

ДИНАМИКА ФАКТОРОВ РИСКА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПЕРЕНЕСШИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПОЧКИ

С. Мартиросян,

Е. Космачева, доктор медицинских наук

Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар

E-mail: MD.Martirosyan.Krd@mail.ru

DOI: 10.29296/25877305-2018-01-11

С целью определения факторов риска осложнений у реципиентов почки в разные сроки после трансплантации изучены структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы, липидного спектра и других показателей.

Ключевые слова: нефрология, трансплантация, ренальный аллотрансплантат, кардиоваскулярный риск, дислипидемия, артериальная гипертензия.

Сегодня трансплантация почки – оптимальный метод заместительной терапии, позволяющий увеличить продолжительность жизни и повысить ее качество у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН).

Многочисленные исследования доказали, что выживаемость после трансплантации почки значительно выше, чем при лечении с применением диализа [1–3]. Однако лидирующие позиции в структуре летальности даже у реципиентов с функционирующим ренальным аллотрансплантатом (РАТ) составляют сердечно-сосудистые заболевания. По данным ряда авторов, до 40% пациентов, находящихся на программном гемодиализе и амбулаторном перитонеальном диализе и до 15% реципиентов почечного трансплантата страдают коронарной болезнью [4]. Значительное распространение ИБС, гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), застойной сердечной недостаточности у пациентов с хронической почечной недостаточностью определяет высокую смертность больных данной категории [5–8].

Целью исследования было определение гендерной структуры, демографических параметров, метаболических факторов кардиоваскулярного риска, особенностей ремоделирования сердечно-сосудистой системы у пациентов до трансплантации почки и в течение 1 года после нее.

Обследованы 200 пациентов, наблюдавшихся в ГБУЗ «НИИ – ККБ №1» им. С.В. Очаповского (Краснодар); здесь же большинству больных – 187 (93,5%) была выполнена трансплантация почки.

Среди обследованных мужчин было 117 (58,5%), женщин – 83 (41,5%). Возраст пациентов в среднем составлял $40,06 \pm 10,30$ года (от 18 до 65 лет). У 133 (66,5%) больных ТПН, обусловившая потребность пациента в донорском органе, была вызвана хроническим гломерулонефритом, у 19 (9,5%) – врожденными аномалиями мочевыводящих путей, у 14 (7%) – поликистозной болезнью почек взрослого типа. У 34 (17%) пациентов были такие заболевания, как сахарный диабет (СД), мочекаменная болезнь, диффузные заболевания соединительной ткани, периодическая болезнь и др.

Большинству пациентов из листа ожидания проводилась заместительная почечная терапия (ЗПТ). На программном гемодиализе находились 157 (78,5%) больных, на амбулаторном перитонеальном диализе – 35 (17,5%), 8 (4%) пациентам в до-трансплантационном периоде диализ не проводился. У 2 пациентов был СД типа 1; им выполняли симультанную операцию – трансплантацию панкреатодуоденального комплекса и почки; остальным пересадку донорского органа делали по ургентным, жизненным показаниям. Продолжительность ЗПТ составляла в среднем $3,82 \pm 2,61$ года. В целом же длительность ренального анамнеза была около $14,96 \pm 7,21$ года. При этом у большинства пациентов – 193 (96,5%) отмечена V стадия хронической болезни почек (ХБП) с клиренсом креатинина < 15 мл/мин/1,73 м² и лишь у 7 (3,5%) зарегистрирована IV стадия ХБП.

При первичном и последующих осмотрах проводили сбор анамнеза, в том числе семейного, изучали образ жизни пациента, фиксировали конституциональные особенности, выполняли физикальное и лабораторно-инструментальное обследование; измеряли АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС). ЭКГ проводилась с помощью электрокардиографа MAC 1200 ST (Россия). С целью определения функционального состояния сердечно-сосудистой системы проводили эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ). Гемодинамические параметры оценивали методом ЭхоКГ в 3 режимах (М-, В-модальном и цветном доплеровском) на аппарате PHILIPS HD II XE (Нидерланды) с использованием ультразвукового датчика 3,5 мГц. Для оценки процесса ремоделирования ЛЖ рассчитывали массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²). Определяли содержание общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, гемоглобина (Hb), тромбоцитов, глюкозы, гликированного Hb. Материалом для исследования служила сыворотка крови, взятой из кубитальной вены после 12-часового голодания.

Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я – до трансплантации, 2-я – через 6 мес после пересадки почки, 3-я – через 1 год после трансплантации.

Поскольку курение является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, определяли число курящих, проводили с ними профилактическую работу. Среди обследованных кандидатов для трансплантации почки 21 (10,5%) человек был привержен табакокурению; 14 (7%) из них продолжили курить через 6 мес и через 1 год после трансплантации.

Вопрос о влиянии массы тела на развитие сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов с РАТ остается спорным, при этом в общей популяции больных избыток массы тела является доказанным фактором риска. Кроме того, ожирение ассоциировано с высокой вероятностью развития раневых осложнений в послеоперационном периоде. Распределение больных в группах с учетом ИМТ представлено в табл. 1.

Очевидно, что в посттрансплантационном периоде фиксировалось увеличение массы тела, в большей степени – через 6 мес после операции, однако это увеличение в группах не достигало статистической достоверности ($p > 0,05$).

При первичном осмотре среднее значение ЧСС в покое у пациентов до трансплантации почки достигало $86,23 \pm 3,45$ в минуту, через 6 мес после трансплантации – $74,86 \pm 4,24$ в минуту, через 1 год – $70,25 \pm 3,41$ в минуту ($p < 0,05$). Видимо, это обусловлено тем, что само наличие ТПН, а также процедуры диализа служат стресс-реализующими факторами для

пациентов из листа ожидания. Среднее систолическое АД (САД) до трансплантации было на уровне $174,23 \pm 8,72$ мм рт. ст., диастолическое (ДАД) – $98,72 \pm 5,43$ мм рт. ст., но уже через 6 мес после трансплантации эти показатели составили соответственно $152,42 \pm 6,73$ и $85,34 \pm 4,56$ мм рт. ст., а через 1 год стали еще ниже – $135,64 \pm 5,27$ и $82,34 \pm 6,23$ мм рт. ст. При анализе антигипертензивной терапии оказалось, что из 172 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 118 (59%) находились на многокомпонентной (≥ 2 препаратов) гипотензивной терапии (табл. 2).

Большинство пациентов находились на комбинированной терапии: применяли преимущественно сочетание БАБ и БКК – 80 (40%) больных, БАБ и ИАПФ – 58 (29%) больных, БАБ и БРААС – 12 (6%) больных. Пациентам с более агрессивной и трудноконтролируемой АГ проводилась многокомпонентная терапия: к терапии БАБ + ИАПФ/БРААС добавляли БКК – 26 (13%) больных и препараты центрального действия – 15 (7,5%) больных. Через 6 мес после трансплантации комбинацию БАБ + БКК принимали 43 (21,5%) пациента, БАБ + ИАПФ – 19 (9,5%), БАБ + БРААС – 6 (3%), многокомпонентную схему БАБ + ИАПФ / БРААС + БКК – 15 (7,5%), а через 12 мес после трансплантации – соответственно 31 (15,5%); 17 (8,5%); 6 (3%) и 12 (6%) пациентов. Примечательно, что у 141 (70,5%) пациента из листа ожидания на момент осмотра была АГ III степени, как правило, вторичного генеза, но уже к концу 1-го года она оставалась лишь у 13 (19%); при этом даже I степень АГ была только у 48 (27,5%). В основном высокий уровень АД был зафиксирован у реципиентов с различными послеоперационными осложнениями (криз отторжения, дисфункция РАТ, посттрансплантационная нефропатия).

Таким образом, можно заключить, что в посттрансплантационном периоде контроль АД становится более эффективным, при этом необходимость в агрессивной многокомпонентной лекарственной терапии уменьшается.

До трансплантации 16 (8%) пациентам была выполнена коронароангиография, из них у 7 (3,5%) выявлено многососудистое поражение миокарда, 1 (0,5%) пациенту была выполнена операция аортокоронарного шунтирования, 4 (2%) – коронарная ангиопластика; остальные получали консервативную терапию. У 2 пациентов из группы консервативно леченных через 6 мес после трансплантации развился трансмуральный инфаркт миокарда. Возможно, полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения (с целью верификации коронарных осложнений) более длительного мониторинга реципиентов (табл. 3).

АГ, атеросклероз коронарных артерий, диализный анамнез, электролитный дисбаланс, гипертрофия миокарда ЛЖ приводят к застойной сердечной недостаточности.

По результатам ЭхоКГ среднее значение показателей ММЛЖ и ИММЛЖ было у пациентов достоверно выше до трансплантации почки (табл. 4).

Имеющиеся данные позволяют сделать вывод, что частота гипертрофии ЛЖ после трансплантации почки прогрессирующе понижается в сроки от 6 мес после операции и до конца 1-го года после операции. Чтобы объяснить данную закономерность, мы рассчитали коэффициент корреляции между уровнем САД и ИММЛЖ. Между этими показателями выявлена умеренная корреляционная связь ($r=0,57$), как и между показателем ММЛЖ и САД ($r=0,45$).

Для пациентов с хроническими заболеваниями почек характерным признаком является анемия. Снижение уровня Нб на 1 г/дл сопровождается повышением риска дилатации

Таблица 1

Распределение больных по ИМТ

Группа обследованных	Средний ИМТ, кг/м ²	Ожирение (ИМТ>30 кг/м ²); n (%)	Дефицит массы тела (ИМТ<18 кг/м ²); n (%)
1-я	24,30±3,59	16 (8)	8 (4)
2-я	25,28±3,74	18 (9)	5 (2,5)
3-я	25,13±3,67	19 (9,5)	6 (3)

Таблица 2

Основные классы антигипертензивных препаратов, применявшихся в лечении больных до и после трансплантации почки; n (%)

Класс препарата	Группа обследованных		
	1-я	2-я	3-я
БАБ	142 (71)	144 (72)	125 (62,5)
БКК	92 (46)	44 (22)	38 (19)
ИАПФ	49 (29,5)	35 (17,5)	27 (13,5)
БРААС	14 (7)	17 (8,5)	16 (8)
Препараты центрального действия	24 (12)	5 (2,5)	2 (1)

Примечание. БАБ – β-адреноблокаторы; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРААС – блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Таблица 3

Распределение пациентов по ФК ХСН (НУНА); n (%)

ФК ХСН	Группа обследованных		
	1-я	2-я	3-я
I	42 (21)	51 (25,5)	40 (20)
II	53 (26,5)	16 (8)	18 (9)
III	10 (5)	2 (1)	3 (1,5)
IV	0	0	0

Примечание. ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 4

Показатели патологического ремоделирования миокарда ЛЖ (M±m)

Группа обследованных	ММЛЖ, г	ИММЛЖ, г/м ²	Число больных с ИММЛЖ>118 г/м ² ; n
1-я	229,32±6,58	139,44±7,24	74
2-я	208,99±5,07*	117,83±8,63*	65
3-я	201,69±6,05*,**	107,99±10,67*,**	61

Примечание. Достоверность различий – $p < 0,05$: * – по сравнению с 1-й группой, ** – со 2-й.

Таблица 5
Лабораторные показатели у пациентов до и после трансплантации почки (M±m)

Показатель	Группа		
	1-я	2-я	3-я
Нб, г/л	110,49±18,41	137,15±16,34*	139,58±17,05*
Тромбоциты, •10 ⁹ /л	147,45±26,12	214,23±28,16	241,48±36,22*
Глюкоза, ммоль/л	6,00±1,41	5,84±1,12	5,42±0,85*
Гликированный Нб, %	5,37±0,59	5,89±0,75	6,35±0,92*
Общий холестерин, ммоль/л	5,38±1,43	5,81±1,45	5,38±1,23
Триглицериды, ммоль/л	2,16±1,21	2,34±1,06	1,81±0,85*
ЛПНП, ммоль/л	2,77±0,87	2,61±1,23	2,91±1,32
ЛПВП ммоль/л	1,12±0,46	1,28±0,56	1,36±0,24

Примечание. * – p<0,05 по сравнению с 1-й группой.

ЛЖ, а также развития сердечной недостаточности. На предоперационном этапе анемия легкой степени тяжести выявлена у 62 (31%) пациентов, средней – у 24 (12%), тяжелой – у 8 (4%), через 6 мес после трансплантации – соответственно у 8 (4%) и 3 (1,5%); тяжелой анемии не зафиксировано; к концу 1-го года после операции – у 11 (5,5%) и 2 (1%) и по-прежнему не зарегистрирована анемия тяжелой степени. Наличие и степень выраженности анемии положительно коррелировали с наличием стенокардии (p<0,05), а уровень Нб – с показателями азотовыделительной функции трансплантата (p<0,05).

В общей популяции нарушение метаболизма липидов является независимым фактором риска коронарного атеросклероза. У реципиентов трансплантата почки свой вклад вносит и иммуносупрессивная терапия. Ингибиторы кальциневрина провоцируют гиперлипидемию, причем циклоспорин – в большей степени, чем такролимус. Показатели дислипидемии и другие лабораторные данные представлены в табл. 5.

Представленные результаты показывают достоверные различия по уровню триглицеридов и ЛПНП у реципиентов к концу 1-го года после трансплантации по сравнению с показателями до трансплантации. В содержании общего холестерина и ЛПНП достоверной разницы не получено, однако отмечена тенденция к росту уровня ЛПВП. Снижение уровня триглицеридов и ЛПНП к концу 1-го года после трансплантации, вероятнее всего, связано с назначением липидснижающих препаратов (табл. 6). В послеоперационном периоде статины по показаниям назначали активнее: до трансплантации их принимал 51 (25,5%) пациент, через 6 мес – 82 (41%), через 1 год – 61 (30,5%). Видимо, это было следствием более тщательного мониторинга уровня липидов, большей комплаентности пациентов в связи с необходимостью регулярно посещать врача нефролога-трансплантолога.

Исходя из полученных данных, сделан вывод, что сердечно-сосудистая система реципиентов почки подвержена воздействию ряда факторов риска, среди которых – анемия, дислипидемия, курение, стресс, АГ, гипертрофия миокарда ЛЖ; их воздействие ведет к развитию кардиоваскулярных осложнений.

С учетом медицинской, социальной и экономической значимости 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 пациентов данной группы в отдаленные сроки. Полученные данные нельзя считать окончательными; для оценки долгосрочных перспектив необходимы дополнительные, более продолжительные исследования.

Литература

1. Томилина Н.А., Волгина Г.В., Бикбов Б.Т. и др. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности // Нефрология и диализ. – 2003; 5 (1): 15–21.
2. Ojo A., Nanson J., Wolfe R. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function // Kidney Int. – 2000; 57: 307–13.
3. Ртищев О.В. Структура причин летальных исходов у больных, находившихся на программном гемодиализе // Клин. нефрология. – 2011; 1: 43–6.
4. Levey A., Eknoyan G. Cardiovascular disease in chronic renal disease// Nephrol. Dial. Transplant. – 1999; 14: 828–33.
5. Prasad R., Ruzicka M., Burns K. et al. Hypertension in dialysis and kidney transplant patients // Can. J. Cardiol. – 2009; 25 (5): 309–14.
6. McCullough P., Chan C., Weinhandl E. et al. Intensive Hemodialysis, Left Ventricular Hypertrophy, and Cardiovascular Disease // Am. J. Kidney Dis. – 2016; 68 (5S1): 5–14.
7. Rigatto C., Parfrey P., Foley R. et al. Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease // J. Am. Soc. Nephrol. – 2002; 13: 1084–90.
8. Hager M., Narla A., Tannock L. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2017; 18 (1): 29–40.

TRENDS IN RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS UNDERGOING KIDNEY TRANSPLANTATION

S. Martirosyan; E. Kosmacheva, MD

Scientific Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital №1 of Krasnodar

Structural and functional changes in the cardiovascular system, lipid spectrum and indicators were investigated to determine risk factors for complications in kidney recipients in different periods after transplantation.

Key words: nephrology, transplantation, renal allograft, cardiovascular risk, dyslipidemia, hypertension.

Таблица 6
Гиполипидемическая терапия у пациентов до и после трансплантации почки; n (%)

Период	Число принимающих статины	Симвастатин	Средняя доза, мг	Аторвастатин	Средняя доза, мг	Розувастатин	Средняя доза, мг
До трансплантации	3 (1,5)	3 (1,5)	20,01	–	–	–	–
Через 6 мес	25 (12,5)	17 (8,5)	19,87	3 (1,5)	20	5 (2,5)	10
Через 1 год	14 (7)	8 (4)	12,5	2 (1)	20	5 (2,5)	8,3