

ФАКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТОВ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК

Григоренко Е.А.¹, Митьковская Н.П.¹, Руммо О.О.², Калачик О.В.²,
Быченя Е.М.¹

3-я кафедра внутренних болезней

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»

²РНПЦ трансплантации органов и тканей

УЗ «9-я городская клиническая больница»

г. Минск, Республика Беларусь



**Доцент, кандидат медицинских наук
Григоренко Елена Александровна**

Тема диссертации на соискание ученой степени к.м.н. и год защиты: «Коронарный атеросклероз у лиц с метаболическим синдромом: состояние сердечно-сосудистой системы, атерогенные изменения показателей углеводного и липидного обмена, комплексный подход к диагностике», 2009 г. Научный руководитель: д.м.н., профессор, заведующий 3-й кафедрой внутренних болезней Митьковская Н.П.

Тема диссертации на соискание ученой степени д.м.н.: «Кардиоваскулярный риск у реципиентов трансплантатов органов». Научный консультант: д.м.н., профессор, заведующий 3-й кафедрой внутренних болезней Митьковская Н.П.

Научные интересы: неотложная кардиология, кардиоваскулярные риски, трансплантология.

Награждена Стипендией Президента Республики Беларусь, учрежденной для талантливых молодых ученых ВУЗов очной формы обучения (2007), для талантливых молодых ученых, кандидатов медицинских наук в возрасте до 35 лет (2010).

Членство в организациях, дополнительные нагрузки: заместитель заведующего кафедрой по учебно-методической работе, член Белорусского научного общества кардиологов, главный внештатный кардиолог комитета по здравоохранению Минского городского исполнительного комитета.

Стажировка в Akita University School of Medicine (2001), University of Western Ontario (2003), Nagasaki University (2009).

Количество опубликованных работ 98.

Введение. 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 [1-4, 8, 13, 18, 19]. Можно предположить, что своевременное выявление факторов риска, их суммарная адекватная оценка, превентивные мероприятия на этапе ожидания трансплантации 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 [5-7, 14-17].

Цель исследования – определить факторы кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантатов печени и почек в отдаленном послеоперационном периоде.

Задачи исследования – оценить структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у реципиентов трансплантатов печени и почек через 12 месяцев после проведенной операции; выявить изменения липидного спектра крови и факторы риска гемостазиологических осложнений; оценить медикаментозную терапию кардиоваскулярной патологии в группах исследования.

Материалы и методы исследования. За отчетный период обследовано 75 пациентов республиканского центра трансплантации органов и тканей: 24 реципиента, перенесших ортотопическую трансплантацию печени (группа 1) и 31 пациент, 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 35 человек (46,7%) были мужчины, 40 пациентов (53,3%) – женщины. Соотношение мужчины : женщины составило 1:1,14. Через 12 месяцев после трансплантации в отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов донорской печени (группа 1) артериальная гипертензия была выявлена у 8 (33,3%) пациентов, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний – у 19 (79,2%) пациентов,отягощенная наследственность в отношении СД 2 типа – у 3 (12,5%), распространенность курения составила 8,3% (2 чел.). При первичном осмотре среднее значение ЧСС в покое у реципиентов донорской печени было $82,45 \pm 2,06$ мин⁻¹, среднее систолическое АД – $147,12 \pm 2,75$ мм рт. ст., среднее диастолическое АД – $90,23 \pm 3,65$ мм рт. ст.

В группе лиц, перенесших трансплантацию почки, в отдаленном послеоперационном периоде артериальная гипертензия была выявлена у 28 (90,3%) пациентов, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний – у 29 (93,5%) пациентов, отягощенная наследственность в отношении СД 2 типа – у 8 (25,8%), распространенность курения составила 12,9% (4 чел.). При первичном осмотре среднее значение ЧСС в покое у реципиентов донорской почки было $72,45 \pm 4,06$ мин⁻¹, среднее систолическое АД – $165,12 \pm 7,35$ мм рт. ст., среднее диастолическое АД – $98,41 \pm 5,12$ 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.

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

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

Показатель (M±m)	Группа 1 (n=24)	Группа 2 (n=31)	Группа сравнения (n=20)
Ао, см	3,07±0,12	3,12±0,14	3,10±0,17
АК, см	2,19±0,02	2,21±0,03	2,28±0,06
ПСПЖ, см	0,49±0,12	0,51±0,04	0,48±0,07
ПЗРПЖ, см	3,12±0,03	3,19±0,01	3,08±0,12
ЛП, см	3,51±0,05	3,67±0,12	3,49±0,14
МЖП, см	1,05±0,09*	1,23±0,05	0,96±0,04
ЗСПЖ, см	1,04±0,04	1,14±0,02	0,98±0,03
КСД, см	3,82±0,94	3,94±0,61	3,64±0,16
КДД, см	5,41±0,17	5,67±0,14	5,03±0,12
ФВ, %	62,42±2,19	58,13±3,34	64,84±4,23

Примечание – * - достоверность различия показателей при сравнении с группой 1 при $p < 0,05$.

Среднее значение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у реципиентов донорской почки и пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом достоверно превышало аналогичный показатель в группе 1. 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 2).

Таблица 2 – Показатели геометрической модели левого желудочка в группах исследования

Показатель (M±m)	Группы наблюдения		
	Группа 1 (n=24)	Группа 2 (n=31)	Группа сравнения (n=20)
ИММЛЖ, г/м ²	105,43±7,21	167,24±9,65*●	118,32±12,54
ИОТС ЛЖ	0,39±0,014	0,45±0,012*	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 3).

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

Признак ($P \pm m$)	Группы исследования			
	Группа 1 (n=24)		Группа 2 (n=31)	
	Абс.	На 100 обл.	Абс.	На 100 обл.
ИММЛЖ > 118 г/м ²	4	16,67±4,21*	23	74,19±4,96
Ремоделирование ЛЖ (без учета типа)	3	12,51±3,19*	19	61,29±7,34

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 1. В структуре ремоделирования левого желудочка у лиц, перенесших трансплантацию почки более 12 месяцев назад, преобладала концентрическая гипертрофия ЛЖ ($p < 0,05$).

Частота встречаемости клапанной регургитации (без учета степени выраженности) среди обследованных пациентов РНПЦ трансплантации органов и тканей, а также в группе сравнения представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Частота клапанной регургитации в группах исследования по результатам доплер-эхокардиографии

Локализация регургитации ($P \pm m$)	Группа 1 (n=24)		Группа 2 (n=31)		Группа сравнения (n=20)	
	Абс.	На 100 обл.	Абс.	На 100 обл.	Абс.	На 100 обл.
Аортальный клапан	2	8,34±3,27*	14	45,16±3,69*●	4	20,07±4,56
Клапан легочной артерии	12	50,04±5,24*●	8	25,81±4,53	5	25,04±7,72
Митральный клапан	6	25,04±6,48	19	61,29±6,07*●	8	40,07±8,07
Трикуспидальный клапан	16	66,67±5,54*●	12	38,71±6,31	9	45,07±9,05

Примечание – * - достоверность различия показателей при сопоставлении с группой сравнения при $p < 0,05$, ● - достоверность различия показателей при сравнении групп реципиентов донорских органов при $p < 0,05$.

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 5.

Таблица 5 – Эхокардиографические показатели диастолической функции правого и левого желудочка в группах исследования

Показатель ($M \pm m$)	Группа 1 ($n=24$)	Группа 2 ($n=31$)	Группа сравнения ($n=20$)
$E_{МК}$, м/с	0,85±0,11	0,78±0,04	0,82±0,01
$A_{МК}$, м/с	0,61±0,07	0,8±0,06*●	0,64±0,09
$E/A_{МК}$	1,45±0,05	0,98±0,02*●	1,23±0,06
$E_{ТК}$, м/с	0,62±0,04	0,61±0,12	0,64±0,09
$A_{ТК}$, м/с	0,64±0,07	0,59±0,05	0,45±0,03
$E/A_{ТК}$	0,94±0,03*●	1,17±0,08	1,42±0,12

Примечания.

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

2. * - достоверность различия показателей при сравнении с группой реципиентов донорских органов при $p < 0,05$, ● - 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 А1, отношения апо-А1/ аро-В был снижен у исследуемых из группы 2 по сравнению с оптимальными показателями (таблица 2) и значениями в группе 1 (таблица 6).

Таблица 6 – Показатели липидного спектра крови у реципиентов донорских органов

Показатель ($M \pm m$)	Группы исследования	
	Группа 1 ($n=24$)	Группа 2 ($n=31$)
Общий холестерол, ммоль/л	6,49±1,42	6,78±1,07
Триглицеролы, ммоль/л	1,72±0,34*	4,18±0,47
ЛПОНП, ммоль/л	0,24±0,02*	0,93±0,01
ЛПНП, ммоль/л	4,61±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 $p < 0,05$.

В исследуемых группах среди пациентов, имеющих сопутствующую артериальную гипертензию, был проведен сравнительный анализ медикаментозной гипотензивной терапии (таблица 7). Достоверных различий между группами пациентов с артериальной гипертензией по количеству больных, полу, возрастному составу, давности заболевания и проводимому медикаментозному лечению не отмечено ($p > 0,05$).

Таблица 7 – Медикаментозная терапия артериальной гипертензии у лиц, включенных в исследование

Группы препаратов [§]	Группа 1 ($n=9$)		Группа 2 (11)	
	Абс.	На 100 обсл.	Абс.	На 100 обсл.
Ингибиторы АПФ	4	44,5±6,42	5	45,4±4,39
β-адреноблокаторы	3	33,4±2,78	4	36,4±1,71
Антагонисты кальция	5	55,6±3,24	6	54,5±3,97
Диуретики	2	22,3±5,07	3	27,3±4,78

Примечание - § - достоверные различия не установлены.

Таким образом, можно отметить, что в отдаленном послеоперационном периоде среди лиц, перенесших трансплантацию печени и почек, и включенных в исследование частота выявления артериальной гипертензии, структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы и дислипидемии не соответствуют частоте назначения медикаментозных средств для коррекции указанных отклонений.

Показатели, определяемые для комплексной оценки активации свертывания крови, уровня физиологических антикоагулянтов, состояния сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза у реципиентов донорских органов, представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Показатели коагулограммы реципиентов донорской печени и почек в отдаленном послеоперационном периоде

Показатель ($M \pm m$)	Группы исследования			
	Группа 1 (n=17)		Группа 2 (n=19)	
Тромбоциты, л ⁻¹	208,53±39,14 x 10 ⁹		214,19±41,27 x 10 ⁹	
Фибриноген, г/л	2,06±0,34*		5,34±1,08	
Тромбиновое время, сек	14,17±1,69		12,74±3,19	
Протромбиновое время, сек	11,36±2,18		12,07±3,14	
АЧТВ, сек	42,19±5,26		39,48±4,75	
Д-димеры, нг/мл	704,52±32,71*		403,47±24,82	
Антитромбин III, %	61,34±8,46*		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 ($P \pm m$)	Абс.	На 100 облс.	Абс.	На 100 облс.
Повышение уровня Д-димеров	7	41,18±3,27	8	42,11±5,26
Повышение уровня фактора Виллебранда	5	29,41±7,64	6	31,58±8,94
Снижение концентрации протеина С	6	35,29±4,12	7	36,84±2,11
Снижение активности антитромбина-III	5	29,41±7,64	6	31,58±9,47

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 антикоагулянтов и повышения уровня Д-димеров после ортотопической трансплантации печени и трансплантации почки достоверно не различалась.

Таким образом, как реципиенты трансплантатов печени, так и больные после трансплантации почки имели одинаковую частоту развития

нарушений со стороны системы гемостаза и суммарный риск развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий в исследуемых группах достоверно не отличался. 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.

Полученные результаты, оценивающие состояние системы гемостаза у реципиентов трансплантатов печени и почек в отдаленном послеоперационном периоде, должны рассматриваться комплексно для воссоздания полной картины коагуляционных нарушений. 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 активация 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. Andrews, T. Ischemic heart disease in end-stage renal failure. / In: *Cardiovascular disease in End-stage Renal Failure* / T. Andrews, M. Brickner, J. Rutherford // J. Loscalzo, G. London. Oxford. – 2000. – P. 45–56.
3. Increasing prevalence of cardiovascular disease in kidney transplant patients with type 1 diabetes / J. Carlstrom [et al.] // *J. Transplant Int.* – 1999. – Vol. 12. – P. 176–181.
4. Delahousse, M. Diabetes mellitus after kidney transplantation: a French multicentre observational study / M. Delahousse, N. Kamar, C. Mariat // *J. Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2007. – Vol. 22, № 7. – P. 1986–1993.
5. Atherosclerosis and lipid disorders after renal transplantation / T. Druke [et al.] // *J. Kidney Int.* – 1991. – Vol. 39. – P. 24–28.

6. Cardiovascular disease after renal transplantation / B. Kasiske [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. – 1996. – Vol. 7. – P. 158–165.
7. Kasiske, B. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation / B. Kasiske, H. Chakkerla, J. Roel // *J. Am Soc Nephrology*. – 2000. – Vol. 11. – P. 1735–1743.
8. The American Society of Transplantation. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients / B.L. Kasiske [et al.] // *J. Am Soc Nephrology*. – 2000. – Vol. 11. – P. 1–86.
9. Kobashigawa, J. Hyperlipidemia in solid organ transplantation / J. Kobashigawa, B. Kasiske // *J. Transplantation*. – 1997. – Vol. 63. – P. 331–338.
10. 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.
11. Reduction of left ventricular mass by lisinopril and nifedipine in hypertensive renal transplant recipients: a prospective randomized double-blind study / K. Midtvedt [et al.] // *J. Transplantation*. – 2001. – Vol. 72. – P. 107–111.
12. Opelz G., Wujciak T., Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure // *J. Kidney Int.* – 1998. – Vol. 53. – P. 217–222.
13. Ponticelli, C. Are corticosteroids really necessary in renal transplantation / C. Ponticelli, G. Opelz // *J. Nephrology Dialysis Transplantation*. – 1995. – Vol. 10. – P. 1587–1591.
14. Diabetes mellitus after renal transplantation in cyclosporine era. An analysis of risk factors / N. Sumrany [et al.] // *J. Transplantation*. – 1991. – Vol. 51. – P. 343–347.
15. Cyclosporin-induced hypertension after transplantation / S.C. Textor [et al.] // *Mayo Clinical Protocol*. – 1994. Vol. 69. P. 1182–1193.
16. Hypertension after renal transplantation / M.R. Van der Schaaf [et al.] // *J. Hypertension*. – 1995. – Vol. 25. – P. 77–81.
17. Diabetes mellitus after renal transplantation / L. Vesco [et al.] // *J. Transplantation*. – 1996. – Vol. 61. – P. 1475–1478.
18. Wheeler, D. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure. In: *Cardiovascular disease in End-stage Renal Failure* / D. Wheeler, C. Baigent // J. Loscalzo, G. London. Oxford. – 2000. P. 2–28.
19. World Health Organisation: International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // *J. Hypertension*. – 1999. – Vol. 2. – P. 151–183