

# КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРОВ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА ПРИ ОЦЕНКЕ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТОВ ОРГАНОВ

**Григоренко Е.А., Митьковская Н.П.**

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

В настоящее время структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы рассматриваются как независимые факторы риска общей, кардиоваскулярной и внезапной смерти, любых кардиоваскулярных событий, а также возникновения сердечной недостаточности. Увеличение массы левого желудочка (ЛЖ) на 50 г/м в индексе массы/высоты ЛЖ у мужчин и женщин связано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий приблизительно на 30%. В гипертрофированных миоцитах подавлено окисление жирных кислот, увеличено потребление глюкозы, что снижает потребление кислорода миокардом. Эффективность сокращений ЛЖ может быть снижена при увеличении массы ЛЖ. При этом установлено, что концентрическая гипертрофия левого желудочка в меньшей мере влияет на отдаленный прогноз, чем иррегулярная форма.

Существовали попытки повысить предсказывающую ценность структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы путем введения дополнительных параметров при стратификации кардиоваскулярного риска, например диаметра левого предсердия, митральной регургитации. Экспериментальные данные свидетельствуют о наличии тесной ассоциации между гипертрофией ЛЖ и перечисленными выше параметрами в отношении величины кардиоваскулярного риска. При этом дополнительные факторы не оказывают самостоятельного влияния на прогноз и не являются независимыми. В тоже время, плазменный пул холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), НОМАиндекс и уровень ночного систолического АД являются независимыми предикторами формирования гипертрофии ЛЖ при эссенциальной артериальной гипертензии. Предполагается, что взаимосвязь между видом гипертрофии ЛЖ и вероятностью выживания не является абсолютной и тесно зависит от характера кардиоваскулярного заболевания [Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., 2010; Campbell N.R. et al., 2011].

Повышение содержания в крови гомоцистеина ассоциировано с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Повышение уровня гомоцистеина крови на 5 мкмоль/л приводит к увеличению риска атеросклеротического поражения сосудов на 80% у женщин и на 60% у мужчин. Тяжелая гипергомоцистеинемия, вызванная редкими наследственными нарушениями метаболизма гомоцистеина, приводит к многократному увеличению риска атеротромбоза. Даже частичная коррекция уровня гомоцистеина у пациентов с тяжелой гипергомоцистеинемией позволяет существенно уменьшить частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений [Акильжанова А.Р., 2010].

Результаты некоторых исследований неизменно указывают на то, что повышенные концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) при обращении к врачу позволяют выявить пациентов, имеющих повышенный риск смерти, независимо от того, имеется ли у них увеличение уровня тропонина [Morrow D. et al., 2008]. При этом использование NT-proBNP как маркера некроза, наряду с сердечным тропонином делает оценку риска более точной. Работы по изучению данных пептидов немногочисленны, а результаты таких работ неоднозначны [Аникин В. В. и соавт., 2003]. В настоящее время опубликованы результаты некоторых исследований об информативности BNP и NT-proBNP в оценке тяжести дисфункции сердца, степени нарушений внутрисердечной гемодинамики, прогноза исходов хронической и острой сердечной недостаточности [Андреев Д. А., 2003; Seino Y. et al., 2004; Battaglia M. et al., 2006]. Однако, убедительные свидетельства связи между NT-proBNP и отдаленным прогнозом неблагоприятных сердечно-сосудистых событий все еще отсутствуют.

**Цель исследования** – определить взаимосвязь структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы с уровнем маркеров кардиометаболического риска у реципиентов трансплантатов печени и почек.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 136 пациентов Республиканского центра трансплантации органов и тканей: 24 реципиента, перенесших ортотопическую трансплантацию печени и 75 пациентов, перенесший трансплантацию почки, более 12 месяцев назад (отдаленный послеоперационный период), 37 пациентов из листа ожидания (реципиенты трансплантатов печени, почек). Группа сравнения была сформирована из 20 пациентов, сопоставимых по возрасту и половому составу с реципиентами трансплантатов органов, имеющих артериальную гипертензию I-II степени и метаболический синдром. Выполнены исследования, определяющие структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в группах исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, доплерЭхоКГ, скрининг коронарного кальция), определены уровни маркеров кардиометаболического риска (ФНО- $\alpha$ , Д-димеры, гомоцистеин, BNP) в крови реципиентов донорских органов и показатели коагулограммы в отдаленном послеоперационном периоде. Проведена комплексная оценка взаимосвязи между структурно-функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы (увеличение индекса массы миокарда левого желудочка, диастолическая дисфункция левого и правого желудочков) и биохимическими показателями кардиометаболического риска (уровень NT-proBNP, ФНО- $\alpha$ , гомоцистеина).

Среди обследованных реципиентов трансплантатов почки 35 человек (46,7%) были мужчины, 40 пациентов (53,3%) – женщины. Соотношение мужчины: женщины составило 1:1,14. В группе лиц, перенесших трансплантацию почки, в отдаленном послеоперационном периоде артериальная гипертензия была выявлена у 68 (90,7%) пациентов, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний – у 29 (38,7%) пациентов, отягощенная наследственность в отношении СД 2 типа – у 12 (16,0%), распространенность курения составила 5,3% (4 чел.). При первичном осмотре среднее значение ЧСС

в покое у реципиентов донорской почки было  $72,45 \pm 4,06$  мин<sup>-1</sup>, среднее систолическое АД –  $165,12 \pm 7,35$  мм рт. ст., среднее диастолическое АД –  $98,41 \pm 5,12$  мм рт. ст.

В группе реципиентов трансплантатов печени 10 человек (41,7%) были мужчины, 14 пациентов (58,3%) – женщины. Соотношение мужчины: женщины составило 1:1,4. Через 12 месяцев после трансплантации в отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов донорской печени 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<sup>-1</sup>, среднее систолическое АД –  $147,12 \pm 2,75$  мм рт. ст., среднее диастолическое АД –  $90,23 \pm 3,65$  мм рт. ст.

Структурные и гемодинамические параметры сердца исследовали методом эхокардиографии в трех режимах: М-, В-модальном и цветном доплеровском на аппарате «Hewlett Packard-2000» (США) с использованием ультразвукового датчика 3,5 МГц по стандартной методике в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества. Допустимая погрешность измерений в М-режиме – 2%, в В-режиме – 5%, в доплеровском режиме – 4-10%.

Определяли следующие показатели структурно-функционального состояния камер сердца: размер левого предсердия (ЛП), диаметр корня аорты (Ао), амплитуда раскрытия аортального клапана (АК), переднезадний размер правого желудочка (ПЗРПЖ), толщина передней стенки правого желудочка (ПСПЖ), конечный диастолический (КДД) и систолический (КСД) размеры полости ЛЖ, конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы ЛЖ, ударный объем (УО) ЛЖ, толщина задней стенки (ЗСЛЖ) левого желудочка и межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу, фракция выброса ЛЖ (ФВ) в М-(Teichholz) и В-модальном (Simpson) режиме.

Для оценки диастолической функции левого желудочка с помощью доплерэхокардиографии в импульсном режиме измеряли максимальную скорость потока периода раннего наполнения (Е, м/с), максимальную скорость потока периода позднего наполнения (А, м/с), отношение (Е/А) скорости раннего к скорости позднего наполнения ЛЖ. Признаками нарушения диастолической функции считали величину отношения Е/А менее 1,0.

Для оценки процесса ремоделирования левого желудочка рассчитывали индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup>), индекс относительной толщины стенок ЛЖ в диастолу (ИОТС).

**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 отмечается 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 реципиентов трансплантатов печени (n=24)	Группа реципиентов трансплантатов почки (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	1,15±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  $p < 0,05$ .

Эхокардиографические показатели доплеровского исследования представлены в таблице 2. 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 данной группе 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.

**Таблица 2** – Эхокардиографические показатели диастолической функции правого и левого желудочка в группах исследования.

Показатель (M±m)	Группа реципиентов трансплантатов печени (n=24)	Группа реципиентов трансплантатов почки (n=31)	Группа сравнения (n=20)
ЕМК, м/с	0,85±0,11	0,78±0,04	0,82±0,01
АМК, м/с	0,61±0,07	0,8±0,06*•	0,64±0,09
Е/АМК	1,45±0,05	0,98±0,02*•	1,23±0,06
ЕТК, м/с	0,62±0,04	0,61±0,12	0,64±0,09
АТК, м/с	0,64±0,07	0,59±0,05	0,45±0,03
Е/АТК	0,94±0,03*•	1,17±0,08	1,42±0,12

Примечания.

1. ЕМК – максимальная скорость потока периода раннего наполнения левого желудочка, АМК – максимальную скорость потока периода позднего наполнения левого желудочка, Е/АМК – отношение скорости раннего к скорости позднего наполнения левого желудочка, ЕТК – максимальная скорость потока периода раннего наполнения правого желудочка, АТК – максимальную скорость потока периода позднего наполнения правого желудочка, Е/АТК – 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  $p < 0,05$ .

Частота встречаемости клапанной регургитации (без учёта степени выраженности) среди обследованных пациентов РНПЦ трансплантации органов и тканей, а также в группе сравнения представлена в *таблице 3*.

**Таблица 3 – Частота клапанной регургитации в группах исследования по результатам доплер-эхокардиографии**

Локализация регургитации (P±m)	Группа реципиентов трансплантатов печени (n=24)		Группа реципиентов трансплантатов почки (n=31)		Группа сравнения (n=20)	
	Абс.	На 100 облс.	Абс.	На 100 облс.	Абс.	На 100 облс.
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  $p < 0,05$ .

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 реципиентов трансплантатов печени. ИОТС левого желудочка в диастолу в группах исследования соответствовал нормальным значениям ( $< 0,45$ ), однако у реципиентов донорской почки был достоверно выше, чем в группе реципиентов трансплантатов печени (*таблица 4*).

**Таблица 4 – Показатели геометрической модели левого желудочка в группах исследования**

Показатель (M±m)	Группы наблюдения		
	Группа реципиентов трансплантатов печени (n=24)	Группа реципиентов трансплантатов почки (n=31)	Группа сравнения (n=20)
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	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  $p < 0,05$ .

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 ( $p < 0,05$ ).

При определении типа геометрической модели левого желудочка установлено достоверное увеличение количества пациентов с ИММЛЖ  $\geq 118$  г/м<sup>2</sup> и патологическим ремоделированием ЛЖ в группе реципиентов трансплантатов почки (таблица 5).

**Таблица 5 – Распространенность гипертрофии и патологических отклонений геометрической модели ЛЖ в группах исследования**

Признак (P±m)	Группы исследования			
	Группа реципиентов трансплантатов печени (n=24)		Группа реципиентов трансплантатов почки (n=31)	
	Абс.	На 100 облс.	Абс.	На 100 облс.
ИММЛЖ > 118 г/м <sup>2</sup>	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  $p < 0,01$ .

В исследуемых группах пациентам, имеющим отрицательную динамику показателей ЭКГ, центральной гемодинамики, а также промежуточный риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий, был проведен скрининг коронарного кальция (таблица 6).

**Таблица 6 – Показатели скринингового исследования кальциноза коронарных артерий в группах исследования через 12 месяцев после проведенной трансплантации**

Показатель КИ (M±m)	Группа реципиентов трансплантатов печени (n=9)		Группа реципиентов трансплантатов почки (n=11)	
	AJ-130, ед.	Volume-130, мм <sup>2</sup>	AJ-130, ед.	Volume-130, мм <sup>2</sup>
Проксимальный отдел левой коронарной артерии (LMA)	7,49±1,26*	23,18±4,15*	87,32±12,04	134,52±23,19
Передняя межжелудочковая ветвь ЛКА (LAD)	9,12±2,04*	17,34±3,51*	29,18±6,34	32,67±7,08
Огибающая ветвь ЛКА (LCX)	26,31±3,12	32,84±8,12	22,61±3,17	28,74±3,14
Проксимальный отдел правой коронарной артерии (RCA)	3,06±0,98*	5,37±1,19*	59,61±12,08	67,49±10,32
Задняя межжелудочковая ветвь ПКА (PDA)	0	0	1,32±0,02	2,18±0,12

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

Выявлена высокая корреляция между выраженностью кальциноза коронарного русла и тяжестью атеросклеротического поражения ( $r=0,75-0,88$ ). Коронарный кальциевый индекс дает возможность предсказывать сердечно-сосудистые события независимо от традиционных факторов риска и С-реактивного белка, имеет большую чувствительность по сравнению с Фремингемским индексом (площадь под ROC-кривой составляет соответственно 0,79±0,03 и 0,69±0,03,  $p=0,0006$ ) и позволяет определить, относятся ли на самом деле лица с промежуточными показателями (которые могут составлять

до 40% популяции в возрасте старше 45 лет) к группе высокого или низкого риска.

При определении уровней маркеров миокардиального стресса в исследуемых группах в отдаленном послеоперационном периоде выявлено достоверное увеличение уровней NT-proBNP ( $665,9 \pm 20,3$  пг/мл,  $216,7 \pm 34,8$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) и гомоцистеина ( $27,18 \pm 4,32$  мкмоль/л,  $8,32 \pm 1,04$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ) у реципиентов трансплантатов почек. У пациентов, перенесших трансплантацию печени, через 12 месяцев после операции отмечалось повышение уровня ФНО- $\alpha$  ( $16,74 \pm 3,14$  пг/мл,  $12,51 \pm 2,43$  пг/мл,  $p < 0,05$ ).

В задачи исследования также входило обследование пациентов в динамике от момента включения в лист ожидания. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование на этапе нахождения в листе ожидания, а также после перенесенной трансплантации почки представлена в *таблице 7*.

**Таблица 7 – Клиническая характеристика обследуемых лиц**

Показатель (M $\pm$ m)	Группа листа ожидания (n=20)		Группа реципиентов донорской почки (n=32)		Группа сравнения (n=20)	
	Абс.	На 100 обсл.	Абс.	На 100 обсл.	Абс.	На 100 обсл.
Возраст <sup>§</sup> , лет	34,12 $\pm$ 6,28		36,32 $\pm$ 4,74		39,44 $\pm$ 4,19	
Давность АГ <sup>§</sup> , лет	2,19 $\pm$ 0,61		2,54 $\pm$ 0,23		2,15 $\pm$ 0,42	
Давность гемодиализа, лет	4,32 $\pm$ 1,71		3,78 $\pm$ 2,86		–	
ЧСС <sup>§</sup> , мин <sup>-1</sup>	81,14 $\pm$ 6,73		78,72 $\pm$ 4,73		80,12 $\pm$ 7,29	
Систолическое АД, мм рт.ст. при первичном осмотре	185,64 $\pm$ 12,31*		147,32 $\pm$ 9,42		152,54 $\pm$ 12,47	
Диастолическое АД, мм рт.ст. при первичном осмотре	112,41 $\pm$ 14,07*		92,15 $\pm$ 8,05		94,73 $\pm$ 12,17	
Признак (P $\pm$ m)	Абс.	На 100 обсл.	Абс.	На 100 обсл.	Абс.	На 100 обсл.
Изменения ЭКГ покоя <sup>§</sup> :	17	85,42 $\pm$ 4,16*	42	56,76 $\pm$ 4,67*	14	70,00 $\pm$ 5,48
• нарушения сердечного ритма	11	55,14 $\pm$ 5,12*	27	36,67 $\pm$ 3,28	4	20,17 $\pm$ 2,46
• нарушения проводимости	8	41,06 $\pm$ 2,14*	24	32,43 $\pm$ 6,24*	3	15,04 $\pm$ 3,28
• признаки гипертрофии миокарда ЛЖ	18	90,06 $\pm$ 3,17*	70	94,45 $\pm$ 9,32*	12	64,72 $\pm$ 2,95
• изменения конечной части желудочкового комплекса	12	60,12 $\pm$ 3,01*	38	51,35 $\pm$ 5,13*	4	20,05 $\pm$ 4,71

Примечание – § – достоверные различия не установлены, \* – достоверность различия показателей при сравнении пациентов из листа ожидания с группой реципиентов донорской почки при  $p < 0,05$ , • – достовер-

ность различия показателей при сравнении с группой сравнения при  $p < 0,05$ .

При сравнительном анализе результатов эхокардиографического исследования выявлено, что доля лиц с нормальной геометрической моделью левого желудочка в группе реципиентов трансплантатов почки через 12 месяцев после проведенной трансплантации была достоверно ниже, чем в группе лиц, находящихся в листе ожидания ( $31,28 \pm 4,36$ ,  $54,12 \pm 7,09$  на 100 обследованных,  $p < 0,05$ ). В структуре ремоделирования у реципиентов почки при сопоставлении с группой сравнения преобладала эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ ( $61,24 \pm 5,17$ ,  $34,52 \pm 3,19$  на 100 обследованных,  $p < 0,01$ ), отмечалось нарушение его диастолической функции (E/AMK  $0,91 \pm 0,04$  м/с,  $1,08 \pm 0,03$  м/с,  $p < 0,05$ ). Также в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов, перенесших трансплантацию почки, в отличие от лиц из группы сравнения, было отмечено утолщение передней стенки аорты ( $2,46 \pm 0,15$  мм,  $1,03 \pm 0,01$  мм,  $p < 0,05$ ), чаще регистрировалось расширение корня аорты ( $34,72 \pm 4,29$ ,  $5,43 \pm 1,54$  на 100 обследованных,  $p < 0,001$ ).

В исследуемых группах пациентам, имеющим отрицательную динамику показателей ЭКГ, центральной гемодинамики, а также промежуточный риск развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий, был проведен скрининг коронарного кальция. Выявлено достоверное увеличение кальциевого индекса, определенного по методикам AJ-130 и Volume-130, в группе реципиентов трансплантатов почки (таблица 8).

**Таблица 8 – Показатели значений кальциевого индекса при скрининговой оценке кальциноза коронарных артерий в группах исследования**

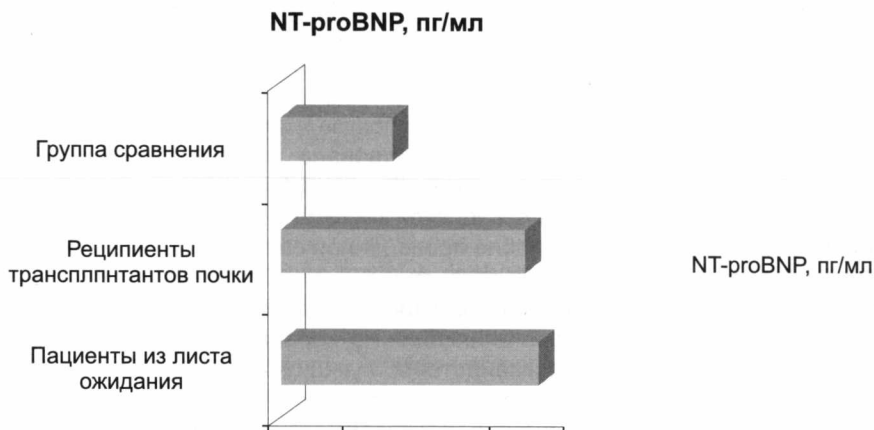
Показатель КИ (M±m)	Группа реципиентов трансплантатов почки (n=9)		Группа сравнения (11)	
	AJ-130, ед.	Volume-130, мм <sup>2</sup>	AJ-130, ед.	Volume-130, мм <sup>2</sup>
Проксимальный отдел левой коронарной артерии (LMA)	87,32±12,04*	134,52±23,19*	7,49±1,26	23,18±4,15
Передняя межжелудочко- вая ветвь ЛКА (LAD)	29,18±6,34*	32,67±7,08*	9,12±2,04	17,34±3,51
Огибающая ветвь ЛКА (LCX)	22,61±3,17	28,74±3,14	26,31±3,12	32,84±8,12
Проксимальный отдел правой коронарной артерии (RCA)	59,61±12,08*	67,49±10,32*	3,06±0,98	5,37±1,19
Задняя межжелудочковая ветвь ПКА (PDA)	1,32±0,02	2,18±0,12	0	0

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

Уровень NT-proBNP в плазме крови исследуемых был повышен в обеих группах (лист ожидания, реципиенты трансплантатов почки), однако различия в показателях были недостоверными ( $703,7 \pm 90,1$  пг/мл,  $665,9 \pm 20,3$  пг/мл,  $p > 0,05$ ). Показатели NT-proBNP в плазме крови пациентов из группы сравнения находились в пределах  $308,4 \pm 65,9$  пг/мл, что достоверно отличалось от значений



в группах пациентов, находящихся в листе ожидания ( $p < 0,05$ ), и перенесших трансплантацию почки более 12 месяцев назад ( $p < 0,05$ ) (рисунки 1).



**Рисунок 1.** Уровень NT-proBNP в плазме крови пациентов, включенных в исследование

При сопоставлении результатов инструментального исследования структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у реципиентов трансплантатов почки с показателями маркеров миокардиального стресса, выявлено, что в отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов донорской почки взаимосвязь между уровнем NT-proBNP, кальциевым индексом и показателями, отражающими ремоделирование левого желудочка, отсутствовала (таблица 9).

**Таблица 9 – Корреляционная связь уровня NT-proBNP с результатами инструментальных исследований сердечно-сосудистой системы у реципиентов трансплантатов почки в отдаленном послеоперационном периоде**

Показатель	NT-proBNP
ИММЛЖ	0,33
Е/А МК	#
КИ, АЖ-130	#
КИ, Volume-130	0,29

*Примечания.*

1. ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, Е/А МК – отношение скорости раннего к скорости позднего наполнения левого желудочка, КИ, АЖ-130 – кальциевый индекс, рассчитанный по методике Агатстона, КИ, Volume-130 – кальциевый индекс, рассчитанный по объемной методике.

Полученные результаты выявили увеличение доли лиц со структурно-функциональными изменениями миокарда среди пациентов, перенесших транс-

плантацию почки, что, помимо анамнестической продолжительности ХПН на этапе нахождения в листе ожидания, вероятно, обусловлено назначением иммуносупрессивной терапии в послеоперационном периоде. При этом достоверных различий в повышении уровня мозгового натрийуретического пептида в группе пациентов, находящихся в листе ожидания, и у реципиентов трансплантатов почки через 12 месяцев после операции не выявлено. Также в отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов донорской почки взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и показателями, отражающими ремоделирование левого желудочка, отсутствовала, что ставит под сомнение прогностическую значимость данного маркера при оценке структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у реципиентов трансплантатов почки через 12 месяцев после проведенной операции.

У реципиентов трансплантатов органов и тканей, включенных в исследование и не предъявляющих кардиальных жалоб, нам представляется актуальным выделение признаков, значимо влияющих на характер структурно-функциональных изменений миокарда и свидетельствующих о высоком риске неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Для решения данной задачи нами был проведен дискриминантный анализ, позволяющий на основании измерения признаков объекта исследования отнести его к одной из групп (классифицировать). В качестве группирующей переменной принят показатель «увеличение индекса массы миокарда левого желудочка», который может принимать два значения: «да»/«нет». Подготовлены две выборки: анализируемая ( $n=23$ ) для вычисления дискриминантной функции и тестовая ( $n=8$ ) для проверки результатов расчета. Граница толерантности анализируемых признаков задана на уровне 0,01 (переменные с уровнем толерантности меньше установленного значения включены не будут, поскольку имеют малую значимость). В результате выполнения дискриминантного анализа получены параметры вычислительной процедуры ( $\lambda=0,34261$ ,  $F(5,12)=6,3984$ ,  $p<0,01$ ), свидетельствующие о целесообразности их использования для разделения групп (таблица 10).

**Таблица 10 – Статистика переменных, содержащихся в модели**

Признаки	Статистика Уилкса ( $\lambda$ )	F-отношение (5; 12)	p-уровень
Гомоцистеин	0,391866	2,79140	0,156642
ФНО- $\alpha$	0,525243	4,12286	0,070494
КИ, ед.	0,430508	3,40623	0,068843

Проверка корректности анализируемой выборки проведена путем оценки результатов классификационной матрицы (для получения корректной выборки объекты, которые неправильно отнесены к группе и по своим показателям не соответствовали большинству, образующему однородную выборку, были исключены). После достижения общим коэффициентом корректности в классификационной матрице 100% процесс дискриминантного анализа повторен и получены результаты:  $n=21$ ,  $\lambda=0,12637$ ,  $F(5,14)=17,063$ ,  $p<0,001$ . В таблице 11 приведена статистика переменных, содержащихся в модели: для улучшения качества дискриминации объектов произошло перераспределение признаков по значимости, замена показателя КИ, ед. на КИ, мм<sup>2</sup>.

**Таблица 11 – Статистика переменных, содержащихся в модели после достижения коэффициентом корректности в классификационной матрице 100%**

Признаки	Статистика Уилкса ( $\lambda$ )	F-отношение (5; 14)	p-уровень
Гомоцистеин	0,265328	12,11213	0,003853
ФНО- $\alpha$	0,288453	14,66598	0,000947
КИ, мм <sup>2</sup>	0,197265	7,49672	0,022647

Вычислена дискриминантная функция (собственное значение которой 7,937586, коэффициент канонической корреляции 0,947857,  $\lambda=0,124895$ ,  $\chi^2=31,94678$ ,  $p<0,001$ ), и для каждой переменной получены стандартизованные коэффициенты, согласно которым наибольший вклад в дискриминантную функцию вносят значения КИ и гомоцистеина. Оценена точность классификации и получены классификационные функции как линейные зависимости, вычисляемые для каждой группы – новое наблюдение относилось к той группе, для которой классификационная функция имела наибольшее значение:

$$\text{Группа 1} = -14,1 + 6,2 \cdot X_1 - 1,74 \cdot X_2 - 0,012 \cdot X_3 - 2,36 \cdot X_4 + 4,19 \cdot X_5$$

$$\text{Группа 2} = -31,29 + 24,12 \cdot X_1 - 8,35 \cdot X_2 - 0,07 \cdot X_3 - 12,94 \cdot X_4 + 7,32 \cdot X_5$$

Общий коэффициент корректности в классификационной матрице, полученной по обучающей выборке, составил 100% – полученные классификационные функции являются работоспособными, а выделенные признаки значимо разделяют заданные совокупности наблюдений. При определении принадлежности объектов тестовой выборки к выделенным группам при помощи рассчитанных классификационных функций общая вероятность верной классификации составила 90%.

**Заключение.** Таким образом, проведенное исследование с последующим многофакторным дискриминантным анализом признаков, влияющих на структурно-функциональные изменения миокарда у реципиентов трансплантатов печени и почек позволило сделать следующие выводы:

- в отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов трансплантатов печени и почек, несмотря на проведенную заместительную терапию основного заболевания, отмечаются значительные изменения структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы и биохимических маркеров кардиоваскулярного риска;
- развитие гипертрофии левого желудочка, определяемое при повышении индекса массы миокарда, сопровождается увеличением кальциноза коронарных артерий;
- основными биохимическими маркерами, отражающими наличие эндотелиальной дисфункции и миокардиального стресса, в группе реципиентов трансплантатов почки является уровень гомоцистеина;
- определение уровня NTproBNP для стратификации кардиоваскулярного риска при обследовании реципиентов трансплантатов органов в отдаленном послеоперационном периоде в отличие от общей популяции является неинформативным.