целью определения предикторов кардиоваскулярного риска была изучена сопряженность возникновения неблагоприятных исходов в раннем послеоперационном периоде с теми или иными факторами с использованием теста χ^2 , точного критерия Фишера. Установлено, что у пациентов, имевших артериальную гипертензию на диализном этапе, чаще случались кардиоваскулярные события в раннем послеоперационном периоде по сравнению с пациентами с невысоким артериальным давлением (33,33% и 9,52%, $\chi^2 = 4,0$, $p < 0,05$). Пациенты, в крови которых было обнаружено избыточное количество эритропоэтина на диализном этапе, были более подвержены прогрессированию кардиоваскулярной патологии в раннем послеоперационном периоде,

чем пациенты, чьи показатели не превышали верхнюю границу нормы (42,86% и 12,12%, $\chi^2 = 6,6$, $p < 0,05$). Пациенты с повышенным уровнем интерлейкина-6 на предоперационном этапе были более подвержены сердечно-сосудистым нарушениям после операции, чем пациенты с нормальным уровнем цитокина (66,67% и 19,15%, $\chi^2 = 6,5$, $p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, артериальная гипертензия, повышение уровня интерлейкина-6 и превышение максимально допустимой концентрации эритропоэтина в крови во время диализной терапии являются факторами кардиоваскулярного риска в раннем послеоперационном периоде у реципиентов трансплантата почки. Контроль уровня артериального давления на всех этапах лечения и индивидуальный подбор адекватного количества препарата рекомбинантного эритропоэтина может способствовать благоприятному течению послеоперационного периода.

Источник финансирования: Исследование выполнено в рамках НИР «Предикторы кардиоваскулярного риска у пациентов с кардиоренальным континуумом», проводимой при участии БРФФИ в 2016–2018 гг.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

References

- Wheeller D.C., Baigent C. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure. In: Loscalzo J. Loscalzo G. eds. Cardiovascular disease in End-stage Renal Failure. Oxford University Press: Oxford, 2000. pp. 2–28.
- Gregg L.P., Hedayati S.S. Management of Traditional Cardiovascular Risk Factors in CKD: What Are the Data? *Am J Kidney Dis*, 2018, vol. 71, no. 3, pp. 71–74. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.12.007.
- Morales J.M., Marcén R., del Castillo D., Andres A., Gonzalez-Molina M., Openheimer F., Serón D., Gil-Vernet S., Lampreave I., Gainza F.J., Valdés F., Cabello M., Anaya F., Escuin F., Arias M., Pallardó L., Bustamante J. Risk factors for graft loss and mortality after renal transplantation according to recipient age: a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, suppl. 4, pp. iv39–46.
- Kasiske B., Chakkeri H., Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2000, vol. 11, no. 9, pp. 1735–1743.
- Haririan A., Sillix D.H., Morawski K., El-Amm J.M., Garnick J., Doshi M.D., West M.S., Gruber S.A. Short-term experience with early steroid withdrawal in African-American renal transplant recipients. *Am J Transplant*, 2006, vol. 6, no. 10, pp. 2396–2402.
- Kasiske B.L., Anjum S., Shah R., Skogen J., Kandaswamy C., Danielson B., O'Shaughnessy E.A., Dahl D.C., Silken J.R., Sahadevan M., Snyder J.J. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Diseases*, 2004, vol. 43, no. 6, pp. 1071–1081.
- Sato Y., Fujimoto S., Kenta T., Iseki K., Moriyama T., Yamagata K., Tsuruya K., Narita I., Kondo M., Kasahara M., Shibagaki Y., Asahi K., Watanabe T. Anemia as a risk factor for all-cause mortality: obscure synergic effect of chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*, 2018, vol. 22, no. 2, pp. 388–394. doi: 10.1007/s10157-017-1468-8.
- Kalantzi M., Kallikman P., Papachristou E., Papasotiriou M., Savvidaki E., Zavvos V., Karavias D., Goumenos D.S., Vlachogiannis J.G. Parameters influencing blood erythropoietin levels of renal transplant recipients during the early post-transplantation period. *Transplant Proc*, 2014, vol. 46, no. 9, pp. 3179–3182.
- Freiberg M., Chiurciu C., Capra R., Eckhardt A., De La Fuente J., Douthat W., De Arteaga J., Massari P.U. Ассоциированные факторы и клинические последствия почечной анемии после трансплантации [Associated factors and clinical implications of post transplant renal anemia]. *Medicina*, 2013, vol. 73, no. 2, pp. 136–140. (in Russian).
- Vanrenterghem I. Anemia after kidney transplantation. *Transplantation*, 2009, vol. 87, no. 9, pp. 1265–1267.
- Meléndez G.C., McLarty J.L., Levick S.P., Du Y., Janicki J.S., Brower G.L. Interleukin 6 mediates myocardial fibrosis, concentric hypertrophy, and diastolic dysfunction in rats. *Hypertension*, 2010, vol. 56, no. 2, pp. 225–231.
- Pchelin I.Ju., Shishkin A.N., Lapteva O.A. Rol' sistemnogo i lokal'nogo vospaleniya v razvitiy diabeticheskoy nefropatii [The role of systemic and local inflammation in the development of diabetic nephropathy]. *Nefrologiya*, 2011, vol. 15, no. 4, pp. 21–26. (in Russian).
- Danesh J., Kaptoge S., Mann A.G., Sarwar N., Wood A., Angleman S.B., Wensley F., Higgins J.P., Lennon L., Eiriksdottir G., Rumley A., Whincup P.H., Lowe G.D., Gudnason V. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: Two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Medicine*, 2008, vol. 5, no. 4, pp. 78.

14. Paydas S., Karaer R., Centiner S. Hypervolemia and high tumor necrosis factor - α : An interesting finding during the six months' posttransplant period in kidney transplant recipients with good renal function. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2018, vol. 29, no. 4, pp. 889–892.
15. Jhee J.H., Park J., Kim H., Kee Y.K., Park J.T., Han S.H., Yang C.W., Kim N.H., Kim Y.S., Kang S.W., Kim Y.L., Yoo T.H. The Optimal Blood Pressure Target in Different Dialysis Populations. *Sci Rep*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 14123.
16. Vincenti F., Jensik S.C., Filo R.S., Miller J., Pirsch J. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: Evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation*, 2002, vol. 73, no. 5, pp. 775–782.
17. Hwang S.Y., Hong Y.A., Oh S.Y., Seo J.H., Lee Y.M., Park S.W., Kim J.S., Wang J.K., Kim J.Y., Lee J.E., Ko G.J., Pyo H.J., Kwon Y.J. Optimal hemoglobin level for anemia treatment in a cohort of hemodialysis patients. *Kidney Res Clin Pract*, 2015, vol. 34, no. 1, pp. 20–27.
18. Klinicheskiy protokol diagnostiki i lecheniya pacientov (vzrosloe naselenie) s nefrologicheskimi zabolevaniyami pri okazanii medicinskoj pomoshchi v ambulatorny' i stacionarny' h usloviyah rayonny' h, oblastny' h i respublikanskikh organizatsiy zdravooohraneniya Respubliki Belarus [electronic resource]: pril. 2 k prikazu M-va zdravooohraneniya Resp. Belarus', 22 sent. 2011, № 920 [Clinical Protocol of diagnosis and treatment of patients (adults) with nephrological diseases in the provision of medical care in outpatient and inpatient settings of regional, regional and national health organizations of the Republic of Belarus]. Available at: <http://minzdrav.gov.by/>. (accessed 2.10.2018). (in Russian).
19. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis*, 2007, vol. 50, no. 3, pp. 471–530.
20. Vatazin A.V., Zul'karnaev A.B., Kruglov E.E., Astahov P.V., Mirolub K., Gubarev K.K., Vasilenko I.A., Artemov D.V. Profil' interleukina-6 v rannem posleoperacionnom periode posle transplantatsii pochki [Interleukin-6 profile in the early postoperative period after kidney transplantation]. *Vestn transplantologii i iskusstv organov*, 2013, vol. 15, no. 1, pp. 51–59. (in Russian).

Поступила 25.06.2018