

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И АУТОИММУННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Халилулин Т.А., Орлова О.В., МIRONKOV Б.Л., Честухин В.В., Казаков Э.Н.,
Кормер А.Я., Шевченко О.П.

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов
им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

Одним из наиболее существенных аутоиммунных факторов риска развития васкулопатии трансплантата являются антитела к кардиолипину и гипергомоцистеинемия. В работе представлен ретроспективный анализ 39 реципиентов сердца с максимальным сроком наблюдения свыше 16 лет. Результаты проведенного исследования показали, что гипергомоцистеинемия и повышенный уровень АКЛ играют важное значение в развитии БКАПС. При этом относительные риски для развития БКАПС при наличии высоких уровней антител к кардиолипину и гомоцистеину выше, чем у традиционных неиммунных факторов риска.

Ключевые слова: трансплантация сердца, антитела к кардиолипину (АКЛ), гомоцистеин, болезнь коронарных артерий пересаженного сердца

METABOLIC AND AUTOIMMUNE RISK FACTORS FOR CORONARY ARTERY DISEASE (CAD) IN HEART TRANSPLANT RECIPIENTS

Khalilulin T.A., Orlova O.V., Mironkov B.L., Chestuhin V.V., Kazakov E.N.,
Kormer A.J., Shevchenko O.P.

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

One of the most essential autoimmunity risk factors for development of CAD are increasing level of anticardiolipin antibodies and homocystein. This report presents retrospective analyses of 39 heart transplant recipients with maximal follow up over 16 years. Our results showed that hyperhomocysteinemia and high levels of anticardiolipin antibodies play great value in development of CAD. Thus relative risks for development of CAD in presence both high levels of anticardiolipin antibodies and homocysteine are higher, than in traditional nonimmune risk factors.

Keywords: heart transplantation, anticardiolipin antibodies, homocysteine, heart transplant coronary artery disease

Наиболее грозным осложнением, существенно ограничивающим продолжительность и качество жизни пациентов с пересаженным сердцем, является болезнь коронарных артерий трансплантата (БКАПС) [1, 2]. В патогенезе БКАПС играют роль иммунные и неиммунные факторы, среди которых: возраст и пол донора и реципиента, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, эпизоды гуморального и клеточного отторжения, гистосовместимость, цитомегаловирусная инфекция, а также гипергомоцистеинемия

и повышенный уровень антител к кардиолипину [6–9]. Последним в настоящее время уделяется значительное внимание как возможным факторам риска повреждения коронарных артерий трансплантата [3, 5, 10–13].

Предопределяющим в отдаленном прогнозе для пациентов является характер поражения коронарных артерий, возможность проведения адекватной реваскуляризации миокарда [2, 4]. Клиническое значение определения биомаркеров состоит в возможности заблаговременного прогнозирования

Статья поступила в редакцию 30.11.09 г.

Контакты: Халилулин Тимур Абдулнaimович, врач отделения коронарной хирургии и трансплантации сердца, доцент кафедры трансплантации и искусственных органов ММА им. И.М. Сеченова. Тел. 8-903-769-63-66

коронарной патологии, что во многом определяет качество и продолжительность жизни реципиента.

Цель исследования: выявить связь повышенных уровней антител к кардиолипину (АКЛ) и гипергомоцистеинемии (ГГЦ) у реципиентов сердца на разных сроках после операции и в предоперационном периоде с развитием васкулопатии трансплантата, определить величину риска развития БКАПС для вышеперечисленных факторов в сравнении с наиболее значимыми классическими факторами риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 39 реципиентов сердца ($37,93 \pm 12,32$ года, 5 женщин и 36 мужчин) в сроки до 16 лет после операции (всего 384 образца крови).

Показанием для выполнения трансплантации сердца являлась застойная сердечная недостаточность (у 34,78% в исходе ИБС, у 65,22% в исходе ДКМП). Все пациенты на дооперационном этапе получали стандартную терапию, направленную на лечение сердечной недостаточности (гликозидо-диуретическая). После ТС все реципиенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию.

Реципиенты проходили регулярное обследование в клинике ФГУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова» 3 раза в первый год после операции, далее ежегодно. Измерение концентрации гомоцистеина и антител к кардиолипину осуществляли с помощью иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов «Axis-Shield», Германия–Норвегия и «IgG-АКЛ», Лаборатория диагностических систем, Россия.

В исследование включались пациенты, не имеющие на момент обследования признаков воспаления или инфекции, подтвержденных клинически и лабораторными методами (СРБ выше 5 мг/л, подъем СОЭ, изменения в формуле крови, субфебрильная или фебрильная температура тела и др.). Исключались пациенты с морфологическими признаками острого клеточного и гуморального отторжения.

Диагноз БКАПС устанавливался по данным коронароангиографического исследования, проводимого ежегодно. Среди обследованных больных у 19 была выявлена БКАПС, у 20 БКАПС выявлено не было.

Анализ клинических данных производился с помощью стандартных методов статистической обработки с использованием программного обеспечения для ПК: Microsoft Excel и Statistica 6.0. Для проверки статистических гипотез были использованы критерий хи-квадрат Пирсона (Pearson chi-square), точный критерий Фишера (Fisher exact p), критерий Манна–Уитни (Mann–Whitney). Анализировались относительные риски (RR) и отношения шансов (ODDS ratio) с 95% доверительным интервалом.

Для всех критериев и тестов критический уровень значимости (если не оговорено иное) принимался равным 5%, т. е. нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании установлено, что уровень ГЦ плазмы остается повышенным у абсолютного большинства реципиентов сердца в среднем около 1,5 года после операции и составляет $22,24 \pm 10,52$ мкмоль/л. Такая тенденция сохраняется в обеих группах реципиентов, как с выявленной впоследствии БКАПС ($20,08 \pm 10,1$ мкмоль/л), так и без таковой ($22,98 \pm 10,70$ мкмоль/л, $p > 0,05$, Манн–Уитни). Динамика изменений концентрации гомоцистеина в отдаленные сроки (свыше 1,5 года после ТС) ассоциирована с БКАПС. Повышенный уровень гомоцистеина имеет прогностическое значение в развитии БКАПС. В сроки от 1,5 до 16 лет после трансплантации гипергомоцистеинемия наблюдалась у 66,67% обследованных пациентов. Уровень ГЦ был достоверно выше у реципиентов с выявленной впоследствии БКАПС – $29,04 \pm 25,69$ ($n = 18$), в то время как у реципиентов без БКАПС – $18,45 \pm 16,24$ мкмоль/л ($n = 16$, $p = 0,04$, Манн–Уитни).

На рис. 1 представлены данные об уровне ГЦ плазмы крови у 18 пациентов с БКАПС и у 19 пациентов без таковой.

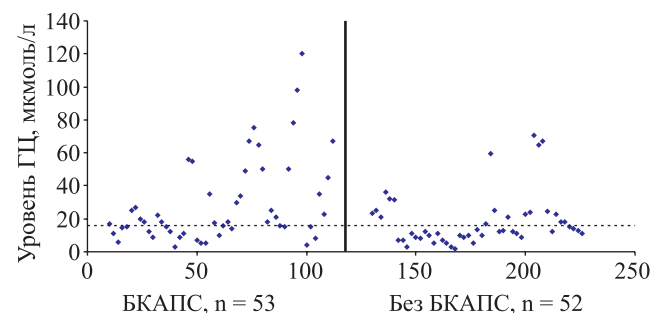


Рис. 1. Уровни гомоцистеина плазмы крови у реципиентов сердца с выявленной БКАПС и без таковой в сроки от 1,5 до 16 лет после операции, n – количество исследований, ---- – верхняя граница нормальных значений ГЦ

Наличие стабильно высоких уровней АКЛ имеет не менее важное прогностическое значение и тесно связано с высоким риском развития болезни коронарных артерий в отдаленном периоде после трансплантации. У 88,24% пациентов с выявленной БКАПС уровень АКЛ превышал верхнюю границу референтных значений (рис. 2). В группе реципиентов с выявленной БКАПС ($n = 19$) уровень АКЛ составил $30,80 \pm 21,97$ МЕ/мл (среднее время до выявления поражения коронарных артерий $52,06 \pm 46,32$ мес.) и был достоверно выше, чем в группе

пациентов без выявленных в течение всего периода наблюдения признаков БКАПС ($n = 19$, достоверность различий $p = 0,0009$ по Манну–Уитни).

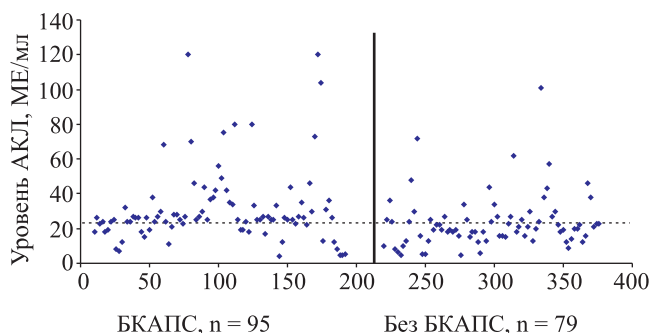


Рис. 2. Уровни АКЛ плазмы крови у реципиентов сердца с поражением коронарного русла и без такового в течение всего периода наблюдения (до 16 лет после ТС), n – количество исследований, — — — — — верхняя граница нормальных значений

Следует отметить, что выявленные различия между реципиентами обеих групп (с выявленной БКАПС и без таковой) проявлялись как на ранних, так и на отдаленных сроках после ТС, что является неоспоримым диагностическим преимуществом, позволяющим использовать данный маркер как один из наиболее достоверных и точных для прогнозирования и диагностики БКАПС.

В качестве клинического примера представляем данные о пациенте К., 39 лет, с диагнозом ДКМП. Состояние после ТС от 05.01.1999 года. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца. На протяжении всего периода наблюдения уровни ГЦ оставались значительно повышенными (рис. 3), при этом отсутствовали клинико-лабораторные признаки воспаления (уровень СРБ во всех пробах не превышал 5 мг/л), не было признаков клеточного и гуморального отторжения.

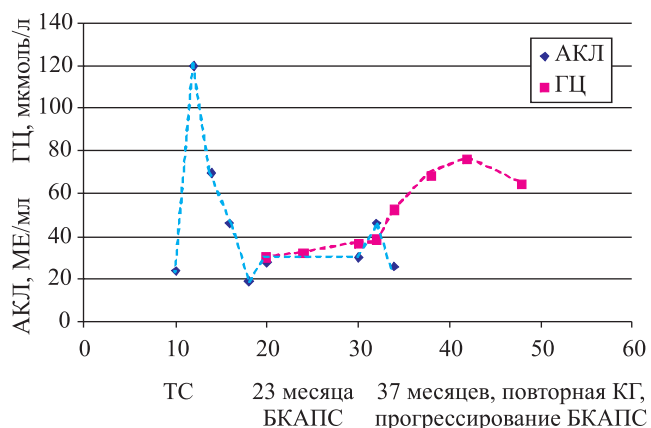


Рис. 3. Динамика изменений уровней АКЛ и ГЦ в послеоперационном периоде у пациента К., 39 лет

Кроме того, как видно из представленного графика, уровень АКЛ плазмы крови также превышал

нормальные показатели. Через 23 месяца после ТС при выполнении контрольного коронарографического исследования было выявлено поражение КА пересаженного сердца. Через 14 месяцев после этого (37 месяцев после ТС), при повторной КГ, выявлено прогрессирование БКАПС, что указывает на выраженную активность процесса на фоне стабильно высоких уровней ГЦ и антител к кардиолипину.

Другой случай. Пациент Т., 23 лет, с диагнозом ДКМП. Состояние после ТС от 02.02.2000 г. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца. При обследовании до ТС у пациента отмечались существенно повышенные уровни АКЛ (33 и 53 МЕ/мл). После операции они также оставались высокими (26, 25, 44, 25, 23, 27, 35, 26 МЕ/мл) и ни разу не опускались ниже верхней границы референтных значений (средний уровень $28,88 \pm 7,08$ МЕ/мл). В момент оценки уровней представленных значений АКЛ у пациента отсутствовали признаки острого клеточного и гуморального отторжения, а уровень СРБ не превышал 5 мг/л. Через 12 месяцев при контрольном коронарографическом исследовании выявлено поражение коронарных артерий, потребовавшее впоследствии выполнения неоднократных ангиопластик (АПЛ) со стентированием.

В обоих примерах васкулопатия трансплантированного сердца была выявлена в ранние сроки – менее двух лет и спустя один год после трансплантации у пациентов с гипергомоцистеинемией и высокими уровнями аутоантител к кардиолипину.

Оценка относительного риска развития БКАПС позволила получить пограничные значения, при превышении которых существенно возрастают риски и шансы развития данной патологии. У пациентов с уровнем АКЛ свыше 25 риск развития БКАПС наиболее высок и в 2,2 раза выше, чем у пациентов с меньшими показателями (RR 2,2 (95% ДИ 1,12; 4,4), ODDS ratio 5,14 (95% ДИ 1,3; 20,35), $p = 0,01$ по Фишеру).

Для сравнительной оценки клинической значимости исследуемых маркеров представлена оценка влияния на развитие БКАПС ряда общепризнанных факторов, преимущественно неиммунной природы (рис. 4).

Исходное заболевание, явившееся показанием к ТС, возраст реципиента, артериальная гипертензия, а также женский пол донора не оказывали достоверного влияния ($p > 0,05$). Среди анализируемых факторов наиболее существенными в патогенезе развития БКАПС оказались возраст донора, превышающий 35 лет, женский пол реципиента и уровни АКЛ и ГЦ плазмы.

Следует отметить, что наибольшим риском, превосходящим все остальные показатели, обладают пациенты с высокими уровнями АКЛ и ГЦ. При этом уровень АКЛ в плазме крови следует признать

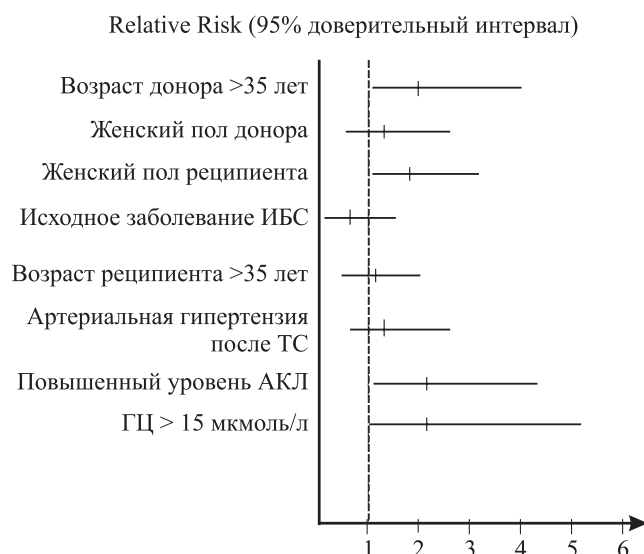


Рис. 4. Относительный риск развития БКАПС у реципиентов сердца

одним из наиболее четких маркеров, ассоциирующихся с ранним сроком наблюдения за реципиентами с выявлением впоследствии БКАПС. В связи с чем его прогностическая значимость на этапе дооперационного обследования и в ранний послеоперационный период представляется существенно выше, ценность наблюдения за уровнем гомоцистеина неоспорима в отдаленные сроки после ТС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышенные уровни АКЛ и наличие гипергомоцистеинемии у пациентов в посттрансплантационном периоде являются неблагоприятными прогностическими признаками, указывающими на высокие риски развития БКАПС. Полученные данные позволяют рассматривать гипергомоцистеинемию и стабильно высокие уровни АКЛ как специфические индикаторы, прогнозирующие развитие стенотического поражения коронарного русла. При этом наиболее четким предиктором БКАПС выступает уровень АКЛ, который связан с высоким риском поражения коронарных артерий в ранние сроки после ТС, что является определяющим в тактике ведения реципиентов и возможности ранней диагностики заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Захаревич В.М. Влияние посттрансплантационных факторов на длительность выживания реципиентов после трансплантации сердца // Вестник трансплант. и искусств. органов. 2009. № 2. С. 6–16.
- Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Честухин В.В., Голубицкий В.В. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца // Трансплантация сердца / Под ред. В.И. Шумакова. М.: Медицинское информационное агентство, 2006. С. 222–235.
- Шевченко О.П., Орлова О.В., Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Халилулин Т.А., Шумаков Д.В. Повышение уровней антител к кардиолипину у инфицированных вирусами реципиентов сердца // Вестник трансплант. и искусств. органов. 2008. № 4. С. 5–10.
- Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Червякова Н.В. Сочетание гипергомоцистеинемии (ГГЦ) с антифосфолипидным синдромом увеличивает риск повреждения сосудов пересаженного сердца // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 9. С. 52.
- Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Шевченко О.П. и др. Клиническое значение антифосфолипидных антител у больных с пересаженным сердцем // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии. 2003. С. 51.
- Шумаков В.И., Шевченко О.П., Орлова О.В. и др. Васкулопатия трансплантированного сердца: синергизм провоспалительных, проатерогенных факторов и вирусной инфекции // Вестник РАМН. 2006. № 11. С. 8–14.
- Ambrosi P., Garcon D., Riberi A. et al. Association of mild hyperhomocysteinemia with cardiac graft vascular disease. Atherosclerosis. 1998. Vol. 138. P. 347–350.
- Aziz T., Burgess M., Rahman A.N., Campbell C.S., Yonan N. Cardiac transplantation for cardiomyopathy and ischemic heart disease: differences in outcome up to 10 years // J. Heart Lung Transplant. 2001. Vol. 20. № 5. P. 525–533.
- Bacal F., Veiga V.C., Fiorelli A.I., Bellotti G. et al. Analysis of the risk factors for allograft vasculopathy in asymptomatic patients after cardiac transplantation // Arquivos Brasileiros Cardiologia. 2000, Nov. Vol. 75. № 5. P. 421–428.
- Caforio A.L., Tona F., Fortina A.B., Angelini A., Piaserico S., Gambino A., Feltrin G., Ramondo A., Valente M., Illiceto S., Thiene G., Gerosa G. Immune and nonimmune predictors of cardiac allograft vasculopathy onset and severity: multivariate risk factor analysis and role of immunosuppression // Am J. Transplant. 2004. Vol. 4. № 6. P. 962–970.
- Drinkwater D.C., Laks H., Blitz A. et al. Outcomes of patients undergoing transplantation with older donor hearts // J. Heart Lung Transplant. 1996. Vol. 15. P. 684–691.
- Haviv Y.S. Association of anticardiolipin antibodies with vascular injury: possible mechanisms // J. Postgrad Med. 2000. Vol. 76. P. 625–628.
- Shevchenko O.P., Olefirenko G.A., Chervyakova N.V. Plasma levels of homocysteine in patients after heart transplantation. Euromedlab, Barselona, Spain. 2003. S. 345.