



Дисфункция эндотелия как фактор риска ишемической болезни сердца у реципиентов трансплантата печени

Е.А. Григоренко¹, Н.П. Митьковская¹, О.О. Руммо²

¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет»; Республика Беларусь, г. Минск

² ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»; Республика Беларусь, г. Минск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: учитывая вклад эндотелиальной дисфункции в патогенез хронической ишемической болезни сердца (ИБС), провести у реципиентов трансплантата печени в предоперационном и отдаленном послеоперационном периоде оценку содержания в сыворотке крови специфических биомаркеров дисфункции эндотелия.

Дизайн: проспективное одноцентровое когортное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 420 реципиентов трансплантата печени. Длительность наблюдения составила $5,3 \pm 2,34$ года. В зависимости от наличия/отсутствия в отдаленном послеоперационном периоде регистрируемого исхода (хронической ИБС) исследуемая когорта была разделена на две группы: ИБС+ ($n = 102$) и ИБС- ($n = 318$). Изучены эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии во время пробы с реактивной гиперемией, уровни биомаркеров функционального состояния эндотелия.

Результаты. У реципиентов, перенесших трансплантацию печени, развитие в течение $5,3 \pm 2,34$ года наблюдения хронической ИБС сопровождалось повышением уровней метаболитов оксида азота, эндотелина 1, гомоцистеина, молекул межклеточной адгезии VCAM-1 и ICAM-1, снижением показателя эндотелий-зависимой вазодилатации.

Заключение. Показано, что ортотопическая трансплантация печени не способна снизить у реципиента кардиоваскулярный риск в целом и риск эндотелиальной дисфункции в частности, что обосновывает необходимость проведения диагностического поиска, направленного на раннее выявление ИБС у данной категории пациентов в отдаленном послеоперационном периоде.

Ключевые слова: трансплантация печени, факторы сердечно-сосудистого риска, дисфункция эндотелия, хроническая ишемическая болезнь сердца.

Вклад авторов: Митьковская Н.П. — разработка концепции и протокола исследования, обсуждение результатов, анализ и интерпретация данных, доработка исходного варианта рукописи; Руммо О.О. — формирование выборки пациентов и организация сбора данных, обсуждение результатов, анализ и интерпретация данных; Григоренко Е.А. — разработка концепции и протокола исследования, регистрация исходов заболевания, оценка уровней биомаркеров функционального состояния эндотелия и эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии во время пробы с реактивной гиперемией, анализ и интерпретация данных, подготовка первой версии рукописи, доработка исходного варианта рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: Исследование проведено при поддержке гранта Президента Республики Беларусь на 2020 г. на разработку и внедрение в практическое здравоохранение новых организационных форм работы, направленных на улучшение диспансерного наблюдения за реципиентами трансплантатов печени и почек с целью повышения эффективности первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов.

Для цитирования: Григоренко Е.А., Митьковская Н.П., Руммо О.О. Дисфункция эндотелия как фактор риска ишемической болезни сердца у реципиентов трансплантата печени. Доктр.Ру. 2020; 19(5): 30–34. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-30-34



Endothelium Dysfunction as a Risk Factor of Ischemic Heart Disease in Liver Transplant Recipients

Е.А. Grigorenko¹, N.P. Mitkovskaya¹, O.O. Rummo²

¹ Belarusian State Medical University; 83 Dzerzhinsky Prosp., Minsk, Republic of Belarus 220116

² Minsk Scientific and Practical Centre of Surgery, Transplantology and Hematology; 8 Semashko Str., Minsk, Republic of Belarus 220045

ABSTRACT

Study Objective: taking into account the contribution of the endothelium dysfunctions into pathogenesis of chronic ischemic heart disease (IHD), the objective was to assess the serum level of endothelium dysfunction-specific biomarkers in liver transplant recipients during the immediate and long-term post-surgery periods.

Study Design: prospective single-site cohort study.

Григоренко Елена Александровна — к. м. н., доцент, профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет». 220116, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8120-6267>. E-mail: alegri@tut.by

Митьковская Наталья Павловна (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет». 220116, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>. E-mail: mitkovskaya1@mail.ru

Руммо Олег Олегович — член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, д. м. н., профессор, директор ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». 220045, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Семашко, д. 8. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7023-4767>. E-mail: olegrumm@tut.by

Materials and Methods. The study enrolled 420 liver transplant recipients. The follow-up lasted for 5.3 ± 2.34 years. Depending on presence/absence of the recorded event (chronic IHD) during the long-term post-surgery period, the test cohort was divided into two groups: IHD+ ($n = 102$) and IHD- ($n = 318$). Endothelium-dependant arteria brachialis vasodilatation (reactive hyperemia test) and endothelium function biomarker levels were studied.

Study Results. In liver transplant recipients, chronic IHD development during the follow-up of 5.3 ± 2.34 years was accompanied by the raise in the levels of nitrogen oxide metabolites, endothelin 1, homocysteine, inter-cellular adhesion molecules VCAM-1, and ICAM-1, as well as by decreased endothelium-dependant vasodilatation.

Conclusion. It is demonstrated that orthotopic liver transplantation cannot reduce the overall cardiovascular risk and endothelium dysfunction risk in particular; thus, diagnostic search is essential for early IHD detection in this group of patients during the long-term post-surgery period.

Keywords: liver transplantation, cardiovascular risk factors, endothelium dysfunction, chronic ischemic heart disease.

Contributions: Mitkovskaya, N.P. — concept and study protocol, results discussion, data analysis and interpretation, initial manuscript completion; Rummo, O.O. — patient setting and data collection arrangements, results discussion, data analysis and interpretation; Grigorenko, E.A. — concept and study protocol, outcome recording, assessment of endothelium function biomarker levels and endothelium-dependant arteria brachialis vasodilatation (reactive hyperemia test), data analysis and interpretation, initial manuscript, initial manuscript completion.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

Source of funding: The study was conducted with the 2020 government grant from the President of the Republic of Belarus for development and implementation of new organisational forms into practical medicine, for improvement of follow-up care of liver and kidney transplant recipients to enhance the efficiency of primary and secondary prevention of cardiovascular complications in these patients.

For citation: Grigorenko E.A., Mitkovskaya N.P., Rummo O.O. Endothelium Dysfunction as a Risk Factor of Ischemic Heart Disease in Liver Transplant Recipients. Doctor.Ru. 2020; 19(5): 30–34. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-30-34

ВВЕДЕНИЕ

Результаты клинических и экспериментальных исследований, проведенных в последнее десятилетие, свидетельствуют об особой роли эндотелиальной дисфункции в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, в особенности хронической ИБС. Изменение механизмов регуляции структурно-функционального состояния сосудистой стенки, реологических свойств крови, нарушение синтеза медиаторов воспаления, эндотелиальных факторов вазодилатации и вазоконстрикции приводит к нарушению структурной целостности эндотелия, развитию его дисфункции и формированию ишемического каскада, лежащего в основе хронической коронарной недостаточности [1, 2].

Нарушение синтеза и биодоступности оксида азота (NO), являющегося основным эндотелиальным фактором вазодилатации, способствует ухудшению локального сосудистого кровотока, адгезии и агрегации тромбоцитов, дисбалансу синтеза цитокинов и эндотелиальных вазоконстрикторов, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток и, в итоге, прогрессированию атерогенеза и связанных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы [3–5].

Среди вазоконстрикторов эндотелиального происхождения наиболее значимый и изученный пептид — эндотелин 1 (ЭТ-1). Уровень экспрессии ЭТ-1 в атеросклеротически измененных артериях более высокий, чем в интактных, что, по мнению ряда исследователей [3, 6], обусловлено способностью иммунных клеток, являющихся непосредственными участниками атеросклеротического процесса, самостоятельно синтезировать ЭТ-1. Неоспорим вклад ЭТ-1 в регуляцию роста сосудов и ремоделирование сосудистой стенки, миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток. С учетом вышеизложенного на сегодняшний день повышение уровня ЭТ-1 в сыворотке крови пациентов с коронарным атеросклерозом рассматривается в качестве независимого предиктора появления сердечно-сосудистых осложнений, а также исхода хронической ИБС [6, 7].

Таким образом, одним из основополагающих патогенетических механизмов в развитии ИБС и ее осложнений становятся формирование и прогрессирование эндотелиальной дисфункции, обусловленные снижением синтеза NO, увеличением образования ЭТ-1, воздействием других повреждающих факторов, приводящих к нарушению вазодилатирующей способности эндотелия и возникновению

вазоконстрикции в ответ на большинство стимулирующих воздействий [8, 9].

По результатам клинических исследований, завершённых к настоящему времени, изучение проблемы дисфункции эндотелия невозможно без определения концентраций в сыворотке крови специфических биомаркеров — молекул межклеточной адгезии, или адгезивных молекул [10, 11].

Повышение адгезивности сосудистой стенки имеет огромное значение в развитии дисфункции эндотелия при воспалении и атеросклерозе. На эндотелии здоровых лиц экспрессия молекул межклеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 отсутствует. При развитии эндотелиальной дисфункции концентрация адгезивных молекул в сыворотке крови повышается и сохраняется высокой на протяжении длительного времени после устранения действия повреждающего фактора [10].

Представителями семейства адгезивных белков также являются селектины. Растворимый P-селектин вносит свой вклад в формирование нарушений микроциркуляции, E-селектин связан с восприимчивостью клеток миокарда к ишемии [12].

Таким образом, изучение молекул межклеточного взаимодействия у реципиентов трансплантатов органов способствует пониманию патогенеза ИБС и механизмов развития дисфункции эндотелия при наличии коморбидной патологии [13, 14]. Важно отметить, что рандомизированные проспективные клинические исследования традиционных и неконвенционных факторов кардиоваскулярного риска у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени (ХТЗП) ранее не проводились, а их планирование и реализация стали возможны лишь на этапе значимого международного прогресса в области трансплантологии [15].

На сегодняшний день мы не располагаем достаточным количеством данных, определяющих развитие и прогрессирование дисфункции эндотелия и ишемии миокарда у реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде, и не имеем возможностей для реализации персонализированного профилактического подхода при организации диспансерного наблюдения за данной категорией пациентов.

Цель исследования: учитывая вклад эндотелиальной дисфункции в патогенез хронической ИБС, провести у реципиентов трансплантата печени в предоперационном и отдаленном послеоперационном периоде оценку содержания в сыворотке крови специфических биомаркеров дисфункции эндотелия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии (директор — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси О.О. Руммо) проведено одноцентровое проспективное когортное исследование. При его планировании была сформулирована научная гипотеза, в основе которой — предположение о том, что выполнение ортотопической трансплантации печени (ОТП) у пациентов с ХТЗП и назначение иммуносупрессивной терапии в послеоперационном периоде приводят к прогрессированию коронарного атеросклероза и ускорению развития ИБС. Уточнение патогенетических особенностей развития ИБС у данной категории пациентов имело научную новизну и социально-практическую значимость.

Критерии включения в исследование: наличие подписанного информированного согласия; прогрессирующее течение заболевания печени; прогнозируемая продолжительность жизни не более 6 месяцев в случае невыполнения органозамещающей операции.

Критерии невключения: наличие у пациента с ХТЗП относительных или абсолютных противопоказаний для трансплантации печени; выявление ИБС, стенозирующего атеросклероза в других сосудистых бассейнах, СД 1 или 2 типа при включении пациента в лист ожидания.

Критерии исключения: развитие острого или хронического отторжения трансплантата, изменение схемы базисной иммуносупрессивной терапии в отдаленном послеоперационном периоде, отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании или его смерть.

За период с 2012 по 2019 г. в лист ожидания трансплантации печени включены 740 пациентов с ХТЗП. Во время проспективного наблюдения в течение $5,3 \pm 2,34$ года трансплантация печени проведена у 420 пациентов из 740 обследованных: 232 мужчин и 188 женщин, средний возраст которых составил $43,2 \pm 4,26$ (26–59) года, средний балл по шкале MELD — $18,9 \pm 3,18$ (6–35). Средний период нахождения в листе ожидания у больных ХТЗП, перенесших трансплантацию, — $9,1 \pm 3,26$ месяца.

Все 420 пациентов в отдаленном послеоперационном периоде были разделены на две группы в зависимости от выявления регистрируемого исхода (хронической ИБС, верифицированной при проведении однофотонной эмиссионной томографии миокарда через $5,3 \pm 2,34$ года после ОТП): группа ИБС+ (n = 102) и группа ИБС– (n = 318).

Среди реципиентов трансплантатов печени, у которых в послеоперационном периоде развилась ИБС (группа ИБС+), было 68 мужчин и 34 женщины, средний возраст пациентов в данной группе составил $44,6 \pm 3,19$ (36–59) года. Среди участников группы ИБС– было 206 мужчин и 112 женщин в возрасте $42,1 \pm 2,47$ (26–54) года. Таким образом, исследуемые группы были сопоставимы по полу (p > 0,05) и возрасту (p > 0,05).

Основные заболевания, приведшие к развитию печеночной недостаточности и проведению ОТП, представлены в таблице.

В связи с тем, что эндотелиальная дисфункция является сложным многокомпонентным процессом и имеет множество составляющих, в настоящее время ее единый валидированный маркер не найден. При включении пациентов с ХТЗП в лист ожидания и в отдаленном послеоперационном периоде (через $5,3 \pm 2,34$ года после ОТП) методом ИФА определен широкий спектр биомаркеров функционального состояния эндотелия, характеризующих различные формы его дисфункции.

Адгезивную функцию эндотелия оценивали с помощью количественного метода твердофазного ИФА с применением тест-систем Bender MedSystems (Австрия) по уровню растворимых молекул клеточной адгезии: тромбоцитарного sP-селектина и эндотелиального sE-селектина (семейство молекул адгезии селектинов), сосудистой молекулы адгезии VCAM-1 и молекулы межклеточной адгезии ICAM-1.

Для оценки содержания гомоцистеина использовалась тест-система Axis-Shield Diagnostics Ltd. (Норвегия), ЭТ-1 — реагенты «Эндотелин (1-21)» производства Biomedica (Австрия), концентрацию NO определяли по суммарному количеству его активных метаболитов (нитратов и нитритов) ферментативным фотометрическим методом с применением реактивов BCM Diagnostics (США).

Референсные показатели гомоцистеина находились в диапазоне 5,0–15,0 мкмоль/л, ЭТ-1 — 0,1–1,2 пг/мл, sP-селектина — 111,0–267,0 нг/мл, sE-селектина — 21,0–187,0 нг/мл, VCAM-1 — 595,0–3430,0 нг/мл, ICAM-1 — 303,0–1115,0 нг/мл.

Эндотелий-зависимую вазодилатацию оценивали с помощью ультразвуковой системы на аппарате Vivid-7 производства General Electrics (США) в режиме двухмерного сканирования во время проведения пробы с реактивной гиперемией. Нормальным значением эндотелий-зависимой вазодилатации считали прирост диаметра правой плечевой артерии более 10%.

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистического пакета программ Statistica 7.0 компании StatSoft Inc. Описание выборки включало определение меры центральной тенденции и меры рассеяния значений количественных признаков в выборке. При нормальном распределении признака для характеристики совокупности применяли среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm m$); при несоответствии признака нормальному закону распределения совокупность была описана с помощью медианы и процентилей: Me (25–75%).

Количественные признаки двух независимых групп сравнивали при помощи t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении) и критерия Манна — Уитни (при несоответствии закону нормального распределения). Сравнение

Таблица / Table

Показания для включения обследуемых пациентов в лист ожидания трансплантации печени, n (%)
Indications for a patient to be included into liver transplantation waiting list, n (%)

Показания / Indications	Группа ИБС+ / IHD+ Group (n = 102)	Группа ИБС– / IHD– Group (n = 318)
Цирроз печени вирусной этиологии / Viral cirrhosis	31 (30,4)	100 (31,5)
Криптогенный цирроз печени / Cryptogenic cirrhosis	32 (31,4)	104 (32,7)
Первичный билиарный цирроз печени / Hanot's cirrhosis	15 (14,7)	51 (16,0)
Болезнь Вильсона / Wilson's disease	14 (13,7)	38 (11,9)
Прочие заболевания печени / Other liver conditions	10 (9,8)	25 (7,9)

качественных признаков осуществлялось с использованием теста χ^2 Пирсона. Для парного сравнения количественных параметров зависимых выборок в тех случаях, когда хоть в одной из них распределение величин параметра не являлось нормальным, использовался критерий Вилкоксона. Различия в группах считались статистически значимыми при вероятности безошибочного прогноза 95,5% ($p < 0,05$).

Дизайн исследования и форма информированного согласия были одобрены этическим комитетом УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска (протокол № 2 от 23.02.2012 г.). Информированное согласие до включения в исследование получено от каждого пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В сыворотке крови реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде обнаружено значимое повышение содержания NO: в группе ИБС+ данный показатель составил $56,2 \pm 9,14$ мкмоль/л, в группе ИБС– — $40,4 \pm 6,15$ мкмоль/л, $p < 0,01$. У реципиентов донорской печени, не имевших ИБС через 5 лет динамического наблюдения, в предоперационном периоде уровень NO был сопоставим с показателями реципиентов из группы ИБС+: $42,3 \pm 8,42$ мкмоль/л и $41,8 \pm 9,34$ мкмоль/л соответственно, $p > 0,05$. Таким образом, у реципиентов трансплантата печени, у которых после проведенной операции в течение $5,3 \pm 2,34$ года развилась ИБС, в послеоперационном периоде содержание NO увеличилось по сравнению с таковым в предоперационном периоде ($p < 0,01$), что может быть связано с усилением проявления эндотелиальной дисфункции, способной оказывать влияние на сроки формирования коронарного атеросклероза у данной категории пациентов.

Роль NO в развитии ишемического реперфузионного синдрома в интраоперационном периоде при трансплантации печени [16] и его вклад в формирование коронарного атеросклероза в отдаленном послеоперационном периоде неизвестны. Повышенную выработку NO у реципиентов трансплантата печени ИБС+ можно рассматривать как компенсаторную реакцию, связанную с окислительным стрессом, увеличением содержания провоспалительных цитокинов, экспрессии молекул межклеточной адгезии на фоне прогрессирования коронарного атеросклероза.

Известно, что окислительный стресс запускает в организме каскад патологических реакций, способствующих развитию воспалительных процессов, и избыточный синтез NO у реципиентов трансплантата печени с ИБС, вероятно, приводит к подавлению адгезии моноцитов и тромбоцитов к сосудистой стенке, блокирует окисление ЛПНП, ингибирует экспрессию адгезивных молекул эндотелия.

Уровень ЭТ-1 в отдаленном послеоперационном периоде в сыворотке крови реципиентов трансплантата печени из группы ИБС+ был значимо выше, чем у участников группы ИБС–: $1,3 \pm 0,04$ пг/мл против $0,4 \pm 0,03$ пг/мл соответственно, $p < 0,01$. Установлено, что в предоперационном периоде содержание ЭТ-1 в исследуемых группах ИБС+ и ИБС– не имело значимых различий и не превышало нормальные показатели: $0,8 \pm 0,04$ пг/мл и $0,6 \pm 0,03$ пг/мл соответственно, $p > 0,05$.

Среднее содержание в сыворотке крови VCAM-1 у реципиентов трансплантата печени ИБС+ в отдаленном послеоперационном периоде составило $2980,4 \pm 358,76$ нг/мл, в группе ИБС– — $634,3 \pm 106,12$ нг/мл, $p < 0,001$. В предоперационном периоде в группе ИБС+ данный показатель был ниже, чем после оперативного вмешательства

($650,6 \pm 75,84$ нг/мл), $p < 0,001$; в группе ИБС– в отдаленном послеоперационном периоде содержание в сыворотке крови VCAM-1 не изменилось — $642,9 \pm 43,58$ нг/мл и $634,3 \pm 106,12$ нг/мл соответственно.

Таким образом, средняя концентрация VCAM-1 у пациентов с ИБС оказалась значимо выше в отдаленном послеоперационном периоде, чем в группе ИБС–, несмотря на отсутствие различий по уровню адгезивных молекул при включении реципиентов в лист ожидания — $650,6 \pm 75,84$ нг/мл и $634,3 \pm 106,12$ нг/мл соответственно.

Схожая закономерность выявлена и при оценке средней концентрации молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 (рис. 1).

Средняя концентрация sP-селектина в послеоперационном периоде в обеих группах была выше референсных значений и составила в группе ИБС+ $271,3 \pm 54,28$ нг/мл, ИБС– — $299,7 \pm 61,18$ нг/мл ($p > 0,05$), до трансплантации данные показатели в исследуемых группах тоже были сопоставимы — $219,5 \pm 39,12$ нг/мл и $224,7 \pm 41,15$ нг/мл соответственно. Средние уровни sE-селектина в исследуемых группах также не имели существенных различий и составили $54,9 \pm 8,32$ нг/мл в группе ИБС+, $69,7 \pm 16,34$ нг/мл в группе ИБС– до проведенной трансплантации, $58,4 \pm 6,98$ нг/мл и $62,4 \pm 8,15$ нг/мл соответственно в послеоперационном периоде.

При сравнении содержания гомоцистеина выявлено, что до трансплантации и в отдаленном послеоперационном периоде (рис. 2) оно было значимо выше в группе ИБС+.

При проведении внутригруппового анализа показано, что у реципиентов трансплантата печени в обеих группах (ИБС+ и ИБС–) отмечалось значимое увеличение средних значений гомоцистеина в отдаленном послеоперационном периоде ($p < 0,001$ и $p = 0,0041$), что свидетельствует об усугублении проявлений дисфункции эндотелия и увеличении кардиоваскулярного риска (рис. 3).

При оценке вазодилатационной функции эндотелия у реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде во время проведения пробы с реактивной гиперемией в группе ИБС+ прирост диаметра плечевой артерии составил $7,6 \pm 0,82\%$, в группе ИБС– — $12,4 \pm 1,03\%$, $p < 0,05$, что свидетельствует о снижении показателя эндотелий-зависимой вазодилатации у реципиентов, имевших ИБС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования у реципиентов трансплантата печени вазодилатационной функции эндотелия, а также динамики содержания биомаркеров эндотелиальной дисфункции при их включении в лист ожидания и в отдален-

Рис. 1. Содержание молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 в сыворотке крови реципиентов трансплантата печени

Fig. 1. Inter-cellular adhesion molecule ICAM-1 in blood serum of liver transplant recipients

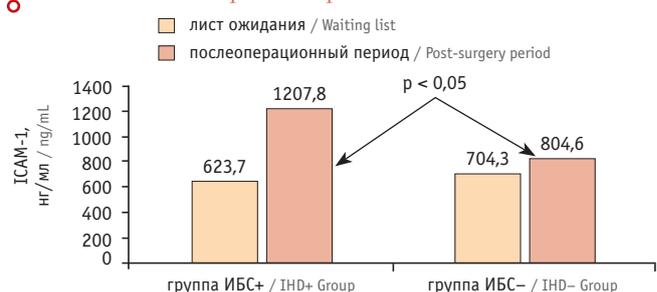
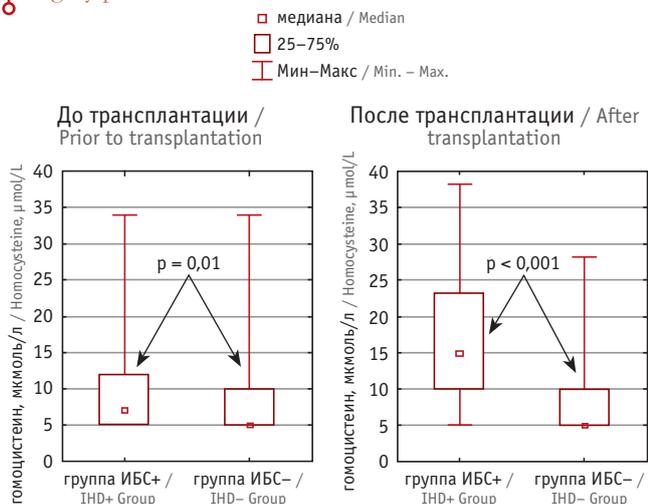


Рис. 2. Показатели гомоцистеинемии в сыворотке крови реципиентов трансплантата печени на этапе их нахождения в листе ожидания и в отдаленном послеоперационном периоде

Fig. 2. Homocysteinemia parameters in blood serum of liver transplant recipients during waiting and in long-term post-surgery period



ном послеоперационном периоде свидетельствуют о том, что развитие в течение $5,3 \pm 2,34$ года хронической ИБС сопровождалось повышением уровней метаболитов оксида азота, эндотелина 1, гомоцистеина, молекул межклеточной адгезии VCAM-1 и ICAM-1, снижением показателя эндотелий-зависимой вазодилатации. Это отражает роль эндотелиальной дисфункции в появлении и прогрессировании ишемии миокарда у данной категории пациентов. Сравнения полученных данных с результатами аналогичных исследований на текущий момент отсутствуют, так как проспективные

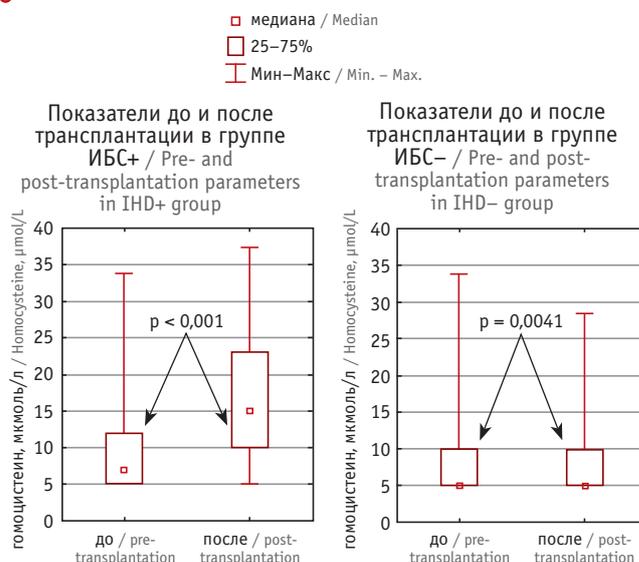
LITERATURA / REFERENCES

- Yosef N., Xia R.H., Ubogu E.E. Development and characterization of a novel human in vitro blood-nerve barrier model using primary endoneurial endothelial cells. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2010; 69(1): 82–97. DOI: 10.1097/NEN.0b013e3181c84a9a
- Filip M., Maciag J., Nosalski R., Korbut R., Guzik T. Endothelial dysfunction related to oxidative stress and inflammation in perivascular adipose tissue. *Postepy Biochem.* 2012; 58(2): 186–194.
- Акимцева Е.А., Котовщикова Е.Ф. Маркеры эндотелиальной дисфункции как предикторы развития тромбозов коронарных стенозов. *Фундаментальные исследования.* 2012; 8-2: 271–3. [Akimtseva E.A., Kotovschikova E.F. Markers of endothelial dysfunction as development predictor coronary stent rethrombosis. *Fundamental Research.* 2012; 8-2: 271–3. (in Russian)]
- Sverdlov A.L., Ngo D.T., Chan W.P., Chirkov Y.Y., Horowitz J.D. Aging of the nitric oxide system: are we as old as our NO? *J. Am. Heart Assoc.* 2014; 3(4): e000973. DOI: 10.1161/JAHA.114.000973
- Oliveira-Paula G.H., Lacchini R., Tanus-Santos J.E. Endothelial nitric oxide synthase: from biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3 polymorphisms. *Gene.* 2016; 575(2 Pt3): 584–99. DOI: 10.1016/j.gene.2015.09.061
- De Ciuceis C., Rossini C., La Boria E., Porteri E., Petroboni B., Gavazzi A. et al. Immune mechanisms in hypertension. *High Blood Press Cardiovasc. Prev.* 2014; 21(4): 745–54. DOI: 10.1007/s40292-014-0040-9
- Rohlena J., Volger O.L., van Buul J.D., Hekking L.H.P., van Gils J.M., Bonta P.I. et al. Endothelial CD81 is a marker of early human atherosclerotic plaques and facilitates monocyte adhesion. *Cardiovasc. Res.* 2018; 81(1): 187–96. DOI: 10.1093/cvr/cvn256
- Polovina M.M., Potpara T.S. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders. *Postgrad. Med.* 2014; 126(2): 38–53. DOI: 10.3810/pgm.2014.03.2739
- Howangyin K.Y., Silvestre J.S. Diabetes mellitus and ischemic diseases: molecular mechanisms of vascular repair dysfunction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34(6): 1126–35. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303090

Поступила / Received: 23.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 22.05.2020

Рис. 3. Динамика показателей гомоцистеинемии в сыворотке крови реципиентов трансплантата печени за период проспективного наблюдения
Fig. 3. Homocysteinemia dynamics in blood serum of liver transplant recipients during prospective follow-up



клинические исследования патогенетических механизмов, лежащих в основе развития ИБС у реципиентов трансплантата печени, ранее не проводились.

Полученные данные говорят о том, что ортотопическая трансплантация печени не способна снизить у реципиента кардиоваскулярный риск в целом и риск эндотелиальной дисфункции в частности. Поэтому требуется проведение лечебно-диагностического поиска, направленного на раннее выявление ИБС у данной категории пациентов в отдаленном послеоперационном периоде.

- Vestweber D. ICAM-2: regulator of leukocyte migration and angiogenesis. *Blood.* 2015; 106(5): 1510–11.
- Хрипун И.А., Дзантниева Е.О., Воробьев С.В., Гусова З.Р., Моргунов М.Н., Белоусов И.И. и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и их клиническое значение. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2016; 11(3): 470–5. [Khripun I.A., Dzantnieva E.O., Vorobyev S.V., Gusova Z.R., Morgunov M.N., Belousov I.I. et al. Markers of endothelial dysfunction in men with type 2 diabetes and their clinical significance. *Medical News of North Caucasus.* 2016; 11(3): 470–5. (in Russian)]. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11108
- Ochoa C.D., Wu S., Stevens T. New developments in lung endothelial heterogeneity: von Willebrand factor, P-selectin, and the Weibel-Palade body. *Semin. Thromb. Hemost.* 2015; 36(3): 301–8. DOI: 10.1055/s-0030-1253452
- Григоренко Е.А., Руммо О.О., Митьковская Н.П. Прогностическая оценка посттрансплантационной выживаемости реципиентов трансплантатов печени. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски.* 2017; 1(1): 72–7. [Grigorenko E.A., Rummo O.O., Mitkovskaya N.P. Prognostic assessment of posttransplantation survival of liver transplant recipients. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks.* 2017; 1(1): 72–7. (in Russian)]
- Ruggiero D., Paolillo S., Ratta G.D., Mariniello A., Formisano T., Pellegrino A.M. et al. Endothelial function as a marker of pre-clinical atherosclerosis: assessment techniques and clinical implications. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2018; 80(3): 106–10. DOI: 10.4081/monaldi.2013.71
- Raval Z., Harinstein M.E., Skaro A.I., Erdogan A., DeWolf A.M., Shah S.J. et al. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58(3): 223–31. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.03.026
- Evora P.R.B., Silva Junior O.C. Vasoplegic endothelial dysfunction in orthotopic liver transplantation. *Acta Cir. Bras.* 2016; 31(suppl.1): S2–4. DOI: 10.1590/S0102-86502016001300001