

ПРОСПЕКТИВНЫЙ МОНИТОРИНГ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТОВ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК

Григоренко Е.А.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

3-я кафедра внутренних болезней

Цель исследования – провести проспективное мониторирование признаков, влияющих на структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы у реципиентов, перенесших трансплантацию печени и почек, на этапе включения в лист ожидания и в послеоперационном периоде.

Материалы и методы исследования. Обследовано 164 пациента республиканского 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, что предполагало включение пациентов в исследуемые группы на этапе их нахождения в листе ожидания.

Среди обследованных лиц 79 человек (48,2%) были мужчины, 85 пациентов (51,8%) – женщины. Соотношение мужчины : женщины составило 1:1,07. Через 12 месяцев после трансплантации в отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов донорской печени (группа 1) артериальная гипертензия была выявлена у 29 (38,7%) пациентов, рост на 7,4% в сравнении с дооперационным периодом мониторирования, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний имели 48 (64,0%) человек, отягощенную наследственность в отношении СД 2-го типа – 9 (12,0%), распространенность курения составила 5,3% (4 чел.). При первичном осмотре среднее значение ЧСС в покое у реципиентов донорской печени было $102,45 \pm 12,06 \text{ мин}^{-1}$, среднее систолическое АД – $107,12 \pm 2,75 \text{ мм рт. ст.}$, среднее диастолическое АД – $70,23 \pm 8,65 \text{ мм рт. ст.}$, через 12 месяцев после проведенной трансплантации печени – $89,12 \pm 4,17 \text{ мин}^{-1}$, $p < 0,05$, $159,64 \pm 18,35 \text{ мм рт. ст.}$, $p < 0,05$, $92,46 \pm 14,32 \text{ мм рт. ст.}$, $p < 0,05$, соответственно.

В группе лиц, перенесших трансплантацию почки, на этапе нахождения в листе ожидания и в отдаленном послеоперационном периоде артериальная гипертензия была отмечена у 80 (89,8%) пациентов, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний – у 74 (83,1%) пациентов, отягощенная наследственность в отношении СД 2-го типа – у 36 (40,5%), распространенность курения составила 10,1% (9 чел.). При первичном осмотре среднее значение ЧСС в покое у реципиентов донорской почки было $72,45 \pm 4,06 \text{ мин}^{-1}$, среднее систолическое АД – $172,12 \pm 7,35 \text{ мм рт. ст.}$, среднее

диастолическое АД – $108,41 \pm 5,12$ мм рт. ст., через 12 месяцев после проведенной трансплантации почки – $79,18 \pm 6,24$ мин⁻¹, $p > 0,05$, $169,56 \pm 12,19$ мм рт. ст., $p > 0,05$, $98,14 \pm 11,12$ мм рт. ст., $p > 0,05$, соответственно.

В исследуемых группах в динамике выполнены исследования, определяющие структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, ЭхоКГ, доплерЭхоКГ, скрининг коронарного кальция), определены уровни маркеров кардиометаболического риска (ФНО-α, Д-димеры, гомоцистеин, BNP) и развития гемостазиологических осложнений (АЧТВ, протромбиновое время, фибриноген, Д-димеры, фактор Виллебранда, антитромбин III, протеин С).

Результаты исследования и их обсуждение. При сравнительной оценке результатов эхокардиографии, полученных при выполнении исследования в М- и В-режиме, у реципиентов донорской почки в отдаленном послеоперационном периоде отмечалось увеличение толщины МЖП в диастолу. Остальные структурные показатели в группах исследования находились в пределах допустимых значений и достоверно не различались (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели центральной гемодинамики в группах исследования через 12 месяцев после проведенной трансплантации

Показатель (M±m)	Группа 1 лист ожидания (n=74)	Группа 1 после трансплантации (n=71)	Группа 2 лист ожидания (n=87)	Группа 2 после трансплантации (n=81)
Ао, см	$2,89 \pm 0,02$	$3,01 \pm 0,04$	$3,07 \pm 0,12$	$3,12 \pm 0,14$
АК, см	$2,49 \pm 0,04$	$2,28 \pm 0,03$	$2,19 \pm 0,02$	$2,21 \pm 0,03$
ПСПЖ, см	$0,49 \pm 0,12$	$0,51 \pm 0,04$	$0,28 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,04$
ПЗРПЖ, см	$3,12 \pm 0,03$	$3,19 \pm 0,01$	$2,62 \pm 0,04$	$3,01 \pm 0,02$
ЛП, см	$3,51 \pm 0,05$	$3,67 \pm 0,12$	$3,92 \pm 0,03$	$3,94 \pm 0,02$
МЖП, см	$1,25 \pm 0,03$	$1,23 \pm 0,05$	$1,15 \pm 0,09^*$	$1,63 \pm 0,04$
ЗСЛЖ, см	$1,04 \pm 0,04$	$1,14 \pm 0,02$	$1,23 \pm 0,02$	$1,34 \pm 0,04$
КСД, см	$3,82 \pm 0,94$	$3,94 \pm 0,61$	$3,97 \pm 0,21$	$4,12 \pm 0,36$
КДД, см	$5,41 \pm 0,17$	$5,67 \pm 0,14$	$5,36 \pm 0,04$	$5,72 \pm 0,12$
ФВ, %	$62,42 \pm 2,19$	$58,13 \pm 3,34$	$68,42 \pm 4,02$	$66,24 \pm 2,14$

Примечание – * - достоверность различия показателей при внутригрупповом сравнении при $p < 0,05$.

Среднее значение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у реципиентов донорской почки и печени достоверно превышало аналогичный

показатель в исследуемых группах листа ожидания. ИОТС левого желудочка в диастолу в группах исследования соответствовал нормальным значениям ($<0,45$), однако у реципиентов донорской почки был достоверно выше в отдаленном послеоперационном периоде (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели геометрической модели левого желудочка в группах исследования

Показатель ($M\pm m$)	Группы наблюдения			
	Группа 1 лист ожидания ($n=74$)	Группа 1 после трансплантации ($n=71$)	Группа 2 лист ожидания ($n=87$)	Группа 2 после трансплантации ($n=81$)
ИММЛЖ, г/м ²	84,21±3,18	121,42±13,19*●	105,43±7,21	167,24±9,65*●
ИОТС ЛЖ	0,23±0,012	0,25±0,014	0,39±0,014	0,45±0,012*

Примечания.

1. ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОТС – индекс относительной толщины миокарда в диастолу.

2. * - достоверность различия показателей при сравнении внутри группы при $p<0,05$, ● - при $p<0,05$.

При определении типа геометрической модели левого желудочка установлено достоверное увеличение количества пациентов с ИММЛЖ ≥ 118 г/м² и патологическим ремоделированием ЛЖ у реципиентов трансплантатов печени и почек в отдаленном послеоперационном периоде (таблица 3).

Выявлено достоверное увеличение среднего значения максимальной скорости потока периода позднего наполнения левого желудочка в группе лиц, перенесших трансплантацию почки более 12 месяцев назад. Также в данной группе в отдаленном послеоперационном периоде отмечалось уменьшение отношения скорости раннего к скорости позднего наполнения левого желудочка, что является признаком наличия диастолической дисфункции ЛЖ. У реципиентов донорской печени после перенесенной трансплантации отмечено достоверное уменьшение отношения скорости раннего к скорости позднего наполнения правого желудочка, что является признаком наличия диастолической дисфункции ПЖ. Эхокардиографические показатели доплеровского исследования представлены в таблице 4.

Таблица 3 – Распространенность гипертрофии и патологических отклонений геометрической модели ЛЖ в группах исследования

Признак ($P \pm m$)	Группы исследования							
	Группа 1 лист ожидания ($n=74$)		Группа 1 после трансплантации ($n=71$)		Группа 2 лист ожидания ($n=87$)		Группа 2 после трансплантации ($n=81$)	
	Абс	На 100 обсл.	Абс	На 100 обсл.	Абс	На 100 обсл.	Абс	На 100 обсл.
ИММЛЖ > 118 г/м ²	12	16,21± 4,21*●	39	54,93± 5,48●	64	73,56± 4,96*	76	93,82± 3,45
Ремоделирование ЛЖ (без учета типа)	9	12,16± 3,19*●	27	38,02± 8,24●	53	60,92± 7,34*	68	83,95± 8,19

Примечание – * - достоверность различия показателей при сравнении внутри групп при $p < 0,05$, ● - достоверность различия межгрупповых показателей при $p < 0,05$.

Таблица 4 – Эхокардиографические показатели диастолической функции правого и левого желудочка в группах исследования

Показатель ($M \pm m$)	Группа 1 лист ожидания ($n=74$)	Группа 1 после трансплантации ($n=71$)	Группа 2 лист ожидания ($n=87$)	Группа 2 после трансплантации ($n=81$)
$E_{МК}$, м/с	0,85±0,11	0,78±0,14	0,78±0,04	0,82±0,01
$A_{МК}$, м/с	0,61±0,07	0,59±0,03●	0,64±0,09*	0,8±0,06
$E/A_{МК}$	1,45±0,05	1,39±0,04●	1,23±0,06*	0,98±0,02
$E_{ТК}$, м/с	0,62±0,04	0,59±0,02	0,61±0,12	0,64±0,09
$A_{ТК}$, м/с	0,64±0,07	0,61±0,04●	0,59±0,05	0,49±0,03
$E/A_{ТК}$	0,92±0,03*●	0,82±0,01●	1,27±0,08	1,42±0,12

Примечания.

1. $E_{МК}$ – максимальная скорость потока периода раннего наполнения левого желудочка, $A_{МК}$ – максимальную скорость потока периода позднего наполнения левого желудочка, $E/A_{МК}$ – отношение скорости раннего к скорости позднего наполнения левого желудочка, $E_{ТК}$ – максимальная скорость потока периода раннего наполнения правого желудочка, $A_{ТК}$ – максимальную скорость потока периода позднего наполнения правого желудочка, $E/A_{ТК}$ – отношение скорости раннего к скорости позднего наполнения правого желудочка.

2. * - достоверность различия показателей при сравнении внутри группы реципиентов донорских органов при $p < 0,05$, • - достоверность различия показателей при межгрупповом сопоставлении при $p < 0,05$.

В исследуемых группах пациентам, имеющим отрицательную динамику показателей ЭКГ, центральной гемодинамики, а также высокий и промежуточный риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий, был проведен скрининг коронарного кальция (таблица 5).

Таблица 5 – Показатели скринингового исследования кальциноза коронарных артерий в группах исследования через 12 месяцев после проведенной трансплантации

Показатель КИ ($M \pm m$)	Группа реципиентов трансплантатов печени ($n=14$)		Группа реципиентов трансплантатов почки ($n=15$)	
	AJ-130, ед.	Volume-130, мм ²	AJ-130, ед.	Volume-130, мм ²
Проксимальный отдел левой коронарной артерии (LMA)	9,12±2,04*	14,34±3,51*	29,18±6,34	32,67±7,08
Передняя межжелудочковая ветвь ЛКА (LAD)	17,49±1,26*	25,18±4,15*	67,32±12,04	123,52±23,19
Огибающая ветвь ЛКА (LCX)	26,31±3,12	32,84±8,12	22,61±3,17	28,74±3,14
Проксимальный отдел правой коронарной артерии (RCA)	8,36±0,48*	5,14±0,29*	65,18±14,08	69,54±12,42
Задняя межжелудочковая ветвь ПКА (PDA)	0	0	1,32±0,02	2,18±0,12

Примечание – * - достоверность различия показателей при $p < 0,05$.

Несмотря на наличие дислипидемии в предоперационном периоде, при анализе показателей липидограммы у реципиентов донорской почки и печени выявлено повышение индекса атерогенности, в группе 2 также отмечалось повышение среднего уровня ТГ, ЛПОНП и аполипопротеина-В в отдаленном

послеоперационном периоде. Значения сывороточной концентрации ОХ и ЛПНП у пациентов, включенных в исследование, были выше оптимальных показателей, однако внутри- и межгрупповые различия оказались недостоверными. Средний уровень ЛПВП, аполипопротеина А₁, отношения апо-А₁/ аро-В был снижен у исследуемых из группы 2 по сравнению с оптимальными показателями и значениями в группе 1 (таблица 6).

Таблица 6 – Показатели липидного спектра крови у 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 ($n=79$)	Группа 2 после трансплантации ($n=74$)
Общий холестерол, ммоль/л	6,29±1,42	6,38±1,18	6,78±0,07	6,64±0,02
Триглицеролы, ммоль/л	1,72±0,34●	2,18±0,47●	4,23±0,09	4,38±0,27
ЛПОНП, ммоль/л	0,24±0,02●	0,32±0,01●	0,98±0,04	0,96±0,02
ЛПНП, ммоль/л	4,61±1,23	4,91±1,32	4,28±1,06	4,41±0,52
ЛПВП, ммоль/л	1,36±0,24●	1,27±0,09●	0,47±0,02	0,54±0,05
Индекс атерогенности	2,68±0,21*●	4,34±1,23	5,34±0,42	5,53±1,03
Аполипопротеин А ₁ , г/л	1,47±0,08●	1,56±0,03●	0,76±0,03	0,92±0,04
Аполипопротеин В, г/л	1,32±0,17●	1,47±0,12●	3,54±0,11	3,48±0,07
Апо- А ₁ /Апо-В	1,15±0,34●	1,24±0,02●	0,41±0,03	0,34±0,02

Примечание – * - достоверность различия показателей при сравнении внутри группы реципиентов донорских органов при $p < 0,05$, ● - достоверность различия показателей при межгрупповом сопоставлении при $p < 0,05$.

Показатели, определяемые для комплексной оценки активации свертывания крови, уровня физиологических антикоагулянтов, состояния сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза у реципиентов донорских органов, представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Показатели коагулограммы реципиентов донорской печени и почек в отдаленном послеоперационном периоде

Показатель ($M \pm m$)	Группы исследования			
	Группа 1 (n=47)		Группа 2 (n=39)	
Тромбоциты, л ⁻¹	208,53±39,14 x 10 ⁹		214,19±41,27 x 10 ⁹	
Фибриноген, г/л	2,06±0,34*		5,34±1,08	
Тромбиновое время, сек	14,17±1,69		12,74±3,19	
Протромбиновое время, сек	11,36±2,18		12,07±3,14	
АЧТВ, сек	42,19±5,26		39,48±4,75	
Д-димеры, нг/мл	704,52±32,71*		403,47±24,82	
Антитромбин III, %	61,34±8,46*		82,61±11,35	
Протеин С, %	49,19±4,26*		68,24±7,12	
Фактор Виллебранда, %	138,54±24,21*		187,12±19,82	
Признак ($P \pm m$)	Абс.	На 100 обсл.	Абс.	На 100 обсл.
Повышение уровня Д-димеров	19	40,42±3,27	16	41,02±5,26
Повышение уровня фактора Виллебранда	14	29,78±7,64	12	30,76±8,94
Снижение концентрации протеина С	16	34,04±4,12	14	35,89±2,11
Снижение активности антитромбина-III	14	29,78±7,64	12	30,76±8,94

Примечание – * - достоверность различия показателей при $p < 0,05$.

У реципиентов трансплантатов печени и почек отмечалось повышение концентрации Д-димеров и фактора Виллебранда в сравнении с нормальными значениями, в группе 1 выявлено достоверное снижение активности антитромбина-III и протеина С в сравнении с реципиентами донорской почки. При этом, частота выявления нарушений эндотелиальной функции, снижения среднего уровня физиологических антикоагулянтов и повышения уровня Д-димеров после ортотопической трансплантации печени и трансплантации почки достоверно не различалась. Таким образом, как реципиенты трансплантатов печени, так и больные после трансплантации почки имели одинаковую частоту развития нарушений со стороны системы гемостаза и суммарный риск развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий в исследуемых группах достоверно не отличался.

При определении уровней маркеров миокардиального стресса в исследуемых группах в отдаленном послеоперационном периоде выявлено

достоверное увеличения уровней NT-proBNP ($665,9 \pm 20,3$ пг/мл, $216,7 \pm 34,8$ пг/мл, $p < 0,05$) и гомоцистеина ($27,18 \pm 4,32$ мкмоль/л, $8,32 \pm 1,04$ мкмоль/л, $p < 0,05$) у реципиентов трансплантатов почек. У пациентов, перенесших трансплантацию печени, через 12 месяцев после операции отмечалось повышение уровня ФНО- α ($16,74 \pm 3,14$ пг/мл, $12,51 \pm 2,43$ пг/мл, $p < 0,05$).

Таким образом, проведенное исследование позволило сделать следующие выводы:

- В отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов трансплантатов печени и почки отмечается прогрессирование гипертрофии левого желудочка и увеличение кальциноза коронарных артерий.
- Независимо от наличия дислипидемии в предоперационном периоде, при анализе показателей липидограммы у реципиентов донорской почки и печени через 12 месяцев после проведенной трансплантации выявлено повышение индекса атерогенности, среднего уровня ТГ, ЛПОНП и аполипопротеина-В.
- Основными биохимическими маркерами, отражающими наличие эндотелиальной дисфункции и миокардиального стресса, в группе реципиентов трансплантатов почки является уровень гомоцистеина, у реципиентов донорской печени – уровень фактора Виллебранта, Д-димеров и ФНО- α .