

DOI: 10.15825/1995-1191-2017-1-52-56

ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК И ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ У РЕЦИПИЕНТА СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Я.Л. Поз, А.Г. Строков, В.Н. Попцов, Ю.В. Копылова, К.Н. Крышин

ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Развитие почечного повреждения и особенности применения заместительной почечной терапии рассмотрены на примере больного с дилатационной кардиомиопатией, перенесшего последовательно две трансплантации сердца и две трансплантации почки. В последние годы наблюдается постоянный рост числа пациентов, нуждающихся в трансплантации сердца и почки в той или иной последовательности. Это предопределяет необходимость тщательного изучения всех элементов кардиоренального взаимодействия у данной категории больных.

Ключевые слова: повреждение почек, заместительная почечная терапия, пересадка сердца, пересадка почки.

KIDNEY INJURY AND RENAL REPLACEMENT THERAPY IN HEART TRANSPLANT RECIPIENT

Ya.L. Poz, A.G. Strokov, V.N. Poptsov, Yu.V. Kopylova, K.N. Kryshin

V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

The development of kidney injury and the characteristics of renal replacement therapy were considered in patient with dilated cardiomyopathy, who consequently underwent two heart transplantations and two kidney transplantations. Since the number of the patients needed both kidney and heart transplantation increases constantly, the multifaceted thorough research in this specific patient population is extremely important.

Key words: kidney injury, renal replacement therapy, heart transplantation, kidney transplantation.

Снижение почечной функции и повреждение почек – распространенное явление у пациентов с сердечной недостаточностью, как острой, так и хронической. Существование многофакторных механизмов, связывающих сердечную и почечную функцию, нашедшее подтверждение во многих исследованиях, определило формирование понятия кардиоренального синдрома [1, 2]. В то же время растет число доказательств наличия патологических процессов, имеющих противоположную направленность – повреждение сердечно-сосудистой системы в условиях сниженной или утраченной функции почек, то есть «ренокардиального» синдрома, наблюдающегося при хронической болезни почек и определяющего высокие показатели смертности на всех ее стадиях [3, 4].

Реципиенты сердечного трансплантата с этой точки зрения представляют отдельную группу, так

как у них на разных этапах лечения, до и после трансплантации, могут наблюдаться проявления всех типов кардиоренального синдрома: нарушение почечной функции при длительно существующей сердечной недостаточности на предоперационном этапе; острое повреждение почек в периоперационном периоде на фоне искусственного кровообращения, дисфункции сердечного трансплантата, применения кардиотонических препаратов, механической поддержки сократительной функции сердца, иммуносупрессии; в ряде случаев почечное повреждение имеет исход в терминальную стадию с сохраняющейся потребностью в диализной заместительной терапии и персистированием таких патологических механизмов, как субуремия, гипергидратация, хроническое воспаление, костно-минеральные нарушения, анемия, и других, приводящих к развитию в сердечном трансплантате характерных для хрони-

Для корреспонденции: Поз Яков Львович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (499) 158-22-33. E-mail: dr.poz@list.ru.

For correspondence: Poz Yakov L'vovich. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation.
Tel. (499) 158-22-33. E-mail: dr.poz@list.ru

ческой болезни почек (ХБП) в конечной, диализозависимой стадии, изменений в виде кардиофиброза, гипертрофии миокарда, кальцификации клапанов.

В подобной ситуации чрезвычайно важным представляется понимание ключевых патогенетических звеньев кардиоренального синдрома у реципиентов сердечного трансплантата, которое позволит оптимизировать клинические подходы к решению проблем сохранения почечной функции, оптимального использования заместительной почечной терапии во всех ее разновидностях, включая трансплантацию почки. Весьма наглядно это иллюстрирует следующее клиническое наблюдение (рис. 1).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Л., 1982 г. р., с июля 2008 года отмечал одышку, постепенно нарастал кашель, появились отеки голеней. При стационарном обследовании была диагностирована дилатационная кардиомиопатия (ДКМП). Неоднократно госпитализировался по месту жительства с клинической картиной декомпенсации сердечной деятельности, проводимое лечение было неэффективным. С вышеперечисленными жалобами в октябре 2008 года был госпитализирован в ФНЦТИО с целью проведения обследования по программе подготовки к трансплантации сердца.

Состояние при поступлении крайне тяжелое. Положение вынужденное, с высоко приподнятой спинкой кровати. Цианоз губ. Отечность голеней и стоп. В легких дыхание жесткое, над всей по-

верхностью – влажные крупнопузырчатые хрипы. ЧДД – 24 в минуту. Границы относительной тупости сердца расширены влево на 1,5 см. Тоны сердца глухие, ритм правильный. Систолический шум на верхушке и в области митрального клапана. АД – 90/70 мм рт. ст., ЧСС – 100 в мин. Печень увеличена на 5 см, плотная, болезненная при пальпации. Дизурических симптомов не отмечает.

При обследовании обращали на себя внимание изогипостенурия (относительная плотность мочи стабильно 1,010), умеренная азотемия (Pcr – 156 мкмоль/л). По данным УЗИ сердца: конечный диастолический объем левого желудочка – 256 мл, конечный систолический объем – 182 мл, фракция изгнания – 29%, диффузный гипокинез стенок левого желудочка, акинез верхушки, регургитация в левое предсердие 2–3-й ст., регургитация в правое предсердие 0–1-й ст., расчетное давление в легочной артерии – 38 мм рт. ст.

Больному было проведено лечение: левосимендан в условиях отделения интенсивной терапии, инотропная поддержка допамином в дозах 4,5–2 мкг/кг/мин в течение трех недель, сердечные гликозиды, петлевые диуретики, верошпирон. На фоне лечения состояние стабилизировалось. Отмечалось некоторое улучшение сократительной способности миокарда (фракция изгнания левого желудочка возросла с 29 до 35%).

С заключительным клиническим диагнозом «дилатационная кардиомиопатия; относительная недостаточность митрального клапана; сердеч-

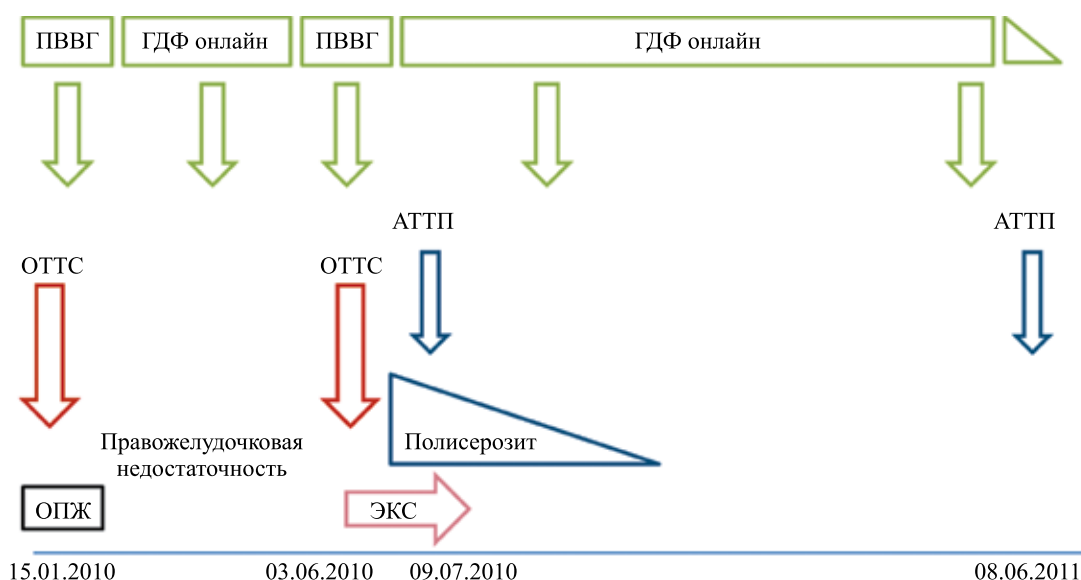


Рис. 1. Основные клинические события у реципиента сердечного трансплантата Л.

Fig. 1. Main clinical events in heart transplant recipient L.

ПВВГ – постоянная вено-венозная гемофильтрация (continuous veno-venous hemofiltration); ОТТС – ортотопическая трансплантация сердца (orthotopic heart transplantation); ГДФ – гемодиализация (hemodiafiltration); ОПЖ – обход правого желудочка (right ventricle bypass); ЭКС – электрокардиостимулятор (pacemaker); АТПП – аллотрансплантация трупной почки (cadaveric kidney allotransplantation)

ная астма; НК 2Б–3; ФК 3–4 по NYHA; статус 2 по UNOS» пациент был включен в лист ожидания трансплантации сердца.

15.01.2010 больному была выполнена ортотопическая трансплантация сердца. В послеоперационном периоде отмечалась острая правожелудочковая недостаточность трансплантата, в связи с чем в течение 3 суток применялся обход правого желудочка центрифужным насосом «Bio-Ring». Однако у больного сохранялась правожелудочковая недостаточность, что требовало введения инотропных препаратов, ингаляции оксида азота. 08.02.2010 пациент был переведен в отделение. Учитывая сохраняющуюся правожелудочковую недостаточность, продолжалась инотропная поддержка добутамином, был проведен курс лечения левосименданом.

Уровень азотемии в период ожидания первой трансплантации сердца оставался стабильным, концентрация креатинина сыворотки крови перед операцией составляла 140 мкмоль/л. В послеоперационном периоде у больного развилось острое повреждение почек, потребовавшее проведения постоянной вено-венозной гемофильтрации (ПВВГ). Восстановления функции почек до уровня, который позволил бы отказаться от заместительной терапии, не произошло. В связи с сохраняющейся почечной недостаточностью больному проводилось программное лечение сеансами гемодиализации онлайн (ГДФ). Поскольку сохраняющаяся правожелудочковая недостаточность определяла зависимость пациента от гипергидратации, сеансы проводились с частотой 4–6 раз в неделю. В качестве сосудистого доступа использовался туннелированный перманентный двухпросветный катетер, установленный в правую подключичную вену. Объемная скорость кровотока в ходе процедур составляла 200–230 мл/мин, объем замещения – 10–12 литров за процедуру. Для коррекции анемии было начато лечение рекомбинантным человеческим эритропоэтином и внутривенными препаратами железа.

03.06.2010 больному была выполнена повторная трансплантация сердца. Ранний послеоперационный период протекал тяжело, что было связано с развернутой картиной полиорганной недостаточности. Пациенту требовались высокие дозы инотропных препаратов и вазопрессоров, продленная ИВЛ, проводились заместительная почечная терапия (ПВВГ – 1–5-е сутки, затем – ГДФ 5 часов 3–5 раз в неделю) и 2 сеанса ЛПС-абсорбции. К 10-м суткам narosли признаки полисерозита, что потребовало повторного дренирования плевральных полостей (12.06 – 1900 мл суммарно, 21.06 – 1250 мл суммарно). С 4-х суток в связи с брадикардией применялась электрокардиостимуляция (ЭКС) с час-

тотой 100–120 в минуту. Две биопсии трансплантата 17.06 и 30.06 показали отторжение 0–1.

09.07.2010, на 36-е сутки пребывания в ОРИТ, больному была выполнена аллотрансплантация трупной почки справа. Одновременно в связи с дисфункцией синусового узла и выраженной брадикардией была произведена имплантация системы ЭКС с миокардиальным электродом.

В первые трое суток пациенту требовалась умеренная инотропная поддержка сердечной деятельности (допамин и добутамин до 1,8 + 2,7 мкг/кг/мин, затем доза катехоламинов была постепенно снижена до полной отмены). В серии биоптатов почечного трансплантата (18, 31, 45-е сутки) имелись явления острого канальцевого некроза средней степени тяжести. Явления полисерозита (плеврит, асцит) сохранялись до октября 2010 г. Было продолжено программное лечение сеансами гемодиализации онлайн длительностью 5 часов 3 раза в неделю. Функция почечного трансплантата не восстановилась. С октября 2010 года пациент находился в листе ожидания на повторную трансплантацию почки.

08.06.2011 больному была выполнена повторная аллотрансплантация трупной почки. Срок консервации составил 10 часов 48 минут. Отмечалось совпадение по HLA – A1 и Dr15 (2). Начальная иммуносупрессия: базиликсимаб 20 мг интраоперационно и 20 мг на 4-е сутки, такролимус – 8 мг/сутки, микофеноловая кислота – 1440 мг, метипред – 16 мг/сутки. Функция трансплантата – отсроченная, получал сеансы гемодиализации № 8. В раннем послеоперационном периоде, на 6-е сутки, в связи с сохраняющимися, по данным УЗИ, расширением чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) трансплантата была наложена нефростома с восстановлением пассажа мочи. После пережатия нефростомы расширение ЧЛС не зарегистрировано, признаков инфекции не выявлено. Проведена пиелуретероцистография, контраст поступал в мочевой пузырь. Нефростома была удалена 01.07.2011. Однако по данным УЗИ в динамике вновь было зафиксировано постепенное расширение ЧЛС и увеличение лимфоцеле в объеме до 282 см³. 27.07.2011 было произведено дренирование лимфоцеле без осложнений. На контрольном УЗИ расширения чашечно-лоханочной системы не было.

Функция сердечного трансплантата была удовлетворительной, фракция изгнания – 73% при нормальных объемных характеристиках левого желудочка. 02.08.2011 больной был выписан под амбулаторное наблюдение. Уровень азотемии на момент выписки составлял: Pcr – 180 мкмоль/л; Pcr – 13,6 ммоль/л. В настоящее время функция сердечного трансплантата удовлетворительная, признаков недостаточности кровообращения не

отмечается. Функция почечного трансплантата также удовлетворительная, показатели азотемии не превышают верхней границы нормы.

В данном случае почечная дисфункция развивалась в рамках кардиоренального синдрома 2-го и 1-го типов по классификации С. Ronco с соавт., предложенной в 2008 году [1] (таблица). Нарушение почечной функции при сердечной недостаточности традиционно связывается со снижением сердечного выброса и гипоперфузией почек, однако в последние годы все большее внимание уделяется патогенетическому значению почечной венозной гипертензии на фоне застойной сердечной недостаточности [3].

Помимо снижения градиента артериовенозного и трансгломерулярного давления целый комплекс патофизиологических механизмов, включающих хроническое воспаление с высоким уровнем циркулирующих цитокинов и оксидативный стресс в сочетании с гиперактивностью симпатической нервной системы, способствуют развитию почечного повреждения, которое может иметь транзиторный характер, но при длительном существовании прогрессировать и вызывать необратимые изменения нефронов [3, 5]. Характерно, что в описанном случае после первой ТС наблюдалась четкая связь гипергидратации и роста азотемии. В такой ситуации гипергидратация становилась главным, если не единственным показанием к ГДФ или к интенсифи-

кации программы ЗПТ. Стоит отметить, что у данного пациента, несмотря на расширенную программу ЗПТ, гипергидратация периодически отмечалась в течение всего периода применения ЗПТ, что подтверждалось данными биоимпедансного анализа (рис. 2).

Таблица

Классификация кардиоренального синдрома
Classification of cardiorenal syndrome

Типы кардиоренального синдрома	Характеристика
1-й тип Острый кардиоренальный синдром	Острая сердечная недостаточность, вызывающая острое повреждение почек
2-й тип Хронический кардиоренальный синдром	Хроническая сердечная недостаточность, вызывающая развитие хронической болезни почек
3-й тип Острый ренокардиальный синдром	Первичное острое нарушение функции почек, ведущее к острому нарушению сердечной функции
4-й тип Хронический ренокардиальный синдром	Первичное хроническое заболевание почек, ведущее к развитию сердечно-сосудистой патологии
5-й тип Вторичный кардиоренальный синдром	Нарушение функции сердца и почек, обусловленное острыми или хроническими системными заболеваниями

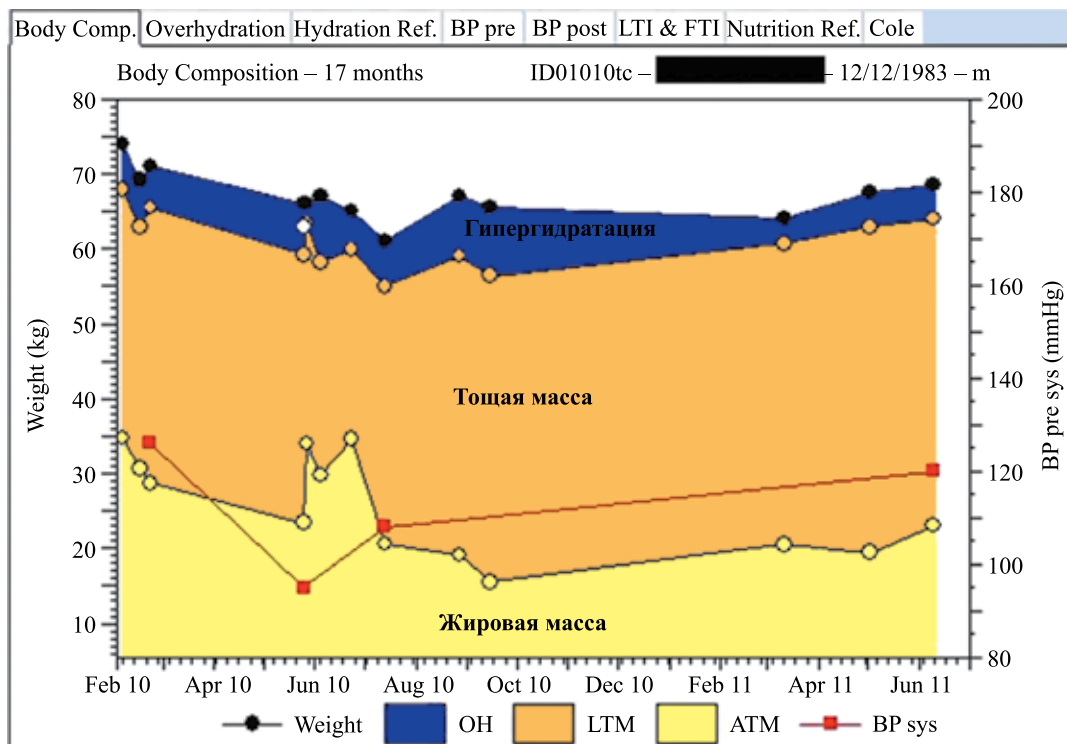


Рис. 2. Данные биоимпедансного анализа пациента Л.

Fig. 2. Body bioimpedance analysis of patient L.

Описанный случай является примером последовательной трансплантации сердца и почки, представляющей на сегодняшний день одно из актуальных направлений развития трансплантологии. До сих пор не существует общепринятой точки зрения на очередность выполнения этапов последовательной трансплантации сердца и почки (ПТСП). По мнению Т. Karamlou с соавт. [6], это обусловлено непредсказуемостью изменения функции почки после ТС. В описанном случае умеренная дисфункция сердечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде второй трансплантации сердца могла стать одной из причин утраты функции первого почечного трансплантата. Симультантная трансплантация почки в подобной ситуации была бы тем более неуспешной. В то же время ряд авторов отмечают определенные преимущества симультантной трансплантации обоих органов: использование органов от одного донора, сходная схема иммуносупрессии, меньшая частота реакций отторжения, механизмы которой могут быть обусловлены развитием феномена иммунологической толерантности. Предполагается, что большая антигенная нагрузка, отражением которой является более выраженная экспрессия главного комплекса гистосовместимости, при комбинированной пересадке сопровождается изменением уровня растворимых антигенов гистосовместимости, индукцией апоптоза аллореактивных Т-клеток и активацией супрессорных клеток [7]. Возможно, что при ПТСП это создает условия для развития иммунной толерантности, уменьшения эпизодов острого отторжения и удлинения интервала «трансплантация – первый эпизод отторжения» обоих пересаженных органов. Таким образом, при ПТСП почечный трансплантат может обеспечивать иммунную защиту пересаженного сердца [8].

До настоящего времени не имеется четких данных об особенностях развития патологии сердечно-сосудистой системы у реципиентов сердечного трансплантата с ХБП, в том числе и диализ-зависимой. Можно предположить, что длительное существование ХБП способно ухудшить результаты последующей трансплантации почки, что наблюдается и в генеральной популяции диализных больных. В этой связи при отсутствии дисфункции сердечного трансплантата целесообразна скорейшая трансплантация почки.

Потребность в ПТСП постоянно растет, что подтверждается и общемировым опытом [6, 9]. В нашем Центре на сегодняшний день наблюдаются 6 реципиентов сердечного трансплантата, находящихся на диализной терапии и включенных в лист ожидания трансплантации почки. В то же время в популяции диализных больных растет число потенциальных реципиентов сердечного трансплантата,

для которых ПТСП является оптимальным методом. Выработка критериев определения последовательности трансплантации сердца и почки для таких пациентов является требованием ближайшего будущего.

Авторы выражают глубокую благодарность сотрудникам Центра, внесшим основной вклад в ведение данного пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 957–962. doi: 10.1007/s00134-008-1017-8.
2. Кобалава ЖД, Виллевалде СВ, Ефремовцева МА. Основы кардиоренальной медицины. Под ред. Ж.Д. Кобалава, В.С. Моисеева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; 256. Kobalava ZhD, Villeva'de SV, Efremovtseva MA. Osnovy kardiorenal'noy meditsiny. Ed. by Zh.D. Kobalava, V.S. Moiseeva. M: GEOTAR-Media, 2014; 256.
3. Afsar B, Ortiz A, Covic A, Solak Y, Goldsmith D, Kanbay M. Focus on renal congestion in heart failure. *Clin. Kidney J.* 2016; 9 (1): 39–47. doi: 10.1093/ckj/sfv124.
4. Granata A, Clementi A, Virzi GM, Brocca A, de Cal M, Scarfia VR et al. Cardiorenal syndrome type 4: From chronic kidney disease to cardiovascular impairment. *Eur. J. Intern. Med.* 2016; 30: 1–6. doi: 10.1016/j.ejim.2016.02.019.
5. Ross EA. Congestive renal failure: the pathophysiology and treatment of renal venous hypertension. *J. Card. Fail.* 2012; 12: 930–938. doi: 10.1016/j.cardfail.2012.10.010.
6. Karamlou T, Welke KF, McMullan DM, Cohen GA, Gelow J, Tibayan FA et al. Combined heart-kidney transplant improves post-transplant survival compared with isolated heart transplantation in recipients with reduced glomerular filtration rate: analysis of 593 combined heart-kidney transplants from the United Network Organ Sharing Database. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 147: 456–461. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.09.017.
7. Pinderski LJ, Kirklin JK, McGiffin D, Brown R, Nafstel DC, Young KR Jr et al. Multi-organ transplantation: is there a protective effect against acute and chronic rejection? *J. Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1828–1833. doi: 10.1016/j.healun.2005.03.015
8. Mezrich J, Yamada K, Sachs DH et al. Regulatory T cells generated by kidney may mediate the beneficial immune effects of combining kidney with heart transplantation. *Surgery.* 2004; 135: 473–478.
9. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report-2014; focus theme: retransplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2014; 10: 996–1008.

*Статья поступила в редакцию 10.10.2016 г.
The article was submitted to the journal on 10.10.2016*