

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

## **КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ НАРУШЕНИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ**

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>,  
УЗ «9-я городская клиническая больница г. Минска»<sup>2</sup>

---

*Статья содержит данные об особенностях и частоте встречаемости кардиоваскулярных нарушений у реципиентов трансплантата почки в раннем и среднеотдаленном послеоперационном периоде. Отражает сочетанное влияние различных факторов риска у данной группы пациентов, таких как курение, артериальная гипертензия, избыточная масса тела, анемия, дислипидемия, гипергликемия, нарушение функции трансплантата, прием иммуносупрессивных препаратов.*

*Подчеркивается необходимость мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы и дифференцированного подхода к профилактике и лечению данной группы пациентов.*

*Ключевые слова: трансплантация почки, кардиоваскулярная патология, стенокардия, артериальная гипертензия, дислипидемия, анемия, uNGAL.*

## □ В помощь практикующему врачу

*M. V. Smaliakova, N. P. Mitkovskaya, A. V. Kalachik*

### **CARDIOVASCULAR IMPAIRMENTS IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS**

*Due to the rapid development and modernization of Transplantation in the Republic of Belarus, the question of cardiovascular risk in patients the transplant kidney recipients became very important. Cardiovascular mortality recipients with a functioning graft is recognized as one of the leading causes of inefficiencies in the kidney transplant in the late postoperative period. This article contains information about the features of cardiovascular diseases in renal transplant recipients in the early and mid-term postoperative period. It reflects the combined effect of various risk factors in this group of patients, such as smoking, hypertension, overweight, anemia, dyslipidemia, hyperglycemia, graft dysfunction, immunosuppressive drugs. It emphasizes the importance of monitoring of the state of the cardiovascular system and differentiated approach prevention and treatment of these patients.*

**Key words:** kidney transplantation, cardiovascular diseases, angina, hypertension, dyslipidemia, anemia, uNGAL.

**В** настоящее время лечение терминальной стадии хронической почечной недостаточности является одной из наиболее значимых медицинских и социально-экономических проблем в мире. Существующие методы почечно-заместительной терапии: гемодиализ, перитонеальный диализ и аллотрансплантация почки – постоянно совершенствуются, приводя к увеличению продолжительности жизни пациентов. По данным Министерства Здравоохранения Республики Беларусь за прошедший 2013 год в нашей стране на базе пяти центров выполнено 310 трансплантаций донорской почки. Очевиден значительный рост хирургической активности в лечении терминальной стадии хронической почечной недостаточности, в сравнении с 2012 годом, в течение которого была выполнена 201 пересадка. Активно развивающаяся в Республике Беларусь трансплантация почки рассматривается как оптимальный метод почечно-заместительной терапии, обеспечивающий более высокое качество жизни, а также является наиболее предпочтительным методом с экономической точки зрения. В настоящее время годовая выживаемость пациентов после трансплантации донорской почки в нашей стране составляет 94%, трехлетняя – 92%.

Кардиоваскулярная летальность реципиентов с функционирующим трансплантатом признана одной из ведущих причин, снижающих эффективность пересадки почки в отдаленные сроки после операции. Таким образом, состояние сердечно-сосудистой системы не только является фактором, ограничивающим внесение пациентов в лист ожидания, но и в последующем определяет прогноз выживаемости. Поражение сердечно-сосудистой системы реципиентов трансплантата почки

обусловлено комплексным действием ряда факторов (табл. 1) [1].

С целью оценки распространенности и выявления особенностей кардиоваскулярных нарушений было обследовано 33 пациента, которым выполнялась трансплантация трупной донорской почки в РНПЦ трансплантации органов и тканей на базе УЗ 9 ГКБ г. Минска в феврале-августе 2013 года. Исследование включало осмотр пациентов, сбор анамнестических и клинических данных и лабораторные анализы перед трансплантацией, в первый и на седьмой день послеоперационного периода и через 6 месяцев после пересадки. Полученные результаты систематизированы и проанализированы с использованием программы SPSS Statistics 17.

Среди обследованных 17 человек (51,5%) – мужчины и 16 (48,5%) – женщины. Возраст пациентов на момент пересадки в среднем равнялся  $44,4 \pm 10,8$  году (от 25,5 до 65,4 лет), причем возраст 4 мужчин (23,5%), превышал 55 лет, тогда как только одна из женщин (6,3%) была старше 65 лет.

В 21 случаях (63,3%) хроническая почечная недостаточность была вызвана хроническим нефритическим синдромом, в 6 (18,2%) – поликистозом почек взрослого типа и по 2 случая (6,1%) – врожденными аномалиями мочевыводящих путей, сахарным диабетом 1 типа и вторичным нефритом на фоне системных заболеваний.

Одним из критериев постановки пациентов в лист ожидания являлось начало почечно-заместительной терапии. Ее продолжительность до момента пересадки колебалась от двух месяцев до 9,1 лет (средняя длительность –  $3,8 \pm 2,5$  лет). 28 (84,8%) пациентов лечились методом программного гемодиализа 12 часов в неделю

Таблица 1. Факторы риска кардиоваскулярной патологии реципиентов трансплантата почки

Традиционные факторы риска	Факторы риска, обусловленные хронической почечной недостаточностью	Факторы, непосредственно связанные с трансплантацией почки
Мужской пол Возраст старше 65 лет Наследственная предрасположенность Артериальная гипертензия Сахарный диабет Дислипидемия Курение Стресс Низкая физическая активность	Гипергомоцистеинемия Гипопротеинемия Гиперуремия Анемия Вторичный гиперпаратиреоз Длительность и вид диализной терапии	Иммуносупрессивная терапия, в частности ГКС Васкулотоксическое воздействие циклоспорина Вирусные инфекции Нарушения в системе гемостаза Дисфункция трансплантата

через артерио-венозную фистулу, 5 (15,2%) – амбулаторным перитонеальным диализом. Учитывая особенности группы, все пациенты были подвержены стрессу, обусловленным наличием инвалидизирующего хронического заболевания, и имели низкую физическую активность.

При сборе анамнеза установлено, что наследственный нефрологический анамнезотягощен у 9 (27,3%) пациентов, наследственный кардиологический – у 7 (21,2%).

В ходе проспективного исследования в группе наблюдения один пациент погиб от острой кардиоваскулярной патологии спустя 3 месяца после трансплантации донорской почки. Следует отметить, что на этапе диализного лечения пациентотмечал симптомы стенокардии (боли за грудиной, с иррадиацией в левую руку и между лопаток, выраженную одышку при физической нагрузке), в раннем послеоперационном периоде зафиксирована прогрессирующая стенокардия. Несмотря на неоднократные госпитализации и совместное наблюдение трансплантологов и кардиологов, спасти жизнь пациенту не удалось. Остальные 32 пациента (97,0%) продолжили наблюдение в консультативном кабинете нефролога отделения трансплантации УЗ 9 ГКБ г. Минска.

На предоперационном этапе 11 пациентов (33,3%) отмечали симптомы стенокардии во время сеанса диализа, а так же в междиализный промежуток. В раннем послеоперационном периоде 6 человек (18,2%) жаловались на сжимающие боли за грудиной при минимальной физической нагрузке. Спустя шесть месяцев только 1 из опрошенных пациентов (3,0%) указал на сохранение этих жалоб ( $p < 0,05$ ).

Существуют данные о влиянии курения на скорость снижения функции почек. Кроме того, курение, являясь фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции, ускоряет прогрессирование кардиоваскулярных нарушений при хронической почечной недостаточности [1].

Несмотря на проводимую в диализных центрах профилактическую работу, 6 человек (18,2%) указали приверженность к курению, как свойственную им во время диализной терапии вредную привычку. Следует отметить, что 4 из них (12,1%) продолжили курить и после трансплантации. Наличие стенокардии у пациентов группы исследования ассоциировалось с фактом курения. Все реципиентыотрицали употребление алкоголя с момента начала почечно-заместительной терапии.

Существует параболическая кривая негативного влияния как высокого, так и патологически низкого артериального давления (АД) на развитие кардиоваскулярной патологии. На момент начала диализного лечения более чем у 80% пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности выявляется артериальная гипертензия (АГ). Она является предиктором концентрической гипертрофии миокарда и дилатации левого желудочка, а также важным фактором, определяющим персистенцию гипертрофии левого желудочка после трансплантации почки. В одном из моноцентровых исследований установлена высокая частота сглаженности суточных колебаний АД у реципиентов трансплантата почки. Однако существует более тесная корреляция данных суточного мониторирования АД с частотой ишемической болезни сердца (ИБС) по сравнению с показателями разового измерения на приеме [2]. В группе исследования на этапе предшествующего

трансплантации диализного лечения артериальная гипертензия регистрировалась у 24 (72,7%) пациентов. На момент осмотра в раннем послеоперационном периоде у всех этих пациентов регистрировалось повышение артериального давления: в пределах 1 степени – у 11 (33,3%) пациентов, II – у 5 (15,2%) и III – у 8 (24,2%). В то же время 11 (33,3%) опрошенных отмечали эпизоды гипотонии, сопровождающиеся потерей сознания, которые после трансплантации сохранились лишь у одной (3,0%) пациентки. Результаты измерений артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС) на седьмые послеоперационные сутки и спустя 6 месяцев после пересадкипредставлены в таблице 2.

Таблица 2. Показатели АД и ЧСС реципиентов трансплантата почки

Показатель (M ± m)	7-е послеоперационные сутки	6 месяцев после трансплантации
Систолическое АД, мм рт. ст.	151,3 ± 27,2 (220;90)	132,2 ± 10,8 (160;120)
Диастолическое АД, мм рт. ст.	93,8 ± 16,6 (140;60)	86,3 ± 8,3 (100;70)
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	85,0 ± 17,4 (120;54)	72,4 ± 8,5 (90;60)

Во время почечно-заместительной терапии методом программного гемодиализа и перитонеального диализа артериальная гипертензия положительно коррелировала с частотой приступов стенокардии ( $p < 0,05$ ). Так же высокое артериальное давление спустя шесть месяцев после трансплантации достоверно положительно коррелировало с курением до и после операции, о котором говорилось выше ( $p < 0,05$ ).

Дискутабельным остается вопрос влияния массы тела на развитие кардиоваскулярной патологии у реципиентов трансплантата почки. С одной стороны избыточный вес и ожирение являются фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции. Наличие большого количества жировой ткани усложняет ход операции и увеличивает ее продолжительность у реципиентов трансплантатов почки, а так же удлиняет период реабилитации. С другой стороны на нефрологических конгрессах все чаще обсуждается парадоксальный факт увеличения продолжительности жизни на программном гемодиализе у пациентов с избыточной массой тела по сравнению с пониженной и нормальной [3]. Распределение больных на группы по типам массы тела на момент операции отражено в таблице 3.

Нами не выявлено достоверных различий в частоте кардиоваскулярных нарушений в зависимости от индекса массы тела. Расширение рациона питания у пациентов после трансплантации и применение глюкокортикостероидов в составе иммуносупрессивной терапии, на наш взгляд, делает целесообразным определение рекомендаций по образу жизни, физической активности и режиму питания для достижения оптимальных показателей в послеоперационном периоде.

В ходе исследования пациентам проводились лабораторные анализы, результаты которых представлены в таблице 4.

Характерной чертой пациентов с хроническими заболеваниями почек является наличие анемии. Ухудшение функции почек вызывает уменьшение синтеза эритропоэтина, что в свою очередь нарушает эритропоэз. Нор-

Таблица 3. Типы масс тела пациентов

Тип массы тела	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Рисксопутствующих заболеваний	Количество пациентов	%
Дефицит массы тела	< 18,5	Низкий	2	6,1
Нормальная масса тела	18,5–24,9	Обычный	14	42,4
Избыточная масса тела	25,0–29,9	Повышенный	13	39,4
Ожирение I степени	30,0–34,5	Высокий	4	12,1

Таблица 4. Лабораторные показатели реципиентов трансплантата почки

Показатель (M ± m, max; min)	Дооперации		На 7е послеоперационные сутки		Спустя 6 месяцев после трансплантации	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Гемоглобин, г/л	107,8 ± 15,7 (138;75)		96,5 ± 16,7 (127;55)		128,5 ± 18,4 (163;90)	
Холестерин, ммоль/л	6,4 ± 1,5 (8,9; 4,1)		5,9 ± 1,2 (8,3; 3,3)		5,5 ± 1,3 (9,1; 2,8)	
Триглицериды, ммоль/л	2,3 ± 1,1 (4,8; 0,8)		1,7 ± 1,3 (7,6; 1,4)		1,6 ± 0,8 (3,6; 0,7)	
ЛПВП, ммоль/л	1,7 ± 0,8 (3,9; 0,8)		1,5 ± 0,5 (3,0; 0,5)		1,6 ± 0,5 (2,8; 0,7)	
ЛПНП, ммоль/л	3,7 ± 1,0 (5,2; 2,2)		3,2 ± 0,7 (4,5; 1,8)		2,9 ± 1,0 (5,5; 1,2)	
ЛПОНП, ммоль/л	1,5 ± 0,6 (2,7; 0,6)		1,2 ± 0,7 (3,6; 0,3)		1,0 ± 0,6 (2,6; 0,4)	
Глюкоза, ммоль/л	6,4 ± 2,5 (18,9; 2,7)		6,3 ± 1,9 (14,9; 4,3)		5,8 ± 0,6 (6,9; 4,3)	
СРБ, мг/л	14,4 ± 13,9 (81,9; 3,4)		20,1 ± 16,9 (60,1; 1,1)		6,8 ± 7,5 (25,5; 0,1)	
Магний, ммоль/л					0,84 ± 0,08 (0,99; 0,67)	
Показатель	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Анемия	27	81,8	32	97,0	11	33,3
Гипергликемия	5	15,2	13	39,4	3	9,1
Повышение СРБ	18	54,5	23	70,0	6	18,2
Гипомагниемия	–	–	–	–	0	0

мальным физиологическим ответом организма на гипоксию тканей, возникающую в связи с анемией, является снижение периферического сосудистого сопротивления и активация симпатической нервной системы с увеличением частоты сердечных сокращений, сердечного выброса и минутного объема. Снижение гемоглобина крови в среднем на 1 г/дл сопровождается значимым повышением риска дилатации левого желудочка, сердечной недостаточности и смерти [4]. В исследовании ALERT описано влияние уровня гемоглобина на продолжительность функционирования трансплантата, однако, отсутствие его взаимосвязи с кардиоваскулярной смертностью [5].

Среди обследованных нами пациентов на предоперационном этапе анемия легкой степени тяжести выявлена у 22 (66,7%) пациентов, средней – у 5 (15,2%), причем наличие и степень анемии положительно коррелировали с наличием стенокардии ( $p < 0,05$ ). Спустя полгода после трансплантации лишь у 11 пациентов (33,3%) сохранялась анемия легкой степени, причем уровень гемоглобина положительно коррелировал с показателями азотовыделительной функции трансплантата ( $p < 0,05$ ).

При снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 50 мл/мин обнаруживается нарушение метаболизма липидов, которое является независимым фактором риска коронарного атеросклероза. Среди механизмов дислипидемии при хронических заболеваниях почечную роль занимают значительная протеинурия, снижение активности липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы, ассоциирующиеся с изменениями инсулинового баланса, и вторичный гиперпаратиреоз [6]. У реципиентов трансплантата почки свой вклад вносит и иммуносупрессивная терапия. Ингибиторы кальциневрина провоцируют гиперлипидемию, причем циклоспорин в большей степени, чем такролимус [7]. Применение глюкокортикостероидов оказывает

усугубляющее действие, особенно за счет холестерина и липопротеидов низкой плотности. Улучшение липидограммы на фоне снижения дозы метилпреднизалона, вплоть до отмены препарата, подчеркивают важность мониторинга липидограммы и обоснованности применения метилпреднизалона у каждого конкретного пациента [8]. Спустя шесть месяцев нами отмечено снижение гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, повышение ЛПВП, что позволяет полагать о положительном влиянии трансплантации на липидный обмен, а шесть месяцев считать недостаточным сроком для развития атерогенного эффекта иммуносупрессивных препаратов.

По данным ВОЗ сахарный диабет во всем мире является одной из наиболее частых причин терминальной почечной недостаточности, причем летальность у этих пациентов выше, чем при другой этиологии. В Республике Беларусь пациенты с диабетической нефропатией занимают лишь 11,7% в структуре больных, получающих диализную терапию, но их количество с каждым годом увеличивается. Особого внимания заслуживает посттрансплантационный сахарный диабет, имеющий ятрогенную природу. Ряд авторов отмечают более достоверную корреляцию ишемической болезни сердца с посттрансплантационным сахарным диабетом по сравнению с претрансплантационным. В ходе комплексной терапии ингибиторы кальциневрина, главным образом такролимус, подавляют продукцию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, а также его способностью снижать катаболизм кортикостероидов в результате конкурентного метаболизма в системе цитохрома P-450. В 16 рандомизированных исследованиях показана корреляция приема такролимуса с развитием посттрансплантационного сахарного диабета у реципиентов трансплантатов почки, печени и сердца [9]. В группе исследования 17 пациентов (51,5%) принимали такролимус, 16 (48,5%) – циклоспорин. На протяже-

нии шести месяцев уровень гликемии мониторировался и оставался стабильным в обеих группах.

Неоспоримым является влияние функции трансплантата на состояние организма в целом и сердечно-сосудистой системы в частности.

У некоторых было нарушение функционирования трансплантата. Ранний послеоперационный период характеризовался замедленной функцией, потребовавшей продолжения гемодиализа в послеоперационном периоде, у двух пациентов. У одной пациентки развилось острое гуморальное отторжение, что привело к увеличению доз иммуносупрессии и проведению сеансов плазмафереза.

Одним из перспективных маркером в направлении ранней диагностики острого повреждения почки представляется определение NGAL –neutrophilgelatinase-associated lipocalin (липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов). При различных нормальных и патологических процессах NGAL экспрессируется и секретируется большим количеством различных клеток, находящихся в состоянии стресса. Являясь компонентом острой фазы воспаления, этот белок стимулирует пролиферацию поврежденных эндотелиальных клеток и обладает бактериостатическим эффектом. В исследованиях на животных и клинических испытаниях доказано возрастание уровня NGAL в сыворотке крови и моче в ответ на острое ренальное повреждение (острую почечную недостаточность, острый тубулярный некроз, тубулоинтерстициальную нефропатию). По данным европейских исследований, повышение в моче уровня uNGAL, секретируемого в дистальной части нефрона трансплантата, в 25–1000 раз позволяет на ранних этапах выявить вероятность отсроченной функции и острого отторжения трансплантата донорской почки. Это послужило основанием предполагать, что измерение уровня NGAL в моче может быть неинвазивным методом определения состояния канальцев и интерстиция трансплантата в течение первых месяцев после операции [10]. При проведении соответствующего анализа в первые послеоперационные сутки нами установлена положительная корреляция уровня uNGAL с нарастанием уровня сывороточного креатинина несколькими днями позже ( $p < 0,05$ ) и развитием кардиоваскулярной симптоматики (стенокардия, тахикардия) в раннем послеоперационном периоде ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, сердечно-сосудистая система реципиентов трансплантата почки подвержена комплекс-

ному воздействию ряда факторов. Нефрогенная анемия, дислипидемия, курение, стресс, артериальная гипертензия, нарушение функции трансплантата ведет к развитию кардиоваскулярных нарушений. Учитывая медицинскую, социальную и экономическую значимость проблемы, необходим дифференцированный и в то же время системный подход к оценке состояния сердечно-сосудистой системы у реципиентов трансплантатов почки на предоперационном и послеоперационном этапе с целью улучшения качества и увеличения продолжительности жизни у данной группы пациентов в отдаленные сроки.

### Литература

1. Kasiske, B., Chakkerla H., Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. // J. Am Soc Nephrol. – 2000. – Vol. 11. – P. 1735–1743.
2. Van der Schaaf M. R., Hene R. J., Floor M. et al. Hypertension after renal transplantation // J. Hypertension. – 1995. – Vol. 25. – P. 77–81.
3. Wheeler, D., Baigent C. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure. In: Cardiovascular disease in End-stage Renal Failure // J. Loscalzo, G. London. Oxford. – 2000. – P. 2–28.
4. Vanrenterghem, I. Anemia after kidney transplantation // Transplantation. – 2009. – Vol. 87 (9). – P. 1265–1267.
5. Schjelderup, P., Dahle D. O., Holdaas H. et al. Anemia is a predictor of graft loss but not cardiovascular events and all-cause mortality in renal transplant recipients: follow-up data from the ALERT study // Clin Transplant. – 2013. – Vol. 27(6). – P. 636–643.
6. Druke, T. et al. Atherosclerosis and lipid disorders after renal transplantation // J. Kidney Int. – 1991. – Vol. 39. – P. 24–28.
7. Maltz, H., Balog D., Cheigh J. Rhabdomyolysis associated with concomitant use of atorvastatin and cyclosporine // Ann Pharmacother. – 1999. – Vol. 33. – P. 1176–1179.
8. Feustel, P. J., Elbahloul O., Conti A. D., Gallichio M. H., Conti D. J. Early steroid withdrawal therapy in renal transplant recipients: A steroid-free sirolimus and cellcept-based calcineurin inhibitor-minimization protocol // Clin Transplant. – 2007. – Vol. 21. – P. 101–109.
9. Feustel, P. J., Elbahloul O., Conti A. D., Gallichio M. H., Conti D. J. Early steroid withdrawal therapy in renal transplant recipients: A steroid-free sirolimus and cellcept-based calcineurin inhibitor-minimization protocol // Clin Transplant. – 2007. – Vol. 21. – P. 101–109.
10. Mishra, J. et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation // PediatrNephrol. – 2006. – Vol. 21. – P. 856–863.