

Григоренко Е. А.^{1,2}, Антюх К. Ю.¹, Руммо О. О.³, Митьковская Н. П.^{1,2}

¹ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

МОДИФИКАЦИЯ ФАКТОРОВ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА И ЭВОЛЮЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО ФЕНОТИПА РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ В ОТДАЛЕННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

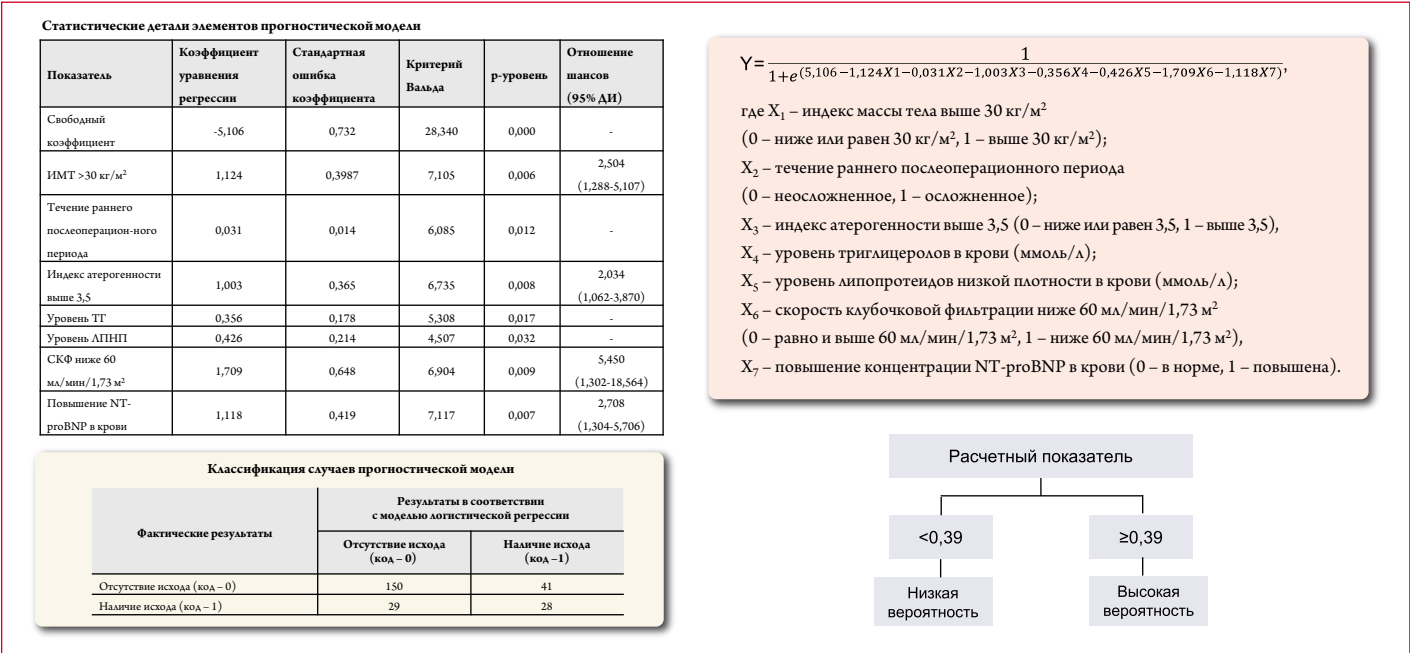
Цель	Оценить вклад традиционных и дополнительных факторов кардиоваскулярного риска (ФКР) в развитие хронической ишемической болезни сердца (ХИБС) у реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде.
Материал и методы	Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование, включавшее 740 пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени (ХТЗП) и цирротической кардиомиопатией (ЦКМП), разделенных в процессе наблюдения ($5,4 \pm 2,29$ года) на две группы: реципиенты трансплантата печени ($n=420$) и пациенты с ХТЗП из листа ожидания, не получившие донорский орган ($n=320$). У лиц, вошедших в исследование при включении в лист ожидания, на всех этапах гепатокардиального континуума изучали ФКР, анамнестические, клинические и лабораторно-инструментальные данные.
Результаты	Установлено, что в отдаленном послеоперационном периоде реципиенты трансплантата печени относятся к группе высокого кардиоваскулярного риска: за 5-летний период наблюдения у 35,7% ($n=150$) из них развился метаболический синдром (МС), у 9,8% на фоне МС была верифицирована ХИБС. Выявлена высокая частота встречаемости традиционных ФКР (артериальная гипертензия – 88,6%, ожирение – 36,6%, гиперхолестеринемия – 77,8%, гипертриглицеридемия – 43,6%, сниженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности – 35,4%, повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности – 66,8% и очень низкой плотности – 51,2%, повышенный индекс атерогенности – 61,5%), появление в отдаленном послеоперационном периоде в сравнении с периодом нахождения пациентов в листе ожидания дополнительных ФКР: повышение индекса массы тела, кальциевого индекса, уровня метаболитов оксида азота, эндотелина-1, гомоцистеина, молекул межклеточной адгезии VCAM-1 и ICAM-1, снижение показателя эндотелий-зависимой вазодилатации и скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м ² . Разработана модель развития ХИБС с применением комплекса независимых факторов риска, обладающая прогностической точностью 84,6%.
Заключение	Полученные результаты свидетельствуют о модификации ФКР и динамическом изменении сердечно-сосудистого фенотипа реципиентов трансплантата печени: прогрессировании ЦКМП в период их нахождения на листе ожидания, регрессировании ее проявлений в течение первых 12 месяцев после проведения ортотопической трансплантации печени, увеличении суммарного кардиоваскулярного риска и вероятности развития ХИБС в отдаленном послеоперационном периоде.
Ключевые слова	Факторы кардиоваскулярного риска; хроническая ишемическая болезнь сердца; цирротическая кардиомиопатия; хронические терминальные заболевания печени; трансплантация печени
Для цитирования	Grigorenko E. A., Antyukh K. Yu., Rummo O. O., Mitkovskaya N. P. Modification of Cardiovascular Risk Factors and the Evolution of The Cardiovascular Phenotype of Liver Transplant Recipients in the Long-Term Postoperative Period. <i>Kardiologiya</i> . 2024;64(1):25–33. [Russian: Григоренко Е. А., Антюх К. Ю., Руммо О. О., Митьковская Н. П. Модификация факторов кардиоваскулярного риска и эволюция сердечно-сосудистого фенотипа реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде. <i>Кардиология</i> . 2024;64(1):25–33].
Автор для переписки	Григоренко Елена Александровна. E-mail: alegri@tut.by

Введение

На протяжении многих лет профилактическая концепция предупреждения развития и прогрессирования болезней системы кровообращения (БСК) основыва-

лась на модификации и проспективном контроле факторов кардиоваскулярного риска (ФКР). Согласно унифицированной шкале SCORE пациентом высокого риска можно считать любого субъекта с >5% риском смерти

Центральная иллюстрация. Модификация факторов сердечно-сосудистого фенотипа реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде



Для облегчения расчетов по данной формуле использован бесплатный математический пакет программы Wise Colculator, www.wisecolculator.chat.ru. ИМТ – индекс массы тела, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицеролы, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ДИ – доверительный интервал.

вследствие хронической ишемической болезни сердца (ХИБС) или сердечно-сосудистых осложнений в течение ближайших 10 лет [1, 2]. Подобный подход опровергает теорию мультифакториальности БСК, основополагающей частью которой являются сложные, часто игнорируемые взаимоотношения между немодифицируемыми, традиционными, неконвенционными ФКР и сопутствующей патологией, которые формируют понятие суммарного сердечно-сосудистого риска у коморбидного пациента [2]. Создание объективных персонифицированных моделей прогнозирования стало неотъемлемой частью стратегии, направленной на предотвращение возникновения и прогрессирования ХИБС [3].

У пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени (ХТЗП) и цирротической кардиомиопатией (ЦКМП), находящихся на листе ожидания трансплантации печени (ТП), отказ от модификации ФКР при низкой вероятности развития осложнений ввиду неблагоприятного краткосрочного прогноза выживаемости на этапе ожидания оперативного вмешательства неизбежно приводит к пополнению рядов пациентов высокого сердечно-сосудистого риска в отдаленном послеоперационном периоде. В действительности оказалось, что отсутствие верифицированных ФКР у пациентов в возрасте до 50 лет, к которым относятся реципиенты трансплантата печени, непосредственно не ассоциируется с ожидаемым низким показателем риска и повышением выживаемости. При этом, если хотя бы один допол-

нительный ФКР появляется в популяции или когорте коморбидных пациентов, суммарный сердечно-сосудистый риск возрастает в значительной степени, как у мужчин, так и у женщин [4, 5]. Сердечно-сосудистый риск у реципиентов ТП, оцениваемый на основании выявления классических ФКР и использования традиционных шкал, находится в низком или умеренном диапазоне и никогда не превышает среднепопуляционный уровень. В то же время у данной категории пациентов в отдаленном послеоперационном периоде установлено наличие признаков повреждения и дисфункции эндотелия, повышение уровня маркеров миокардиального стресса, снижение количества тромбоцитов, увеличение протромбогенного потенциала и активности системного воспаления. Мера ответственности неконвенционных факторов за формирование высокого риска развития сердечно-сосудистых событий после трансплантации донорских органов и прогностическая значимость их модификации до конца не изучены [6–13].

Цель

Оценить вклад традиционных и дополнительных ФКР в развитие ХИБС у реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде.

Материал и методы

В одноцентровое проспективное когортное исследование включено 740 пациентов с ХТЗП (изучаемая ко-

горта), из которых 420 пациентов (исследуемая субкогорта) за период наблюдения $5,4 \pm 2,29$ года перенесли ортотопическую трансплантацию печени (ОТП), 320 – не получили печеночный трансплантат (контрольная субкогорта). Набор пациентов проводился на основании следующих критериев включения: подписанное информированное согласие; наличие необратимого заболевания печени с неблагоприятным прогнозом для жизни; наличие ХТЗП, значительно снижающего качество жизни и трудоспособность пациента; прогрессирующее заболевание печени с ожидаемой продолжительностью жизни меньшей, чем в случае ОТП. Критерии не-включения: наличие у пациента с ХТЗП относительных или абсолютных противопоказаний для трансплантации, изложенных в клиническом протоколе трансплантации печени, утвержденном приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.01.2010 № 6 [14]; ишемическое повреждение донорской печени в процессе забора и консервации; наличие ХИБС на этапе включения пациента в лист ожидания; выявление стенозирующего атеросклероза в других сосудистых бассейнах помимо коронарного; наличие эндокринопатий (сахарного диабета 1 или 2 типа, дисфункции щитовидной железы, гиповитаминоза Д). Критерии исключения: развитие острого или хронического отторжения, потребовавшего изменения базисной иммуносупрессивной терапии, отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании, смерть пациента от причины, не являющейся изучаемым исходом. Обследование проводилось при постановке в лист ожидания (визит 0: день 0 ± 7 дней), на этапе выполнения ОТП (визит 1: день 1 ± 1 день), в конце раннего послеоперационного периода (визит 2: день 30 ± 10 дней), в отдаленном послеоперационном периоде через 1 год (визит 3: день 365 ± 30 дней) и 5 лет (ви-

Рисунок 1. Дизайн исследования

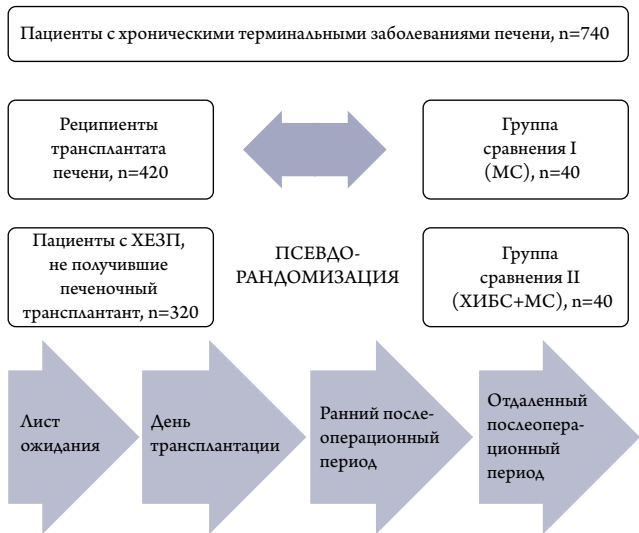


Таблица 1. Характеристики изучаемой когорты при постановке в лист ожидания трансплантации печени

Показатель, $X \pm SD$ §	Изучаемая когорта (n=740)	
	Реципиенты трансплантата печени (n=420)	Пациенты с ХТЗП из листа ожидания (n=320)
Возраст, годы	42,4±7,15	43,1±9,34
Индекс массы тела, кг/м ²	22,7±3,56	24,8±3,23
Окружность талии, см	127,2±6,56	129,4±5,46
Показатель, Ме (25%-75%) [§]		
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	102 (90;140)	100 (90;130)
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	60 (60;95)	65 (60;95)
Давность артериальной гипертензии, годы	2,81 (2–3,93)	2,25 (2–5,08)
Признак, % (абс.) [§]		
Семейный анамнез ранней ХИБС	34,8% (146)	47,8% (153)
Курение	6,0% (25)	10,0% (32)
АД ≥ 130/85 мм рт. ст.	15,0% (63)	18,1% (58)
Сочетание двух и более факторов риска развития ХИБС	64,8% (272)	65,0% (208)

АД – артериальное давление, ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца, ХТЗП – хронические терминальные заболевания печени, § – достоверность различия при $p < 0,05$ отсутствует.

зит 4: 5 лет±30 дней). Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл.1.

Методом псевдорандомизации (propensity score matching) сформированы две группы сравнения из пациентов, сопоставимых с реципиентами трансплантата печени по возрасту, половому составу и традиционным факторам кардиоваскулярного риска, имеющих метаболический синдром (МС, группа сравнения I), МС и ХИБС (группа сравнения II) (рис. 1).

Таблица 2. Показания для постановки обследуемых пациентов в лист ожидания трансплантации печени

Признак, % (абс.)	Реципиенты трансплантата печени (n=420)	Пациенты с ХТЗП из листа ожидания (n=320)
Цирроз печени вирусной этиологии	30,7% (129)	31,9% (102)
Криптогенный цирроз печени	21,9% (92)	23,1% (74)
Первичный билиарный цирроз печени	18,8% (79)	20,0% (64)
Болезнь Вильсона	3,8% (16)	4,1% (13)
Прочие заболевания печени	24,8% (104)	20,9% (67)

Перечень и частота встречаемости основных заболеваний, приведших к развитию ХТЗП и постановке пациентов в лист ожидания, представлены в таблице 2.

Проявления ЦКМП были выявлены у 100% пациентов с ХТЗП, включенных в лист ожидания трансплантации печени (табл. 3).

Исследование сердечно-сосудистой системы включало выполнение электрокардиографии, суточного мониторинга артериального давления, эхокардиографии в трех режимах (М-, В-, цветном доплеровском) в сочетании с тканевой доплерографией и 2D-Speckle Tracking Imaging, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда (ОФЭКТ) с проведением нагрузочной фармакологической пробы с дипиридамолом (верификация наличия ХИБС), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) для скрининга коронарного кальция. Показатели липидного спектра крови (общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), очень низкой плотности (ХС ЛОНП), высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ), аполипопротеины А (апоА) и В (апоВ)), уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab 30i» производства «Thermo Fisher Scientific» (Финляндия) при помощи диагностических жидких реагентов Thermo Scientific. О содержании оксида азота (NO) в плазме крови судили по уровню его стабильных метаболитов NO₂- и NO₃- с помощью реагентов «BCM Diagnostics» (США). Показатели тромбоцитарного sP-селектина и эндотелиального sE-селектина, сосудистой молекулы адгезии VCAM-1 и молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 определяли количественно методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением тест-систем Bender Medsystems (Австрия). Для оценки содержания гомоцистеина использовалась тест-система «Axis Shield Diagnostics Ltd» (Норвегия), для определения уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) – реагенты «Biomedical ENDOTELIN 1–21» производства ЗАО «БиоХимМак» (Россия).

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью пакета программ IBM SPSS 25.0, «STATISTICA 8.0». При нормальном распределении количественные величины представлены как среднее значение X и среднее квадратичное (стандартное) отклонение SD (X±SD), в остальных случаях как медиана (Me) и межквартильный интервал (25–75%). Для сравнения независимых выборок применялись хи-квадрат (χ²), критерий Стюдента с поправкой Бонферрони для нескольких групп, критерий Манна–Уитни, ранговый анализ вариаций по Краскелу–Уоллису, для зависимых выборок использовался парный критерий Стюдента и критерий Уилкоксона. Применялись одно- и многофакторные модели бинарной логистической регрессии с оценкой отношения

Таблица 3. Диагностические критерии цирротической кардиомиопатии в исследуемых группах

Диагностический критерий, % (n)	Исследуемая когорта (n=740)	Реципиенты трансплантата печени (n=420)	Пациенты с ХТЗП из листа ожидания (n=320)
Снижение фракции выброса левого желудочка <50%	87,0 (644)	85,0 (357)	82,2 (263)
		χ ² =10,76; p=0,798	
Снижение процента сердечного выброса в ответ на нагрузку	63,5 (470)	61,9 (260)	64,1 (205)
		χ ² =14,28; p=0,912	
Е/А ≤0,8	72,0 (533)	70,2 (295)	73,1 (234)
		χ ² =12,14; p=0,654	
Соотношение Е/е >14	88,1 (652)	89,0 (374)	88,1 (282)
		χ ² =14,03; p=0,521	
Скорость ТР >2,8 м/с	83,1 (615)	84,0 (353)	81,9 (262)
		χ ² =11,14; p=0,762	
Индекс объема левого предсердия >34 мл/м ²	67,9 (503)	65,0 (273)	68,1 (218)
		χ ² =6,34; p=0,853	
Удлинение интервала QT	75,9 (562)	78,1 (328)	73,1 (234)
		χ ² =10,24; p=0,952	
Уменьшение частоты сердечных сокращений при физической нагрузке	59,0 (437)	54,0 (227)	60,0 (192)
		χ ² =12,46; p=0,731	
Гипертрофия миокарда	37,9 (281)	40,0 (168)	35,0 (112)
		χ ² =7,65; p=0,603	
Нарушения ритма и проводимости	85,9 (636)	82,1 (345)	85,9 (275)
		χ ² =10,18; p=0,876	

шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (ДИ). Статистическую значимость уравнений регрессии оценивали с помощью Омнибус-теста (Omnibus Test). Эффективность моделей проверяли по тесту Хосмера–Лемешоу. Оценку качества разработанных логистических моделей и определение порогового значения вероятности классификации или прогнозирования проводили с помощью ROC-анализа. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2000). Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом «9-й городской клинической больницы» г. Минска, Беларусь. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Результаты

У реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с исходными

результатами обследования на этапе их включения в лист ожидания отмечалось увеличение размеров левых камер сердца (объем левого предсердия (ЛП) $39,9 \pm 15,94$ и $65,19 \pm 7,23$ мл соответственно, $p=0,007$; индекс конечного диастолического объема (КДО) $72,2 \pm 3,19$ мл/м² и $83,1 \pm 3,18$ мл/м², $p=0,014$), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) $111,4 \pm 4,54$ г/м² и $128,9 \pm 32,04$ г/м², $p=0,027$, индекса относительной толщины стенок левого желудочка (ЛЖ) в диастолу (ИОТС) $0,35 \pm 0,01$ и $0,48 \pm 0,12$, $p=0,034$, уменьшение диаметра нижней полой вены (НПВ) $24,3 \pm 3,17$ мм и $17,2 \pm 3,46$ мм, $p=0,045$, индекса объема правого предсердия (ПП) $62,3 \pm 11,76$ мл/м² и $26,4 \pm 4,23$ мл/м², $p=0,009$, что свидетельствовало об обратном развитии ЦКМП и возникновении признаков дезадаптивного ремоделирования ЛЖ после ОТП. Положительная динамика размеров ПП и НПВ впервые отмечалась через 1 год после ОТП и сохранялась в течение последующих 5 лет. Среди пациентов с ЦКМП, не получивших за время наблюдения печеночный трансплантат, в конце периода наблюдения было отмечено увеличение размеров обоих предсердий (объем ЛП $42,1 \pm 4,53$ мл и $50,8 \pm 12,43$ мл, $p=0,043$; индекс объема ПП $65,8 \pm 14,42$ мл/м² и $79,6 \pm 11,38$ мл/м², $p=0,032$), передне-заднего диаметра правого желудочка (ПЖ) $39,1 \pm 5,11$ мм и $46,5 \pm 4,11$ мм, $p=0,042$, снижение систолической экскурсии кольца трехстворчатого клапана $16,8 \pm 3,11$ мм и $12,7 \pm 3,18$ мм, $p=0,023$, увеличение диаметра НПВ $26,1 \pm 4,52$ мм и $34,3 \pm 6,32$ мм, $p=0,008$, пиковой скорости трикуспидальной регургитации $236,7 \pm 11,43$ см/с и $268,5 \pm 38,54$ см/с, $p=0,028$, что, помимо усугубления тяжести ХТЗП, свидетельствовало о прогрессировании ЦКМП и правожелудочковой недостаточности. Применение 2D-Speckle Tracking Imaging позволило выявить достоверно более низкую глобальную систолическую продольную деформацию ПЖ

по сравнению с пациентами из общей популяции с МС ($-17,6 \pm 1,48\%$ и $-23,4 \pm 1,07\%$ соответственно, $p=0,006$) и ХИБС ($-16,4 \pm 1,61\%$ и $-22,1 \pm 1,54\%$ соответственно, $p=0,008$), что свидетельствовало о сохранении дисфункции субэндокардиальных волокон миокарда ПЖ после проведенной ОТП. Доля реципиентов трансплантата печени с ХИБС, у которых были выявлены диагностические критерии диастолической дисфункции ЛЖ, оказалась выше, чем в общей популяции (70,7 и 57,5% соответственно, $p=0,044$).

Среди реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с пациентами из общей популяции с МС была выявлена меньшая доля лиц с нормальной геометрией левого желудочка (22,1 и 45,0%, $p=0,008$) и ХИБС (19,5 и 40,0%, $p=0,006$) (табл. 4). В структуре ремоделирования миокарда ЛЖ преобладали дезадаптивные формы: доля реципиентов трансплантата печени с МС, имеющих прогностически неблагоприятную форму ремоделирования, составила 50,4% против 25,0% в группе сравнения, включавшей лиц с МС из общей популяции (группа сравнения I, $p=0,008$), при наличии у реципиентов печеночного трансплантата ХИБС – 58,5% против 37,5% в группе сравнения, состоявшей из пациентов общей популяции с ХИБС (группа сравнения II, $p=0,007$).

В структуре дезадаптивных нарушений геометрической модели у реципиентов трансплантата печени с МС чаще выявлялась эксцентрическая гипертрофия ЛЖ и концентрическое ремоделирование ($p<0,01$), с ХИБС – эксцентрическая и дилатационная ($p<0,01$) гипертрофия ЛЖ (рис. 2).

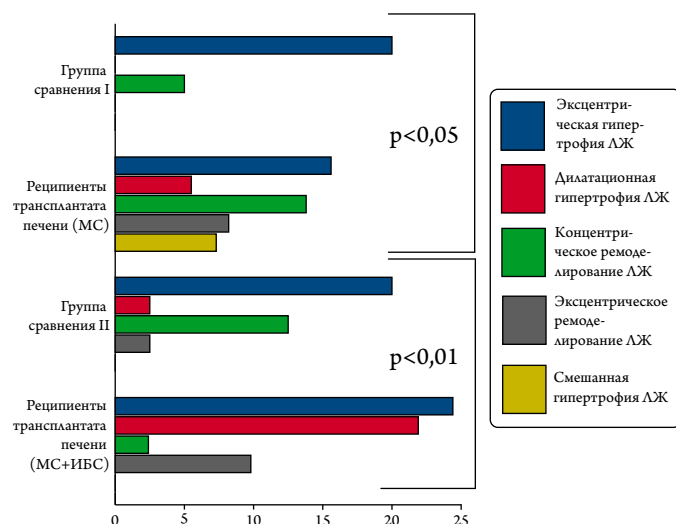
Показатель кальциевого индекса (КИ) у пациентов с ХТЗП, нуждающихся в ОТП, превышал границы рекомендованной нормы, определяемой значением 75-й процентиля, у 56,3% ($n=152$) обследованных на этапе

Таблица 4. Частота встречаемости различных типов ремоделирования ЛЖ у реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде

Признак, % (абс.)	Реципиенты трансплантата печени (МС), n=109	Реципиенты трансплантата печени (МС+ХИБС), n=41	Группа сравнения I (МС), n=40	Группа сравнения II (МС+ХИБС), n=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 трансплантата печени с МС при $p<0,05$, ** – при $p<0,01$, * – достоверность различия при межгрупповом сравнении с группой сравнения II показателей реципиентов трансплантата печени с ИБС и МС при $p<0,05$, ** – при $p<0,01$.

Рисунок 2. Частота встречаемости дезадаптивных форм ремоделирования ЛЖ у реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде



их включения в лист ожидания и не отличался в исследуемой и контрольной субкогортах ни по величине КИ, ни по локализации коронарного кальциноза. В отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов, получивших печеночный трансплантат, отмечалось достоверное увеличение КИ, АЖ-130134 (4; 176) ед. и 223 (38; 597) ед. соответственно, $p=0,048$; КИ, Volume-130196 (8; 229) мм² и 314 (73; 748) мм² соответственно, $p=0,009$. При сравнении показателей коронарного кальциноза в контрольных точках динамического наблюдения у реципиентов печеночного трансплантата выявлены большие значения КИ по сравнению с пациентами с ХТЗП, не получившими донорский орган (КИ, АЖ-130223 (38; 597) ед. и 141 (4; 176) ед. соответственно, $p=0,045$; КИ, Volume-130314 (73; 748) мм² и 203 (8; 284) мм² соответственно, $p=0,012$), лицами с МС (КИ, АЖ-130186 (78; 463) ед. и 74 (21; 192) ед. соответственно, $p=0,014$; КИ, Volume-130278 (74; 623) мм² и 124 (74; 273) мм² соответственно, $p=0,009$) и ХИБС (КИ, АЖ-130274 (102; 683) ед. и 109 (34; 246) ед. соответственно, $p=0,011$; КИ, Volume-130382 (98; 834) мм² и 382 (98; 834) мм² соответственно, $p=0,012$) из общей популяции. Увеличение КИ через 5,3±2,34 лет наблюдения ассоциировалось с развитием ХИБС в исследуемой субкогorte (АЖ-130134 (4; 176) и 223 (38; 597) соответственно, $p=0,048$; RR=6,127 (1,109–15,412); Volume-130196 (8; 229) и 314 (73; 748) соответственно, $p=0,009$; RR=6,028 (2,421–12,643)).

В сыворотке крови реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде обнаружено повышение содержания оксида азота: в группе ХИБС+ данный показатель составил 56,2±9,14 мкмоль/л, в группе ХИБС– 40,4±6,15 мкмоль/л, $p=0,011$. У реципиентов донорской печени, не имевших ХИБС через

5 лет динамического наблюдения (группа ХИБС–), в предоперационном периоде уровень оксида азота был сопоставим с показателями реципиентов из группы ХИБС+ и составлял 42,3±8,42 мкмоль/л и 41,8±9,34 мкмоль/л, соответственно, $p=0,034$. Таким образом, у реципиентов трансплантата печени, у которых после проведенной ОТП в течение пяти лет развилась ХИБС, в послеоперационном периоде в отличие от показателей предоперационного периода были отмечены более высокие уровни NO 56,2±9,14 мкмоль/л и 41,8±9,34 мкмоль/л соответственно, $p=0,010$, что связано с увеличением проявлений эндотелиальной дисфункции, способной оказывать влияние на сроки формирования коронарного атеросклероза у данной категории пациентов.

Уровень эндотелина-1 в отдаленном послеоперационном периоде в сыворотке крови реципиентов трансплантата печени из группы ХИБС+ в сравнении с пациентами из группы ХИБС– был достоверно выше: 1,3±0,04 пг/мл и 0,4±0,03 пг/мл соответственно, $p=0,014$. Содержание ЭТ-1 в предоперационном периоде в исследуемых группах ХИБС+ и ХИБС– не имело достоверных межгрупповых различий и не превышало нормальные показатели: 0,8±0,04 пг/мл и 0,6±0,03 пг/мл соответственно, $p=0,064$.

Среднее содержание в сыворотке крови VCAM-1 у реципиентов трансплантата печени ХИБС+ в отдаленном послеоперационном периоде составило 2980,4±358,76 нг/мл, в группе ХИБС– 634,3±106,12 нг/мл, $p=0,001$. В предоперационном периоде в группе ХИБС+ данный показатель находился на более низком уровне в сравнении со значениями, полученными после оперативного вмешательства – 650,6±75,84 нг/мл и 2980,4±358,76 нг/мл соответственно, $p=0,001$; в группе ХИБС– в отдаленном послеоперационном периоде содержание в сыворотке крови VCAM-1 не изменилось – 642,9±43,58 нг/мл и 634,3±106,12 нг/мл соответственно. Таким образом, средняя концентрация VCAM-1 у пациентов с ХИБС оказалась достоверно выше в отдаленном послеоперационном периоде, чем в группе ХИБС–, несмотря на отсутствие различий по уровню адгезивных молекул при включении реципиентов в лист ожидания – 650,6±75,84 нг/мл и 634,3±106,12 нг/мл соответственно. Сходная закономерность была выявлена при оценке средней концентрации молекулы межклеточной адгезии ICAM-1. Средние концентрации sP-селектина в послеоперационном периоде для группы ХИБС+ составили 271,3±54,28 нг/мл, ХИБС– 299,7±61,18 нг/мл, $p=0,059$, до трансплантации данные показатели в исследуемых группах также были сопоставимы – 219,5±39,12 нг/мл, 224,7±41,15 нг/мл соответственно. Средние уровни sE-селектина в исследуемых группах не имели достоверных различий и составили 54,9±8,32 нг/мл в группе ХИБС+, 69,7±16,34 нг/мл

Таблица 5. Дислипидемия у реципиентов трансплантата печени: влияние на отдаленный прогноз (развитие ХИБС)

Параметры	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	p-значение
ОХ > 4,5 ммоль/л	4,406 (2,231-19,005)	0,049
ТГ > 1,7 ммоль/л	8,617 (3,343-22,211)	0,003
ХС ЛНП > 3,0 ммоль/л	5,804 (1,309-25,739)	0,034
Низкий ХС ЛВП	3,732 (1,112-13,426)	0,041
ХС ЛОНП > 0,45 ммоль/л	2,634 (1,213-9,387)	0,037
ИА > 3,5	3,199 (1,507-6,791)	0,034

ИА – индекс атерогенности, ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

Рисунок 3. Показатели гомоцистеинемии в сыворотке крови реципиентов трансплантата печени на этапе их нахождения в листе ожидания и в отдаленном послеоперационном периоде

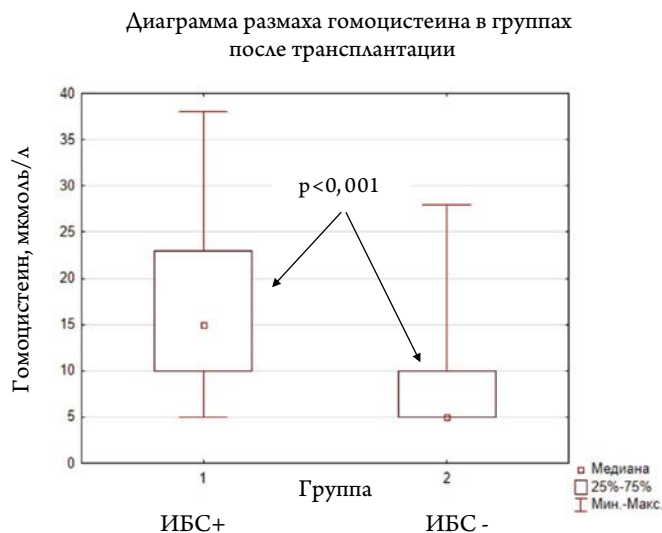
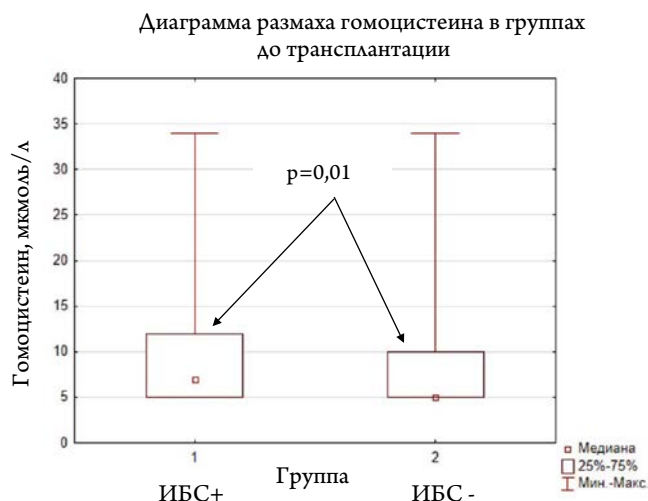
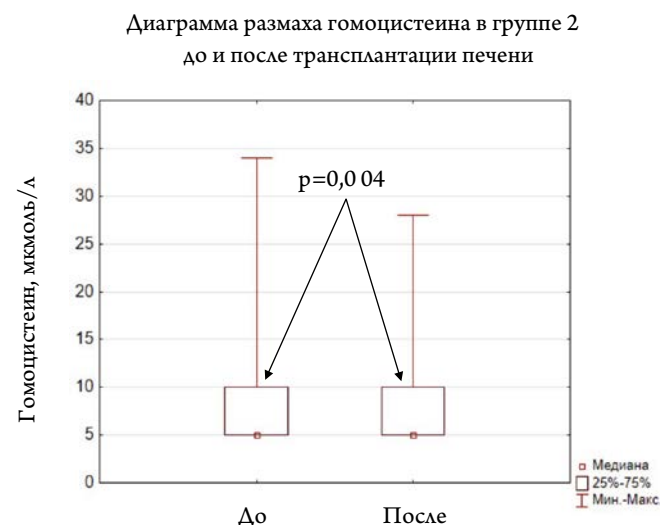
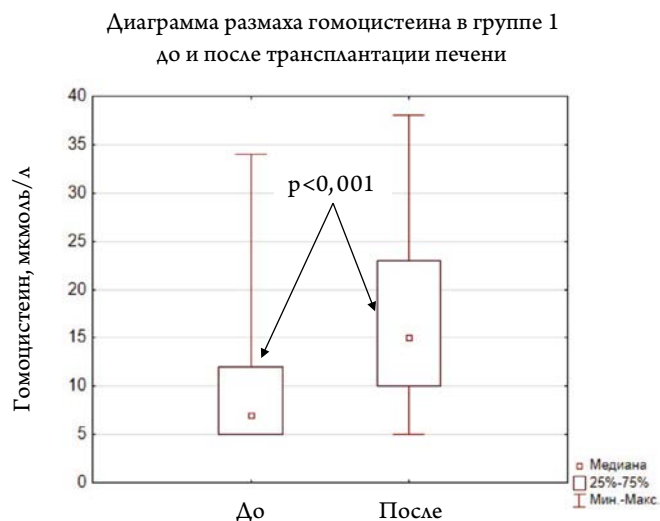


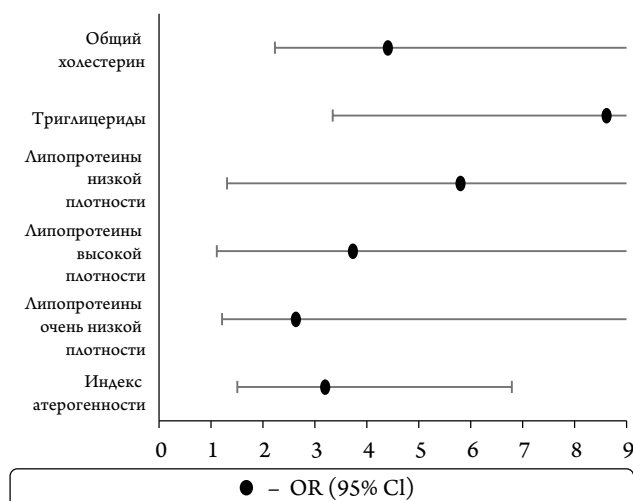
Рисунок 4. Динамика показателей гомоцистеина в сыворотке крови реципиентов трансплантата печени за период проспективного наблюдения



в группе ХИБС– до проведенной трансплантации, $58,4 \pm 6,98$ нг/мл и $62,4 \pm 8,15$ нг/мл соответственно в послеоперационном периоде.

При сравнительной межгрупповой оценке уровня гомоцистеина выявлено, что средние значения данного показателя до трансплантации и в отдаленном послеоперационном периоде (рис. 3) были достоверно выше в группе реципиентов, у которых после выполнения ОТП была диагностирована ХИБС, в сравнении с группой лиц, не имевших ХИБС.

При проведении внутригруппового анализа показано, что у реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде в обеих группах (ХИБС+ (1) и ХИБС– (2)) отмечалось достоверное увеличение средних значений гомоцистеина (рис. 4), что свидетельствовало об усугублении проявлений дисфункции эндотелия и увеличении кардиоваскулярного риска.

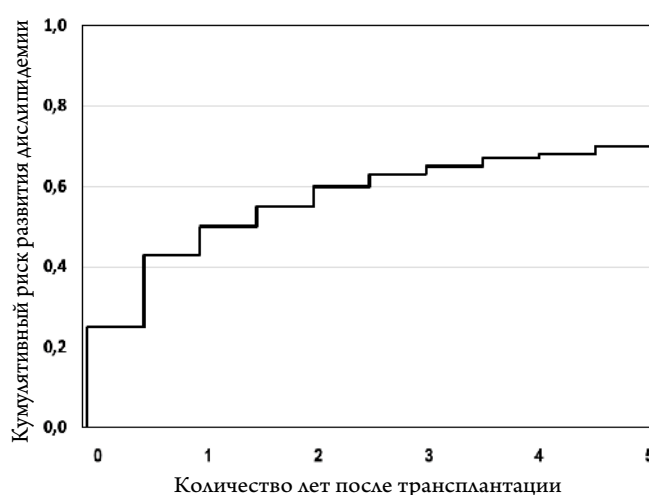
Рисунок 5. Влияние дислипидемии на отдаленный прогноз (развитие ХИБС) у реципиентов трансплантата печени

Развитие ХИБС через $5,3 \pm 2,34$ лет наблюдения ассоциировалось с повышением уровня метаболитов оксида азота ($RR=3,028$ ($1,114-5,467$)), эндотелина-1 ($RR=1,469$ ($1,006-3,924$)), снижением показателя эндотелий-зависимой вазодилатации ($7,6 \pm 0,82\%$ и $12,4 \pm 1,03\%$ соответственно, $p=0,035$, $RR=2,421$ ($1,128-3,584$)), что отражает вклад эндотелиальной дисфункции в развитие и прогрессирование ишемии миокарда у данной категории пациентов.

Таким образом, в отдаленном послеоперационном периоде высокая частота встречаемости традиционных (артериальная гипертензия 88,6%, ожирение 36,6%, гиперхолестеринемия 77,8%, гипертриглицеридемия 43,6%, снижение уровня ХС ЛВП 35,4%, избыточное содержание ХС ЛНП 66,8% и ЛОНП 51,2%, увеличение ИА 61,5%) и выявление дополнительных неконвенциональных факторов риска (увеличение величины кальциевого индекса, повышение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции) позволяют отнести реципиентов трансплантата печени через 5 лет после выполнения органозамещающей операции к группе высокого кардиоваскулярного риска. Вероятность выявления ХИБС в отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов трансплантата печени с МС была в 4,8 раза выше, чем у реципиентов, не имеющих МС, при наличии гипертриглицеридемии – в 8,6 раз выше, чем у реципиентов, ее не имеющих, при уровне ХС ЛНП > 3 ммоль/л – в 5,8 раз выше, чем у реципиентов, не имеющих увеличения данного показателя, при ИА $> 3,5$ – в 3,2 раза выше, чем у реципиентов с ИА $\leq 3,5$ (табл. 5, рис. 5).

На рис. 6 отмечено, что медиана времени от момента проведения ОТП до развития дислипидемии составила 1,5 года (0,5–3,0 года).

Уровень ОХ и ТГ в исследуемой когорте реципиентов трансплантата печени увеличивались с течением времени,

Рисунок 6. Дислипидемия у реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде

но скорость изменений была наибольшей в течение первых двух лет после ОТП. В нескорректированном анализе факторами, связанными с развитием дислипидемии после ОТП, были мужской пол, вирусный гепатит как показание к ОТП, артериальная гипертензия, сахарный диабет и наличие ХИБС. В скорректированной модели пациенты с вирусным гепатитом, как показанием к ОТП, были менее склонны к развитию дислипидемии (ОР 0,54; 95% ДИ 0,36–0,83; $p=0,004$), в то время как у пациентов с ХИБС вероятность наличия дислипидемии была выше (ОШ 1,56, 95% ДИ 1,08–2,27, $p=0,019$).

На основании представленных результатов разработана модель развития ХИБС у реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде (см. центральную иллюстрацию).

Прогностическая точность модели развития ХИБС, разработанной с применением комплекса независимых факторов риска, составила 84,6%.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о прогрессировании цирротической кардиомиопатии в период нахождения пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени в листе ожидания, неполном регрессировании ее проявлений в течение первого года после проведения ортотопической трансплантации печени, увеличении суммарного кардиоваскулярного риска и вероятности развития ХИБС у реципиентов печеночного трансплантата в отдаленном послеоперационном периоде за счет высокой встречаемости традиционных факторов риска и появления после вмешательства дополнительных факторов: увеличения индекса массы тела, кальциевого индекса, усугубления проявлений эндотелиальной дисфункции, снижения скорости клубочковой фильтрации. Таким образом, модификация факторов кардиоваскуляр-

ного риска лежит в основе динамического изменения сердечно-сосудистого фенотипа реципиентов трансплантата печени, формирования гепатокардиального континуума, создания персонифицированных методов медицинской профилактики и лечения данной категории пациентов.

Благодарности

Авторы выражают благодарность коллективам ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государ-

ственный медицинский университет», ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология».

Финансирование

Финансирование получено из республиканского бюджета РБ.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 08.11.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal. 2020;41(2):255–323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Revista Española de Cardiología (English Edition). 2022;75(5):429. DOI: 10.1016/j.rec.2022.04.003
3. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The task force for the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). European Heart Journal. 2018;39(9):763–816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095
4. Kshirsagar AV, Chiu Y, Bombardieri AS, August PA, Viera AJ, Colindres RE et al. A Hypertension Risk Score for Middle-Aged and Older Adults. The Journal of Clinical Hypertension. 2010;12(10):800–8. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2010.00343.x
5. Aghaolou B, VanWagner LB. Cardiac and Pulmonary Vascular Risk Stratification in Liver Transplantation. Clinics in Liver Disease. 2021;25(1):157–77. DOI: 10.1016/j.cld.2020.08.008
6. Truitt K, Chen K, Yano Y, Gregory DL, VanWagner LB. Blood Pressure Variability Early After Liver Transplantation Predicts Long-Term Mortality. Liver Transplantation. 2022;28(4):615–22. DOI: 10.1002/lt.26370
7. Sharma V, Kleb C, Sheth C, Verma BR, Jain V, Sharma R et al. Cardiac considerations in liver transplantation. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2022;89(1):46–55. DOI: 10.3949/ccjm.89a.21006
8. Plotogea O, Ilie M, Sandru V, Chiotoroiu A, Bratu O, Diaconu C. Cardiovascular and Metabolic Consequences of Liver Transplantation: A Review. Medicina. 2019;55(8):489. DOI: 10.3390/medicina55080489
9. De Luca L, Kalafateli M, Bianchi S, Alasaker N, Buzzetti E, Rodríguez-Perálvarez M et al. Cardiovascular morbidity and mortality is increased post-liver transplantation even in recipients with no pre-existing risk factors. Liver International. 2019;39(8):1557–65. DOI: 10.1111/liv.14185
10. Mohebbi D, Anagnostopoulos A-M, Estrada-Roman A, Pavlakis M, Curry MP, Gavin MC. Cardiovascular Risk Assessment in Renal and Liver Transplant Candidates: A Multidisciplinary Institutional Standardized Approach. Cardiology in Review. 2019;27(6):286–92. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000282
11. Nemes K, Åberg F, Gylling H, Isoniemi H. Cholesterol metabolism in cholestatic liver disease and liver transplantation: From molecular mechanisms to clinical implications. World Journal of Hepatology. 2016;8(22):924–32. DOI: 10.4254/wjh.v8.i22.924
12. Gallegos-Orozco JF, Charlton MR. Predictors of Cardiovascular Events After Liver Transplantation. Clinics in Liver Disease. 2017;21(2):367–79. DOI: 10.1016/j.cld.2016.12.009
13. Grigorenko E.A., Shalimova A.S., Rummo O.O., Mitkovskaya N.P. Dyslipidemia in liver transplant recipients. Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks. 2021;5(2):1270–3. [Russian: Григоренко Е.А., Шалимова А.С., Руммо О.О., Митковская Н.П. Дислипидемия у реципиентов трансплантата печени. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2021;5(2):1265–9. DOI: 10.51922/2616-633X.2021.5.2.1265]. DOI: 10.51922/2616-633X.2021.5.2.1270
14. Ministry of Health of the Republic of Belarus. Order No. 6 dated 05.01.2010 'On approval of certain protocols for transplantation of human organs and tissues'. Av. at: [https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/CProtokol/КП трансплантации печени 05.01.2010 № 6.pdf?ysclid=lqt4l13lmh745614048](https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/CProtokol/КП%20трансплантации%20печени%2005.01.2010%20№%206.pdf?ysclid=lqt4l13lmh745614048). [Russian: Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Приказ №6 от 05.01.2010 «Об утверждении некоторых протоколов трансплантации органов и тканей человека». Доступно на: [https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/CProtokol/КП трансплантации печени 05.01.2010 № 6.pdf?ysclid=lqt4l13lmh745614048](https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/CProtokol/КП%20трансплантации%20печени%2005.01.2010%20№%206.pdf?ysclid=lqt4l13lmh745614048)]