

АКТУАЛЬНОСТЬ И СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОЦЕНКИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

На протяжении многих лет концепция профилактики сердечно-сосудистых заболеваний основывалась на контроле над различными факторами риска, такими как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, сахарный диабет, ожирение и курение (N. R. Campbell et al., 2006). Вместе с тем, каждый из этих факторов чаще всего рассматривался изолированно, как объект вмешательства, а сведения об их интегральном влиянии на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний были основаны на ретроспективных и популяционных исследованиях. С нашей точки зрения, подобный подход игнорирует существующее убеждение о том, что сердечно-сосудистые 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.

Попытки изменить ситуацию предпринимались неоднократно. Начиная с 90-х годов прошлого века в клиническом руководстве Task Force of European Societies впервые было предложено использовать расчет суммарного сердечно-сосудистого риска для принятия решения об интенсивности профилактического

и лечебного вмешательства (K. Pyorala et al., 1994), что должно было индивидуализировать стратегию проводимой терапии. Данный подход предлагался как способ идентификации в общей популяции асимптомных пациентов с высоким риском возникновения осложнений. В последующих редакциях этого документа последовательно отстаивалась позиция, согласно которой любое профилактическое или лечебное вмешательство должно быть соотнесено с соответствующей величиной суммарного кардиоваскулярного риска (D. Wood et al., 1998; G. De Backer et al., 2003). Кроме того, в последней редакции рекомендаций Европейского общества кардиологов (2008), посвященных этой проблеме, большое значение имели не только способы профилактики сердечно-сосудистых осложнений, но и стратегические подходы к предотвращению манифестации клинических признаков атеросклероза любой локализации, включая мозговой инсульт, заболевания периферических артерий и атеротромбоз [3, 8].

Таким образом, модель расчета суммарного кардиоваскулярного риска стала неотъемлемой частью стратегии, направленной на предотвращение возникновения сердечно-сосудистых осложнений при различных комбинациях традиционных факторов риска и сопутствующей патологии, нередко требующей хирургической коррекции. Вместе с тем, многие пациенты с верифицированным диагнозом ишемической болезни сердца (ИБС), а также лица с сахарным диабетом, изолированной систолической АГ, дислипидемией, тяжелой сопутствующей патологией могут нуждаться в несколько отличных от описанных выше традиционных тактических подходах. Учитывая множественность направлений для реализации кардиоваскулярного риска у пациентов таких категорий, стратегия выбора вмешательства не должна основываться на простом делении по дихотомическому принципу, вмешиваться или не вмешиваться. Очевидно, что необходимость принятия обоснованного клинического решения о модификации проводимого лечения, нередко приводит к изменению лишь интенсивности вмешательства, а не его сущности. Поэтому практикующий врач, тем более хирург-трансплантолог, имеет основания и полное право рассчитывать на мониторинг ответа в отношении любого вмешательства, основанного на глобальной оценке риска. В клиническом смысле это означает, что отсутствие ожидаемого результата от инновационного вмешательства, тем более, развитие осложнений, говорит о неправильно рассчитанном риске, неадекватно выбранной превентивной и послеоперационной тактике. Согласно шкале SCORE пациентом высокого риска можно считать любого субъекта с 5%-ным риском смерти вследствие ИБС или кардиоваскулярных осложнений в течение ближайших 10 лет (R. Conroy et al., 2003). И хотя система ранжирует риск от 1 % величины, она формирует представление, что риск менее 5 % модифицировать не нужно, что абсолютно неприемлемо в сфере высоких хирургических технологий и вся интенсивность современных научных возможностей должна быть направлена на снижение смертности от сердечно-сосудистых осложнений любыми доступными средствами [1, 6].

Если в отношении оценки кардиоваскулярного риска придерживаться традиционной точки зрения, то перспектив решения вопроса вообще не существует, поскольку отказ от модификации риска у пациентов с низкой вероятностью раз-

вития осложнений неизбежно приводит к пополнению рядов больных высокого риска, что является абсолютно недопустимым с морально-этической точки зрения не только в трансплантологии. По мнению некоторых авторов все это косвенно указывает на то, что оценка, положенная в основу расчета высокого кардиоваскулярного риска, произвольна и базируется не на прочной научной основе, а на сугубо практических соображениях, таких как структура системы здравоохранения и социально-экономические возможности [5].

В действительности оказалось, что отсутствие верифицированных факторов риска у пациентов в возрасте до 50 лет непосредственно не ассоциируется с ожидаемым низким кардиоваскулярным риском и повышением выживаемости (Framingham Heart Study; D. M. Lloyd-Jones et al., 2006). При этом, если хотя бы один дополнительный фактор риска появляется в популяции, суммарный кардиоваскулярный риск возрастает в значительной степени, как у мужчин, так и у женщин. Назначение в группе реципиентов иммуносупрессивной терапии сопровождается повышением артериального давления, изменениями водно-электролитного, липидного и углеводного обмена, нарушениями функции почек и щитовидной железы, что неизбежно ведет к увеличению суммарного кардиоваскулярного и тромбоземболического риска.

Можно согласиться с мнением о том, что реальная профилактика кардиоваскулярных осложнений должна начинаться за несколько десятилетий до зрелого возраста, поскольку наличие даже одного фактора риска в молодом возрасте тесно ассоциируется с существенным ухудшением жизненного прогноза. Однако, хорошо известно, что модификация факторов риска эффективна и в возрастном сегменте населения [2, 4, 9]. Таким образом, существует достаточное основание для внедрения программ адекватной оценки кардиоваскулярного риска в любой когорте населения. При этом принципы evidence-based medicine не должны существовать вопреки очевидной логике, тем более что полиморбидность зачастую рассматривается как естественное ограничение для получения полной анамнестической и объективной клинической информации о сопутствующей патологии. С другой стороны, именно преодоление полиморбидности, в том числе благодаря трансплантологии, является наиболее важным залогом успешности выполнения программ по модификации факторов риска.

Таким образом, с одной стороны, произвольное манипулирование «точками разделения» (cut points) в шкалах риска приводит к излишнему акцентированию на определенных стратегиях профилактики, а с другой, наоборот, к недостаточному активному в ряде случаев внедрению эффективных мер превентивной терапии. Это противоречит самой идее о том, что любое вмешательство должно быть основано на детальной оценке и расчете суммарного риска и сводит понимание проблемы к серьезному упрощению. С нашей точки зрения, стратегия профилактики возникновения кардиоваскулярных осложнений может быть эффективной только тогда, когда она дифференцированно применяется у лиц с различной сопутствующей патологией и суммарным риском.

Наличие кардиоваскулярных факторов риска в общей популяции и у больных, нуждающихся в трансплантации органов и тканей, может оказывать различное по интенсивности влияние на отдаленный прогноз. В этой связи можно

предположить, что своевременное выявление факторов риска, их суммарная адекватная оценка, превентивные мероприятия и патогенетическая терапия кардиоваскулярных заболеваний у реципиентов органов и тканей имеют неоспоримую новизну, научно-практическую, социальную и экономическую значимость.

Анализ утвержденных протоколов трансплантации органов и тканей, а также проведенный литературный поиск отражают 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. Артериальная гипертензия, почечная дисфункция, ожирение, дислипидемия, посттрансплантационный сахарный диабет, аваскулярный некроз, тромбозы и тромбоземболии, нарушение водно-электролитного состояния и функции щитовидной железы с одной стороны могут рассматриваться как осложнения послеоперационного периода, с другой — как независимые факторы сердечно-сосудистого и тромбоземболического риска [7, 10, 11].

Кардиоваскулярный риск у реципиентов, оцениваемый по классическим факторам риска, не превышает среднепопуляционный уровень. В то же время у послеоперационных пациентов выявлено наличие признаков повреждения и дисфункции эндотелия, повышения протромбогенного потенциала, непосредственно связанных с активностью системного воспаления. Считается, что эти факторы ответственны за высокий риск развития сердечно-сосудистых событий после трансплантации донорских органов и, следовательно, их необходимо учитывать при его анализе.

В настоящее время формальная оценка вероятности возникновения фатального либо нефатального кардиоваскулярного события, основанная на выявлении и анализе традиционных факторов риска, проводится, как правило, для объективизации причины изменения интенсивности корректирующего медикаментозного вмешательства (K. M. Anderson et al., 2001; N. R. Campbell et al., 2006). В применимых на сегодняшний день практических рекомендациях методы, используемые для расчета и оценки кардиоваскулярного риска, значительно отличаются (European Society of Hypertension, European Society of Cardiology, 2003; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group, 2003). В рекомендациях Европейского общества по изучению гипертензии и Всемирной Организации Здравоохранения тотальный кардиоваскулярный риск рассматривается как результат влияния дополнительных факторов риска, поражения органов-мишеней и наличия ассоциированных клинических состояний. Такой подход основан, прежде всего, на результатах Framingham Heart Study. При этом не исключено, что наличие клинически значимых дополнительных факторов риска, поражений органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний (таких как иммуносупрессия после выполненной трансплантации) может стать достаточным основанием для стратификации реципиента в группу высокого или очень высокого риска даже при отсутствии значимых патологических сдвигов со стороны сердечно-сосудистой системы.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов среди поражений органов-мишеней наибольшее клиническое значение имеют

гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), утолщение интимо-медиального сегмента общей сонной артерии, хронические заболевания почек, микроальбуминурия. В настоящее время ГЛЖ рассматривается как независимый фактор риска общей, кардиоваскулярной и внезапной смерти, любых цереброваскулярных событий, а также возникновения сердечной недостаточности. В то же время не прекращается дискуссия о том, какая именно ГЛЖ оказывает наибольшее негативное влияние на величину кардиоваскулярного риска (G. Jennings, J. Wong, 2007). Во всяком случае, установлено, что концентрическая ГЛЖ в меньшей мере влияет на отдаленный прогноз, чем иррегулярные формы (B. A. Vakili et al., 2001; V. Palmieri et al., 2006).

Существовали попытки повысить предсказательную ценность гипертрофии левого желудочка путем введения дополнительного параметра, например, размеров левого предсердия, степени митральной регургитации (E. Gerds et al., 2007). Экспериментальные данные свидетельствуют о наличии тесной ассоциации между ГЛЖ и перечисленными выше параметрами в отношении величины кардиоваскулярного риска (M. J. Koren et al., 2001; P. Verdecchia et al., 2004). При этом дополнительные факторы не оказывают самостоятельного влияния на прогноз и не являются независимыми (G. Mancia et al., 2006). Предполагается, что взаимосвязь между видом ГЛЖ и продолжительностью жизни не является абсолютной и во многом зависит от характера кардиоваскулярного заболевания и сопутствующей патологии, что обуславливает актуальность и значимость изучения сердечно-сосудистого риска в различных группах исследования при включении пациентов в лист ожидания, после трансплантации органов и тканей (K. W. Lee, G. Y. Lip, 2003).

Важными маркерами атеросклеротического поражения сосудов, ассоциированными со снижением вероятности выживания в связи с манифестацией кардиоваскулярных событий, являются провоспалительная активация и оксидантный стресс (J. T. Willerson, P. M. Ridker, 2004). В настоящее время С-реактивный протеин (СРП) рассматривается как достаточно валидный показатель величины популяционного кардиоваскулярного риска (P. M. Ridker et al., 2002), который уже представлялся рядом исследователей в качестве факториальной составляющей глобального риска (G. J. Blake et al., 2003). Существуют прогностические модели, позволяющие на основе результатов многофакторного дисперсионного анализа использовать различные биомаркеры, характеризующие интенсивность воспалительных процессов, в качестве предикторов неблагоприятного исхода у пациентов высокого риска (J. W. Yarnell et al., 2004). Однако генетическая детерминированность плазменного пула СРП, даже в условиях антигенной экспансии, является причиной сформировавшейся среди исследователей дискуссии, касающейся возможности использования параметра, обладающего выраженной вариабельностью, для оценки индивидуального риска. Подобные ограничения справедливы практически для всех биологических маркеров (T. A. Pearson, 2002; P. E. Morange et al., 2004) и требуют проведения дополнительных исследований, в том числе и в группе реципиентов органов и тканей. Ответ, насколько валидной может являться оценка показателя риска, если существуют достаточно веские сомнения в правомочности экстраполяции результатов популяционных

исследований на конкретного пациента, до сих пор не получен. Таким образом, хотя многие биологические маркеры и рассматриваются в качестве перспективных моделей для оценки индивидуального риска, применение их ограничено именно за счет высокой индивидуальной вариабельности, влияющей на степень методологической ошибки смещения (methodological bias), и их значимость должна определяться для каждой нозологической группы в отдельности с последующей экстраполяцией полученных результатов в оценочные шкалы и новые алгоритмы.

По данным проспективного исследования INTERHEART мониторинг плазменного уровня липопротеинов (ЛП) позволяет прогнозировать риск манифестации серьезных сердечно-сосудистых событий (S. Yusuf et al., 2004). С точки зрения существующих программ профилактики сердечно-сосудистых осложнений наиболее важным компонентом для постоянного мониторинга является не столько содержание ЛПВП, сколько ХС не-ЛПВП, в том числе ХС ЛПНП. Аккумуляция ЛПНП в субэндотелии, в том числе с помощью нерецепторного механизма (эндоцитоза), облегчает формирование взаимосвязи между аполипопротеинами и протеогликанами артериальной стенки. Таким образом, апопротеины вовлекаются в патологический процесс уже на самых ранних стадиях атерогенеза и в значительной мере опосредуют манифестацию дисфункции эндотелия, провоспалительной активации, формирование и прогрессирование атеромы, являясь чувствительными предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, в том числе у послеоперационных больных молодого возраста. Анализ содержания апо-белков в плазме крови может быть использован в качестве альтернативной или дополнительной стратегии в рамках программы стратификации пациентов в группу высокого сердечно-сосудистого риска [2, 5, 8, 9].

Согласно данным Фремингемского исследования хронические болезни почек рассматриваются как мощный предиктор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (D. E. Weiner et al., 2007). При терминальной стадии хронической почечной недостаточности вероятность манифестации серьезных сердечно-сосудистых событий в 10–30 раз выше, чем в любой другой популяции пациентов (M. J. Sarnak et al., 2003). При этом между величиной скорости клубочковой фильтрации и сердечно-сосудистой смертностью есть тесная прямая корреляционная взаимосвязь (A. S. Go et al., 2004). Особенно актуальной является оценка глобального риска у реципиентов донорских органов, изучение динамики их состояния и сердечно-сосудистого риска после проведенной трансплантации.

Таким образом, создание нового оценочного алгоритма при наблюдении за функциональным состоянием реципиентов позволит повысить точность оценки риска развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений, рассчитать абсолютные и относительные показатели для конкретного пациента в сравнении со среднестатистическими величинами той же возрастно-половой группы относительно здорового населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Barriers and remaining questions on assessment of absolute cardiovascular risk as a starting point for interventions to reduce cardiovascular risk / N. R. Campbell [et al.] // J. Hypertens. 2006. Vol. 24. № 9. P. 1683–1685.*

2. *Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events* / G. J. Blake [et al.] // *Circulation*. 2003. Vol. 108. № 24. P. 2993–2999.

3. *British Cardiac Society ; British Hypertension Society ; Diabetes UK ; HEART UK ; Primary Care Cardiovascular Society ; Stroke Association / Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice* // *Heart*. 2005. Vol. 91 (Suppl. 5). P. 1–52.

4. *Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization* // A. S. Go [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. № 13. P. 1296–1305.

5. *De Backer, G. A total cardiovascular risk estimate should not be used dichotomously* / G. De Backer // *J. Hypertens.* 2006. Vol. 24. № 9. P. 1697–1698.

6. *Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project* / R. M. Conroy [et al.] // *Eur. Heart J.* 2003. Vol. 24. № 11. P. 987–1003.

7. *Frey, N. Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly* / N. Frey, E. N. Olson // *Annu. Rev. Physiol.* 2003. № 65. P. 45–79.

8. *Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults : the cardiovascular risk in young Finns study* / M. Juonala [et al.] // *Circulation*. 2004. Vol. 110. № 18. P. 2918–2923.

9. *Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age* / D. M. Lloyd-Jones [et al.] // *Circulation*. 2007. Vol. 113. № 6. P. 791–798.

10. *Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease* / N. Gokce [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 41. № 10. P. 1769–1775.

11. *Recent advances in arterial stiffness and wave reflection in human hypertension* / S. Laurent, P. Boutouyrie // *Hypertension*. 2007. Vol. 49. № 6. P. 1202–1206.