

СОСТАВЛЯЮЩИЕ СУММАРНОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТОВ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК В ОТДАЛЕННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Григоренко Е.А.¹, Руммо О.О.², Митьковская Н.П.¹

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

кафедра кардиологии и внутренних болезней

²РНПЦ трансплантации органов и тканей

г. Минск, Республика Беларусь



Григоренко Елена Александровна

Доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Заместитель заведующего кафедрой по учебно-методической работе, член Белорусского научного общества кардиологов, главный внештатный кардиолог комитета по здравоохранению Минского городского исполнительного комитета. Отличник здравоохранения Республики Беларусь.

Научные интересы: неотложная кардиология, кардиоваскулярные риски, трансплантология.

Тема диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук: «Кардиоваскулярный риск у реципиентов трансплантатов органов». Научный консультант д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии и внутренних болезней Митьковская Наталья Павловна.

В основе большинства сердечно-сосудистых заболеваний лежит атеросклероз, который может развиваться медленно и незаметно в течение многих лет до появления первых клинических симптомов. На протяжении многих лет концепция профилактики кардиоваскулярных заболеваний основывалась на контроле над различными факторами риска, такими как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, сахарный диабет, ожирение и курение [1]. Вместе с тем, каждый из данных факторов чаще всего рассматривался изолированно, как объект вмешательства, а сведения об их интегральном влиянии на прогноз кардиоваскулярных заболеваний были основаны на ретроспективных и популяционных исследованиях. С нашей точки зрения, подобный подход игнорирует существующее убеждение о том, что кардиоваскулярные заболевания являются мультифакторными по определению и что сложные взаимоотношения между различными факторами риска и сопутствующей патологией, которые включаются в понятие суммарного или тотального сердечно-сосудистого риска, часто игнорируются.

Наличие кардиоваскулярных факторов риска в общей популяции и у пациентов, нуждающихся в трансплантации органов и тканей, может оказывать различное по интенсивности влияние на отдаленный прогноз [2-4, 6, 8-10]. Изучение структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и показателей липидного обмена, выявление факторов риска гемостазиологических осложнений у реципиентов донорских органов является актуальной научно-исследовательской задачей. Ее решение способно оказать влияние на суммарный кардиоваскулярный риск и обосновать необходимость медикаментозной коррекции выявленных нарушений в отдаленном послеоперационном периоде, не регламентированной на сегодняшний день

утвержденными клиническими протоколами трансплантации печени и почек [5, 7].

Цель исследования – определить структурно-функциональные, метаболические и гемостазиологические факторы кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантатов печени и почек в отдаленном послеоперационном периоде.

Материалы и методы исследования

Обследовано 274 пациента республиканского центра трансплантации органов и тканей: 134 реципиента, перенесших ортотопическую трансплантацию печени (группа 1) и 140 пациентов, перенесший трансплантацию почки (группа 2) более 12 месяцев назад (отдаленный послеоперационный период). Группа сравнения была сформирована из 20 пациентов, сопоставимых по возрасту и половому составу с реципиентами донорских органов, имеющих артериальную гипертензию I-II степени и метаболический синдром.

Среди обследованных лиц 135 человек (49,3%) были мужчины, 139 пациентов (50,7%) – женщины. Соотношение мужчины : женщины составило 1:1,03. Через 12 месяцев после трансплантации в отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов донорской печени (группа 1) артериальная гипертензия была выявлена у 48 (35,8%) пациентов, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний – у 56 (41,8%) пациентов, отягощенная наследственность в отношении СД 2-го типа – у 32 (23,9%), распространенность курения составила 8,9% (12 чел.). При первичном осмотре среднее значение ЧСС в покое у реципиентов донорской печени было $89,41 \pm 14,26$ мин⁻¹, среднее систолическое АД – $144,34 \pm 27,12$ мм рт. ст., среднее диастолическое АД – $94,11 \pm 23,18$ мм рт. ст.

В группе лиц, перенесших трансплантацию почки, в отдаленном послеоперационном периоде артериальная гипертензия была выявлена у 128 (91,4%) пациентов, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний – у 89 (63,6%) пациентов, отягощенная наследственность в отношении СД 2-го типа – у 68 (48,6%), распространенность курения составила 24,3% (34 чел.). При первичном осмотре среднее значение ЧСС в покое у реципиентов донорской почки было $72,41 \pm 12,26$ мин⁻¹, среднее систолическое АД – $155,14 \pm 17,25$ мм рт. ст., среднее диастолическое АД – $99,12 \pm 15,11$ мм рт. ст.

Выполнены эхокардиографические исследования, определяющие структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в группах пациентов, получающих медикаментозное лечение артериальной гипертензии, определены показатели липидного спектра крови и коагулограммы.

Структурные и гемодинамические параметры сердца исследовали методом эхокардиографии в трех режимах: М-, В-модальном и цветном доплеровском на аппарате «Hewlett Packard-2005» (США) с использованием ультразвукового датчика 3,5 МГц по стандартной методике в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества. Для оценки процесса ремоделирования левого желудочка рассчитывали индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²), индекс относительной толщины стенок ЛЖ в диастолу (ИОТС). Определялось содержание общего холестерина (ОХ), триглицеролов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Материалом для исследования служила сыворотка крови, взятой из кубитальной вены после 12-часового голодания. Аполипопротеины А₁ и В определялись иммунологическим методом, при котором специфическая антисыворотка к соответствующему аполипопротеину связывала его антиген с образованием осадка на агарозном и полиакриламидном гелях. В рамках обследования выбранной категории пациентов приме-

нялись как скрининговые тесты оценки системы гемостаза (АЧТВ, протромбиновое время, фибриноген), тромбоцитарного звена, так и более углубленное исследование с определением отдельных маркеров развития гемостазиологических осложнений (Д-димер, фактор Виллебранда, антитромбин III, протеин С).

Результаты и их обсуждение

Среднее значение индекса массы миокарда левого желудочка у реципиентов донорской почки, а также у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом достоверно превышало аналогичный показатель в группе реципиентов трансплантатов печени (рисунок 1).

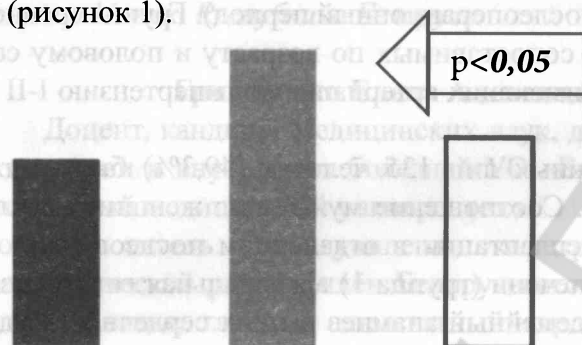


Рисунок 1 – Показатели гипертрофии левого желудочка в исследуемых группах (ИММЛЖ, г/м²)

ИОТС левого желудочка в диастолу в группах исследования соответствовал нормальным значениям (<0,45), однако у реципиентов донорской почки был достоверно выше, чем в группе 1 (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели геометрической модели левого желудочка в группах исследования

Показатель (M±m)	Группы наблюдения		
	Группа 1 (n=127)	Группа 2 (n=132)	Группа сравнения (n=20)
ИММЛЖ, г/м ²	119,24±9,32	167,12±11,42*•	118,32±12,54
ИОТС ЛЖ	0,36±0,012	0,44±0,014*	0,42±0,016

Примечания.

1. ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОТС – индекс относительной толщины миокарда в диастолу.
2. * - достоверность различия показателей при сравнении с группой 1 при $p < 0,05$, • - с группой сравнения при $p < 0,05$.

При определении типа геометрической модели левого желудочка установлено достоверное увеличение количества пациентов с ИММЛЖ ≥ 118 г/м² и патологическим ремоделированием ЛЖ в группе 2 (таблица 2).

Таблица 2 – Распространенность гипертрофии и патологических отклонений геометрической модели ЛЖ в группах исследования

Признак (P±m)	Группы исследования			
	Группа 1 (n=127)		Группа 2 (n=132)	
	Абс.	На 100 обсл.	Абс.	На 100 обсл.
ИММЛЖ > 118 г/м ²	84	66,1±11,31*	113	85,6±14,28
Ремоделирование ЛЖ (без учета типа)	49	38,6±9,18*	89	67,4±10,34

Примечание – * - достоверность различия показателей при сравнении с группой 1 при $p < 0,01$.

Доля лиц, имеющих нормальную геометрическую модель ЛЖ, среди реципиентов донорской почки была достоверно ниже, чем в группе реципиентов трансплантатов печени. В структуре ремоделирования левого желудочка у лиц, перенесших трансплантацию почки более 12 месяцев назад, преобладала концентрическая гипертрофия ЛЖ ($p < 0,05$).

Выявлено достоверное увеличение среднего значения максимальной скорости потока периода позднего наполнения левого желудочка в группе лиц, перенесших трансплантацию почки более 12 месяцев назад. Также в группе 2 отмечалось уменьшение отношения скорости раннего к скорости позднего наполнения левого желудочка, что является признаком наличия диастолической дисфункции ЛЖ. У реципиентов донорской печени отмечено достоверное уменьшение отношения скорости раннего к скорости позднего наполнения правого желудочка, что является признаком наличия диастолической дисфункции ПЖ. Эхокардиографические показатели доплеровского исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Эхокардиографические показатели диастолической функции правого и левого желудочка в группах исследования

Показатель ($M \pm m$)	Группа 1 ($n=127$)	Группа 2 ($n=132$)	Группа сравнения ($n=20$)
$E_{МК}$, м/с	$0,86 \pm 0,11$	$0,78 \pm 0,04$	$0,82 \pm 0,01$
$A_{МК}$, м/с	$0,61 \pm 0,07$	$0,8 \pm 0,06^* \bullet$	$0,64 \pm 0,09$
$E/A_{МК}$	$1,44 \pm 0,05$	$0,98 \pm 0,02^* \bullet$	$1,21 \pm 0,06$
$E_{ТК}$, м/с	$0,62 \pm 0,04$	$0,62 \pm 0,12$	$0,64 \pm 0,09$
$A_{ТК}$, м/с	$0,64 \pm 0,07$	$0,59 \pm 0,05$	$0,45 \pm 0,03$
$E/A_{ТК}$	$0,94 \pm 0,03^* \bullet$	$1,17 \pm 0,08$	$1,41 \pm 0,12$

Примечания.

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

2. * - достоверность различия показателей при сравнении с группой реципиентов донорских органов при $p < 0,05$, \bullet - достоверность различия показателей при сопоставлении с группой сравнения при $p < 0,05$.

При анализе показателей липидограммы у реципиентов донорской почки выявлено повышение индекса атерогенности, среднего уровня ТГ, ЛПОНП и аполипопротеина-В по сравнению с пациентами группы 1. В отдаленном послеоперационном периоде значения сывороточной концентрации ОХ и ЛПНП у пациентов, включенных в исследование, были выше оптимальных показателей, однако межгрупповые различия оказались недостоверными. Средний уровень ЛПВП, аполипопротеина A_1 , отношения апо- A_1 / аро-В был снижен у исследуемых из группы 2 по сравнению с оптимальными показателями и значениями в группе 1 (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели липидного спектра крови у реципиентов донорских органов

Показатель (M±m)	Группы исследования	
	Группа 1 (n=124)	Группа 2 (n=128)
Общий холестерол, ммоль/л	6,46±1,42	6,78±1,07
Триглицеролы, ммоль/л	1,74±0,14*	4,18±0,47
ЛПОНП, ммоль/л	0,26±0,02*	0,93±0,01
ЛПНП, ммоль/л	4,63±1,23	4,91±1,32
ЛПВП, ммоль/л	1,36±0,24*	0,47±0,09
Индекс атерогенности	2,68±0,21*	5,34±1,23
Аполипопротеин А ₁ , г/л	1,47±0,08*	0,76±0,03
Аполипопротеин В, г/л	1,32±0,17*	2,47±0,12
Апо- А ₁ /Апо-В	1,15±0,34*	0,41±0,02

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

Показатели, определяемые для комплексной оценки активации свертывания крови, уровня физиологических антикоагулянтов, состояния сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза у реципиентов донорских органов, представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Показатели коагулограммы реципиентов донорской печени и почек в отдаленном послеоперационном периоде

Показатель (M±m)	Группы исследования			
	Группа 1 (n=117)		Группа 2 (n=119)	
Тромбоциты, л ⁻¹	207,23±34,14 x 10 ⁹		214,11±32,47 x 10 ⁹	
Фибриноген, г/л	2,13±0,32*		5,14±0,08	
Тромбиновое время, сек	13,27±1,64		12,14±2,11	
Протромбиновое время, сек	11,36±2,18		12,07±3,14	
АЧТВ, сек	42,19±5,26		39,48±4,75	
Д-димеры, нг/мл	704,52±32,71*		403,47±24,82	
Антитромбин III, %	61,34±8,46*		72,61±11,35	
Протеин С, %	56,19±4,26*		68,24±7,12	
Фактор Виллебранда, %	168,54±24,21*		187,12±19,82	
Признак (P±m)	Абс.	На 100 обсл.	Абс.	На 100 обсл.
Повышение уровня Д-димеров	48	41,02±4,56	50	42,01±4,26
Повышение уровня фактора Виллебранда	34	29,06±3,18	36	30,25±6,14
Снижение концентрации протеина С	40	34,19±5,32	42	35,29±3,12
Снижение активности антитромбина-III	35	29,91±4,14	36	30,25±5,17

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

У реципиентов трансплантатов печени и почек отмечалось повышение концентрации Д-димеров и фактора Виллебранда в сравнении с нормальными значениями, в группе 1 выявлено достоверное снижение активности антитромбина-III и протеина С в сравнении с реципиентами донорской почки. При этом, частота выявления нарушений эндотелиальной функции, снижения среднего уровня физиологических анти-

коагулянтов и повышения уровня Д-димеров после ортотопической трансплантации печени и трансплантации почки достоверно не различалась. Таким образом, как реципиенты трансплантатов печени, так и больные после трансплантации почки имели одинаковую частоту развития нарушений со стороны системы гемостаза и суммарный риск развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий в исследуемых группах достоверно не отличался. Вероятно, полученные результаты нельзя считать окончательными, и необходимы дополнительные исследования на большей выборке реципиентов. При этом, полученные результаты позволяют предположить наличие обратной причинно-следственной связи в развитии гемостазиологических нарушений у реципиентов трансплантатов печени и почек: протромботическое состояние и повреждение эндотелия может быть обусловлено проведением иммуносупрессивной терапии. Лабораторным подтверждением данного факта служит динамика уровня Д-димеров и фактора Виллебранда в посттрансплантационном периоде. Несколько неожиданным результатом явилось отсутствие взаимосвязи между выявленными изменениями со стороны системы гемостаза, основным заболеванием, приведшим к функциональной несостоятельности печени либо почки, и типом трансплантации. Доля дисперсии (δ^2) остаточного фактора в обеих группах составила 56-69%, что не позволяет считать полученные аналитические данные статистически достоверными и требует дальнейшего анализа, направленного на выявление значимой причинно-следственной связи между гемостазиологическими нарушениями и факторами, приводящими к их развитию в отдаленном послеоперационном периоде. Выявленное ингибирование протеина С и маркеров повреждения эндотелия (повышение уровня фактора Виллебранда) складывается в единую систему факторов риска развития гемостазиологических нарушений. При этом в снижение содержания протеина С и антитромбина III в группе реципиентов донорской печени может вносить вклад и нарушение синтеза естественных антикоагулянтов, так как объяснить выявленное снижение исследуемых показателей лишь избыточным потреблением антикоагулянтных белков достаточно проблематично в связи с отсутствием признаков активации свертывающей системы крови, приводящей к образованию избыточного количества тромбина.

Литература:

1. Aakhus, S. Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant recipients / S. Aakhus, T.E. Wideroe // *J. Nephrology Dialysis Transplantation*. – 1999. – Vol. 14. – P. 648–654.
2. Delahousse, M. Diabetes mellitus after transplantation: a French multicentre observational study / M. Delahousse, N. Kamar, C. Mariat // *J. Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2007. – Vol. 22, № 7. – P. 1986 – 1993.
3. Atherosclerosis and lipid disorders after renal transplantation / T. Drueke [et al.] // *J. Kidney Int.* – 1991. – Vol. 39. – P. 24–28.
4. Cardiovascular disease after renal transplantation / B. Kasiske [et al.] // *J Am Soc Nephrolgy*. – 1996. – Vol. 7. – P. 158–165.
5. Kasiske, B. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation / B. Kasiske, H. Chakkera, J. Roel // *J. Am Soc Nephrology*. – 2000. – Vol. 11. – P. 1735–1743.
6. Kobashigawa, J. Hyperlipidemia in solid organ transplantation / J. Kobashigawa, B. Kasiske // *J. Transplantation*. – 1997. – Vol. 63. – P. 331–338.
7. Ischemic heart disease – major cause of death and graft-loss after transplantation in Scandinavia / F. Lindholm [et al.] // *J. Transplantation*. – 1995. – Vol. 60. – P. 451–457.
8. Cyclosporin-induced hypertension after transplantation / S.C. Textor [et al.] // *Mayo Clinical Protocol*. – 1994. – Vol. 69. – P. 1182–1193.
9. Hypertension after renal transplantation / M.R. Van der Schaaf [et al.] // *J. Hypertension*. – 1995. – Vol. 25. – P. 77–81.
10. Diabetes mellitus after renal transplantation / L. Vesco [et al.] // *J. Transplantation*. – 1996. – Vol. 61. – P. 1475–1478.