

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК [616.12-008+612.172.1]-07:616.36-004-089.843(043.5)

**ГРИГОРЕНКО**  
**Елена Александровна**

**ГЕПАТОКАРДИАЛЬНЫЙ КОНТИНУУМ РЕЦИПИЕНТОВ  
ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ: ОТ ЦИРРОТИЧЕСКОЙ  
КАРДИОМИОПАТИИ ДО ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ  
БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.05 - кардиология

Минск 2022

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет».

**Научный консультант:** **Митьковская Наталья Павловна**, доктор медицинских наук, профессор, директор государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, заведующий кафедрой кардиологии и внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Официальные оппоненты:** **Гелис Людмила Григорьевна**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории хирургии сердца государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

**Арутюнов Григорий Павлович**, член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Заслуженный врач Российской Федерации

**Щерба Алексей Евгеньевич**, доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по хирургической работе государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

**Оппонирующая организация:** государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Защита диссертации состоится 6 декабря 2022 года в 11.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.09 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220083, г. Минск, проспект Дзержинского, 83, тел. 302 16 21, e-mail: uchsovet@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ ноября 2022 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук, доцент



Т.В. Статкевич

## **ВВЕДЕНИЕ**

Наличие кардиоваскулярных факторов риска в общей популяции и у реципиентов, нуждающихся в трансплантации печени, может оказывать различное по интенсивности влияние на отдаленный прогноз, вызывая существенные изменения кардиологического фенотипа пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени (ХТЗП) [M. Gitman et al., 2018; M. Izzy, 2019; N. G. Kim, 2020]. Проведение клинического проспективного когортного исследования с целью определения гепатокардиального континуума реципиентов трансплантата печени, изменений сердечно-сосудистой системы пациентов с ХТЗП и цирротической кардиомиопатией (ЦКМП) после выполнения трансплантации донорского органа, своевременное выявление факторов риска в послеоперационном периоде, их суммарная оценка, превентивные мероприятия на этапе ожидания трансплантации и патогенетическая терапия кардиоваскулярных заболеваний у реципиентов трансплантата печени имеют неоспоримую новизну, научно-практическую, социальную и экономическую значимость [O. Plotogea et al., 2019; C. Vecchetti et al., 2020; P. M. Barman, 2021].

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с крупными научными программами, темами**

Диссертационная работа выполнялась при поддержке гранта Президента Республики Беларусь в области науки, образования, здравоохранения, культуры на 2020 год (распоряжение «О предоставлении грантов Президента Республики Беларусь на 2020 год» от 31.12.2019 № 261рп), а также в рамках тем НИР и НИОК(Т)Р, проводимых на базе учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» в 2008-2018 гг.:

– «Патофизиологические механизмы инсулинорезистентности и нарушений коронарного кровотока у больных с метаболическим синдромом» ГПНИ «Фундаментальная и прикладная медицина и фармация» (2008-2011 гг., № ГР 20082321);

– «Разработать и внедрить алгоритм оценки кардиоваскулярного риска при трансплантации органов и тканей» ГНТП «Новые технологии диагностики и лечения» подпрограмма «Трансплантология и регенеративная медицина» (2011-2014 гг., № ГР 20113577);

– «Разработать и внедрить технологию верификации сочетанного поражения коронарного и церебрального сосудистых бассейнов на фоне метаболического синдрома» ГПНИ «Фундаментальная и прикладная медицина и фармация» (2011-2016 гг., № ГР 20111042);

– Инновационный проект «Разработать и внедрить метод профилактики кардиоваскулярных осложнений у пациентов с острой патологией гепатобилиарной системы» в рамках инновационных проектов по созданию новых технологий, приборов, материалов и социальным проблемам (2015-2017 гг., № ГР 20151649).

Тема диссертации соответствует приоритетному профилактическому направлению развития кардиологии, установленному Национальной программой демографической безопасности Республики Беларусь на 2011-2015 годы, Государственной программой «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2016-2020 годы, приоритетным направлениям научных исследований и научно-технической деятельности, утвержденным соответствующими Указами Президента Республики Беларусь: от 22.07.2010 № 378 п. 21 «Об утверждении приоритетных направлений научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2011-2015 годы», от 22.04.2015 № 166 п. 4 «О приоритетных направлениях научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016-2020 годы».

**Цель исследования:** разработать научную концепцию гепатокардиального континуума, основанную на персонализированной оценке прогрессирования цирротической кардиомиопатии во время нахождения реципиентов трансплантата печени в листе ожидания, анализе кардиоваскулярного риска на всех этапах динамического наблюдения и определении вероятности развития хронической ишемической болезни сердца в отдаленном послеоперационном периоде.

**Задачи исследования:**

1. Изучить в клиническом проспективном когортном исследовании изменения сердечно-сосудистой системы у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени и цирротической кардиомиопатией, находящихся в листе ожидания трансплантации печени, и реципиентов трансплантата печени.

2. Выявить факторы, определяющие прогрессирование цирротической кардиомиопатии и вероятность развития неблагоприятного исхода у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени.

3. Определить динамику проявлений цирротической кардиомиопатии после трансплантации печени и верифицировать у реципиентов развитие атеросклеротического поражения коронарных артерий в отдаленном послеоперационном периоде.

4. Провести комплексную оценку взаимосвязи клинических, инструментальных и лабораторных показателей с развитием и прогрессированием хронической ишемической болезни сердца у реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде.

5. Оценить вклад традиционных и дополнительных факторов риска в развитие хронической ишемической болезни сердца (ХИБС) у реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде.

6. Создать математическую модель и определить критерии вероятности развития хронической ишемической болезни сердца у реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде.

7. Разработать метод медицинской профилактики хронической ишемической болезни сердца у реципиентов трансплантата печени для амбулаторно-поликлинических учреждений, реализующих концепцию персонализированной оценки риска развития и прогрессирования ХИБС.

### **Научная новизна**

Разработана научная концепция гепатокардиального континуума, основанная на персонализированной оценке риска прогрессирования цирротической кардиомиопатии на этапе нахождения реципиентов трансплантата печени в листе ожидания, регрессировании ее проявлений в течение первых 12 месяцев после проведения ортотопической трансплантации печени (ОТП), оценке суммарного кардиоваскулярного риска и вероятности развития хронической ишемической болезни сердца в отдаленном послеоперационном периоде, свидетельствующая об изменении сердечно-сосудистого фенотипа пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени после выполнения ортотопической трансплантации донорского органа.

Выделены дополнительные факторы, которые помимо критериев унифицированной и рекомендуемой к применению шкалы MELD (Model for End-stage Liver Disease) определяют вероятность развития неблагоприятного исхода у пациентов с ХТЗП и цирротической кардиомиопатией: частота сердечных сокращений (ЧСС), уровень тропонина I, значение N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP). Разработана оригинальная математическая модель, позволяющая оценить вероятность развития внезапной смерти у пациентов с цирротической кардиомиопатией, находящихся в листе ожидания, использование которой при сопоставимых уровнях срочности влияет на определение приоритетных сроков выполнения трансплантации печени.

Впервые у пациентов с ХТЗП после проведения трансплантации печени изучена динамика исчезновения проявлений цирротической кардиомиопатии. Применение нового диагностического метода 2D-Speckle Tracking Imaging позволило установить снижение глобальной систолической продольной деформации правого желудочка (ПЖ) у реципиентов трансплантата печени по сравнению с пациентами из общей популяции, что свидетельствовало о неполном регрессировании проявлений ЦКМП и сохранении дисфункции

субэндокардиальных волокон миокарда ПЖ в отдаленном послеоперационном периоде.

Впервые установлено, что реципиенты трансплантата печени относятся к группе высокого кардиоваскулярного риска: за пятилетний период наблюдения у 35,7% (n=150) из них развился метаболический синдром (МС), у 9,8% на фоне метаболического синдрома была верифицирована хроническая ишемическая болезнь сердца. Выявлена высокая частота встречаемости традиционных факторов кардиоваскулярного риска (артериальная гипертензия (АГ) – 88,6%, ожирение – 36,6%, гиперхолестеролемиа – 77,8%, гипертриглицеролемиа – 43,6%, снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – 35,4%, избыточное содержание липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – 66,8% и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) – 51,2%, увеличение индекса атерогенности (ИА) – 61,5%), появление в отдаленном послеоперационном периоде дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска в сравнении с периодом нахождения пациентов в листе ожидания: увеличение величины кальциевого индекса (КИ), повышение уровня метаболитов оксида азота, эндотелина-1 (ЭТ-1), гомоцистеина, молекул межклеточной адгезии VCAM-1 и ICAM-1, снижение показателя эндотелий-зависимой вазодилатации.

Впервые показано, что реципиенты трансплантата печени по сравнению с пациентами из общей популяции имеют более выраженные патологические изменения сердечно-сосудистой системы: в отдаленном послеоперационном периоде выявлена меньшая доля лиц с нормальной геометрией левого желудочка (ЛЖ) по сравнению с пациентами из общей популяции. В структуре дезадаптивных нарушений геометрической модели у реципиентов трансплантата печени с метаболическим синдромом чаще определялась эксцентрическая гипертрофия левого желудочка и концентрическое ремоделирование, с ХИБС – эксцентрическая и дилатационная гипертрофия левого желудочка.

Впервые доказано, что вероятность выявления хронической ишемической болезни сердца в отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов трансплантата печени с метаболическим синдромом была в 4,8 раз выше, чем у реципиентов, не имевших МС, при наличии гипертриглицеролемии – в 8,6 раз выше, чем у реципиентов без повышенного уровня триглицеролов (ТГ), при уровне ЛПНП > 3 ммоль/л – в 5,8 раз выше, чем у реципиентов, не имевших увеличения данного показателя, при ИА > 3,5 – в 3,2 раза выше, чем у реципиентов с ИА ≤ 3,5.

Установлены дополнительные факторы, определяющие риск развития ХИБС у реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде: осложненное течение раннего послеоперационного периода, наличие

ожирения, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, увеличение индекса атерогенности более 3,5, повышение уровня NT-proBNP, ЛПНП и триглицеролов в крови. Создана математическая модель, позволяющая прогнозировать вероятность развития ХИБС.

### **Положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Разработана научная концепция гепатокардиального континуума, свидетельствующая об изменении сердечно-сосудистого фенотипа реципиентов трансплантата печени, основанная на персонализированной оценке риска прогрессирования цирротической кардиомиопатии в период их нахождения в листе ожидания, выявлении регрессирования ее проявлений в течение первых 12 месяцев после проведения ортотопической трансплантации печени, оценке суммарного кардиоваскулярного риска и вероятности развития хронической ишемической болезни сердца в отдаленном послеоперационном периоде.

У пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени, не получивших в период нахождения в листе ожидания печеночный трансплантат, выявлено прогрессирование цирротической кардиомиопатии: увеличение размеров обоих предсердий, правого желудочка со снижением систолической экскурсии кольца трехстворчатого клапана, увеличение диаметра нижней полой вены и пиковой скорости трикуспидальной регургитации. Через 12 месяцев наблюдения установлены негомогенность реполяризации миокарда, отрицательная динамика продолжительности удлинённого QTc и дисперсии QTc, преобладание более сложных видов нарушений ритма: пробежек наджелудочковой и желудочковой тахикардии, аллоритмии (желудочковая би- и тригеминия). Выделены дополнительные факторы, которые помимо критериев унифицированной и рекомендуемой к применению шкалы MELD определяют вероятность развития неблагоприятного исхода у пациентов с ХТЗП и цирротической кардиомиопатией: частота сердечных сокращений, уровень тропонина I, значение NTproBNP. Разработана модель развития внезапной смерти у пациентов с цирротической кардиомиопатией, находящихся в листе ожидания трансплантации печени, обладающая прогностической точностью 94%.

2. В течение первых пяти лет после выполнения оперативного вмешательства у реципиентов трансплантата печени на фоне неполного регрессирования проявлений цирротической кардиомиопатии развивалось ремоделирование левого желудочка: увеличение размеров левых камер сердца, индексов массы миокарда (ИММЛЖ) и относительной толщины стенок (ИОТС) левого желудочка. Среди реципиентов трансплантата печени по сравнению с пациентами из общей популяции выявлена меньшая доля лиц с нормальной геометрией левого желудочка. В структуре ремоделирования преобладали дезадаптивные формы: у реципиентов трансплантата печени с МС

чаще выявлялась эксцентрическая гипертрофия левого желудочка и концентрическое ремоделирование, с ХИБС – эксцентрическая и дилатационная гипертрофия левого желудочка.

Применение метода 2D-Speckle Tracking Imaging позволило выявить у реципиентов трансплантата печени снижение глобальной систолической продольной деформации правого желудочка по сравнению с пациентами из общей популяции, что свидетельствовало о сохранении изменений в субэндокардиальных волокнах миокарда правого желудочка и развитии в отдаленном послеоперационном периоде бивентрикулярной дисфункции, несмотря на регрессирование основных проявлений цирротической кардиомиопатии: уменьшение диаметра нижней полой вены и индекса объема правого предсердия, количества эпизодов желудочковой бигеминии и пробежек наджелудочковой тахикардии, уменьшение числа наджелудочковых экстрасистол и количества комплексов в пробежках желудочковой тахикардии.

3. Высокая частота встречаемости традиционных (АГ, ожирение, гиперхолестеролемиа, гипертриглицеролемиа, снижение уровня ЛПВП, избыточное содержание ЛПНП и ЛПОНП, увеличение ИА) и выявление в отдаленном послеоперационном периоде дополнительных неконвенционных факторов риска (увеличение величины кальциевого индекса, повышение уровня метаболитов оксида азота, эндотелина-1, гомоцистеина, молекул межклеточной адгезии VCAM-1 и ICAM-1, снижение показателя эндотелий-зависимой вазодилатации) позволяют отнести реципиентов трансплантата печени к группе высокого кардиоваскулярного риска.

В отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов трансплантата печени отмечалось достоверное увеличение величины кальциевого индекса по сравнению с пациентами с ХТЗП, не получившими донорский орган, и лицами с метаболическим синдромом и хронической ишемической болезнью сердца из общей популяции.

4. Вероятность выявления ХИБС в отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов трансплантата печени с метаболическим синдромом в 4,8 раз выше, чем у реципиентов, не имевших МС, при наличии гипертриглицеролемии – в 8,6 раз выше, чем у реципиентов без повышенного уровня ТГ, при ЛПНП > 3 ммоль/л – в 5,8 раз выше, чем у реципиентов, не имевших увеличения данного показателя, при ИА > 3,5 – в 3,2 раза выше, чем у реципиентов с ИА ≤ 3,5.

5. Определены дополнительные факторы, влияющие на вероятность развития ХИБС у реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде: осложненное течение раннего послеоперационного периода, наличие ожирения, СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, увеличение индекса атерогенности более 3,5, повышение уровня NT-proBNP,



ЛПНП и ТГ в крови. Создана модель развития ХИБС с применением комплекса независимых факторов риска, обладающая прогностической точностью 84,6%.

6. Персонализированная концепция оценки риска развития хронической ишемической болезни сердца у реципиентов трансплантата печени, реализуемая через разработанный метод медицинской профилактики, применяемый в послеоперационном периоде у лиц с метаболическим синдромом и дислипидемией, позволяет повысить раннюю выявляемость заболевания.

Терапия статинами (розувастатин 10 мг/сут) у реципиентов печеночного трансплантата с 1-3 месяца послеоперационного периода является необходимой, безопасной и эффективной, что обосновывает возможность ее назначения с целью улучшения долгосрочного прогноза выживаемости реципиентов трансплантата печени.

#### **Личный вклад соискателя**

Соискателем выдвинута и обоснована научная гипотеза, совместно с научным консультантом сформулированы цель и задачи исследования, определены основные этапы работы. Диссертантом разработан дизайн исследования, организованы координация действий других специалистов и отбор пациентов на основании критериев включения, невключения, исключения. Проведен информационно-патентный поиск, обзор и анализ литературы по теме запланированного исследования. Соискатель самостоятельно осуществлял набор и динамический контроль за пациентами, оказывал консультативную помощь лицам, включенным в исследование, как врач-кардиолог, интерпретировал клинические данные, результаты лабораторных и инструментальных исследований, проводил статистический анализ. Соискатель являлся научным руководителем либо ответственным исполнителем тем научно-исследовательских работ, в рамках которых выполнялось диссертационное исследование.

Диссертантом изучена медицинская документация (медицинские карты стационарного пациента, амбулаторные карты), создана электронная база данных с показателями и характеристиками 820 пациентов, включенных в исследование, систематизированы полученные данные и написаны все разделы диссертационной работы. Совместно с научным консультантом подготовлены публикации и доклады на съездах, конгрессах, международных и республиканских научно-практических конференциях.

Инструментальные и лабораторные исследования, вошедшие в диссертационную работу, в период 2008-2018 гг. выполнены на базе РНПЦ трансплантации органов и тканей учреждения здравоохранения «9-я городская клиническая больница» г. Минска (с 2018 г. – государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии

и гематологии») и учреждения здравоохранения «Минский клинический консультационно-диагностический центр». Математические модели построены деканом механико-математического факультета БГУ, доктором физ.-мат. наук, доцентом С.М. Босяковым. Работа специалистов, которые участвовали в исследовании, отражена в совместных публикациях.

Интерпретация и анализ полученных данных, формулировка положений, выносимых на защиту, и заключения выполнены диссертантом самостоятельно. Личный вклад соискателя в диссертационной работе оценивается в 90%.

Утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь и изданы 4 инструкции по применению [60-63]. Получены 2 патента на изобретения [64-65].

### **Апробация результатов диссертации и информация об использовании ее результатов**

Основные результаты диссертационной работы докладывались на ежегодных научных сессиях БГМУ (секция «Кардиология», 2014-2021 годы, г. Минск), Первой конференции Евразийской Ассоциации Терапевтов и республиканской научно-практической конференции с международным участием «9-я школа практического кардиолога: фокус на коморбидность» с применением телемедицинских технологий (23 октября 2014 года, г. Минск), международной научно-практической конференции «Наука и общество: история и современность» (16-17 октября 2014 года, г. Минск), 2-й Международной конференции Евразийской Ассоциации Терапевтов и научно-практической конференции «Миррахимовские чтения» (26-27 марта 2015 года, г. Бишкек), Heart Health Symposium 2015 (26-28 марта, г. Рим), I Международном Минском медицинском форуме (секция «Терапия», 6 ноября 2015 года, г. Минск), республиканской научно-практической конференции с международным участием «Настоящее и будущее в диагностике и лечении хронической сердечной недостаточности» (19 ноября 2015 года, г. Минск), III конференции Евразийской ассоциации терапевтов (20-21 ноября 2015 года, г. Пермь), Symposium of the International Atherosclerosis Society «Anitschkow Days» (June 2-4, 2016, St. Petersburg), I Международном конгрессе кардиологов и терапевтов (12-13 мая 2016 года, г. Минск), республиканской научно-практической конференции с международным участием «11-я школа практического кардиолога» (4 ноября 2016 года, г. Минск), XI Национальном конгрессе терапевтов (23-25 ноября 2016 года, г. Москва), VII съезде кардиологов, кардиохирургов, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов Республики Беларусь (15-16 декабря 2016 года, г. Минск), республиканском научно-практическом семинаре «Коморбидные состояния в клинике внутренних болезней» (21 марта 2017 года, г. Минск), VI Международном форуме кардиологов и терапевтов (28-30 марта 2017 года, г. Москва),

VII Международном форуме кардиологов и терапевтов (22 марта 2018 года, г. Москва), II Международном конгрессе кардиологов и терапевтов (10-11 мая 2018 года, г. Минск), IV съезде Евразийской ассоциации терапевтов (18-19 мая 2018 года, г. Ташкент), I съезде Евразийской аритмологической ассоциации (13-14 сентября 2018 года, г. Гродно), VIII конференции Евразийской ассоциации терапевтов (15-16 ноября 2018 года, г. Новосибирск), Международном научном конгрессе «Многопрофильная клиника XXI века. Инновации в медицине – 2019» (18-19 апреля 2019 года, г. Санкт-Петербург), V съезде Евразийской Ассоциации Терапевтов (16-17 мая 2019 года, г. Минск), X Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XIV Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку (22-24 мая 2019 года, г. Тюмень), Европейском конгрессе кардиологов (31 августа - 04 сентября 2019 года, г. Париж), Российском национальном конгрессе кардиологов (24-26 сентября 2019 года, г. Екатеринбург), IX Международной конференции Евразийской Ассоциации Терапевтов (17-18 октября 2019 года, г. Санкт-Петербург), II съезде Евразийской аритмологической ассоциации и VIII съезде кардиологов, кардиохирургов, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов Республики Беларусь (16-17 сентября 2021 года, г. Минск), X Евразийском конгрессе кардиологов (16-17 мая 2022 года, online).

Материалы диссертационного исследования внедрены в работу амбулаторного кабинета РНПЦ трансплантации органов и тканей учреждения здравоохранения «9-я городская клиническая больница» г. Минска, амбулаторно-поликлинического отдела Городского кардиологического центра учреждения здравоохранения «2-я городская клиническая больница» г. Минска, отдела лучевой диагностики учреждения здравоохранения «Минский консультационно-диагностический центр», отдела трансплантологии (трансплантации печени и гепатобилиарной хирургии) государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии».

### **Опубликование результатов диссертации**

По теме диссертации опубликовано 65 печатных работ: монография (12,18 авторских листов); 20 статей в рецензируемых журналах, соответствующих п. 18 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий в Республике Беларусь (15,06 авторских листов), 5 из них – за рубежом; 38 работ в сборниках научных трудов, материалов конференций и тезисов докладов (17 из них – за рубежом) общим объемом 4,73 авторских листа. Издано 4 инструкции по применению, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Получено 2 патента на

изобретения в Национальном центре интеллектуальной собственности Республики Беларусь.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на русском языке на 272 страницах, содержит 26 рисунков, 71 таблицу. Включает перечень сокращений и условных обозначений, введение, общую характеристику работы, аналитический обзор литературы, главу описания материалов и методов исследования, шесть глав с научными результатами собственных исследований, заключение, рекомендации по практическому использованию полученных результатов, библиографический список (всего 295 источников, из них 9 русскоязычных, 221 – на иностранных языках, 65 собственных публикаций соискателя), 3 приложения.

## **ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**

Диссертационное исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2000). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом учреждения здравоохранения «9-я городская клиническая больница» г. Минска. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Разделы выполненной научной работы представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Разделы выполненной научной работы

Характеристика исследования	Количество пациентов, включенных в исследование
Исследование распространенности цирротической кардиомиопатии у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени, включенных в лист ожидания трансплантации печени (2012-2018 гг.)	740 пациентов с ХТЗП (изучаемая когорта)
Исследование распространенности хронической ишемической болезни сердца у реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде (2016-2020 гг.)	420 реципиентов печеночного трансплантата (исследуемая субкогорта)
Одноцентровое проспективное когортное исследование (2012-2018 гг.) пациентов с цирротической кардиомиопатией для выявления дополнительных факторов, определяющих жизненный прогноз лиц, находящихся в листе ожидания трансплантации печени	320 пациентов, включенных в лист ожидания трансплантации печени, у которых за период динамического наблюдения не была выполнена органозамещающая операция (контрольная субкогорта). Период наблюдения составил 370,0±96,34 дней

Продолжение таблицы 1

Продольное и одномоментное поперечное исследование сердечно-сосудистой системы у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени и реципиентов трансплантата печени	740 пациентов с ХТЗП (420 реципиентов трансплантата печени, 320 пациентов с цирротической кардиомиопатией, не получивших печеночный трансплантат), из них продольное исследование – 150 реципиентов трансплантата печени. Группа сравнения с МС (n=76). Группа сравнения с ХИБС (n=119)
Одноцентровое проспективное когортное исследование реципиентов трансплантата печени (2012-2020 гг.) для выявления факторов риска развития и прогрессирования коронарного атеросклероза в отдаленном послеоперационном периоде	740 пациентов с ХТЗП, включенных в лист ожидания трансплантации печени (средний балл MELD – 18,4±4,52); 157 пациентов с цирротической кардиомиопатией, не получивших донорский орган, 150 реципиентов трансплантата печени. Группа сравнения с МС (n=76). Группа сравнения с ХИБС (n=119). Период наблюдения составил 5,4±3,29 года
Исследование распространенности факторов кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде (2016-2020 гг.)	420 реципиентов печеночного трансплантата. Группа сравнения – 195 пациентов из общей популяции
Одномоментное поперечное исследование состояния метаболического статуса для определения факторов, влияющих на вероятность развития ХИБС у реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде	150 реципиентов трансплантата печени с МС, 41 реципиент с ХИБС, 63 – с АГ. Группа сравнения с МС (n=76). Группа сравнения с ХИБС (n=119).
Проспективное одноцентровое клиническое исследование для определения метода медицинской профилактики ХИБС у реципиентов трансплантата печени (2011-2019 гг.)	376 реципиентов трансплантата печени с уровнем ЛПНП $\geq 2,6$ ммоль/л через 1-3 месяца после проведенного вмешательства. Группа сравнения – 30 лиц с дислипидемией (ХС-ЛПНП $\geq 2,6$ ммоль/л) из общей популяции.

Исследование сердечно-сосудистой системы включало выполнение электрокардиографических методов, суточного мониторинга артериального давления, эхокардиографии в трех режимах (М-, В-, цветном доплеровском) в сочетании с тканевой доплерографией и 2D-Speckle Tracking Imaging, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда (ОФЭКТ) с проведением нагрузочной фармакологической пробы, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), доплерографического исследования кровотока в магистральных артериях головы. Исследование липидного спектра крови (ХС, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, ТГ, ИА, аполипопротеины А (апоА) и В (апоВ)) и уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вСРБ) проводили на автоматическом биохимическом

анализаторе «Konelab 30i» производства «THERMO Fisher Scientific» (Финляндия) при помощи диагностических реагентов Thermo Scientific. Биохимические показатели, уровень тропонина I, NT-proBNP, концентрации фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) на иммунохимическом анализаторе «Architect i2000SR» производства «Abbott Laboratories» (США). О содержании оксида азота (NO) в плазме крови судили по уровню его стабильных метаболитов  $\text{NO}_2^-$  и  $\text{NO}_3^-$  с помощью реативов «BCM Diagnostics» (США). Показатели sP-селектина и sE-селектина, сосудистой молекулы адгезии VCAM-1 и молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 определяли количественным методом твердофазного ИФА с применением тест-систем Bender Medsystems (Австрия). Для оценки содержания гомоцистеина использовалась тест-система «Axis Shield Diagnostics Ltd» (Норвегия), для определения уровня эндотелина-1 – реагенты «Biomedical ENDOTELIN 1-21» производства ЗАО «БиоХимМак» (Российская Федерация). На автоматическом анализаторе «STA Compact» производства компании «Diagnostica STAGO» (Франция) оценивались международное нормализованное отношение (MHO), фибриноген, тромбиновое время (ТВ), Д-димеры, антитромбин III (АТ III), фактор Виллебранда, количество тромбоцитов. Статистический анализ полученных данных проводился с помощью пакета программ IBM SPSS 25.0, «STATISTICA 8.0».

### **Результаты исследования сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХТЗП и реципиентов трансплантата печени**

У реципиентов трансплантата печени (исследуемая субкогорта) в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с результатами обследования на этапе их включения в лист ожидания отмечалось увеличение размеров левых камер сердца (объем левого предсердия  $39,9 \pm 15,94$  мл и  $65,19 \pm 7,23$  мл соответственно,  $p < 0,01$ ; индекс конечного диастолического объема (КДО)  $72,2 \pm 3,19$  мл/м<sup>2</sup> и  $83,1 \pm 3,18$  мл/м<sup>2</sup> соответственно,  $p < 0,05$ ), ИММЛЖ ( $111,4 \pm 4,54$  г/м<sup>2</sup> и  $128,9 \pm 32,04$  г/м<sup>2</sup> соответственно,  $p < 0,05$ ) и ИОТС ( $0,35 \pm 0,01$  и  $0,48 \pm 0,12$  соответственно,  $p < 0,05$ ), уменьшение диаметра нижней полой вены ( $24,3 \pm 3,17$  мм и  $17,2 \pm 3,46$  мм соответственно,  $p < 0,05$ ) и индекса объема правого предсердия ( $62,3 \pm 11,76$  мл/м<sup>2</sup> и  $26,4 \pm 4,23$  мл/м<sup>2</sup> соответственно,  $p < 0,01$ ). Положительная динамика размеров правого предсердия и нижней полой вены отмечалась через 12 месяцев после проведенной ОТП и сохранялась в течение пяти лет наблюдения. Среди пациентов с ЦКМП, не получивших за время наблюдения печеночный трансплантат (контрольная субкогорта), в конце динамического периода наблюдения по сравнению с исходными данными обследования было отмечено увеличение размеров обоих предсердий (объем левого предсердия  $42,1 \pm 4,53$  мл и  $50,8 \pm 12,43$  мл

соответственно,  $p < 0,05$ ; индекс объема правого предсердия  $65,8 \pm 14,42$  мл/м<sup>2</sup> и  $79,6 \pm 11,38$  мл/м<sup>2</sup> соответственно,  $p < 0,05$ ), правого желудочка ( $29,1 \pm 5,11$  мм и  $36,5 \pm 4,11$  мм соответственно,  $p < 0,05$ ) со снижением систолической экскурсии кольца трехстворчатого клапана ( $16,8 \pm 3,11$  мм и  $12,7 \pm 3,18$  мм соответственно,  $p < 0,05$ ), увеличение диаметра нижней полой вены ( $26,1 \pm 4,52$  мм и  $34,3 \pm 6,32$  мм соответственно,  $p < 0,01$ ) и пиковой скорости трикуспидальной регургитации ( $236,7 \pm 11,43$  см/с и  $268,5 \pm 38,54$  см/с соответственно,  $p < 0,05$ ).

При анализе диастолической функции миокарда у реципиентов трансплантата печени с ХИБС по сравнению с показателями пациентов из общей популяции установлено уменьшение скорости потока периода раннего наполнения (Е) левого желудочка и отношения Е/А трансмитрального кровотока, увеличение времени замедления раннего трансмитрального диастолического потока и изоволюметрического расслабления ЛЖ. Применение метода 2D-Speckle Tracking Imaging позволило выявить достоверное снижение глобальной систолической продольной деформации правого желудочка по сравнению с пациентами из общей популяции с МС ( $-17,6 \pm 1,48\%$  и  $-23,4 \pm 1,07\%$  соответственно,  $p < 0,01$ ) и ХИБС ( $-16,4 \pm 1,61\%$  и  $-22,1 \pm 1,54\%$  соответственно,  $p < 0,01$ ), что свидетельствовало о сохранении дисфункции субэндокардиальных волокон миокарда правого желудочка после проведенной ОТП. Доля реципиентов трансплантатов печени с ХИБС, у которых были выявлены диагностические критерии диастолической дисфункции ЛЖ, оказалась выше, чем в общей популяции ( $70,7\%$  и  $57,5\%$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

Через пять лет после проведения ОТП у реципиентов трансплантата печени величина амплитуды депрессии сегмента ST ( $2,9 \pm 0,15$  мм и  $2,1 \pm 0,08$  мм соответственно,  $p < 0,05$ ) была больше, чем у пациентов из листа ожидания. В исследуемой субкогорте в сравнении с контрольной зарегистрировано большее количество эпизодов ишемии миокарда за сутки ( $12,7 \pm 2,26$  и  $3,1 \pm 1,19$  соответственно,  $p < 0,01$ ), выявлены достоверные межгрупповые различия в продолжительности одного эпизода ишемии ( $378,7 \pm 50,92$  сек. и  $139,8 \pm 12,84$  сек. соответственно,  $p < 0,01$ ) и суммарной длительности ишемии за сутки ( $3057,1 \pm 602,07$  сек. и  $1294,6 \pm 71,43$  сек. соответственно,  $p < 0,05$ ). В отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов трансплантата печени отмечалось увеличение амплитуды депрессии сегмента ST по сравнению с данными, полученными во время их нахождения в листе ожидания ( $2,1 \pm 0,05$  мм и  $2,9 \pm 0,15$  мм соответственно,  $p < 0,05$ ), количества эпизодов ишемии миокарда за сутки ( $2,9 \pm 0,92$  и  $12,7 \pm 2,26$  соответственно,  $p < 0,01$ ), продолжительности одного эпизода ишемии ( $126,9 \pm 14,12$  сек. и  $378,7 \pm 50,92$  сек. соответственно,  $p < 0,01$ ) и суммарной длительности ишемии за сутки ( $1751,9 \pm 101,91$  сек. и  $3057,1 \pm 602,07$  сек. соответственно,  $p < 0,05$ ). При этом у реципиентов

отмечалось снижение количества зарегистрированных нарушений ритма: через год после проведенной ОТП зарегистрировано уменьшение количества эпизодов желудочковой бигеминии (19 (5; 38) и 3 (1; 5) соответственно,  $p < 0,01$ ) и пробежек наджелудочковой тахикардии (НЖТ, 18 (4; 38) и 5 (2; 11) соответственно,  $p < 0,01$ ). Через пять лет после ОТП отмечено уменьшение числа наджелудочковых экстрасистол (997 (234; 2018) и 574 (211; 1634) соответственно,  $p < 0,05$ ) и количества комплексов в пробежках желудочковой тахикардии (ЖТ, 12 (7; 20) и 4 (2; 12) соответственно,  $p < 0,05$ ). У пациентов с ЦКМП, которым за время участия в исследовании не была проведена ОТП, через 12 месяцев динамического наблюдения отмечено преобладание более сложных видов нарушений ритма: пробежки НЖТ ( $p < 0,05$  в сравнении с показателем в группе реципиентов трансплантатов печени) и ЖТ ( $p < 0,05$  в сравнении со значением аналогичного показателя в группе реципиентов трансплантатов печени), аллоритмии (желудочковая би- и тригеминия,  $p < 0,05$  в сравнении с показателями в исследуемой субкогорте). Одним из неблагоприятных признаков, определявших выживаемость пациентов в контрольной субкогорте, являлась отрицательная динамика продолжительности удлиненного QTс ( $375,8 \pm 13,14$  мин и  $397,4 \pm 12,76$  мин соответственно,  $p < 0,05$ ) и дисперсии QTс ( $29,8 \pm 1,52$  мс и  $35,3 \pm 1,29$  мс соответственно,  $p < 0,01$ ) по сравнению с исходными данными: RR=3,198 (1,114-7,421) и RR=2,967 (1,012-8,132) соответственно.

При анализе результатов холтеровского мониторирования реципиентов трансплантата печени с ХИБС и данных обследования пациентов из общей популяции выявлено, что продолжительность одного эпизода ишемии, среднее значение суммарной длительности безболевого ишемии миокарда за сутки, продолжительность регистрации удлиненного интервала QTс, средние значения ЧСС во время ишемического эпизода превышали соответствующие показатели пациентов из группы сравнения. Среди реципиентов трансплантата печени, у которых была выявлена ХИБС, также отмечено увеличение дисперсии QTс ( $25,7 \pm 4,32$  мс и  $19,8 \pm 4,17$  мс соответственно,  $p < 0,05$ ), количества регистрируемых наджелудочковых экстрасистол (527 (109; 1374) и 51 (21; 80) соответственно,  $p < 0,01$ ), повышение уровней среднедневных и средненочных показателей систолического артериального давления (САД), увеличение вариабельности САД ( $p < 0,01$ ).

У реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с пациентами из общей популяции с МС (22,1% и 45,0% соответственно,  $p < 0,01$ ) и ХИБС (19,5% и 40,0% соответственно,  $p < 0,01$ ) была выявлена меньшая доля лиц с нормальной геометрией ЛЖ. В структуре ремоделирования преобладали дезадаптивные формы: доля реципиентов трансплантатов печени с МС, имеющих прогностически неблагоприятную форму ремоделирования миокарда ЛЖ, составила 50,4% против 25,0% в группе



сравнения, включавшей лиц с МС из общей популяции (группа сравнения I,  $p < 0,01$ ), при наличии у реципиентов печеночного трансплантата ХИБС – 58,5% против 37,5% в группе сравнения, состоявшей из пациентов общей популяции с ХИБС (группа сравнения II,  $p < 0,05$ ). В структуре дезадаптивных нарушений геометрической модели у реципиентов трансплантата печени с МС чаще выявлялась эксцентрическая гипертрофия ЛЖ и концентрическое ремоделирование ( $p < 0,01$ ), с ХИБС – эксцентрическая и дилатационная ( $p < 0,01$ ) гипертрофия ЛЖ.

При проведении пробы с дипиридамолом в отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов трансплантата печени отмечалось развитие стресс-индуцированной ишемии и достоверное увеличение величины дефекта перфузии в бассейнах правой коронарной артерии (RCA) и передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (LAD), а также суммарного значения величины дефекта перфузии по сравнению с пациентами из общей популяции. Количество сегментов с гипофиксацией РФП у реципиентов трансплантата печени оказалось выше показателя лиц с ХТЗП из листа ожидания (6 (2; 8) и 2 (1; 3) соответственно,  $p < 0,05$ ) и пациентов из группы сравнения (6 (2; 8) и 3 (2; 4) соответственно,  $p < 0,05$ ). Нарушение перфузии в 3-х и более анализируемых сегментах выявлено у большего числа пациентов исследуемой субкогорты, чем в группе сравнения II (70,0% и 54,5% соответственно,  $p < 0,05$ ). После внутривенного введения раствора дипиридамола улучшение перфузии наблюдалось у 23,3% лиц исследуемой субкогорты, 38,9% пациентов контрольной субкогорты и 31,8% группы сравнения II. Ухудшение перфузии отмечено у 56,5% в группе реципиентов трансплантата печени, в группе пациентов с ХТЗП и группе сравнения II – у 20,3% и 54,5% пациентов соответственно. При проведении нагрузочной пробы показатель величины дефекта перфузии в регионе кровоснабжения LAD и RCA у реципиентов трансплантата печени был выше показателя группы сравнения II во время исследования в покое и при фармакологической нагрузке ( $p < 0,05$ ).

Показатель кальциевого индекса у пациентов с ХТЗП, нуждающихся в трансплантации, превышал границы рекомендованной нормы, определяемой значением 75-й перцентили, у 56,3% ( $n=152$ ) обследованных на этапе их включения в лист ожидания. При этом показатели кальцификации коронарных артерий в исследуемой и контрольной субкогорте не отличались ни по величине кальциевого индекса, ни по локализации коронарного кальциноза. В отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов трансплантата печени отмечалось достоверное увеличение величины кальциевого индекса (КИ, AJ-130 134 (4; 176) ед. и 223 (38; 597) ед. соответственно,  $p < 0,05$ ; КИ, Volume-130 196 (8; 229)  $\text{мм}^2$  и 314 (73; 748)  $\text{мм}^2$  соответственно,  $p < 0,01$ ). При сравнении показателей коронарного кальциноза в контрольных точках

динамического наблюдения у реципиентов печеночного трансплантата выявлены большие значения КИ по сравнению с пациентами с ХТЗП, не получившими донорский орган (КИ, АЖ-130 223 (38; 597) ед. и 141 (4; 176) ед. соответственно,  $p < 0,05$ ; КИ, Volume-130 314 (73; 748) мм<sup>2</sup> и 203 (8; 284) мм<sup>2</sup> соответственно,  $p < 0,01$ ), и лицами с МС (КИ, АЖ-130 186 (78; 463) ед. и 74 (21; 192) ед. соответственно,  $p < 0,01$ ; КИ, Volume-130 278 (74; 623) мм<sup>2</sup> и 124 (74; 273) мм<sup>2</sup> соответственно,  $p < 0,01$ ) и ХИБС (КИ, АЖ-130 274 (102; 683) ед. и 109 (34; 246) ед. соответственно,  $p < 0,01$ ; КИ, Volume-130 382 (98; 834) мм<sup>2</sup> и 382 (98; 834) мм<sup>2</sup> соответственно,  $p < 0,01$ ) из общей популяции.

### **Корреляционный анализ взаимосвязи лабораторных показателей крови и структурно-функциональных характеристик сердца у пациентов с ЦКМП и многофакторный регрессионный анализ**

В качестве возможных факторов риска развития внезапной смерти у пациентов с ЦКМП, находившихся в листе ожидания трансплантации печени, выделены следующие: «частота сердечных сокращений», «уровень гемоглобина», «уровень тропонина I», «уровень NTproBNP», «систолическая дисфункция миокарда правого желудочка (МПЖ)» (1 – есть, 2 – нет), «наличие пароксизмов ЖТ» (1 – есть, 2 – нет). Вследствие того, что зависимая переменная «развитие внезапной смерти» являлась бинарной величиной, принимающей два возможных значения «да»/«нет», при проведении регрессионного анализа была использована логит-модель, преобразование которой позволяло перейти к интервалу  $[-\infty; +\infty]$  в результате применения регрессионного уравнения (1):

$$Y = \frac{\exp\left(b_0 + \sum_{i=1}^n b_i X_i\right)}{1 + \exp\left(b_0 + \sum_{i=1}^n b_i X_i\right)}, \quad (1)$$

где  $Y$  – натуральный логарифм отношения шансов для изучаемого события.

В начальную модель регрессионного анализа вошли следующие факторы: «наличие пароксизмов ЖТ» (1 – да, 2 – нет), «уровень Тропонина I», «частота сердечных сокращений», «систолическая дисфункция МПЖ» (1 – да, 2 – нет), «уровень NTproBNP». Модель являлась адекватной:  $\chi^2=32,74$ ,  $p=0,0000 < 0,05$  (таблица 2). Значение критерия Акаике (AIC) = 29,32.

Таблица 2. – Значения переменных начальной модели регрессионного анализа

Признак	Оценка	Стандартная ошибка	Z	p-уровень	ДИ –95%	ДИ +95%
Константа	–0,325	19,41	–1,85	0,06	–70,52	1,72
Пароксизмы ЖТ	0,11	0,16	0,71	0,46	–0,20	0,44
Тропонин I	0,004	0,54	1,44	0,15	–0,32	1,96
ЧСС	0,003	0,28	2,03	0,04	0,02	1,02
Систолическая дисфункция МПЖ	0,07	0,08	0,88	0,38	–0,09	0,21
NTproBNP	0,004	0,46	1,76	0,08	–0,08	1,74

Последовательное исключение из анализа переменных «систолическая дисфункция МПЖ» и «пароксизмы ЖТ», имевших наибольший p-уровень, позволило построить итоговую адекватную модель ( $\chi^2=30,55$ ,  $p=0,0000<0,05$ ), при значении AIC = 24,51 и всех значимых коэффициентах, включавшую признаки: «уровень Тропонина I», «уровень NTproBNP», «ЧСС» (различие с предыдущей моделью незначимо ( $\chi^2=0,778$ ,  $p=0,378>0,05$ )) (таблица 3).

Таблица 3. – Значения переменных, содержащихся в итоговой модели регрессионного анализа

Признак	Оценка	Стандартная ошибка	Z	p-уровень	ДИ –95%	ДИ +95%
Константа	–0,239	9,34	–2,11	0,019	–31,43	–2,54
Тропонин I	0,001	0,321	1,18	0,032	0,002	1,19
ЧСС	0,001	0,198	1,97	0,018	0,042	0,878
NTproBNP	0,002	0,279	1,84	0,034	0,001	1,24

Для оценки качества итоговой модели и количественной интерпретации полученных данных был проведен ROC-анализ с построением кривой ошибок и определен показатель AUC, составивший 0,96. При построении ROC-кривых для предсказательной модели были использованы обучающая (анализируемая) и проверочная выборки. Объем обучающей выборки составил 80% от объема исходных данных, выделенных методом псевдослучайного отбора заданного числа наблюдений из общей совокупности. Вероятность (Y) развития внезапной смерти у пациентов с ХТЗП, находившихся в листе ожидания трансплантации печени, вычислялась по математической формуле (2):

$$Y = \frac{1}{1 + \exp(-b_0 - b_1X_1 - b_2X_2 - b_3X_3)}, \quad (2)$$

где  $b_0 = -0,241226$ ,

$b_1 = 0,005366$ ,

$b_2 = 0,0022855$ ,

$$b_3 = 0,003142,$$

$X_1$  – тропонин I (нг/мл),

$X_2$  – частота сердечных сокращений (уд/мин),

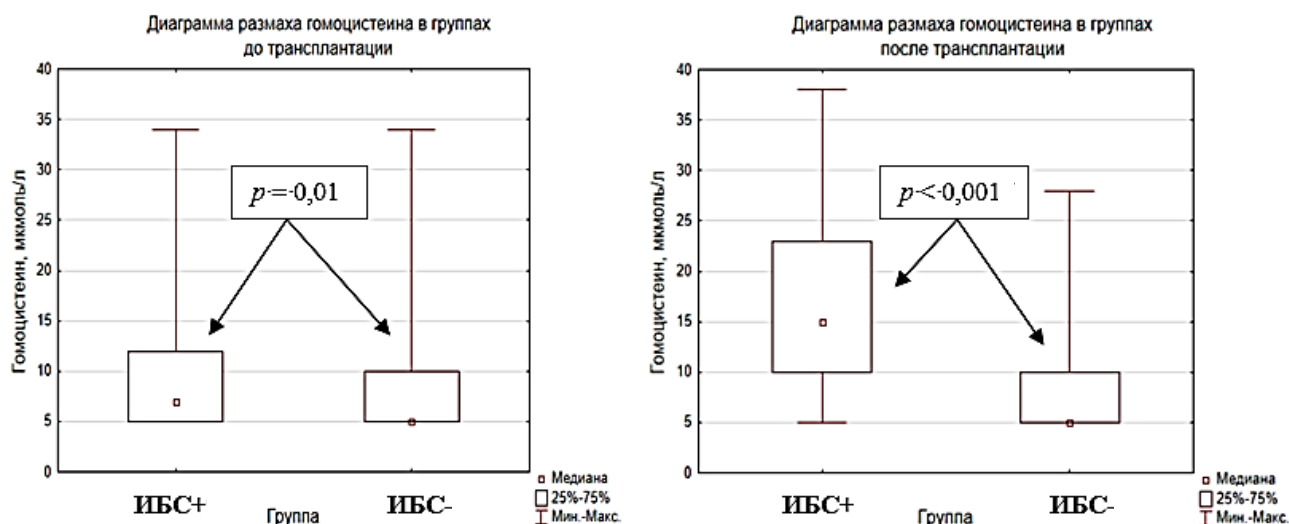
$X_3$  – NT proBNP (пг/мл).

Значение  $Y \geq 0,6$  с процентом верной классификации 94% (более 50%) позволяло прогнозировать высокую вероятность развития летального исхода,  $Y < 0,6$  – низкую вероятность, что демонстрирует пригодность выбранного метода классификации и является свидетельством хорошей предсказательной способности разработанной математической модели. Таким образом, методом многофакторного регрессионного анализа помимо критериев унифицированной и рекомендуемой к применению шкалы MELD выделены дополнительные факторы, определяющие вероятность развития внезапной смерти у пациентов с ХТЗП, находящихся в листе ожидания ОТП: частота сердечных сокращений, уровень тропонина I, значение NTproBNP.

#### **Дисфункция эндотелия у реципиентов трансплантата печени**

В сыворотке крови реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде обнаружено достоверное повышение содержания оксида азота: в группе ХИБС+ данный показатель составил  $56,2 \pm 9,14$  мкмоль/л, в группе ХИБС– –  $40,4 \pm 6,15$  мкмоль/л,  $p < 0,01$ . У реципиентов донорской печени, не имевших ХИБС через пять лет динамического наблюдения (группа ХИБС–), в предоперационном периоде уровень оксида азота был сопоставим с показателями реципиентов из группы ХИБС+ и составлял  $42,3 \pm 8,42$  мкмоль/л и  $41,8 \pm 9,34$  мкмоль/л соответственно,  $p > 0,05$ . Таким образом, у реципиентов трансплантата печени, у которых после проведенной ОТП в течение пяти лет развилась ХИБС, в послеоперационном периоде в отличие от показателей предоперационного периода были отмечены более высокие уровни NO –  $56,2 \pm 9,14$  мкмоль/л и  $41,8 \pm 9,34$  мкмоль/л соответственно,  $p < 0,01$ , что связано с увеличением проявлений эндотелиальной дисфункции. Уровень эндотелина-1 в отдаленном послеоперационном периоде в сыворотке крови реципиентов трансплантата печени из группы ХИБС+ в сравнении с пациентами из группы ХИБС– был достоверно выше:  $1,3 \pm 0,04$  пг/мл и  $0,4 \pm 0,03$  пг/мл соответственно,  $p < 0,01$ . Установлено, что в предоперационном периоде содержание ЭТ-1 в исследуемых группах ХИБС+ и ХИБС– не имело достоверных межгрупповых различий и не превышало референсные значения:  $0,8 \pm 0,04$  пг/мл и  $0,6 \pm 0,03$  пг/мл соответственно,  $p > 0,05$ . Среднее содержание в сыворотке крови VCAM-1 у реципиентов трансплантата печени ХИБС+ в отдаленном послеоперационном периоде составило  $2980,4 \pm 358,76$  нг/мл, в группе ХИБС– –  $634,3 \pm 106,12$  нг/мл,  $p < 0,001$ . В предоперационном периоде в группе ХИБС+ данный показатель находился на более низком уровне в сравнении со значениями, полученными после оперативного вмешательства –  $650,6 \pm 75,84$  нг/мл и  $2980,4 \pm 358,76$  нг/мл

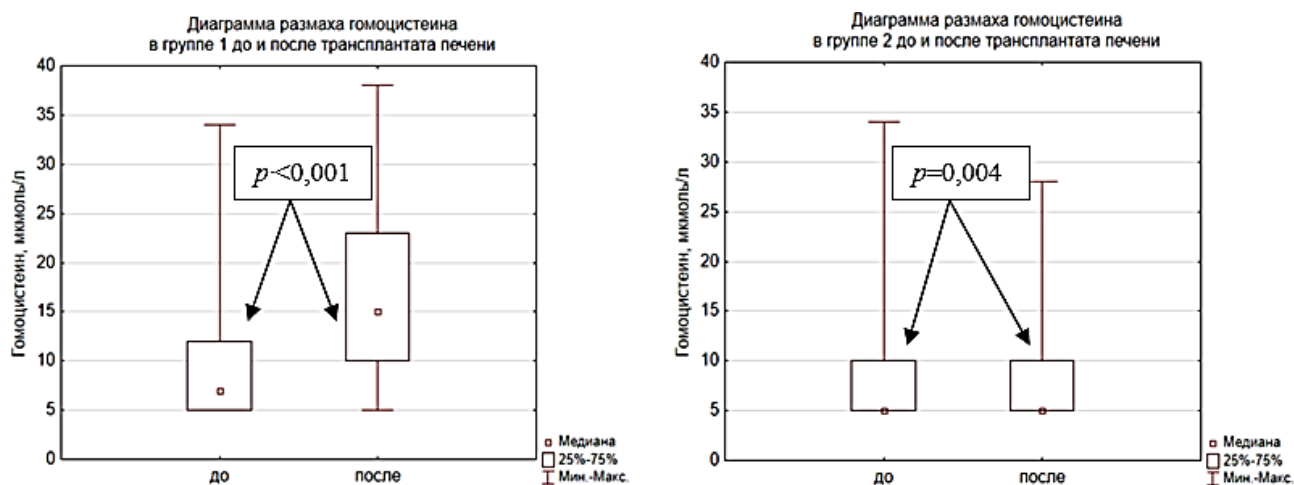
соответственно,  $p < 0,001$ ; в группе ХИБС– в отдаленном послеоперационном периоде содержание в сыворотке крови VCAM-1 не изменилось –  $642,9 \pm 43,58$  нг/мл и  $634,3 \pm 106,12$  нг/мл соответственно. Таким образом, средняя концентрация VCAM-1 у пациентов с ХИБС оказалась достоверно выше в отдаленном послеоперационном периоде, чем в группе ХИБС–, несмотря на отсутствие различий по уровню адгезивных молекул при включении реципиентов в лист ожидания –  $650,6 \pm 75,84$  нг/мл и  $634,3 \pm 106,12$  нг/мл соответственно. Схожая закономерность была выявлена при оценке средней концентрации молекулы межклеточной адгезии ICAM-1. Средние концентрации sP-селектина в послеоперационном периоде для группы ХИБС+ составили  $271,3 \pm 54,28$  нг/мл, ХИБС– –  $299,7 \pm 61,18$  нг/мл,  $p > 0,05$ , до трансплантации данные показатели в исследуемых группах также были сопоставимы –  $219,5 \pm 39,12$  нг/мл и  $224,7 \pm 41,15$  нг/мл соответственно. Средние уровни sE-селектина в исследуемых группах не имели достоверных различий и составили  $54,9 \pm 8,32$  нг/мл в группе ХИБС+,  $69,7 \pm 16,34$  нг/мл – в группе ХИБС– до проведенной трансплантации,  $58,4 \pm 6,98$  нг/мл и  $62,4 \pm 8,15$  нг/мл соответственно в послеоперационном периоде. При сравнительной межгрупповой оценке уровня гомоцистеина выявлено, что средние значения данного показателя до трансплантации и в отдаленном послеоперационном периоде (рисунок 1) были достоверно выше в группе реципиентов, у которых в послеоперационном периоде была диагностирована хроническая ишемическая болезнь сердца, в сравнении с группой лиц, не имевших ХИБС.



**Рисунок 1. – Показатели гомоцистеинемии в сыворотке крови реципиентов трансплантата печени на этапе их нахождения в листе ожидания и в отдаленном послеоперационном периоде**

При проведении внутригруппового анализа показано, что у реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде в обеих

группах (ХИБС+ и ХИБС–) отмечалось достоверное увеличение средних значений гомоцистеина (рисунок 2), что свидетельствует об усугублении проявлений дисфункции эндотелия и увеличении кардиоваскулярного риска.



**Рисунок 2. – Динамика показателей гомоцистеинемии в сыворотке крови реципиентов трансплантата печени за период проспективного наблюдения**

При оценке вазодилатационной функции эндотелия у реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде во время проведения пробы с реактивной гиперемией в группе ХИБС+ в сравнении с данными группы ХИБС– прирост диаметра плечевой артерии составил  $7,6 \pm 0,82\%$  и  $12,4 \pm 1,03\%$  соответственно,  $p < 0,05$ , что свидетельствовало о снижении показателя эндотелий-зависимой вазодилатации у реципиентов, имевших ХИБС.

Таким образом, результаты исследования вазодилатационной функции эндотелия у реципиентов трансплантата печени, а также динамики содержания биомаркеров эндотелиальной дисфункции при их включении в лист ожидания и в отдаленном послеоперационном периоде свидетельствуют о том, что развитие в течение  $5,3 \pm 2,34$  лет наблюдения ХИБС сопровождалось повышением уровня метаболитов оксида азота, эндотелина-1, гомоцистеина, молекул межклеточной адгезии VCAM-1 и ICAM-1, снижением показателя эндотелий-зависимой вазодилатации, что отражает вклад эндотелиальной дисфункции в развитие и прогрессирование ишемии миокарда у данной категории пациентов.

С помощью корреляционного анализа установлено наличие статистически значимой связи между величиной индекса массы тела (ИМТ) и наличием абдоминального ожирения ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,01$ ). Уровень NT-proBNP имел статистически значимую связь с уровнем креатинина в крови ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,05$ ) и размером левого предсердия ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,05$ ). Снижение СКФ ассоциировалось с увеличением КИ, АЖ-130 ( $r = 0,36$ ,  $p < 0,01$ ) и САД ( $r = 0,55$ ,

$p < 0,01$ ). Установлена прямая связь между уровнем вСРБ, концентрацией фибриногена в крови ( $r=0,68$ ,  $p < 0,01$ ) и величиной КИ, АЖ-130 ( $r=0,59$ ,  $p < 0,01$ ). Липидограмма реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде характеризовалась наличием статистически значимой прямой связи между уровнем ХС и ЛПНП ( $r=0,72$ ,  $p < 0,01$ ), ЛПОНП ( $r=0,63$ ,  $p < 0,01$ ), апоВ ( $r=0,54$ ,  $p < 0,01$ ), между уровнем апоВ и ЛПНП ( $r=0,51$ ,  $p < 0,01$ ), ИА ( $r=0,55$ ,  $p < 0,01$ ). Увеличение ИМТ ассоциировалось с ростом уровня ТГ в крови ( $r=0,56$ ,  $p < 0,01$ ) и ИА ( $r=0,64$ ,  $p < 0,01$ ). САД характеризовалось наличием связи с величиной КИ, АЖ-130 ( $r=0,54$ ,  $p < 0,05$ ) и ТГ ( $r=0,56$ ,  $p < 0,05$ ). Величина ФВ характеризовалась наличием статистически значимой связи с уровнями САД ( $r= -0,54$ ,  $p < 0,05$ ) и СКФ ( $r=0,57$ ,  $p < 0,05$ ). Увеличение ИММЛЖ ассоциировалось с увеличением уровня САД ( $r=0,57$ ,  $p < 0,05$ ), ДАД ( $r=0,61$ ,  $p < 0,01$ ), снижением глобальной систолической продольной деформации левого желудочка ( $r=0,79$ ,  $p < 0,01$ ), ИМТ ( $r=0,58$ ,  $p < 0,01$ ) и вСРБ ( $r=0,51$ ,  $p < 0,01$ ). Установлено наличие статистически значимой связи умеренной силы между КИ, АЖ-130 и ИМТ ( $r=0,59$ ,  $p < 0,01$ ), концентрацией молекул межклеточной адгезии VCAM-1 ( $r=0,61$ ,  $p < 0,01$ ).

С целью выделения наиболее значимых факторов, вызывающих возникновение ХИБС в отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов трансплантата печени, был проведен многофакторный анализ. Для разработки математической модели прогнозирования исхода был использован метод бинарной логистической регрессии на основании данных случайно отобранных 250 пациентов. В качестве зависимой переменной выступал факт наступления ХИБС у реципиента трансплантата печени через пять лет после выполнения ОТП, где код «1» – у реципиентов возникла ХИБС и код «0» – ХИБС не возникла. На основании построения таблиц сопряженности, корреляционного анализа и метода последовательного включения в регрессионную модель были включены следующие показатели: ИМТ выше  $30 \text{ кг/м}^2$ ; ИА более 3,5; уровень ТГ в крови; уровень ЛПНП в крови; скорость клубочковой фильтрации ниже  $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ; повышение концентрации NT-proBNP в крови; наличие осложнений в раннем послеоперационном периоде. Послеоперационные осложнения реципиентов трансплантата печени были представлены инфекционными осложнениями (пневмония, бактериемия,  $n=36$ ), развитием стриктуры билиарного анастомоза ( $n=2$ ), стенозом анастомоза печеночной артерии ( $n=1$ ), желудочно-кишечными кровотечениями ( $n=3$ ), дисфункцией почек ( $n=98$ ), неанастомотическими стриктурами желчных протоков ( $n=24$ ). Данные осложнения были ликвидированы на этапе раннего послеоперационного периода, что позволило реципиентам трансплантата печени продолжить участие в исследовании. Полученные значения ( $\chi^2=58,436$ ;

$p=0,000$ ) свидетельствовали об адекватности прогностической модели, статистические характеристики которой отражены в таблице 4.

Таблица 4. – Статистические детали элементов прогностической модели

Показатель	Коэффициент уравнения регрессии	Стандартная ошибка коэффициента	Критерий Вальда	р-уровень	Отношение шансов (95% ДИ)
Свободный коэффициент	-5,106	0,732	28,340	0,000	–
ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup>	1,124	0,3987	7,105	0,006	2,504 (1,288-5,107)
Течение раннего послеоперационного периода	0,031	0,014	6,085	0,012	–
Индекс атерогенности более 3,5	1,003	0,365	6,735	0,008	2,034 (1,062-3,870)
Уровень ТГ	0,356	0,178	5,308	0,017	–
Уровень ЛПНП	0,426	0,214	4,507	0,032	–
СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	1,709	0,648	6,904	0,009	5,450 (1,302-18,564)
Повышение NT-proBNP в крови	1,118	0,419	7,117	0,007	2,708 (1,304-5,706)

Примечание – ИМТ – индекс массы тела, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицеролы, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ДИ – доверительный интервал.

Установленная по умолчанию на уровне 0,5 точка отсечения дала распределение исходов, представленное в таблице 5.

Таблица 5. – Классификация случаев прогностической модели

Фактические результаты	Результаты в соответствии с моделью логистической регрессии	
	отсутствие исхода (код – 0)	наличие исхода (код – 1)
Отсутствие исхода (код – 0)	150	41
Наличие исхода (код – 1)	29	28

При оценке прогностической способности модели при помощи статистического пакета процент правильных показателей предсказания составил 79,5%. Чувствительность модели для исходной точки отсечения определялась как отношение числа истинно положительных результатов к числу фактически положительных наблюдений и составила 59,8%. Специфичность определялась как отношение числа истинно отрицательных наблюдений к числу фактически отрицательных наблюдений и равнялось 89,8%. Таким образом, при точке отсечения по умолчанию модель обладала высокой специфичностью, но низкой чувствительностью. С целью определения оптимальной точки отсечения в диапазоне от 0 до 1 была построена ROC-кривая. Для каждого значения



предполагаемого порога отсечения заново рассчитывались показатели чувствительности и специфичности. Событие классифицировалось как истинно положительное, если расчетное значение его вероятности было выше порога и развивалась ХИБС. Событие распознавалось как истинно отрицательное, если расчетное значение было ниже порога и ХИБС не регистрировалась. Если вероятность была выше порога, а исход не случался событие считали ложноположительным; если вероятность была ниже порога, но регистрировалась ХИБС – ложноотрицательным. По оси абсцисс было отложено значение 1 – специфичность, по оси ординат – чувствительность (рисунок 3).

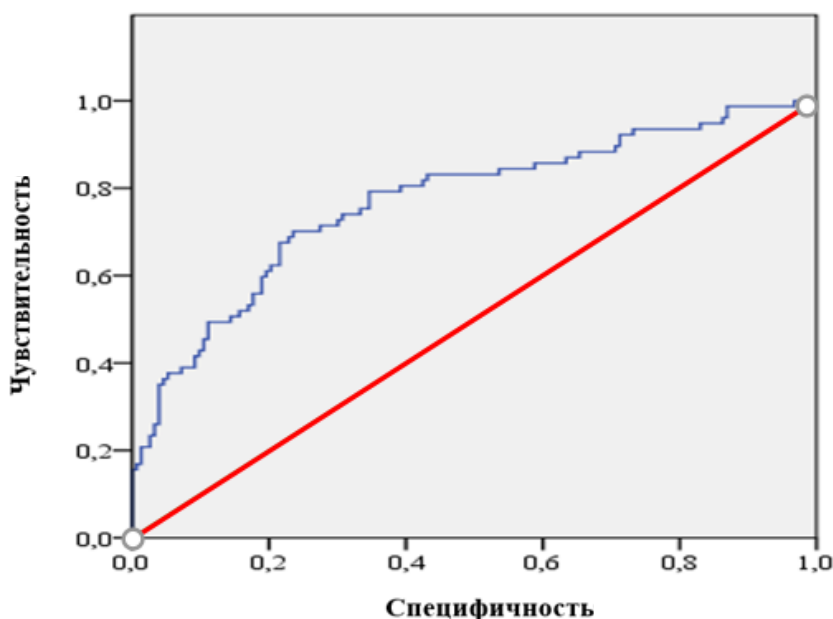


Рисунок 3. – ROC-кривая прогностической модели

Площадь под кривой (AUC) составила 0,760. При помощи расчетов была выбрана новая точка отсечения на уровне 0,39, обеспечивающая оптимальное соотношение чувствительности (70,2%) и специфичности (78,5%).

Таким образом, расчет величины интегрального показателя, характеризующего возникновение ХИБС у реципиентов трансплантата печени, проводился по формуле (3):

$$Y = \frac{1}{1 + e^{(5,106 - 1,124X_1 - 0,031X_2 - 1,003X_3 - 0,356X_4 - 0,426X_5 - 1,709X_6 - 1,118X_7)}} \quad (3)$$

где  $X_1$  – индекс массы тела выше 30 кг/м<sup>2</sup> (0 – ниже или равен 30 кг/м<sup>2</sup>, 1 – выше 30 кг/м<sup>2</sup>),

$X_2$  – течение раннего послеоперационного периода (0 – неосложненное, 1 – осложненное),

$X_3$  – индекс атерогенности более 3,5 (0 – ниже либо равен 3,5, 1 – более 3,5),

$X_4$  – уровень триглицеролов в крови (ммоль/л),

$X_5$  – уровень липопротеидов низкой плотности в крови (ммоль/л),

$X_6$  – скорость клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (0 – равно и выше 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, 1 – ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>),

$X_7$  – повышение концентрации NT-proBNP в крови (0 – в норме, 1 – повышена).

При расчетном значении  $Y < 0,39$  формула позволяла прогнозировать низкую вероятность, при  $Y \geq 0,39$  – высокую вероятность развития ХИБС. С целью проверки прогностической модели путем случайного отбора была сформирована выборка из 90 пациентов, у 12 из которых возникла ХИБС. Результаты расчетов показали, что из группы реципиентов с ХИБС классифицирован неверно 1 пациент, среди реципиентов без ХИБС – 11. Верная классификация 84,6% свидетельствовала о хорошей предсказательной способности модели для определения вероятности развития ХИБС у реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде.

Высокая частота встречаемости традиционных (артериальная гипертензия – 88,6%, ожирение – 36,6%, гиперхолестеролемия – 77,8%, гипертриглицеролемия – 43,6%, снижение уровня ЛПВП – 35,4 %, избыточное содержание ЛПНП – 66,8% и ЛПОНП – 51,2%, увеличение ИА – 61,5%) и выявление дополнительных неконвенционных факторов риска (увеличение величины кальциевого индекса (КИ, AJ-130 134 (4; 176) ед. и 223 (38; 597) ед. соответственно,  $p < 0,05$ ; КИ, Volume-130 196 (8; 229) мм<sup>2</sup> и 314 (73; 748) мм<sup>2</sup> соответственно,  $p < 0,01$ ); повышение уровня метаболитов оксида азота  $56,2 \pm 9,14$  мкмоль/л и  $41,8 \pm 9,34$  мкмоль/л соответственно,  $p < 0,01$ ; эндотелина-1  $1,3 \pm 0,04$  пг/мл и  $0,8 \pm 0,04$  пг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ; гомоцистеина (15,0 (10,0; 23,0) мкмоль/л и 7,0 (5,0; 12,0) мкмоль/л соответственно,  $p < 0,001$ ); молекул межклеточной адгезии VCAM-1 ( $2980,4 \pm 358,76$  нг/мл и  $650,6 \pm 75,84$  нг/мл соответственно,  $p < 0,001$ ) и ICAM-1 (1207,8 нг/мл и 623,7 нг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ); снижение показателя эндотелий-зависимой вазодилатации) в отдаленном послеоперационном периоде позволяют отнести реципиентов трансплантата печени через пять лет после выполнения органозамещающей операции к группе высокого кардиоваскулярного риска. Вероятность выявления ХИБС в отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов трансплантата печени с метаболическим синдромом была в 4,8 раза выше, чем у реципиентов, не имевших МС, при наличии гипертриглицеролемии – в 8,6 раз выше, чем у реципиентов без повышенного уровня триглицеролов, при уровне ЛПНП  $> 3$  ммоль/л – в 5,8 раз выше, чем у реципиентов, не имевших увеличения данного показателя, при ИА  $> 3,5$  – в 3,2 раза выше, чем у реципиентов с ИА  $\leq 3,5$ .

Персонализированная концепция оценки риска развития ХИБС у реципиентов трансплантата печени потребовала разработки метода медицинской профилактики с целью ее применения в послеоперационном периоде у лиц с МС и дислипидемией. Для реализации данной задачи в рамках проведенного проспективного одноцентрового когортного исследования были изучены результаты раннего назначения реципиентам через 52,6 (30-90) дней после ортотопической трансплантации печени гиполипидемической терапии (розувастатин 10 мг/сут) в течение 12 месяцев и ее влияние на показатели липидограммы в исследуемой когорте. С 2011 г. по 2019 г. в исследование было включено 510 реципиентов трансплантата печени. Через 1-3 месяца после проведенного вмешательства уровень ХС-ЛПНП  $\geq 2,6$  ммоль/л был выявлен у 376 пациентов (73,7%). Через 30-90 дней после проведенной операции всем реципиентам трансплантата печени с дислипидемией было предложено назначение низкодозовой гиполипидемической терапии (розувастатин 10 мг/сут). В группу №1 было включено 126 реципиентов трансплантата печени с дислипидемией, не принимавших гиполипидемические лекарственные средства (наличие противопоказаний для назначения розувастатина, отказ от приема данного лекарственного средства). В исследуемую группу № 2 вошли 250 реципиентов трансплантата печени с дислипидемией, принимавшие розувастатин 10 мг/сут в течение 12 месяцев динамического наблюдения. Учитывая ранние сроки назначения статинов, не оговоренные в клиническом протоколе, у всех пациентов группы № 2 до включения в исследование было получено информированное согласие. Группу сравнения составили 30 лиц с дислипидемией (ХС-ЛПНП  $\geq 2,6$  ммоль/л) из общей популяции, принимавшие розувастатин 10 мг и сопоставимые с реципиентами трансплантата печени по возрасту, полу, распространенности традиционных факторов кардиоваскулярного риска. Исходное количество обследованных пациентов из группы сравнения составило 108 человек. Данная группа достоверно отличалась от реципиентов трансплантата печени по таким параметрам как индекс массы тела, возраст, окружность талии, исходные цифры САД, длительность АГ, проводимая медикаментозная терапия. Для получения сопоставимых групп была применена методика «Propensity Score Matching» 1:1, при этом в модель были включены 19 изучаемых параметров. C-statistic построенной модели (площадь под ROC кривой) составила 0,88.

За период наблюдения терапия статинами была прервана у 75 реципиентов трансплантата печени (30%). Из них у 42 человек (56%) прекращение использования розувастатина было временным, у 21 (28%) прием лекарственных средств был закончен ввиду некомплаентности без сообщений о возникновении побочных эффектов, у 12 человек (16%) были зарегистрированы побочные эффекты, ассоциированные с приемом статинов, самыми частыми из которых

(n=21) являлись осложнениями со стороны мышечной системы (мышечная слабость, сопровождавшаяся повышением уровня креатинфосфокиназы). Следует отметить, что незначительное увеличение уровня печеночных трансаминаз отмечалось у реципиентов трансплантата печени, начавших терапию статинами через 1-3 месяца после оперативного вмешательства, и сохранялось в течение первого года, однако эти изменения не продемонстрировали статистической значимости. Ни у кого из пациентов, включенных в исследование, прием статинов не спровоцировал развитие печеночной недостаточности. В группе сравнения у 5 человек (15%) были зарегистрированы побочные эффекты, ассоциированные с приемом розувастатина, частота их развития была сопоставима с показателем в группе реципиентов печеночного трансплантата ( $p > 0,05$ ). Выявлено, что у реципиентов трансплантата печени, которые не получали гиполипидемическую терапию, через 12 месяцев после проведенной операции отмечалось увеличение уровня ХС ( $5,1 \pm 1,12$  ммоль/л и  $6,8 \pm 1,14$  ммоль/л соответственно,  $p = 0,039$ ), ЛПНП ( $3,0 \pm 0,69$  ммоль/л и  $4,5 \pm 1,18$  ммоль/л соответственно,  $p = 0,041$ ) и апоВ ( $1,4 \pm 0,02$  г/л и  $1,9 \pm 0,04$  г/л соответственно,  $p = 0,034$ ). В группе № 2 и группе сравнения назначение розувастатина 10 мг/сут привело к снижению уровня атерогенных липопротеинов, однако к концу первого года динамического наблюдения целевые значения ХС и ЛПНП не были достигнуты (таблица 6).

Таблица 6. – Показатели липидограммы пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа № 1 (n=126)		Группа № 2 (n=250)		Группа сравнения (n=30)	
	исходно	12 мес.	исходно	12 мес.	исходно	12 мес.
ХС, ммоль/л	$5,1 \pm 1,12$	$6,8 \pm 1,14^*$	$5,2 \pm 1,19$	$3,9 \pm 1,07^*$	$5,1 \pm 1,26$	$4,2 \pm 1,15$
	$p_{2-4} = 0,021, p_{2-6} = 0,038$					
ЛПНП, ммоль/л	$3,0 \pm 0,69$	$4,5 \pm 1,18^*$	$3,0 \pm 0,24$	$2,3 \pm 0,11^*$	$3,1 \pm 0,26$	$2,5 \pm 0,34^*$
	$p_{2-4} = 0,036, p_{2-6} = 0,038$					
ЛПВП, ммоль/л	$1,1 \pm 0,06$	$0,9 \pm 0,04$	$0,9 \pm 0,02$	$1,1 \pm 0,06$	$0,8 \pm 0,04$	$1,0 \pm 0,06$
ТГ, ммоль/л	$1,8 \pm 0,03$	$1,7 \pm 0,04$	$1,9 \pm 0,02$	$1,7 \pm 0,04$	$1,8 \pm 0,02$	$1,9 \pm 0,02$
АпоА, г/л	$0,8 \pm 0,04$	$0,7 \pm 0,02$	$0,9 \pm 0,01$	$0,9 \pm 0,04$	$0,8 \pm 0,02$	$0,9 \pm 0,02$
АпоВ, г/л	$1,4 \pm 0,02$	$1,9 \pm 0,04^*$	$1,4 \pm 0,04$	$0,6 \pm 0,02^*$	$1,6 \pm 0,03$	$0,7 \pm 0,03^*$
	$p_{2-4} = 0,031, p_{2-6} = 0,038$					

Примечание – данные представлены как  $X \pm SD$ , \* –  $p < 0,05$  для внутригрупповых различий с предыдущим значением.

При проведении межгрупповых сравнений выявлено, что показатели ХС, ЛПНП и апоВ в группе реципиентов трансплантата печени, не принимавших гиполипидемическую терапию, через 12 месяцев динамического наблюдения достоверно превышали значения данных показателей в группе сравнения и исследуемой группе № 2. Доля лиц, имевших неблагоприятные значения

показателей липидного спектра (ХС-ЛПНП  $\geq 2,6$  ммоль/л), через год после проведенной трансплантации печени была выше среди реципиентов трансплантата печени из группы № 1 в сравнении с группой № 2 ( $p < 0,01$ ) и пациентами из общей популяции ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, полученные данные позволяют считать терапию статинами (розувастатин 10 мг/сут) у реципиентов печеночного трансплантата необходимой, безопасной и эффективной, что обосновывает возможность ее раннего назначения (через 30-90 дней после проведения ортотопической трансплантации печени) с целью медицинской профилактики ХИБС и улучшения долгосрочного прогноза выживаемости.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Разработана научная концепция гепатокардиального континуума, свидетельствующая об изменении сердечно-сосудистого фенотипа реципиентов трансплантата печени: регрессировании проявлений цирротической кардиомиопатии в течение первых 12 месяцев после проведения ортотопической трансплантации печени у 100% обследованных и развитии через 5 лет у 9,8% реципиентов печеночного трансплантата хронической ишемической болезни сердца [1, 3, 4, 22, 26, 31, 35, 57, 59].

2. У пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени, у которых за период динамического наблюдения не выполнялась ОТП, при проспективном наблюдении по сравнению с исходными результатами обследования было отмечено прогрессирование цирротической кардиомиопатии: увеличение размеров обоих предсердий (объем левого предсердия  $42,1 \pm 4,53$  мл и  $50,8 \pm 12,43$  мл соответственно,  $p < 0,05$ ; индекс объема правого предсердия  $65,8 \pm 14,42$  мл/м<sup>2</sup> и  $79,6 \pm 11,38$  мл/м<sup>2</sup> соответственно,  $p < 0,05$ ), правого желудочка ( $29,1 \pm 5,11$  мм и  $36,5 \pm 4,11$  мм соответственно,  $p < 0,05$ ) со снижением систолической экскурсии кольца трехстворчатого клапана ( $16,8 \pm 3,11$  мм и  $12,7 \pm 3,18$  мм соответственно,  $p < 0,05$ ), увеличение диаметра нижней полой вены ( $26,1 \pm 4,52$  мм и  $34,3 \pm 6,32$  мм соответственно,  $p < 0,01$ ) и пиковой скорости трикуспидальной регургитации ( $236,7 \pm 11,43$  см/с и  $268,5 \pm 38,54$  см/с соответственно,  $p < 0,05$ ), установлены негомогенность реполяризации миокарда, выражающаяся в исходном удлинении интервала QTc и дисперсии QTc, отрицательная динамика продолжительности удлинённого QTc ( $375,8 \pm 13,14$  мин и  $397,4 \pm 12,76$  мин соответственно,  $p < 0,05$ ) и дисперсии QTc ( $29,8 \pm 1,52$  мс и  $35,3 \pm 1,29$  мс соответственно,  $p < 0,01$ ) через 12 месяцев наблюдения, преобладание более сложных видов нарушений ритма: пробежки наджелудочковой ( $p < 0,05$ ) и желудочковой тахикардии ( $p < 0,05$ ), аллоритмии

(желудочковая би- и тригеминия,  $p < 0,05$ ). Выделены дополнительные факторы, которые помимо критериев унифицированной и рекомендуемой к применению шкалы MELD определяли вероятность развития внезапной смерти у пациентов с ХТЗП и цирротической кардиомиопатией: частота сердечных сокращений, уровень тропонина I, значение NTproBNP. Получена информативная и работоспособная математическая модель, позволяющая оценить вероятность развития внезапной смерти у пациентов с цирротической кардиомиопатией, находящихся в листе ожидания трансплантации печени [2, 5, 6, 8, 9, 10, 17, 23, 27, 32, 34, 37, 39, 40, 43, 45, 46, 49, 50, 52, 59].

3. В отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов трансплантата печени отмечалась частичная регрессия клинико-инструментальных проявлений цирротической кардиомиопатии и появление признаков ремоделирования левого желудочка: уменьшение диаметра нижней полой вены ( $24,3 \pm 3,17$  мм и  $17,2 \pm 3,46$  мм соответственно,  $p < 0,05$ ) и индекса объема правого предсердия ( $62,3 \pm 11,76$  мл/м<sup>2</sup> и  $26,4 \pm 4,23$  мл/м<sup>2</sup> соответственно,  $p < 0,01$ ), уменьшение количества эпизодов желудочковой бигеминии (19 (5; 38) и 3 (1; 5) соответственно,  $p < 0,01$ ) и пробежек наджелудочковой тахикардии (18 (4; 38) и 5 (2; 11) соответственно,  $p < 0,01$ ), уменьшение числа наджелудочковых экстрасистол (997 (234; 2018) и 574 (211; 1634) соответственно,  $p < 0,05$ ) и количества комплексов в пробежках желудочковой тахикардии (12 (7; 20) и 4 (2; 12) соответственно,  $p < 0,05$ ), увеличение размеров левых камер сердца (объем левого предсердия  $39,9 \pm 15,94$  мл и  $65,19 \pm 7,23$  мл соответственно,  $p < 0,01$ ; индекс КДО  $72,2 \pm 3,19$  мл/м<sup>2</sup> и  $83,1 \pm 3,18$  мл/м<sup>2</sup> соответственно,  $p < 0,05$ ), ИММЛЖ ( $111,4 \pm 4,54$  г/м<sup>2</sup> и  $128,9 \pm 32,04$  г/м<sup>2</sup> соответственно,  $p < 0,05$ ) и ИОТС ( $0,35 \pm 0,01$  и  $0,48 \pm 0,12$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Применение метода 2D-Speckle Tracking Imaging позволило выявить достоверное снижение глобальной систолической продольной деформации правого желудочка по сравнению с пациентами общей популяции с МС ( $-17,6 \pm 1,48\%$  и  $-23,4 \pm 1,07\%$  соответственно,  $p < 0,01$ ) и ХИБС ( $-16,4 \pm 1,61\%$  и  $-22,1 \pm 1,54\%$  соответственно,  $p < 0,01$ ), что свидетельствовало о сохранении дисфункции субэндокардиальных волокон миокарда правого желудочка после проведенной ортотопической трансплантации печени [1, 2, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 28, 33, 36, 37, 38, 41, 51].

4. Среди реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с пациентами из общей популяции с МС (22,1% и 45,0% соответственно,  $p < 0,01$ ) и ХИБС (19,5% и 40,0% соответственно,  $p < 0,01$ ) была выявлена меньшая доля лиц с нормальной геометрией левого желудочка. В структуре ремоделирования преобладали дезадаптивные формы: доля реципиентов трансплантата печени с МС, имеющих прогностически неблагоприятную форму ремоделирования миокарда

ЛЖ, составила 50,4% против 25,0% в группе сравнения ( $p < 0,01$ ), при наличии у реципиентов печеночного трансплантата хронической ишемической болезни сердца – 58,5% против 37,5% в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). В структуре дезадаптивных нарушений геометрической модели у реципиентов трансплантата печени с метаболическим синдромом чаще выявлялась эксцентрическая гипертрофия левого желудочка и концентрическое ремоделирование ( $p < 0,01$ ), с хронической ишемической болезнью сердца – эксцентрическая и дилатационная ( $p < 0,01$ ) гипертрофия ЛЖ.

Доля реципиентов трансплантата печени с метаболическим синдромом и хронической ишемической болезнью сердца, у которых были выявлены диагностические критерии диастолической дисфункции левого желудочка, оказалась выше в исследуемой субкогорте, чем в общей популяции (70,7% и 57,5% соответственно,  $p < 0,05$ ). При этом полученные результаты свидетельствовали об отсутствии у реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде статистически значимой связи между наличием АГ и исходом (ХИБС),  $p > 0,05$  [1, 2, 13, 14, 28, 33, 38, 45].

5. Высокая частота встречаемости традиционных (артериальная гипертензия – 88,6%, ожирение – 36,6%, гиперхолестеролемия – 77,8%, гипертриглицеролемия – 43,6%, снижение уровня ЛПВП – 35,4 %, избыточное содержание ЛПНП – 66,8% и ЛПОНП – 51,2%, увеличение ИА – 61,5%) и выявление дополнительных неконвенционных факторов риска (увеличение величины кальциевого индекса (КИ, АЖ-130 134 (4; 176) ед. и 223 (38; 597) ед. соответственно,  $p < 0,05$ ; КИ, Volume-130 196 (8; 229) мм<sup>2</sup> и 314 (73; 748) мм<sup>2</sup> соответственно,  $p < 0,01$ ); повышение уровня метаболитов оксида азота  $56,2 \pm 9,14$  мкмоль/л и  $41,8 \pm 9,34$  мкмоль/л соответственно,  $p < 0,01$ ; эндотелина-1  $1,3 \pm 0,04$  пг/мл и  $0,8 \pm 0,04$  пг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ; гомоцистеина (15,0 (10,0; 23,0) мкмоль/л и 7,0 (5,0; 12,0) мкмоль/л соответственно,  $p < 0,001$ ); молекул межклеточной адгезии VCAM-1 ( $2980,4 \pm 358,76$  нг/мл и  $650,6 \pm 75,84$  нг/мл соответственно,  $p < 0,001$ ) и ICAM-1 (1207,8 нг/мл и 623,7 нг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ); снижение показателя эндотелий-зависимой вазодилатации) в отдаленном послеоперационном периоде позволяют отнести реципиентов трансплантата печени через пять лет после выполнения органозамещающей операции к группе высокого кардиоваскулярного риска.

В отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов, получивших печеночный трансплантат, отмечалось достоверное увеличение величины кальциевого индекса (КИ, АЖ-130 134 (4; 176) ед. и 223 (38; 597) ед. соответственно,  $p < 0,05$ ; КИ, Volume-130 196 (8; 229) мм<sup>2</sup> и 314 (73; 748) мм<sup>2</sup> соответственно,  $p < 0,01$ ). При сравнении показателей коронарного кальциноза у реципиентов печеночного трансплантата выявлены большие значения

кальциевого индекса по сравнению с пациентами с хроническими терминальными заболеваниями печени, не получившими донорский орган (КИ, AJ-130 223 (38; 597) ед. и 141 (4; 176) ед. соответственно,  $p < 0,05$ ; КИ, Volume-130 314 (73; 748) мм<sup>2</sup> и 203 (8; 284) мм<sup>2</sup> соответственно,  $p < 0,01$ ), и лицами с метаболическим синдромом (КИ, AJ-130 186 (78; 463) ед. и 74 (21; 192) ед. соответственно,  $p < 0,01$ ; КИ, Volume-130 278 (74; 623) мм<sup>2</sup> и 124 (74; 273) мм<sup>2</sup> соответственно,  $p < 0,01$ ) и/или хронической ишемической болезнью сердца (КИ, AJ-130 274 (102; 683) ед. и 109 (34; 246) ед. соответственно,  $p < 0,01$ ; КИ, Volume-130 382 (98; 834) мм<sup>2</sup> и 382 (98; 834) мм<sup>2</sup> соответственно,  $p < 0,01$ ) из общей популяции [1, 7, 9, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 24, 29, 35, 41, 42, 47, 55, 56].

6. В отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов трансплантата печени отмечалась положительная динамика снижения количества зарегистрированных нарушений ритма: через год после проведенной операции отмечено уменьшение числа эпизодов желудочковой бигеминии (19 (5; 38) и 3 (1; 5) соответственно,  $p < 0,01$ ) и пробежек наджелудочковой тахикардии (18 (4; 38) и 5 (2; 11) соответственно,  $p < 0,01$ ). Данная динамика сохранялась на протяжении всего периода наблюдения, помимо этого через пять лет после ОТП было отмечено уменьшение числа наджелудочковых экстрасистол (997 (234; 2018) и 574 (211; 1634) соответственно,  $p < 0,05$ ) и количества комплексов в пробежках желудочковой тахикардии (12 (7; 20) и 4 (2; 12) соответственно,  $p < 0,05$ ). При межгрупповом анализе данных обследования реципиентов трансплантатов печени с МС и/или ХИБС и пациентов из общей популяции выявлено, что продолжительность одного эпизода ишемии, среднее значение суммарной длительности безболевого ишемии миокарда за сутки, продолжительность регистрации удлиненного интервала QTc, средние значения ЧСС во время ишемического эпизода превышали соответствующие показатели пациентов из групп сравнения. Среди реципиентов трансплантата печени, у которых через пять лет динамического наблюдения была выявлена хроническая ишемическая болезнь сердца, также отмечено увеличение дисперсии QTc ( $25,7 \pm 4,32$  мс и  $19,8 \pm 4,17$  мс соответственно,  $p < 0,05$ ) и количества регистрируемых наджелудочковых экстрасистол (527 (109; 1374) и 51 (21; 80) соответственно,  $p < 0,01$ ). Вероятность появления жалоб на нарушения ритма среди реципиентов трансплантата печени с диагностированным МС и ХИБС оказалась в 7 раз выше, чем среди реципиентов, не страдающих ХИБС [1, 5, 8, 19, 30, 46, 51].

7. Выявленные изменения вазодилатационной функции эндотелия, а также динамика содержания биомаркеров эндотелиальной дисфункции у реципиентов трансплантата печени при их включения в лист ожидания и в отдаленном послеоперационном периоде свидетельствовали о том, что развитие в течение  $5,3 \pm 2,34$  лет наблюдения хронической ишемической



болезни сердца сопровождалось повышением уровня метаболитов оксида азота, эндотелина-1, гомоцистеина, молекул межклеточной адгезии VCAM-1 и ICAM-1, снижением показателя эндотелий-зависимой вазодилатации, что отражало вклад эндотелиальной дисфункции в развитие и прогрессирование ишемии миокарда у данной категории пациентов [1, 6, 7, 16, 28, 31, 35, 42, 47].

8. Вероятность выявления хронической ишемической болезни сердца в отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов трансплантата печени с метаболическим синдромом была в 4,8 раз выше, чем у реципиентов, не имевших МС, при наличии гипертриглицеролемии – в 8,6 раз выше, чем у реципиентов без повышенного уровня триглицеролов, при уровне ЛПНП  $> 3$  ммоль/л – в 5,8 раз выше, чем у реципиентов, не имевших увеличения данного показателя, при ИА  $> 3,5$  – в 3,2 раза выше, чем у реципиентов с ИА  $\leq 3,5$  [1, 6, 20, 21, 26, 28, 31, 44, 48].

9. Определены дополнительные факторы, влиявшие на вероятность развития хронической ишемической болезни сердца у реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде: осложненное течение раннего послеоперационного периода, наличие ожирения, скорость клубочковой фильтрации ниже  $60$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>, увеличение индекса атерогенности более  $3,5$ , повышение уровня NT-proBNP, ЛПНП и ТГ в крови. Получена математическая модель, позволившая при расчетном значении интегрального показателя  $Y < 0,39$  прогнозировать низкую вероятность, при  $Y \geq 0,39$  – высокую вероятность развития ХИБС [1, 6, 11, 24, 27, 30, 53].

10. Персонализированная концепция оценки риска развития хронической ишемической болезни сердца у реципиентов трансплантата печени, реализуемая через разработанный метод медицинской профилактики (назначение реципиентам с дислипидемией статинов (розувастатин  $10$  мг/сут) не позднее 30-90 дней после выполнения ортотопической трансплантации печени), является необходимой, безопасной и эффективной, обеспечивающей возможность повысить раннюю выявляемость заболевания [1, 7, 20, 21, 25, 44, 53, 54, 58].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Комплексная оценка факторов, определяющих выживаемость пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени и цирротической кардиомиопатией, должна включать определение частоты сердечных сокращений, уровня тропонина I и NTproBNP. Разработана модель вероятности развития внезапной смерти у пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации печени. Использование данной модели позволит определить сроки выполнения трансплантации печени пациентам, имеющим одинаковую категорию ургентности [61, 64, 65].

2. Скрининговыми тестами, позволяющими определить группу реципиентов трансплантата печени, имеющих высокую вероятность наличия хронической ишемической болезни сердца, являются методы, направленные на выявление метаболического синдрома (риск ХИБС в 4,8 раз выше, чем у реципиентов, не имеющих МС), гипертриглицеролемии (риск ХИБС в 8,6 раз выше, чем у реципиентов, не имеющих повышения уровня триглицеролов), уровня ЛПНП  $> 3$  ммоль/л (риск ХИБС в 5,8 раз выше, чем у реципиентов, не имеющих увеличения данного показателя), ИА  $> 3,5$  (риск ХИБС в 3,2 раза выше, чем у реципиентов с ИА  $\leq 3,5$ ) [60, 63, 64].

3. Дополнительными факторами, влияющими на риск развития хронической ишемической болезни сердца у реципиентов трансплантата печени, являются осложненное течение раннего послеоперационного периода, наличие ожирения, скорость клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, увеличение индекса атерогенности более 3,5, повышение уровня NT-proBNP, ЛПНП и ТГ в крови. Использование разработанной модели позволит при расчетном значении интегрального показателя  $Y < 0,39$  прогнозировать низкую вероятность, при  $Y \geq 0,39$  – высокую вероятность развития ХИБС [64].

4. Терапия статинами (розувастатин 10 мг/сут) у реципиентов печеночного трансплантата с 1-3 месяца послеоперационного периода является необходимой, безопасной и эффективной, что обосновывает возможность ее назначения с целью улучшения долгосрочного прогноза выживаемости реципиентов трансплантата печени [62].

**СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ****Монография**

1. Кардиоваскулярные риски в трансплантологии / Н. П. Митьковская, Е. А. Григоренко, О. О. Руммо, М. В. Смолякова, О. В. Калачик. – Минск : Профессиональные издания, 2022. – 288 с.

**Статьи в научных журналах**

2. Структурно-функциональные изменения кардиоваскулярной системы, липидные и гемостазиологические нарушения после трансплантации печени и почек / Н. П. Митьковская, Е. А. Григоренко, О. О. Руммо, О. В. Калачик // Мед. журнал. – 2013. – № 1. – С. 67–70.

3. Григоренко, Е. А. Современные концепции стратификации кардиоваскулярного риска / Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская, Е. А. Лазарь // Мед. журнал. – 2013. – № 2. – С. 16–19.

4. Григоренко, Е. А. Оценка кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантатов печени и почек / Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская // Мед. панорама. – 2013. – № 4(139). – С.16–26.

5. Митьковская, Н. П. Стратификация риска внезапной сердечной смерти у реципиентов трансплантатов печени и почек / Н. П. Митьковская, О. О. Руммо, Е. А. Григоренко // Кардиология в Беларуси. – 2014. – № 3(34). – С. 27–33.

6. Митьковская, Н. П. Проспективный мониторинг кардиоваскулярных факторов риска у реципиентов трансплантатов печени и почек / Н. П. Митьковская, О. О. Руммо, Е. А. Григоренко // Журнал сердечная недостаточность. – 2014. – Т. 15, № 3(84). – С. 31–35.

7. Григоренко, Е. А. Изменения показателей липидного обмена и функции эндотелия у реципиентов, перенесших трансплантацию печени и почек / Е. А. Григоренко, О. О. Руммо, Н. П. Митьковская // Кардиология в Беларуси. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 344–353.

8. Внезапная сердечная смерть: эпидемиологические аспекты, возможности профилактических технологий / А. А. Пыко, Е. А. Григоренко, Т. В. Статкевич, А. В. Пыко, О. А. Мукалова, Н. П. Митьковская // Кардиология в Беларуси. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 534–553.

9. Венозная тромбоземболия у реципиентов трансплантатов органов: эпидемиология, факторы риска, медицинская профилактика / Е. А. Григоренко, А. А. Пыко, О. А. Мукалова, А. В. Пыко, С. В. Дударенко, О. О. Руммо, Н. П. Митьковская // Кардиология в Беларуси. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 116–132.

10. Григоренко, Е. А. Современные представления о дисфункции миокарда у реципиентов трансплантатов печени, включенных в лист ожидания /

Е. А. Григоренко, О. О. Руммо, Н. П. Митьковская // Кардиология в Беларуси. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 441–446.

11. Григоренко, Е. А. Прогностическая оценка посттрансплантационной выживаемости реципиентов трансплантатов печени / Е. А. Григоренко, О. О. Руммо, Н. П. Митьковская // Неотлож. кардиология и кардиоваскуляр. риски. – 2017. – № 1. – С. 72–77.

12. Григоренко, Е. А. Факторы риска системных эмболий у реципиентов трансплантатов почки в отдаленном послеоперационном периоде / Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская, О. О. Руммо // Int. Heart Vasc. Dis. J. – 2017. – Vol. 5, № 13. – P. 23–27.

13. Ремоделирование миокарда и трансплантация печени: результаты проспективного одноцентрового исследования / Е. А. Григоренко, С. Кибира, О. О. Руммо, Н. П. Митьковская // Неотлож. кардиология и кардиоваскуляр. риски. – 2018. – Т. 2, № 2. – С. 335–346.

14. Myocardium Remodelling and liver transplantation: Results of prospective one-centered study / E. A. Grigorenko, S. Kibira, O. O. Rummo, N. P. Mitkovskaya // Emerg. Cardiol. Cardiovasc. Risks. – 2018. – Vol. 2, № 2. – P. 347–357.

15. Неинвазивная визуализация коронарного кальциноза у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени / Н. П. Митьковская, О. О. Руммо, Е. А. Григоренко, Е. М. Балыш, Ю. С. Володько, О. В. Микульская // Весці Нац. Акадэміі навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 23–34.

16. Григоренко, Е. А. Дисфункция эндотелия как фактор риска ишемической болезни сердца у реципиентов трансплантата печени / Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская, О. О. Руммо // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 30–34.

17. Григоренко, Е. А. Факторы, определяющие жизненный прогноз заболевания у пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации печени / Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская, О. О. Руммо // Сибирский мед. журнал (г. Томск). – 2020. – Т. 35, № 1. – С. 70–80.

18. Coronary artery calcification in liver transplant recipients / E. A. Grigorenko, N. P. Mitkovskaya, V. V. Roudenok, O. O. Rummo // Vestnik Avitsenny. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 246–252.

19. Григоренко, Е. А. Неинвазивные методы выявления ишемии миокарда у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени / Е. А. Григоренко // Кардиология в Беларуси. – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 77–91.

20. Дислипидемия у реципиентов трансплантата печени / Е. А. Григоренко, А. С. Шалимова, О. О. Руммо, Н. П. Митьковская // Неотлож. кардиология и кардиоваскуляр. риски. – 2021. – Т. 5, № 2. – С. 1265–1269.

21. Dyslipidemia in liver transplant recipients / E. Grigorenko, A. Shalimova, O. Rummo, N. Mitkovskaya // *Emerg. Cardiol. Cardiovasc. Risks.* – 2021. – Vol. 5, № 2. – P. 1270–1273.

#### **Статьи в научных сборниках**

22. Григоренко, Е. А. Актуальность и социально-экономическая значимость оценки кардиоваскулярного риска при трансплантации органов и тканей / Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская // *Антикоагулянтная терапия на современном уровне : сб. науч. тр., Минск, 26 марта 2010 г. / под ред. С. Л. Кабака, Н. П. Митьковской.* – Минск, 2010. – С. 146–152.

23. Григоренко, Е. А. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у реципиентов, нуждающихся в ортотопической трансплантации печени / Е. А. Григоренко // *Труды молодых ученых 2011 : сб. науч. работ / Белорус. гос. мед. ун-т ; под общ. ред. А. В. Сикорского.* – Минск, 2011. – С. 48–52.

24. Григоренко, Е. А. Клиническое значение маркеров эндотелиальной дисфункции в отдаленном посттрансплантационном периоде у реципиентов трансплантатов печени и почки / Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская, О. О. Руммо // *БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского, О. К. Дорониной.* – Вып. V. – Минск, 2015. – С. 41–44.

25. Григоренко, Е. А. Медицинская профилактика болезней системы кровообращения у реципиентов трансплантата печени / Е. А. Григоренко, О. О. Руммо, Н. П. Митьковская // *БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рец. ежегод. сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т ; редкол.: С. П. Рубникович, В. А. Филонюк.* – Минск, 2021. – Вып. 11. – С. 104–111.

#### **Материалы съездов, конференций**

26. Григоренко, Е. А. Взаимосвязь между структурно-функциональными характеристиками сердечно-сосудистой системы и показателями кардиометаболического риска в отдаленном послеоперационном периоде после трансплантации почки и печени / Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская // *Актуальные вопросы медикаментозной терапии внутренних заболеваний : материалы респ. науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию 1-й каф. внутр. болезней.* – Гродно, 2012. – С. 73–76.

27. Григоренко, Е. А. Клиническая значимость маркеров кардиометаболического риска при оценке структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у реципиентов трансплантатов органов / Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская // *Актуальные вопросы кардиологии и внутренних болезней : сб. науч. тр., Брест, 23-24 мая 2013 г. / под ред. Н. П. Митьковской.* – Минск, 2013. – С. 73–83.

28. Факторы кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантатов печени и почек / Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская, О. О. Руммо, О. В. Калачик, Е. М. Бычеля // Научно-практические аспекты кардиологии и внутренних болезней : сб. науч. тр., посвящ. 5-летию 3-й каф. внутр. болезней БГМУ, Минск, 10 окт. 2013 г. / под ред. Н. П. Митьковской, Н. Л. Цапаевой. – Минск, 2013. – С. 100–108.

29. Митьковская, Н. П. Гемостазиологические нарушения у живых родственных доноров трансплантатов печени / Н. П. Митьковская, Е. А. Григоренко, О. О. Руммо // Восьмой Нац. конгр. терапевтов : сб. материалов, Москва, 20-22 нояб. 2013 г. – М., 2013. – С. 186.

30. Способы прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений после проведенной трансплантации печени и почек / Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская, О. О. Руммо, С. Ю. Комликов, Ю. А. Сирош // Экстренная мед. помощь в современных условиях : сб. науч. тр. респ. науч.-практ. конф., посвящ. 35-летию УЗ «Гродн. клинич. больница скорой мед. помощи», Минск, 28 нояб. 2013 г. / под ред. Ю. Е. Демидчика. – Минск, 2013. – С. 148–156.

31. Григоренко, Е. А. От листа ожидания к органной трансплантации: проспективная оценка кардиоваскулярных факторов риска у реципиентов трансплантатов печени и почек / Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская, О. О. Руммо // Междисциплинарные проблемы клинической кардиологии : сб. науч. тр., Гомель, 15-16 мая 2014 г. / под ред. А. Н. Лызикова. – Гомель, 2014. – С. 38–45.

32. Григоренко, Е. А. Динамика неконвенционных факторов кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантатов печени и почек / Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская, О. О. Руммо // Первая конф. Евразийской Ассоциации терапевтов и респ. науч.-практ. конф. «9-я школа практического кардиолога: фокус на коморбидность» : сб. науч. тр., Минск, 23 окт. 2014 г. / под ред. Н. П. Митьковской, Г. П. Арутюнова – Минск, 2014. – С. 138–141.

33. Григоренко, Е. А. Клинико-патогенетические аспекты артериальной гипертензии у реципиентов трансплантатов печени и почки / Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская, О. О. Руммо // Кардиология в Беларуси. – 2015. – Спец. вып. [Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний : материалы VIII Междунар. конф., Витебск, 21-22 мая 2015 г.]. – С. 71–74.

34. Григоренко, Е. А. Вторичная кардиомиопатия у реципиентов трансплантатов печени / Е. А. Григоренко, О. О. Руммо, Н. П. Митьковская // I Междунар. Минский мед. форум и респ. науч.-практ. конф. ; 10-я школа практического кардиолога : сб. науч. тр., Минск, 5-6 нояб. 2015 г. / под ред. Н. П. Митьковской. – Минск, 2015. – С. 57–60.

35. Григоренко, Е. А. Составляющие суммарного сердечно-сосудистого риска у реципиентов трансплантатов печени и почек в отдаленном послеоперационном периоде / Е. А. Григоренко, О. О. Руммо, Н. П. Митьковская // I Международный конгр. кардиологов и терапевтов : сб. науч. тр., Минск, 12-13 мая 2016 г. / под ред. Н. П. Митьковской. – Минск, 2016. – С. 90–96.

36. Митьковская, Н. П. Вторичная кардиомиопатия у реципиентов трансплантатов печени, включенных в лист ожидания / Н. П. Митьковская, О. О. Руммо, Е. А. Григоренко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Спец. вып. [материалы VI Междунар. форума кардиологов и терапевтов]. – С. 197–198.

37. Prediction of early cardiac decompensation in cirrhosis patients using brain natriuretic peptide precursor (NT-pro-BNP) / N. Mitkovskaya, O. Rummo, A. Ryko, E. Grigorenko // Тер. вестник (Алматы). – 2017. – № 2(46) [материалы IX Конгр. кардиологов Респ. Казахстан с междунар. участием, посвящ. 40-летию НИИ кардиологии и внутренних болезней, 7-9 июня 2017 г.]. – С. 65.

38. Митьковская, Н. П. Оценка геометрии левого желудочка у реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде / Н. П. Митьковская, О. О. Руммо, Е. А. Григоренко // Международный форум терапевтов : сб. материалов, Ташкент, 13-14 нояб. 2018 года. – Ташкент, 2018. – С. 120.

39. Григоренко, Е. А. Показатели суточного мониторирования ЭКГ у реципиентов трансплантатов печени / Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская, О. О. Руммо // Материалы XI Конгр. кардиологов Респ. Казахстан, Алматы, 5-7 июня 2019 г. – Алматы, 2019. – С.55–56.

#### **Тезисы докладов**

40. Григоренко, Е. А. Комплексная оценка кардиоваскулярного риска при ортотопической трансплантации печени / Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская, О. О. Руммо // Кардиология на перекрестке наук : II Междунар. конгр. ; V Междунар. симпозиум по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку ; XVIII науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы кардиологии»: тез. докл., Тюмень, 18-20 мая 2011 г. / под ред. В. А. Кузнецова, А. Ю. Рычкова. – Тюмень, 2011. – С. 108–109.

41. Григоренко, Е. А. Комплексная оценка состояния сердечно-сосудистой системы при ортотопической трансплантации печени у реципиентов с артериальной гипертензией / Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская, О. О. Руммо // Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний : тез. докл. VI междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 19-20 мая 2011 г. – Витебск, 2011. – С. 230–233.

42. Факторы риска развития гемостазиологических осложнений у реципиентов трансплантатов печени и почек в отдаленном послеоперационном

периоде / Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская, О. О. Руммо, О. В. Калачик // Микроциркуляция в кардиологии и клинике внутренних болезней : тез. докл. респ. науч.-практ. конф., Витебск, 23 ноября 2012 г. – Витебск, 2012. – С. 68–71.

43. Митьковская, Н. П. Маркеры миокардиального стресса у реципиентов трансплантатов печени и почки, включенных в активный лист ожидания / Н. П. Митьковская, О. О. Руммо, Е. А. Григоренко // I Евразийский съезд терапевтов ; IV Конгр. кардиологов Респ. Казахстан : сб. тез. докл., Бишкек, 26-27 марта 2015 г. – 2015. – С. 33.

44. Григоренко, Е. А. Нарушения липидного обмена у реципиентов трансплантатов печени и почки, включенных в активный лист ожидания / Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская // Кардиология в Беларуси. – 2015. – № 6(43) [Пленум Белорус. науч. о-ва кардиологов и респ. науч.-практ. конф. «Жизнеспособность миокарда: современные возможности диагностики и лечения»]. – С. 133.

45. Григоренко, Е. А. Систоло-диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка у реципиентов трансплантатов печени, включенных в лист ожидания / Е. А. Григоренко, О. О. Руммо, Н. П. Митьковская // Кардиология в Беларуси. – 2016. – Т. 8, № 2 [Настоящее и будущее в диагностике и лечении хронической сердечной недостаточности : материалы науч. конф., Минск, 19 нояб. 2015 г.]. – С. 315.

46. Григоренко, Е. А. Факторы риска внезапной сердечной смерти у реципиентов трансплантатов печени и почки / Е. А. Григоренко, О. О. Руммо, Н. П. Митьковская // Кардиология в Беларуси. – 2016. – Т. 8, № 6 [Тез. VII съезда кардиологов, кардиохирургов, рентгенэндоваскулярных и сосуд. хирургов Респ. Беларусь, Минск, 15-16 дек. 2016 г.]. – С. 828.

47. Grigorenko, E. A. Endothelial dysfunction markers in liver and kidney transplant recipients / E. A. Grigorenko, N. P. Mitkovskaya, O. O. Rummo // Symposium of the International Atherosclerosis Society «Anitschkow Days»: abstr. book, St. Petersburg, Russian Federation, June 2-4, 2016. – St. Petersburg, 2016. – Poster Presentation № P-099 ([www.ias-petersburg.org](http://www.ias-petersburg.org)).

48. Митьковская, Н. П. Нарушения липидного обмена у реципиентов трансплантатов печени и почки / Н. П. Митьковская, О. О. Руммо, Е. А. Григоренко // Сб. тез. Рос. Нац. конгр. кардиологов, 24-27 окт. 2017 г. – СПб., 2017. – С. 572.

49. Руммо, О. О. Значение модели MELD для оценки прогноза выживаемости реципиентов трансплантатов печени / О. О. Руммо, Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская // Сб. тез. IV съезда Евразийской ассоциации терапевтов, 18-19 мая 2018 года. – Ташкент, 2018. – С. 35-36.

50. Григоренко, Е. А. Применение модели MELD для оценки посттрансплантационной выживаемости реципиентов трансплантатов печени /



Е. А. Григоренко, О. О. Руммо, Н. П. Митьковская // Сб. тез. VI съезда терапевтов Сибири, 4-5 окт. 2018 г. – Новосибирск, 2018. – С. 35–36.

51. Григоренко, Е. А. Ремоделирование левого желудочка у реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде / Е. А. Григоренко, О. О. Руммо, Н. П. Митьковская // Сб. тез. XIII Нац. конгр. терапевтов, 20-23 нояб. 2018 г. – М., 2018. – С. 32–34.

52. Митьковская, Н. П. Способ прогнозирования вероятности внезапной сердечной смерти у пациентов с печеночной недостаточностью, находящихся в листе ожидания трансплантации печени / Н. П. Митьковская, О. О. Руммо, Е. А. Григоренко // Сб. тез. V съезда Евраз. ассоциации терапевтов, Минск, 16-17 мая 2019 г. – М., 2019. – С. 35.

53. Григоренко, Е. А. Диагностические возможности применения функциональной пробы с физической нагрузкой при обследовании реципиентов трансплантатов печени / Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская, О. О. Руммо // Кардиология на перекрестке наук ; X Междунар. конгр. ; Дни Белорус. кардиологии в России ; XIV Междунар. симпозиум по эхокардиографии и сосуд. ультразвуку ; Актуальные вопр. кардиологии : XXVI ежегод. науч.-практ. конф.: сб. тез., Тюмень, 22-24 мая 2019 г. – Тюмень, 2019. – С. 240–243.

54. Григоренко, Е. А. Показатели, характеризующие ишемическую депрессию сегмента ST у реципиентов трансплантатов печени / Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская, О. О. Руммо // Боткинские чтения : сб. тез. Всерос. терапевт. конгр. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 23-24 апр. 2019 г. / под ред. В. И. Мазурова, Е. А. Трофимова. – СПб, 2019. – С. 64–65.

55. Grigorenko, E. A. Continuous monitoring of endothelial dysfunction markers in liver and kidney transplant recipients / E. A. Grigorenko, O. O. Rummo, N. P. Mitkovskaya // Терапевт. вестник Узбекистана = O`zbekiston terariya axborotnomasi. – 2019. – № 2 [Инновационные подходы к диагностике и лечению терапевт. заболеваний : тез. докл. науч.-практ. конф., Ташкент, 1-2 мая 2019 г.]. – С. 4–5.

56. Mitkovskaya, N. P. Prevalence and clinical significance of coronary artery calcification in patients with chronic terminal hepatopathy / N. P. Mitkovskaya, O. O. Rummo, E. A. Grigorenko // ESC Congress 2019 : abstr. book, Paris, France, 31 August–4 September, 2019. – Paris, 2019. – Poster Presentation №. P5541.

57. Григоренко, Е. А. Трансплантация печени: оценка перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в отдаленном послеоперационном периоде / Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская, О. О. Руммо // Рос. нац. конгр. кардиологов : сб. тез., Екатеринбург, 24-26 сент. 2019 г. – М., 2019. – С. 496.

58. Григоренко, Е. А. Возможности медицинской профилактики хронической ишемической болезни сердца у реципиентов трансплантата

печени в отдаленном послеоперационном периоде / Е. А. Григоренко, О. О. Руммо, Н. П. Митьковская // Кардиология в Беларуси. – 2021. – Т. 13, № 4, прил. [Тез. докл. II съезда Евразийской аритмологической ассоциации и VIII съезда кардиологов, кардиохирургов рентгенэндоваскулярных хирургов Респ. Беларусь, Минск, 16-17 сент. 2021 г.]. – С. 57–58.

59. Митьковская, Н. П. Факторы кардиоваскулярного риска, определяющие прогноз жизни у пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации печени / Н. П. Митьковская, О. О. Руммо, Е. А. Григоренко // Кардиология в Беларуси. – 2021. – Т. 13, № 4, прил. [Тез. докл. II съезда Евразийской аритмологической ассоциации и VIII съезда кардиологов, кардиохирургов рентгенэндоваскулярных хирургов Респ. Беларусь, Минск, 16-17 сент. 2021 г.]. – С. 133–134.

### **Инструкции по применению**

60. Неинвазивная диагностика болезней сердца и коронарных артерий методом компьютерной-томографической ангиографии : рег. № 073-0613 от 09.10.2013 / Н. П. Митьковская, Е. А. Григоренко, Т. В. Статкевич, И. В. Патеюк, Л. Л. Авдей, Т. В. Ильина, Т. А. Курак, Е. М. Бальш, С. С. Галицкая, Е. В. Моклая. – Минск, 2013. – 8 с.

61. Метод диагностики кардиомиопатии : рег. № 178-1220 от 31.12.2020 / Н. П. Митьковская, О. О. Руммо, Е. А. Григоренко. – Минск, 2020. – 4 с.

62. Метод медицинской профилактики хронической ишемической болезни сердца у реципиентов трансплантата печени: рег. № 044-0522 от 16.06.2022 / Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская, О. О. Руммо. – Минск, 2022. – 4 с.

63. Метод определения вероятности возникновения хронической ишемической болезни сердца у реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде : рег. № 046-0522 от 16.06.2022 / Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская, О. О. Руммо. – Минск, 2022. – 4 с.

### **Патенты**

64. Способ прогнозирования выживаемости реципиентов после трансплантации печени в течение 3, 6 и 12 месяцев : пат. ВУ 22937 / Н. П. Митьковская, О. О. Руммо, Е. А. Григоренко, Ю. С. Володько. – Оpubл. 11.02.2020.

65. Способ прогнозирования риска внезапной сердечной смерти у пациента, нуждающегося в трансплантации печени : пат. ВУ 22940 / Н. П. Митьковская, О. О. Руммо, Е. А. Григоренко, Ю. С. Володько. – Оpubл. 11.02.2020.

**Грыгарэнка Алена Аляксандраўна**

**Гепатакардыяльны кантынуум рэцыпіентаў трансплантата печані:  
ад цыратычнай кардыяміяпатыі да хранічнай ішэмічнай хваробы сэрца**

**Ключавыя словы:** трансплантацыя печані, гепатакардыяльны кантынуум, цыратычная кардыяміяпатыя, хранічная ішэмічная хвароба сэрца (ХІБС), фактары рызыкі.

**Мэта даследавання:** распрацаваць навуковую канцэпцыю гепатакардыяльнага кантынууму, заснаваную на персаналізаванай ацэнцы прагрэсавання цыратычнай кардыяміяпатыі падчас знаходжання рэцыпіентаў трансплантата печані ў лісце чакання, аналізе кардыяваскулярнай рызыкі на ўсіх этапах дынамічнага назірання і вызначэнні верагоднасці развіцця ХІБС у аддаленым пасляоперацыйным перыядзе.

**Метады даследавання:** эпідэміялагічны, клінічны, лабараторна-дыягнастычны, статыстычны.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** Распрацавана навуковая канцэпцыя гепатакардыяльнага кантынууму, якая сведчыць аб змене сардэчна-сасудзістага фенатыпу пацыентаў з хранічнымі тэрмінальнымі захворваннямі печані пасля выканання артатапічнай трансплантацыі донарскага органа. Атрыманы новыя дадзеныя па эпідэміялогіі ХІБС, распаўсюджанасці традыцыйных і неканвенцыянальных фактараў сардэчна-сасудзістай рызыкі ў кагорце рэцыпіентаў трансплантата печані, выяўленні прэдыктараў развіцця неспрыяльнага зыходу ў пацыентаў з цыратычнай кардыяміяпатыяй. Прапанавана персаналізаваная канцэпцыя ацэнкі рызыкі развіцця ХІБС у рэцыпіентаў трансплантата печані, якая рэалізуецца праз распрацаваную сістэму медычнай прафілактыкі, прымяненне якой у пасляоперацыйным перыядзе ў асоб з метабалічным сіндромам і дысліпідэміяй дазволіць павысіць раннюю дыягностыку захворвання.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** новая стратэгія ацэнкі сардэчна-сасудзістай рызыкі і медычнай прафілактыкі ХІБС у рэцыпіентаў трансплантата печані рэкамендавана да выкарыстання ў амбулаторна-паліклінічных установах для ранняга выяўлення захворвання і прадухілення развіцця яго ўскладненняў.

**Галіна прымянення:** кардыялогія, транспланталогія, тэрапія.

**РЕЗЮМЕ****Григоренко Елена Александровна****Гепатокардиальный континуум реципиентов трансплантата печени:  
от цирротической кардиомиопатии до хронической ишемической  
болезни сердца**

**Ключевые слова:** трансплантация печени, гепатокардиальный континуум, цирротическая кардиомиопатия, хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС), факторы риска.

**Цель исследования:** разработать научную концепцию гепатокардиального континуума, основанную на персонализированной оценке прогрессирования цирротической кардиомиопатии во время нахождения реципиентов трансплантата печени в листе ожидания, анализе кардиоваскулярного риска на всех этапах динамического наблюдения и определении вероятности развития ХИБС в отдаленном послеоперационном периоде.

**Методы исследования:** эпидемиологический, клинический, лабораторно-диагностический, статистический.

**Полученные результаты и их новизна.** Разработана научная концепция гепатокардиального континуума, свидетельствующая об изменении сердечно-сосудистого фенотипа пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени после выполнения ортотопической трансплантации донорского органа. Получены новые данные по эпидемиологии ХИБС, распространенности традиционных и неконвенционных факторов сердечно-сосудистого риска в когорте реципиентов трансплантата печени, выявлению предикторов развития неблагоприятного исхода у пациентов с цирротической кардиомиопатией. Предложена персонализированная концепция оценки риска развития ХИБС у реципиентов трансплантата печени, реализуемая через разработанную систему медицинской профилактики, применение которой в послеоперационном периоде у лиц с метаболическим синдромом и дислипидемией позволит повысить раннюю выявляемость заболевания.

**Рекомендации по использованию:** новая стратегия оценки сердечно-сосудистого риска и медицинской профилактики ХИБС у реципиентов трансплантата печени рекомендована к использованию в амбулаторно-поликлинических учреждениях для раннего выявления заболевания и предотвращения развития его осложнений.

**Область применения:** кардиология, трансплантология, терапия.

**ABSTRACT**

**Grigorenko Elena Alexandrovna**

**Hepatocardial continuum of liver transplant recipients: from cirrhotic cardiomyopathy to chronic coronary artery disease**

**Keywords:** liver transplantation, hepatocardial continuum, cirrhotic cardiomyopathy, chronic coronary artery disease, risk factors.

**Objective:** to develop a scientific concept of hepatocardial continuum based on personalized assessment of the progression of cirrhotic cardiomyopathy in patients on the waiting list for liver transplantation, assessment of cardiovascular risk at all stages of dynamic monitoring and determination of the probability of developing chronic coronary artery disease in the long-term postoperative period.

**Research methods:** epidemiological, clinical, laboratory and diagnostic, statistical.

**Results and novelty:** a scientific concept of hepatocardial continuum, indicating changes in cardiovascular phenotype of patients with chronic terminal liver disease after orthotopic transplantation was developed. We obtained new data on the epidemiology of chronic coronary artery disease (CAD), the prevalence of conventional and nonconventional cardiovascular risk factors in the liver transplant recipient cohort, and the identification of adverse outcome predictors in patients with cirrhotic cardiomyopathy. We propose a personalized concept of risk assessment for chronic CAD in liver transplant recipients, implemented through the elaborated system of medical prophylaxis, the application of which in the postoperative period in patients with metabolic syndrome and dyslipidemia will improve the early detection of the disease.

**Recommendations for use:** a new strategy of cardiovascular risk assessment and medical prevention of chronic CAD in liver transplant recipients is recommended for use in outpatient clinics for early detection of the disease and prevention of its complications.

Area of application: cardiology, transplantology, internal medicine.

Подписано в печать 02.11.22. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,7. Тираж 60 экз. Заказ 480.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.