

© Осипенко К. П., Зограб'ян Р.О., Андрусак В.Є., 2010

УДК 616.61-053-089.843:612.397

**К. П. ОСИПЕНКО, Р. О. ЗОГРАБ'ЯН, В. Є. АНДРУСЯК**  
**ЛІПІДНИЙ СПЕКТР СИРОВАТКИ КРОВІ У РЕЦИПІЄНТІВ НИРКОВОГО**  
**АЛОТРАНСПЛАНТАТУ ДИТЯЧОГО ВІКУ**

**E. P. OSIPENKO, R. O. ZOGRABIAN, V. E. ANDRUSIAK, V. P. ZAKORDONETZ**  
**BLOOD LIPID PROFILE OF PEDIATRIC RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS**

Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова АМН України, м. Київ

**Ключові слова:** реципієнти ниркового алотрансплантату дитячого віку, ліпідний спектр крові, дисліпопротеїнемії.

**Резюме.** Проведено дослідження фракційного складу холестерину та концентрації тригліцеридів у 31 реципієнта НАТ віком від 2 до 18 років на різних етапах післятрансплантаційного періоду.

У всіх обстежених дітей з ТХНН, які знаходилися на лікуванні програмним гемодіалізом виявлено виражену гіперхолестеринемію та гіпертригліцеридемію, високий вміст ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ (привалюють ДЛП ІІб типу). Подібна ситуація спостерігалася і в ранньому післятрансплантаційному періоді. Починаючи з ІІ півріччя констатована виражена тенденція до нормалізації ліпідогам на фоні зниження доз імуносупресантів (інгібіторів кальціневрину та стероїдів).

У віддаленому післятрансплантаційному періоді (через 2 – 3 роки після операції) показники ліпідогам достовірно змінюються в бік нормалізації в порівнянні з дотрансплантаційним періодом. Причому у 21% дітей показники ліпідного спектру крові відповідають нормальним значенням, у 39% реципієнтів на перший план виступають гіпо- $\alpha$ -ліпопротеїнемії, а у 32% - ДЛП ІІа типу. ДЛП названих типів, обумовлюють високий ризик виникнення атеросклерозу та вказують на доцільність призначення ліпідознижуючої дієти та медикаментозної терапії.

**Summary.** Serum lipid profile of 31 pediatric renal transplant recipients from 2 to 18 years of age was studied at several time points before and after surgery. All children with end stage renal disease treated with hemodialysis demonstrated increased levels of total cholesterol, triglycerides, LDL and VLDL (dyslipidemia of 2b type was the most prevalent). The same abnormalities persisted in the early posttransplant period. Starting from the 6th posttransplant month when immunosuppressant doses gradually decreased the changes towards lipid profile normalization were observed. From 2 to 3 years after surgery the lipid levels change significantly in comparison to that before transplantation and become normal in 21% of patients. Hypo- $\alpha$ -lipoproteinaemia in this period was diagnosed in 39% of patients and dyslipidemia of 2b type – in 32% of children. This may be the reason for the high risk of atherosclerosis and makes feasible lipid-lowering diet and drug therapy.

Актуальною проблемою сучасної трансплантології є боротьба за підвищення виживання ниркових алотрансплантатів. Важливим напрямком в вирішенні даної проблеми є попередження кардіоваскулярних ускладнень, які призводять до смерті реципієнтів з функціонуючим трансплантатом. Таким чином, представляють нагальний інтерес дослідження ліпідного спектру крові у пацієнтів до та після трансплантації нирки, оскільки його порушення є головним чинником розвитку атеросклерозу.

В результаті проведеної ренальної трансплантації та на фоні призначеної імуносупресивної терапії у реципієнтів НАТ відбуваються порушення ліпідного обміну на стадіях фор-

мування або утилізації ліпопротеїнів (ЛП), що призводить до розвитку таких патологічних станів, як дисліпопротеїдемії (ДЛП) [1]. ДЛП – це відхилення в ліпопротеїновому спектрі, які характеризуються змінами в складі, вмісті та співвідношенні окремих ЛП плазми крові.

ЛП представляють собою складні надмолекулярні комплекси, які складаються з ліпідів (холестерину, фосфоліпідів, тригліцеридів) та білків (аполіпопротеїнів). ЛП плазми крові розподіляють на класи в залежності від розмірів, густини та електрофоретичної рухливості. Вони є транспортною формою нерозчинних в водному середовищі ліпідів, зокрема тригліцеридів (ТГ) та холестерину (ХС), які відіграють вирішальну роль в процесі атерогенезу.

Ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ) є основними переносниками ТГ, які становлять 65% від маси частинки.

Ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) утворюються в плазмі при катаболізмі ЛПДНЩ. В їх складі міститься 60 – 70% всього ХС плазми крові. Основна функція ЛПНЩ – доставка ХС в

**Зограб'ян Рубен Овакимович**  
**Тел.: 050-311-95-33**

периферійні клітини, в тому числі в клітини судинної стінки, тому їх називають найбільш атерогенною фракцією. Концентрація загального ХС залежить, головним чином, саме від концентрації холестерину ЛПНЩ.

ЛПВЩ переносять надлишок вільного ХС з периферійних клітин до клітин печінки, де відбувається його катаболізм, в зв'язку з цим їх називають антиатерогенними [2-4].

Для оцінки ступеню ризику захворювання необхідно визначити характер відхилення від норми в ліпопротеїновому спектрі крові, вміст загального ХС та ХС зв'язаного з окремими ЛП, а також концентрацію ТГ. Зазвичай концентрацію ЛП в сироватці або плазмі оцінюють по вмісту ХС в цих часточках. Зростання концентрації холестерину та/чи тригліцеридів в плазмі, а також зниження вмісту холестерину у фракції ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) є найчастішими проявами ДЛП.

ДЛП відіграють провідну роль в розвитку серцево-судинних захворювань (атеросклероз, ішемічна хвороба серця та ін.), а ризик розвитку атеросклерозу у хворих з термінальною хронічною нирковою недостатністю (ТХНН) в 10–20 разів вищий, ніж в цілому в популяції [5]. Головними патогенетичними факторами атеросклеротичного враження серцево-судинної системи визнаються атерогенні ЛП [6, 7, 8].

Після трансплантації нирки зміни в ліпідному спектрі можуть поглиблюватися під впливом імуносупресивної терапії, що підвищує ризик ускладнень.

Відомо, що в Україні останнім часом збільшується кількість реципієнтів НАТ дитячого віку. Однак, у вітчизняній медичній літературі ми не знайшли даних, які б відображали стан ліпідного обміну у дітей з пересаженою ниркою, а дані, які зустрічаються в зарубіжній літературі носять суперечливий характер. Тому для покращення результатів педіатричної трансплантації ми вирішили дослідити показники ліпідного обміну у реципієнтів НАТ дитячого віку.

### Матеріали та методи

Було досліджено стан ліпідного спектру крові у 31 реципієнта НАТ віком від 2 до 18 років на різних етапах післятрансплантаційного періоду. Контрольна група складалася з 8 здорових дітей віком від 6 до 16 років.

Визначали концентрацію в сироватці крові загального ХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, та вираховували значення коефіцієнту атерогенності (КА). Кров забирали у хворих натще, в один і той же час. Концентрації загального ХС, та ТГ визначали ензиматичними методами. Вміст ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ визначали прямим методом. Визначення проводили на біохімічному аналізаторі "Prestige 24 I" з використанням стандартних наборів реагентів фір-

ми „Согма”. Концентрацію ХС ЛПДНЩ розраховували за формулою: загальний ХС – (ХС ЛПВЩ + ХС ЛПНЩ) = ХС ЛПДНЩ; значення КА розраховували за формулою:

$$КА = \frac{\text{загальний ХС} - \text{ХС ЛПВЩ}}{\text{ХС ЛПНЩ}}$$

### Результати та їх обговорення

Дослідження показників ліпідного спектру у реципієнтів НАТ дитячого віку з пересаженою ниркою на різних етапах післятрансплантаційного періоду показали, що вони мають відхилення від нормальних значень в порівнянні з контрольною групою. Результати досліджень представлені в таблиці 1 та 2. Зміни КА представлені на рис. 1.

У всіх дітей хворих на хронічну ниркову недостатність (ХНН) в термінальній стадії спостерігаються високі концентрації загального ХС ( $6,60 \pm 0,32$  ммоль/л), ХС ЛПНЩ ( $5,10 \pm 0,29$  ммоль/л) та тригліцеридів ( $2,48 \pm 1,08$  ммоль/л), показники яких вірогідно відрізняються від таких в контрольній групі. КА втричі перевищує норму. Отримані результати співпадають з результатами досліджень інших авторів [9, 10, 11, 12].

Після трансплантації нирки протягом першого місяця в сироватці крові реципієнтів відмічається тенденція до збільшення в порівнянні з дотрансплантаційним періодом концентрації загального ХС ( $7,36 \pm 2,40$  ммоль/л), що в 2 рази вище, ніж в контрольній групі ( $3,76 \pm 0,23$  ммоль/л), та ХС ЛПНЩ ( $5,78 \pm 2,38$  ммоль/л), що в 2,5 рази перевищує значення в контрольній групі ( $2,20 \pm 0,38$  ммоль/л). Вміст ТГ ( $2,09 \pm 0,56$  ммоль/л) також залишається високим, але в порівнянні з дотрансплантаційним періодом він дещо знижується. Концентрація ХС ЛПВЩ має тенденцію до підвищення (з  $1,00 \pm 0,10$  до  $1,28 \pm 0,12$  ммоль/л). КА становить  $4,90 \pm 2,48$ .

Через три місяці після трансплантації показники загального ХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та КА залишаються майже без змін. Відмічаються коливання концентрації ТГ, про що свідчать високі значення стандартного відхилення в групі реципієнтів. У 5-ти (31%) реципієнтів концентрація ТГ різко підвищується, а у 11-ти (69%) залишається в межах норми.

Через шість місяців після трансплантації починає простежуватися тенденція до нормалізації показників ліпідного обміну і на кінець першого року відбувається достовірно, в порівнянні з раннім післятрансплантаційним періодом, зниження КА в 1,6 рази ( $p < 0,05$ ). Найбільш характерним для цього періоду (кінець I року) відхиленням в ліпопротеїновому спектрі є підвищена концентрація загального ХС, та високий вміст ХС ЛПНЩ, які відмічаються в 14-ти реципієнтів (59%). У 6-ти реципієнтів (25%) відмічається гіпо  $\alpha$ -ліпопротеїнемія.

Використання імуносупресивної терапії (стероїди та циклоспорин) розглядається як основна причина порушення цих показників.

Трьом дітям віком від 12 до 16 років була виконана конверсія імуносупресивних препаратів з циклоспорину на програф у термін від 3 до 25 місяців після АТН. Необхідно зазначити, що у цих пацієнтів спостерігалось транзиторне підвищення рівнів тригліцеридів в сироватці крові відносно до попередніх показників (на 5%, 22% та 44%), яке пройшло через 3-8 тижнів після зміни імуносупресії. Також відмічені певні тенденції змін ліпідогам: загальний ХС, ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ у всіх дітей в середньому зменшився, а КА виріс, ХС ЛПДНЩ та ТГ у 2 дітей (віком 16 років, стать жіноча) збільшилися, а у хлопчика 12 років – зменшилися.

Стероїди часто викликають периферійну інсулінову резистентність, яка призводить до збільшення синтезу та змін метаболізму Аро–В 100, який входить до складу ліпопротеїнів. Аро–В 100 – це великий багатофункціональний глікопротеїн, який є учасником збирання та секреції ЛП, які містять ТГ та ХС як екзо-, так і ендогенного походження [13, 14].

Три реципієнти в післятрансплантаційному періоді протягом року мали виражену гіперхіломікронемію; при цьому сироватка крові мала молочний колір, після 24-х годинного відстоювання при 4°C колір сироватки не змінювався, сметаноподібний шар хіломікронів був незначним, вміст ТГ, загального ХС, ХС ЛПДНЩ різко підвищений, концентрація ХС ЛПВЩ, навпаки, знижена.

У віддаленому післятрансплантаційному періоді, через 2 – 3 роки після операції, на фоні зниження дози імуносупресорів зберігається тенденція до нормалізації показників ліпідного обміну; відмічається подальше зниження концентрації загального ХС (з  $6,60 \pm 0,32$  до  $4,84 \pm 0,70$  ммоль/л) та ТГ (з  $2,48 \pm 1,08$  до  $1,06 \pm 0,34$  ммоль/л), вміст ХС ЛПВЩ підвищується (з  $1,0 \pm 0,10$  до  $1,31 \pm 0,23$  ммоль/л). Значення цих показників хоч і не досягають нормальних величин, але вже достовірно не відрізняються від величин в контрольній групі. КА становить  $2,70 \pm 0,58$ , що перевищує значення в контрольній групі в 1,5 рази. Якщо через три місяці після трансплантації нирки нормальна ліпідограма відмічається лише у 3 хворих (15,7%), то через 2–3 роки їх кількість збільшилася до 6-ти (21%).

Таблиця 1

## Показники ліпідного обміну у реципієнтів НАТ дитячого віку до та після трансплантації нирки

Групи обстежуваних, періоди	Загальний ХС	ТГ	ХС ЛПВЩ	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПДНЩ	КА
Контрольна група (n=20)	$3,76 \pm 0,23$	$0,7 \pm 0,10$	$1,40 \pm 0,11$	$2,20 \pm 0,38$	$0,14 \pm 0,12$	$1,78 \pm 0,40$
Реципієнти до транспл. (n=8)	$6,60 \pm 0,32^*$	$2,48 \pm 1,08^*$	$1,0 \pm 0,10^*$	$5,10 \pm 0,29^*$	$0,49 \pm 0,22$	$5,65 \pm 0,79^*$
Реципієнти 0 – 1 міс. (n=16)	$7,36 \pm 2,40^*$	$2,09 \pm 0,56^*$	$1,28 \pm 0,12$	$5,78 \pm 2,38^*$	$0,43 \pm 0,16^*$	$4,90 \pm 2,48^*$
Реципієнти 1 – 3 міс. (n=19)	$6,36 \pm 2,28^*$	$2,54 \pm 2,06^*$	$1,15 \pm 0,25$	$4,69 \pm 1,76^*$	$0,51 \pm 0,41$	$4,61 \pm 1,72^*$
Реципієнти 6 – 12 міс. (n=28)	$5,10 \pm 1,44$	$1,08 \pm 0,37$	$1,26 \pm 0,25$	$3,63 \pm 1,17$	$0,22 \pm 0,07$	$3,06 \pm 0,49^*$
Реципієнти 1 – 1,5 року (n=28)	$5,08 \pm 0,96^*$	$1,15 \pm 0,17$	$1,25 \pm 0,22$	$3,80 \pm 0,89$	$0,23 \pm 0,06$	$3,06 \pm 0,45^*$
Реципієнти 2 – 3 роки (n=28)	$4,84 \pm 0,70^{**}$	$1,06 \pm 0,32^{**}$	$1,31 \pm 0,23$	$3,31 \pm 0,59^{**}$	$0,21 \pm 0,07$	$2,70 \pm 0,28^{**}$

\* - вірогідність різниці в порівнянні з контрольною групою.

\*\* - вірогідність різниці в порівнянні з дотрансплантаційним періодом.

Порушення ліпідного спектру крові у реципієнтів НАТ може бути пов'язано з гіперліпідемічною дією циклоспорину-А та стероїдів, хоч доза цих препаратів з часом поступово знижується. Циклоспорин є ліпофільним фактором, тому в його присутності порушується взаємодія між ЛПНЩ – рецептором та ЛПНЩ, що призводить

до зниження катаболізму ЛПНЩ та накопичення ХС ЛПНЩ. Підвищений рівень ХС ЛПНЩ в сироватці крові корелює з розвитком враження коронарних артерій. Під дією циклоспорину та стероїдів відбувається також зменшення активності метаболічних ферментів, що призводить до зниження обміну ліпопротеїнів [14].

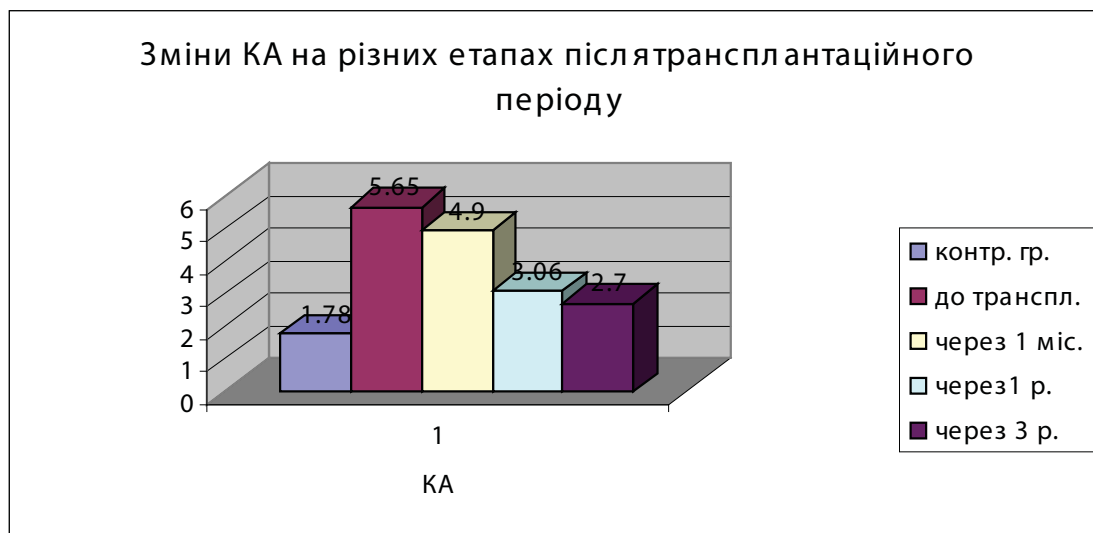


Рис. 1. Зміни коефіцієнта атерогенності на різних етапах післятрансплантаційного періоду.

Отримані нами дані свідчать про те, що ДЛП є частими ускладненнями які зустрічаються практично у всіх реципієнтів НАТ дитячого віку як в до-, так і післятрансплантаційному періодах.

У всіх реципієнтів НАТ в доопераційному та ранньому післяопераційному періодах преваюють ДЛП Пб типу, які обумовлюють високий ризик виникнення атеросклерозу та вимагають медикаментозної корекції.

Починаючи з II півріччя спостерігається виражена тенденція до покращення ліпідогам на фоні зниження доз імуносупресивних препаратів (інгібіторів кальціневрину та стероїдів).

У віддаленому післятрансплантаційному періоді спостерігаються достовірні зміни показників ліпідогам у бік нормалізації в порівнянні з до трансплантаційним періодом, а у 21% хворих дітей показники ліпідного обміну не відрізняються від значень в контрольній групі. В цей період на перший план у 39% реципієнтів виступають гіпо-ліпопротеїнемії, а у 32% - ДЛП Па типу, які також обумовлюють високий ризик виникнення атеросклерозу та вказують на необхідність призначення ліпідоснижуючої терапії, дотримання здорового способу життя та дієтичних рекомендацій, направлених на нормалізацію показників ліпідного обміну.

Таблиця 2

**ДЛП, які зустрічаються у реципієнтів НАТ дитячого віку на різних етапах післятрансплантаційного періоду**

ДЛП	Ризик виникнення атеросклерозу	Групи реципієнтів, період спостереження				
		до транспл. (n=8)	0 - 1 міс. (n=16)	6 - 9 міс. (n=24)	9 - 12 міс. (n=28)	18 - 24 міс. (n=28)
Па тип (ХС↑, ТГ(N) ЛПНП↑)	високий	-	1	3	14	9
Пб тип (ХС↑, ТГ↑, ЛПНП↑, ПДНП↑)	дуже високий	8	11	13	2	2
I∨ тип (ТГ↑, ЛПДНП↑)	від нормального до високого	-	-	-	1	-
∨ тип (хіломікрони↑, ХС↑, ТГ↑, ЛПДНП↑)	від нормального до високого	-	2	2	1	-
Гіпоα-ліпопротеїнемія	високий	-	1	3	6	11
Нормальні зачення	-	-	1	3	4	6



**ВИСНОВКИ**

1. У всіх обстежених дітей з ТХНН, які знаходилися на лікуванні програмним гемодіалізом, виявлено виражену гіперхолестеринемію та гіпертригліцеридемію, високий вміст ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ.
2. В ранньому післятрансплантаційному періоді показники ліпідного обміну суттєво не змінювалися в порівнянні з дотрансплантаційним періодом.
3. З другого півріччя після алотрансплантації нирки, на фоні зниження дози імуносупресорів, спостерігається виражена тенденція до нормалізації показників ліпідного обміну.
4. У віддаленому післятрансплантаційному періоді (через 2 – 3 роки після операції) показники ліпідограми достовірно змінюються в бік нормалізації в порівнянні з дотрансплантаційним періодом, хоча у більшості реципієнтів вони так і не досягають рівня контрольної групи.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. *Oda H.* Lipid abnormalities in end stage renal disease / H. Oda W. F. Keane // *Nephrology Dialysis Transplantation.* - 1998. - 13. - P. 45 – 49.
2. *Камышников В. С.* Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профили / В. С. Камышников. – М. : «МЕДпресс-информ», 2007. – 313 с.
3. *Вебер В. Р.* Лабораторные методы исследования / В. Р. Вебер, Т. П. Швецова. – Москва. 2008. – 493 с.
4. *Дати Ф.* Белки. Лабораторные тесты и клиническое применение / Ф. Дати, Э. Метцманн. - Москва : „Лабора”, 2007. – 548 с.
5. *Fernandes-Miranda C.* Increased lipoproteins and fibrinogen in chronic renal allograft dysfunction / C. Fernandes-Miranda, J. M. Morales, A. Porres [et al.] // *Am Nephrol.* – 1997. - 17. – P. 445.
6. *Морозов И. А.* Липидные включения печени / И. А. Морозов // *Гепатология.* – 2005. - № 3. – С. 11 – 15.
7. *Титов В. Н.* Жирные кислоты, липиды (транспортные формы жирных кислот) и аполипопротеины (липидпереносящие макромолекулы) – единая функциональная система / В. Н. Титов // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2007. - № 1. - С. 3 – 10.
8. *Фисенко Л. И.* Липидный спектр крови у больных острым инфарктом миокарда / Л. И. Фисенко // *Лабораторная диагностика.* – 1998. - № 1 (3), С. 15 – 16.
9. *Silverstein D. M.* Risk factors for hyperlipidemia in long-term pediatric renal transplant recipients / Silverstein D. [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2000. - 14. – P. 105–110.
10. *Butani L.* Pilot study describing the use of pravastatin in pediatric renal transplant recipients / L. Butani, M. V. Pai, S. Makker // *Pediatr Transplant.* - 2003. – 7. – P. 179–184.
11. *Igel-Korcagova A.* Cholesterol metabolism in patients with chronic renal failure on hemodialysis / A. Igel-Korcagova [et al.] // *J Nephrol.* – 2003. – 16. – P. 850–854.
12. *Butani L.* Prospective monitoring of lipid profiles in children receiving pravastatin preemptively after renal transplantation / L. Butani // *Pediatr Transplantation.* - 2005. – 9. – P. 746–753.
13. *Manske C. L.* Lipid abnormalities after renal transplantation / C. L. Manske, B. L. Kasiske // In : Keane W. F., Stein J. H. eds. *Lipids and renal disease. Contemporary Issues in Nephrology.* - Churchill Livingstone, New York, 1991. - P. 37 – 61.
14. *Attman P. O. Alaupovic P.* Lipoprotein metabolism and renal failure / P. O. Attman, O. Samuelsson, P. Alaupovic // *Am J Kidney Dis.* – 1993. – 21. – P. 579 – 592.

Надійшла до редакції 05.10.10

Прийнята до друку 15.10.10