

Синдром повышенного артериального давления и ремоделирование сердца у реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде

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

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Целью исследования являлось определение изменений показателей артериального давления и ремоделирования сердца у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени до и после проведения трансплантации печени.

Проведено проспективное одноцентровое когортное исследование, в которое были включены 250 пациентов. Длительность наблюдения составила $5,4 \pm 3,29$ года.

Установлено, что у реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде отмечалось повышение уровней среднедневных и средненочных показателей САД, увеличение вариабельности САД ($p < 0,01$), временных индексов САД и ДАД при оценке средних значений как за сутки в целом, так и по дневным и ночным показателям в отдельности ($p < 0,01$). У реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с пациентами из общей популяции с метаболическим синдромом (22,1 % и 45,0 %

соответственно, $p < 0,01$) и ишемической болезнью сердца (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.

Развитие у реципиентов трансплантатов печени в течение пяти лет послеоперационного периода синдрома повышенного артериального давления и ремоделирования сердца свидетельствует о более неблагоприятных показателях, определяющих суммарный сердечно-сосудистый риск у данной категории пациентов по сравнению с представителями общей популяции того же возраста и пола.

Ключевые слова: трансплантация печени, синдром повышенного артериального давления, ремоделирование сердца.

Введение. 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. Своевременное выявление факторов риска, их суммарная адекватная оценка, превентивные мероприятия на этапе ожидания трансплантации и патогенетическая терапия кардиоваскулярных заболеваний у реципиентов солидных органов имеют неоспоримую новизну, научно-практическую, социальную и экономическую значимость.

Анализ утвержденных протоколов трансплантации органов и тканей отражает разнообразный спектр послеоперационных осложнений, профилактика и лечение которых отнимают достаточно большое количество времени и средств, вызывая порой неблагоприятные исходы, несмотря на проведенное инновационное хирургическое вмешательство [1–3].

Артериальная гипертензия и метаболический синдром представляют собой растущую проблему отдаленного послеоперационного периода в лечении реципиентов трансплантатов печени. Клинические проявления метаболического синдрома, особенно сахарный диабет 2-го типа, ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия по отдельности или в сочетании, вносят неоспоримый вклад в послеоперационную заболеваемость и смертность. Распространенность метаболического синдрома у реципиентов трансплантатов печени составляет 50–60 % [4–7]. Сахарный диабет диагностируется у 10–64 % пациентов после трансплантации печени (далее — ТП), ожирение (ИМТ > 30 кг/м²) — у 24–64 %, дислипидемия — у 40–66 %, артериальная гипертензия — у 40–85 % [7, 8].

Учитывая высокую распространенность метаболического синдрома и его клинических проявлений, у пациентов, перенесших ТП, значительно повышен риск сердечно-сосудистых заболеваний и смерти по сравнению с представителями общей популяции того же возраста и пола [9–11]. По данным нескольких публикаций, повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний колеблется от 10 % в первые 5 лет до 25 % через 10 лет после ТП [9]. Таким образом, на сердечно-сосудистые заболевания гипотетически приходится 1/4 всех смертей в долгосрочных исходах ТП [10].

Цель работы — определение изменений показателей артериального давления и ремоделирования сердца при проспективном наблюдении за пациентами с хроническими терминальными заболеваниями печени (ХТЗП) до и после проведения ортотопической трансплантации печени.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование, частью которого являлась оценка динамики артериального давления и структурно-функционального состояния сердца у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени. В соответствии с разработанным дизайном исследования из реципиентов трансплантатов печени была сформирована исследуемая субкогорта пациентов ($n = 150$). Контрольная субкогорта была сформирована из пациентов с ХТЗП из листа ожидания, не получивших печеночный трансплантат за период наблюдения ($n = 100$).

Обследование пациентов, включавшее опрос, сбор анамнеза, клинический осмотр, выполнение лабораторно-инструментальных исследований проводилось при постановке в лист ожидания (визит 1 — день 0 ± 7 дней) и в отдаленном послеоперационном периоде через год (визит 2 — день 365 ± 30 дней) и 5 лет (визит 3 — 5 лет ± 30 дней) после проведенной ортотопической трансплантации печени.

Среди 150 трансплантированных реципиентов было 72 мужчин и 78 женщин, средний возраст $41,8 \pm 7,29$ (28–56) лет, средний балл по шкале MELD $18,9 \pm 3,18$ (6–35). У 100 пациентов с ХТЗП за период наблюдения не получили печеночный трансплантат: 54 мужчины и 46 женщин, средний возраст которых составил $41,5 \pm 4,26$ лет, средний балл по шкале MELD — $17,2 \pm 5,17$ (4–36). Смертность в листе ожидания составила 18,0 %, средний балл MELD среди умерших лиц — $26,4 \pm 3,72$ (16–36). Среди причин летального исхода некардиального характера были отмечены печеночная недостаточность ($n = 11$), гепаторенальный синдром ($n = 5$), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода/желудка ($n = 2$).

Перечень и частота встречаемости основных заболеваний, приведших к развитию печеночной недостаточности и включению исследуемых пациентов в лист ожидания, представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Показания для включения обследуемых пациентов в лист ожидания трансплантации печени

Признак, % (абс.)	Реципиенты трансплантатов печени, подверженные воздействию изучаемого фактора, $n = 150$	Пациенты с ХТЗП, не получившие печеночный трансплантат за период наблюдения, $n = 100$
Цирроз печени вирусной этиологии	30,7 % (46)	32,0 % (32)
Криптогенный цирроз печени	22,0 % (33)	23,0 % (23)
Первичный билиарный цирроз печени	26,0 % (39)	28,0 % (28)
Болезнь Вильсона	13,3 % (20)	11,0 % (11)
Прочие заболевания печени	8,0 % (12)	6,0 % (6)

Иммуносупрессивная терапия реципиентам трансплантатов печени в исследуемой субкогорте проводилась по протоколу № 1 (клинический протокол трансплантации печени, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.01.2010 № 6 (приложение 6) с учетом изменений, внесенных приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.12.2012 № 1540), назначение которого подразумевало использование базисного лекарственного средства такролимус. Через 12 часов после операции такролимус в дозе 0,05–0,1 мг/кг/сут назначался перорально ($n = 22$) или в виде внутривенной 24-часовой инфузии ($n = 128$).

В течение 1-го месяца после ТП доза такролимуса составляла 0,2–0,3 мг/кг/сут перорально с поддержанием его концентрации в диапазоне 10–15 нг/мл, со 2-го месяца — 0,1–0,2 мг/кг/сут с поддержанием концентрации 5–10 нг/мл. При наличии почечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде ($n = 98$) назначение такролимуса было отсрочено либо иммуносупрессивная терапия проводилась при поддержании минимально допустимой концентрации лекарственного средства.

Первое введение даклизумаба проводилось внутривенно перед зашиванием раны или в палате отделения реанимации и интенсивной терапии в дозе 1 мг/кг, повторное ведение — на 7-е сутки после операции. Схема использования глюкокортикостероидов по протоколу № 1 представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Схема назначения глюкокортикостероидов в исследуемой субкогорте реципиентов трансплантатов печени

Лекарственное средство	Время применения	Дозы и путь введения
Метилпреднизолон	В агепатический период	500–1000 мг внутривенно
	0 сутки после операции	250 мг внутривенно
Преднизолон	1–3 сутки после операции	1 мг/кг
	4 сутки после операции	0,5 мг/кг
	5–7 сутки после операции	0,4 мг/кг
	8–14 сутки после операции	0,25 мг/кг
	15–21 сутки после операции	0,2 мг/кг
	22–28 сутки после операции	10 мг/сут
	29–42 сутки после операции	7,5 мг/сут
48–56 сутки после операции	2,5 мг/сут	

При трансплантации печени реципиентам, инфицированным вирусами гепатита В или С ($n = 36$) после первой внутривенной дозы 500–1000 мг глюкокортикостероиды отменялись.

Микофенолата мофетил назначался с 3–4-х суток в дозе 1000 мг/сут, разделенной на два приема в 10 часов утра и в 22 часа вечера в течение 3 месяцев. Если количество лейкоцитов снижалось менее $2,0 \times 10^9$ /л, данное лекарственное средство отменяли.

Антибиотикотерапия и противогрибковые лекарственные средства у пациентов, включенных в исследование, назначались с целью деконтаминации кишечника, профилактики и/или лечения инфекционных и грибковых осложнений, защиты инвазивных процедур в соответствии с рекомендациями клинического протокола в дооперационном, интраоперационном и раннем послеоперационном периодах. Профилактика пневмоцистной пневмонии осуществлялась Ко-тримоксазолом (80 мг триметоприма и 400 мг сульфаметоксазола) ежедневно по 1 таблетке пожизненно.

Профилактика цитомегаловирусной инфекции (СМВ) после трансплантации печени проводилась пациентам высокого риска (трансплантация от СМВ положительного донора СМВ отрицательному или СМВ положительному реципиенту; трансфузия более 10 доз препаратов крови) путем назначения ганцикловира внутривенно в дозе 5 мг/кг при нормальной функции почек в течение 14 дней и далее вальганцикловира 2 раза по 450 мг в сутки при нормальной функции почек в течение 3 месяцев.

Нефракционированный гепарин 5000 ЕД в сутки под контролем АЧТВ назначался реципиентам трансплантатов печени в течение первых 5 суток послеоперационного периода, при отсутствии тромботических осложнений с 6 суток вводился низкомолекулярный гепарин (эноксапарин 0,4 мл в сутки или надропарин по 0,3 мл 2 раза в сутки), с 15 суток осуществлялся переход на ацетилсалициловую кислоту по 75 мг в сутки.

Послеоперационные осложнения в исследуемой субкогорте реципиентов трансплантатов печени были представлены инфекционными осложнениями (пневмония, бактериемия, $n = 64$), 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 трансплантатов печени продолжить участие в исследовании.

Сформированы две группы сравнения из пациентов, сопоставимых с реципиентами трансплантатов печени по возрасту, половому составу и традиционным факторам кардиоваскулярного риска, имеющих метаболический синдром (группа сравнения I), хроническую ишемическую болезнь сердца (ИБС) и метаболический синдром (группа сравнения II).

Средний возраст реципиентов трансплантатов печени составил $41,8 \pm 7,29$ года, в подгруппе реципиентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом — $46,95 \pm 3,12$ года. Возрастной состав был следующим: 20–29 лет — 4,4 % ($n = 11$), 30–39 лет — 19,2 % ($n = 48$), 40–49 лет — 43,2 % ($n = 108$), 50–59 лет — 28,4 % ($n = 71$), 60 и более лет — 4,8 % ($n = 12$).

Группа сравнения I имела следующий возрастной состав: 20–29 лет — 5 %, 30–39 лет — 20 %, 40–49 лет — 40 %, 50–59 лет — 30 %, 60 и более лет — 5 %. Возрастной состав группы сравнения II: 30–39 лет — 5 %, 40–49 лет — 15 %, 50–59 лет — 65 %, 60 и более лет — 15 %.

Все обследуемые реципиенты трансплантатов органов на момент включения в исследование не имели ишемической болезни сердца. Среди факторов риска развития ИБС в исследуемой когорте встречались: курение — у 9,6 %; семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (у женщин ранее 65 лет, у мужчин ранее 55 лет) — у 40,4 %; абдоминальное ожирение (окружность талии ≥ 80 см у женщин, ≥ 94 см у мужчин) — у 64,7 %. Артериальная гипертензия в анамнезе была выявлена у 53,2 % пациентов с ХТЗП, и длительность артериальной гипертензии составляла 2,81 (2;3,93) года.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось при наличии показаний с помощью системы мониторинга «Кардиан-МД» производства УП «Кардиан» (Республика Беларусь) по стандартной методике в условиях свободного двигательного режима на фоне плановой антигипертензивной терапии у лиц с АГ. Мониторирование продолжалось не менее 24 часов, измерение артериального давления осуществлялось осциллометрическим методом. Интервалы измерений АД днем составляли 30 мин, ночью — 60 мин. В течение исследования пациенты вели дневник, в котором отмечали изменения самочувствия, эпизоды физической или психоэмоциональной нагрузки, время приема лекарственных средств, время приема пищи, период сна. С помощью компьютерной программы, сопровождающей монитор «Кардиан-МД», анализировали суточный профиль АД. Оценивали средние дневные и ночные показатели систолического и диастолического АД. Нормальные показатели считались при уровне АД $< 135/85$ мм рт. ст. в дневное время (во время бодрствования) и $< 120/70$ мм рт. ст. в ночное время (период сна).

Проводилась детальная работа с протоколом суточного мониторирования АД с анализом показателей, полученных в результате автоматической обработки. Учитывались следующие показатели: среднесуточное систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), рассчитанные как средние значения всех САД и ДАД, зафиксированных прибором за сутки; среднедневное САД и ДАД — среднее значение всех САД и ДАД за период бодрствования; средненочное САД и ДАД — среднее АД за период сна; среднесуточное, среднедневное и средненочное пульсовое артериальное давление (ПАД), рассчитанное как разница между средними значениями САД и ДАД за исследуемый период времени; среднесуточное, среднедневное и средненочное ЧСС, рассчитанное как среднее значение всех измерений ЧСС за сутки, день и ночь; вариабельность АД — естественные физиологические колебания АД в течение суток. Рассчитывалась как стандартное отклонение от среднего значения АД отдельно для САД и ДАД за сутки, а также в дневное и ночное

время. Повышение показателей вариабельности расценивалось как признак повышения тонуса симпатического отдела нервной системы.

Расчитывали суточный индекс систолического и диастолического АД в дневные и ночные часы, выраженный в процентах, по формуле

$$СИ = 100 \% \cdot ((АДд - АДн) / АДд),$$

где АДд — среднее АД в период бодрствования, АДн — среднее АД в период сна.

Определяли вариабельность АД (среднеквадратическое отклонение показателей АД от средних значений за день и ночь). Нормальными значениями считали вариабельность систолического АД 15 мм рт. ст. днем и ночью, вариабельность диастолического АД 14 мм рт. ст. днем, 12 мм рт. ст. ночью.

Оценивали индекс времени (нагрузка давлением, временной индекс, ВИ) — процент времени, в течение которого АД превышает критический уровень (днем — 135/85 мм рт. ст., ночью — 120/70 мм рт. ст.) за соответствующий временной период (сутки, день, ночь).

В исследование включались протоколы СМАД с процентом успешных измерений более восьмидесяти.

Структурные и гемодинамические параметры сердца исследовали методом эхокардиографии М-, В-модальном и цветном доплеровском режимах с использованием спектрального тканевого доплера на аппарате Vivid-7 производства General Electric (США). Исследование проводилось по стандартной методике ультразвукового датчика с частотой сканирования 3,5 МГц. Допустимая погрешность измерений в М-режиме — 2 %, в В-режиме — 5 %, в доплеровском режиме — 4–10 %. Все формулы для расчета объемов и индексов были интегрированы в пакет программного обеспечения эхокардиографа, сразу после вычисления результаты измерений представлялись на мониторе прибора и фиксировались в индивидуальной карте обследованных пациентов.

Для оценки процесса ремоделирования ЛЖ определяли индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²) и индекс относительной толщины стенок ЛЖ в диастолу (ИОТС). ИММЛЖ рассчитывался как отношение массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) к площади поверхности тела. ММЛЖ вычислялась по формуле R. Devereux и N. Reichek

$$ММЛЖ = 0,8 \cdot 1,04 \cdot [(КДД + ТМЖПд + ТЗСЛЖд)^3 - КДД^3] + 0,6,$$

где КДД — конечный диастолический размер ЛЖ, ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТЗСЛЖд — толщина задней стенки ЛЖ в диастолу.

Площадь поверхности тела (ППТ) рассчитывали по формуле

$$ППТ = 0,007184 \cdot h^{0,725} \cdot m^{0,425},$$

где *m* — масса тела, кг, *h* — рост, см.

Согласно обновленным рекомендациям ASE по измерению камер сердца в М-режиме верхней границей нормы считали ИММЛЖ > 95 г/м² для женщин и > 115 г/м² для мужчин.

Индекс относительной толщины стенок (ИОТС) ЛЖ в диастолу вычисляли по формуле

$$ИОТС = (ТМЖПд + ТЗСЛЖд) / КДД.$$

Индекс конечного диастолического объема левого желудочка рассчитывали по формуле

$$Индекс КДО ЛЖ = КДО ЛЖ / ППТ.$$

По сочетанию показателей ИММЛЖ (вертикальная ось), КДО ЛЖ (горизонтальная ось) и ИОТС устанавливался тип ремоделирования левого желудочка. Классическое описание геометрии левого желудочка, использовавшееся при анализе показателей обследованных пациентов, представлено в таблице 3.

Таблица 3 — Критерии определения геометрии левого желудочка по измерениям, выполненным в М-режиме

Геометрия левого желудочка	Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	ИММЛЖ, г/м ²	ИОТС
Нормальная	≤75	≤115 г/м ² (мужчины) ≤95 г/м ² (женщины)	0,32–0,42
Физиологическая гипертрофия	>75	>115 г/м ² (мужчины) >95 г/м ² (женщины)	0,32–0,42

Окончание табл. 3

Геометрия левого желудочка	Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	ИММЛЖ, г/м ²	ИОТС
Концентрическая гипертрофия	≤75	>115 г/м ² (мужчины) >95 г/м ² (женщины)	>0,42
Эксцентрическая гипертрофия	>75	>115 г/м ² (мужчины) >95 г/м ² (женщины)	<0,32
Дилатационная гипертрофия	>75	>115 г/м ² (мужчины) >95 г/м ² (женщины)	0,32–0,42
Смешанная гипертрофия	>75	>115 г/м ² (мужчины) >95 г/м ² (женщины)	>0,42
Концентрическое ремоделирование	≤75	≤115 г/м ² (мужчины) ≤95 г/м ² (женщины)	>0,42
Эксцентрическое ремоделирование	>75	≤115 г/м ² (мужчины) ≤95 г/м ² (женщины)	<0,32

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистических пакетов *Statistica* (версия 8.0), *Excel*. Данные были представлены в виде среднего значения (M), ошибки репрезентативности (m). Сравнение двух независимых групп по количественному признаку проводилось при помощи критерия t -Стьюдента. Значимость различий внутри одной группы оценивалась с помощью непараметрических критериев Фридмана и Вилкоксона для зависимых переменных с введением поправки Бонферрони. Для внутригруппового анализа качественных признаков на этапах исследования применялся тест Мак – Немара. Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, не имеющих нормального распределения, описывали медианой (Me) и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Статистическая значимость различий групп проверялась с помощью непараметрического дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса с последующим попарным сравнением по критерию Манна – Уитни – Вилкосона. Различия в группах считали достоверными при вероятности безошибочного прогноза 95,5 % ($p < 0,05$). Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием анализа частоты встречаемости признака. Использовалась оценка различия между независимыми выборками по частоте исследуемого признака на основе точного критерия Фишера, теста χ^2 (метод Пирсона, метод максимального правдоподобия).

Результаты и их обсуждение. Во время включения пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени в лист ожидания, а также через год и пять лет после трансплантации печени реципиентам печеночного трансплантата проводилось СМАД. Зарегистрировано статистически значимое повышение среднесуточного уровня САД и ДАД через год после ТП, САД, ДАД и ПАД — через 5 лет после оперативного вмешательства. Показатели СМАД на различных сроках после ТП представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Динамика показателей СМАД у реципиентов трансплантатов печени на различных этапах исследования, сравнение с исходными данными $M \pm m$; Me (25–75 %)

Показатель	Исходные данные (визит 1: включение в лист ожидания), $n = 96$	Визит 2 (день 365 ± 30 дней), $n = 54$	P^*	Визит 3 (5 лет ± 30 дней), $n = 45$	P^*
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	115 (93;140)	145 (133;159)	$p < 0,01$	157 (147;168)	$p < 0,01$
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	72 (60;88)	82 (71;101)	$p < 0,05$	92 (79;119)	$p < 0,01$
Среднесуточное ПАД, мм рт. ст.	59 (54;68)	63 (55;72)	0,07	69 (60;82)	$p < 0,05$
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	89 (82;114)	84 (78;102)	0,08	82 (72;104)	0,06
24-SD САД, %	14 (12;19)	15 (13;18)	0,14	18 (14;22)	$p < 0,01$
24-SD ДАД, %	11 (10;13)	11 (9;13)	0,09	13 (10;16)	0,06
24-SD ЧСС, %	8 (6;10)	7 (5;10)	0,35	7 (5;9)	0,31
СИ САД, %	4 (1;8)	6 (2;11)	0,69	6 (1;9)	0,28

Окончание табл. 4

Показатель	Исходные данные (визит 1: включение в лист ожидания), <i>n</i> = 96	Визит 2 (день 365 ± 30 дней), <i>n</i> = 54	<i>P</i> *	Визит 3 (5 лет ± 30 дней), <i>n</i> = 45	<i>P</i> *
СИ ДАД, %	11 (4;15)	12 (5;19)	1,0	12 (6;17)	0,70
ВИ САД, %	24,9 ± 7,02	71,6 ± 26,12	<i>p</i> < 0,01	87,5 ± 13,14	<i>p</i> < 0,01
ВИ ДАД, %	28,6 ± 8,19	40,0 ± 13,14	0,07	54,6 ± 9,63	<i>p</i> < 0,05
Среднедневное САД, мм рт. ст.	118 (91;144)	149 (135;160)	<i>p</i> < 0,01	160 (151;174)	<i>p</i> < 0,01
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	78 (64;92)	85 (75;96)	0,06	94 (81;103)	<i>p</i> < 0,05
Среднедневное ПАД, мм рт. ст.	58 (54;70)	60 (54;72)	0,34	69 (64;78)	<i>p</i> < 0,05
Среднедневная ЧСС, уд/мин	96 (84;119)	88 (72;109)	0,09	84 (71;114)	0,08
SD САД день, %	15 (12;19)	15 (13;17)	0,10	17 (13;20)	<i>p</i> < 0,05
SD ДАД день, %	10 (8;12)	11 (9;12)	0,74	11 (9;15)	0,63
SD ЧСС день, %	7 (5;9)	6 (5;9)	0,24	6 (4;9)	0,71
ВИ САД день, %	28,4 ± 6,31	56,6 ± 12,04	<i>p</i> < 0,05	83,5 ± 18,37	<i>p</i> < 0,01
ВИ ДАД день, %	21,4 ± 5,12	40,2 ± 14,63	<i>p</i> < 0,05	54,7 ± 15,53	<i>p</i> < 0,01
Среднедневное САД, мм рт. ст.	93 (87;115)	137 (126;152)	<i>p</i> < 0,01	150 (138;159)	<i>p</i> < 0,01
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	74 (65;84)	75 (64;83)	0,71	80 (71;91)	<i>p</i> < 0,05
Среднедневное ПАД, мм рт. ст.	53 (46;78)	64 (52;76)	0,32	68 (59;77)	0,07
Среднедневная ЧСС, уд/мин	79 (72;108)	68 (57;94)	0,17	69 (52;96)	0,36
SD САД ночь, %	13 (10;16)	13 (11;18)	1,0	15 (11;17)	0,17
SD ДАД ночь, %	9 (7;10)	9 (8;10)	0,57	10 (8;11)	0,07
SD ЧСС ночь, %	4 (3;6)	4 (3;5)	0,07	4 (3;5)	0,57
ВИ САД ночь, %	17,3 ± 4,12	80,1 ± 16,12	<i>p</i> < 0,01	93,2 ± 15,64	<i>p</i> < 0,01
ВИ ДАД ночь, %	11,3 ± 2,18	41,3 ± 15,92	<i>p</i> < 0,01	51,7 ± 16,13	<i>p</i> < 0,01

Примечание. 24-САД – среднесуточное систолическое артериальное давление; 24-ДАД – среднесуточное диастолическое артериальное давление; 24-ПАД – среднее пульсовое артериальное давление; 24-ЧСС – среднесуточная частота сердечных сокращений; 24-SD САД – вариабельность систолического артериального давления за сутки; 24-SD ДАД – вариабельность диастолического артериального давления за сутки; 24-SD ЧСС – вариабельность частоты сердечных сокращений за сутки; СИ – суточный индекс; ВИ – временной индекс.

* – достоверность различия при внутригрупповом сравнении с исходными значениями (визит 0) показателей пациентов исследуемой субкогорты.

У реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде отмечалось повышение уровней средневесных и средненочных показателей САД на всех сроках наблюдения. Через пять лет после ТП было выявлено статистически значимое увеличение вариабельности САД (*p* < 0,01). Временной индекс повышался для САД и ДАД при оценке средних значений как за сутки в целом, так и по дневным и ночным показателям в отдельности (*p* < 0,01). Показатели суточного индекса и частоты сердечных сокращений во время визитов 1, 2 и 3 не отличались (*p* > 0,05).

В соответствии с консенсусом, принятым Международным форумом по ремоделированию сердца, ремоделирование миокарда может быть определено как изменение экспрессии генома, молекулярные, клеточные и интерстициальные сдвиги, которые проявляются трансформацией размера, формы и функции левого желудочка после его повреждения. Ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) часто рассматривают как абсолютно неспецифический, независимый от природы основного заболевания или кластера заболеваний процесс. Подобный подход, противоречащий теории мультимодальной реакции

миокарда, во многом зависящей от характера и времени действия инициирующего фактора, а также современным представлениям о типах ремоделирования ЛЖ и делении последних на адаптивные и дезадаптивные формы, стал предметом обоснованной критики.

Геометрическая модель левого желудочка определялась в исследуемых группах по сочетанию показателей: ИММЛЖ (вертикальная ось), КДО ЛЖ (горизонтальная ось) и ИОТС, измеренных в М-режиме. Описание типов ремоделирования и частоты их встречаемости у реципиентов трансплантатов печени с метаболическим синдромом и/или ишемической болезнью сердца в отдаленном послеоперационном периоде (визит 3) представлено в таблице 5.

Таблица 5 — Частота встречаемости различных типов ремоделирования левого желудочка у реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде

Признак, % (абс.)	Реципиенты трансплантатов печени (МС), <i>n</i> = 109	Реципиенты трансплантатов печени (МС+ИБС), <i>n</i> = 41	Группа сравнения I, <i>n</i> = 40	Группа сравнения II, <i>n</i> = 40
Доля лиц с нормальной геометрией ЛЖ	22,1 % (24)**	19,5 % (8)●●	45,0 % (18)	40,0 % (16)
Доля лиц с физиологической гипертрофией ЛЖ	17,4 % (19)	4,9 % (2)	17,5 % (7)	5,0 % (2)
Доля лиц с концентрической гипертрофией ЛЖ	10,1 % (11)	17,1 % (7)	12,5 % (5)	17,5 % (7)
Доля лиц с эксцентрической гипертрофией ЛЖ	15,6 % (17)	24,4 % (10)	20,0 % (8)	20,0 % (8)
Доля лиц с дилатационной гипертрофией ЛЖ	5,5 % (6)*	21,9 % (9)●●	0 % (0)	2,5 % (1)
Доля лиц со смешанной гипертрофией ЛЖ	7,3 % (8)*	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)
Доля лиц с концентрическим ремоделированием ЛЖ	13,8 % (15)*	2,4 % (1)●●	5,0 % (2)	12,5 % (5)
Доля лиц с эксцентрическим ремоделированием ЛЖ	8,2 % (9)*	9,8 % (4)●●	0 % (0)	2,5 % (1)

* — достоверность различия при межгрупповом сравнении с группой сравнения I показателей реципиентов трансплантатов печени с МС при $p < 0,05$,

** — при $p < 0,01$,

● — достоверность различия при межгрупповом сравнении с группой сравнения II показателей реципиентов трансплантатов печени с ИБС и МС при $p < 0,05$,

●● — при $p < 0,01$.

В исследуемой субкогорте реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с пациентами с МС и/или ИБС из общей популяции была выявлена меньшая доля лиц с нормальной геометрией левого желудочка. 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 I ($p < 0,01$), при наличии у реципиентов печеночного трансплантата ишемической болезни сердца — 58,5 % против 37,5 % в группе сравнения II ($p < 0,05$). В структуре дезадаптивных нарушений геометрической модели у реципиентов трансплантатов печени с метаболическим синдромом чаще выявлялась эксцентрическая гипертрофия левого желудочка и концентрическое ремоделирование ($p < 0,01$), с ишемической болезнью сердца — эксцентрическая и дилатационная ($p < 0,01$) гипертрофия ЛЖ (рисунок).

Заключение. Согласно результатам исследования установлено, что у реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде отмечалось повышение уровней среднесуточных и средненочных показателей САД. Через пять лет после ТП было выявлено статистически значимое увеличение вариабельности САД ($p < 0,01$). Временной индекс повышался для САД и ДАД при оценке средних значений как за сутки в целом, так и по дневным и ночным показателям в отдельности ($p < 0,01$). Показатели суточного индекса и частоты сердечных сокращений во время визитов 1, 2 и 3 не отличались ($p > 0,05$).



Рисунок — Частота встречаемости дезадаптивных форм ремоделирования левого желудочка у реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде

Среди реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с пациентами из общей популяции с МС (22,1 % и 45,0 % соответственно, $p < 0,01$) и ИБС (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 трансплантатов печени с МС, имеющих прогностически неблагоприятную форму ремоделирования миокарда ЛЖ, составила 50,4 % против 25,0 % в группе сравнения I ($p < 0,01$), при наличии у реципиентов печеночного трансплантата ишемической болезни сердца — 58,5 % против 37,5 % в группе сравнения II ($p < 0,05$). В структуре дезадаптивных нарушений геометрической модели у реципиентов трансплантатов печени с метаболическим синдромом чаще выявлялась эксцентрическая гипертрофия левого желудочка и концентрическое ремоделирование ($p < 0,01$), с ишемической болезнью сердца — эксцентрическая и дилатационная ($p < 0,01$) гипертрофия левого желудочка.

Литература

1. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol. — 2010. — Vol. 53, no 3. — P. 397–417. — DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.004. Epub 2010 Jun 1.
2. Ivashkin, V. T. Bolezni pecheni i zhelchevyvodyaschich putey : rukovodstvo dlya vrachev [Liver and biliary diseases. Manual for physicians]. — Izd. 2-e. — M. : M-Vesti, 2002. — 546 s. (in Russian).
3. Moller, S., Henriksen, J. H. Cirrhotic cardiomyopathy. J Hepatol. — 2010. — Vol. 53, no 1. — P. 179–190. — DOI: 10.1016/j.jhep.2010.02.023. Epub 2010 Mar 31.
4. Alqahtani, S. A., Fouad, T. R., Lee, S. S. Cirrhotic cardiomyopathy. Semin Liver Dis, 2012. — Vol. 28, no 1. — P. 59–69. — DOI: 10.1055/s-2008-1040321.
5. Yilmaz, Y. Kurt, R., Yonal, O., Polat, N. Coronary flow reserve is impaired in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis. Atherosclerosis. — 2010. — Vol. 211, no 1. — P. 182–186. — DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.049. Epub 2010 Feb 7.
6. Moller, S., Henriksen, J. H. Cardiovascular complications of cirrhosis. — Gut. — 2008. — Vol. 57, no 2. — P. 268–278.
7. Raval, Z., Harinstein, M. E., Skaro, A. I. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate. J Am Coll Cardiol. — 2011. — Vol. 58, no 3. — P. 223–231. — DOI: 10.1016/j.jacc.2011.03.026.

8. Ocel, J. J., Edwards, W. D., Tazelaar, H. D. Heart and liver disease in 32 patients undergoing biopsy of both organs, with implications for heart or liver transplantation. *Mayo Clin Proc.* — 2004. — Vol. 79, no 4. — P. 492–501.

9. Torregrosa, M., Aguade, S., Dos, L. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol.* — 2005. — Vol. 42, no 1. — P. 68–74.

10. Naschitz, J. E., Slobodin G., Lewis, R. J. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am Heart J.* — 2000. — Vol. 140, no 1. — P. 111–120.

11. Mitkovskaya, N. P., Rummo, O. O., Grigorenko, E. A. Stratifikaciya riska vnezapnoj serdechnoj smerti u recipientov transplantatov pecheni i pochki vlyuchennyh v aktivnyj list ozhidaniya [Stratification of Sudden Death Risk in Liver and Kidney Transplant Recipients on the Active Waiting List]. *Kardiologiya v Belarusi.* — 2014. — № 3(34). — P. 27–33. (in Russian).

Hypertension syndrome and heart remodelling in liver transplant recipients in the long-term postoperative period

Grigorenko E. A.¹, Rummo O. O.², Mitkovskaya N. P.¹

¹*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;*

²*State Institution “The Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology”, Minsk, Republic of Belarus*

The research objective was determination of changes of blood pressure indices and heart remodelling indices in patients with chronic terminal liver diseases before and after liver transplantation. A prospective one-centered cohort study was conducted, which included 250 patients. The observing time was 5.4 ± 3.29 years. It was ascertained that in liver transplant recipients in the long-term postoperative period was registered an elevation of levels of the average day and average night figures of SBP and DBP, increase in SBP variability ($p < 0.01$), increase in temporary figures of SBP and DBP in assessment of average values for 24 hours on the whole and of day and night figures separately ($p < 0.01$). In liver transplant recipients in the long-term postoperative period by comparison with patients from the general population with metabolic syndrome (22.1 % and 45.0 % respectively, $p < 0.01$) and with ischemic heart disease (19.5 % and 40.0 % respectively, $p < 0.01$) it was discovered that fewer patients had a normal geometry of the left ventricle, and disadaptive forms prevailed in the structure of remodelling. The development of hypertension syndrome and heart remodelling in liver transplant recipients in the course of five postoperative years testify to more unfavorable indices which determine a total cardio-vascular risk in the patients of this category by comparison with representatives of the general population of the same age and gender.

Keywords: liver transplantation, hypertension syndrome, heart remodeling.

Поступила 04.07.2019