

Особенности суточного профиля индекса аугментации у подростков после трансплантации почки

С.Л. Моисеева, Д.Е. Мюллер-Виефель
Университетская клиника Гамбург-Эппендорф, Гамбург

Daily profile of the augmentation index in teenagers after renal transplantation

S.L. Moiseeva, Prof. Dr. Dirk E. Müller-Wiefel

Ключевые слова: трансплантация почки, подростки, индекс аугментации.

Кардиоваскулярные осложнения являются основной причиной смертности пациентов с хронической почечной недостаточностью. Индекс аугментации (ИА) является независимым предиктором кардиоваскулярной смертности. Целью настоящего исследования было сравнение уровня ИА и его циркадного ритма в группах здоровых подростков (10 человек, средний возраст 14 ± 2 года) и реципиентов почечного трансплантата (36 человек, средний возраст $12,88 \pm 3,3$ года). Анализ проводился на основании данных, полученных при суточном измерении артериального давления и пульса монитором МнСДП-2 (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород). Средний срок наблюдения после трансплантации почки составил $3,3 \pm 3,2$ года. Выявлены статистически достоверно более низкие показатели среднего артериального давления (СрАД) и ИА в контроле по сравнению с пациентами (СрАД $79,17 \pm 4,3$ и $86,36 \pm 9,5$ мм рт. ст., CI 0,5/13,8, ИА $-55,22 \pm 6,4\%$ и $-42 \pm 18,4\%$, CI 0,4/25 соответственно). График суточного профиля ИА в контрольной группе, построенный с помощью полиномиального анализа, представляет собой кривую, имеющую два дневных пика (в 11–12 и 19–20 часов), минимальные значения ИА выявлялись в ночные часы. В группе пациентов после трансплантации почки суточный профиль ИА графически представляет собой кривую с максимальными значениями в ночные часы, с пиками в 6–7 и 20–21 час. В этой группе не выявлено корреляций между ИА и величинами гломерулярной фильтрации, уровнем креатинина и цистатина С, СрАД, дозами получаемых иммуносупрессивных и антигипертензивных препаратов. Нарушения циркадного ритма ИА и повышенные цифры ИА у подростков после трансплантации почки подтверждают наличие субклинической артериопатии в этой группе пациентов.

Cardiovascular complications are a principal cause of death in patients with chronic kidney insufficiency. The augmentation index (Aix) is an independent predictor for cardiovascular mortality. The purpose of our research was to study a level and a daily rhythm of Aix in control (healthy teenagers, 10 persons, mean age 14 ± 2 years) and in patients with a functioning kidney transplant (36 persons, mean age $12,88 \pm 3,3$ years) with 24-hour ambulatory arteriograph BPLab («Petr Telegin», Nizhny Novgorod, Russia). Transplantation had been performed $3,3 \pm 3,2$ years prior to examination. Control patients had a significantly lower mean arterial blood pressure (MBP) and mean Aix (MBP $79,17 \pm 4,3$ vs. $86,36 \pm 9,5$ mmHg, CI 0,5/13,8, Aix $-55,22 \pm 6,4\%$, $-42 \pm 18,4\%$, CI 0,4/25, respectively).

The plot of the daily profile of Aix in the control group had two peaks (at 11–12 and at 19–20 hours), the maximum values were in the day time, and the minimal values were at night. The daily profile of Aix in patients had the maximum at night. We found no significant correlations between Aix and serum creatinine level, cystatin C, glomerular filtration rate, dose of immunosuppressive medications, antihypertensive therapy or MBP. The study suggests that subclinical arteriopathy is often present in young transplant recipients.

Key words: renal transplantation, teenagers, augmentation index.

Введение

Эластичность сосудов является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности как в популяции в целом, так и среди пациентов с терминальной почечной недостаточностью [2, 5]. Кардиоваскулярные осложнения (такие, как атеросклероз и артериосклероз) являются основной причиной смертности пациентов с хронической почечной недостаточностью [10]. Уремический артериосклероз развивается в молодом возрасте и приводит к резкому

ограничению продолжительности жизни [6]. С 2007 г. измерение скорости распространения пульсовой волны (СПВ) по рекомендации Европейского общества гипертонии и кардиологии необходимо для оценки поражения органов-мишеней и определения кардиоваскулярного риска [11]. Выброс крови в аорту создает идущую вперед волну давления, которая отражается в любой точке артериального дерева (отраженная волна). У лиц с растяжимыми артериями отраженная волна возвращается в восходящую аорту в период диастолы, не накладываясь на систолу и не влияет на показатели диастолического давления, постнагрузку

Адрес для переписки: Martinstraße 52, 20246 Hamburg. Университетская клиника Гамбург-Эппендорф. Моисеева Светлана Львовна
Телефон: +49 (040) 82242519
E-mail: svetlana@moiseeva.de

Исследование выполнено при поддержке «Else Kröner-Fresenius-Stiftung».

Таблица 1

Клинические и биохимические характеристики подростков основной и контрольной группы

	Пациенты (36 чел.)	Контроль (10 чел.)
Возраст, годы	12,88 ± 3,3	14 ± 2
Девочки/мальчики	14 (39%)/ 22 (61%)	4 (40%)/ 6 (60%)
Время после трансплантации, годы	3,28 ± 3,2	
Вес, кг	37,75 ± 15,7	51,33 ± 9,8
Рост, см	143,27 ± 16,9	165,33 ± 8,5
Площадь поверхности тела, м ²	1,27 ± 0,3	1,53 ± 0,2
Сывороточный креатинин, мг/дл	1,2 ± 0,6	
Цистатин С, мг/л	1,06 ± 0,8	
Гломерулярная фильтрация, мл/мин/1,73 м ²	50,17 ± 38,7	
Систолическое АД (сутки), мм рт. ст.	119,8 ± 12,6	112,53 ± 11
Диастолическое АД (сутки), мм рт. ст.	70,9 ± 11,2	64,2 ± 10,9
Среднее гемодинамическое АД (сутки), мм рт. ст.	86,36 ± 11,7	79,18 ± 11,2
Пульсовое давление (сутки), мм рт. ст.	48,89 ± 8,5	43,93 ± 7
Aix, %	-42 ± 16,6	-55,22 ± 12,3

Материалы и методы

Проведено изучение суточного профиля ИА в группе условно здоровых подростков без хронических заболеваний с цифрами артериального давления (случайные измерения) в пределах 50–90 перцентилей. Группу составили 10 человек: мальчиков 6 (60%), девочек 4 (40%), средний возраст 14 ± 2 года. Группу подростков после пересадки почки составили 36 человек: мальчиков 22 (61%), девочек 14 (39%), средний возраст 12,88 ± 3,3 года. Пациенты после трансплантации почки находились под стандартным рутинным наблюдением в нефрологическом центре университетской клиники Эппендорф, Гамбург. Средний срок наблюдения после трансплантации, антропометрические данные, уровни креатинина, цистатина С, гемоглобина, гломерулярной фильтрации, отдельные результаты суточного мониторинга артериального давления (СМАД) представлены в табл. 1. Перечень получаемых иммунодепрессантов представлен в табл. 2. Комбинации препаратов были следующие: 22 пациента получали стероиды, микофенолаты и ингибитор кальциневрина, 7 пациентов – микофенолаты и ингибитор кальциневрина, 2 пациента – стероиды и микофенолаты, 3 пациента – стероиды и ингибитор кальциневрина, 1 пациент получал монотерапию декортином, еще 1 пациент – монотерапию циклоспорином А.

СМАД и суточный мониторинг ИА проводились с использованием монитора МНСДП-2 автоматического измерения артериального давления и частоты пульса (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород). Используемый метод регистрации ИА (осциллометрический) входит в число допустимых методов, предложенных Е.М. Urbina et al. [16]. В связи с суточным характером мониторинга в процессе исследования не выполнялись требования [16], связанные с запрещением приема вазоактивных препаратов за 12 часов до исследования и с запрещением разговорной речи в процессе регистрации данных. Статистический анализ осуществлялся с помощью программы SPSS v.15. При оценке суточного ритма ИА, для сглаживания случайных колебаний, был применен полиномиальный анализ (полином 6-й степени).

Результаты

Выявлены статистически достоверные различия уровня среднего артериального давления (СрАД) и ИА в двух сравниваемых группах. Уровень СрАД в контроле был

Таблица 2

Иммуносупрессивная терапия в группе пациентов после трансплантации почки

Препарат	Средняя суточная доза
Циклоспорин А (n = 20) (мг)	197,3
Програф (n = 13) (мг)	3,79
Селлсепт (n = 24) (мг)	872,5
Майфортик (n = 6) (мг)	660
Декортин (n = 28) (г)	2,8

статистически достоверно ниже, чем в группе трансплантированных подростков (79,17 ± 4,3 против 86,36 ± 9,5 мм рт. ст., CI 0,5/13,8). ИА в контрольной группе был также меньше в сравнении с группой пациентов (-55,22 ± 6,4 против -42 ± 18,4%, CI 0,4/25).

При анализе суточного профиля ИА определены следующие закономерности (рис.). График суточного профиля ИА в контрольной группе, построенный с помощью полиномиального анализа, представляет собой кривую, имеющую два дневных пика (в 11–12 и 19–20 часов), максимальные значения отмечаются в дневные часы, минимальные – в ночные часы. В группе детей после трансплантации почки суточный профиль ИА графически представляет собой кривую с максимальными значениями в ночные часы, с пиками в 6–7 и 20–21 час.

Обсуждение результатов

В статье A. Posadzy-Malaczynska et al. [13] описывается сравнение изменений СРВ в двух группах пациентов (с терминальной почечной недостаточностью и после трансплантации). Доказано возрастание СРВ в обеих группах. Эти изменения сосудистой ригидности происходят, несмотря на отсутствие артериальной гипертензии и атеросклеротических изменений сосудов. В нашем исследовании также дока-

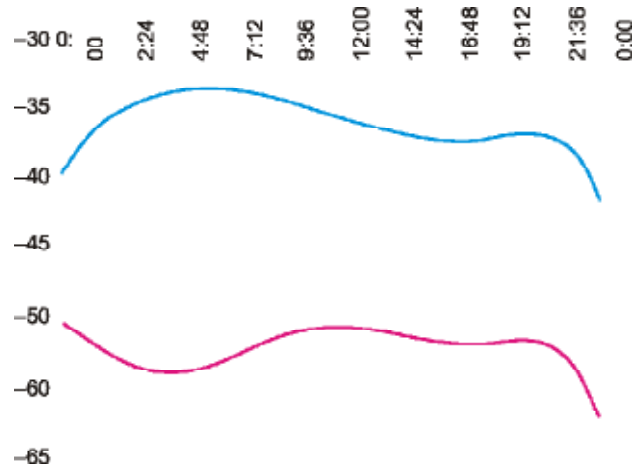


Рис. Суточный профиль индекса аугментации у пациентов после трансплантации почки и в контрольной группе (ось абсцисс – время (ч); ось ординат – индекс аугментации (%); кривая синего цвета – суточный профиль индекса в группе пациентов; кривая красного цвета – суточный профиль индекса в контрольной группе)

зано изменение ИА в группе подростков после трансплантации почки (уровень артериального давления по результатам суточного мониторинга находился в пределах 50–90 перцентилей) в соответствии с M. Soergel et al. [15]. Изучая СПВ и ИА у 36 детей после почечной трансплантации, S. Briesse et al. [4] выявили, что СПВ и ИА у пациентов после трансплантации почки были выше, чем в контроле; отсутствовали корреляционные связи между уровнями гломерулярной фильтрации, дозами иммуносупрессивных препаратов и показателями артериальной ригидности, а также между величинами артериального давления и ИА. В результате статистической обработки полученных нами результатов тоже не было обнаружено корреляций в группе пациентов после трансплантации почки между ИА и дозами получаемых иммуносупрессивных и антигипертензивных препаратов, а также между ИА и величинами СрАД.

Сведения о корреляционных связях между показателями сосудистой ригидности и артериального давления у здоровых субъектов противоречивы. В частности, выявлено отсутствие подобной корреляции у 79 здоровых детей (возраст 8–15 лет) [14], напротив J.A. Im et al. [7] доказывают наличие таковой. Статистический анализ результатов нашей контрольной группы показал отсутствие связей ИА с полом, возрастом, величинами СрАД. Последнее позволяет считать ИА независимым критерием состояния сосудистой ригидности.

До настоящего времени не проводились исследования циркадного ритма показателей артериальной ригидности. Но существуют данные о нормальном суточном профиле артериального давления у подростков, который имеет два дневных пика и не зависит от пола. Наименьшее давление наблюдается во время сна в 2 часа ночи, первый пик подъема давления отмечается в 11 часов, второй между 19 и 20 часами [1]. В нашей контрольной группе кривая профиля ИА также имеет два дневных пика – в 11–12 часов и в 19–20 часов, что, вероятно, свидетельствует о подверженности сосудистого тонуса суточным колебаниям, которые, как и показатели АД, зависят от биоритмов человека.

В группе детей после трансплантации почки кривая

суточного профиля ИА имеет максимальные значения в ночные часы. Пики ухудшения состояния сосудистого тонуса приходятся на 6–7 часов и 20–21 час. Нарушение циркадного ритма суточного тонуса является подтверждением патологически измененного сосудистого тонуса у больных подростках.

Выводы

Индекс аугментации – параметр, отражающий состояние артериальной ригидности, статистически достоверно выше в группе пациентов после трансплантации почки в сравнении с контрольной группой. Это подтверждает наличие субклинической артериопатии у трансплантированных детей и подростков.

Мониторинг индекса аугментации у здоровых подростков показал, что сосудистый тонус изменяется в течение суток, имеет максимальные значения в дневные (пики в 11–12 и 19–20 часов) и минимальные значения в ночные часы (в 3–4 часа).

Полиномный анализ суточного профиля индекса аугментации выявил наличие нарушения циркадного ритма индекса аугментации в группе пациентов после трансплантации почки.

Изучение суточного профиля индекса аугментации в каждом конкретном клиническом случае позволит оценить изменения сосудистого тонуса в динамике заболевания и проследить индивидуальный эффект действия вазоактивных препаратов.

Литература

1. Петров В.И., Ледяев М.Я. Артериальная гипертензия у детей и подростков: Современные методы диагностики, фармакотерапии и профилактики: Руководство для врачей. Волгоград, 1999. 146 с.
2. Baulmann J., Mortenson K., Hess O. Wechselwirkung von Arterieller Gefäßsteifigkeit und arterieller Hypertonie // *Klinikerzt.* 2009. Vol. 38 (3). P. 132–136.
3. Bia D., Lluberas D., Zocalo S. et al. Circadian pattern and night-day variations in human arterial stiffness: assessment using ambulatory recording of arterial pressure and pulse transit time // *IFMBE Proceedings.* 2008. Vol. 18. P. 82–86.
4. Briesse S., Claus M., Querfeld U. Arterial stiffness in children after renal transplantation // *Pediatr. Nephrol.* 2008. Vol. 23. P. 2241–2245.
5. Covic A., Gusbeth-Tatomir P., David J.A., Goldsmith M.A. Arterial stiffness in renal Patients // *Amer. J. Kid. Dis.* 2005. Vol. 45. P. 965–977.
6. Covic A., Mardare N., Gusbeth-Tatomir P. et al. Increased arterial stiffness in children on haemodialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. P. 729–735.
7. Im J.A., Lee J.W., Shim J.Y. et al. Association of brachial-ankle pulse wave velocity and cardiovascular risk factors in healthy adolescents // *J. Pediatr.* 2007. Vol. 150. P. 247–251.
8. Leoncini G., Ratto E., Viazzi F. et al. Increased ambulatory arterial stiffness index is associated with target organ damage in primary hypertension // *Hypertension.* 2006. Vol. 48. P. 397–403.
9. Li Y., Wang J.-G., Dolan E. et al. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-Hour ambulatory blood pressure monitoring // *Hypertens.* 2006. Vol. 47. P. 359–64.
10. London G.M., Marchais S.J., Guerin A.P. Arterial stiffness and Function in End-stage renal Disease // *Chron. Kid. Dis.* 2004. Vol. 11. P. 202–209.
11. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* 2007. Vol. 25. P. 1105–1187.
12. Nürnberg J. Hypertonie, pulswellengeschwindigkeit und Augmentations-Index: die bedeutung der arteriellen Gefäßfunktion in der Praxis // *Nieren und Hochdruckkrankheiten.* 2009. Vol. 38 (1). P. 1–11.
13. Posadzy-Malaczynska A., Kosch M., Hausberg M. et al. Large artery

wall properties in dialysis and renal transplant patients with normal blood pressure // *Wiad. Lek.* 2004. Vol. 57 (11–12). P. 611–616.

14. *Simonetti G.D., Eisenberger U., Bergmann I.P. et al.* Pulse contour analysis—a valid assessment of central arterial stiffness in children // *Pediatr. Nephrol.* 2008. Vol. 23 (3). P. 439–444.

15. *Soergel M., Kirschstein M., Busch C. et al.* Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: A multicenter trial including 1141 subjects // *J. Ped.* 1997. Vol. 130 (2). P. 178–184.

16. *Urbina E.M., Williams R.V., Alpert B.S. et al.* Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents. Recommendations for standard assessment for clinical research a scientific statement from the American heart association // *Hypertension.* 2009. Vol. 54. P. 100–009.

17. *Weber T., Eber E., Zweiker R. et al.* Pulswellengeschwindigkeit, zentraler Blutdruck und Augmentationsindex-«neue» Parameter zur Beschreibung eines Endorganschadens der arteriellen Strombahn bei Hypertonie // *J. Hyperton.* 2008. Vol. 12 (1). P. 7–13.

Получено 18.01.2010 – принято к печати 04.03.2010