

УДК 616.61-089.843-06:616.1

Повышение уровня эритропоэтина в крови как фактор кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантата почки

Смолякова М. В.

Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Анемия является общим патогенетическим компонентом при прогрессировании болезней почек и сердечно-сосудистых заболеваний. Снижение синтеза эндогенного эритропоэтина приводит к падению уровня гемоглобина, что влечет за собой необходимость введения экзогенного эритропоэтина. В статье рассмотрена динамика маркеров анемии на различных этапах почечно-заместительной терапии и их влияние на прогрессирование кардиоваскулярной патологии у реципиентов трансплантата почки.

Ключевые слова: эритропоэтин, анемия, кардиоваскулярный риск, трансплантация почки.

Введение. Единство патогенетических процессов поражения сердечно-сосудистой системы и почек образуют целостный механизм взаимного влияния нарушений, именуемый кардиоренальный континуум. Одним из значимых компонентов этого порочного круга у пациентов с хроническими заболеваниями почек является хроническая анемия, которая патофизиологически связана с дисфункцией левого желудочка, сердечной недостаточностью, системным воспалением, оксидативным стрессом, увеличением риска инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения, снижением физической активности и качества жизни пациентов, развитием депрессий, учащением госпитализаций, уменьшением продолжительности жизни и увеличением риска внезапной смерти у данной группы пациентов [1].

Анемия у пациентов с хроническими заболеваниями почек является многофакторным механизмом, объединяющим дефицит железа, фолатов и витамина В12 в организме, снижение продолжительности жизни эритроцитов и подавление их синтеза в уремической среде. Однако ведущим фактором является снижение выработки эритропоэтина перитубулярными интерстициальными клетками глубокого коркового и наружного мозгового вещества почек, развивающееся вследствие прогрессирующих гипоксии и нефросклероза.

В прошлом пациенты, имеющие пятую стадию хронической болезни почек, с целью коррекции анемии получали лишь терапию препаратами железа и испытывали необходимость в частых переливаниях донорских эритроцитов, что создавало дополнительный риск инфекций и иммунологических реакций. В настоящее время препаратами, используемыми для достижения целевого уровня гемоглобина у пациентов, получающих почечно-заместительную терапию, являются человеческие рекомбинантные эритропоэтины. Оказывая наиболее выраженный положительный эффект на синтез эритроцитов и снижение числа гемотрансфузий, эти препараты несут и негативное воздействие, такое как рост риска тромбоза артериовенозной фистулы, прогрессирование артериальной гипертензии, снижение клиренса диализаторов [2]. Пациенты, имеющие низкую чувствительность к этой группе препаратов, имеют более высокий риск внезапной сердечной смерти из-за необходимости в более высоких дозах для достижения целевого значения гемоглобина.

Японскими учеными была проанализирована взаимосвязь уровня гемоглобина с общей смертностью пациентов, получающих почечно-заместительную терапию методом программного гемодиализа, при наличии или отсутствии сочетанной кардиоваскулярной патологии. У пациентов, имевших сердечно-сосудистые заболевания, наблюдалась U-образная картина риска смертности, возраставшего при снижении концентрации гемоглобина ниже 100 г/л или увеличением выше 130 г/л. У пациентов, не имевших сопутствующей кардиоваскулярной патологии, риск смертности увеличивался при снижении гемоглобина ниже 110 г/л [3].

Посттрансплантационная анемия диагностируется при уровне гемоглобина менее 120 г/л у женщин и 130 г/л у мужчин. Ее частота велика, по разным данным, колеблется от 20 до 57 %. Согласно

исследованию, проведенному греческими учеными, по изучению изменений эндогенной секреции эритропоэтина в раннем периоде после трансплантации донорской почки, наблюдается два пика уровня эндогенного эритропоэтина, синтезируемого донорским органом: спустя двое суток и через 2–4 недели после операции. При адекватном функционировании трансплантата уровень эритропоэтина в сыворотке повышается уже в раннем послеоперационном периоде, обеспечивая тем самым коррекцию анемии с достижением оптимальных показателей к трем месяцам послеоперационного периода. Недостаточный синтез эндогенного эритропоэтина ассоциируется с отсроченной функцией трансплантата, длительным периодом холодовой ишемии трансплантата и применением циклоспорина в раннем послеоперационном периоде. При оценке динамики лабораторных показателей наблюдается повышение уровня эритропоэтина вслед за снижением уровня креатинина в крови [4].

В отчетах моноцентровых исследований описано отрицательное влияние женского пола, возраста реципиента и донора, наличия вредных привычек, продолжительности предтрансплантационного диализа на количество эритроцитов в крови, снижение уровня гемоглобина вследствие нарушения гомеостаза железа под влиянием иммуносупрессивной терапии, ингибиторов ангиотензин превращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина.

По результатам исследования, проведенного японскими учеными, низкий уровень гемоглобина являлся независимым фактором риска смерти и потери трансплантата у реципиентов после трансплантации почки от живого донора, причем у мужчин прогностическая значимость этого показателя была выше, чем у женщин [5]. В одном из британских исследований было показано, что пациенты, получавшие препараты эритропоэтина после трансплантации для достижения целевого уровня 115–130 г/л, имели более высокие показатели качества жизни, чем пациенты, не получавшие лечение экзогенным гормоном, на фоне сопоставимого качества функционирования трансплантата [6]. Трехлетнее исследование другой группы японских ученых показало, что уровень гемоглобина, поддерживаемый на целевом уровне 125–135 г/л при помощи препаратов стимулятора эритропоэза, снижает прогрессирование дисфункции трансплантата и уменьшает риск возврата на диализ. У обеих групп пациентов случалось сопоставимое количество неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [7]. С другой стороны, в соответствии с международными рекомендациями KDIGO, повышение уровня гемоглобина с 115 до 130 г/л у реципиентов трансплантата почки оказывает отрицательное влияние на функцию трансплантата и общую выживаемость по сравнению с группой пациентов с целевыми показателями 105–115 г/л [2, 7].

Таким образом, проблема анемии у пациентов, получающих почечно-заместительную терапию, остается дискуссионной и содержит ряд нерешенных вопросов.

Цель работы — изучение влияния уровня эритропоэтина в крови на прогрессирование сердечно-сосудистой патологии у реципиентов трансплантата почки.

Материалы и методы. В ходе исследования было обследовано 54 пациента (по 27 (50 %) мужчин и женщин) с хроническими заболеваниями почек, которым была выполнена трансплантация донорской почки в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». На момент пересадки возраст пациентов в среднем равнялся 44,6 (22,6; 66,8). У 63,0 % (34) пациентов хроническое нарушение функции почек развилось вследствие прогрессирования хронического гломерулонефрита. Медиана длительности хронического заболевания почек к моменту операции составляла 14,7 (7,1; 22,6) лет, из которых продолжительность почечно-заместительной терапии — 3,6 (0,2; 15,3) года. Группа сравнения была сформирована из 15 пациентов, сопоставимых по полу, возрасту и основным факторам сердечно-сосудистого риска, не имеющих хронических заболеваний почек в анамнезе.

Исследование включало анализ анамнеза, клинических данных и комплекса лабораторно-инструментальных обследований с использованием статистического пакета *SPSS Statistics 17.0*. Период наблюдения составил шесть месяцев после трансплантации. Забор крови для анализа проводился натощак (после 8-часового голодания), из локтевой вены руки, не имеющей фистулы. Исследование общего анализа крови выполнялось на анализаторе *CELL-DYN RUBY (Abbott, США)*, биохимический — на анализаторе *AU680 (Beckman Counter)*, иммуноферментный анализ — *Stat Fax 3200 (США)*.

Результаты и их обсуждение. При оценке основных факторов сердечно-сосудистого риска группы исследования установлено, что 14,8 % (8) пациентов были подвержены курению, 61,1 % (33) страдали артериальной гипертензией, у 53,7 % (29) индекс массы тела превышал 25, у 51,5 % (7) семейный анамнез был отягощен наличием сердечно-сосудистого заболевания в раннем возрасте, у 70,4 % (38) выявлена гиперхолестеролемия, у 72,2 % (39) — гипертриглицеролемия, у 55,6 % (30) диагностирована гипергликемия.

Жалобы на состояние сердечно-сосудистой системы, выявленные при осмотре и с использованием опросника Роуза, сохранялись во время всего периода наблюдения и отражены в таблице 1.

Таблица 1 — Жалобы реципиентов трансплантата почки

Показатель, % (n)	Предоперационный период	Ранний послеоперационный период	Отдаленный послеоперационный период
Боли за грудиной	27,8 (15)	24,1 (13)	31,5 (17)
Перебои в работе сердце	42,6 (23)	38,9 (21)	33,3 (18)
Повышение АД	61,1 (33)	68,5 (37)	66,7 (36)
Падение АД	40,7 (22)	1,9 (1)**	3,7 (2)**

** — достоверность различия показателей при $p < 0,05$.

Уменьшение количества пациентов, страдающих от гипотонии, связано с устранением процедуры программного гемодиализа и вызванного ей колебания объема циркулирующей крови.

В соответствии с клиническими протоколами Министерства здравоохранения Республики Беларусь с целью профилактики анемии у пациентов, получающих почечно-заместительную терапию, диализными центрами осуществляется ежемесячный контроль уровня гемоглобина. Целевым показателем у данной группы пациентов является 110 г/л. Стойкое снижение уровня гемоглобина ниже 100 г/л, а гематокрита — ниже 30 % является показанием для назначения рекомбинантного эритропоэтина.

На диализном этапе лечения 77,8 % (42) пациентов группы исследования получали препараты рекомбинантного эритропоэтина человека в дозировках, коррегируемых на основе концентрации гемоглобина в крови. У 16,7 % (9) реципиентов продолжали получать препараты эритропоэтина в раннем послеоперационном периоде в связи с анемией средней и тяжелой степени. В отдаленном послеоперационном периоде пациенты группы исследования не получали препараты эритропоэтина для коррекции анемии.

Степени анемии у реципиентов трансплантата почки изменялись в динамике в предоперационном (1), раннем послеоперационном (2) и отдаленном послеоперационном периоде (3) в соответствии с рисунком.

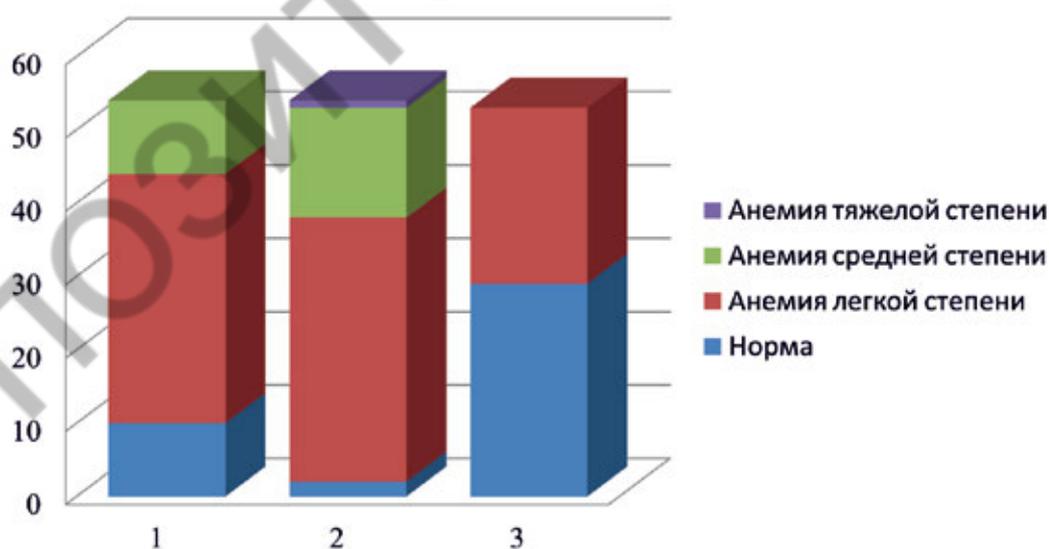


Рисунок — Степени анемии у реципиентов трансплантата почки

Таким образом, существует тенденция к усугублению тяжести и увеличению числа пациентов с анемией в раннем послеоперационном периоде — 96,3 % ($n = 52$) против 81,5 % ($n = 44$) ($\chi^2 = 6,0$, $p < 0,05$) и нормализации показателей в отдаленном послеоперационном периоде в сравнении с предоперационным и ранним послеоперационным этапом — 45,3 % ($n = 24$) против 81,5 %

($n = 44$) и 96,3 % ($n = 52$) ($\chi^2 = 15,1, p < 0,001$; $\chi^2 = 33,8, p < 0,001$ соответственно). В контрольной группе у лишь одного пациента (6,7 %) диагностирована анемия легкой степени тяжести. Полученные результаты позволяют предположить, что частота встречаемости анемии у пациентов с хроническими заболеваниями почек выше на любом этапе почечно-заместительной терапии, чем у пациентов без заболевания почек — 81,5 % ($n = 44$), 96,3 % ($n = 52$), 45,3 % ($n = 24$) против 6,7 % ($n = 1$) ($\chi^2 = 29,0, p < 0,001$; $\chi^2 = 52,9, p < 0,001$; $\chi^2 = 7,5, p < 0,01$ соответственно).

В ходе исследования был проведен общий анализ крови и иммуноферментный анализ для определения концентрации эритропоэтина в сыворотке крови. Полученные результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Показатели анемии у реципиентов трансплантата почки

Показатель $M \pm m$	Предоперационный период	Ранний послеоперационный период	Отдаленный послеоперационный период	Группа контроля
Эритроциты, $10^{12}/л$	$3,66 \pm 0,10$	$3,40 \pm 0,09^*$	$4,35 \pm 0,09^{*,**}$	$4,89 \pm 0,10$
Гемоглобин, г/л	$108 \pm 2^*$	$98 \pm 2^{*•}$	$126 \pm 3^{*,**•}$	144 ± 3
Эритропоэтин, мМЕ/мл	$24,0 \pm 2,4$	$28,2 \pm 2,5$	$19,0 \pm 1,6^{*,**}$	$15,5 \pm 6,8$

* — достоверность различия показателей при сравнении с предоперационным периодом при $p < 0,05$;

** — достоверность различия показателей при сравнении с ранним послеоперационным периодом при $p < 0,05$;

• — достоверность различия показателей при сравнении с группой контроля при $p < 0,05$.

Содержание эритроцитов в крови у реципиентов трансплантата почки в отдаленном послеоперационном периоде выше, чем во время диализной терапии ($4,35 \pm 0,09 \cdot 10^{12}/л$ против $3,66 \pm 0,10 \cdot 10^{12}/л$, $p < 0,001$) и не отличаются от пациентов без хронических заболеваний почек. Концентрация гемоглобина в отдаленном послеоперационном периоде выше, чем на предоперационном этапе (126 ± 3 г/л против 108 ± 2 г/л, $p < 0,001$) и ниже, чем у пациентов контрольной группы на всех этапах наблюдения (108 ± 2 г/л, 98 ± 2 г/л, 126 ± 3 г/л против 144 ± 3 г/л, $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$ соответственно). Выявлено снижение уровня эритропоэтина через 6 месяцев после трансплантации — $19,0 \pm 1,6$ мМЕ/мл против $24,0 \pm 2,4$ мМЕ/мл, $p < 0,01$.

Биохимический анализ крови показал, что содержание железа в крови не отличалось на всех этапах наблюдения у реципиентов трансплантата почки — $17,2 \pm 11,6$, $14,9 \pm 5,3$, $15,4 \pm 5,8$ мкмоль/л соответственно. При определении концентрации ферритина установлено, что через 6 месяцев после трансплантации происходит повышение уровня по сравнению с предоперационным этапом — $187,6$ ($137,8$; $202,7$) нг/мл против $181,8$ ($165,3$; $216,8$) нг/мл, $p < 0,01$, однако этот показатель становится ниже, чем в раннем послеоперационном периоде — $187,6$ ($137,8$; $202,7$) нг/мл против $190,5$ ($171,3$; $227,0$) нг/мл, $p < 0,01$. Концентрация трансферрина в отдаленном послеоперационном периоде была выше, чем в раннем послеоперационном периоде — $2,1$ ($1,8$; $3,0$) г/л против $1,8$ ($1,6$; $2,3$) г/л, $p < 0,01$, но не отличалась от предоперационной — $2,0$ ($1,6$; $2,6$) г/л.

Анализ корреляционных взаимоотношений продемонстрировал взаимосвязь низкого уровня гемоглобина на диализном этапе и в отдаленном послеоперационном периоде с молодым возрастом пациентов ($r = 0,28$ и $r = 0,30$ соответственно, $p < 0,05$). Уровень гемоглобина в отдаленном послеоперационном периоде зависел от показателей функционирования трансплантата ($r = 0,38$, $p < 0,01$). Увеличение уровня эритропоэтина в сыворотке крови у диализных пациентов ассоциировалось с активацией системного воспалительного ответа: ростом концентрации С-реактивного белка и интерлейкина-6 ($r = 0,34$, $p < 0,05$ и $r = 0,43$, $p < 0,01$ соответственно). Та же тенденция сохранялась и в раннем послеоперационном периоде ($r = 0,37$ и $r = 0,43$ соответственно, $p < 0,01$).

С целью оценки частоты встречаемости прогрессирования кардиоваскулярной патологии у пациентов с хроническими заболеваниями почек в ходе исследования к понятию «неблагоприятный исход» отнесены следующие нозологические формы: острый коронарный синдром (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), нарушения сердечного ритма (фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, фибрилляция желудочков), приступ стенокардии напряжения или гипертонический криз, потребовавшие обращения за медицинской помощью. За время раннего послеоперационного периода у 24,1 % (13) пациентов диагностированы неблагоприятные

кардиоваскулярные изменения и у 33,3 % (18) пациентов за период наблюдения. С целью определения предикторов кардиоваскулярной патологии была изучена сопряженность возникновения неблагоприятных исходов с теми или иными факторами с использованием теста χ^2 , точного критерия Фишера.

Пациенты, в крови которых на предоперационном этапе лечения диагностировано избыточное количество эритропоэтина, более подвержены прогрессированию кардиоваскулярной патологии в раннем послеоперационном периоде, чем пациенты, чьи показатели не превышали верхнюю границу нормы (42,86 %, 12,12 %, $\chi^2 = 6,6$, $p < 0,05$). Уровень эритропоэтина в крови пациентов, имевших послеоперационные кардиоваскулярные события, был выше, чем у пациентов, не имевших таковых осложнений (37 (20; 187) мМЕ/мл против 17 (10; 42) мМЕ/мл, $p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, превышение максимально допустимой концентрации эритропоэтина в крови на диализном этапе лечения способствует прогрессированию кардиоваскулярных нарушений в раннем послеоперационном периоде у реципиентов трансплантата почки. Проведение трансплантации донорской почки оказывает благоприятное влияние по устранению анемического синдрома у пациентов, получающих почечно-заместительную терапию.

Литература

1. Anemia as a risk factor for all-cause mortality: obscure synergic effect of chronic kidney disease / Y. Sato [et al.] // *Clinical and Experimental Nephrology*. — 2018. — Vol. 22(2). — P. 388–394.
2. National Kidney Foundation KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target *American Journal of Kidney Diseases*. — 2007. — Vol. 50. — P. 471–530.
3. Haemoglobin concentration and survival of haemodialysis patients before and after experiencing cardiovascular disease: a cohort study from Japanese dialysis outcomes and practice pattern study (J-DOPPS) / R. Kido [et al.] // *BMJ Open*. — 2019. — Vol. 9(9).
4. Parameters influencing blood erythropoietin levels of renal transplant recipients during the early post-transplantation period / M. Kalantzi [et al.] // *Transplantation Proceedings*. — 2014. — Vol. 46(9). — P. 3179–3182.
5. Post-transplant anemia has strong influences on renal and patient outcomes in living kidney transplant patients / N. Ichimaru [et al.] // *Transplantation Proceedings*. — 2016. — Vol. 48 (3). — P. 878–883.
6. Treating posttransplant anemia with erythropoietin improves quality of life but does not affect progression of chronic kidney disease / T. Pile [et al.] // *Experimental and clinical transplantation*. — 2019. — Vol. 10.
7. The effect of maintaining high hemoglobin levels on long-term kidney function in kidney transplant recipients: a randomized controlled trial / M. Tsujita [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. — 2019. — Vol. 34. — P. 1409–1416.

Hight erythropoethin level as a cardiovascular risk factor in renal transplant recipients

Smaliakova M. V.

State Institution "The Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology", Minsk, Republic of Belarus

Anemia is a common pathogenetic component in the progression of kidney disease and cardiovascular disease. A decrease in the synthesis of endogenous erythropoietin leads to a decrease in hemoglobin level. It entails the need for the introduction of exogenous erythropoietin. This article presents information about the dynamics of anemia indicators at different stages of renal replacement therapy and their effect on the progression of cardiovascular disease in renal transplant recipients.

Keywords: erythropoietin, anemia, cardiovascular risk, kidney transplant.

Поступила 04.10.2019