

# Факторы риска системных эмболий у реципиентов трансплантатов почки в отдаленном послеоперационном периоде

Григоренко Е.А.<sup>1\*</sup>, Митьковская Н.П.<sup>1</sup>, Руммо О.О.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь.

<sup>2</sup> РНПЦ трансплантации органов и тканей учреждения здравоохранения «9-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь.

## Авторы:

**Григоренко Елена Александровна**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры кардиологии и внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», главный внештатный кардиолог Комитета по здравоохранению Мингорисполкома, Минск, Республика Беларусь;

**Митьковская Наталья Павловна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь;

**Руммо Олег Олегович**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель РНПЦ трансплантации органов и тканей учреждения здравоохранения «9-я городская клиническая больница» г. Минска, Минск, Республика Беларусь.

## Резюме

### Цель

*Провести оценку факторов риска системных эмболий у реципиентов трансплантатов почки, у которых в отдаленном послеоперационном периоде была выявлена фибрилляция предсердий.*

### Материал и методы

*На базе Республиканского научно-практического центра трансплантации органов и тканей учреждения здравоохранения «9-я городская клиническая больница» г. Минска проведено проспективное когортное исследование, в которое были включены 175 реципиентов трансплантатов почки. Стратификация риска развития ишемического инсульта и системных эмболий проводилась с использованием шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc.*

## Результаты

Выявлено, что в отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов трансплантатов почки, имеющих фибрилляцию предсердий, отмечается высокая частота факторов риска тромбоземболических осложнений, что в 62,5% случаев требует решения вопроса о назначении непрямых антикоагулянтов в дополнение к комбинированной иммуносупрессивной терапии.

## Заключение

Назначение варфаринотерапии в течение 3 лет наблюдения у данной категории пациентов не сопровождалось увеличением количества больших геморрагических осложнений по сравнению с общей популяцией.

## Ключевые слова

Реципиенты трансплантатов органов, системные эмболии, фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия.

## Systemic embolism risk factors in kidney transplant recipients during long-term post-operative period

Grigorenko E.A.<sup>1</sup>, Mitkovskaya N.P.<sup>1</sup>, Rummo O.O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Educational institution «Belarusian State Medical University», Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Republican Scientific and Practical Center of Organ and Tissue Transplantation, Healthcare Institution «9<sup>th</sup> municipal clinical hospital», Minsk, Belarus

### Authors:

**Elena A. Grigorenko**, M.D., Ph.D., associate professor, associate professor of the Department of Cardiology and Internal Diseases, Belarusian State Medical University, chief part-time cardiologist of the Committee of Health Care, Minsk City Executive Committee, Minsk, Belarus;

**Natalia P. Mitkovskaya**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, head of the Department of Cardiology and Internal Diseases, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus;

**Oleg O. Rummo**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, head of the Republican Scientific and Practical Center of Organ and Tissue Transplantation, Healthcare Institution «9<sup>th</sup> municipal clinical hospital», Minsk, Belarus.

## Summary

### Objective

To assess systemic embolism risk factors in kidney transplant recipients, who manifested atrial fibrillation in long-term post-operative period.

### Materials and methods

A prospective cohort study of 175 kidney transplant recipients was carried out in the Republican Scientific and Practical Center of Organ and Tissue Transplantation of the healthcare institution «9<sup>th</sup> municipal clinical hospital». The risk stratification of ischemic stroke and systemic embolism development was performed using the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VAS<sub>c</sub> score.

### Results

It was found out that the occurrence of risk factors of thromboembolic complications was high in kidney transplant recipients who had atrial fibrillation in long-term post-operative period; it required indirect anticoagulants prescription in addition to a combined immunosuppressive therapy in 62% of cases.

### Conclusion

Warfarin prescription in this category of patients was not accompanied with increased frequency of severe hemorrhagic complications in comparison with general population during 3 years of observation.

### Key words

Organ transplant recipients, systemic embolism, atrial fibrillation, anticoagulant therapy.

## Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия  
ТЭО — тромбоэмболические осложнения  
ФП — фибрилляция предсердий

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category.

## Введение

Частота тромбоэмболических осложнений (ТЭО) в общей популяции составляет 1–2 случая на 1 тыс. человек в год. Риск возникновения тромбоэмболии во многом зависит от генетических предпосылок и внешних факторов, уровень риска варьирует в зависимости от выполняемых хирургических вмешательств [1]. При абдоминальной хирургии риск развития ТЭО составляет 0,6–3,1%. К хирургическим вмешательствам с низким уровнем риска относятся аппендэктомия, холецистэктомия и грыжесечение (0,6%). Операции на желудочно-кишечном тракте имеют средний уровень риска (1,8%), спленэктомия – высокий (3,1%). При ортопедических операциях в случае отсутствия предварительной профилактики у 50% пациентов развиваются венозные тромбоэмболии, при применении антикоагулянтных лекарственных средств риск тромбоэмболии снижается до 18 случаев на 1 тыс. населения в год. Трансплантация органов с точки зрения прогнозирования развития венозной тромбоэмболии по литературным данным увеличивает риски хирургического вмешательства и иммуносупрессивной терапии [1, 2].

С момента начала использования ингибиторов кальциневрина количество ТЭО после трансплантации почки снизилось, и варьирует от 2 до 14%. В 1987 г были опубликованы данные ретроспективного исследования, включавшего 480 реципиентов донорской почки, в котором был отмечен уровень заболеваемости тромбоэмболией легочной артерии 8,3% с пиком первые 4 мес. после трансплантации. В исследовании, которое проводилось с 1985 по 1995 гг., и включало 1833 пациента, частота развития ТЭО была ниже (4,2%), и основной пик заболеваемости приходился между третьим и пятым месяцами после трансплантации. Риск позднего развития ТЭО, произошедших в течение от 1,5 до 3 лет после проведенной трансплантации, который оценивался на основе базы данных Медицинского Ухода; включавшей 28 924 реципиента трансплантата почки, составил 1,5%. Представленные данные свидетельствуют о высокой частоте развития ТЭО после трансплантации почки [3–6].

Факторы риска венозных и системных ТЭО в общей популяции включают в себя хирургические вмешательства, наличие тромбоза глубоких вен в анамнезе, пожилой возраст, злокачественные опухоли, ожирение, почечную недостаточность, длительную неподвижность, наличие центральных венозных доступов, беременность и послеродовой период, прием оральных контрацептивов, наличие наследственных и приобретенных тромбофилий, нарушений ритма и проводимости, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, артериальной гипертензии (АГ). Реципиенты трансплантатов органов находятся в группе риска не только в связи с наличием традиционных факторов риска венозных и системных тромбоэмболий, но и по причинам связанным непосредственно с трансплантацией [7, 11]. Реакция прокоагулянтного эффекта иммуносупрессивных лекарственных средств воспроизведена *in vitro*, однако при переносе модели на пациентов невозможно утверждать, что данные изменения в организме происходят только из-за проводимой терапии, не принимая во внимание другие, приобретаемые в послеоперационном периоде, факторы риска.

Нарушения в системе свертывания крови увеличивает риск потери трансплантата вследствие тромбоза сосудов трансплантата, а также тромботических осложнений после органной трансплантации. Профилактика тромбоза трансплантата в раннем периоде после пересадки донорского органа обеспечивается с помощью ранней посттрансплантационной антикоагулянтной терапии. Таким образом, заблаговременно до выполнения трансплантации рекомендуется направить усилия на выявление факторов риска ТЭО и имеющихся нарушений в системе свертывания крови, в особенности у пациентов с повторными тромбозами сосудистых шунтов или при наличии в анамнезе тромботических осложнений. В отношении данной категории пациентов обязательным является заблаговременное и тщательное обследование перед выполнением трансплантации. В частности, должны оцениваться такие показатели, как активность антитромбина III, протеина С, резистентность активированного протеина С (фактора V Лейдена),

протеина S и концентрации антифосфолипидных антител. Трансплантация почки может выполняться пациентам, получающим антитромботическую терапию — варфарин, ацетилсалициловую кислоту, клопидогрель. При выполнении оперативного вмешательства у субъектов указанной категории необходимо учитывать особенности свертывания крови и мониторировать показатели коагулограммы.

В раннем послеоперационном периоде наиболее частыми причинами ТЭО является стаз крови ниже подвздошной вены из-за ее пережатия зажимами во время наложения анастомоза, повреждения интимы, агрессивная диссекция в зоне сосудов, послеоперационная неподвижность и недостаточная гидратация. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей может распространяться на почечную вену или стать причиной жизнеугрожающей тромбоэмболии легочной артерии.

В соответствии с клиническим протоколом трансплантации почки, утвержденным Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.01.2010 № 6 и клиническими рекомендациями Европейской Ассоциации Урологов, пациентам с тромбозом глубоких вен нижней конечности не менее 3 мес. должна назначаться антикоагулянтная терапия. Лечение гепарином в максимально ранние сроки заменяют на прием варфарина. В связи с тем, что гепарин инактивируется почками, реципиенты с неадекватно функционирующим трансплантатом имеют высокий риск развития послеоперационных кровотечений, обусловленных передозировкой прямых антикоагулянтов.

Пациентам с высоким риском тромбозов предпочтительно назначить 5000 МЕ нефракционированного гепарина подкожно до операции, но при этом необходимо помнить о риске геморрагических осложнений при почечной недостаточности, поэтому не следует вводить нефракционированный гепарин более 10 000 МЕ в сутки с учетом возможной потребности дополнительного интраоперационного введения при наличии показаний. Для профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей реципиенты трансплантатов почки в течение нескольких дней после операции должны носить компрессионные чулки. Антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином неприемлема в амбулаторных условиях в связи с тем, что степень антикоагуляции может быть непредсказуемой, а контроль в таких условиях затруднителен. Для амбулаторных пациентов с целью профилактики

тромбозов в раннем послеоперационном периоде прием аспирина является более предпочтительным вариантом [8].

В отдаленном послеоперационном периоде в связи с улучшением выживаемости реципиентов трансплантатов почки, кумуляции в когорте трансплантированных пациентов таких факторов риска как АГ, сердечная недостаточность, клапанные пороки сердца, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, нарушения функции щитовидной железы, приводят к увеличению распространенности фибрилляции предсердий (ФП), которая вносит значимый вклад в развитие системных ТЭО, сопровождающихся инвалидизацией пациентов, высокой смертностью, увеличением затрат на проводимое лечение. Непрямые антикоагулянты завоевали прочное место в профилактической системе предупреждения ТЭО, однако риск развития геморрагических осложнений на фоне лечения данными лекарственными средствами пациентов с различными коморбидными заболеваниями и формами ФП побуждает к поиску дополнительных критериев выбора оптимальной антитромботической терапии у реципиентов трансплантатов органов.

**Цель исследования** — оценить факторы риска системных эмболий у реципиентов трансплантатов почки, у которых в отдаленном послеоперационном периоде была выявлена ФП.

## Материал и методы

На базе Республиканского научно-практического центра трансплантации органов и тканей учреждения здравоохранения «9-я городская клиническая больница» г. Минска проведено проспективное когортное исследование, в которое были включены 175 реципиентов трансплантатов почки. Среди обследованных 90 (51,4 %) пациентов были мужчины, 85 (48,6 %) — женщины, средний возраст составил  $44,7 \pm 6,18$  года. В группе лиц, перенесших трансплантацию почки, в отдаленном послеоперационном периоде (> 12 мес. после проведенной трансплантации) АГ была выявлена у 78 (44,6 %) пациентов, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний — у 64 (36,5 %) пациентов, отягощенная наследственность в отношении сахарного диабета 2 типа — у 45 (25,7 %), распространенность курения составила 13,1 % (n=23). Пароксизмальная и/или персистирующая форма ФП была выявлена у 27 реципиентов. В этиологической структуре ФП преобладала АГ II–III степени — 48,1 % (13 реципиентов трансплантатов почки), сочетание АГ

и ишемической болезни сердца диагностировано у 9 пациентов (33,4% обследуемых), в 5 случаях (18,5%) из-за отсутствия известных причин ФП была констатирована ее идиопатическая форма. Стратификация риска развития ишемического инсульта и системных эмболий проводилась с использованием шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category).

В рамках обследования выбранной категории пациентов применялись скрининговые тесты оценки тромбоцитарного звена, системы гемостаза и более углубленное исследование с определением отдельных маркеров развития гемостазиологических осложнений (Д-димер, фактор Виллебранда, антитромбин III, протеин С).

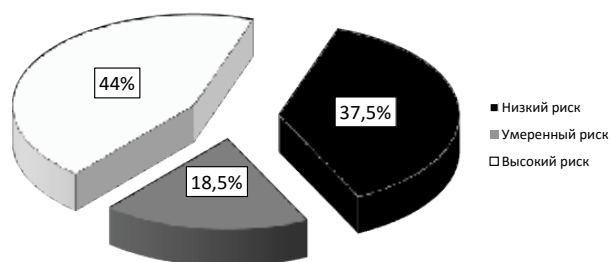
## Результаты и обсуждение

У реципиентов трансплантатов почки в отдаленном послеоперационном периоде (12 мес. ± 1 нед.) отмечалось снижение содержания протеина С (58,24±6,18%), повышение концентрации Д-димеров (507,24±19,32 нг/мл) и фактора Виллебранда (176,14±21,14%) в сравнении с нормальными значениями. Полученные результаты позволяют предположить наличие обратной причинно-следственной связи в развитии гемостазиологических нарушений у реципиентов трансплантатов почек: протромботическое состояние и повреждение эндотелия может быть обусловлено проведением иммуносупрессивной терапии, наличием АГ, ишемической болезни сердца. Несколько неожиданным результатом явилось отсутствие взаимосвязи между выявленными изменениями со стороны системы гемостаза, основным заболеванием, приведшим к функциональной несостоятельности почки и типом трансплантации. Доля дисперсии ( $\delta^2$ ) остаточного фактора составила 64%, что не позволяет считать полученные аналитические данные статистически достоверными, и требует дальнейшего анализа, направленного на выявление значимой причинно-следственной связи между гемостазиологическими нарушениями и факторами, приводящими к их развитию в отдаленном послеоперационном периоде. Выявленное ингибирование протеина С и маркеров повреждения эндотелия (повышение уровня фактора Виллебранда) складывается в единую систему факторов риска развития гемостазиологических нарушений. При этом в снижение содержания протеина С в группе реципиентов донорской почки может вносить

вклад и нарушение синтеза естественных антикоагулянтов, т.к. объяснить выявленные изменения исследуемого показателя лишь избыточным потреблением антикоагулянтных белков достаточно проблематично в связи с отсутствием признаков активации свертывающей системы крови, приводящей к образованию избыточного количества тромбина [9–10]. При этом, наличие ФП усугубляет выявленные гемостазиологические нарушения, повышая риск развития ТЭО в отдаленном послеоперационном периоде, несмотря на успешно выполненную трансплантацию почки.

Стратификация риска развития ишемического инсульта и системных эмболий в исследуемой группе проводилась с использованием шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc (рисунок 1).

Среди реципиентов трансплантатов почки с ФП



**Рис. 1.** Стратификация риска развития ишемического инсульта и системных эмболий у реципиентов трансплантатов почки по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc.

37,5% имели низкий риск развития системных эмболий (0 баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc), 18,5% – умеренный (1 балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc), 44% обследуемых – высокий риск (> 1 балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc). Основными факторами риска системных эмболий у реципиентов трансплантатов почки с ФП в отдаленном послеоперационном периоде были АГ (81,5% обследуемых), женский пол – 10 (37%) пациентов, сахарный диабет – 7 (25,9%) пациентов, сосудистые заболевания – 19 (70,4%) человек. Реципиенты трансплантатов почки с ФП, имеющие высокий риск развития системных эмболий, с целью профилактики их развития с момента выявления нарушений ритма получали контролируемую показателями Международного нормализованного отношения (МНО) терапию варфарином. У трех пациентов, имеющих > 1 балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc и получавших варфаринотерапию, в течение 3 лет наблюдения были зарегистрированы геморрагические осложнения, потребовавшие госпитализации и отмены варфарина: макро-

гематурия (1 случай), рецидивирующие носовые кровотечения (2 случая).

## Заключение

В отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов трансплантатов почки, имеющих ФП, отмечается высокая частота факторов риска ТЭО, требующая в 62,5% случаев решения вопроса о назначении непрямых антикоагулянтов в дополнение к комбинированной иммуносупрессивной терапии. У реципиентов трансплантатов почки с ФП, имеющих высокий риск развития системных эмболий, назначение варфаринотерапии в течение 3 лет наблюдения не сопровождалось увеличением количества больших геморрагических осложнений по сравнению с общей популяцией.

Учитывая наличие у реципиентов трансплантатов почки дополнительных факторов риска развития гемостазиологических нарушений (снижение содержания протеина С, повышение концентрации Д-димеров и фактора Виллебранда), назначения антитромботической терапии в отдаленном послеоперационном периоде должно рассматриваться на всех этапах динамического наблюдения за этой категорией пациентов.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Литература

1. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107 (23): 19–16.
2. Samama CM, Ravaut P, Parent F, et al. Epidemiology of venous thromboembolism after lower limb arthroplasty: the FOTO study. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2007; 5 (12): 2360–2367.
3. Kazory A, Ducloux D. Acquired hypercoagulable state in renal transplant recipients. *Thrombosis and haemostasis*. 2004; 91 (4): 646–54.
4. Allen RD, Michie CA, Murie JA, et al. Deep venous thrombosis after renal transplantation. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1987; 164 (2): 137–42.
5. Humar A, Johnson EM, Gillingham KJ, et al. Venous thromboembolic complications after kidney and kidney-pancreas transplantation: a multivariate analysis. *Transplantation*. 1998; 65 (2): 229–34.
6. Abbott KC, Cruess DF, Agodoa LYC, et al. Early renal insufficiency and late venous thromboembolism after renal transplantation in the United States. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004; 43 (1): 120–30.
7. Kable T, Alcaraz A, Budde K, et al. *Kidney Transplantation: Clinical guidelines of the European Association of Urology*. Moscow: ABV-Press; 2010. Russian (Трансплантация почки: клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов. Москва: ABV-Press; 2010).
8. Grigorenko EA, Mitkovskaya NP, Rummo OO, Kalachik OV. Structural and functional changes of cardiovascular system, lipid and gemostaziological violations after kidney and liver transplantation. *Meditinskii zhurnal*. 2013; 1: 67–70. Russian (Григоренко Е.А., Митьковская Н.П., Руммо О.О., Калачик О.В. Структурно-функциональные изменения кардиоваскулярной системы, липидные и гемостазиологические нарушения после трансплантации печени и почек. Медицинский журнал 2013; 1: 67–70).
9. Grigorenko EA. Prevalence of cardiovascular risk factors in kidney transplant recipients in postponed postoperative period. *Kardiologiya v Belarusi*. 2013; 26 (1): 41–9. Russian (Григоренко Е.А. Распространенность факторов кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантатов почки в отдаленном послеоперационном периоде. Кардиология в Беларуси. 2013; 1: 41–9).
10. Mitkovskaya NP, Rummo OO, Grigorenko EA. Prospective monitoring of cardiovascular risk factors in liver and kidney transplant recipients. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost*. 2014; 15 (3): 172–8. Russian (Митьковская Н.П., Руммо О.О., Григоренко Е.А. Проспективный мониторинг кардиоваскулярных факторов риска у реципиентов трансплантатов печени и почек. Сердечная недостаточность. 2014; 15 (3): 172–8).