

На правах рукописи

ГОНЧАРОВА АННА ЮРЬЕВНА

**ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
ВАСКУЛОПАТИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ
У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА**

14.01.24 – ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2020

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
член-корреспондент РАН

Шевченко Алексей Олегович

Официальные оппоненты:

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.

Боровкова Наталья Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии имени В.Г. Вогралика Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «25» декабря 2020 г. в 15⁰⁰ часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.055.01 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 разослан «___»

2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного Совета Д 208.055.01
кандидат ветеринарных наук

Волкова Елена Алексеевна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Трансплантация сердца является эффективным методом лечения терминальной сердечной недостаточности, улучшающим прогноз и качество жизни, обеспечивающим эффективную физическую и социальную реабилитацию реципиентов [С.В. Готье и соавт., 2019].

Риск развития нежелательных событий и осложнений у реципиентов сердца в послеоперационном периоде связан с множеством факторов, обусловленных особенностями донорского органа, наличием сопутствующих заболеваний, взаимодействием трансплантированного сердца и организма реципиента, побочным действием иммуносупрессивной терапии [В.И. Шумаков и соавт., 2006].

По данным разных авторов, частота возникновения болезни коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) может варьировать от 5 до 30% в течение первого года и от 30 до 70% спустя 10 лет [В.И. Шумаков и соавт., 2008; Б.Л. Миронков и соавт., 2015].

Патогенез БКАПС может включать в себя различные механизмы. Нередко выявляемые изменения в коронарных артериях сердца обусловлены трансмиссивным атеросклерозом. В настоящее время распространенность трансмиссивного атеросклероза растет в связи с необходимостью использования донорских органов от доноров «с расширенными критериями» в связи с увеличением количества пациентов, которым необходимо выполнение трансплантации сердца [В. Syeda et al., 2005]. Другим механизмом патогенеза БКАПС может являться иммунный васкулит, развивающийся на фоне иммунологического взаимодействия организма реципиента с трансплантатом [J. Smith et al., 2011]. Иммунный ответ, формирующийся в процессе взаимодействия антигенов и антител донора и реципиента, оказывает не только непосредственное влияние на интиму сосудов сердца, но и приводит к развитию острого антителоопосредованного отторжения, которое также может участвовать в формировании васкулопатии коронарных артерий трансплантированного сердца [A.R. Tambur et al., 2005]. Предполагается, что прогрессирование изменений в коронарных артериях сердечного трансплантата может быть следствием нежелательного воздействия иммуносупрессивной терапии. В частности, в экспериментальных исследованиях показано, что ингибиторы кальциневрина могут обладать провоспалительным действием и способствовать неоатерогенезу [M.J. Tosci et al., 1989]. Препараты глюкокортикостероидов также обладают доказанным проатерогенным действием. Возможно участие в патогенезе васкулопатии коронарных артерий трансплантированного сердца инфекционных агентов, в частности, цитомегаловирусной инфекции, влияющей на эндотелий коронарных сосудов опосредованно через главный комплекс гистосовместимости [В.И. Шумаков и соавт., 2008; M. Weis et al., 2004].

Стоит также учитывать традиционные факторы риска атеросклероза, которые также могут участвовать в патогенезе БКАПС. К ним относятся изменения липидного профиля, наличие у пациентов сахарного диабета (СД) и артериальной

гипертензии (АГ) [А.О. Шевченко и соавт., 2013; А.О. Шевченко и соавт., 2018; R.G. Luke et al., 1995; M.J. Russo et al., 2006], в особенности при развитии данных заболеваний после трансплантации сердца на фоне приема иммуносупрессивной терапии, ожирение вследствие ограничения физической активности пациентов, развитие депрессии в послеоперационном периоде.

В настоящее время известно немного исследований, посвященных изучению распространенности, клинического значения, механизмов и методов профилактики БКАПС. Опубликованные в мировой литературе данные нередко противоречивы, получены в малых выборках пациентов и обладают небольшой статистической значимостью. Актуальность данного исследования определяется необходимостью изучения распространенности, факторов риска, исходов БКАПС и возможностей профилактики нежелательных событий, а также выявления патогенетически значимых методов, улучшения отдаленного прогноза у реципиентов сердца.

Цель исследования

Определить распространенность, факторы риска и обосновать эффективность путей профилактики васкулопатии коронарных артерий трансплантированного сердца.

Задачи исследования

1. Оценить распространенность и изучить предикторы выявляемых в раннем послеоперационном периоде атеросклеротических изменений в коронарных артериях донорского сердца.

2. Исследовать динамику прогрессирования изменений в коронарных артериях трансплантата, выявляемых по результатам повторных коронароангиографических исследований, в течение трех лет после трансплантации сердца.

3. Определить факторы, связанные с риском развития нежелательных событий (смерть, ретрансплантация сердца, реваскуляризация коронарных артерий) и прогрессированием васкулопатии коронарных артерий трансплантированного сердца в течение трех лет после трансплантации.

4. Охарактеризовать влияние на отдаленный прогноз первичной чрескожной транслуминальной ангиопластики коронарных артерий сердечного трансплантата.

5. Изучить эффективность и безопасность статинов, назначаемых дополнительно к комбинированной иммуносупрессивной терапии, и оценить их влияние на риск развития и прогрессирования васкулопатии коронарных артерий трансплантированного сердца.

Научная новизна

Впервые на основании когортного исследования, включающего 60% всех реципиентов сердца, оперированных в Российской Федерации в период с 2013 по 2016 годы, была изучена распространенность атеросклеротических изменений в коронарных артериях донорских сердец после трансплантации сердца и доказано, что основным фактором, связанным с вероятностью наличия в донорском органе изменений в коронарных артериях, является возраст донора.

Получены доказательства прогрессирования изменений в коронарных артериях с течением времени после трансплантации сердца как у больных с наличием исходных изменений в коронарных артериях, так и без таковых.

Впервые подтверждено, что чрескожная ангиопластика коронарных артерий донорского сердца, выполненная в раннем периоде после трансплантации сердца сопровождается снижением риска развития нежелательных событий в течение последующих трех лет.

Новым является получение подтверждения гипотезы о том, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) могут снижать риск развития нежелательных событий с различными ведущими механизмами развития и прогрессирования васкулопатии коронарных артерий трансплантированного сердца.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования указывают на высокую распространенность атеросклероза коронарных артерий в популяции потенциальных доноров сердца.

Доказанная в результате проведенного исследования эффективность эндоваскулярной коррекции изменений коронарных артерий и применение в качестве адъювантной терапии ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы относительно риска развития нежелательных событий дают обоснование необходимости выполнения коронарной ангиопластики в раннем посттрансплантационном периоде и назначения статинов у реципиентов сердца с целью улучшения отдаленного прогноза.

Полученные данные о факторах, связанных с развитием васкулопатии коронарных артерий сердечного трансплантата, ее влиянием на отдаленные результаты, эффективности ЧТКА и адъювантной терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы могут быть использованы при формулировании клинических рекомендаций по ведению реципиентов сердечного трансплантата.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В популяции доноров сердца изменения в коронарных артериях встречаются часто; изменения со стенозированием более 50% встречаются в 17,3% случаев.

2. Прогрессирование васкулопатии коронарных артерий с течением времени после трансплантации сердца отмечается как у лиц с исходными изменениями, так и у лиц с исходно неизмененными коронарными артериями, однако у лиц с наличием значимых стенозов (более 50%) частота прогрессирования достоверно выше.

3. Наличие изменений коронарных артерий донорского сердца является фактором риска развития нежелательных событий в течение последующих трех лет после трансплантации сердца.

4. Выполнение реваскуляризации коронарных артерий в раннем периоде после трансплантации сердца и назначение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы снижают риск развития нежелательных событий.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется объемом проведенных исследований (341 пациент, обследованный до и после трансплантации сердца), использованием современных клинических, лабораторных, статистических методов исследования и анализа. Работа выполнена в рамках государственных заданий Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по темам: «Разработка биотехнологических, биомедицинских, клинических подходов к повышению эффективности трансплантации сердца и легких» (2015-2017 гг.), «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.).

Апробация работы состоялась 18 июля 2020 года на заседании объединенной научной конференции научных и клинических отделений и лабораторий 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»), кафедры 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) (ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ), кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ).

Основные результаты работы доложены и обсуждены на IV Российском национальном конгрессе с международным участием «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 7-9 октября 2019 г.), X Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 5-7 октября 2020 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов 2020 (Казань, 29 сентября – 1 октября 2020 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в кардиологическом отделении, кардиохирургических отделениях №1 и №3 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, в 1-м кардиологическом отделении Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1» (г. Екатеринбург); в Краевом государственном бюджетном учреждении Алтайского края «Алтайский краевой кардиологический диспансер» (г. Барнаул), а также в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедре кардиологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Личный вклад автора

Автор участвовала в определении концепции и формулировке цели и задач исследования; самостоятельно проводила отбор пациентов, обследование и лечение реципиентов сердца до и после трансплантации сердца. Формирование базы данных, статическая обработка, анализ и интерпретация результатов проведенного исследования выполнены автором лично.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 3 статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных работ.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике пациентов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, обсуждения, 5 выводов, практических рекомендаций и указателя используемой литературы, включающего 129 источников, в том числе 28 отечественных и 101 зарубежный. Работа изложена на 104 страницах машинописного текста, иллюстрирована 13 таблицами и 11 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование последовательно включались все пациенты, которым была выполнена трансплантация сердца в 2013-2016 годах в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России и пережившие 30 дней после операции.

Всего в исследование был включен 341 реципиент сердца в возрасте от 12 до 68 лет (средний возраст $55,0 \pm 13,0$ лет), из них – 52 женщины и 288 лиц мужского пола.

Показанием к выполнению ОТТС явилась хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III и IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA).

После выполнения ОТТС всем реципиентам проводилась лабораторная диагностика – общий анализ крови, биохимический анализ крови, развернутая коагулограмма с агрегацией тромбоцитов, концентрация такролимуса в крови, определение газового состава, электролитного состава и кислотно-основного состояния крови, гликемический профиль, исследование гормонов щитовидной железы, вирусологическое исследование крови, определение группы крови и резус-фактора, исследование крови на вирусы гепатитов В и С, вирус иммунодефицита человека, сифилис, общий анализ мочи. В качестве инструментальных методов диагностики проводилось электрокардиографическое исследование (ЭКГ), электрокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с определением глобальной систолической и диастолической функции левого желудочка, размеров полостей сердца, работы клапанного аппарата сердца, наличия жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца. После выполнения трансплантации сердца всем реципиентам сердца выполнялись КАГ и эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) согласно протоколу исследований. Первая КАГ и ЭМБ выполнялась в первую неделю после трансплантации, затем – по показаниям, но не реже одного раза в год в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения (руководитель отделения профессор, д.м.н. МIRONKOV Б.Л.). Обследование реципиентов сердца проводилось в специализированных отделениях ФГБУ НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова.

В раннем послеоперационном периоде все реципиенты сердца получали индукционную иммуносупрессивную терапию специфическим антагонистом рецепторов к интерлейкину-2 базиликсимабом (на 1-е и 4-е сутки после ОТТС), а также базовую трехкомпонентную терапию, включающая ингибитор кальциневрина такролимус (целевая концентрация в течение первых 60 дней после ОТТС 10-15 мг/мл), антиметаболические средства (препараты микофеноловой кислоты и микофенолата мофетила) и глюкокортикостероиды (метилпреднизолон).

Производилась оценка выживаемости реципиентов с трансплантированным сердцем без нежелательных событий по логранговому критерию (log-rank). К нежелательным событиям относились: смерть от всех причин, развитие дисфункции сердечного трансплантата, требующей выполнения ретрансплантации сердца, выполнение баллонной вазодилатации со стентированием или без такового в связи с гемодинамически значимым изменением коронарных артерий.

Материалы, полученные при выполнении исследования, были сведены в электронную базу данных. Полученные данные были обработаны на компьютере с применением программного обеспечения Statistica 13 с использованием прикладных программ для выполнения научно-технических расчетов. Для определения нормальности выборки использовался критерий Шапиро-Уилка. Статистическая обработка результатов проводилась методами непараметрической статистики: для сравнения зависимых выборок применяли парный критерий Вилкоксона, при сравнении независимых переменных использовали U-критерий Манна-Уитни. При использовании всех критериев и тестов критический уровень значимости был равен 5%, т.е. нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

В период с января 2013 года по декабрь 2016 года в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» была выполнена 431 ОТТС, из них 19 реципиентам была выполнена ретрансплантации сердца. В исследование включались пациенты, пережившие 30 дней после выполнения трансплантации сердца.

Критериям включения в исследование соответствовал 341 пациент в возрасте от 12 до 68 лет (средний возраст реципиентов сердца – $55,0 \pm 13,0$ лет), из них – 52 женщины и 288 лиц мужского пола.

Показанием для выполнения трансплантации сердца в исследуемой группе реципиентов являлась терминальная стадия ХСН вследствие дилатационной (ДКМП) (199 пациентов), ишемической (ИКМП) (118 пациентов), гипертрофической (ГКМП) (8 пациентов), рестриктивной (РКМП) (4 пациента) кардиомиопатии или дисфункции сердечного трансплантата (12 пациентов).

Все пациенты перед выполнением оперативного вмешательства находились в листе ожидания трансплантации сердца, где очередность выполнения ОТТС определялась статусом пациентов по UNOS. Статус UNOS 1A получило 80 пациентов, статус UNOS 1B – 120, статус UNOS 2 – 141.

Возраст посмертных доноров сердца составлял от 18 до 64 ($47 \pm 11,2$) лет; 86 доноров были женского пола, а 255 – мужского. Причиной смерти доноров в 145 случаях явилась черепно-мозговая травма (ЧМТ), в 167 – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), смерть от иных причин была зафиксирована в 29 случаях. 66 донорам инотропная или вазопрессорная поддержка не потребовалась, у 61 пациента была использована инотропная поддержка допамином, у 172 доноров использовалась вазопрессорная поддержка норадреналином, а в 42 случаях использовалась комбинированная поддержка допамином и норадреналином.

Всем реципиентам сердца, включенным в исследование, выполнялась ОТТС в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова»: 86 реципиентам – по биатриальной, а 255 – по бикавальной методике. Среднее время ишемии трансплантата составило от 67 до 650 ($131 \pm 64,4$) минут, среднее время применения аппарата искусственного кровообращения во время трансплантации сердца составило от 55 до 297 ($87 \pm 42,3$) минуты.

Анализ изменений коронарных артерий донорского сердца, выявляемых в раннем послеоперационном периоде

В среднем, первичные КАГ и ЭМБ выполнялись в период от 3 до 25 дней, медиана составляла 4 дня. У 282 реципиентов сердца по данным КАГ визуально гемодинамически значимого стенотического поражения коронарных артерий выявлено не было, эти пациенты вошли в группу исследования 1. У 59 пациентов выявлено стенотическое поражение эпикардиальных коронарных артерий более 50%, из них в 33 случаях эндоваскулярная коррекция изменений коронарных артерий не производилась и реципиенты сердца с таким поражением коронарного русла вошли в группу исследования 2А; у 26 реципиентов сердца была выполнена первичная ЧТКА и эти пациенты вошли в группу исследования 2В.

Был проведен статистический анализ показателей реципиентов сердца с различной степенью поражения коронарных артерий донорских сердец. Сравнительная характеристика реципиентов сердца представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительная клиническая характеристика реципиентов сердца исследуемых групп

Показатель	Группы реципиентов сердца			Достоверность различий p: p1-2А p1-2В p2А-2В
	Группа 1	Группа 2А	Группа 2В	
Возраст, лет ср. зн. ± ст. откл. диапазон вариаций	48±12,9 12 – 68	35±13,5 18 – 66	60±13,7 21 – 68	0,76 0,15 0,41
Пол: мужчины, n (%)	238 (84,4)	27 (81,8)	24 (92,3)	0,74 0,56 0,36
Исходный диагноз, n (%): ДКМП ИКМП ДСТ ГКМП РКМП	161 (57,1) 98 (34,8) 11 (3,9) 8 (2,8) 4 (1,4)	21 (63,6) 12 (36,4) - - -	17 (65,4) 8 (30,8) 1 (3,8) - -	0,36 0,4 0,9
Статус по UNOS, n (%): 1А 1В 2	60 (21,3) 103 (36,5) 119 (42,2)	11 (33,3) 8 (24,3) 14 (42,4)	9 (34,6) 9 (34,6) 8 (30,8)	0,95 0,31 0,48
Сахарный диабет, n (%)	26 (10,3)	2 (6,1)	3 (11,5)	0,81 0,81 0,73
АГ в анамнезе, n (%)	80 (28,4)	13 (39,4)	10 (38,5)	0,26 0,4 0,89

При сравнении клинических параметров реципиентов сердца достоверных различий в исследуемых группах выявлено не было.

Также в исследовании оценивались различные показатели донорских сердец, что представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика доноров в исследуемых группах

Показатель	Группа 1	Группа 2А	Группа 2В	Достоверность различий р: р1-2А р1-2В р2А-2В
Возраст, лет				0,003
ср. зн. ± ст. откл.	40±11,2	51±8,9	55±7,3	0,001
диапазон вариаций	18 – 64	21 – 58	30 – 64	0,04
Пол: мужчины, n (%)	205 (72,7)	25 (75,8)	24 (92,3)	0,9 0,13 0,28
Причина смерти, n (%):				
ЧМТ	131 (46,5)	8 (24,2)	6 (23,1)	0,04
ОНМК	130 (46,1)	21 (63,7)	16 (61,5)	0,06
Иные причины	21 (7,4)	4 (12,1)	4 (15,4)	0,99
Медикаментозная поддержка, n (%):				
Без таковых	52 (18,4)	7 (21,2)	6 (23,1)	0,69
Допамин	52 (18,4)	2 (6,1)	7 (26,9)	0,39
Норадреналин	139 (49,4)	22 (66,6)	11 (42,3)	0,29
НА+Допамин	39 (13,8)	2 (6,1)	2 (7,7)	

При проведении сравнительного анализа среди доноров сердца установлено, что в группе исследования с гемодинамически значимым стенотическим поражением коронарных артерий и выполненной в раннем послеоперационном периоде эндоваскулярной коррекции (группа 2В) возраст донора был достоверно выше, чем в группах 1 и 2А, что позволяет учитывать возраст донора сердца как предиктор атеросклеротических изменений коронарных артерий донорского органа.

Также при выполнении исследования учитывались особенности течения периоперационного периода, такие как методика ОТТС (бикавальная или биатриальная), длительность ишемии трансплантата и длительность искусственного кровообращения. При проведении статистического анализа достоверных различий по вышеуказанным параметрам в исследуемых группах выявлено не было ($p > 0,2$).

При изучении характера поражения коронарных артерий по данным КАГ в раннем послеоперационном периоде, выявлено типичное атеросклеротическое поражение коронарных артерий – эксцентрическое поражение проксимальных отделов коронарных артерий, при этом поражение являлось фокальным.

Оценка характера поражения коронарных артерий также производилась путем вычисления индексов поражения коронарных артерий (все поражения сосудов любой выраженности, индекс от 0 до 10), индекса значимого поражения коронарных артерий (стенозы сосудов более 50%, индекс от 0 до 10) и индекса поражения крупных сосудов коронарного русла (индекс от 0 до 4). В первой группе пациентов поражение коронарных артерий характеризовалось развитием стенотического поражения, суживающего просвет артерий менее чем на 50%, при этом поражение в крупных стволах коронарного русла выявлялось в 10% всех исследований, в поражение были вовлечены не более трех ветвей коронарного русла (10% от общего числа пациентов группы). В группе 2А индекс поражения коронарных артерий составил $1,0 \pm 1,4$, индекс значимого поражения коронарных артерий составил $1,0 \pm 0,9$, индекс поражения крупных сосудов коронарного русла – $1,0 \pm 0,6$, при этом сумма поражения по трем индексам составила $3,5 \pm 2,8$. В группе пациентов с ЧТКА, выполненной в раннем посттрансплантационном периоде (группа 2В) индекс поражения коронарных артерий составил $3,0 \pm 1,7$, индекс значимого поражения коронарных артерий составил $2,0 \pm 1,6$, индекс поражения крупных сосудов коронарного русла – $2,0 \pm 0,7$, при этом сумма поражения по трем индексам составила $7,0 \pm 3,8$. Соответственно, поражение коронарных сосудов было более значимым в группе 2В, в связи с чем выполнение первичной ЧТКА было целесообразно.

Таким образом, сравнительный анализ показал, что значимых различий между группами исследования не наблюдалось, что позволило провести статистическое исследование между исследуемыми группами. Однако при изучении характеристик доноров сердца установлено, что в группе реципиентов сердца с гемодинамически значимым стенотическим поражением коронарных артерий и выполненной в связи с этим ЧТКА в раннем посттрансплантационном периоде возраст донора был сравнительно выше, чем в группах 1 и 2А. Таким образом, возраст донора является одним из факторов, обуславливающих наличие изменений атеросклеротического характера коронарных артерий донорского органа.

При исследовании характеристики поражения коронарного русла выявлено, что в группе исследования 2В отмечается самый высокий уровень индексов поражения коронарных артерий ($3,0 \pm 1,7$), значимого поражения коронарных артерий ($2,0 \pm 1,6$), поражения крупных сосудов коронарного русла ($2,0 \pm 0,7$), при этом сумма поражения по трем индексам составила $7,0 \pm 3,8$, что обосновывает целесообразность выполнения ЧТКА в данной группе пациентов.

Изучение динамики прогрессирования васкулопатии коронарных артерий трансплантированного сердца

Оценивали результаты контрольных КАГ во время планового стационарного обследования спустя $441 \pm 182,06$ дней и $1072 \pm 342,2$ дней после ортотопической трансплантации сердца.

При сравнении данных контрольных коронароангиографических исследований в каждой группе пациентов производился расчет доли пациентов, выраженной в процентах от общего числа реципиентов сердца в группах, у которой было выявлено развитие и прогрессирование васкулопатии коронарных артерий трансплантированного сердца в течение трех лет после выполненной ОТТС. Сравнительный анализ динамики развития васкулопатии коронарных артерий представлен в таблице 3.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика динамики развития васкулопатии коронарных артерий у реципиентов сердца в течение трехлетнего наблюдения

Срок после ОТТС (дни)	Доля реципиентов с выявленными изменениями коронарных артерий трансплантата, %			Достоверность различий p: p1-2A p1-2B p2A-2B
	Группа 1	Группа 2A	Группа 2B	
441±182,06	22,3	62,5	78,9	0,001 0,001 0,2
1072±342,2	25,4	61,5	68,2	0,001 0,001 0,5

Установлено, что развитие и прогрессирование васкулопатии коронарных артерий трансплантированного сердца отмечается у всех реципиентов, вне зависимости от исходного состояния коронарного русла, однако чаще всего БКАПС регистрируется у пациентов с исходным гемодинамически значимым стенотическим поражением коронарных артерий.

Производилась оценка необходимости выполнения эндоваскулярной коррекции изменений коронарных артерий трансплантированного сердца в течение трехлетнего наблюдения после выполненной трансплантации сердца. Данные проведенного анализа были представлены в виде выраженной в процентах от общего количества пациентов исследуемых групп доли реципиентов сердца, которым была проведена ЧТКА. Сравнительная характеристика необходимости проведения ЧТКА в отдаленном послеоперационном периоде представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика потребности выполнения чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики пораженных коронарных артерий в течение трехлетнего наблюдения

Срок после ОТТС (дни)	Доля реципиентов с выявленными изменениями коронарных артерий трансплантата, %			Достоверность различий p: p1-2A p1-2B p2A-2B
	Группа 1	Группа 2А	Группа 2В	
441±182,06	7,7	20,8	52,6	0,02 0,00 0,05
1072±342,2	12,7	30,8	27,3	0,01 0,06 0,8

Анализ полученных за период наблюдения длительностью 1072±342,2 дней данных показал, что с течением времени на фоне развития и прогрессирования васкулопатии коронарных артерий трансплантированного сердца растет потребность в выполнении эндоваскулярной коррекции изменений коронарных артерий. Однако, как и в случае с распространенностью БКАПС, в группе исследования пациентов с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий отмечалась высокая частота выполнения повторных эндоваскулярных вмешательств, что связано с первоначальным более тяжелым состоянием реципиентов сердца, в связи с чем, выполнение ЧТКА у этих пациентов являлось необходимым.

Концентрация такролимуса и эпизоды острого отторжения сердечного трансплантата и их влияние на динамику прогрессирования изменений коронарных артерий

Оценивали связь между концентрацией такролимуса в крови в раннем послеоперационном периоде и динамикой прогрессирования БКАПС. Целевой концентрацией такролимуса в крови в первый год считалась концентрация такролимуса от 10 до 15 нг/мл.

Средняя концентрация такролимуса в исследуемых группах, определенная в раннем посттрансплантационном периоде, представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Сравнительный анализ средней концентрации такролимуса в исследуемых группах в раннем посттрансплантационном периоде

Группы реципиентов сердца	Концентрация такролимуса, нг/мл
Группа 1	10,75±3,1
Группа 2А	11,9±2,8
Группа 2В	8,9±2,9

Примечание: При сравнении групп реципиентов сердца достоверность различий $p > 0,48$.

Сравнительный анализ между исследуемыми группами не показал значимых различий в определенной в раннем периоде концентрации такролимуса в крови, в связи с чем, данный фактор не оказывал значимого влияния на прогрессирование БКАПС.

Проводилось исследование влияния эпизодов острого отторжения сердечного трансплантата на динамику прогрессирования БКАПС. По данным ЭМБ у пациентов осуществлялась диагностика острого клеточного и антителоопосредованного отторжения. Данные, полученные при морфологическом и иммуногистохимическом анализе, представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Сравнительный анализ частоты эпизодов острого отторжения сердечного трансплантата в исследуемых группах в раннем послеоперационном периоде

Показатель	Группа 1	Группа 2А	Группа 2В	Достоверность различий р: p1-2А p1-2В p2А-2В
Острое клеточное отторжение, n (%):				
R0G	132 (38,7)	20 (5,9)	15 (4,4)	0,2
R1G	134 (39,3)	12 (3,5)	11 (3,2)	0,3
R2G	14 (4,1)	1 (0,3)	0	0,9
R3G	2 (0,6)	0	0	
Острое гуморальное отторжение, n (%)	9 (2,6)	1 (0,3)	0	0,9 0,8 0,8

Статистически значимых различий между частотой развития острого клеточного и антителоопосредованного отторжения сердечного трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде в группах реципиентов выявлено не было. Частота кризов острого клеточного и антителоопосредованного отторжения сердечного трансплантата была выше в первой исследуемой группе, однако доля этих пациентов была сравнительно одинаковой во всех исследуемых группах, то есть, частота и тяжесть острого отторжения сердечного трансплантата в раннем периоде после трансплантации сердца не оказывали влияние на динамику прогрессирования БКАПС.

Анализ влияния артериальной гипертензии и сахарного диабета на динамику изменений коронарных артерий у реципиентов сердца

После ОТТС артериальная гипертензия наблюдалась у 161 пациента, при этом 137 реципиентов сердца входили в первую группу исследования, 13 пациентов в группу исследования с гемодинамически значимыми стенозами без ЧТКА в раннем послеоперационном периоде (2А) и 11 пациентов входили в группу с эндоваскулярным вмешательством, выполненном в раннем посттрансплантационном периоде (2В).

Несмотря на количественное различие реципиентов сердца с артериальной гипертензией в исследуемых группах, доля пациентов статистически не различалась ($p=0,7$).

Сахарный диабет на фоне приема иммуносупрессивной терапии был выявлен в 10 случаях, все пациенты принадлежали к первой группе исследования, что составляло 3,5% от всего количества пациентов без гемодинамически значимого стенотического поражения коронарных артерий. При статистическом анализе установлено, что наличие сахарного диабета в анамнезе не оказывало влияние на прогрессирование васкулопатии коронарных артерий трансплантированного сердца.

В таблице 7 приведен сравнительный анализ частоты встречаемости АГ и СД и реципиентов трех исследуемых групп после трансплантации сердца.

Таблица 7 – Сравнительная характеристика пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом в послеоперационном периоде

Показатель	Группа 1	Группа 2А	Группа 2В	Достоверность различий р: р1-2А р1-2В р2А-2В
Артериальная гипертензия, %	40,2	3,8	3,2	0,47 0,65 0,85
Сахарный диабет, %	3,5	0	0	0,45 0,95 0,61

Таким образом, развитие в послеоперационном периоде таких заболеваний, как артериальная гипертензия и сахарный диабет не оказывали влияние на развитие и прогрессирование БКАПС.

Влияние дислипидемии на прогрессирование васкулопатии коронарных артерий трансплантированного сердца. Эффективность и безопасность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы

Оценивались показатели липидного обмена у пациентов, включенных в исследование. В исследовании учитывались такие показатели, как уровень общего холестерина крови, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. Производился сравнительный анализ между исследуемыми группами пациентов и в каждой из исследуемых групп в течение трехлетнего наблюдения. В таблице 8 представлена сравнительная характеристика показателей липидного обмена в трех группах исследования.

Таблица 8 – Сравнительный анализ показателей липидного обмена в исследуемых группах реципиентов сердца в течение трехлетнего наблюдения

Показатель	Время после ОТТС	Группа 1	Группа 2А	Группа 2В	Достоверность различий р: p1-2А p1-2В p2А-2В
ОХС, ммоль/л	Ранний п/о период	4,7±1,2	4,3±1,2	4,6±0,8	0,18 0,93 0,09
	441±182,06 дней	4,4±1,2	5,0±0,2	3,8±1,2	0,52 0,43 0,5
	1072±342,2 дней	4,6±1,2	4,2±1,1	4,2±0,6	0,2 0,2 0,9
ЛПНП, ммоль/л	Ранний п/о период	2,5±0,9	2,0±0,8	2,5±0,7	0,18 0,71 0,27
	441±182,06 дней	2,5±0,9	2,6±0,1	2,1±0,8	0,6 0,3 0,4
	1072±342,2 дней	2,6±0,9	2,1±0,9	2,2±0,6	0,1 0,3 0,9
ЛПВП, ммоль/л	Ранний п/о период	1,2±0,5	1,3±0,6	1,5±0,4	0,88 0,26 0,71
	441±182,06 дней	1,2±0,4	1,9±0,2	1,3±0,5	0,01 0,9 0,2
	1072±342,2 дней	1,1±0,4	1,3±0,4	1,1±0,2	0,9 0,9 0,9
ТГ, ммоль/л	Ранний п/о период	1,3±0,7	0,9±0,3	1,2±0,9	0,2 0,8 0,7
	441±182,06 дней	1,3±0,2	0,9±0,1	1,2±0,5	0,2 0,9 0,3
	1072±342,2 дней	1,1±0,9	1,1±0,3	1,6±0,8	0,05 0,5 0,1

Примечание: ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды, п/о – послеоперационный.

При проведении сравнительного анализа показателей липидного обмена у реципиентов сердца в исследуемых группах в течение трехлетнего периода наблюдения статистически значимых различий в исследуемых группах выявлено не было. Также было выполнено статистическое исследование динамики изменения уровня общего холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов крови внутри каждой исследуемой группы в течение трех лет, по данным которого достоверных различий среди показателей липидного обмена в каждой группе в течение трех лет наблюдения выявлено не было ($p>0,4$).

В раннем послеоперационном периоде в качестве гиполипидемической терапии ряду пациентов были назначены препараты ГМГ-КоА-редуктазы. В первой группе исследования данные препараты были назначены у 18,4% пациентов, в группе пациентов с гемодинамически значимым стенотическим поражением коронарных артерий, которым не проводилась чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (2А) – 21,2%, а в группе пациентов 2В – 23,1%.

В ходе плановой госпитализации через $441\pm182,06$ дней было проведено исследование и оценка динамики показателей липидного обмена и результатов коронароангиографии. Была выявлена нормализация показателей липидного обмена во всех группах исследования на фоне назначенной терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы.

Спустя $441\pm182,06$ дней препараты ГМГ-КоА-редуктазы были назначены также в 18,4% случаев пациентов первой исследуемой группы, 38,7% пациентов группы исследования 2А и в 23,1% пациентов группы 2В.

Во всех группах показатели липидного обмена значимо не изменились. На фоне проводимой терапии препаратами ГМГ-КоА-редуктазы концентрация холестерина и других исследуемых показателей оставались стабильными. Спустя $1072\pm342,2$ дней препараты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы были назначены в 38,7% случаев пациентам первой исследуемой группы, 42,4% пациентам исследуемой группы 2А и у 38,5% пациентам группы с ЧТКА, выполненной в раннем посттрансплантационном периоде.

На фоне проводимой терапии препаратами ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы показатели липидного обмена у пациентов всех исследуемых групп находятся в пределах целевых значений с учетом правильного приема согласно инструкции без самостоятельной отмены пациентами. Также отмечено снижение и нормализация уровня холестерина в крови при приеме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в течение трехлетнего наблюдения. У всех пациентов исследования не было отмечено побочных эффектов или неблагоприятных лекарственных на фоне приема иммуносупрессивной терапии, в связи с чем прием препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы можно признать безопасным в применении.

Результаты настоящего фрагмента исследования показали, что изменения атеросклеротического характера коронарных артерий донорского органа оказывают влияние на прогрессирование васкулопатии коронарных артерий, а также обуславливают необходимость в выполнении повторных ЧТКА в отдаленном посттрансплантационном периоде.

Такие факторы, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, принимаемая иммуносупрессивная терапия и развитие острого клеточного и антителоопосредованного отторжения сердечного трансплантата, не оказывают значимого влияния на прогрессирование васкулопатии сердечного трансплантата.

Применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы дополнительно к иммуносупрессивной терапии стабилизирует показатели липидного обмена, что было показано в течение трехлетнего периода наблюдения, а также безопасно при совместном применении с иммуносупрессивной терапией.

Выживаемость без нежелательных событий у реципиентов сердца

В качестве нежелательных событий в исследовании рассматривались смерть от всех причин, повторная трансплантация сердца в связи с развитием дисфункции сердечного трансплантата и васкулопатия коронарных артерий трансплантированного сердца, потребовавшая выполнения ЧТКА.

Среднее время наблюдения пациентов исследования составило $1794,8 \pm 54,8$ (95% ДИ 1687,4-1902,2) дня.

Кривая выживаемости без нежелательных событий представлена на рисунке 1.

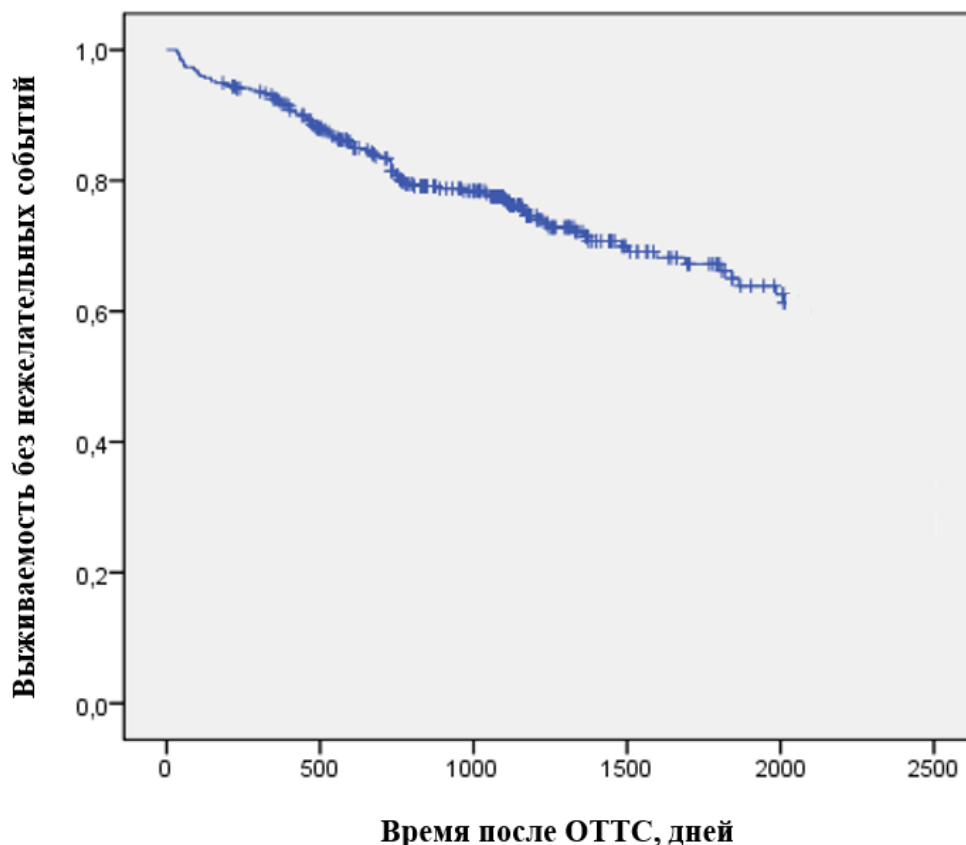


Рисунок 1 – Кривая выживаемости без нежелательных событий у реципиентов сердца

В течение всего периода наблюдения за пациентами всего было зафиксировано 90 нежелательных событий: из них 20 летальных исходов (5,9%) от всех причин, 54 события (15,8%) с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий, потребовавшим выполнения ЧТКА и 15 пациентам (4,4%) была выполнена ретрансплантация сердца в отдаленном послеоперационном периоде в связи с развитием дисфункции сердечного трансплантата.

Предикторы нежелательных событий у реципиентов сердца

Проводилась оценка влияния различных факторов на развитие нежелательных событий в исследуемых группах. При проведении статистических расчетов использовалась функция хи-квадрат, проводилась оценка статистической значимости факторов с помощью критерия Манна-Уитни, также выполнялось построение кривых выживаемости Каплан-Майера.

В качестве предикторов нежелательных событий изучались популяционные критерии донора и реципиента, особенности оперативного вмешательства, наличие у реципиентов сахарного диабета и артериальной гипертензии (таблица 9), развитие у пациентов острого клеточного и антителоопосредованного отторжения, а также применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в качестве адъювантной терапии.

В качестве нежелательных учитывались такие события, как смерть от всех причин, потеря трансплантата с последующей ретрансплантацией сердца и выполнение ЧТКА.

Таблица 9 – Влияние различных факторов риска на развитие нежелательных событий в исследуемых группах

Предиктор	Группа 1		Группа 2А		Группа 2В	
	χ^2	р	χ^2	р	χ^2	Р
Возраст	1,3	0,3	1,5	0,3	0,8	0,09
Мужской пол	0,9	0,9	1,2	0,7	1,2	0,5
Возраст донора	2,6	0,001	1,6	0,3	0,9	0,4
Мужской пол донора	0,8	0,4	0,9	0,7	1,1	0,6
Время ИТ	0,5	0,6	0,7	0,5	0,9	0,8
ОКО	0,8	0,5	0,7	0,5	0,9	0,8
ОАО	0,9	0,5	1,2	1	1,9	1
Сахарный диабет	1,4	0,8	0,8	0,9	1,2	0,7
Артериальная гипертензия	1,3	0,5	1,6	0,5	1,1	0,2

Примечание: ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, ИТ – ишемия трансплантата, ОКО – острое клеточное отторжение, ОАО – острое антителоопосредованное отторжение

Статистически значимым оказался возраст донора, который влиял на развитие нежелательных событий в исследуемых группах, особенно в группе пациентов с гемодинамически незначимым стенотическим поражением коронарных артерий. Возраст донора старше 45 лет в два раза увеличивает риск развития нежелательных событий в отдаленном послеоперационном периоде.

Результат оценки данных выживаемости без нежелательных событий в исследуемых группах реципиентов на фоне приема ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы представлен на рисунках 2 и 3.

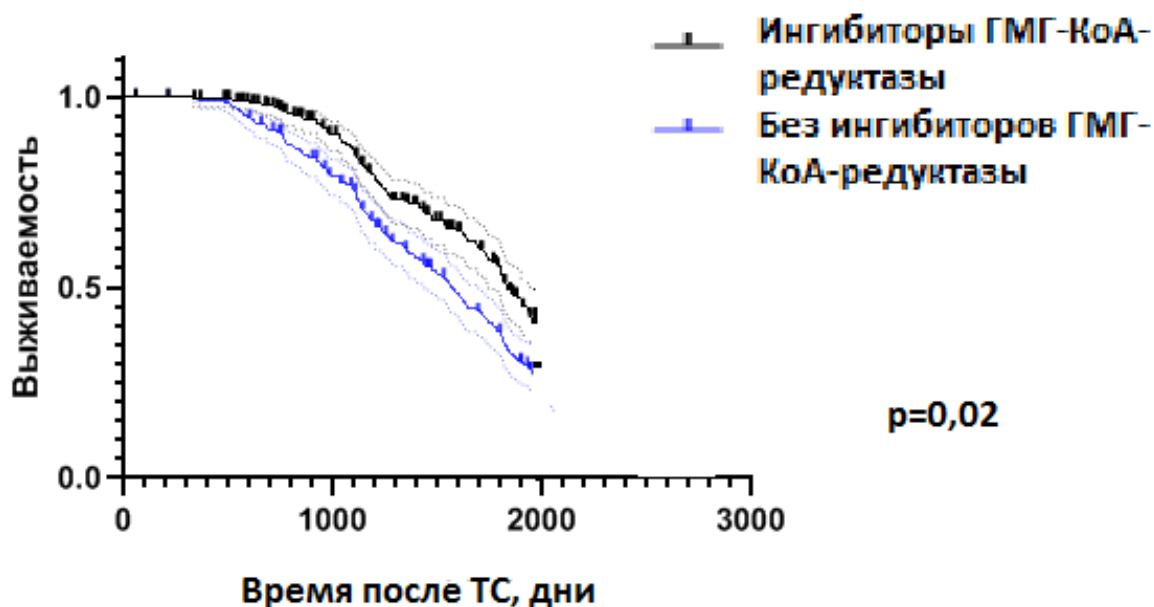


Рисунок 2 – Сравнительный анализ выживаемости у реципиентов сердца 1 группы, принимающих и не принимающих ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

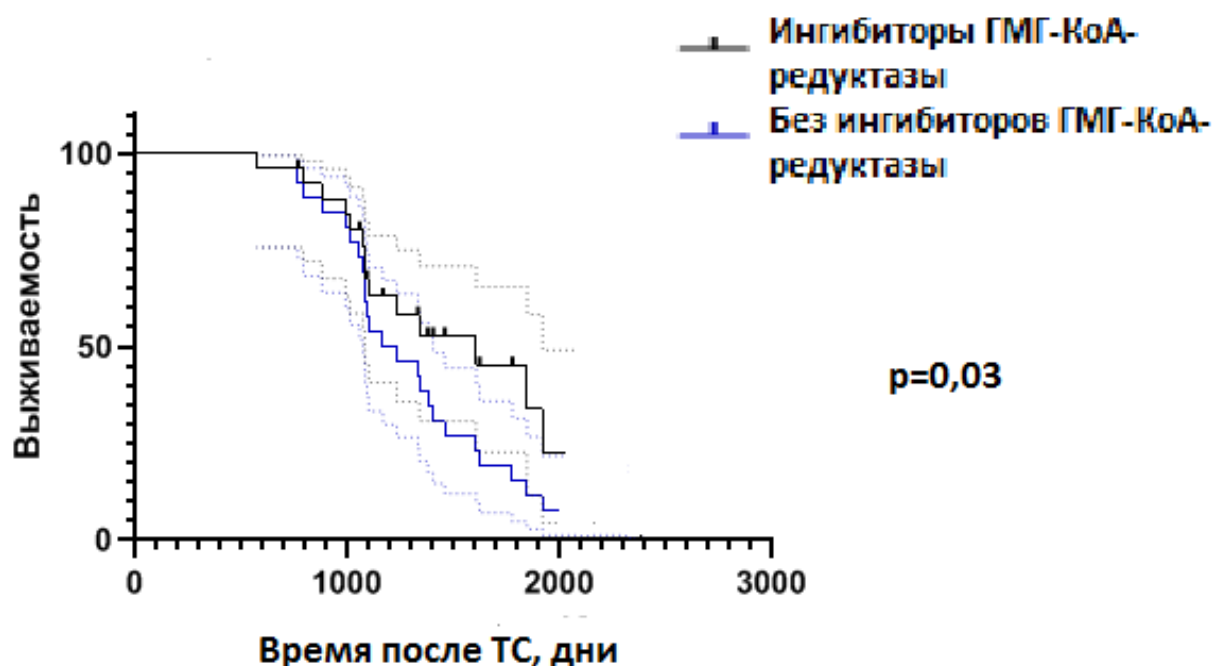


Рисунок 3 – Сравнительный анализ выживаемости у реципиентов сердца 2В группы, принимающих и не принимающих ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

Получены доказательства эффективности применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в снижении частоты развития нежелательных событий в течение трехлетнего наблюдения.

Полученные данные доказывают, что подбор оптимальных доноров влияет на отдаленный прогноз у реципиентов сердца, в том числе, на развитие нежелательных событий и на прогрессирование васкулопатии коронарных артерий трансплантированного сердца.

При этом популяционные характеристики реципиентов, течение периоперационного периода, развитие эпизодов острого клеточного и антителоопосредованного отторжения сердечного трансплантата, сахарный диабет, артериальная гипертензия не оказывали значимого влияния на риск развития нежелательных событий у реципиентов сердца.

Сравнение выживаемости и риска развития нежелательных событий у реципиентов с поражением коронарных артерий донорского сердца различной степени

Проводилась оценка влияния изменений коронарных артерий у реципиентов сердца в исследуемых группах, которые пережили 30 дней после выполнения ОТТС.

Пациенты всех исследуемых групп проходили плановые контрольные исследования спустя $441 \pm 182,06$ дней и $1072 \pm 342,2$ дней. Исследуемые группы не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$) между собой по таким параметрам, как возраст, пол, предтрансплантационный диагноз, наличие сахарного диабета и артериальной гипертензии в анамнезе, статус по UNOS, техника оперативного вмешательства, время искусственного кровообращения и ишемии трансплантата, пол донора, причина смерти донора, использование инотропной и вазопрессорной поддержки у донора, количеству пациентов с развитием острого отторжения сердечного трансплантата, концентрации такролимуса, однако, между группами существует статистически значимое различие касательно возраста донора.

У реципиентов сердца первой исследуемой группы было выявлено 53 нежелательных события (15,5%), из них 15 летальных исходов (4,4%), 26 случаев (7,6%) ЧТКА по поводу гемодинамически значимого стенотического поражения коронарных артерий и 11 случаев (3,2%) ретрансплантации сердца в связи с развитием дисфункции сердечного трансплантата.

У реципиентов сердца с гемодинамически значимым стенотическим поражением коронарных артерий по данным КАГ (2А), выполненной в раннем послеоперационном периоде (группа 2А), было выявлено 14 нежелательных событий (4,1%), из них 4 смертельных исхода (1,2%), 8 случаев (2,3%) ЧТКА в связи с гемодинамически значимым стенотическим поражением коронарных артерий и 2 случая (0,6%) повторной трансплантации сердца в связи с развитием дисфункции сердечного трансплантата на фоне острого отторжения сердечного трансплантата (1495 сутки после ОТТС) и развития инфаркта миокарда трансплантированного сердца (1864 сутки после ОТТС).

У пациентов группы 2В было зафиксировано 23 нежелательных события (6,7%), при этом летальных исходов в данной группе исследования зафиксировано не было, 21 случай (6,2%) ЧТКА в связи с прогрессированием васкулопатии коронарных артерий трансплантированного сердца и два случая (0,6%) ретрансплантации сердца, при этом оба случая явились следствием дисфункции сердечного трансплантата на фоне васкулопатии коронарных артерий трансплантированного сердца (1358 и 1319 суток после ОТТС).

Все группы исследования сравнивались по непараметрическому критерию хи-квадрат. При сравнении исследуемых групп было установлено, что различия по частоте развития нежелательных событий в исследуемых группах были статистически значимыми ($OR=0,63$, 95% ДИ – 0,44-1,26, $p=0,02$).

Также было выполнено сравнение кривых выживаемости пациентов логранговым методом. Между исследуемыми группами существуют статистически значимые различия. Сравнительный анализ логранговым методом представлен на рисунке 4.

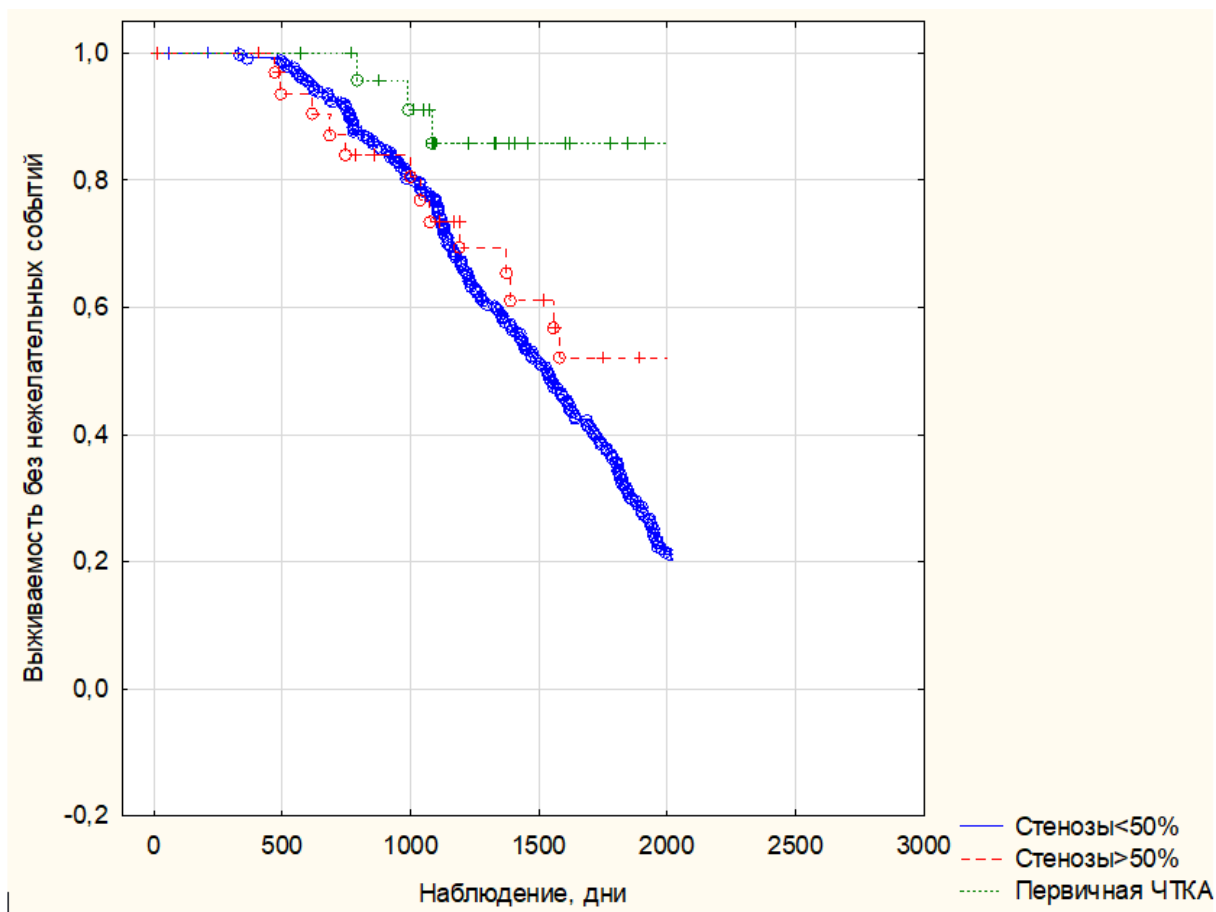


Рисунок 4 – Выживаемость без нежелательных событий в исследуемых группах с различным поражением коронарных артерий ($p_{\log\text{-rank}}=0.02$)

Установлено, что у реципиентов сердца с ЧТКА, выполненной в раннем послеоперационном периоде, выживаемость без нежелательных событий достоверно выше, нежели у пациентов первых двух исследуемых групп. Это доказывает положительное влияние ЧТКА на выживаемость при развитии васкулопатии коронарных артерий трансплантированного сердца.

Полученные в результате выполненного исследования результаты показывают, что факторами риска прогрессирования васкулопатии коронарных артерий трансплантированного сердца являются выявленные изменения атеросклеротического характера в коронарных артериях донорского сердца, возраст донора более 45 лет. Выполнение ЧТКА в первые дни после трансплантации сердца и назначение в качестве адъювантной терапии ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы снижает риск развития нежелательных событий.

ВЫВОДЫ

1. Частота выявления атеросклеротических изменений со стенозированием просвета коронарных артерий донорского сердца более 50% в первые дни после трансплантации сердца составляет 17,3%; коррелирует с возрастом донора и не связана с полом и причиной смерти донора.
2. У реципиентов с исходно значимым стенозированием (>50%) просвета коронарных артерий донорского сердца достоверно чаще выявляется прогрессирование изменений в коронарных артериях (61,5% против 25,4%, $p < 0,001$) и достоверно выше потребность в выполнении чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (30,8% против 12,7%, $p < 0,001$) в течение трех лет после трансплантации.
3. Частота развития нежелательных событий (смерть, повторная трансплантация сердца, необходимость выполнения чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики), а также прогрессирование изменений в коронарных артериях трансплантата в отдаленном периоде достоверно связаны с возрастом донора, наличием и степенью выраженности изменений в коронарных артериях донорского сердца.
4. Выполнение чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики в раннем послеоперационном периоде достоверно снижает риск развития нежелательных событий в течение трех лет после трансплантации сердца (ОР = 0,63, 95%, ДИ 0,44-1,26, $p = 0,02$).
5. Назначение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) на фоне иммуносупрессивной терапии приводит к достоверному снижению частоты развития нежелательных событий и частоты выявляемого прогрессирования васкулопатии коронарных артерий в течение трех лет после трансплантации; не сопровождается развитием побочных действий и изменением концентрации такролимуса в крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Использование для трансплантации сердец от доноров с высокой вероятностью наличия изменений в коронарных артериях, целесообразно при благоприятной оценке соотношения риска и пользы в каждом отдельном случае.

Превентивная реваскуляризация коронарных артерий донорского сердца с значимыми стенозами (более 50%) сопровождается снижением риска нежелательных событий в течение последующих трех лет после трансплантации сердца.

Повторные коронароангиографические исследования позволяют выявить изменения коронарных артерий с течением времени и показаны всем реципиентам сердца вне зависимости от возраста, анамнеза и сопутствующих заболеваний.

Применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в качестве адъювантной терапии у реципиентов сердца эффективно снижает скорость риск развития нежелательных событий в отдаленном послеоперационном периоде и безопасно при применении совместно с комбинированной иммуносупрессивной терапией.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Внутрисосудистые методы визуализации в оценке васкулопатии трансплантированного сердца / С. А. Саховский, Н. Н. Колоскова, А. Ю. Гончарова, Б. Л. МIRONKOV // Вестник трансплантологии и искусственных органов — 2019. — Т. XXI, №1. - С.165-168.
2. Выживаемость реципиентов сердца с трансмиссивным атеросклерозом коронарных артерий / С.А. Саховский, Н.Н. Колоскова, Д.А. Изотов, Е.А. Спирина, А.Ю. Гончарова, В.М. Лучкин, Б.Л. МIRONKOV // Вестник трансплантологии и искусственных органов. Приложение – 2019. – С.48.
3. Коронароангиография в оценке трансмиссии атеросклероза коронарных артерий у реципиентов сердца / С.А. Саховский, Н.Н. Колоскова, Д.А. Изотов, Е.А. Спирина, А.Ю. Гончарова, В.М. Лучкин, Б.Л. МIRONKOV // Вестник трансплантологии и искусственных органов. Приложение — 2019. — С. 47.
4. Проблема диагностики и лечения болезни коронарных артерий пересаженного сердца / Е.А. Кальченко Е.А., А.Ю. Гончарова, С.А. Саховский // Диагностическая и интервенционная радиология — 2019. — Т. XIII, №3.- С. 58-67.
5. Оценка продолжительности жизни реципиентов сердца с трансмиссивным атеросклерозом коронарных артерий / С.А. Саховский, Н.Н. Колоскова, Д.А. Изотов, Е.А. Спирина, А.Ю. Гончарова, В.М. Лучкин, Б.Л. МIRONKOV // Вестник трансплантологии и искусственных органов — 2019. — Т. XXI, №4. - С. 14-19.
6. Наблюдательное исследование эффективности статинов как средств профилактики нежелательных событий и прогрессирования болезни коронарных артерий пересаженного сердца / А.О. Шевченко, А.Ю. Гончарова, Б.Л. МIRONKOV, Н.Н. Колоскова, С.А. Саховский // Вестник трансплантологии и искусственных органов. Приложение – 2020. – С. 33.
7. Особенности клинического течения коронавирусной инфекции COVID-19 у реципиентов сердца, почки, печени: предварительные результаты национального многоцентрового наблюдательного исследования «РОККОР-реципиент» / С.В. Готье, А.О. Шевченко, О.М. Цирульникова, С.М. Хомяков, О.Н. Котенко, В.Е. Виноградов, И.Н. Абызов, Г.Д. Аветисян, А.Ю. Анисимов, Л.Ю. Артюхина, М.Т. Беков, В.А. Бердинский, В.С. Богданов, А.Ю. Быков, А.Ю. Винокуров, А.Ю. Гончарова // Вестник трансплантологии и искусственных органов – 2020. – Т. XXIII, №3. – С. 8-17.
8. Отдаленные результаты трансплантации сердца: Влияние выраженности атеросклеротических изменений донорского сердца / А.О. Шевченко, А.Ю. Гончарова, Б.Л. МIRONKOV, Н.Н. Колоскова, С.А. Саховской // Вестник трансплантологии и искусственных органов. Приложение – 2020. – С.32.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
БКАПС – болезнь коронарных артерий пересаженного сердца
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
ГМГ-КоА-редуктаза – 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент-А-редуктаза
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
ДСТ – дисфункция сердечного трансплантата
ИК – искусственное кровообращение
ИКМП – ишемическая кардиомиопатия
ИТ – ишемия трансплантата
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
НА – норадреналин
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОТТС – ортотопическая трансплантация сердца
ОХС – общий холестерин
РКМП – рестриктивная кардиомиопатия
СД – сахарный диабет
ТГ – триглицериды
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФГБУ НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова» Минздрава России
ЧМТ – черепно-мозговая травма
ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
ISHLT - (англ. The International Society of Heart and Lung Transplantation) – Международное общество трансплантации сердца и легких
UNOS – (англ. United Network for Organ Sharing) – некоммерческая негосударственная научно-исследовательская организация США (Ричмонд, штат Вирджиния), занимающаяся исследованиями и образовательной деятельностью в области трансплантации органов