ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.132.2-003.84-06..616.36-073
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-23-34

Поступила в редакцию 21.11.2018
Received 21.11.2018

Е. А. Григоренко[1], Н. П. Митьковская[1], О. О. Руммо[2], Е. М. Балыш[1], Ю. С. Володько[1], О. В. Микульская[1]

[1]Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
[2]Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь

НЕИНВАЗИВНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ КОРОНАРНОГО КАЛЬЦИНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ТЕРМИНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Аннотация. Изучена динамика изменений кальциевого индекса как фактора кардиоваскулярного риска у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени, нуждающихся в трансплантации.

В проспективное одноцентровое когортное исследование было включено 250 пациентов, нуждающихся в трансплантации печени. Длительность наблюдения составила 5,4 ± 3,29 года от момента включения в лист ожидания. Помимо оценки распространенности и динамики традиционных факторов кардиоваскулярного риска определены показатели кальциевого индекса методом мультиспиральной компьютерной томографии при включении пациентов в исследование и через 5 лет динамического наблюдения.

Установлено, что показатель кальциевого индекса у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени, нуждающихся в трансплантации, превышал границы рекомендованной нормы, определяемой значением 75-й процентили, у 152 (56,3 %) обследованных на этапе их включения в лист ожидания. При сравнении показателей коронарного кальциноза через 5 лет динамического наблюдения у реципиентов печеночного трансплантата выявлены большие значения кальциевого индекса по сравнению с таковыми у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени, не получившими донорский орган (КИ, AJ-130 – 223 (38; 597) и 141 (4; 176) ед. соответственно, $p < 0,05$; КИ, Volume-130 – 314 (73; 748) и 203 (8; 284) мм^2 соответственно, $p < 0,01$), и у лиц с метаболическим синдромом (КИ, AJ-130 – 186 (78; 463) и 74 (21; 192) ед. соответственно, $p < 0,01$; КИ, Volume-130 – 278 (74; 623) и 124 (74; 273) мм^2 соответственно, $p < 0,01$) и/или ишемической болезнью сердца (КИ, AJ-130 – 274 (102; 683) и 109 (34; 246) ед. соответственно, $p < 0,01$; КИ, Volume-130 – 382 (98; 834) и 382 (98; 834) мм^2 соответственно, $p < 0,01$) из общей популяции.

Полученные результаты позволяют предположить, что выполнение ортотопической трансплантации печени у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями помимо радикального решения вопроса печеночной недостаточности приводит к ускорению развития коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца в отдаленном послеоперационном периоде.

Ключевые слова: хронические терминальные заболевания печени, трансплантация печени, факторы риска коронарного атеросклероза, коронарный кальциноз, кальциевый индекс

Для цитирования: Неинвазивная визуализация коронарного кальциноза у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени / Е. А. Григоренко [и др.]// Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 23–34. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-23-34

E. A. Grigorenko[1], N. P. Mitkovskaya[1], O. O. Rummo[2], E. M. Balysh[1], Y. S. Valadzko[1], O. V. Mikulskaya[1]

[1]Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
[2]Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus

NONINVASIVE VISUALIZATION OF CORONARY CALCINOSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC TERMINAL HEPATOPATHY

Abstract. Dynamics of a coronary artery calcium index as a factor of a cardiovascular risk in chronic terminal hepatopathy patients who need transplantation is determined.

A prospective single-center cohort study was done and included 250 patients who need liver transplantation. The observation time was 5.4 ± 3.29 years from the moment of putting a patient on the waiting list. In addition to the assessment of occurrence and dynamics of traditional cardiovascular risk factors, calcium index indicators were determined by the method of multispiral computer tomography at the stage of including a patient into the study and after five years of dynamic monitoring.

The calcium index indicator in chronic terminal hepatopathy patients who need transplantation exceeded the limits of the recommended norm defined by a value of the 75th percentile, in 56.3 % (n = 152) of the examined patients at the stage of putting them on the waiting list. While comparing the coronary calcinosis indicators after five years of dynamic monitoring the recipients of the liver transplants showed higher values of the calcium index in comparison with the patients with chronic

terminal hepatopathy who did not receive the donor organ (CI, AJ-130 – 223 (38; 597) and 141 (4; 176) units respectively, $p < 0.05$; CI, Volume-130 – 314 (73; 748) and 203 (8; 284) mm^2, respectively, $p < 0.01$), and the patients with metabolic syndrome (CI, AJ-130 – 186 (78; 463) and 74 (21; 192) units respectively, $p < 0.01$; CI, Volume-130 – 278 (74; 623) and 124 (74; 273) mm^2 respectively, $p < 0.01$) and/or ischemic heart disease (CI, AJ-130 – 274 (102; 683) and 109 (34; 246) units respectively, $p < 0.01$; CI, Volume-130 – 382 (98; 834) and 382 (98; 834) mm^2 respectively, $p < 0.01$) from the overall population.

The obtained results make it possible to suppose that in addition to the radical solution to the liver deficiency problem, the performance of orthotopic liver transplantations on patients with chronic terminal diseases accelerates the development of coronary atherosclerosis in the long-term postoperative period.

Keywords: chronic terminal hepatopathy, liver transplantation, risk factors of coronary atherosclerosis, coronary calcinosis, calcium index

For citation: Grigorenko E. A., Mitkovskaya N. P., Rummo O. O., Balysh E. M., Valadzko Y. S., Mikulskaya O. V. Noninvasive visualization of coronary calcinosis in patients with chronic terminal hepatopathy. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 23–34 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-23-34

Введение. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, атеросклероз представляет собой изменения внутренней оболочки артерии, которые проявляются очаговыми отложениями липидов, сложных соединении углеводов, элементов крови и циркулирующих в ней веществ, образованием соединительной ткани с включениями депозитов кальция. Атерокальциноз является одним из патоморфологических проявлений изменения сосудистой стенки при атеросклерозе. Доказано, что отложение кальция в формирующуюся атеросклеротическую бляшку происходит на самых ранних этапах ее развития, т. е. подобные изменения со стороны сосудистой стенки при атеросклерозе отмечаются уже на стадии липидных «пятен» и «лент» [1]. Вместе с патоморфологическим развитием атеросклеротической бляшки увеличивается и доля соединений кальция, входящих в ее состав [2, 3].

Следует отметить, что на протяжении долгого времени мягкотканный компонент атеросклеротической бляшки рассматривался как потенциально опасный, но в последнее время в исследованиях наметилась явная переоценка значимости кальцинированного компонента атеросклеротических субстратов [4–7]. Данные относительно прочности и устойчивости кальцинированных атеросклеротических бляшек к разрывам весьма противоречивы [8]. При этом существующие методы лучевой диагностики без оценки клинических данных и суммарного кардиоваскулярного риска не способны в полной мере оценить прогностическую значимость структуры, плотности и характера распределения кальция внутри бляшки [9].

Основу современного подхода к оценке кардиоваскулярного риска с позиции количественной оценки коронарного кальция заложил A. Agatson в 1990 г., предложив систему определения степени кальциноза и шкалу, которая впоследствии стала носить его имя [10]. Помимо оценки степени кальциноза на сегодняшний день используются также данные количественной оценки кальциевого индекса (КИ) коронарных артерий. Считается, что высокий риск фатальных коронарных событий имеют пациенты с показателями КИ коронарных артерий в абсолютных единицах выше значений 75-й процентили, соответствующей их возрасту и полу [11].

Хронические терминальные заболевания печени (ХТЗП) остаются одной из важнейших проблем современной гастроэнтерологии. Это связано в первую очередь с их широким распространением, ростом удельного веса среди пациентов гастроэнтерологического профиля, длительным рецидивирующим течением, наличием тяжелых осложнений, в том числе с поражением сердечно-сосудистой системы, недостаточной эффективностью терапевтических воздействий, следствием чего являются высокие показатели смертности, стойкое нарушение трудоспособности и инвалидизация пациентов в молодом возрасте [12, 13].

В ретроспективном когортном исследовании 420 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, которых наблюдали 7,6 года, частота смерти от любых причин (но наиболее частыми были сердечно-сосудистые и онкологические заболевания) у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом или циррозом была выше, чем в общей популяции. Связь дисфункции печени и сердечно-сосудистой системы доказывал тот факт, что у 100 % пациентов с циррозом печени были выявлены нарушения диастолического расслабления левого желудочка и повышение уровня NT-proBNP [14].

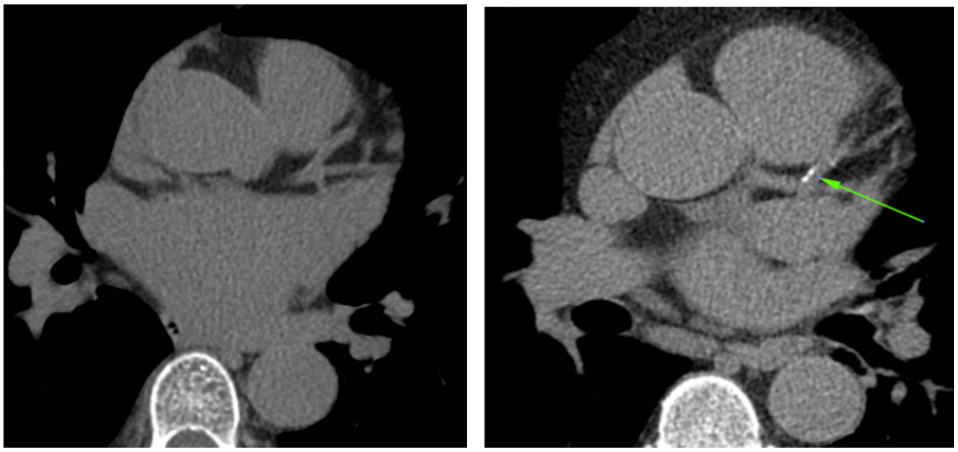
На сегодняшний день установлено, что механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при ХТЗП не ограничиваются нейрорефлекторными и дисэлектролитными нарушениями, а носят системный дисметаболический характер [15, 16]. На систему кровообращения при этом воздействуют три основные группы факторов: этиологические (вирусная инфекция, алкогольная интоксикация), белково-обменные сдвиги и нарушения гемодинамики [17, 18]. Нарушения центральной гемодинамики у пациентов с ХТЗП происходят преимущественно по гиперкинетическому типу, что способствует прогрессированию портальной гипертензии и последующему развитию сердечной недостаточности [19, 20]. При этом патогенетические механизмы, приводящие к данным нарушениям у пациентов с ХТЗП, остаются неизвестными, не ясна частота возникновения и характер расстройств гемодинамики в зависимости от стадии хронического заболевания печени, не оценивается риск развития осложнений, связанных с развитием и прогрессированием атеросклероза у данной категории пациентов.

Выраженность болевого кардиального синдрома, нарушений ритма и декомпенсации сердечной недостаточности у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени связаны с прогрессированием анемии, нарастанием печеночно-клеточной недостаточности, цитолитического и холестатического синдромов [21–25]. При этом вопросы ранней диагностики атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы у данной категории пациентов, необходимые для подбора эффективной терапии, остаются нерешенными. Существует настоятельная необходимость поиска и внедрения в практику здравоохранения новых, не инвазивных, эффективных методов обследования пациентов, имеющих коморбидную патологию гепатобилиарной и сердечно-сосудистой систем.

Соединения кальция ввиду своей высокой рентгеновской контрастности представляют собой наиболее доступный диагностический маркер атеросклероза, который позволяет не только определить наличие атеросклеротического субстрата, но и оценить динамику развития атеросклеротического процесса при проспективном наблюдении за пациентами с хроническими терминальными заболеваниями печени (рис. 1).

Цель исследования – определить динамику изменений кальциевого индекса как фактора кардиоваскулярного риска у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени, нуждающихся в трансплантации.

Материалы и методы исследования. Проведено одноцентровое проспективное когортное эпидемиологическое обсервационное аналитическое исследование, частью которого являлась оценка динамики коронарного кальциноза у пациентов с ХТЗП. В соответствии с разработанным



a *b*

Рис. 1. Отсутствие коронарного кальциноза у реципиента печеночного трансплантата при его включении в лист ожидания (*a*) и кальцинированная атеросклеротическая бляшка в передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (*b*) в отдаленном послеоперационном периоде

Fig. 1. Absence of coronary calcification in the liver transplant recipient when it is included in the waiting list (*a*) and calcined atherosclerotic plaque in the anterior interventricular branch of the left coronary artery (*b*) in the remote postoperative period

^baZcgbhfke_^h\Zgbx pbib_gljZ gkieZglZlhq\ ghbe Zknhjfbjh\ZgbkZ ke_^m_ fZykm[dh]hiZpb_glQ\ <hafh`ghklv Zkl\bykke_^h\Zgbx hj_^hklZ\e_gZ iZpb_glZ OLA ih^ibkZ\rbf gnhjfbjh\Zggh_ kh]eZkb_ ih eh`bl_ev ghf gb\bh ijhklZ\dexq_gbbobebklh`b^ZgbxhhI\_lklI\h\Z djbf_jbydexq_gbZyajZ[h lZggug Zhkgh\Zgb_bebaZ^Zq ke_^h\ZgbykghglZljhevkgmZ[dh]h[julZ Zknhjfbjh\ZgZ baiZpb_gkhOLAbaebklh`b^ZgbyihemqbnibZq_ghqgjuZ gkieZgalZlbjh^ gZ[ex^_gQby

JZkqjZlaf_jZ [hjd^beykke_^h\Zgbyhkgh\gZgj_^iheh`_gbbfqlh\uih-e g_gbhjlhlhibq_kjZhgckieZglZpbb_gbHLIkihke_^mxgbZfagZq_gbfmfg-km ij_kkb\glhgZibbihkh[gmh_ebqbbhvebq_kiZ\pbb_glkh\\ukhdbjfbkdhjZa\blby br_fbq_kghe_akgbj^pB ;KDebgbq_akgZbqbfwfnn_dl[hufehijbagZgmh_ebq_ gb_wlh]dhebq_kgZ >eyhij_^_e_gbybeiZpb_glbhhlhjugb_h[oh^bfuleh \dexqb\bkke_^h\Zgbh_evah\ZjehZjkZvffZ SLQIR7hnbpbZevkZ uklWVZ6Z FGF JRY HSLLQIR

H[ke_^h\Zgbb_gl\h\dexqZ\hijhkmlhqg_ZgbZfg_daeZbgbq_khdbhdlu- iheg_geZ[hjZlhjgh bgkljmf_gklZe_v^ghu\ZjghbdZ^beihkbvihklZgh\ebkl h`b^Zgbyb abl^_gv“ ^g_b\hl^Ze_gighkfe_hi_jZpbhgjghfq_j_ ae_l\babl e_f ^g_chkeijh_^_gghjhlhlhibq_kjZhgckieZglZpbb_gb

<l_q_gbjhki_dlb\ggZ[hex^_gZypb_glZlfbex_qggufbbkke_^h\Zgbhb ^ysbfbkyebklh`b^Zgby “ ]h^ZjZgkieZglZpbbygbeZjh\_^_gZ iZ pb_glK\j_^bjZgkieZglbjh\Z gbgbib_g[ube\h fm`qbgu `_gsbgkj_^gbhca jZkdhlhlhjukhklZ\be “ ± ]h^Zkj_^gbZceiehrdZe0_(/' ± “ ± G_ihemqbebq_ghqgjuZgkieZgalZljbhg^Z[ex^_gbyZpb_gkh\jhgbq_kadZbf [he_\Zgb_qf_gEbbkhl`b^Zg\bdyexqZefm`qbg `_gsbgkj_^gbhcajZdkhlhjuo khklZ\be “]h^Zkj_^gbZceiehrdZe0_(/' ± “ ± Kf_jlghk\levbkl_ h`b^ZgkbhyklZ\beZ kj_^gbZce0(/' kj_^mf_jrbeobp “ ± Kj_^b ijbqbg_lZevghkjbhg^ZdZj^bZevgZjZhl[juZbhlf_q_gjuq_ghqgZ^yhklZlhq ghklQ ]_iZlhj_gZekvbgu^cjhQ djh\hl_qb_abZybdhjaZgkhbj_g\g_ugo ibs_\h^Z `_eQ^dZ

l_j_q_bgqZklh\lkZlj_qZ_fhkklgh\gauZ[he_\Zgbb\c_^rbbjZa\blbxq_ghqghc g_^hklZlhqgh\hkebbq_gbkxke_^miZpbb_gl\eb\bkhl`b^Zgbjy^klZ\e\gZu[e

LZ[ebpZ [illegible]

7DEOH Indications for putting examined patients on the waiting list for liver transplantation

AZ[he_\Zgb_gb	D\h_pbib_gljZ\gkieZglZlhq\gb ih^_j`_ggbu^_cklbmxmqZ_f Z]dhlhjZ (Q	D\hZpb_gkhOLAl g_ihemqb\ibq_ghqgjuZgkieZglZl aZ_jbhg^Z[ex^_gQby
Pbjjhia_q_gjbjmkgwhbbheh]bb		
Djbilh]_ggbcjhia_q_gb		
l_j\bqgu[bceebZjgpubcjjhia_q_gb		
;he_agvbevkhgZ		
ljhqbaZ[he_\Zgbygb		

Kjhd\buiheg_gjbZygkieZglZpbbgjbpbib_gbZefbklh`b^ZgbZy_^_eyegZkv hkgh\Zgkbi_gjbq_ghqgh^chklZlhqgjmklbh\hcHbj_amk kh\f_klbdfhkl b [bgbjh\Zg+g/h$ckh\f_klbfhjklh[u© djhkk fZglZq bqbynhjfbjh\Zggbulhl-hd kbq_kZbglbl b bgZfbjdbk_gkb[bebagZpebbq\bjmkgu_oiZlblh\hgklblmpbh gZevghukh[_gghjklpbib_gllZq_k^hZghjkdhjhZgZaZ\bkbfhhkldbZl_]hjmbb]_glghklpbib_glh\

Bffmghkmij_kkb\gjZmbxpbib_gljZZfgkieZglZlhq\gbbkke_^mkmhfcdh]hjlijh\h^beibijhlhdheem kh]eZkdhlhjhfm_^iheZ]ZebknkhevahZ\gab_kgh]h

развитием стриктуры билиарного анастомоза (n = 2), стенозом анастомоза печеночной артерии (n = 1), желудочно-кишечными кровотечениями (n = 3), дисфункцией почек (n = 98), неанастомотическими стриктурами желчных протоков (n = 24). Данные осложнения были ликвидированы на этапе раннего послеоперационного периода, что позволило реципиентам трансплантатов печени продолжить участие в исследовании.

Сформированы две группы сравнения из пациентов, сопоставимых с реципиентами трансплантатов печени по возрасту, половому составу и традиционным факторам кардиоваскулярного риска, имеющих метаболический синдром (группа сравнения I), хроническую ИБС и метаболический синдром (МС) (группа сравнения II).

Средний возраст реципиентов трансплантатов печени составил 41,8 ± 7,29 года, в подгруппе реципиентов с ИБС и МС − 46,95 ± 3,12 года. Возрастной состав был следующим: 20–29 лет – 4,4 % (n = 11), 30–39 лет – 19,2 (n = 48), 40–49 лет – 43,2, 50–59 лет – 28,4 (n = 71), 60 лет и более – 4,8 % (n = 12).

Группа сравнения I имела следующий возрастной состав: 20–29 лет – 5 %, 30–39 лет – 20, 40–49 лет – 40, 50–59 лет – 30, 60 лет и более – 5 %. Возрастной состав группы сравнения II: 30–39 лет – 5 %, 40–49 лет –15, 50–59 лет – 65, 60 лет и более – 15 %.

Все обследуемые реципиенты трансплантатов органов на момент включения в исследование не имели ИБС. Среди факторов риска развития ИБС в исследуемой когорте встречались: курение – у 9,6 %; семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (у женщин ранее 65 лет, у мужчин ранее 55 лет) – у 40,4; абдоминальное ожирение (окружность талии ≥80 см у женщин, ≥94 см у мужчин) – у 64,7 %. Артериальная гипертензия в анамнезе была выявлена у 53,2 % пациентов с ХТЗП, и длительность артериальной гипертензии составляла 2,81 (2; 3,93) года. Сочетание двух и более факторов кардиоваскулярного риска на момент включения в лист ожидания выявлено у 60,0 % обследуемых реципиентов трансплантатов печени.

Мультиспиральную компьютерную томографию выполняли на рентгеновском компьютерном томографе LightSpeed 32 Pro фирмы GE Medical Systems Europe в пошаговом режиме на протяжении от синусов Вальсальвы до нижней границы сердца в сочетании с проспективной ЭКГ-синхронизацией при толщине среза 2,0 мм, интенсивности излучения трубки 250 mAs. Серию томограмм выполняли в течение 5–10 мин. Время выполнения сканирования составляло около 25 с и равнялось одной задержке дыхания. При выполнении исследования пациентам с ЧСС более 100 уд/мин с целью увеличения временного разрешения для получения неподвижных изображений сердца и улучшения качества исследования назначали однократно дозу β-адреноблокаторов. В ходе исследования определяли величину и плотность кальцифицированного участка коронарной артерии. За очаги кальциноза коронарных артерий принимали участки плотностью более 130 ед. Хаунсфилда. За пороговое значение площади кальцинированного поражения коронарной артерии была выбрана величина трех смежных пикселей (1,03 мм^2). Результаты анализа степени кальциноза коронарных артерий выражали величиной КИ, который рассчитывали по стандартному методу Agatston и Volume-130. Общий КИ вычисляли как сумму индексов на всех томографических срезах.

Пакет нативных изображений, полученных при процедуре сканирования, сохраняли в формате DICOM и передавали для постпроцессинговой обработки на мультимодальную независимую рабочую станцию. КИ коронарных артерий определяли с помощью программного продукта, входящего в пакет программного обеспечения рабочей станции. В полуавтоматическом режиме раздельно оценивали КИ ствола левой коронарной артерии, передней нисходящей, огибающей и правой коронарной артерий. Для этого на аксиальных изображениях электронным маркером помечали участки плотностью более 130 ед. Хаунсфилда.

Клиническую значимость полученных результатов, наличие и тяжесть атеросклеротического поражения коронарных артерий, риск развития сердечно-сосудистых осложнений оценивали с учетом четырех диапазонов значений КИ (табл. 3).

С помощью анализа процентильного распределения КИ определяли границы нормальных показателей, за повышенный уровень принимали значения выше 75-й процентили (табл. 4).

Т а б л и ц а 3. **Оценка результатов скрининга коронарного кальция**
T a b l e 3. **Evaluation of coronary calcium screening results**

КИ	Риск осложнений ИБС	Клиническая значимость	Применимость
0	Очень низкий	Отрицательная предсказательная ценность 90–95 %	Применима к мужчинам и женщинам старше 40 лет
1–10	Низкий	Значимая ИБС очень сомнительна	Применима к мужчинам и женщинам старше 40 лет
11–100	Умеренный	Возможны минимальные стенозы коронарных артерий	Наибольшее клиническое значение при поражении двух сосудов и более
101–400	Высокий	Вероятны гемодинамически незначимые стенозы коронарных артерий	Наибольшее клиническое значение при поражении двух сосудов и более
>400	Очень высокий	Высокая вероятность гемодинамически значимых стенозов	Наибольшее клиническое значение при поражении двух сосудов и более

Т а б л и ц а 4. **Процентильное распределение КИ в зависимости от возраста и пола**
T a b l e 4. **Percentile distribution of CI by age and sex**

Процентиль	Возрастная группа, лет							
	<40	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70–74
Мужчины								
25-я	0	0	0	1	4	13	32	64
50-я	1	1	3	15	48	133	180	310
75-я	3	9	36	103	215	410	566	892
90-я	14	59	154	332	554	994	1299	1774
Женщины								
25-я	0	0	0	0	0	0	1	3
50-я	0	0	0	0	1	3	24	52
75-я	1	1	2	5	23	57	145	210
90-я	3	4	22	55	121	193	410	631

Полученные данные обрабатывали с помощью статистических пакетов Statistica (версия 8.0), Excel. Для выборок с нормальным распределением использовали методы вариационной статистики и параметрические критерии. Данные представлены в виде среднего значения (M), ошибки репрезентативности (m). Сравнение двух независимых групп по количественному признаку проводили при помощи *t*-критерия Стьюдента. Значимость различий внутри одной группы оценивали с помощью непараметрических критериев Фридмана и Вилкоксона для зависимых переменных с введением поправки Бонферрони с false discovery rate (FDR). Для внутригруппового анализа качественных признаков на этапах исследования применяли тест Мак-Немара. Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, не имеющих нормального распределения, описывали медианой (Me) и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентили). Статистическую значимость различий между группами проверяли с помощью непараметрического дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением по критерию Манна–Уитни–Вилкосона. Различия в группах считали достоверными при вероятности безошибочного прогноза 95,5 % ($p < 0,05$). В случае множественных сравнений критический уровень значимости p вычисляли по методу FDR. Сравнение групп по качественным признакам проводили методом анализа частоты встречаемости признака. Различия между независимыми выборками оценивали по частоте исследуемого признака на основе точного критерия Фишера, теста χ^2 (метод Пирсона, метод максимального правдоподобия).

Результаты и их обсуждение. У пациентов с ХТЗП, нуждающихся в трансплантации печени, показатель КИ, рассчитанный по методике A. S. Agatston (AJ-130), составил 148 (4; 376) ед., по методике Volume-130 – 208 (8; 497) мм². Значения КИ более 100 ед., свидетельствующие о высоком риске развития сердечно-сосудистых осложнений, во время визита 0 были выявлены

у 94 (34,8 %) пациентов с ХТЗП. При оценке процентильного распределения в зависимости от пола и возраста (табл. 4) в сформированной когорте КИ (AJ-130) был выше границы нормальных показателей, определяемых значением 75-й процентили, у 152 (56,3 %) пациентов; КИ (Volume-130) соответствовал 90-й процентили у 175 (64,8 %) пациентов. Данные обследования пациентов с ХТЗП в динамике в зависимости от их разделения на исследуемую группу и контрольную субкогорту представлены в табл. 5.

Т а б л и ц а 5. **Показатели коронарного кальциноза у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени по результатам скринингового исследования, Me (25 %–75 %)**

T a b l e 5. **Indicators of coronary calcification in patients with chronic terminal liver diseases according to the screening results, Me (25 %–75 %)**

Показатель	Исследуемая субкогорта (n = 92)	Контрольная субкогорта (n = 81)	p^*	Исследуемая субкогорта (n = 64)	Контрольная субкогорта (n = 62)	p^*
	Визит 0	Визит 0		Визит 4	Визит 4	
КИ, AJ-130, ед.	134 (4; 176)	152 (6; 188)	0,17	223 (38; 597)•	141 (4; 176)	$p < 0,05$
КИ, Volume-130, мм^2	196 (8; 229)	214 (10; 296)	0,09	314 (73; 748)••	203 (8; 284)	$p < 0,01$

П р и м е ч а н и е. Достоверность различий при межгрупповом сравнении показателей (*) и при внутригрупповом сравнении с исходными значениями (визит 0) показателей реципиентов трансплантатов печени (• – при $p < 0,05$, •• – при $p < 0,01$).

Выявлено, что за период наблюдения у реципиентов трансплантатов печени отмечалось увеличение показателя КИ по сравнению с данными обследования на этапе их включения в лист ожидания. При проведении межгруппового сравнения значений кальциноза коронарных артерий у пациентов исследуемой и контрольной субкогорты во время визита 4 были отмечены большие значения КИ у реципиентов трансплантатов печени по сравнению с пациентами с ХТЗП, не получившими за период наблюдения печеночный трансплантат. Данные анализа локализации поражения коронарных артерий обследованных пациентов представлены в табл. 6.

Т а б л и ц а 6. **Локализация коронарного кальциноза у пациентов исследуемой группы и контрольной субкогорты по результатам скринингового исследования, Me (25 %–75 %)**

T a b l e 6. **Localization of coronary calcification in the patients of the study group and the control subcohort according to the screening results, Me (25 %–75 %)**

Показатель	Исследуемая субкогорта (n = 92)		Котрольная субкогорта (n = 81)		p^* AJ-130	p^* Volume-130	Исследуемая субкогорта (n = 64)		Контрольная субкогорта (n = 62)		p^* AJ-130	p^* Volume-130
	Визит 0		Визит 0				Визит 4		Визит 4			
	AJ-130, ед.	Volume-130, мм^2	AJ-130, ед.	Volume-130, мм^2			AJ-130, ед.	Volume-130, мм^2	AJ-130, ед.	Volume-130, мм^2		
Проксимальный отдел левой коронарной артерии	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	нд	нд	0 (0; 40)	0 (0; 30)	0 (0; 40)	0 (0; 30)	нд	нд
LAD	142 (38; 296)	211 (54; 437)	164 (59; 379)	226 (74; 468)	0,19	0,43	278 (82; 631)••	324 (67; 569)•	151 (44; 323)	220 (62; 456)	$p < 0,01$	$p < 0,05$
RCA	24 (6; 81)	46 (12; 97)	18 (5; 76)	38 (8; 104)	0,83	0,64	108 (54; 325)••	123 (46;348)••	21 (4; 38)	46 (16; 85)	$p < 0,01$	$p < 0,01$
LCX	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	Н. д.	Н. д.	3 (0; 16)	4 (0; 44)	3 (0; 16)	4 (0; 44)	0,94	0,98

П р и м е ч а н и е. Достоверность различий при межгрупповом сравнении показателей (*) и при внутригрупповом сравнении с исходными значениями (визит 0) показателей реципиентов трансплантатов печени (• – при $p < 0,05$, •• – при $p < 0,01$). LAD – передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии; RCA – правая коронарная артерия; LCX – огибающая ветвь левой коронарной артерии, нд – различия недостоверны.

ljb \dexq_gbb \ bkke_^h\Zgb_ iZpb_glh\ k ojhgbq_kdbfb l_jfbgZ i_q_gb ihdZaZl_eb dZevpbnbdZpbb dhjhgZjguo Zjl_jbc \ bkke_^m_fh lZo g_ hlebqZebkv gb ih _ebqbg_ DB gb ih ehdZebaZpbb dhjhgZjg ^bgZfbq_kdh]h gZ[ex^_gby m j_pbib_glh\ ihemqb\rbo i_q_ghqguc l ^hklh_jgh_ m_ebq_gb_ _ebqbgu DB jZkkqblZggh]h ih ^\mf f_lh^ gbdgh_gbx ^hklh_jguo \gmlj b]jmiih\uo b f_`]jmiih\uo jZaebqbc f lZ[e >_ihablu dZevpbby m iZpb_glh\ \dexq_gguo \ bkke_^h\Zgb s_kl_ggh \ [Zkk_cg_ i_j_^g_c f_``_em^hqdh\hc _l\b e_\hc dhjhgZjg ljb kjZ\g_gbb dhebq_kl_gguo oZjZdl_jbklbd dhjhgZjgh]h dZevpbgh ieZglZlh\ i_q_gb \ hl^Ze_gghf ihke_hi_jZpbhgghf i_jbh^_ k ihdZaZl_e ihimeypbb \uy\e_gh qlh _ebqbgZ DB m ljZgkieZglbjh\Zgguo iZpb_]hjlu [ueZ \ur_ q_f m ebp k FK b beb B;K \dexq_gguo \ ]jmiiu kjZ jbk b khhl_lkl\h\ZeZ \ukhdhfm jbkdm jZa\blby g_[eZ]hijbylguo dZj^

L Z [e b p Z ihdZaZl_eb dZevpbnbdZpbb dhjhgZjguo Zjl_jbc m j_pbib_glh\ ljZgkieZglZlZ i_q_gb \ hl^Ze_gghf ihke_hi_jZpbhgghf i_jbh^_, Me (25 %–75 %)

7 D E O H Calcium index in liver transplant recipients in the long-term postoperative period, Me (25 %–75 %)

IhdZaZl_ev	J_pbib_glu ljZgkieZglZlZ i_q_gb (n	J_pbib_glu ljZgkieZglZlZ i_q_gb FK B;K n	=jmiiZ kjZ\g_gby (n	=jmiiZ kjZ\g_gby (n
DBAJ _^	*	"		
DB9ROXPH ff		"		

l j b f _ q Z g b _ >hklh_jghkl v jZaebqbc ihdZaZl_eyfb j_pbib_glh\ ljZgkieZglZlZ k FK]jmiiu kjZ\g_gby ihdZaZl_eyfb j_pbib_glh\ ljZgkieZglZlZ i_q_gb k B;K b FK]j

Jbk IhdZaZl_eb dZevpb_\h]h bg^_dkZ m j_pbib_glh\ i_q_ghqgh]h ljZgkieZglZlZ \ hl^Ze_gghf ihke_hi_jZpbhgghf i_jbh^_

)LJ 3HUIRUPDQFH RI WKH FDOFLXP VFRUH $- XQLWV LQ UHFLSLHQWV

J r эtsн r

IhdZaZl_ev dZevpb_\h]h bg^_dkZ m iZpb_glh\ k ojhgbq_kdbfb l gbyfb i_q_gb gm`^Zxsboky \ ljZgkieZglZpbb ij_\urZe ]jZgbpu j_d hij_^_ey_fhc agZq_gb_f _glbeb m h[ke_^h\Zgguo gZ wlZi_ bo \d gby \ ebkl h`b^Zgby ljb wlhf ihdZaZl_eb dZevpbnbdZpbb dhjhgZjgu b dhgljhevghc km[dh]hjlZo g_ hlebqZebkv gb ih _ebqbg_ DB gb ih dZevpbghaZ

18. Coronary flow reserve is impaired in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fi brosis / Y. Yilmaz [et al.] // Atherosclerosis. – 2010. – Vol. 211, N 1. – P. 182–186. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.049

19. Heart and liver disease in 32 patients undergoing biopsy of both organs, with implications for heart or liver transplantation / J. J. Ocel [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 2004. – Vol. 79, N 4. – P. 492–501. https://doi.org/10.4065/79.4.492

20. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation / M. Torregrosa [et al.] // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 42, N 1. – P. 68–74. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.09.008

21. Daily profile of circulating C-type natriuretic peptide in pre-ascitic cirrhosis and in normal subjects: relationship with renal function / A. Zambruni [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 42, N 5. – P. 642–647. https://doi.org/10.1080/00365520601013739

22. Moller, S. H. Cardiovascular complications of cirrhosis / S. Moller, J. H. Henriksen // Gut. – 2008. – Vol. 57, N 2. – P. 268–278. https://doi.org/10.1136/gut.2006.112177

23. Pacher, P. Cirrhotic cardiomyopathy: an endocannabinoid connection? / P. Pacher, S. Bátkai, G. Kunos // Br. J. Pharmacol. – 2005. – Vol. 146, N 3. – P. 313–314. https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706332

24. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart / J. E. Naschitz [et al.] // Am. Heart J. – 2000. – Vol. 140, N 1. – P. 111–120. https://doi.org/10.1067/mhj.2000.107177

25. Митьковская, Н. П. Стратификация риска внезапной сердечной смерти у реципиентов-трансплантатов печени и почки, включенных в активный лист ожидания / Н. П. Митьковская, О. О. Руммо, Е. А. Григоренко // Кардиология Беларуси. – 2014. – № 3. – С. 27–33.

References

1. Di Tomaso G., Díaz-Zuccarini V., Pichardo-Almarza C. A. Multiscale model of atherosclerotic plaque formation at its early stage. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2011, vol. 58, no. 12, pp. 3460–3463. https://doi.org/10.1109/tbme.2011.2165066

2. Lara M. J., Ros E., Sierra M., Dorronsoro C., Aguilar J. Composition and Genesis of Calcium Deposits in Atheroma Plaques. *Ultrastructural Pathology*, 2014, vol. 38, no. 3, pp. 167–177. https://doi.org/10.3109/01913123.2013.829149

3. McCarty M. F., DiNicolantonio J. J. The Molecular Biology and Pathophysiology of Vascular Calcification. *Postgraduate Medical Journal*, 2014, vol. 126, no. 2, pp. 54–64. https://doi.org/10.3810/pgm.2014.03.2740

4. Marcu L., Jo J. A., Fang Q., Papaioannou T., Reil T., Qiao J. H., Baker J. D., Freischlag J. A., Fishbein M. C. Detection of rupture-prone atherosclerotic plaques by time-resolved laser-induced fluorescence spectroscopy. *Atherosclerosis*, 2009, vol. 204, no. 1, pp. 156–164. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.035

5. Mauriello A., Sangiorgi G., Fratoni S., Palmieri G., Bonanno E., Anemona L., Schwartz R. S., Spagnoli L. G. Diffuse and active inflammation occurs in both vulnerable and stable plaques of the entire coronary tree: a histopathologic study of patients dying of acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005, vol. 45, no. 10, pp. 1585–1593. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.054

6. Sadat U., Li Z.-Y., Young V. E., Graves M. J., Boyle J. R., Warburton E. A., Varty K., O'Brien E., Gillard J. H. Finite element analysis of vulnerable atherosclerotic plaques: a comparison of mechanical stresses within carotid plaques of acute and recently symptomatic patients with carotid artery disease. *Journal of Neurology*, *Neurosurgery and Psychiatry*, 2010, vol. 81, no. 3, pp. 286–289. https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.190363

7. Toutouzas K., Benetos G., Karanasos A., Chatzizisis Y. S., Giannopoulos A. A., Tousoulis D. Vulnerable plaque imaging: updates on new pathobiological mechanisms. *European Heart Journal*, 2015, vol. 36, no. 45, pp. 3147–3154. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv508

8. Amano H., Ikeda T., Toda M., Okubo R., Yabe T., Koike M., Saito D., Yamazaki J. Assessment of angiographic coronary calcification and plaque composition in virtual histology intravascular ultrasound. *Journal of Interventional Cardiology*, 2015, vol. 28, no. 2, pp. 205–214. https://doi.org/10.1111/joic.12189

9. Jang I.-K., Bouma B. E., Kang D.-H., Park S.-J., Park S.-W., Seung K.-B. [et al.]. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *Journal of the American College* of *Cardiology*, 2002, vol. 39, no. 4, pp. 604–609. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01799-5

10. Agatston A. S., Janowitz W. R., Hildner F. J., Zusmer N. R., Viamonte M. Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*, 1990, vol. 15, no. 4, pp. 827–832. https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90282-t

11. Budoff M. J., Achenbach S., Blumenthal R. S., Carr J. J., Goldin J. G., Greenland P. [et al.]. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography. *Circulation*, 2006, vol. 114, no. 16, pp. 1761–1791. https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.178458

12. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 2010, vol. 53, no. 3, pp. 397–417. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.05.004

13. Bogomolov P. O., Bueverov A. O., Vetshev P. S., Volkova N. N., Eramishantsev A. K., Zolotarevskii V. B. [et al.] *Hepatic diseases of the biliferous ducts. 2nd ed.* Moscow, Izdatel'skii dom «M-Vesti» Publ., 2002. 546 p. (in Russian).

14. 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. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011, vol. 58, no. 3, pp. 223–231. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.026

15. Møller S., Henriksen J. H. Cirrhotic cardiomyopathy. *Journal of Hepatology*, 2010, vol. 53, no. 1, pp. 179–190. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.02.023. Epub. 2010 Mar 31.

16. Alqahtani S. A., Fouad T. R., Lee S. S. Cirrhotic cardiomyopathy. *Seminars in Liver Disease*, 2012, vol. 28, no. 1, pp. 059–069. https://doi.org/10.1055/s-2008-1040321

17. Aydinalp A., Bal U., Atar I., Ertan C., Aktas A., Yildirir A., Ozin B., Mudderisoglu H., Haberal M. Value of stress myocardial perfusion scanning in diagnosis of severe coronary artery disease in liver transplantation candidates. *Transplantation Proceedings*, 2014, vol. 41, no. 9, pp. 3757–3760. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.06.219

18. Yilmaz Y., Kurt R., Yonal O., Polat N., Celikel C. A., Gurdal A. [et al.]. Coronary flow reserve is impaired in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fi brosis. *Atherosclerosis*, 2010, vol. 211, no. 1, pp. 182–186. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.049. Epub. 2010 Feb. 7.

19. Ocel J. J., Edwards W. D., Tazelaar H. D., Petrovic L. M., Edwards B. S., Kamath P. S. Heart and liver disease in 32 patients undergoing biopsy of both organs, with implications for heart or liver transplantation. *Mayo Clinic Proceedings*, 2004, vol. 79, no. 4, pp. 492–501. https://doi.org/10.4065/79.4.492

20. Torregrosa M., Aguade S., Dos L., Segura R., Gónzalez A., Evangelista A. [et al.]. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *Journal of Hepatology*, 2005, vol. 42, no. 1, pp. 68–74. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.09.008

21. Zambruni A., Trevisani F., Gülberg V., Caraceni P., Domenicali M., Cantarini M. C. [et al.]. Daily profile of circulating C-type natriuretic peptide in pre-ascitic cirrhosis and in normal subjects: relationship with renal function. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2007, vol. 42, no. 5, pp. 642–647. https://doi.org/10.1080/00365520601013739

22. Møller S., Henriksen J. H. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut*, 2008, vol. 57, no. 2, pp. 268–278. https://doi.org/10.1136/gut.2006.112177

23. Pacher P., Bátkai S., Kunos G. Cirrhotic cardiomyopathy: an endocannabinoid connection? *British Journal of Pharmacology*, 2005, vol. 146, no. 3, pp. 313–314. https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706332

24. Naschitz J. E., Slobodin G., Lewis R. J., Zuckerman E., Yeshurun D. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *American Heart Journal*, 2000, vol. 140, no. 1, pp. 111–120. https://doi.org/10.1067/mhj.2000.107177

25. Mit'kovskaya N. P., Rummo O. O., Grigorenko E. A. Stratification of Sudden death risk in liver and kidney transplant recipients on the active waiting list. *Kardiologiya v Belarusi = Cardiology in Belarus*, 2014, no. 3, pp. 27–33 (in Russian).

Информация об авторах

Григоренко Елена Александровна – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: alegri@tut.by

Митьковская Наталья Павловна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mitkovskaya1@ mail.ru

Руммо Олег Олегович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, директор. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220027, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: olegrumm@tut.by

Балыш Елена Михайловна – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь).

Володько Юлия Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: 6589641@gmail.com

Микульская Ольга Валерьевна – клинический ординатор. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: olga2510.med@tut.by

Information about the authors

Elena A. Grigorenko – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alegri@tut.by

Natalya P. Mitkovskaya – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mitkovskaya1@mail.ru

Oleg O. Rummo – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Director. Minsk Scientific Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220027, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: olegrumm@tut.by

Elena M. Balysh – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus).

Julia S. Volodko – Ph. D. (Med.), Assistant. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: 6589641@gmail.com

Olga V. Mikulskaya – Clinical Intern. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: olga2510.med@tut.by