

Н.П. Митьковская¹, Е.А. Григоренко¹, О.В. Калачик²

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРОВ МИОКАРДИАЛЬНОГО СТРЕССА У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,¹
РНПЦ трансплантации органов и тканей, г. Минск, Республика Беларусь²

Цель исследования – оценить прогностическую значимость изменений уровня мозгового натрийуретического пептида в ремоделировании левого желудочка у реципиентов, перенесших трансплантацию почки, в отдаленном послеоперационном периоде.

Предварительные результаты выявили увеличение доли лиц со структурно-функциональными изменениями миокарда среди пациентов, перенесших трансплантацию почки, что, помимо анамнестической продолжительности ХПН на этапе нахождения в листе ожидания, вероятно, обусловлено назначением иммуносупрессивной терапии в послеоперационном периоде. При этом достоверных различий в повышении уровня мозгового натрийуретического пептида в группах исследования не выявлено. В отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов донорской почки в подгруппе с нормальными показателями сократительной способности миокарда взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и показателями, отражающими ремоделирование левого желудочка, отсутствовала.

Ключевые слова: трансплантация органов, факторы кардиоваскулярного риска, ремоделирование левого желудочка, маркеры миокардиального стресса.

N.P. Mitkovskaya, E.A. Grigorenko, O.V. Kalachik

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MYOCARDIAL STRESS MARKERS IN PATIENTS WITH KIDNEY TRANSPLANTS

Aim of the study – to evaluate the prognostic significance of brain natriuretic peptide level variation in left ventricular remodeling in recipients after kidney transplantation in long-term post-operative period.

Preliminary results show the increase of the number of patients with structural and functional changes in myocardium among kidney recipients, that is probably determined not only by the duration of chronic kidney failure on the stage of waiting list, but also by the administration of immunosuppressive therapy in post-operative period. No significant difference in brain natriuretic peptide level increase was found between groups. In long-term post-operative period in the subgroup of kidney transplant recipients with normal left ventricle contractility function, there was no connection between NT-proBNP level and markers of left ventricle remodeling.

Key words: organ transplantation, cardiovascular risk factors, left ventricular remodeling, myocardial stress markers.

Лечение терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) является одной из наиболее значимых современных медицинских и социальных проблем. Существующие методы почечно-заместительной терапии (ПЗТ), такие как программный гемодиализ, амбулаторный перитонеальный диализ, трансплантация почки, значительно улучшают качество жизни пациентов с ХПН и увеличивают ее продолжительность [4, 7, 8]. Активно развивающаяся в нашей стране трансплантация почки на сегодняшний день является оптимальным методом ПЗТ. За 2011 год в Республике Беларусь выполнено 175 операций трансплантации почки, что на 34,3% превышает показатель предыдущего 2010 года.

Состояние сердечно-сосудистой системы является не только ограничивающим фактором при внесении пациентов в лист ожидания, но и определяет прогноз выживаемости в послеоперационном периоде. Кардиоваскулярная летальность реципиентов с функционирующим трансплантатом почки признана одной из ведущих причин, снижающих эффективность пересадки почки в отдаленные сроки после операции [1, 3]. По данным 2008 года в Республике Беларусь

ежегодная летальность реципиентов трансплантата почки составила 1,7%, причем 56% в структуре смертности заняла кардиоваскулярная патология.

Одной из фундаментальных ответных реакций миокарда на гемодинамический стресс в процессе ремоделирования левого желудочка является секреция ряда гуморальных факторов, таких как хромогранин А, адренормедуллин, ST2, предсердный и мозговой натрийуретические пептиды. В современной литературе данные факторы обозначают как «маркеры миокардиального стресса», некоторые авторы для их определения используют термин «факторы разгрузки» [2, 5, 6]. В связи с высокой прогностической значимостью международные эксперты рекомендуют проводить исследования NT-proBNP каждому пациенту с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (класс доказательства IIa, уровень А). Эффективное лечение при хронической сердечной недостаточности может способствовать достоверному (более чем на 30% от исходной величины) снижению концентраций NT-proBNP, что является одной из важных целей лечения лиц с сердечно-сосудистой патологией (класс доказательства IIb, уровень С). При этом содержание

в крови BNP и NT-proBNP ассоциировано не только с функциональными классами ХСН, величиной фракции выброса левого желудочка, но также с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем. Применение иммуносупрессивной терапии у реципиентов трансплантатов органов помимо преследуемого подавления реакции отторжения донорского органа, приводит к снижению нейроморальной активности, что, возможно, оказывает негативное влияние на прогностическую значимость маркеров миокардиального стресса в отношении ремоделирования левого желудочка у реципиентов трансплантатов почки в отдаленном послеоперационном периоде.

Цель исследования – оценить прогностическую значимость изменений уровня мозгового натрийуретического пептида в ремоделировании левого желудочка у реципиентов, перенесших трансплантацию почки, в отдаленном послеоперационном периоде.

Материалы и методы. Участниками исследования стали 52 человека в возрасте от 38 до 52 лет. В 1-ю группу были включены 20 пациентов из листа ожидания, во 2-ю группу – 32 человека, перенесших трансплантацию почки более 12 месяцев назад от момента обследования. Группа сравнения была сформирована из 20 пациентов с артериальной гипертензией, сопоставимых по возрасту, половому составу, распространенности традиционных факторов кардиоваскулярного риска с реципиентами трансплантатов почки.

Выполнены исследования, определяющие структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в группах исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, доплерЭхоКГ, скрининг коронарного кальция). Уровень NT-proBNP определяли методом иммунохемилюминисценции с использованием наборов по количественному определению концентрации NT-proBNP в плазме крови фирмы Roche (Швейцария).

Результаты и обсуждение
Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование на этапе нахождения в листе ожидания, а также после перенесенной трансплантации почки представлена в таблице 1. При сравнительном анализе

результатов эхокардиографического исследования выявлено, что доля лиц с нормальной геометрической моделью левого желудочка в группе реципиентов трансплантатов почки через 12 месяцев после проведенной трансплантации была достоверно ниже, чем в группе лиц, находящихся в листе ожидания ($31,28 \pm 4,36$, $54,12 \pm 7,09$ на 100 обследованных, $p < 0,05$). В структуре ремоделирования у реципиентов почки при сопоставлении с группой сравнения преобладала эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ ($61,24 \pm 5,17$, $34,52 \pm 3,19$ на 100 обследованных, $p < 0,01$), отмечалось нарушение его диастолической функции (E/AMK $0,91 \pm 0,04$ м/с, $1,08 \pm 0,03$ м/с, $p < 0,05$). Также в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов, перенесших трансплантацию почки, в отличие от лиц из группы сравнения, было отмечено утолщение передней стенки аорты ($2,46 \pm 0,15$ мм, $1,03 \pm 0,01$ мм, $p < 0,05$), чаще регистрировалось расширение корня аорты ($34,72 \pm 4,29$, $5,43 \pm 1,54$ на

Таблица 1. Клиническая характеристика обследуемых лиц.

| Показатель (M±m) | Группа листа ожидания (n=20) | | Группа реципиентов донорской почки (n=32) | | Группа сравнения (n=20) | |
|----------------------------------------------------|------------------------------|-------------|-------------------------------------------|-------------|-------------------------|-------------|
| | Абс. | На 100 обл. | Абс. | На 100 обл. | Абс. | На 100 обл. |
| Возраст §, лет | 34,12±6,28 | | 36,32±4,74 | | 39,44±4,19 | |
| Давность АГ§, лет | 2,19±0,61 | | 2,54±0,23 | | 2,15±0,42 | |
| Давность гемодиализа, лет | 4,32±1,71 | | 3,78±2,86 | | - | |
| ЧСС§, мин-1 | 81,14±6,73 | | 78,72±4,73 | | 80,12±7,29 | |
| Систолическое АД, мм рт.ст. при первичном осмотре | 185,64±12,31* | | 147,32±9,42 | | 152,54±12,47 | |
| Диастолическое АД, мм рт.ст. при первичном осмотре | 112,41±14,07* | | 92,15±8,05 | | 94,73±12,17 | |
| Признак (P±m) | Абс. | На 100 обл. | Абс. | На 100 обл. | Абс. | На 100 обл. |
| Изменения ЭКГ покоя§: | 17 | 85,42±4,16* | 42 | 56,76±4,67* | 14 | 70,00±5,48 |
| нарушения сердечного ритма | 11 | 55,14±5,12* | 27 | 36,67±3,28 | 4 | 20,17±2,46 |
| нарушения проводимости | 8 | 41,06±2,14* | 24 | 32,43±6,24* | 3 | 15,04±3,28 |
| признаки гипертрофии миокарда ЛЖ | 18 | 90,06±3,17* | 70 | 94,45±9,32* | 12 | 64,72±2,95 |
| изменения конечной части желудочкового комплекса | 12 | 60,12±3,01* | 38 | 51,35±5,13* | 4 | 20,05±4,71 |

Примечание – § - достоверные различия не установлены, * - достоверность различия показателей при сравнении пациентов из листа ожидания с группой реципиентов донорской почки при $p < 0,05$, • - достоверность различия показателей при сравнении с группой сравнения при $p < 0,05$.

Таблица 2. Показатели значений кальциевого индекса при скрининговой оценке кальциноза коронарных артерий в группах исследования.

| Показатель КИ (M±m) | Группа реципиентов трансплантатов почки (n=9) | | Группа сравнения (11) | |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| | AJ-130, ед. | Volume-130, мм ² | AJ-130, ед. | Volume-130, мм ² |
| Проксимальный отдел левой коронарной артерии (LMA) | 87,32±12,04* | 134,52±23,19* | 7,49±1,26 | 23,18±4,15 |
| Передняя межжелудочковая ветвь ЛКА (LAD) | 29,18±6,34* | 32,67±7,08* | 9,12±2,04 | 17,34±3,51 |
| Огибающая ветвь ЛКА (LCX) | 22,61±3,17 | 28,74±3,14 | 26,31±3,12 | 32,84±8,12 |
| Проксимальный отдел правой коронарной артерии (RCA) | 59,61±12,08* | 67,49±10,32* | 3,06±0,98 | 5,37±1,19 |
| Задняя межжелудочковая ветвь ПКА (PDA) | 1,32±0,02 | 2,18±0,12 | 0 | 0 |

Примечание – * - достоверность различия показателей при p<0,05.

100 обследованных, p<0,001).

В исследуемых группах пациентам, имеющим отрицательную динамику показателей ЭКГ, центральной гемодинамики, а также промежуточный риск развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий, был проведен скрининг коронарного кальция. Выявлено достоверное увеличение кальциевого индекса, определенного по методикам AJ-130 и Volume-130, в группе реципиентов трансплантатов почки (таблица 2).

Уровень NT-proBNP в плазме крови исследуемых был повышен в обеих группах (лист ожидания, реципиенты трансплантатов почки), однако различия в показателях были недостоверными (703,7±90,1 пг/мл, 665,9±20,3 пг/мл, p>0,05). Показатели NT-proBNP в плазме крови пациентов из группы сравнения находились в пределах 308,4±65,9 пг/мл, что достоверно отличалось от значений в группах пациентов, находящихся в листе ожидания (p<0,05), и перенесших трансплантацию почки более 12 месяцев назад (p<0,05) (рисунок 1).

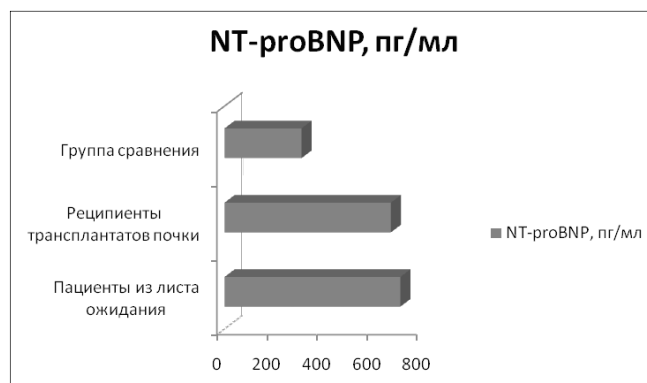


Рисунок 1. Уровень NT-proBNP в плазме крови пациентов, включенных в исследование

При сопоставлении результатов инструментального исследования структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у реципиентов трансплантатов почки с показателями маркеров миокардиального стресса, выявлено, что в отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов донорской почки взаимосвязь между уровнем NT-proBNP, кальциевым

индексом и показателями, отражающими ремоделирование левого желудочка, отсутствовала (таблица 3).

Таблица 3. Корреляционная связь уровня NT-proBNP с результатами инструментальных исследований сердечно-сосудистой системы у реципиентов трансплантатов почки в отдаленном послеоперационном периоде

| Показатель | NT-proBNP |
|-------------------|-----------|
| ИММЛЖ | 0,33 |
| Е/А _{МК} | # |
| КИ, AJ-130 | # |
| КИ, Volume-130 | 0,29 |

Примечания. 1. ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, Е/А МК – отношение скорости раннего к скорости позднего наполнения левого желудочка, КИ, AJ-130 – кальциевый индекс, рассчитанный по методике Агатстона, КИ, Volume-130 – кальциевый индекс, рассчитанный по объемной методике.

Таким образом, полученные предварительные результаты выявили увеличение доли лиц со структурно-функциональными изменениями миокарда среди пациентов, перенесших трансплантацию почки, что, помимо анамнестической продолжительности ХПН на этапе нахождения в листе ожидания, вероятно, обусловлено назначением иммуносупрессивной терапии в послеоперационном периоде. При этом достоверных различий в повышении уровня мозгового натрийуретического пептида в группе пациентов, находящихся в листе ожидания, и у реципиентов трансплантатов почки через 12 месяцев после операции не выявлено. Также в отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов донорской почки взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и показателями, отражающими ремоделирование левого желудочка, отсутствовала, что ставит под сомнение прогностическую значимость данного маркера при оценке структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у реципиентов трансплантатов почки через 12 месяцев после проведенной операции.

Литература

1. Aakhus, S., Wideroe T.E. Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant recipients// J. Nephrology Dialysis Transplantation. –

1999. – Vol. 14. – P. 648–654.

2. *Braunwald, E.* Biomarkers in heart failure // *New Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2148–2159.

3. *Drueke, T., Abdulmassih Z., Lacour B. et al.* Atherosclerosis and lipid disorders after renal transplantation. // *J. Kidney Int.* – 1991. – Vol. 39. – P. 24–28.

4. *Kasiske, B., Guijarro C., Massy Z. et al.* Cardiovascular disease after renal transplantation. // *J Am Soc Nephrol*. – 1996. – Vol. 7. – P. 158–165.

5. *Prognostic significance of myocardial stress markers in left ventricular remodeling in patients with kidney transplants / N. P. Mitkovskaya, E. A. Grigorenko* // *Heart Failure 2012: abstr. book,*

Belgrade, Serbia, May 19–22, 2012. – Belgrade, 2012. – Poster Presentation №. 60462.

6. *Vogelsang, T. W., Jensen R. J., Monrad A. L. et al.* Independent effects of both right and left ventricular function on plasma brain natriuretic peptide // *Eur. J. Heart Fail.* – 2007. – Vol. 9. – P. 892–896.

7. *Wheeller, 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.

8. *Современные подходы к оценке кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантатов почки, имеющих метаболический синдром / Н.П. Митьковская, О.В. Калачик, Е.А. Григоренко, М.В. Швед* // *Мед. панорама* – 2012. – № 3. – С. 27–29.

Поступила 3.08.2012 г.