

На правах рукописи

ТЕНЧУРИНА ЭЛЬМИРА АНВЯРОВНА

**МОДЕЛЬ БАЛЛЬНОЙ ОЦЕНКИ
ДОНОРОВ СЕРДЦА**

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

Автореферат

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Минина Марина Геннадьевна

Официальные оппоненты:

Шаталов Константин Валентинович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением неотложной хирургии врожденных пороков сердца с группой вспомогательного кровообращения, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Космачева Елена Дмитриевна - доктор медицинских наук, заведующая кафедрой терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт - Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «21» сентября 2021 г. в 14:00 на заседании Диссертационного совета ДСТИО 001.21 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, а также на сайте <http://www.transpl.ru>.

Автореферат диссертации разослан « ___ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета ДСТИО 001.21

Кандидат ветеринарных наук

Волкова Елена Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Эффективность трансплантации сердца определяется максимально возможным использованием имеющегося донорского ресурса, подразумевая, что каждое донорское сердце рассматривается для трансплантации во избежание потери «рабочего» донорского органа [Николаев Г.В. и соавт., 2015]. Если предположить, что все сердечные трансплантаты будут успешно пересажены, проблема нехватки органов станет менее острой [Russo M.J. et al., 2009]. Однако, клиницисты, сталкиваясь с трансплантатами сердца от доноров с расширенными критериями, склонны чаще принимать решение об отказе от органа, опасаясь негативного влияния факторов риска донора на исход трансплантации сердца [Smits J.M. et al., 2012]. Несмотря на нехватку органов, только 39,2% из заявленных в Eurotransplant доноров в 2010 году были рассмотрены в качестве возможных доноров сердца, и из них только 66,6% стали эффективными донорами [Eurotransplant, 2010]. Кроме того, в отличие от США, где начиная с 2000-х годов не наблюдается роста числа эффективных доноров сердца с расширенными критериями [Nativi J.N. et al., 2010], средний возраст доноров сердца в Европе продолжает увеличиваться, составив 34 года в 1996 году, 36 лет в 2000, и 43 года в 2010 году [Eurotransplant, 2010].

В Российской Федерации, наряду с общеевропейской тенденцией, отмечается повышение среднего возраста доноров сердца, а также рост количества доноров с расширенными критериями. Так в 2012 году средний возраст доноров сердца в Москве был равен 38,4 лет, а в 2017 году - 47,0 лет. Важно отметить ведущую роль ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова» в инициации и формировании практики работы с донорами, имеющими расширенные критерии, что внесло значимый вклад в развитие ТС в РФ [Попцов В.Н. и соавт., 2017]. За последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в развитии донорства и трансплантации сердца в отдельных субъектах нашей страны. Наиболее активно такое развитие наблюдалось в Москве, благодаря целому ряду организационных мероприятий, получивших название «московской модели» донорства органов [Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 19.10.2017 № 7374; Минина М.Г., 2016]. К настоящему времени накопленный опыт работы с «неидеальными» донорами сердца нуждается в исследовании с целью оптимизации селекции донорского сердца для трансплантации.

В современных условиях, когда число стандартных доноров крайне невелико, и большинство доноров находится в т.н. «серой зоне» между «идеальными» и «непригодными», необходимо минимизировать число отказов от доноров, чьи сердца могут быть использованы для трансплантации. Для достижения вышеуказанной цели необходимы инструменты первичной оценки донорского сердца для селекции доноров на ранних этапах донорского процесса [Smits J.M., et al., 2012].

Цель исследования

Повысить эффективность использования доноров сердца посредством разработки системы оценки донорских факторов, влияющих на отказ от сердца для трансплантации.

Задачи исследования

1. Оценить динамику развития трансплантаций сердца в Москве в 2012 –2017 гг. и выявить факторы, способствующие росту числа трансплантаций сердца.
2. Выполнить сравнительный анализ характеристик доноров, чьи сердца использовались и не использовались для трансплантации.
3. Выполнить анализ всех донорских факторов риска и отобрать факторы, достоверно влияющие на отказ от сердца для трансплантации.
4. Разработать модель (систему) балльной оценки доноров сердца, и на ее основе создать классификацию доноров сердца с позиции отказа от использования сердца для трансплантации.
5. Сформировать когорту эффективных доноров для валидации модели и оценки ее функциональных качеств путем определения чувствительности и специфичности, и ROC- анализа.
6. Оценить показатели 30-дневной и 1-летней выживаемости реципиентов трансплантированного сердца.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации детально исследован большой количественный пул эффективных доноров сердца, составивший 650 доноров за период 2012 – 2017 гг. Установлена прямая взаимосвязь между ростом общего числа эффективных доноров на млн.нас. в год и увеличением числа эффективных доноров сердца. Так, в Москве, в 2012 зарегистрировано 6,8 эффективных доноров на млн. нас. в год, при этом число эффективных доноров сердца составило 4,4 на мл.нас. в год, в 2017 году уровню донорской активности 15,5 доноров соответствует 11,2 доноров сердца.

Выполнен сравнительный анализ среднего возраста доноров сердца в Москве - 47,0 лет, в Европе - 43,0 года, в Северной Америке 25-27 лет, что говорит о стремительном накоплении опыта работы в Москве с донорами, имеющими расширенные критерии. О расширении критериев донорства сердца свидетельствует увеличение в 2,2 раза в когорте эффективных доноров лиц, умерших вследствие сосудистой патологии головного мозга, 38,2 % в 2012 году vs 83,2 % в 2017 году.

Впервые в России изучен вопрос текущей практики селекции доноров сердца для трансплантации. Получены данные, что чаще отказывались от доноров сердца старше 50 лет, умерших в результате сосудистого повреждения мозга, имевших коморбидные состояния, неудовлетворительные показатели гемодинамики и уровня лактата крови перед эксплантацией.

Выполнен детальный анализ донорских факторов риска и отказа от использования сердца для трансплантации, и установлен перечень факторов, статистически достоверно повлиявших на отказ от донорского сердца.

Впервые в России разработана собственная математическая модель оценки сердца в баллах, прогнозирующая риск отказа от трансплантации сердца.

Впервые оценены показатели госпитальной и годовой выживаемости для групп реципиентов трансплантируемого сердца от доноров высокого и низкого рисков, согласно разработанной балльной модели.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования указывают на высокую распространённость доноров повышенного риска в популяции доноров сердца.

Выявленные в результате исследования множественные предикторы отказа от донорского сердца для трансплантации свидетельствуют о необходимости комплексной оценки донорского сердца с применением балльной модели.

Классификация доноров сердца, созданная на основе итоговой оценки доноров, полученной с использованием модели, определяет доноров сердца с позиции высокого и низкого риска отказа от трансплантации.

Комплексная оценка донорских факторов риска, полученная с использованием модели, позволяет модифицировать текущую практику селекции доноров сердца, основанную преимущественно на результатах инструментального обследования донора.

Разработанная балльная модель оценки донорского сердца является доступным и объективным инструментом для использования специалистами донорской службы в процессе селекции сердца для трансплантации.

Сравнительный анализ показателей выживаемости для групп реципиентов трансплантируемого сердца от доноров высокого риска и доноров низкого риска свидетельствуют об эффективности и обоснованности использования доноров сердца с расширенными критериями для трансплантации.

Методология и методы исследования

В исследовании представлен ретроспективный анализ клинических данных, полученных из карт наблюдения репрезентативной когорты доноров сердца в период с 2012 по 2017 годы. Пул доноров был разделен на эффективных доноров сердца и эффективных доноров с отказом от сердца для трансплантации. Для анализа результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пул эффективных доноров сердца подвергся значительным качественным и количественным изменениям за исследуемый период. Отмечается преобладание доноров старше 50 лет, умерших в результате сосудистой патологии головного мозга, с частотой коморбидных заболеваний у каждого третьего донора.
2. Доноры с отказом от трансплантации сердца в сравнении с эффективными донорами сердца старше по возрасту, с высокой частотой коморбидных заболеваний, преобладанием смерти по причине сосудистой патологии головного мозга. У таких доноров чаще фиксировались неудовлетворительные показатели гомеостаза и гемодинамики.
3. Характеристики доноров сердца, продемонстрировавшие достоверную степень влияния на отказ от донорского сердца для трансплантации, преобразованы в балльную систему оценки, позволяющую выявлять доноров высокого и низкого риска отказа от трансплантации на самом начальном этапе селекции донора.
4. Модификация текущей практики селекции донорского сердца, включающая разработанную модель оценки, позволяет повысить эффективность использования доноров сердца минимум на 10,8 %.
5. Госпитальная и 1-летняя выживаемость реципиентов, получивших сердца от доноров высокого и низкого риска, сопоставимы, что указывает на обоснованность расширения критериев селекции доноров сердца при оказании трансплантологической помощи.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется размером выборки донорского пула, состоящей из 650 эффективных доноров со смертью головного мозга, анализом данных лабораторных и клинических методов обследования доноров с применением современных статистических методов обработки.

Апробация работы состоялась 04 июня 2021 на заседании объединенной научной конференции Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России).

Основные результаты работы доложены на 27 Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва 6-9 апреля 2020 г.), X Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 5-7 октября 2020 г.).

Связь работы с научными программами, планами, темами

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок «Разработка подходов к улучшению отдаленных результатов трансплантации сердца путем создания персонализированных методов диагностики и лечения острой и хронической дисфункции трансплантата и коморбидных состояний у реципиентов» (2018-2020 гг.).

Внедрение в практику

Результаты, полученные в ходе данного исследования, используются в текущей практике Московского городского координационного центра органного донорства Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, в кардиохирургическом отделении № 3 Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автор принимала участие в разработке концепции и постановке задач исследования; самостоятельно осуществляла отбор карт наблюдений эффективных доноров со смертью мозга. Автором самостоятельно сформирована база данных, проведены статистические расчеты, анализ и интерпретация полученных результатов.

Публикации

По материалам исследования автором опубликовано 5 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Центра, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (из них 3 статьи в изданиях, индексируемых Scopus и Web of Science), 1 статья в зарубежном издании.

Объем и структура работы

Диссертационная работа состоит из четырех глав: введения, обзора литературы, посвященной критериям селекции донорского сердца, материалов и методов исследования, двух глав собственных результатов исследования, а также обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списка используемой литературы, включающего 138 источников, в том числе 22 отечественных и 116 зарубежных. Работа изложена на 118 страницах машинописного текста, иллюстрирована 22 рисунками, содержит 10 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящем исследовании использованы клинические данные 650 доноров со смертью головного мозга, у которых были выполнены эксплантации органов в период с 1 января 2012 года по 31 декабря 2017 года. На начальном этапе исследованы базовые показатели, характеризующие донорскую активность в городе Москве - число эффективных доноров (ЭД) на млн. нас. в год, характеристики общего пула ЭД и доноров сердца, в частности – средний возраст доноров, медиана возраста, гендерное соотношение, соотношение нозологий, явившихся причиной смерти доноров. Динамика развития донорства сердца в Москве представлена числом ЭД доноров сердца на млн. нас. в год, частотой эксплантаций донорского сердца в сравнении с другими экстраренальными органами. Все вышеприведенные базовые показатели сравнивались с аналогичными показателями ряда стран Европы и Северной Америки.

Далее, все исследуемые доноры были разделены на две группы. В первую группу были включены 452 донора (64,4%), у которых выполнялось изъятие сердца для трансплантации изолированно либо в формате мультиорганного изъятия. Вторую группу составили 198 (35,6%) доноров, у которых эксплантация сердца не производилась, при этом другие органы как использовались, так и не использовались для трансплантации.

Исследовались факторы донора, «традиционно» определяющие качество донорского сердца – возраст, пол, причина смерти, анамнестические данные о гипертонической болезни (ГБ) и сахарном диабете (СД), наличие прижизненной патологии сердца и его острых травматических повреждений, наличие эпизодов остановки кровообращения с последующим восстановлением сердечной деятельности, и ряд факторов, характеризующих гомеостаз донора – среднее артериальное давление (САД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), рН артериальной крови, лактат артериальной крови, гемоглобин, калий, натрий, глюкоза, мочевины, креатинин крови. Факторы гомеостаза донора учитывались в двух временных точках – при первичном осмотре возможного донора и непосредственно перед изъятием донорских органов, после выполнения протокола кондиционирования донора со смертью мозга (СМ).

Для оценки влияния донорских факторов на использование сердца для трансплантации применялся метод многомерной логистической регрессии. Степень влияния каждого из донорских факторов определялась расчетным отношением шансов (ОШ). Факторы, показавшие статистическую значимость, были включены в модель. Итоговая оценка донора сердца в баллах рассчитывалась путем суммирования значения ОШ по каждому из факторов донора. Точкой отсечения стало среднее значение суммы баллов в валидационном пуле, составляющее 18 баллов, на основании чего определены доноры низкого риска (ДНР), когда итоговая оценка в баллах с позиции прогнозирования отказа от использования донорского сердца для трансплантации составила ≤ 17 баллов, и доноры высокого риска (ДВР), с итоговой оценкой ≥ 18 баллов.

Для валидации представленной модели использовали пул доноров в количестве 250 за период с 1 января по 31 декабря 2019 г.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием компьютерных программ Statistica for Windows 7.0 (StartSoftInc.США) и SPSS STATISTICS 20.0 (IBM SPSS Inc., США). Среди методов описательной статистики использовались меры центральной тенденции - мода, медиана, среднее арифметическое. В зависимости от количества сравниваемых параметров выполнялся одномерный или многомерный анализ данных. Демонстрация достоверности результатов оценивалась методом доверительных интервалов, пороговое значение которого устанавливалось в 95%. Показатели выживаемости были рассчитаны на основании метода регрессионного анализа Каплана-Майера. Сравнение показателей выживаемости оценивалось по логранговому критерию (log-rank).

Все донорские сердца, признанные пригодными для трансплантации, были трансплантированы в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности организации донорства органов в Москве, динамика донорской активности

В Москве, начиная с 2012 года, отмечается стойкая динамика роста эффективных доноров, смерть которых была констатирована на основании неврологических критериев, т.е. диагноза смерти головного мозга (СМ). [Приказ МЗ РФ от 25.12.2014 № 908н]. На рисунке 1 представлено абсолютное количество эффективных доноров с диагнозом СМ и в пересчете на млн. нас. в год. [mosstat.gks.ru].

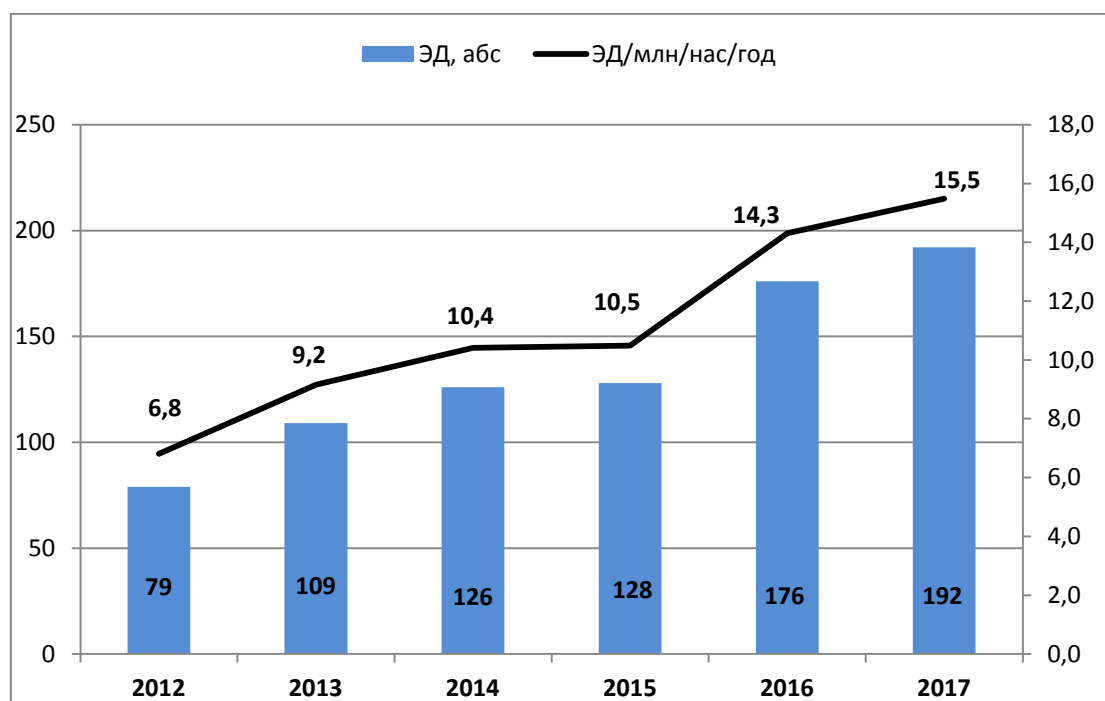


Рисунок 1 - Динамика донорской активности в городе Москве в 2012-2017 гг.

Поступательный рост донорской активности стал возможен благодаря целому ряду организационных мероприятий, получивших название «московской модели» донорства органов, среди которых необходимо отметить совершенствование региональной нормативно – правовой базы, внедрение в практическую работу медицинских организаций должности трансплантационного координатора, определение его функциональных обязанностей, формулирование и нормативное закрепление т.н. «триггеров» идентификации возможного донора органов, мониторинг неврологического и соматического статусов возможных и потенциальных доноров и т.д. [Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 19.10.2017 № 737, Минина М.Г., 2016]. Результатом принятых организационных мер стал ежегодный рост количества ЭД на миллион населения в год, достигнув в 2017 г. 15,5, тогда как за аналогичный период общий показатель донорской активности в странах Eurotransplant (Евротрансплант) находился на уровне 13,9 [www.Eurotransplant.org].

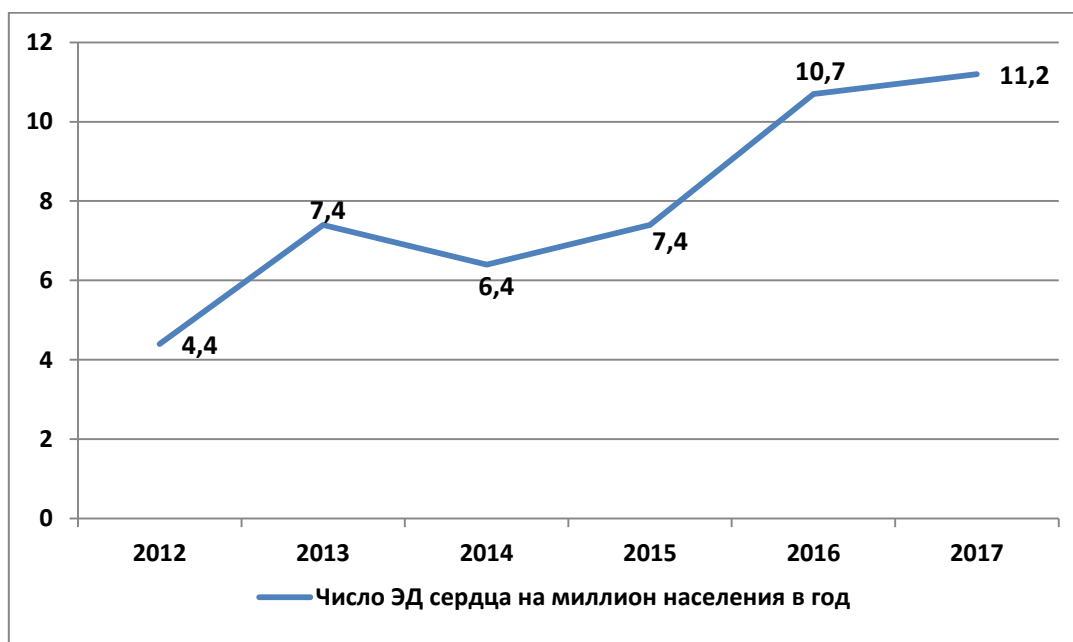


Рисунок 2 - Число эффективных доноров сердца в Москве на млн.нас. в год за период 2012-2017 гг.

Вследствие высокой эффективности использования донорского пула при трансплантации сердца число эффективных доноров сердца на миллион населения в Москве в 2017 г. составило 11,2, что отражено на рисунке 2. Аналогичный показатель в Европе в 2017 г. находился на уровне 4,8. [www.Eurotransplant.org].

Медико-эпидемиологическая характеристика эффективных доноров сердца

Рост интенсивности использования сердца для трансплантации происходил в условиях кардинальных изменений донорских характеристик – повышения возраста доноров, преобладания сосудистых заболеваний в структуре донорской смерти, повышения частоты коморбидных заболеваний - гипертонической болезни (ГБ), сахарного диабета (СД), системного атеросклероза и т.д.

На рисунке 3 представлено процентное соотношение основных причин смерти доноров сердца, вошедших в исследование. В 2012 г. преобладали доноры сердца с ЧМТ, составляя 61,8% от общего числа ЭД сердца, vs 38,2%, умерших от ОНМК. В 2015 г. отмечаются сопоставимые значения соотношения доноров, умерших от ЧМТ и ОНМК, и в 2017 г. число доноров, погибших в результате травмы, снижается в 3,7 раза в сравнении с 2012 г., а удельный вес доноров с ОНМК возрастает до 83,2%.

По данным регистра International Society for Heart and Lung Ttransplantation (Международного сообщества по трансплантации сердца и легких), в мире за период 2010-2018 гг. отмечается снижение численности доноров сердца, умерших от ЧМТ, с 48,8 % до 40,5 %, и увеличение доноров сердца, погибших вследствие аноксического повреждения головного мозга с 7,7 % до 21,5 % [ishlt.org].

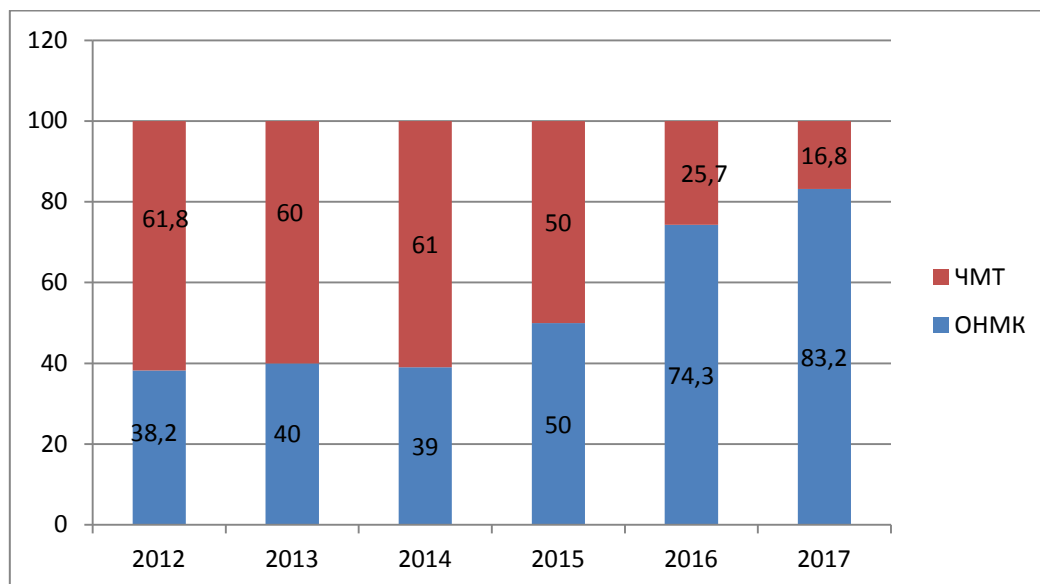


Рисунок 3 - Процентное соотношение основных причин смерти доноров сердца в Москве 2012-2017 гг.

Возраст ЭД сердца, включенных в исследование, соответствует тенденции старения всего пула доноров. Если в 2012 г. 85,3% от общего числа ЭД сердца составляли доноры до 50 лет, то в 2017 г., их удельный вес составил 50,4% наряду с увеличением количества доноров старшей возрастной группы 51-60 лет до 41,6% vs 14,7% в 2012 г. Впервые в РФ в 2017 г. доноры сердца, чей возраст находился в диапазоне 61-69 лет составили 7,1% от общего пула ЭД сердца. Кроме того, в 2017 г. отмечен 1 случай эксплантации сердца от донора возрастной группы 70+. Медиана возраста ЭД сердца за 6 лет увеличилась с 41 до 50 лет (Рисунок 4). В общемировой практике за аналогичный период также отмечается рост численности доноров старшей возрастной группы, но все же большее число, около 70 % от общего числа ЭД сердца составляют доноры до 40 лет. Медиана возраста ЭД доноров сердца в мире с 2012 по 2017 гг. остается на уровне 32 лет [ishlt.org].

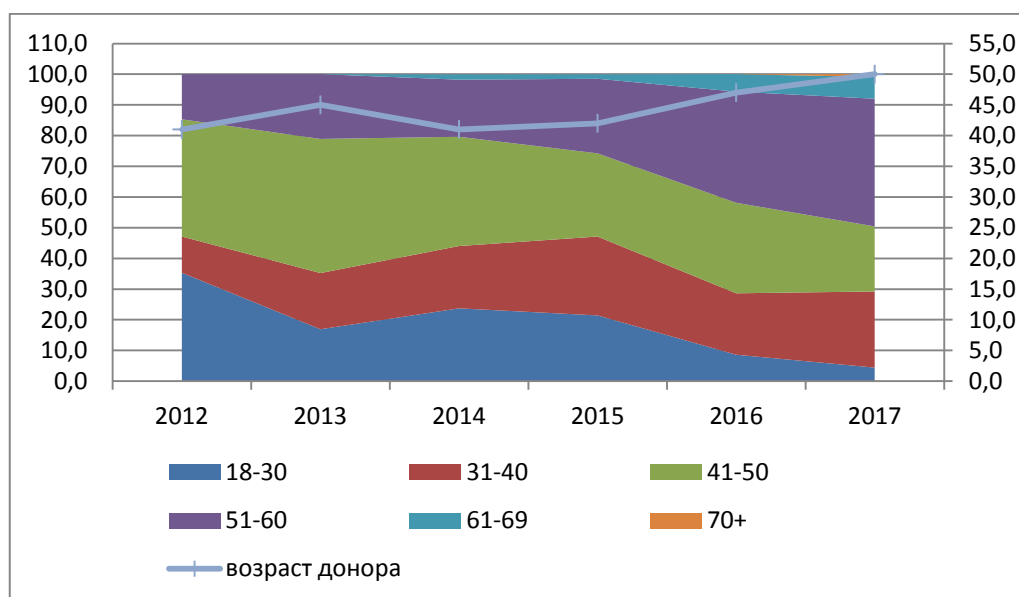


Рисунок 4 - Динамика удельного веса (%) возрастных групп эффективных доноров сердца; медиана возраста (лет) эффективных доноров сердца в 2012-2017 гг. в городе Москве

Если говорить о гендерном распределении эффективных доноров сердца, то отмечается стойкое преобладание доноров мужского пола. В 2017 г. доноров-мужчин было в 2,9 раз больше, чем доноров женщин, в долевым соотношении доноры - мужчины составили 75,2%. По данным International Society for Heart and Lung Transplantation (Международного сообщества по трансплантации сердца и легких) в период 2009-2016 гг. число доноров мужского пола в Европе составило 62,4%, в Северной Америке – 70,1%, в других странах 78,3% [ishlt.org]. Преобладание доноров-мужчин можно рассматривать как положительный фактор, влияющий на выживаемость реципиентов мужского пола, поскольку по данным Weiss E.S. и соавторов, мужчины, получившие сердце от доноров мужского пола, имели самую высокую кумулятивную выживаемость за 5 лет [Weiss E.S. et al., 2009].

Представленные характеристики доноров сердца в Москве в целом повторяют тенденцию изменений донорского пула в общемировом масштабе, а по ряду характеристик даже превосходят ее, в частности по возрасту эффективных доноров сердца.

Сравнительная характеристика групп доноров с эксплантацией сердца и отказом от эксплантации

Изучены характеристики 650 доноров, в период с 1 января 2012 года по 31 декабря 2017 года. В ходе исследования общий пул доноров был разделен на две группы. Группа 1, состоящая из 452 (69,5%) доноров, у которых была выполнена эксплантация сердца, и группа 2, включающая 198 (30,5%) случаев, у которых сердце не использовалось для трансплантации.

Сравнительный анализ характеристик доноров, сердца которых были пересажены (группа 1), и доноров, чьи сердца не использовались для трансплантации (группа 2), выявил статистически достоверные различия по возрасту, доноры из группы 2 старше доноров с эксплантированными сердцами ($p < 0,0001$); причине смерти, доноры из группы 2 чаще умирали вследствие ОНМК ($p < 0,0001$); частоте ГБ ($p < 0,0001$) и СД ($p = 0,007$), у доноров из группы 2 эти коморбидные заболевания отмечались чаще. Среди показателей, зафиксированных перед эксплантацией органов, отмечена статистически достоверная разница по уровню лактата ($p = 0,055$), у доноров 2-ой группы уровень лактата оказался выше; по показателю ЧСС ($p < 0,0001$), частота сокращений сердца у доноров 2 группы даже после коррекции гиповолемии оставалась высокой. В связи с преобладанием во 2 –ой группе доноров, умерших от ОНМК, уровень САД в данной группе статистически достоверно выше, чем в группе 1 ($p = 0,012$). и потребность в норадреналине больше, чем в группе 1, вероятно, связанная с необходимостью поддержания более высоких значений АД у доноров с ГБ ($p < 0,0001$) (Таблица 1).

Таблица 1 - Сравнительный анализ групп эффективных доноров с эксплантацией сердца и без эксплантации сердца

Факторы	Группа 1 ЭД, сердце эксплантировано n=452	Группа 2 ЭД, сердце не эксплантировано n=198	P
Возраст, лет, m*	45 (18-73)	53 (19-67)	<0,0001
ОНМК/ЧМТ, n (%)	273 (60,4)/179 (39,6)	138 (69,7)/60 (30,3)	0,014
СД, n (%)	39 (8,6)	31 (16,7)	0,007
ГБ, n (%)	230 (50,9)	133 (67,2)	<0,0001
Лактат-2, ммоль/л, m, min-max	1,8 (0,1-12)	2,2 (0,6-15)	0,055
ЧСС-2, уд/мин, m, min- max	90 (58-140)	97 (55-193)	<0,0001
САД-2, мм.рт.ст., m, min-max	100 (59-163)	103 (59-153)	0,012
Норадреналин-2, s, нг/кг/мин, min-max	347,9(12-3200)	429,7 (30-1900)	0,012
Без прессорной поддержки-2, n, %	78 (17,6)	47 (23,7)	0,033

m*-медиана, s***-среднее значение, 1 – показатели, полученные на момент первичного осмотра донора, 2- показатели, полученные перед эксплантацией

В таблице 2 представлен сравнительный анализ характеристик доноров, у которых зафиксирован отказ от использования сердца для трансплантации (группа 2). Мы разделили эту группу доноров на две подгруппы в зависимости от причины смерти и сравнили основные характеристики. Выявлено, что среди доноров, сердца которых не использовались для трансплантации, число доноров, умерших вследствие ОНМК в 2,3 раза больше таковых, умерших от травмы головы. Доноры с ОНМК значимо старше доноров с травматическим повреждением мозга ($p < 0,0001$). Вместе с тем, несмотря на более молодой возраст доноров с травмой, показатели их гомеостаза хуже, чем у доноров с ОНМК. Выявлена статистически достоверная разница по уровню лактата ($p = 0,001$), гемоглобина ($p < 0,0001$) и Na ($p = 0,007$), что можно объяснить более высокой частотой травматического и геморрагического шока у доноров с травмой (Таблица 2).

Таблица 2 - Сравнительный анализ показателей доноров из группы 2 в зависимости от причины смерти

Фактор	ЧМТ (n=60)		ОНМК (n=138)		P
	Среднее значение	Min-Max	Среднее значение	Min-Max	
Возраст, Лет	46,4 (n=60)	19-64	52,5 (n=138)	27-67	<0,0001
pH, ед. pH	7,38 (n=49)	6,97-7,60	7,39 (n=129)	6,90-7,62	0,47
Лактат, ммоль\л	4,72 (n=34)	0,7-22	2,74 (n=94)	0,2-9,2	0,001
Na, ммоль\л	149,7 (n=49)	123-178	144,8 (n=130)	131-183	0,007
Hb, г/л	102,9 (n=48)	56-156	136,5 (n=128)	48-186	<0,0001
Глюкоза, ммоль\л	11,5 (n=48)	6,0-31,0	10,3 (n=127)	3,0-22,8	0,082
Креатинин, мкмоль\л	99,9 (n=60)	47,0-239,0	103,0 (n=136)	37,0-549,0	0,676
Норадреналин, нг/кг/мин	560,4 (n=60)	0,0-2000	442,9 (n=134)	0,0-2500	0,125

Результаты сравнительного анализа демонстрируют, что количество доноров, сердца которых не использовались для трансплантации, может быть уменьшено путем квалифицированного исполнения процесса кондиционирования доноров с ЧМТ, в частности, обязательной коррекцией тяжелой геморрагической анемии доноров препаратами крови.

Анализ влияния факторов донора на отказ от использования сердца для трансплантации

С учетом данных, представленных выше, для детального анализа был отобран ряд донорских факторов с целью определения их влияния на отказ от донорского сердца: возраст, причина смерти, пол; наличие в анамнезе ГБ, СД, САД, pH артериальной крови, лактат, Na, глюкоза крови, доза вазопрессорной поддержки.

Математическим способом был рассчитан удельный вес отказов (%) в зависимости от присутствия/отсутствия донорского фактора. В процессе анализа выявлена прямая зависимость между возрастом донора и частотой отказов от донорского сердца. В возрастной группе «41-50» лет доля отказов составила 27,5, в группе «51-60» - 41,4, а в группе возрастных доноров «60+» увеличилась до 57,9 %. Расширение критериев селекции доноров сердца способствовало снижению частоты отказов от доноров, умерших в результате ОНМК, что сделало сопоставимой разницу по отказам от доноров, умерших от ЧМТ, 33,6 vs 25,1, соответственно. Показатель САД существенно не влиял на процент отказов от донорского сердца, тогда как рост лактата крови был сопряжен с увеличением числа отказов от донорского сердца. У доноров с лактатом крови в диапазоне 6-13 ммоль/л (выше нормы в 3-6 раз) отказ от сердца составлял 37,5%. Не выявлено существенной разницы в частоте отказов в

зависимости от показателя рН. Удельный вес отказов при низких значениях рН незначительно выше (32,3%) такового при нормализации показателя (28,9%). Не выявлено существенной разницы в количестве отказов в зависимости от значения Na крови, как при нормальных, так и при повышенных его значениях, удельный вес отказов в среднем составлял 28,7%. СД у доноров вызывал отказ от использования сердца в 44,3 % случаев, тогда как изолированное повышение уровня глюкозы-1 крови более 10,9 ммоль/л без диагноза СД негативно влияло на принятие решение о трансплантации сердца в 32,6 %. С ростом потребности в вазопрессорной поддержке наблюдали увеличение случаев отказа, при минимальных значениях до 100 нг/кг/мин отказывались от доноров в 20,6 % случаях, при увеличении скорости введения до 800 нг/кг/мин доля отказов составила 35, 2 %.

Модель оценки донорского сердца, прогнозирующая его использование для трансплантации

Как было показано в настоящем исследовании, рост числа трансплантаций сердца обусловлен, в числе прочих факторов, значительным увеличением частоты использования доноров с расширенными критериям (ДРК). ДРК могут иметь множество факторов риска, ввиду чего требуется их комплексная оценка для принятия взвешенного решения о трансплантации донорского сердца. Представляется обоснованным из множества донорских факторов выбрать те, влияние которых на отказ от использования сердца статистически достоверно и включить выявленные факторы в модель оценки донорского сердца, построенную с использованием метода бинарной логистической регрессии, при этом для оценки степени влияния каждого из факторов использовать значение ОШ.

В логистическую регрессию были включены факторы – возраст, пол, причина смерти, анамнез ГБ и (или) СД, факт остановки кровообращения, прижизненная патология сердца и (или) острые травматические повреждения сердца; показатели, определяющие состояние гомеостаза донора - САД, ЧСС, гемоглобин, рН, лактат, Na, глюкоза, доза норадреналина, мочевины крови, креатинин крови учитывались в двух значениях, при первичном осмотре донора и перед эксплантацией органов. В ходе анализа выявлены восемь донорских факторов, показавших статистически достоверное влияние и два фактора, стремящихся к достоверности, лактат - 2 ($p=0,060$) и потребность в норадреналине - 2 (0,061), которые мы посчитали возможным включить в итоговую модель оценки сердца (Таблица 3). Необходимо отметить, что в ходе сравнительного анализа групп доноров (Таблица 1), большинство из факторов, включенных в модель, продемонстрировали статистически значимую разницу в значении показателей. Факторы, не оказавшие значимого влияния на решение об отказе, исключены из дальнейшего анализа - пол, САД-1, ЧСС-1, гемоглобин-1, гемоглобин-2, рН-1, рН-2, лактат -1, Na-1, Na-2, глюкоза - 1, глюкоза – 2, креатинин крови-1, креатинин крови - 2, мочевины крови-1, мочевины крови-2, потребность в норадреналине-1.

Риск отказа от сердца, сопряженный с каждым из донорских факторов, вошедшим в итоговую модель, представлен в таблице 3. Количественно степень риска выражена в баллах, получаемых при округлении значения отношения шансов (ОШ). Окончательный риск отказа от донорского сердца образуется путем суммирования баллов каждого из факторов.

Таблица 3 - Балльная оценка риска отказа от донорского сердца (логистическая регрессия, зависимая переменная – факт отказ от донорского сердца, число доноров 650, период с 1 января 2012 года по 31 декабря 2017 года)

Факторы	Отношение шансов	Доверительный интервал	Баллы*	P
Возраст				
< 45	0,35	0,237-0,504	1	<0,0001
45-54	1,22	0,86-1,74	1	
55-59	1,85	1,24-2,77	2	
> 60	2,81	0,86-1,74	3	
Причина смерти				
ОНМК	1,51	1,06-2,16	2	0,024
ЧМТ	0,66	0,46-0,95	1	
ГБ				
Да	1,96	1,39-2,8	2	0,001
Нет	0,506	0,36-0,72	1	
СД				
Да	1,97	1,19-3,26	2	0,009
Нет	0,51	0,31-0,843	1	
Остановка кровообращения**				<0,0001
Да	23,99	3,05-188,72	24	
Нет	0,042	0,005-0,33	1	
Патология и травматические повреждения сердца***				<0,0001
Да	14,61	6,39-33,43	15	
Нет	0,68	0,30-0,157	1	
ЧСС-2, уд/мин				
< 60	7,45	0,77-72,1	7	<0,0001
60-90	0,51	0,36-0,74	1	
>90	1,83	1,27-2,63	2	
САД-2, мм.рт.ст.				
<70	0,57	0,06-5,12	1	<0,0001
70-110	0,63	0,44-0,91	1	
110-150	1,42	0,97-2,10	1	
>150	3,03	1,11-8,25	3	
Лактат -2, ммоль/л				
< 2	0,58	0,37-0,89	1	0,060
> 2	1,72	1,13-2,64	2	
Норадреналин-2, нг/кг/мин				
<100	1,23	0,85-1,77	1	0,061
100-600	0,785	0,56-1,10	1	
600-1000	0,813	0,45-1,46	1	
>1000	2,615	1,09-6,26	3	

2- показатели, полученные перед эксплантацией

* Максимум - 63 балла, минимум – 10 баллов. Донор низкого риска ≤ 17 баллов, донор высокого риска ≥ 18 баллов.

** Остановка кровообращения на догоспитальном или госпитальном этапах

*** ИБС, нарушения ритма, патология и протезирование клапанов, травматические повреждения сердца

Верификация балльной модели селекции

Для верификации полученной модели использован пул ЭД со смертью мозга с 1 января по 31 декабря 2019 года, включающий 250 доноров. Каждому донору дана балльная оценка в соответствии с разработанной моделью. Исходя из среднего значения оценки доноров, составившей 18 баллов, все доноры были классифицированы как доноры низкого (ДНР ≤ 17) и высокого рисков (ДВР ≥ 18) с позиции риска отказа от использования сердца для трансплантации. Например, риск отказа от донора сердца в возрасте 56 лет в 1,85 раза выше, чем от донора 46 лет, у которого риск по фактору «возраст» принят за базовый и составляет 1 балл (Таблица 3).

В соответствии с данными, представленными на рисунке 5, отмечается, значительный рост отказов от донорского сердца при итоговой оценке донора в 18 баллов и более. Удельный вес отказов для ДНР составил 5,4 %, для ДВР - 82,1 %, разница статистически достоверна ($p < 0,0001$), χ^2 Пирсона равен 152,9.

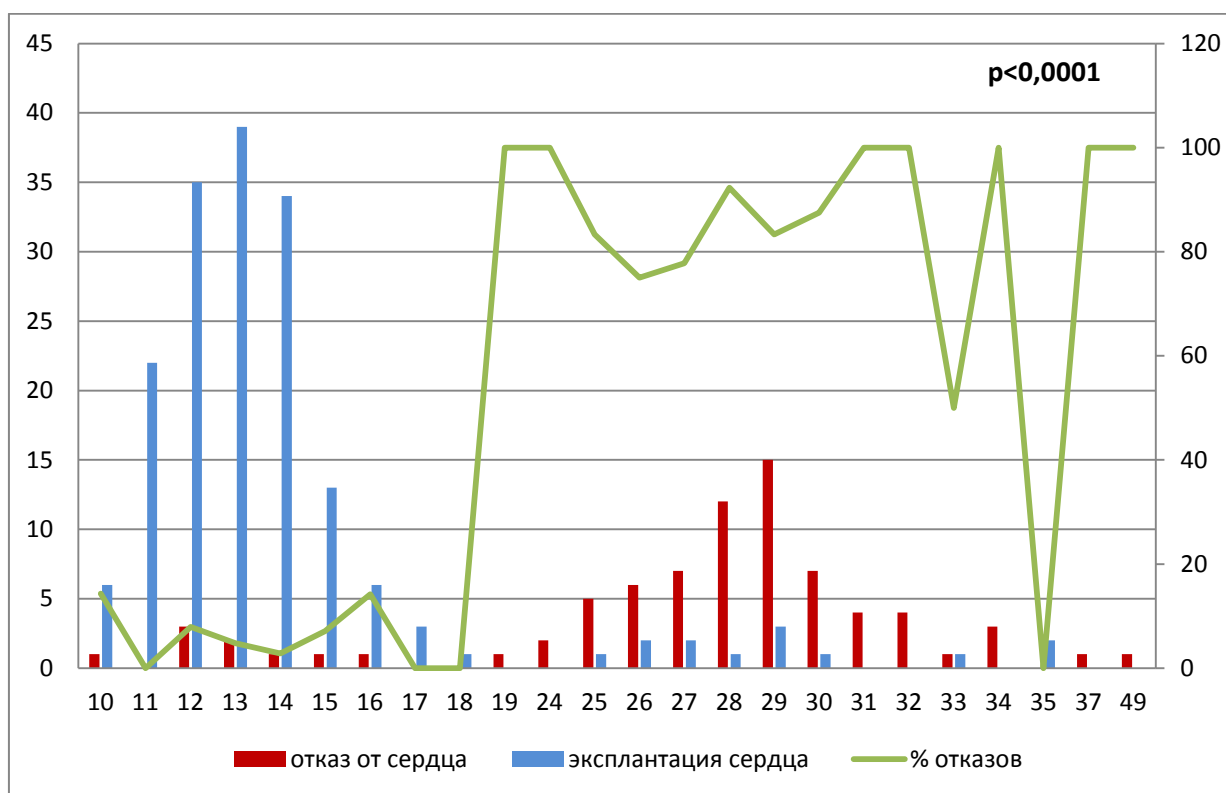
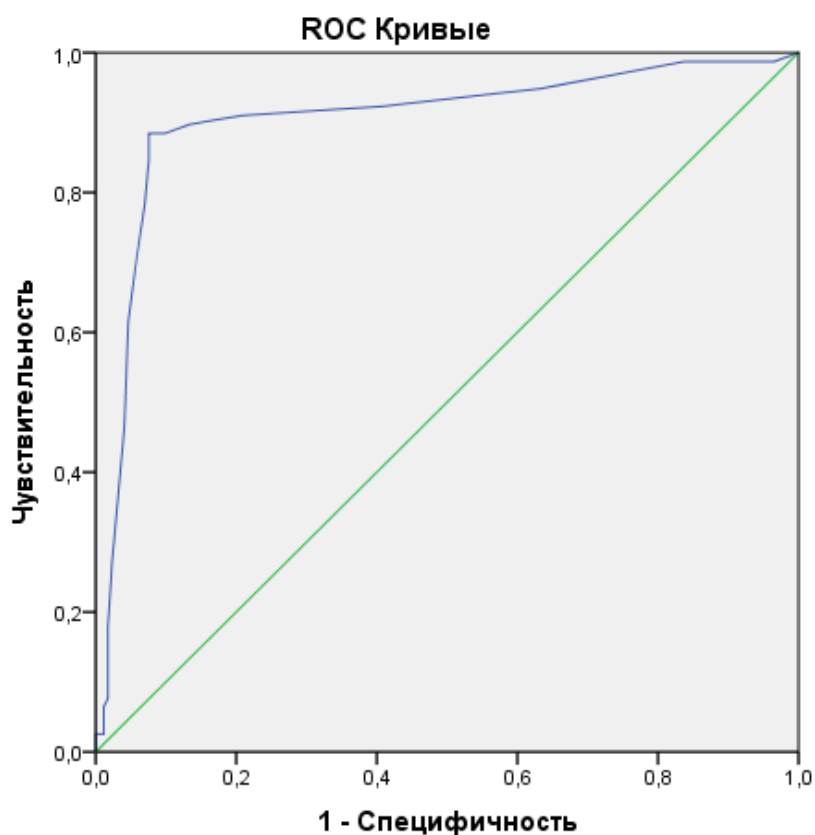


Рисунок 5 - Оценка риска отказа от доноров сердца в баллах и фактические отказы от сердца (%) (валидационный пул доноров)

Оценка чувствительности и специфичности модели на основе ROC-анализа

Для оценки прогностической функции модели использовали ROC-кривую, (Рисунок 6) показавшую, что способность модели определять доноров, имеющих высокий риск отказа от сердца, т. е. чувствительность, составила, 88,5% а специфичность - 91,9 %. Оптимальный порог отсечения, разделяющий ДНР и ДВР соответствует уровню 17,5 баллов. По данным ROC кривой, AUC (площадь под кривой) имеет высокое значение - 0,904, что дополнительно указывает на высокое качество модели [Григорьев С.Г. и соавт., 2016]. Представленная модель оценки донорского сердца обладает хорошими прогностическими качествами, проста в использовании и может быть рекомендована для работы специалистам донорских служб и медицинских организаций, оказывающих трансплантологическую помощь.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 6 - ROC- кривая

Анализ выживаемости реципиентов трансплантированного сердца

Выполнен анализ выживаемости реципиентов после трансплантации сердца от доноров, вошедших в валидационный пул в период с 01 января 2019 г. по 31 декабря 2019 г. Оценивалась выживаемость только взрослых реципиентов, которым впервые была выполнена трансплантация сердца. Число таких реципиентов составило 145. Реципиенты после повторной трансплантации сердца, а также реципиенты моложе 18 лет были исключены из анализа выживаемости. Нежелательным событием, которое оценивалось в

анализе выживаемости, являлась смерть реципиента вне зависимости от причины ее наступления.

В течение всего периода наблюдения (среднее значение - 323,9 дней) смерть наступила у 19 реципиентов, из них 7 реципиентов умерло в течение 30 дней после ТС. Число реципиентов сердца, получивших сердце от доноров низкого риска, составило 131, при этом 18 из них умерли (13,7%). Значительно меньшее число реципиентов получило сердце от доноров высокого риска, 14 реципиентов, зарегистрирован 1 летальный исход (7,1%).

30 – дневная выживаемость реципиентов с донорскими сердцами высокого и низкого рисков удовлетворительная и составляет 92,9% и 95,4%, соответственно (Рисунок 7). Важно отметить, что данные по выживаемости сопоставимы между группами реципиентов, и вполне логично, что выживаемость реципиентов с трансплантированными сердцами низкого риска несколько выше, но статистической значимости данная разница не имеет.

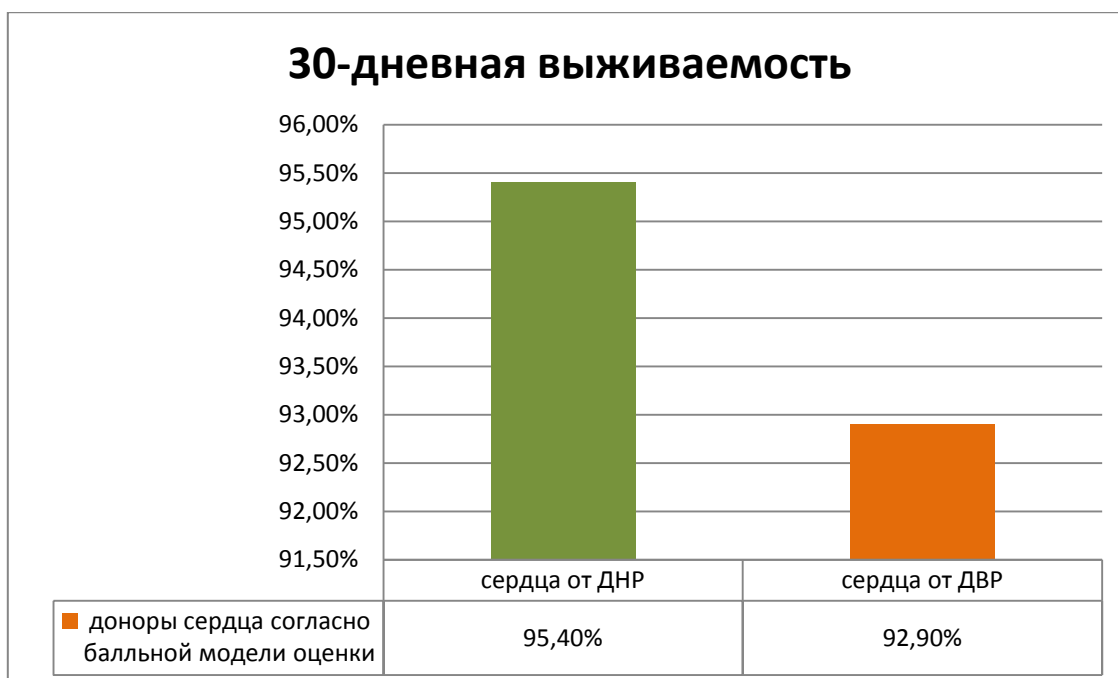
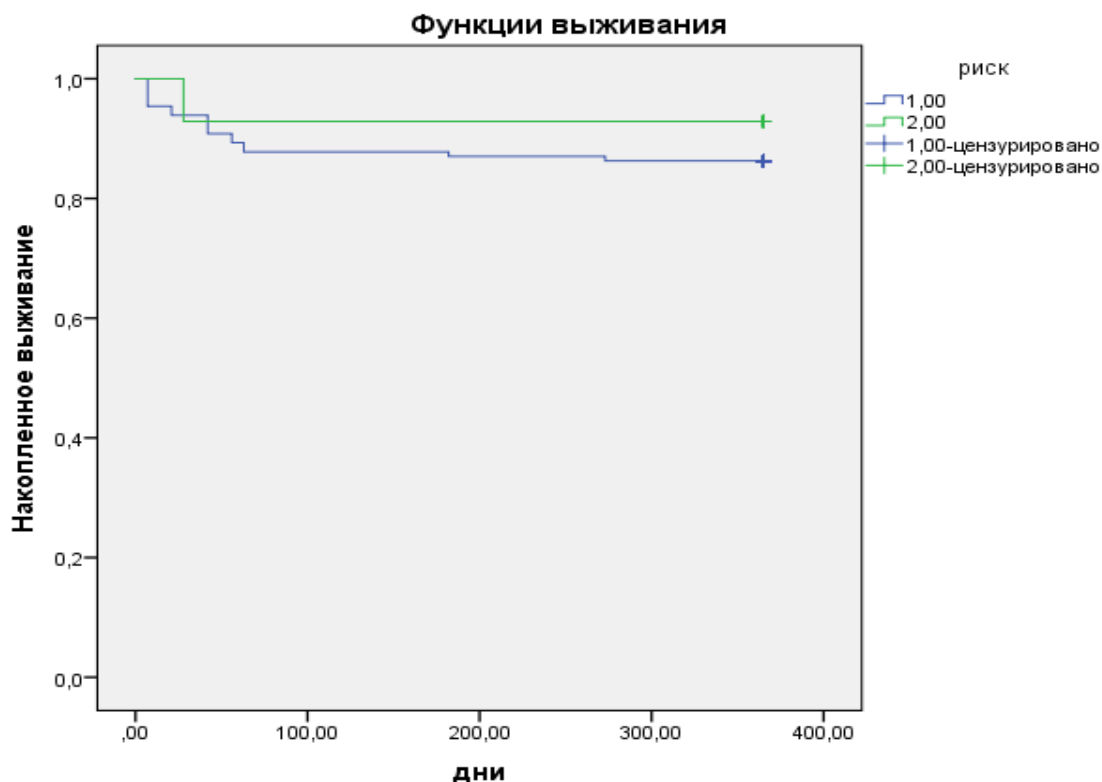


Рисунок 7 - 30-дневная выживаемость групп реципиентов, получивших сердца от доноров высокого и низкого риска, согласно балльной модели оценки

Вместе с тем 1 – летняя выживаемость реципиентов, получивших сердца от доноров низкого риска, составила 86,3%, что оказалось ниже показателя выживаемости реципиентов после трансплантации сердца от доноров высокого риска, составившей 92,3%. Сравнение лог-ранговым методом кривых выживаемости указанных групп реципиентов не выявило статистически достоверных различий (Рисунок 8). Расцениваем полученные результаты по выживаемости между группами реципиентов как сопоставимые, свидетельствующие о приемлемости использования доноров с расширенными критериями и удовлетворительных качествах разработанной модели для оценки доноров сердца.



Сводный отчет по наблюдениям

Донорский риск	Всего	N событий	Редактировано	
			N	Проценты
1,00-ДНР	131	18	113	86,3%
2,00-ДВР	14	1	13	92,9%
Все	145	19	126	86,9%

Общие сравнения

	Хи-квадрат	ст.св.	Значимость
Log Rank (Mantel-Cox)	,454	1	0,500

Рисунок 8 - Кумулятивная пропорциональная выживаемость реципиентов, получивших сердца от доноров высокого и низкого рисков

С учетом потенциально негативного воздействия на результаты трансплантации сердца повышения возраста доноров и нетравматической причины их смерти, было выполнено исследование влияния указанных факторов на 30-дневную и 1-летнюю выживаемость реципиентов. Выявлено снижение 1-летней выживаемости среди реципиентов, получивших сердца от доноров старших возрастных групп, 45 – 54 лет (81,8%), 55 – 59 лет (85,7%), старше 60 лет (88,9%) относительно доноров моложе 45 лет, при этом обнаруженная разница статистически недостоверна. Отмечается снижение 1-летней выживаемости реципиентов, получивших сердца от доноров, умерших вследствие ОНМК до 85,6% в сравнении с реципиентами, чьи доноры умерли от ЧМТ, 91,2%, статистически достоверной разницы при этом не выявлено.

Заключение

Достаточно высокая точность, с которой математические модели способны оценить степень влияния исследуемых факторов на наступление или не наступление того или иного события, делает их практически незаменимыми в медицине [Khush K.K et al., 2012]. Опыт разработки собственной модели оценки доноров сердца, представленной в данном исследовании, показал, насколько сложно, а зачастую просто невозможно дать точную оценку таким факторам донора как возраст, пол, коморбидность и т.д. при формировании решения об использовании донорского сердца для трансплантации. Разработанная модель оценки значительно расширит возможности текущей практики селекции доноров сердца, базирующуюся преимущественно на результатах инструментальной оценки. В условиях дефицита донорских органов для трансплантации повышение эффективности имеющегося донорского потенциала чрезвычайно актуально. Первый опыт использования разработанной модели показал ее способность увеличить эффективность использования доноров сердца на 10,8 % в год за счет более точной классификации доноров, основанной на степени риска отказа от использования сердца для трансплантации. Представленная модель балльной оценки доноров сердца вносит существенный вклад в уже работающий комплекс организационных и медицинских мер, включая совершенствование организации донорства органов для трансплантации в Москве и расширение критериев селекции доноров сердца, направленных на повышение доступности для пациентов медицинской помощи методом трансплантации органов.

ВЫВОДЫ

1. Увеличение числа трансплантаций сердца в Москве в 2012 – 2017 гг. в 3,3 раза связано с ростом донорской активности и пересмотром стандартных критериев селекции доноров сердца, выразившемся в повышении среднего возраста эффективных доноров сердца до 47,0 лет, использовании для трансплантации доноров, умерших в результате нетравматической патологии, имеющих коморбидность.
2. Доноры, сердца которых не использовались для трансплантации, в сравнении с эффективными донорами сердца, имели более высокие показатели возраста, коморбидности, сосудистых причин смерти, частоты нарушений гомеостаза и гемодинамики перед эксплантацией органов. Доноры с отказом от трансплантации сердца, умершие вследствие травматических повреждений, имели достоверно более высокие показатели лактата, натрия крови и снижения уровня гемоглобина относительно доноров, умерших вследствие сосудистых повреждений мозга, что указывает на потенциальную возможность снижения частоты отказов от сердца у доноров с травмой путем улучшения коррекции показателей их гомеостаза.
3. Достоверными факторами доноров, повлиявшими на отказ от трансплантации сердца, явились возраст, причина смерти, коморбидность, остановка кровообращения, прижизненная патология или острая травма сердца, уровень лактата крови, показатели ЧСС, САД, доза норадреналина.
4. Разработана система балльной оценки доноров сердца на основе достоверных донорских факторов, позволившая классифицировать доноров сердца как доноров высокого (≥ 18 баллов) и низкого риска (≤ 17 баллов) с позиции отказа от использования сердца для трансплантации. В валидационном пуле доноров сердца выявлена статистически достоверная разница в количестве отказов от трансплантации сердца между донорами высокого и низкого рисков.
5. Разработанная модель позволяет прогнозировать риск отказа от использования сердца для трансплантации с уровнем чувствительности в 88,5%, и возможность использования донорского сердца для трансплантации с уровнем специфичности в 91,9%.
6. Наилучшие показатели госпитальной выживаемости, составившие 94,5 %, 98,2 %, 100%, выявлены у реципиентов сердца от доноров низкого риска, доноров моложе 45 лет и доноров, умерших от травмы, соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Совершенствование организационных подходов к донорству органов для трансплантации увеличивает число возможных доноров сердца, а расширение критериев донорства сердца повышает эффективность использования донорского пула в регионе.

2. Возраст донора, наличие коморбидности, неудовлетворительные показатели гомеостаза не являются абсолютными противопоказаниями к первичной оценке возможного донора сердца.

3. Частота нарушений гомеостаза и гемодинамики выше у доноров, умерших вследствие травмы, что требует более тщательного кондиционирования доноров, в том числе, с использованием препаратов нативной крови и плазмы.

4. Рекомендовано применение разработанной модели оценки сердца на начальном этапе селекции донора с последующей инструментальной диагностикой.

5. Сведения о донорах высокого риска, согласно оценке представленной модели, в первую очередь необходимо направлять в центры трансплантации, имеющие программы и опыт по работе с субоптимальными донорами.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИСЕРТАЦИИ

1. **Тенчурина, Э.А.** Организационные и медико–эпидемиологические предпосылки пересмотра донорских критериев при трансплантации сердца /Э.А.Тенчурина, М.Г. Минина [Журнал] //Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020.- Т. 22 - №3 - С. 43- 52.
2. **Тенчурина, Э.А.** Современные представления о критериях селекции доноров сердца /Э.А.Тенчурина, М.Г. Минина// Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020.-Т.22 - №3 - С. 174-181.
3. **Тенчурина, Э.А.** Модель оценки донорского сердца, прогнозирующая его использование для трансплантации/Э.А.Тенчурина, М.Г. Минина [Журнал] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020.- Т.22 - №4 - С.27-31.
4. Минина, М.Г. Современные представления о критериях селекции доноров сердца /М.Г. Минина, Э.А.Тенчурина// Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020.- Т.22. – приложение - С. 48.
5. **Tenchurina, E.A.** Donor Heart Assessment/ **Tenchurina, E.A., Minina M.G.**// **Significances Bioeng. Biosci.** – 2020.- Т.4-1. – S. 339-344

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД - артериальное давление
ГБ - гипертоническая болезнь
ДВР - доноры высокого риска
ДНР - доноры низкого риска
ДРК - доноры с расширенными критериями
ИБС - ишемическая болезнь сердца
КР - коэффициент риска
МГКЦОД - Московский городской координационный центр органного донорства
НА - норадреналин
НМИЦТИО – Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов
ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения
ОШ - отношения шансов
ПНТ - первичная недостаточность трансплантата
РФ – Российская Федерация
САД - среднее артериальное давление
СД - сахарный диабет
СМ - смерть мозга
США - Соединенные Штаты Америки
ТС - трансплантация сердца
ЧМТ - черепно-мозговая травма
ЧСС - частота сердечных сокращений
ЭД - эффективные доноры
AUC- площадь под кривой ошибок
ROC- кривая – кривая ошибок