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

[1] – УО «БГМУ», 220116, Республика Беларусь, Минск, пр-кт Дзержинского, д. 83

[2] – ГУ РНПЦ «Трансплантации органов и тканей» на базе УЗ «9-я ГКБ г. Минска», 220116, Республика Беларусь, Минск, ул. Семашко, д. 8

Проспективный мониторинг кардиоваскулярных факторов риска у реципиентов трансплантатов печени и почек

УДК 616.12–008.46–036.12:616–089.819.843

Ключевые слова: печень, почки, сердечно-сосудистый риск, трансплантация

Keywords: liver, kidneys, cardiovascular risk, transplantation

Ссылка на эту статью: Митьковская Н. П., Руммо О. О., Григоренко Е. А. Проспективный мониторинг кардиоваскулярных факторов риска у реципиентов трансплантатов печени и почек. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;84 (3):172–178

Резюме

Актуальность. Важность изучения новых ФР сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов трансплантатов органов и тканей обусловлена сложностью мониторирования модифицируемых факторов кардиоваскулярного риска у пациентов, имеющих тяжелую инвалидизирующую органную патологию на этапе включения их в лист ожидания и приобретающих ятрогенные ФР в послеоперационном периоде после успешно выполненной органной трансплантации. *Цель.* Провести проспективное мониторирование признаков, влияющих на структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы и кардиоваскулярный риск у реципиентов, перенесших трансплантацию печени и почек, на этапе включения в лист ожидания и в послеоперационном периоде. *Материалы и методы.* Обследовано 164 пациента Республиканского центра трансплантации органов и тканей Республики Беларусь: 75 реципиентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени, и 89 пациентов, перенесших трансплантацию почки. Исследование носило проспективный характер, что предполагало включение пациентов в исследуемые группы на этапе их нахождения в листе ожидания. У реципиентов трансплантатов печени и почки в динамике выполнены исследования структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы, определены уровни маркеров кардиометаболического риска и показатели системы гемостаза. *Результаты.* В отдаленном послеоперационном периоде прогрессирование гипертрофии ЛЖ сопровождается увеличением кальциноза коронарных артерий. Основными биохимическими маркерами, отражающими наличие эндотелиальной дисфункции и миокардиального стресса, в группе реципиентов трансплантатов почки является уровень гомоцистеина, у реципиентов донорской печени – уровень фактора Виллебранда и Д-димеров. Определение уровня NT-proBNP для стратификации кардиоваскулярного риска при обследовании реципиентов трансплантатов почки в отдаленном послеоперационном периоде в отличие от общей популяции является неинформативным. *Заключение.* Независимо от наличия кардиоваскулярного анамнеза, реципиенты трансплантатов органов в отдаленном послеоперационном периоде, как и при включении их в лист ожидания, имеют высокий риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий и нуждаются в агрессивной медикаментозной коррекции риска, несмотря на проведенную органозаместительную терапию.

Summary

Background. The importance of studying new risk factors (RFs) for cardiovascular complications in recipients of organ and tissue transplants is related with complicated monitoring of modifiable cardiovascular RFs in patients who have severe disabling organ injury at the stage of adding them to the waiting list and who acquire postoperative iatrogenic RFs after successful organ transplantation. *Aim.* To perform prospective monitoring of signs influencing structure and function cardiovascular parameters and cardiovascular risk in recipients of liver and kidney transplants at the stage of addition to the waiting list and during the postoperative period. *Materials and methods.* 164 patients of the Republican Center for Organ and Tissue Transplantation (Belarus) were evaluated, including 75 orthotopic liver transplant recipients and 89 kidney transplant recipients. The study was prospective and therefore implied enrollment of patients who had been already added to the waiting list. Structural and functional status of the cardiovascular system was studied and cardiometabolic risk markers and hemostasis system indices were measured in all liver and kidney transplant recipients. *Results.* Remote postoperative progression of LV hypertrophy was associated with increased coronary artery calcification. The major biochemical markers for the presence of endothelial dysfunction and myocardial stress were homocysteine level in the group of kidney transplant recipients and levels of von Willebrand factor and D-dimers in the group of liver transplant recipients. For stratification of cardiovascular risk in kidney transplant recipients, as distinct from the general population, measurement of NT-proBNP was uninformative in the remote postoperative period of kidney transplantation. *Conclusion.* Irrespective of the cardiovascular history, organ transplant recipients are at high risk of adverse cardiovascular events in the remote postoperative period as well as at addition to the waiting list, and they require aggressive drug correction of the risk despite the performed organ replacement therapy.

В последнее время отмечается прогрессивная тенденция в применении индивидуального подхода при оценке суммарного кардиоваскулярного риска (КВР), учитывающего, помимо сочетания традиционных факторов, наличие сопутствующей патологии, проводимую медикаментозную терапию и ее ятрогенные эффекты, генетический анамнез.

Невысокая прогностическая значимость традиционных ФР у пациентов, имеющих коморбидные состояния, позволяет оценить вероятность развития сердечно-сосудистых катастроф не более чем в 50% случаев. Актуальность изучения новых ФР сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов трансплантатов органов и тканей обусловлена существующей сложностью мониторирования модифицируемых факторов кардиоваскулярного риска у пациентов, имеющих тяжелую инвалидизирующую органную патологию на этапе включения их в лист ожидания и приобретающих ятрогенные факторы КВР в послеоперационном периоде после успешно выполненной органной трансплантации.

Дополнительные биохимические маркеры КВР тесно сопряжены с воспалением и дисфункцией эндотелия, дестабилизацией атеросклеротической бляшки и могут быть использованы при накоплении убедительных доказательств в качестве прогностически значимых факторов при оценке как суммарного сердечно-сосудистого риска, так и эффективности лечебных стратегий, направленных на стабилизацию атеросклеротической бляшки и профилактику атеросклеротических осложнений. Наибольшие прогностические перспективы в настоящее время связывают с использованием маркеров воспаления (С-реактивный белок, молекулы адгезии ICAM-1, VCAM-1, Е- и Р-селектины, повышение количества лейкоцитов, провоспалительные цитокины), гомоцистеина, тканевого активатора плазминогена, липопротеина (а). К структурным маркерам формирования атеросклероза, грозящего развитием инвалидизирующих осложнений, относится гипертрофия миокарда ЛЖ, его систоло-диастолическая дисфункция, показатели кальциноза коронарных артерий, суммарного стресс-счета.

Факторы КВР, независимо от наличия у пациента сопутствующей патологии, на патогенетическом уровне оказывают универсальное действие: вызывают эндотелиальную дисфункцию, повреждение клетки, воспаление и посредством активации тканевого фактора приводят к запуску свертывающего каскада [1, 2]. Персистирующая эндотелиальная вазомоторная дисфункция, вне зависимости от осуществляемой терапии и ФР атеросклероза, является предиктором сердечно-сосудистых событий и одним из основных патогенетических звеньев развития атеросклероза и его прогрессирования. Образуемые эндотелием нейрогормональные вещества (факторы роста, цитокины, молекулы межклеточной адгезии) и атеросклеротический процесс имеют доказанную причинно-следственную связь [3, 4]. Путем активации клеток эндотелия и индукции экспрессии молекул адгезии провоспалительными цитокинами поддерживается местное воспаление в атеросклеротической бляшке, что играет существенную роль в развитии атеротромботических осложнений [5]. Измененный эндотелий активно привлекает лейкоциты путем экспрессии молекул межклеточной адгезии (VCAM, ICAM) [6]. Таким образом, эндотелиальная дисфункция и воспаление сосудистой стенки являются последовательными патофизиологическими этапами в развитии атеросклероза, неустойчивости атеромы, сопровождаемой местным тромбозом, который лежит в основе развития кардиоваскулярных осложнений.

Цель исследования – провести проспективное мониторирование признаков, влияющих на структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы и кардиоваскулярный риск у реципиентов, перенесших трансплантацию печени и почек, на этапе включения в лист ожидания и в послеоперационном периоде.

Материалы и методы

Обследовано 164 пациента Республиканского центра трансплантации органов и тканей Республики Беларусь: 75 реципиентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени (группа 1) и 89 пациентов, перенесших трансплантацию почки (группа 2). Исследование носило проспективный характер, что предполагало включение пациентов в исследуемые группы на этапе их нахождения в листе ожидания.

Среди обследовавшихся лиц 79 (48,2%) мужчин и 85 (51,8%) женщин. Соотношение мужчины/женщины составило 1:1,07. Через 12 месяцев после трансплантации в отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов донорской печени (группа 1) АГ была выявлена у 29 (38,7%) пациентов, рост на 7,4% в сравнении с дооперационным периодом мониторирования. Семейный анамнез ранних ССЗ имели 48 (64%) человек, отягощенную наследственность в отношении СД 2 типа – 9 (12%), распространенность курения составила 5,3% (4 человека). При первичном осмотре среднее значение ЧСС в покое у реципиентов донорской печени было 102,45±12,06 мин$^{-1}$, среднее САД – 107,12±2,75 мм рт. ст., среднее ДАД – 70,23±8,65 мм рт. ст., через 12 месяцев после проведенной трансплантации печени – 89,12±4,17 мин$^{-1}$, $p<0,05$, 159,64±18,35 мм рт. ст., $p<0,05$, 92,46±14,32 мм рт. ст., $p<0,05$ соответственно.

В группе лиц, перенесших трансплантацию почки, на этапе нахождения в листе ожидания и в отдаленном послеоперационном периоде АГ была отмечена у 80 (89,8%) пациентов, семейный анамнез ранних

ССЗ – у 74 (83,1%) пациентов, отягощенная наследственность в отношении СД 2 типа – у 36 (40,5%), распространенность курения составила 10,1% (9 человек). При первичном осмотре среднее значение ЧСС в покое у реципиентов донорской почки было 72,45±4,06 мин$^{-1}$, среднее САД – 172,12±7,35 мм рт. ст., среднее ДАД – 108,41±5,12 мм рт. ст., через 12 месяцев после проведенной трансплантации почки – 79,18±6,24 мин$^{-1}$, p>0,05, 169,56±12,19 мм рт. ст., p>0,05, 98,14±11,12 мм рт. ст., p>0,05, соответственно.

В исследуемых группах в динамике выполнены исследования, определяющие структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, ЭхоКГ, допплер-ЭхоКГ, скрининг коронарного кальция), определены уровни маркеров кардиометаболического риска (ФНО-α, Д-димеры, гомоцистеин, BNP). Проведена комплексная оценка взаимосвязи между структурно-функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы (увеличение индекса массы миокарда ЛЖ, диастолическая дисфункция ЛЖ и ПЖ), биохимическими показателями кардиометаболического риска (уровень NT-proBNP, ФНО-α, гомоцистеина), нарушениями системы гемостаза (АЧТВ, протромбиновое время, фибриноген), тромбоцитарного звена, отдельными маркерами развития гемостазиологических осложнений (Д-димер, фактор Виллебранда, антитромбин III, протеин С).

Таблица 1. Показатели центральной гемодинамики в группах исследования через 12 месяцев после проведения трансплантации

Показатель (M±m)	Группа 1 Лист ожидания (n=74)	Группа 1 После трансплантации (n=71)	Группа 2 Лист ожидания (n=87)	Группа 2 После трансплантации (n=81)
Ао, см	2,89±0,02	3,01±0,04	3,07±0,12	3,12±0,14
АК, см	2,49±0,04	2,28±0,03	2,19±0,02	2,21±0,03
ПСПЖ, см	0,49±0,12	0,51±0,04	0,28±0,02	0,31±0,04
ПЗРПЖ, см	3,12±0,03	3,19±0,01	2,62±0,04	3,01±0,02
ЛП, см	3,51±0,05	3,67±0,12	3,92±0,03	3,94±0,02
МЖП, см	1,25±0,03	1,23±0,05	1,15±0,09*	1,63±0,04
ЗСЛЖ, см	1,04±0,04	1,14±0,02	1,23±0,02	1,34±0,04
КСД, см	3,82±0,94	3,94±0,61	3,97±0,21	4,12±0,36
КДД, см	5,41±0,17	5,67±0,14	5,36±0,04	5,72±0,12
ФВ, %	62,42±2,19	58,13±3,34	68,42±4,02	66,24±2,14

* – достоверность различия показателей при внутригрупповом сравнении при p<0,05

Результаты и обсуждение

При сравнительной оценке результатов ЭхоКГ, полученных при выполнении исследования в М- и В-режимах, у реципиентов донорской почки в отдаленном послеоперационном периоде отмечалось увеличение толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу. Остальные структурные показатели в группах исследования находились в пределах допустимых значений и достоверно не различались (табл. 1).

Среднее значение индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) у реципиентов донорской почки и печени достоверно превышало аналогичный показатель в исследуемых группах листа ожидания. Индекс относительной толщины миокарда в диастолу (ИОТС) в группах исследования соответствовал нормальным значениям (<0,45), однако у реципиентов донорской почки был

Таблица 2. Показатели геометрической модели ЛЖ в группах исследования

Показатель (M±m)	Группы наблюдения			
	Группа 1 Лист ожидания (n=74)	Группа 1 После трансплантации (n=71)	Группа 2 Лист ожидания (n=87)	Группа 2 После трансплантации (n=81)
ИММЛЖ, г/м^2	84,21±3,18	121,42±13,19*#	105,43±7,21	167,24±9,65*#
ИОТС ЛЖ	0,23±0,012	0,25±0,014	0,39±0,014	0,45±0,012*

ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ, ИОТС – индекс относительной толщины миокарда в диастолу;
* – достоверность различия показателей при сравнении внутри группы при p<0,05, # – при p<0,05.

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

Признак (P±m)	Группы исследования							
	Группа 1 Лист ожидания (n=74)		Группа 1 После трансплантации (n=71)		Группа 2 Лист ожидания (n=87)		Группа 2 После трансплантации (n=81)	
	Абс	На 100 обследованных	Абс	На 100 обследованных	Абс	На 100 обследованных	Абс	На 100 обследованных
ИММЛЖ >118 г/м^2	12	16,21±4,21*#	39	54,93±5,48#	64	73,56±4,96*	76	93,82±3,45
Ремоделирование ЛЖ (без учета типа)	9	12,16±3,19*#	27	38,02±8,24#	53	60,92±7,34*	68	83,95±8,19

* – достоверность различия показателей при сравнении внутри групп при p<0,05;
\# – достоверность различия межгрупповых показателей при p<0,05.

ISSN 1728–4651. Журнал Сердечная Недостаточность. Том 15, №3 (84), 2014 г.

Таблица 4. Частота клапанной регургитации в группах исследования по результатам допплер–ЭхоКГ

Локализация регургитации (P±m)	Группа 1 Лист ожидания (n=74)		Группа 1 После трансплантации (n=71)		Группа 2 Лист ожидания (n=87)		Группа 2 После трансплантации (n=81)	
	Абс	На 100 обсл.	Абс	На 100 обсл.	Абс	На 100 обсл.	Абс	На 100 обсл.
Аортальный клапан	9	12,16±3,27#	12	16,90±18,43#	43	49,42±13,69	48	59,25±14,56
Клапан легочной артерии	32	43,24±15,24#	38	53,52±9,34#	12	13,79±4,53	15	18,52±7,72
Митральный клапан	26	35,13±6,48	29	40,84±12,54	32	36,78±16,07	38	46,91±8,07
Трикуспидальный клапан	56	75,67±5,54*#	69	97,18±4,12#	43	48,31±16,31	49	60,4±99,05

* – достоверность различия показателей при сопоставлении внутри групп сравнения при p<0,05, # – достоверность различия показателей при межгрупповом сравнении показателей реципиентов донорских органов при p<0,05.

достоверно выше в отдаленном послеоперационном периоде (табл. 2).

При определении типа геометрической модели ЛЖ установлено достоверное увеличение количества пациентов с ИММЛЖ ≥118 г/м^2 и патологическим ремоделированием ЛЖ у реципиентов трансплантатов печени и почек в отдаленном послеоперационном периоде (табл. 3).

Доля лиц, имеющих нормальную геометрическую модель ЛЖ, среди реципиентов донорской почки была достоверно ниже, чем в группе 1. В структуре ремоделирования ЛЖ 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 представлена в таблице 4. Выявлено достоверное увеличение среднего значения максимальной скорости потока периода позднего наполнения ЛЖ в группе лиц, перенесших трансплантацию почки более 12 месяцев назад. Также в данной группе в отдаленном послеоперационном периоде отмечалось уменьшение отношения скорости раннего к скорости позднего наполнения ЛЖ, что является признаком наличия диастолической дисфункции ЛЖ. У реципиентов донорской печени после перенесенной трансплантации отмечено достоверное уменьшение отношения скорости раннего к скорости позднего наполнения ПЖ, что является признаком наличия диастолической дисфункции ПЖ. Эхокардиографические показатели допплеровского исследования представлены в таблице 5.

Таблица 5. ЭхоКГ показатели диастолической функции ПЖ и ЛЖ в группах исследования

Показатель (M±m)	Группа 1 Лист ожидания (n=74)	Группа 1 После трансплантации (n=71)	Группа 2 Лист ожидания (n=87)	Группа 2 После трансплантации (n=81)
ЕМК, м/с	0,85±0,11	0,78±0,14	0,78±0,04	0,82±0,01
АМК, м/с	0,61±0,07	0,59±0,03#	0,64±0,09*	0,8±0,06
Е/АМК	1,45±0,05	1,39±0,04#	1,23±0,06*	0,98±0,02
ЕТК, м/с	0,62±0,04	0,59±0,02	0,61±0,12	0,64±0,09
АТК, м/с	0,64±0,07	0,61±0,04#	0,59±0,05	0,49±0,03
Е/АТК	0,92±0,03*#	0,82±0,01#	1,27±0,08	1,42±0,12

ЕМК – максимальная скорость потока периода раннего наполнения ЛЖ, АМК – максимальная скорость потока периода позднего наполнения ЛЖ, Е/АМК – отношение скорости раннего к скорости позднего наполнения ЛЖ, ЕТК – максимальная скорость потока периода раннего наполнения ПЖ, АТК – максимальная скорость потока периода позднего наполнения ПЖ, Е/АТК – отношение скорости раннего к скорости позднего наполнения ПЖ; * – достоверность различия показателей при сравнении внутри группы реципиентов донорских органов при p<0,05, # – достоверность различия показателей при межгрупповом сопоставлении при p<0,05.

Таблица 6. Показатели скринингового исследования кальциноза коронарных артерий в группах исследования через 12 месяцев после проведения трансплантации

Показатель КИ (M±m)	Группа реципиентов трансплантатов печени (n=49)		Группа реципиентов трансплантатов почки (n=51)	
	AJ-130, ед.	Volume-130, мм^2	AJ-130, ед.	Volume-130, мм^2
Проксимальный отдел левой коронарной артерии (LMA)	9,12±2,04*	14,34±3,51*	29,18±6,34	32,67±7,08
Передняя межжелудочковая ветвь ЛКА (LAD)	17,49±1,26*	25,18±4,15*	67,32±12,04	123,52±23,19
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)	8,36±0,48*	5,14±0,29*	65,18±14,08	69,54±12,42
Задняя межжелудочковая ветвь ПКА (PDA)	0	0	1,32±0,02	2,18±0,12

* – достоверность различия показателей при p<0,05

Таблица 7. Показатели липидного спектра крови у реципиентов донорских органов

Показатель (M±m)	Группы исследования			
	Группа 1 Лист ожидания (n=65)	Группа 1 После трансплантации (n=61)	Группа 2 Лист ожидания (n=79)	Группа 2 После трансплантации (n=74)
Общий холестерол, ммоль/л	6,29±1,42	6,38±1,18	6,78±0,07	6,64±0,02
Триглицеролы, ммоль/л	1,72±0,34#	2,18±0,47#	4,23±0,09	4,38±0,27
ЛПОНП, ммоль/л	0,24±0,02#	0,32±0,01#	0,98±0,04	0,96±0,02
ЛПНП, ммоль/л	4,61±1,23	4,91±1,32	4,28±1,06	4,41±0,52
ЛПВП, ммоль/л	1,36±0,24#	1,27±0,09#	0,47±0,02	0,54±0,05
Индекс атерогенности	2,68±0,21*#	4,34±1,23	5,34±0,42	5,53±1,03
Аполипопротеин А1, г/л	1,47±0,08#	1,56±0,03#	0,76±0,03	0,92±0,04
Аполипопротеин В, г/л	1,32±0,17#	1,47±0,12#	3,54±0,11	3,48±0,07
Апо-A_1/Апо-В	1,15±0,34#	1,24±0,02#	0,41±0,03	0,34±0,02

* – достоверность различия показателей при сравнении внутри группы реципиентов донорских органов при p<0,05; # – достоверность различия показателей при межгрупповом сопоставлении при p<0,05.

Таблица 8. Медикаментозная терапия артериальной гипертензии у лиц, включенных в исследование

Группы препаратов*	Группа 1 (n=9)		Группа 2 (n=11)	
	Абс.	На 100 обсл.	Абс.	На 100 обсл.
Ингибиторы АПФ	4	44,5±6,42	5	45,4±4,39
β-АБ	3	33,4±2,78	4	36,4±1,71
АСа$^{2+}$	5	55,6±3,24	6	54,5±3,97
Диуретики	2	22,3±5,07	3	27,3±4,78

* – достоверные различия не установлены

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

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 ФР и уровня С-реактивного белка, имеет большую чувствительность по сравнению с Фрамингемским 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.

Таблица 9. Показатели коагулограммы реципиентов донорской печени и почек в отдаленном послеоперационном периоде

Показатель (M±m)	Группы исследования			
	Группа 1 (n=47)		Группа 2 (n=39)	
Тромбоциты, л-1	208,53±39,14×10^9		214,19±41,27×10^9	
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*		82,61±11,35	
Протеин С, %	49,19±4,26*		68,24±7,12	
Фактор Виллебранда, %	138,54±24,21*		187,12±19,82	
Признак (P±m)	**Абс.**	**На 100 обсл.**	**Абс.**	**На 100 обсл.**
Повышение уровня Д-димеров	19	40,42±3,27	16	41,02±5,26
Повышение уровня фактора Виллебранда	14	29,78±7,64	12	30,76±8,94
Снижение концентрации протеина С	16	34,04±4,12	14	35,89±2,11
Снижение активности антитромбина-III	14	29,78±7,64	12	30,76±8,94

* – достоверность различия показателей при p<0,05

Таблица 10. Статистика переменных, содержащихся в модели

Признаки		Статистика Уилкса (λ)	F-отношение (5; 12)	p-уровень
Содержание	Д-димеры	0,742172	12,36921	0,001204
	Фактор Виллебранда	0,544623	11,04176	0,004307
	Гомоцистеин	0,391866	2,79140	0,156642
	ФНО-α	0,525243	4,12286	0,070494
КИ, ед.		0,430508	3,40623	0,068843

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

Признаки		Статистика Уилкса (λ)	F-отношение (5; 14)	p-уровень
Содержание	Д-димеры	0,743024	64,73820	0,000000
	Фактор Виллебранда	0,300246	19,89320	0,000674
	Гомоцистеин	0,265328	12,11213	0,003853
	ФНО-α	0,288453	14,66598	0,000947
КИ, мм^2		0,197265	7,49672	0,022647

Несмотря на наличие дислипидемии в предоперационном периоде, при анализе показателей липидограммы у реципиентов донорской почки и печени выявлено повышение индекса атерогенности, в группе 2 также отмечалось повышение среднего уровня ТГ, ЛПОНП и аполипопротеина-В в отдаленном послеоперационном периоде. Значения сывороточной концентрации общего ХС и ЛПНП у пациентов, включенных в исследование, были выше оптимальных показателей, однако внутри- и межгрупповые различия оказались недостоверными. Средний уровень ЛПВП, аполипопротеина A_1, отношения апо-A_1/апо-В был снижен у исследуемых из группы 2 по сравнению с оптимальными показателями и значениями в группе 1 (табл. 7).

В исследуемых группах среди пациентов, имеющих сопутствующую АГ, был проведен сравнительный анализ медикаментозной гипотензивной терапии (табл. 8). Таким образом, можно отметить, что в отдаленном послеоперационном периоде у лиц, перенесших трансплантацию печени и почек и включенных в исследование, частота выявления АГ, 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 9. 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.

При определении уровней маркеров миокардиального стресса в исследуемых группах в отдаленном послеоперационном периоде выявлено достоверное увеличения уровней NT-proBNP (665,9±20,3 пг/мл, 216,7±34,8 пг/мл, $p<0,05$) и гомоцистеина (27,18±4,32 мкмоль/л, 8,32±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-α (16,74±3,14 пг/мл, 12,51±2,43 пг/мл, $p<0,05$).

Для достижения поставленной цели 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 ИММЛЖ», который может принимать два значения: «да»/«нет». Подготовлены две выборки: анализируемая (n=38) для вычисления дискриминантной функции и тестовая (n=19) 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 (λ=0,34261, F (5,12)=6,3984, p<0,01), свидетельствующие о целесообразности их использования для разделения групп (табл. 10).

Проверка корректности анализируемой выборки проведена путем оценки результатов классификационной матрицы. После достижения общим коэффициентом корректности в классификационной матрице 100% процесс дискриминантного анализа повторен и получены результаты: n=21, λ=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^2.

Вычислена дискриминантная функция (собственное значение которой 7,937586, коэффициент канонической корреляции 0,947857, λ=0,124895, χ^2=31,94678, p<0,001), и для каждой переменной получены стандартизованные коэффициенты, согласно которым наибольший вклад в дискриминантную функцию вносят значения КИ, фактора Виллебранда, 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:

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

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

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 классификации составила 90%.

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 прогрессирование гипертрофии ЛЖ, определяемое при повышении ИММ, сопровождается увеличением кальциноза коронарных артерий. Основными биохимическими маркерами, отражающими наличие эндотелиальной дисфункции и миокардиального стресса, в группе реципиентов трансплантатов почки является уровень гомоцистеина, у реципиентов донорской печени – уровень фактора Виллебранда и Д-димеров. Определение уровня NT-proBNP для стратификации кардиоваскулярного риска при обследовании реципиентов трансплантатов почки в отдаленном послеоперационном периоде в отличие от общей популяции является неинформативным.

Список литературы

1. Jackson SP1, Nesbitt WS, Kulkarni S. Signaling events underlying thrombus formation. J Thromb Haemost. 2003 Jul;1 (7):1602–12.
2. Moreno PR1, Bernardi VH, López-Cuéllar J et al. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. Circulation. 1996 Dec 15;94 (12):3090–7.
3. Rader DJ. Inflammatory markers of coronary risk. N Engl J Med. 2000;343 (16):1179–1182.
4. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340 (2):115–126.
5. Оганов Р. Г. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007;5:15–19.
6. Cybulsky MI1, Gimbrone MA Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. Science. 1991 Feb 15;251 (4995):788–91.

Материал поступил в редакцию 25/11/2013