

# КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ОТДАЛЕННОМ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТОВ ПЕЧЕНИ И ПОЧКИ

*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>Учреждение здравоохранения «9-я городская клиническая больница» Республиканский научно-  
практический центр «Трансплантации органов и тканей», Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Обследовано 164 пациента Республиканского центра трансплантации органов и тканей Республики Беларусь: 75 реципиентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени, и 89 пациентов, перенесших трансплантацию почки. Исследование носило проспективный характер, что предполагало включение пациентов в исследуемые группы на этапе их нахождения в листе ожидания. У реципиентов трансплантатов печени и почки обнаружено достоверное повышение уровня метаболитов оксида азота и эндотелина-1. Помимо этого, пациенты, перенесшие трансплантацию почки, через 12 мес. после операции имели более высокий уровень молекул межклеточной адгезии VCAM и P-селектина.

**Ключевые слова:** реципиенты трансплантатов органов, эндотелиальная дисфункция, факторы кардиоваскулярного риска, осложнения иммуносупрессивной терапии.

**Summary.** The goal of the research is to conduct a prospective monitoring of the markers of endothelial malfunction in recipients of liver and kidney transplants at the stage of entering the patients on the waiting list and in the long-term postoperative period. 164 patients of the Republican Center

of Organ and Tissue Transplantations in the Republic of Belarus were examined: 75 recipients of orthotopic liver transplants and 89 recipients of kidney transplants. The research was of a prospective nature which presupposed that the patients would be included into the study groups when they were on the waiting list. A significant rise in the level of nitric oxide metabolites and of endothelin-1 was discovered in the recipients of liver and kidney transplants. In addition to it, the kidney transplant recipients had a higher level of molecules of cell-cell adhesion VCAM and P-selectin.

**Keywords:** recipients of organ transplants, endothelial malfunction, factors of cardiovascular risk, complications of immunosuppressive therapy.

**Введение.** Концепция эндотелиальной дисфункции получает все большее признание как фактор риска при ряде различных коморбидных заболеваний, в т. ч. системном атеросклерозе [1–3]. При прогнозировании течения посттрансплантационного периода и оценке кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантатов печени и почки сохраняется актуальность и научно-практическая значимость клинической оценки динамики уровня маркеров эндотелиальной дисфункции.

**Цель** исследования — проспективное мониторирование маркеров эндотелиальной дисфункции у реципиентов, перенесших трансплантацию печени и почек, на этапе включения в лист ожидания и в отдаленном (более 12 мес.) послеоперационном периоде.

**Материалы и методы.** Обследовано 164 пациента Республиканского научно-практического центра трансплантации органов и тканей Республики Беларусь: 75 реципиентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени (группа 1), и 89 пациентов, перенесших трансплантацию почки (группа 2). Исследование носило проспективный характер: все лица, нуждающиеся в трансплантации печени или почек, прошедшие полное обследование по утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь протоколам трансплантации, не имеющие противопоказаний к операции, давшие письменное информированное согласие на проведение трансплантации, вошли в исследуемые группы на этапе их нахождения в листе ожидания. Обработка полученных данных проводилась с использованием статистических пакетов Excel, Statistica 10.0.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ результатов холтеровского мониторирования в исследуемых группах реципиентов трансплантатов печени и почек при их постановке в активный лист ожидания выявил увеличение частоты встречаемости желудочковых нарушений ритма у лиц, имеющих изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ покоя, в обеих группах (таблица 1).

Таблица 1. — Частота регистрируемых нарушений ритма в группах исследования по результатам холтеровского мониторирования

Вид аритмии (P±m)	Группа 1 лист ожидания, n = 12		Группа 2 лист ожидания, n = 14	
	абс.	на 100 обследованных	абс.	на 100 обследованных
Синусовая тахикардия	11	91,78±12,36	12	85,71±26,13
Наджелудочковые экстрасистолы	10	83,34±16,68	11	78,57±19,29
Желудочковые экстрасистолы, в т. ч. аллоритмии	6	50,01±7,69	13	92,86±24,04*
Желудочковые тахикардии	5	41,67±6,23	2	14,28±2,19*

Примечание — \* — достоверность различия показателей при p<0,05.

При сравнительной оценке показателей эхокардиографии, полученных при выполнении исследования в М- и В-режиме, среднее значение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у реципиентов донорской почки достоверно превышало аналогичный показатель в

группе 1 ( $105,43 \pm 7,21$  и  $84,21 \pm 3,18$  г/м<sup>2</sup> соответственно,  $p < 0,05$ ), при этом индекс относительной толщины стенки (ИОТС) левого желудочка в диастолу в обеих группах исследования соответствовал нормальным значениям ( $< 0,45$ ).

В группе реципиентов донорской почки отмечалось уменьшение отношения скорости раннего к скорости позднего наполнения левого желудочка, что является признаком наличия диастолической дисфункции ЛЖ ( $0,89 \pm 0,06$  и  $1,25 \pm 0,05$  соответственно,  $p < 0,05$ ). У реципиентов донорской печени отмечено достоверное уменьшение отношения скорости раннего к скорости позднего наполнения правого желудочка (ПЖ), что является признаком наличия его диастолической дисфункции ( $0,92 \pm 0,04$  и  $1,27 \pm 0,08$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, в предоперационном периоде у реципиентов трансплантатов печени, имеющих изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ покоя, были выявлены пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии и систоло-диастолическая дисфункция правого желудочка. Реципиенты трансплантатов почки помимо неблагоприятного сочетания традиционных факторов кардиоваскулярного риска имели высокую частоту выявления желудочковых аллоритмий, увеличение ИММЛЖ и диастолическую дисфункцию левого желудочка.

Исследование маркеров эндотелиальной дисфункции при проспективном наблюдении за реципиентами трансплантатов органов было направлено на поиск неконвенционных факторов кардиоваскулярного риска, влияющих на развитие атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы на этапе нахождения пациентов в листе ожидания и его прогрессирование в отдаленном послеоперационном периоде.

У реципиентов трансплантатов печени и почек отмечалось повышение концентрации фактора Виллебранда в сравнении с нормальными значениями, данный показатель у пациентов, перенесших трансплантацию почки, в отдаленном послеоперационном периоде был достоверно выше, чем в группе 1 ( $187,12 \pm 19,82$  и  $138,54 \pm 24,21\%$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

Содержание стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови реципиентов трансплантатов печени и почки представлено в таблице 2. Согласно полученным данным, у реципиентов трансплантатов печени и почки в отдаленном послеоперационном периоде обнаружено достоверное повышение уровня метаболитов оксида азота: в 1-й группе данный показатель составил в среднем  $45,83 \pm 3,57$  мкмоль/л, во 2-й группе —  $54,4 \pm 4,33$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ . На этапе включения в лист ожидания реципиентов донорской печени и почки уровень метаболитов оксида азота составлял  $49,9 \pm 4,77$  и  $51,8 \pm 5,12$  мкмоль/л соответственно. У реципиентов трансплантатов печени после операции уровень метаболитов оксида азота был ниже, чем в группе реципиентов трансплантатов почки, что может быть связано с более выраженной эндотелиальной дисфункцией, предшествующей органозамещающей операции.

Таблица 2. — Содержание метаболитов оксида азота в сыворотке крови реципиентов донорских органов

Показатель ( $M \pm m$ )	Группы исследования			
	группа 1 лист ожидания, $n = 65$	группа 1 после трансплантации, $n = 61$	Группа 2 лист ожидания, $n = 71$	Группа 2 после трансплантации, $n = 69$
Содержание метаболитов NO, мкмоль/л	$49,9 \pm 4,77$	$45,83 \pm 3,57^*$	$51,8 \pm 5,12$	$54,4 \pm 4,33$
Примечание — * — достоверность различия показателей в группах исследования после трансплантации при $p < 0,05$ .				

Сравнение уровней эндотелина-1 у реципиентов трансплантатов печени и почек подтверждает достоверное повышение содержания эндотелина-1 в сыворотке крови реципиентов

трансплантатов почки в отдаленном послеоперационном периоде ( $37,6 \pm 1,8$  нг/мл при включении в лист ожидания и  $47,7 \pm 4,3$  мг/мл через 12 мес. после трансплантации,  $p < 0,05$ ). В процессе статистической обработки данных установлено, что уровень эндотелина-1 у реципиентов трансплантатов печени также достоверно превышает нормальные показатели. На этапе нахождения пациентов в листе ожидания он значительно ниже, чем в послеоперационном периоде ( $38,3 \pm 6,1$  и  $51,3 \pm 8,5$  мг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ).

Установлено, что средняя концентрация молекулы адгезии VCAM у реципиентов трансплантатов почки в отдаленном послеоперационном периоде составила  $980,4 \pm 128,4$  нг/мл, в группе реципиентов донорской печени данный показатель был  $565,24 \pm 46,26$  нг/мл,  $p < 0,01$ . На этапе включения в активный лист ожидания реципиентов печени и почки данный показатель составил  $550,06 \pm 25,86$  и  $542,39 \pm 41,58$  нг/мл соответственно. Таким образом, средняя концентрация VCAM оказалась достоверно выше в отдаленном послеоперационном периоде в группе реципиентов донорской почки, несмотря на отсутствие различий при включении реципиентов двух исследуемых групп в лист ожидания.

Средние концентрации Р-селектина в послеоперационном периоде составили для 1-й группы  $251,43 \pm 14,28$  нг/мл, для 2-й группы —  $309,47 \pm 10,18$  нг/мл,  $p < 0,05$ , до трансплантации данные показатели в исследуемых группах были сопоставимы и составили  $289,54 \pm 9,12$  и  $299,17 \pm 11,45$  нг/мл соответственно. Средние уровни Е-селектина были практически одинаковыми во всех группах:  $59,39 \pm 4,37$  и  $69,87 \pm 6,37$  нг/мл в группе 1 до и после трансплантации,  $54,47 \pm 2,98$  и  $67,34 \pm 8,12$  нг/мл в динамике в группе 2.

**Заключение.** Проспективное мониторирование маркеров эндотелиальной дисфункции у реципиентов, перенесших трансплантацию печени и почек, на этапе включения в лист ожидания и в послеоперационном периоде позволило сделать следующие выводы:

1. У реципиентов трансплантатов печени и почки в отдаленном послеоперационном периоде обнаружено достоверное повышение уровня метаболитов оксида азота. У реципиентов трансплантатов печени после проведенной операции уровень метаболитов оксида азота был ниже, чем в группе реципиентов трансплантатов почки, что может быть связано с более выраженной эндотелиальной дисфункцией, предшествующей органозамещающей операции.

2. Сравнение уровней эндотелина-1 у реципиентов трансплантатов органов подтверждает достоверное повышение его содержания в сыворотке крови реципиентов трансплантатов почки в посттрансплантационном периоде. Установлено, что уровень эндотелина-1 у реципиентов трансплантатов печени также достоверно превышает нормальные показатели, на этапе нахождения пациентов в листе ожидания он значительно ниже, чем в послеоперационном периоде.

3. Реципиенты трансплантатов почки после операции имеют более высокий уровень молекул межклеточной адгезии VCAM и Р-селектина, что отражает наличие воспалительного процесса и эндотелиальной дисфункции.

#### Литература

1. Коркушко, О.В. Эндотелиальная дисфункция / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневка // Кровообіг та гемостаз. — 2010. — № 2. — С. 4–15.
2. Atherosclerosis, Vascular Remodeling, and Impairment of Endothelium-Dependent Relaxation in Genetically Altered Hyperlipidemic Mice / S. Bonthu [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biol. — 2009. — Vol. 17, № 11. — P. 2333–2340.
3. Tetrahydrobiopterin alters superoxide and nitric oxide release in prehypertensive rats / F. Cosentino [et al.] // J. Clin. Invest. — 2012. — Vol. 191, № 7. — P. 1530–1537.