УДК 616.12-089.168.86-06:616-052-089.843

Митьковская Н.П.[1], Руммо О.О.[2], Григоренко Е.А.[1]
[1] Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
[2] 9-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Mitkovskaya N.[1], Rummo O.[2], Grigorenko E.[1]
[1] Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus
[2] 9th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Стратификация риска внезапной сердечной смерти у реципиентов трансплантатов печени и почки

Stratification of Sudden Death Risk in Liver and Kidney Transplant Recipients

Резюме

Цель исследования – определить факторы, влияющие на структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы и риск внезапной сердечной смерти у реципиентов трансплантатов органов на этапе включения в лист ожидания. Обследовано 74 пациента Республиканского центра трансплантации органов и тканей: 35 человек, нуждающихся в трансплантации печени, и 39 реципиентов трансплантата почки, включенных в исследуемые группы на этапе их нахождения в листе ожидания. Установлено, что в группах реципиентов трансплантатов печени и почек в предоперационном периоде определяются достоверные различия частоты встречаемости второстепенных факторов риска внезапной сердечной смерти. Проведено исследование состояния сердечно-сосудистой системы, уровня липидов крови и маркеров миокардиального стресса.

Ключевые слова: реципиенты трансплантатов органов, факторы кардиоваскулярного риска, внезапная сердечная смерть, маркеры миокардиального стресса.

Resume

The goal of the study is to assess factors, affecting the structural and functional indices of the cardiovascular system and the risk of sudden cardiac death in recipients of organ transplants at the stage when they are included in the waiting list. 74 patients from the Republican Center of Transplantation of Organs and Tissues were examined. 35 patients were in need of liver transplants and 39 were recipients of kidney transplants. They were included in the study group at the stage of being on the waiting list. Significant differences of frequency of occurrence of secondary risk factors of sudden cardiac death were revealed in the groups of liver and kidney transplant recipients in the period before the operation. The studies of conditions of their cardiovascular systems, of the levels of their blood lipids and of markers of myocardial stress were done.

Keywords: organ transplant recipients, cardiovascular risk factors, sudden cardiac death, markers of myocardial stress.

■ ВВЕДЕНИЕ

По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, основными причинами смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в странах с высоким уровнем урбанизации являются прогрессирование хронической сердечной недостаточности и внезапная сердечная смерть (ВСС). По расчетным данным в Российской Федерации внезапно от сердечных причин ежегодно умирает 200–250 тыс. человек. Соответственно проблема ВСС крайне актуальна и для отечественного здравоохранения. Интерес к данной тематике обусловлен и тем фактом, что частота ВСС имеет тенденцию к увеличению. Также очевидно, что существует возможность использования эффективных профилактических мер, направленных на улучшение ситуации.

В 75–80% случаев ВСС – тяжелый молниеносно протекающий клинический вариант ишемической болезни сердца (ИБС). Патогенетическим механизмом реализации этого симптомокомплекса являются нарушения сердечного ритма, которые могут происходить на фоне структурных аномалий сердца и коронарных сосудов либо без данных органических изменений. Около 20–30% пациентов до возникновения ВСС имеют тахи-брадиаритмии и эпизоды асистолии [1–3].

Как правило, для развития внезапной сердечной смерти необходимо сочетание следующих факторов: наличие в анамнезе курения, выявление ишемии миокарда, эктопических очагов автоматизма в желудочке (более 10 желудочковых экстрасистол в час или неустойчивая желудочковая тахикардия, систоло-диастолической дисфункции левого желудочка, его гипертрофии, таких транзиторных патогенетических событий, как ацидоз, гипоксемия, эндотелиальная дисфункция, метаболические нарушения [4, 5].

У пациентов с отсутствием выраженной структурной патологии сердца ВСС, как правило, возникает из-за развития полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) или ЖТ по типу torsades de pointes. При наличии структурной патологии сердца, в частности ИБС, желудочковые аритмии возникают из-за появления острой ишемии миокарда либо в результате реализации механизма re-entry в области постинфарктного рубца (в данном случае нарушения коронарного кровотока не являются причиной аритмии) [4]. Реализация брадисистолических механизмов ВСС характерна для пациентов с терминальными стадиями структурной патологии сердца и встречается относительно редко (до 15%). При этом независимо от основного диагноза пусковыми факторами развития фатальных аритмий могут быть изменения тонуса вегетативной нервной системы (повышение симпатического и/или понижение парасимпатического), физическая нагрузка, прием некоторых лекарственных средств, электролитные нарушения, токсические воздействия, гипоксия. Таким образом, независимо от наличия кардиоваскулярного анамнеза реципиенты трансплантатов органов, имеющие терминальную стадию печеночной и/или почечной недостаточности, по мере их прогрессирования могут быть подвержены риску развития ВСС еще в предоперационном периоде, на этапе включения их в активный лист ожидания.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить факторы, влияющие на структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы и риск ВСС у реципиентов трансплантатов органов на этапе включения в лист ожидания.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 74 пациента Республиканского центра трансплантации органов и тканей: 35 человек, нуждающихся в трансплантации

печени (группа 1), и 39 реципиентов трансплантата почки (группа 2), включенных в исследуемые группы на этапе их нахождения в листе ожидания.

Среди обследованных лиц 40 человек (54,1%) – мужчины, 34 пациента (45,9%) – женщины. Соотношение «мужчины – женщины» – 1:1, 17. При включении в активный лист ожидания у реципиентов донорской печени (группа 1) артериальная гипертензия была выявлена у 6 (17,1%) пациентов, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний имели 12 (34,2%) человек, отягощенную наследственность в отношении сахарного диабета 2-го типа – 4 (11,4%), распространенность курения составила 8,6% (3 человека). При первичном осмотре среднее значение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое у реципиентов донорской печени было 102,45±12,06 мин$^{-1}$, среднее систолическое артериальное давление (АД) – 107,12±2,75 мм рт. ст., среднее диастолическое АД – 70,23±8,65 мм рт. ст.

У реципиентов трансплантатов почки на этапе нахождения в листе ожидания артериальная гипертензия была отмечена у 35 (89,7%) пациентов, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний – у 24 (61,5%) пациентов, отягощенная наследственность в отношении сахарного диабета 2-го типа – у 12 (30,8%), распространенность курения составила 35,9% (14 человек). При первичном осмотре среднее значение ЧСС в покое у реципиентов донорской почки было 72,45±4,06 мин$^{-1}$, среднее систолическое АД – 172,12±7,35 мм рт. ст., среднее диастолическое АД – 108,41±5,12 мм рт. ст.

В исследуемых группах в динамике выполнены исследования, определяющие структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, холтеровское мониторирование, ЭхоКГ, допплер-ЭхоКГ), определены уровни маркеров кардиометаболического риска (фактор некроза опухоли (ФНО-α), гомоцистеин, BNP).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов холтеровского мониторирования в исследуемых группах реципиентов трансплантатов печени и почек при их постановке в активный лист ожидания выявил увеличение частоты встречаемости желудочковых нарушений ритма в обеих группах (табл. 1).

Таблица 1
Частота регистрируемых нарушений ритма в группах исследования по результатам холтеровского мониторирования

Вид аритмии (P±m)	Группа 1, лист ожидания (n=12)		Группа 2, лист ожидания (n=14)	
	Абс.	На 100 обсл.	Абс.	На 100 обсл.
Синусовая тахикардия	11	91,78±12,36	12	85,71±26,13
Наджелудочковые экстрасистолы	10	83,34±16,68	11	78,57±19,29
Желудочковые экстрасистолы, в том числе аллоритмии	6	50,01±7,69	13	92,86±24,04*
Желудочковые тахикардии	5	41,67±6,23	2	14,28±2,19*

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

Таблица 2
Показатели центральной гемодинамики в группах исследования

Показатель (M±m)	Группа 1, лист ожидания (n=35)	Группа 2, лист ожидания (n=39)
Ао, см	2,29±0,02	3,07±0,12*
АК, см	2,49±0,04	2,38±0,02
ПСПЖ, см	0,49±0,12	0,28±0,02*
ПЗРПЖ, см	3,67±0,03	2,42±0,04*
ЛП, см	3,51±0,05	4,62±0,03*
МЖП, см	1,05±0,03	1,32±0,09*
ЗСЛЖ, см	1,04±0,04	1,28±0,02*
КСД, см	3,82±0,94	3,97±0,21
КДД, см	5,41±0,17	5,36±0,04
Амплитуда движения кольца трикуспидального клапана	8,03±0,07	15,21±0,14*
Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ),%	62,42±2,19	68,42±4,02

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

При сравнительной оценке показателей эхокардиографии, полученных при выполнении исследования в М- и В-режиме, у реципиентов донорской почки отмечалось утолщение стенок левого желудочка, расширение левого предсердия. Исследуемые из группы 1 имели достоверные различия размеров восходящего отдела аорты, правого желудочка, значимое снижение амплитуды движения кольца трикуспидального клапана в отличие от реципиентов трансплантатов почки. Остальные структурные показатели в группах исследования находились в пределах допустимых значений и достоверно не различались (табл. 2).

Среднее значение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у реципиентов донорской почки достоверно превышало аналогичный показатель в группе 1, при этом индекс относительной толщины стенки (ИОТС) ЛЖ в диастолу в обеих группах исследования соответствовал нормальным значениям (<0,45) (табл. 3).

При определении типа геометрической модели ЛЖ установлено достоверное увеличение количества пациентов с ИММЛЖ≥118 г/м^2 и патологическим ремоделированием ЛЖ у реципиентов трансплантатов почек (табл. 4).

Доля лиц, имеющих нормальную геометрическую модель ЛЖ, среди реципиентов донорской почки была достоверно ниже, чем в группе 1. В структуре ремоделирования ЛЖ у лиц, нуждающихся в трансплантации почки, преобладала концентрическая гипертрофия ЛЖ (p<0,05).

Таблица 3
Показатели геометрической модели ЛЖ в группах исследования

Показатель (M±m)	Группа 1, лист ожидания (n=35)	Группа 2, лист ожидания (n=39)
ИММЛЖ, г/м^2	84,21±3,18	105,43±7,21*
ИОТС ЛЖ	0,28±0,012	0,34±0,014

Примечания: * – достоверность различия показателей при p<0,05.

Таблица 4
Распространенность гипертрофии и патологических отклонений геометрической модели ЛЖ в группах исследования

Признак (P±m)	Группа 1, лист ожидания (n=35)		Группа 2, лист ожидания (n=39)	
	Абс.	На 100 обсл.	Абс.	На 100 обсл.
ИММЛЖ>118 г/м^2	6	17,14±6,02	28	71,79±3,24*
Ремоделирование ЛЖ (без учета типа)	4	11,43±2,17	23	58,97±6,43*

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

Частота встречаемости клапанной регургитации (без учета степени выраженности) среди обследованных пациентов Республиканского научно-практического центра трансплантации органов и тканей представлена в табл. 5.

В группе реципиентов донорской почки отмечалось уменьшение отношения скорости раннего к скорости позднего наполнения ЛЖ, что является признаком наличия диастолической дисфункции ЛЖ. У реципиентов донорской печени отмечено достоверное уменьшение отношения скорости раннего к скорости позднего наполнения правого желудочка, что является признаком наличия диастолической дисфункции ПЖ. Эхокардиографические показатели допплеровского исследования представлены в табл. 6.

При анализе показателей липидограммы у реципиентов донорской почки и печени выявлено повышение индекса атерогенности, среднего уровня триглицерелов (ТГ), общего холестерола (ОХ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и аполипопротеина В в группе 2. Средний уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), аполипопротеина A_1, отношения апо-A_1 / апо-В был снижен у исследуемых из обеих групп по сравнению с оптимальными показателями (табл. 7).

При определении уровней маркеров миокардиального стресса в исследуемых группах в предоперационном периоде выявлено достоверное увеличение уровней NT-proBNP в обеих исследуемых группах

Таблица 5
Частота клапанной регургитации в группах исследования по результатам допплер-эхокардиографии

Локализация регургитации (P±m)	Группа 1, лист ожидания (n=35)		Группа 2, лист ожидания (n=39)	
	Абс.	На 100 обсл.	Абс.	На 100 обсл.
Аортальный клапан	3	8,57±2,14	14	35,89±11,42*
Клапан легочной артерии	29	82,86±12,61	8	20,51±6,39*
Митральный клапан	16	45,71±4,18	23	58,97±16,04
Трикуспидальный клапан (III–IV степень)	26	74,29±8,74	7	17,95±2,18*

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

Таблица 6
Эхокардиографические показатели диастолической функции правого и левого желудочка в группах исследования

Показатель (M±m)	Группа 1, лист ожидания (n=35)	Группа 2, лист ожидания (n=39)
$E_{мк}$, м/с	0,75±0,11	0,78±0,04
$A_{мк}$, м/с	0,61±0,07	0,84±0,09*
$E/A_{мк}$	1,25±0,05	0,89±0,06*
$E_{тк}$, м/с	0,62±0,04	0,61±0,12
$A_{тк}$, м/с	0,64±0,07	0,59±0,05
$E/A_{тк}$	0,92±0,04	1,27±0,08*

Примечания: $E_{мк}$ – максимальная скорость потока периода раннего наполнения левого желудочка;
$A_{мк}$ – максимальная скорость потока периода позднего наполнения левого желудочка;
$E/A_{мк}$ – отношение скорости раннего к скорости позднего наполнения левого желудочка;
$E_{тк}$ – максимальная скорость потока периода раннего наполнения правого желудочка;
$A_{тк}$ – максимальная скорость потока периода позднего наполнения правого желудочка;
$E/A_{тк}$ – отношение скорости раннего к скорости позднего наполнения правого желудочка;
* – достоверность различия показателей при $p<0,05$.

Таблица 7
Показатели липидного спектра крови у реципиентов донорских органов

Показатель (M±m)	Группа исследования	
	Группа 1, лист ожидания (n=35)	Группа 2, лист ожидания (n=39)
ОХ, ммоль/л	4,29±1,42	6,78±0,07*
ТГ, ммоль/л	1,32±0,04	2,79±0,09*
ЛПОНП, ммоль/л	0,24±0,02	0,98±0,04*
ЛПНП, ммоль/л	2,61±1,23	4,28±1,06*
ЛПВП, ммоль/л	0,36±0,24	0,47±0,02
Индекс атерогенности	2,18±0,21	5,34±0,42*
Аполипопротеин A_1, г/л	0,87±0,08	0,76±0,03
Аполипопротеин В, г/л	1,32±0,17	3,54±0,11*
Апо-A_1 / Апо-В	0,75±0,34	0,41±0,03*

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

(665,9±20,3 пг/мл, 416,7±34,8 пг/мл соответственно) и гомоцистеина (27,18±4,32 мкмоль/л, 38,32±1,04 мкмоль/л соответственно). У реципиентов трансплантатов печени отмечалось повышение уровня ФНО-α (16,74±3,14 пг/мл, 12,51±2,43 пг/мл, $p<0,05$).

■ ВЫВОДЫ

Проведенное исследование с последующим многофакторным дискриминантным анализом признаков, влияющих на структурно-функциональные изменения миокарда у реципиентов трансплантатов печени и почек, позволило сделать следующие выводы:

1. В группах реципиентов трансплантатов печени и почек в предоперационном периоде выявлены достоверные различия частоты встречаемости второстепенных факторов риска ВСС.

2. Пациенты, включенные в активный лист ожидания трансплантации почки, характеризуются высокой частотой выявления артериальной гипертензии (89,7% пациентов), семейным анамнезом ранних сердечно-сосудистых заболеваний (61,5%), отягощенной наследственностью в отношении сахарного диабета 2-го типа (30,8%), распространенностью курения (35,9%).
3. В предоперационном периоде кардиоваскулярными факторами, определяющими риск развития внезапной смерти, у реципиентов трансплантатов печени являются пароксизмы неустойчивой ЖТ, систоло-диастолическая дисфункция правого желудочка, дислипидемия, повышение уровня маркеров миокардиального стресса (ФНО-α 16,74±3,14 пг/мл, NT-proBNP 665,9±20,3 пг/мл).
4. Реципиенты трансплантатов почки помимо неблагоприятного сочетания традиционных факторов кардиоваскулярного риска имеют высокую частоту выявления желудочковых аллоритмий (49,8%), увеличение ИММЛЖ (71,8%), диастолическую дисфункцию ЛЖ (Е/$А_{мк}$ 0,89±0,06), выраженную дислипидемию, гипергомоцистеинемию (38,32±1,04 мкмоль/л).

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Zipes, D.P. Sudden cardiac death / D.P. Zipes, H.J. Wellens // Circulation. – 2008. –№ 98. – P. 2334–2351.
2. ACC / AHA / ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death – Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) / D.P. Zipes [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – № 48. – P. 1064–1108.
3. Task Force on Sudden Cardiac Death, European Society of Cardiology. Summary of recommendations / S.G. Priori [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – № 22. – P. 450–1374.
4. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases / A. Bayes de Luna [et al.] // Am. Heart J. – 2009. – № 117. – P. 151–159.
5. Mechanisms determining sudden death. A cooperative study of 69 cases recorded using the Holter method / J.F. Leclercq [et al.] // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. – 2006. – № 79 (7). – P. 33–1024.

Поступила в редакцию 04.04.2014
Контакты: mitkovskaya1@mail.ru
(Наталья Павловна Митьковская)