

ЛЫСЕНКО МАРИЯ МАГОМЕДРАСУЛОВНА

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ЭЛАСТИЧНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ
У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА**

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

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:

Член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Шевченко Алексей Олегович

Официальные оппоненты:

Космачева Елена Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, 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.

Терещенко Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, руководитель экспертного центра по амилоидозу сердца Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «17» декабря 2024 г. в 14⁰⁰ часов на заседании Диссертационного Совета ДСТИО 001.21 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: 123182, Москва, ул. Щукинская, дом 1.

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

Автореферат разослан «___»

2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного Совета ДСТИО 001.21

кандидат ветеринарных наук

Волкова Елена Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Операция ортотопической трансплантации сердца в современном мире является самым эффективным способом лечения терминальной сердечной недостаточности, позволяющим спасти жизнь обреченным больным с терминальной сердечной недостаточностью, а также восстановить трудоспособность, улучшить качество жизни и добиться полноценной социальной реабилитации и адаптации реципиентов [Шевченко А.О. и соавт., 2018; Готье С.В., 2017]. Одной из важнейших перспективных задач современной трансплантологии является не только увеличение выживаемости, но и достижение активного долголетия у реципиентов сердца [Готье С.В. и соавт., 2014]. Установлено, что целый ряд факторов, таких как сопутствующие заболевания и синдромы, осложнения иммуносупрессивной терапии, денервация сердца и связанные с этим нарушения ряда важных рефлексов (например, отсутствие барорецепторного рефлексорного увеличения частоты сердечных сокращений при ортостазе, хронотропная недостаточность при физической нагрузке), могут приводить к постепенной деградации функциональных способностей миокарда и развитию так называемой «кардиопатии сердечного трансплантата» [Шевченко А.О. и соавт., 2017, Zhang R.S. et al., 2023; Squires R.W. et al., 2022].

В проблеме поиска новых эффективных способов оценки сердечно-сосудистого риска у реципиентов трансплантированного сердца многообещающим является оценка неинвазивных показателей эластичности стенки общей сонной артерии.

Крупные магистральные артерии (сонные артерии, аорта) доступны для исследования при помощи неинвазивного ультразвукового метода. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали, что их морфологические и функциональные характеристики могут быть связаны с факторами риска и осложнениями артериальной гипертензии, хронической болезни почек, сахарного диабета, дислипидемии, ожирения в общей популяции [Wang J.J. et al., 2020]. Эластичность стенки артериальных сосудов может являться показателем развития патологических изменений в артериях и служить предиктором сердечно-сосудистых катастроф, включая острый коронарный синдром, внезапную сердечную смерть, мозговой инсульт и сердечную недостаточность [Калашникова Л. А. и соавт., 2020; Bayraktar C. et al., 2017; Tjan A. et al., 2021; De Havenon A. et al., 2019]. Неинвазивное сонографическое измерение показателей эластичности является широкодоступным методом диагностики, предоставляющим немедленную информацию об упруго-эластических свойствах сонных артерий и может быть полезным при оценке риска у реципиентов сердца [Шевченко А.О. и соавт., 2023].

Опубликованные в современной научной литературе данные о клиническом значении неинвазивных показателей эластичности сосудистой стенки у реципиентов сердца немногочисленны, получены в малых выборках пациентов и их результаты противоречивы.

В связи с этим, анализ клинического и прогностического значения характеристик эластичности сосудистой стенки общей сонной артерии у реципиентов сердца является актуальной задачей, решение которой может быть полезным при наблюдении, ранней диагностике и неинвазивной оценке состояния трансплантата.

Цель исследования

Определить клиническое значение неинвазивной оценки структурных и функциональных показателей магистральных артерий для повышения эффективности обследования и лечения реципиентов сердца.

Задачи исследования

1. При помощи ультразвукового метода изучить и провести сравнительный анализ структурных характеристик сонных артерий: внутреннего диаметра общей сонной артерии, наличия атеросклеротического поражения, толщины комплекса интима-медиа; а также каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны в аорте у реципиентов сердца и других солидных органов (печени, почки) и у больных сердечной недостаточностью, включенных в лист ожидания трансплантации сердца.

2. Провести сравнительный анализ величины расчетного индекса эластичности стенки общей сонной артерии у реципиентов сердца, других солидных органов (печени и почки) и больных терминальной хронической сердечной недостаточностью.

3. Определить связь дотрансплантационных факторов – демографических, антропометрических, клинических и лабораторных показателей, с изучаемыми неинвазивными показателями структуры и функции магистральных артерий у реципиентов сердца и больных терминальной сердечной недостаточностью, включенных в лист ожидания трансплантации сердца.

4. Выявить посттрансплантационные факторы, влияющие на структурно-функциональные показатели артериальной сосудистой стенки у реципиентов сердца.

5. Изучить отдаленную выживаемость без нежелательных событий и оценить ее связь с расчетным показателем индекса эластичности сосудистой стенки общей сонной артерии у реципиентов трансплантированного сердца.

Научная новизна

Новым являются показатель эластичности (iCOMPL) общей сонной артерии (ОСА), полученный на основании ультразвукографического исследования, и расчетная формула его определения.

Впервые на основании сравнительного анализа значений расчетного индекса эластичности стенки общей сонной артерии у реципиентов сердца выявлена его связь с факторами, потенциально обладающими негативным действием на риск развития нежелательных событий.

Впервые получены доказательства связи индекса эластичности артериальной стенки ОСА с отдаленной выживаемостью без нежелательных событий у реципиентов сердца.

Впервые подтверждено, что низкие значения величины индекса эластичности артериальной стенки ОСА (менее 0,044) достоверно связаны с менее благоприятным прогнозом выживаемости без развития нежелательных событий после трансплантации сердца.

Теоретическая и практическая значимость

Исследование позволяет углубить понимание патофизиологических механизмов, связанных с изменениями структурных и функциональных характеристик сосудистой стенки общей сонной артерии у реципиентов сердца, и их влияния на долгосрочный прогноз после трансплантации. В рамках работы предложен новый подход к оценке состояния артериальной системы, базирующийся на анализе показателей эластичности артериальной стенки. Исследование вносит значительный вклад в развитие представлений о роли воспаления, сосудистого ремоделирования и активации симпатической нервной системы в изменении функциональных свойств сосудов, что имеет прямое значение для оценки клинических исходов.

Установленная связь между индексом эластичности общей сонной артерии (iCOMPL) и вероятностью развития нежелательных событий у реципиентов сердца может служить основой для создания прогностических моделей, позволяющих выявлять пациентов с высоким риском осложнений и своевременно корректировать терапевтические подходы.

Исследование открывает перспективы для разработок, направленных на улучшение сосудистой эластичности у реципиентов сердца, и предлагает использовать iCOMPL как важный прогностический маркер.

Практическая значимость исследования заключается в возможности внедрения предложенного индекса в клиническую практику для неинвазивной оценки состояния сосудистой системы у пациентов после трансплантации сердца. Это позволит повысить точность прогноза, оптимизировать лечебные стратегии и улучшить долгосрочные результаты трансплантационной терапии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Структурные и функциональные характеристики стенки общей сонной артерии, выявленные посредством неинвазивного ультразвукового метода, являются комплексными показателями, отражающими влияние негативных патофизиологических факторов, связанных с трансплантацией сердца.

2. Изменения в расчетном индексе эластичности сосудистой стенки общей сонной артерии не обусловлены приемом иммунодепрессивной терапии, но, вероятно, являются следствием влияния факторов, связанных с трансплантацией сердца (утрата нервной регуляции сердца, нарушение барорефлексов, десинхронизация пульсовой волны на фоне тахикардии, увеличение объема циркулирующей крови).

3. Выявлена прогностическая значимость и определена пороговая величина ($<0,044$) показателя расчетного индекса эластичности сосудистой стенки общей сонной артерии, связанная с ухудшением выживаемости без нежелательных событий у реципиентов сердца.

Степень достоверности и апробация результатов

Надежность полученных результатов обусловлена масштабом исследования, в котором участвовали 276 пациентов, обследованных до и после трансплантации солидных органов, с использованием современных клинических, лабораторных и статистических методов анализа.

Апробация работы состоялась 23.08.2024 г. на заседании объединенной научной конференции научных и клинических отделений и лабораторий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России), 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). Основные результаты работы доложены и обсуждены на Всероссийском Форуме молодых учёных, посвященном 300-летию РАН, «Медицинская наука: вчера, сегодня, завтра» (18.04.2024 г., Москва), на XVI Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Медицинская диагностика – 2024» (30.05.2024 г., Москва), на Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2024» (06.06.2024 г., Москва), 19 Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2024 г.), XI, XII Всероссийских съездах трансплантологов с международным участием (Москва, 2023, 2024 гг.).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в кардиологическом отделении федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 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 участвовала в разработке концепции и постановке целей исследования; самостоятельно осуществляла подбор пациентов и проводила неинвазивное ультразвуковое обследование реципиентов трансплантированных органов до и после операции. Создание базы данных, статистический анализ, а также интерпретация результатов исследования были выполнены автором лично.

Публикации по теме диссертации

В рамках диссертационного исследования опубликовано 6 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук (3 статьи в изданиях, индексируемых Scopus и Web of Science).

Объем и структура работы

Диссертация включает введение, обзор литературы, главу, посвященную описанию пациентов и методов исследования, три главы с результатами собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы, содержащий 126 источников отечественных и зарубежных авторов. Работа изложена на 132 страницах машинописного текста и дополнена 10 таблицами, 1 формулой и 41 рисунком.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследовании принимали участие 276 пациентов. В основную группу исследования вошли 178 пациентов, которым была проведена трансплантация сердца в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России с 2003 по 2023 годы. Группа сравнения состояла из реципиентов печени и почки ($n=65$), а также пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности, включенных в лист ожидания ($n=33$). Критерии включения в исследование были следующими: возраст от 10 до 75 лет; наличие в анамнезе трансплантации сердца, печени или почки; терминальная сердечная недостаточность с постановкой в лист ожидания трансплантации сердца. Критерии исключения: возраст младше 10 лет или старше 75 лет, острое отторжение трансплантата, значимые нарушения функции печени, почек или сердца, признаки передозировки ингибиторов кальциневрина, а также наличие острых инфекций или обострение хронических заболеваний.

Методы обследования пациентов были следующими:

1. Физикальный осмотр и сбор анамнеза;
2. Лабораторные исследования (клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и СОЭ, общетерапевтический биохимический анализ крови, гемокоагулограмма, анализ кислотно-щелочного и электролитного состава крови, общий анализ мочи, уровень N-концевого натрийуретического мозгового пептида);
3. Инструментальные исследования (электрокардиография (ЭКГ); двухмерная эхокардиография с цветной, импульсной, постоянно волновой и тканевой доплерографией; ультразвукографическое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей);
4. Измерение систолического, диастолического, пульсового артериального давления методом Короткова на обеих руках (учитывалась наибольшая величина), измерение ЧСС.

Всем участникам было проведено ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий с измерением величины комплекса интима-медиа по стандартизированным протоколам, расчетом каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны методом доплерографии, измерение диаметров общей сонной артерии на уровне 1 см ниже бифуркации в систолическую и диастолическую фазы сердечного цикла в М-режиме синхронно с электрокардиограммой, расчет показателя эластичности ОСА (iCOMPL). Диагностика проводилась с использованием ультразвуковой 2D диагностической системы экспертного класса Vivid S70N GE Healthcare.

Индекс эластичности стенки общей сонной артерии (iCOMPL) рассчитывался по следующей формуле:

$$iCOMPL = [(P_{sys} - P_{dia}) / S_{dia}] / [P_{sys} (S_{dia} - S_{sys})] \quad (1),$$

где P_{sys} и P_{dia} – артериальное давление в систолическую и диастолическую фазы сердечного цикла, S_{sys} и S_{dia} – площадь поперечного сечения общей сонной артерии в систолическую и диастолическую фазы сердечного цикла.

Одной из задач исследования явилось изучение связи расчетного индекса эластичности сосудистой стенки ОСА (iCOMPL), толщины комплекса интима-медиа и скорости распространения пульсовой волны с вероятностью развития нежелательных событий у реципиентов сердца. С этой целью выполнялся анализ выживаемости без нежелательных событий у реципиентов, обследованных в 2013-2015 гг. В качестве композитной конечной точки оценивались: гибель от всех причин, развитие клинически значимой дисфункции сердечного трансплантата, потребовавшей выполнение повторной трансплантации сердца, а также развитие клинически значимой ишемии сердечного трансплантата, связанной с болезнью коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) с показаниями для проведения коронарной ангиопластики.

При статистической обработке данных использовались непараметрические критерии для оценки различий между группами и поправка Холма на множественную проверку гипотез.

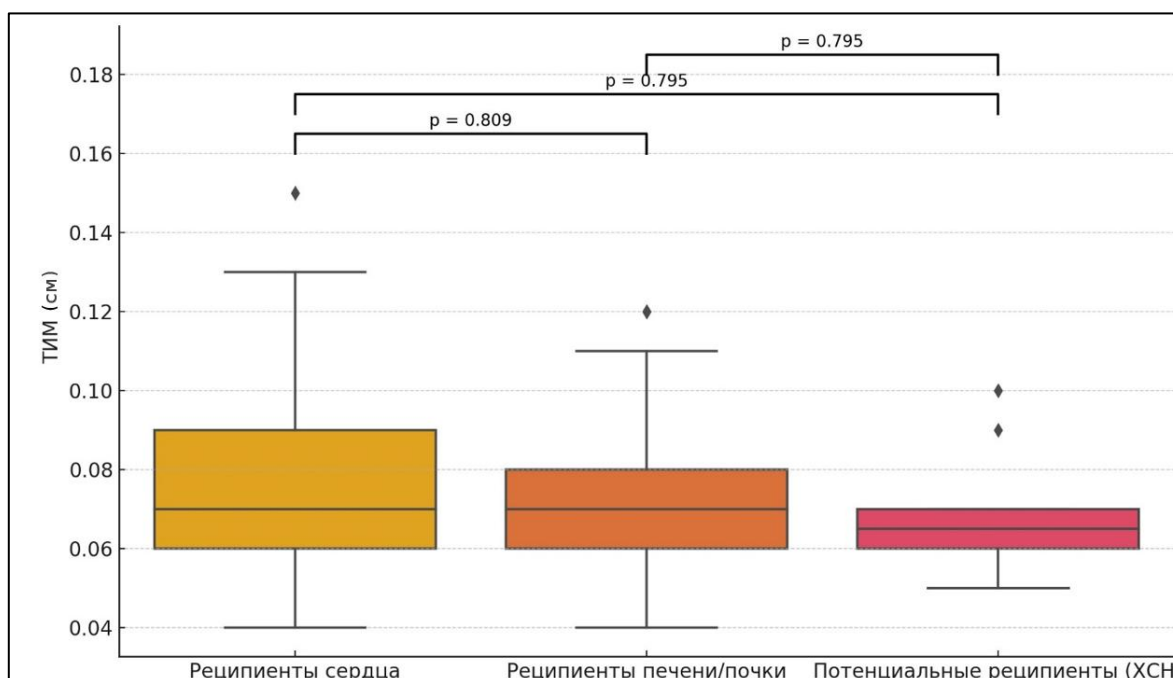
Корреляционный анализ использовался для выявления зависимости между показателями структуры и функции сосудов и различными клиническими переменными.

Результаты исследования

Сравнительный анализ структурно-функциональных показателей магистральных артерий у реципиентов сердца, других солидных органов (печени, почки) и потенциальных реципиентов сердца с терминальной сердечной недостаточностью

Проанализированы структурно-функциональные показатели общей сонной артерии в группах реципиентов сердца, реципиентов других солидных органов (печени/почки) и потенциальных реципиентов сердца с терминальной сердечной недостаточностью.

Результаты сравнения толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) представлены на рисунке 1.

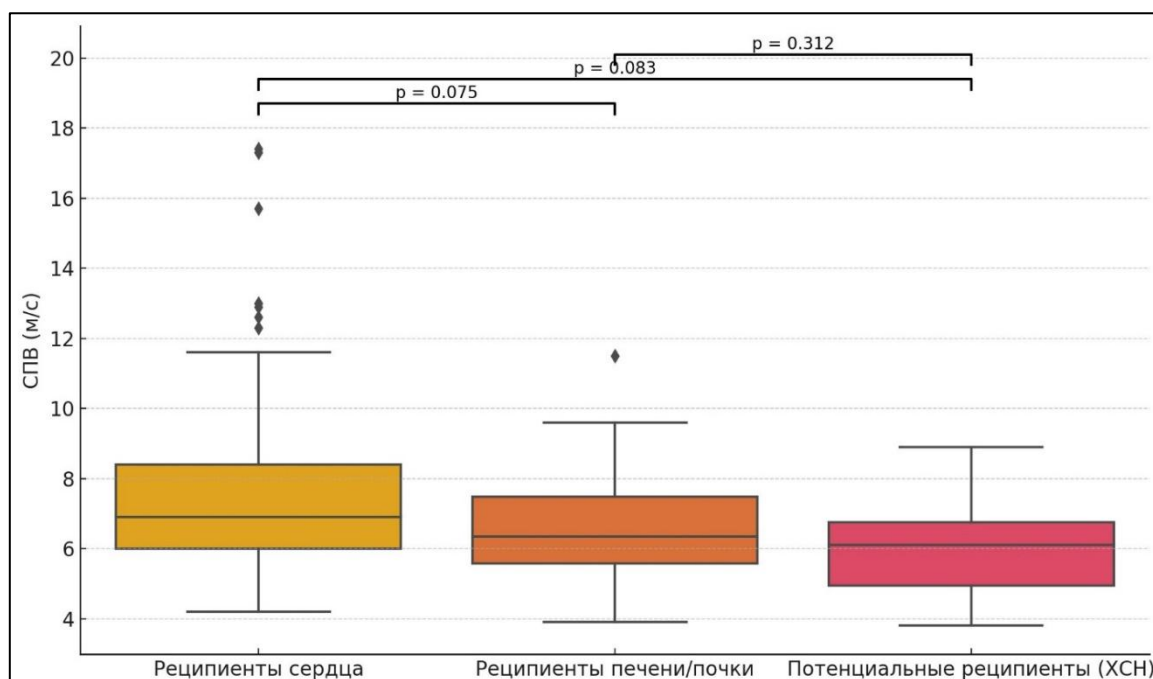


XCH – хроническая сердечная недостаточность, ТИМ – толщина комплекса интима-медиа

Рисунок 1 – Сравнительный анализ толщины комплекса интима-медиа у реципиентов сердца, других солидных органов (печени, почки) и пациентов с терминальной сердечной недостаточностью

Как видно из графика, толщина комплекса интима-медиа в группе потенциальных реципиентов, включенных в лист ожидания трансплантации сердца, составила $0,082 \pm 0,023$ см, в группе реципиентов печени и почки – $0,073 \pm 0,017$ см, в группе реципиентов сердца – $0,073 \pm 0,022$ см. Значения ТИМ в исследуемых группах значимо не различались.

Следующим этапом был анализ скорости пульсовой волны (СПВ), результаты которого показаны на рисунке 2.

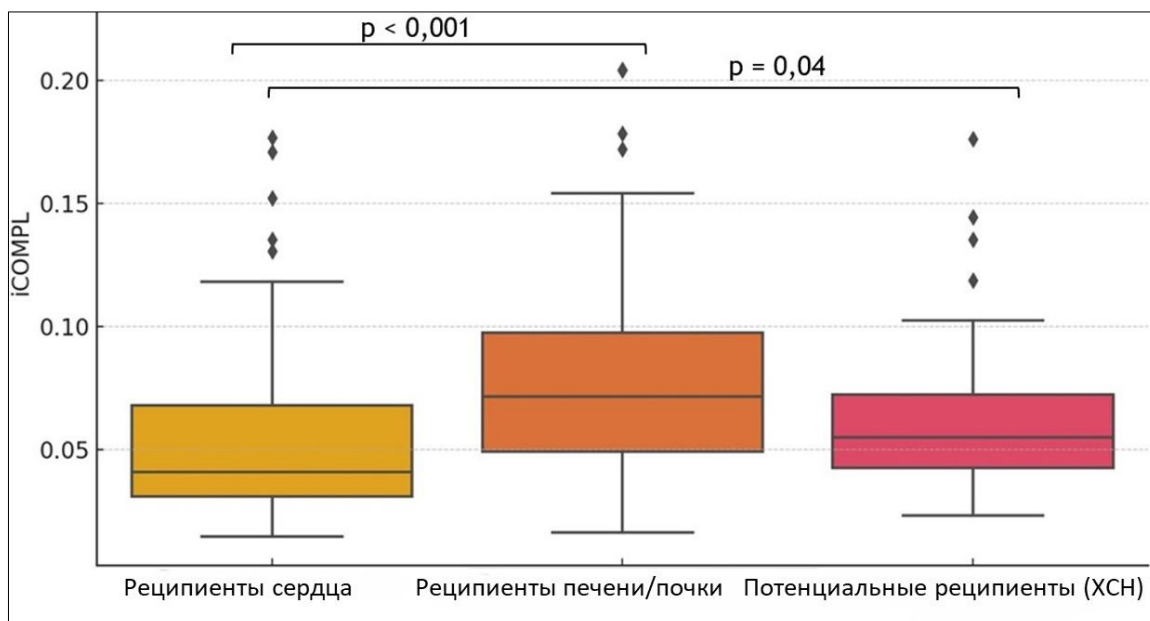


ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СПВ – скорость пульсовой волны

Рисунок 2 – Сравнительный анализ скорости пульсовой волны у реципиентов сердца, других солидных органов (печени, почки) и пациентов с терминальной сердечной недостаточностью

Согласно полученным результатам, величина каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны у потенциальных реципиентов, включенных в лист ожидания трансплантации сердца, составила $7,26 \pm 1,83$ м/с, в группе реципиентов печени и почки – $6,52 \pm 1,56$ м/с, в группе реципиентов сердца – $7,66 \pm 2,76$ м/с (рисунок 2). Сравнительный анализ каротидно-феморальной СПВ показал отсутствие значимых различий у реципиентов сердца как с реципиентами других солидных органов ($p=0,075$), так и с потенциальными реципиентами с терминальной сердечной недостаточностью ($p=0,083$). Различия реципиентов печени/почки с пациентами с ХСН также отсутствовали ($p=0,312$).

Индекс эластичности стенки общей сонной артерии (iCOMPL – от англ. COMPLiance) представляет собой модифицированную формулу модуля упругости, которая рассчитывается как отношение разницы давлений к площади сосуда в диастолу к произведению систолического АД к систоло-диастолической разнице площади поперечного сечения сосуда. Площадь поперечного сечения ОСА рассчитывалась из диаметра ОСА. При проведении сравнительного анализа расчетного индекса эластичности ОСА между группами реципиентов сердца, реципиентов других солидных органов (печени/почки) и потенциальных реципиентов сердца получены результаты, представленные на рисунке 3.



iCOMPL – расчетный индекс эластичности общей сонной артерии

Рисунок 3 – Сравнительный анализ индекса эластичности общей сонной артерии iCOMPL у реципиентов сердца, других солидных органов (печени, почки) и пациентов с терминальной сердечной недостаточностью

Средний индекс эластичности ОСА (iCOMPL) в группе реципиентов трансплантированного сердца – $0,055 \pm 0,037$, в группе реципиентов печени и почки – $0,081 \pm 0,047$, в группе потенциальных реципиентов сердца, включенных в лист ожидания трансплантации сердца, составил $0,065 \pm 0,036$ (рисунок 3). В группе реципиентов трансплантированного сердца индекс эластичности ОСА достоверно был ниже, чем у реципиентов печени и почки ($p < 0,001$). При сравнении группы реципиентов трансплантированного сердца и потенциальных реципиентов сердца также была выявлена статистически значимая разница ($p = 0,04$). При сравнении группы реципиентов печени и почки и потенциальных реципиентов сердца статистических различий не установлено ($p = 0,07$).

Также была подсчитана медиана индекса эластичности iCOMPL в каждой из групп и по данному показателю внутри групп реципиенты были разбиты на две выборки: высокая эластичность и низкая эластичность (таблица 1).

Таблица 1 – Медиана iCOMPL общей сонной артерии в исследуемых группах

Группа пациентов	Медиана и интерквартильный размах iCOMPL ОСА
Реципиенты трансплантированного сердца	0,041 [0,031-0,068]
Реципиенты печени и почки	0,071 [0,049-0,097]
Потенциальные реципиенты сердца	0,055 [0,042-0,072]

iCOMPL – расчетный индекс эластичности общей сонной артерии

ОСА – общая сонная артерия

Клинические и демографические показатели у реципиентов трансплантированного сердца с высокой и низкой эластичностью общей сонной артерии представлены в таблице 2.

Таблица 1 – Клинические и демографические показатели у реципиентов трансплантированного сердца с высокой и низкой эластичностью общей сонной артерии

Показатель	Эластичность ОСА		Р
	Высокая	Низкая	
Диаметр восходящей аорты, см	3,01±0,37	3,26±0,36	0,0057
Возраст, лет	42,42±16,52	52,95±9,30	0,004
Диастолическое АД, мм рт ст	80,00±7,25	85,79±10,24	0,012
Каротидно-феморальная СПВ, м/с	6,73±1,93	8,57±3,15	0,0046
Толщина комплекса интима-медиа (ТИМ), см	0,065±0,021	0,080±0,022	0,0027

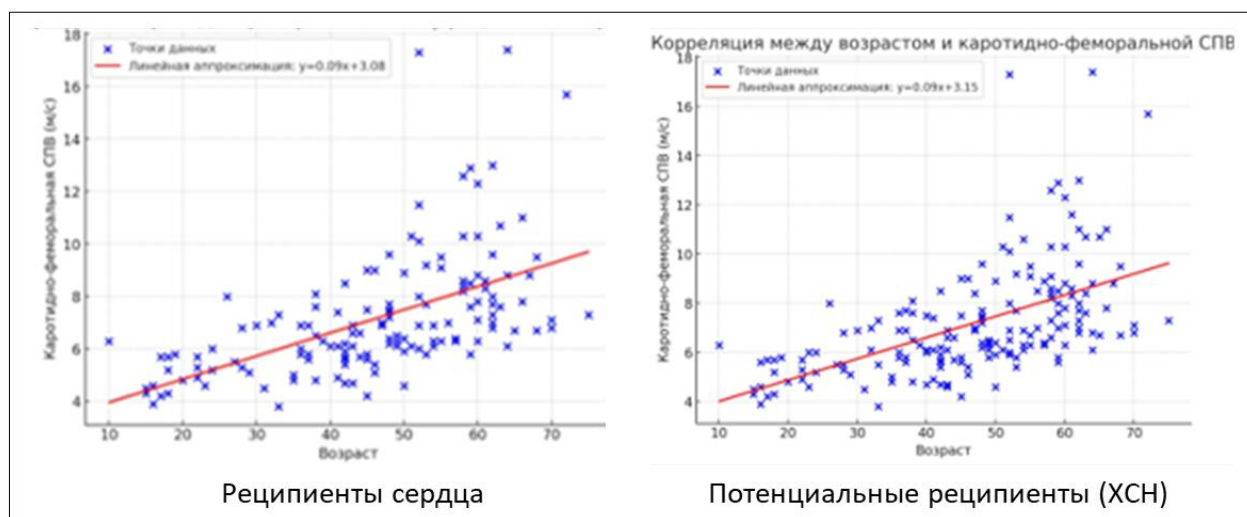
ОСА – общая сонная артерия, АД – артериальное давление, СПВ – скорость пульсовой волны, ТИМ – толщина комплекса интима-медиа

У реципиентов сердца статистически достоверные различия были получены по следующим показателям: возраст ($42,42 \pm 16,52$ vs $52,95 \pm 9,30$, $p=0,004$); диаметр восходящей аорты ($3,01 \pm 0,37$ vs $3,26 \pm 0,36$, $p=0,0057$); диастолическое АД ($80,00 \pm 7,25$ vs $85,79 \pm 10,24$, $p=0,012$); ТИМ ($0,065 \pm 0,021$ vs $0,080 \pm 0,022$, $p=0,0027$); каротидно-феморальная СПВ ($6,73 \pm 1,93$ vs $8,57 \pm 3,15$, $p=0,0046$). Таким образом, реципиенты сердца с низкой эластичностью ОСА в среднем старше по возрасту, имеют больший диаметр восходящей аорты, относительно реципиентов сердца с высокой эластичностью ОСА. Реципиенты с низкой эластичностью сосудов имеют значительно более высокие средние значения СПВ и ТИМ, что указывает на более жесткие артерии и утолщение стенок сосудов, что может свидетельствовать о прогрессирующем атеросклерозе или других сосудистых патологиях. У реципиентов с низкой эластичностью среднее диастолическое давление выше на 5.79 мм рт. ст. по сравнению с реципиентами с высокой эластичностью.

Кроме того, было отмечено, что реципиенты трансплантированного сердца с низкой эластичностью сосудов чаще принимают антиагреганты и антикоагулянты ($p=0,0125$). Наличие атеросклероза также оказалось значимо связанным с низкой эластичностью сосудов ($p=0,0032$).

Проведен корреляционный анализ взаимосвязи структурно-функциональных показателей магистральных артерий с клиническими и демографическими характеристиками реципиентов.

На рисунке 4 представлены результаты корреляционного анализа возраста пациентов и каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны.

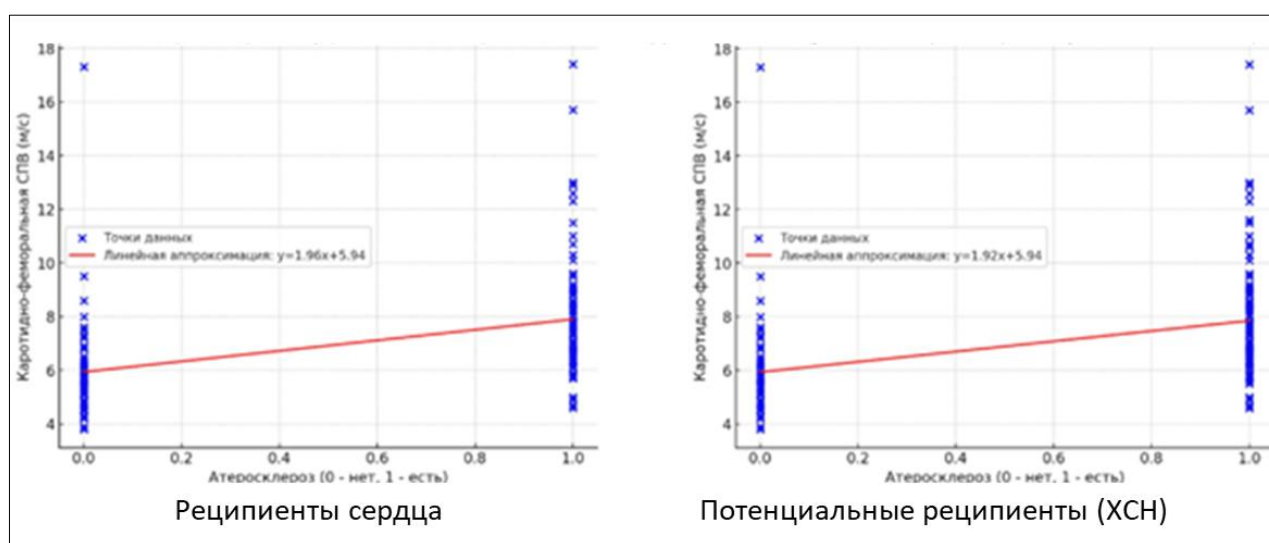


ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Рисунок 4 – Корреляционный анализ между возрастом и величиной каротидно-феморальной скорости пульсовой волны у реципиентов сердца и пациентов с терминальной сердечной недостаточностью

Корреляционный анализ с использованием критерия Спирмена показал, что существует заметная положительная корреляция между возрастом и каротидно-феморальной скоростью пульсовой волны (СПВ) у реципиентов сердца ($r=0,66$; $p<0,001$) и у больных терминальной сердечной недостаточностью ($r=0,64$; $p<0,001$). Это свидетельствует о тенденции к увеличению СПВ с возрастом пациентов.

Проведен анализ связи каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны у реципиентов сердца и потенциальных реципиентов с ХСН с наличием атеросклеротического поражения сонных артерий (рисунок 5).



СПВ – скорость пульсовой волны, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Рисунок 5 – Корреляционный анализ между атеросклерозом и величиной каротидно-феморальной скорости пульсовой волны у реципиентов сердца и пациентов с терминальной сердечной недостаточностью

Имела место заметная положительная корреляция между атеросклеротическим поражением сонных артерий и каротидно-феморальной скоростью пульсовой волны (СПВ) у реципиентов сердца ($r=0,54$; $p<0,001$) и больных терминальной сердечной недостаточностью ($r=0,55$; $p<0,001$).

Анализ выживаемости реципиентов сердца без нежелательных событий

Анализ отдаленного прогноза выполнен в группе 101 реципиента сердца, прооперированной в период с марта 2000 года по апрель 2015 года. Возраст реципиентов варьирует от 15 до 78 лет. Средний возраст составил $47,9 \pm 1,9$ года. В исследуемой группе насчитывалось 80 мужчин и 21 женщина.

Исследование функциональных и морфометрических показателей периферических артерий и аорты выполнялось в период с февраля 2013 года по май 2015 года. При анализе были учтены показатели, измеренные в отсутствие объективных признаков отторжения сердечного трансплантата, а также острых инфекций или других осложнений в острой фазе.

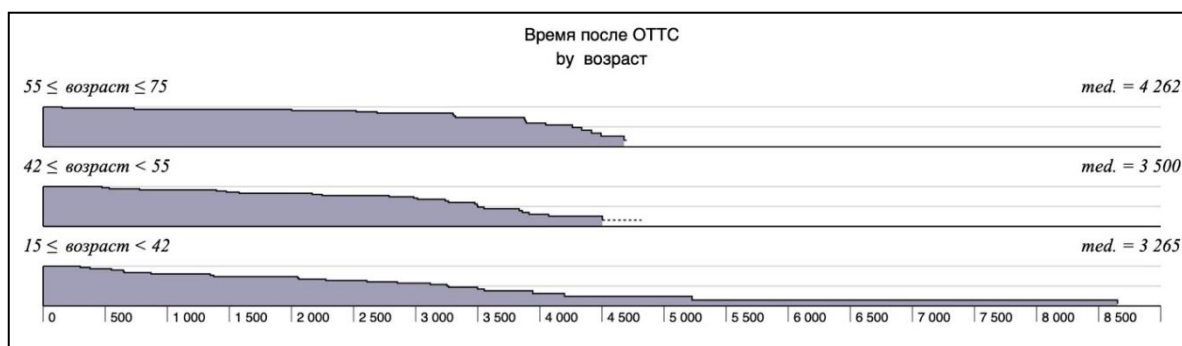
В качестве нежелательных событий (конечных точек) рассматривалась смертность от любых причин и выявление клинически значимой БКАПС.

Средняя продолжительность наблюдения после оценки функциональных и морфометрических характеристик магистральных артерий и аорты составила $2540,9 \pm 224,6$ суток. Средний период наблюдения после операции трансплантации сердца составил $3010,8 \pm 280,0$ дней.

В течение данного периода выявлены следующие нежелательные события:

- а) гибель пациента – 41;
- б) БКАПС со стентированием – 18;
- в) эпизоды гуморального отторжения – 3;
- г) РеТС – 2.

Проведен сравнительный анализ выживаемости без нежелательных событий у реципиентов сердца различных возрастных групп: от 15 до 41 года; от 42 до 54 лет и от 55 до 75 лет (рисунок 6).

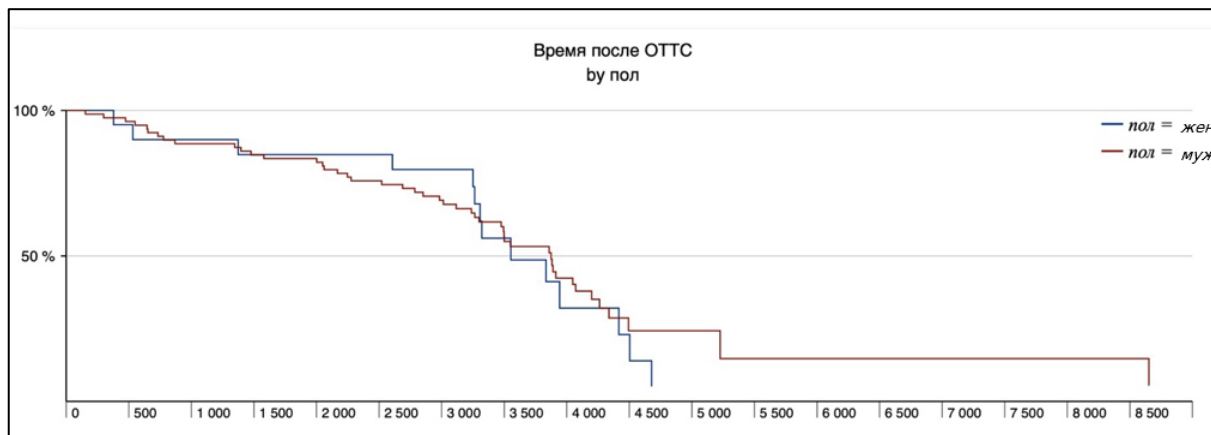


ОТТС – ортотопическая трансплантация сердца

Рисунок 6 – Анализ выживаемости без нежелательных событий реципиентов сердца различных возрастных групп

Анализ выживаемости без нежелательных не показал значимых корреляций с возрастом реципиентов (log-rank $p=0,105$).

Проанализирована выживаемость без нежелательных событий у реципиентов сердца мужского и женского пола. Результаты сравнительного анализа представлены на рисунке 7.

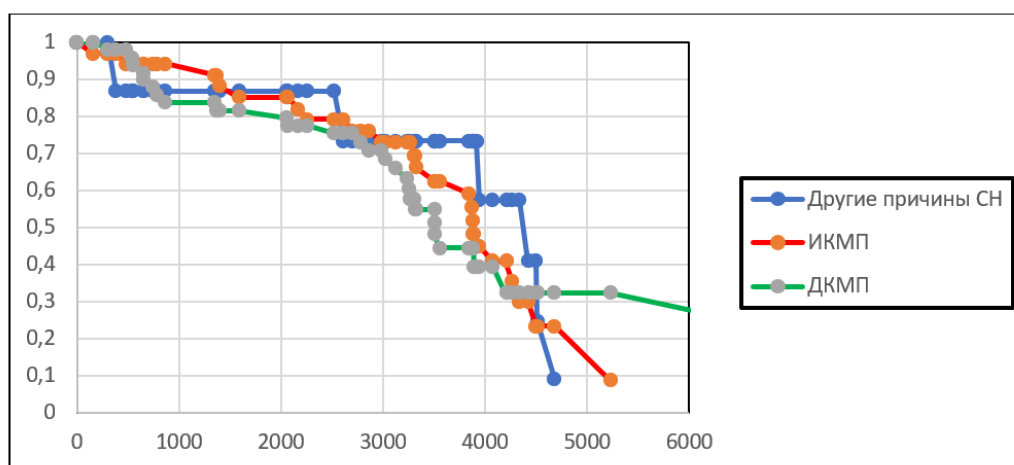


ОТТС – ортотопическая трансплантация сердца

Рисунок 7 – Сравнительный анализ выживаемости без нежелательных событий у реципиентов сердца мужского и женского пола

Анализ выживаемости без нежелательных событий у реципиентов мужского и женского пола не показал статистически значимых различий (log-rank $p=0,110$).

Проанализирована выживаемость без нежелательных событий у реципиентов сердца с различными дотрансплантационными диагнозами. Результаты сравнительного анализа представлены на рисунке 8.



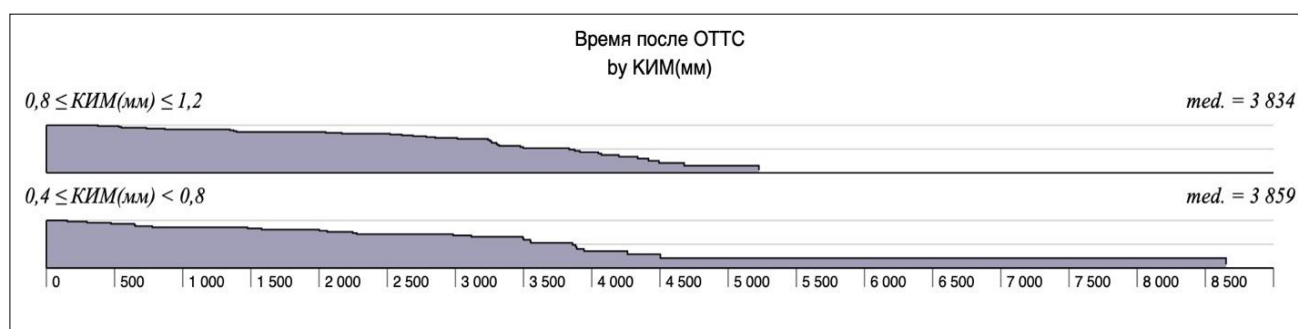
СН – сердечная недостаточность, ИКМП – ишемическая кардиомиопатия, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

Рисунок 8 – Выживаемость без нежелательных событий у реципиентов с ишемической кардиомиопатией, дилатационной кардиомиопатией и другими причинами сердечной недостаточности

Выживаемость без нежелательных событий у реципиентов с дотрансплантационным диагнозом «ишемическая кардиомиопатия» не имела значимых отличий по сравнению с реципиентами, у которых был диагноз «дилатационная кардиомиопатия» или другие причины терминальной сердечной недостаточности (log-rank $p=0,918$).

Анализ связи долгосрочной выживаемости без нежелательных событий с толщиной комплекса интима-медиа, показателем скорости пульсовой волны и индексом эластичности общей сонной артерии (iCOMPL)

Медиана значений показателя толщины комплекса интима-медиа ОСА составила 0,8 мм. На рисунке 9 представлены кривые выживаемости Каплана-Мейера без нежелательных событий в подгруппах реципиентов со значениями величины толщины комплекса интима-медиа ОСА больше и меньше медианы распределения (0,8 мм).

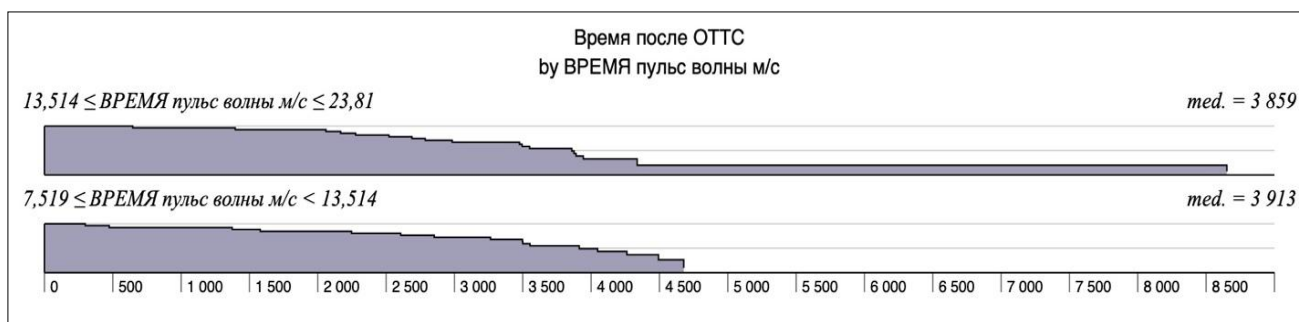


ОТТС – ортотопическая трансплантация сердца, КИМ – комплекс интима-медиа

Рисунок 9 – Кривые выживаемости Каплана-Мейера без нежелательных событий в подгруппах реципиентов с различной толщиной комплекса интима-медиа

Сравнение кривых выживаемости без нежелательных событий в подгруппах реципиентов с толщиной комплекса интима-медиа ОСА выше и ниже медианы не показало статистически значимых различий ($p=0,901$).

Медиана значений показателя скорости распространения пульсовой волны в аорте составила 13,5 м/с. На рисунке 10 представлены кривые выживаемости Каплана-Мейера без нежелательных событий в подгруппах реципиентов со значениями показателя скорости распространения пульсовой волны в аорте больше и меньше медианы распределения (13,5 м/с).

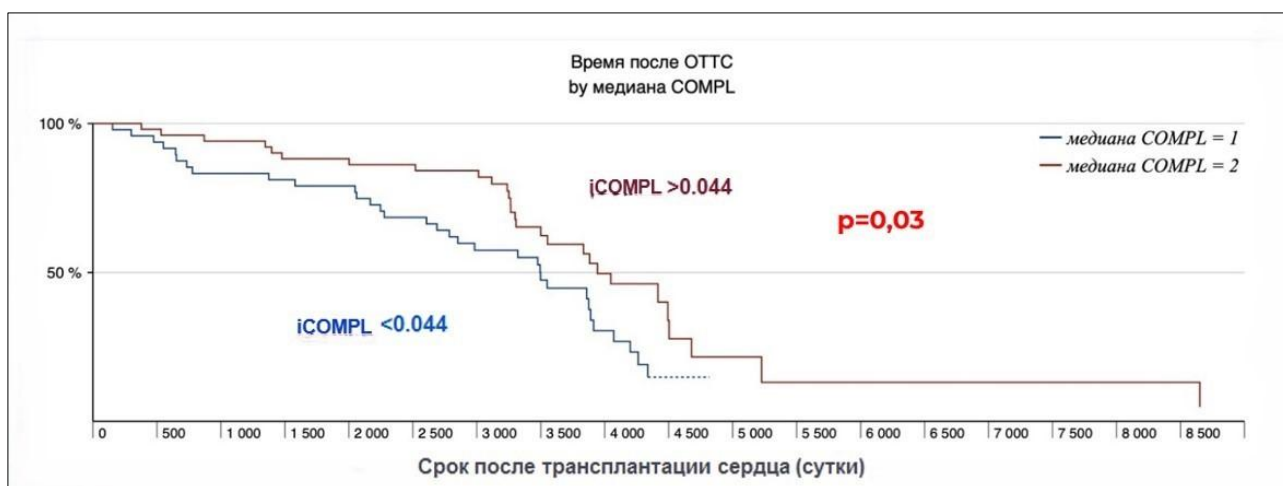


ОТТС – ортотопическая трансплантация сердца

Рисунок 10 – Кривые выживаемости Каплана-Мейера без нежелательных событий в подгруппах реципиентов с различной скоростью пульсовой волны

Сравнение кривых выживаемости без нежелательных событий в подгруппах реципиентов с показателями каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны выше и ниже медианы не выявило статистически значимых различий ($p=0,715$).

Медиана значений величины индекса эластичности артериальной стенки ОСА (iCOMPL) составила 0,044. Кривые выживаемости Каплана-Мейера без нежелательных событий в подгруппах реципиентов со значениями показателя эластичности (iCOMPL) артериальной стенки ОСА больше и меньше медианы распределения (0,044) представлены на рисунке 11.



iCOMPL – величина индекса эластичности сосудистой стенки общей сонной артерии

Рисунок 11 – Кривые выживаемости Каплана-Мейера без нежелательных событий в подгруппах реципиентов сердца с различной эластичностью стенки общей сонной артерии

Сравнение кривых выживаемости лог-ранговым методом показало, что в подгруппе реципиентов сердца со значениями индекса эластичности сосудистой стенки ОСА (iCOMPL) больше 0,044 выживаемость без нежелательных событий (комбинированная конечная точка общей смертности и выявления БКАПС) достоверно лучше, чем в подгруппе больных с низкими значениями этого показателя ($p=0,03$).

Среднее время до наступления комбинированной конечной точки в подгруппе реципиентов сердца со значениями показателя эластичности сосудистой стенки ОСА меньше 0,044 составило $3338,1 \pm 1357,2$ дня.

За период наблюдения в этой подгруппе достигли конечной точки 21 пациент (внезапная сердечная смерть — 7, отторжение — 5, онкология — 5, дисфункция трансплантата — 3, COVID — 1). У 11 пациентов было проведено стентирование коронарных артерий трансплантированного сердца в связи с выявлением БКАПС.

Среднее время до наступления комбинированной конечной точки в подгруппе реципиентов сердца со значениями показателя эластичности сосудистой стенки ОСА больше 0,044 составило: $2676,9 \pm 1414,8$ дня.

В течение периода наблюдения 19 пациентов из этой подгруппы погибло (ВСС — 7, отторжение — 3, онкология — 3, дисфункция трансплантата — 2, СПИД — 1, инфекция — 1, ПОН — 1, ОНМК — 1), у 7 пациентов выполнено стентирование коронарных артерий сердечного трансплантата в связи с выявлением БКАПС.

Результаты проведенного анализа не показали значимой связи выживаемости с демографическими и антропометрическими данными. Было установлено, что низкие значения показателя эластичности артериальной стенки ОСА (менее 0,044) достоверно связаны с менее благоприятным прогнозом выживаемости без нежелательных событий после ОТТС.

Таким образом, в исследовании выявлена достоверная связь показателя эластичности артериальной стенки ОСА с выживаемостью без нежелательных событий. При этом изучение связи выживаемости без нежелательных событий от возраста, пола, ТИМ, СПВ не выявило достоверных зависимостей.

ВЫВОДЫ

1. У реципиентов сердца, реципиентов других солидных органов (печени, почки) и больных сердечной недостаточностью, включенных в лист ожидания трансплантации сердца, структурные характеристики сонных артерий (внутренний диаметр общей сонной артерии, наличие атеросклероза, величина показателя толщины комплекса интима-медиа) и каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны достоверно не различаются.

2. Средние показатели величины расчетного индекса эластичности стенки общей сонной артерии у реципиентов сердца достоверно ниже, чем у реципиентов других солидных органов (печени, почки) и больных терминальной сердечной недостаточностью ($p < 0,001$; $p = 0,04$, соответственно).

3. У реципиентов сердца и больных терминальной сердечной недостаточностью, включенных в лист ожидания трансплантации сердца, выявлена статистически достоверная положительная корреляция показателя каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны с дотрансплантационными факторами: возрастом ($r = 0,66$, $p < 0,001$; $r = 0,64$, $p < 0,001$, соответственно), наличием атеросклеротического поражения сонных артерий ($r = 0,55$, $p < 0,001$; $r = 0,54$, $p < 0,001$, соответственно); а также умеренная положительная связь между расчетным индексом эластичности общей сонной артерии (iCOMPL) и величиной пульсового давления ($r = 0,33$, $p < 0,001$; $r = 0,31$, $p < 0,001$, соответственно).

4. У реципиентов трансплантированного сердца величина показателя расчетного индекса эластичности сосудистой стенки общей сонной артерии достоверно связана с факторами, обладающими потенциально негативным действием на риск развития нежелательных событий: шириной восходящей аорты, диастолическим артериальным давлением, толщиной комплекса интима-медиа, каротидно-феморальной скоростью распространения пульсовой волны и атеросклеротическим поражением магистральных артерий.

5. У реципиентов трансплантированного сердца, имеющих значения расчетного индекса эластичности артериальной стенки общей сонной артерии (iCOMPL) ниже 0,044, достоверно ниже выживаемость без нежелательных событий, чем у пациентов с более высокими значениями этого показателя ($p = 0,03$); отрицательная связь между индексом эластичности общей сонной артерии и выживаемостью без нежелательных событий не зависит от возраста, пола, толщины комплекса интима-медиа и скорости распространения пульсовой волны в каротидно-феморальном сегменте.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Реципиентам сердечного трансплантата рекомендуется, помимо стандартных диагностических процедур, проводить ультразвуковое исследование общей сонной артерии (ОСА) с измерением и анализом индекса эластичности стенки ОСА (iCOMPL).

2. Ультразвуковая диагностика общей сонной артерии с расчетом и оценкой величины индекса эластичности должна проводиться по месту жительства пациента в условиях амбулаторно-поликлинической службы.

3. При снижении индекса эластичности общей сонной артерии (iCOMPL) до значений менее 0,044 рекомендуется направление пациента на дополнительное диагностическое обследование в специализированное медицинское учреждение.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Изменения показателей эластичности стенки общей сонной артерии у реципиентов солидных органов / А. О. Шевченко, И. Ю. Тюняева, М. М. Лысенко [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023. – Т. 25, № 4. – С. 17-21.

2. Показатели эластичности стенки общей сонной артерии у реципиентов сердца / А. О. Шевченко, И. Ю. Тюняева, М. М. Лысенко [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023. – Т. 25, № 5. – С. 50.

3. Показатель эластичности стенки общей сонной артерии у реципиентов солидных органов / А. О. Шевченко, И. Ю. Тюняева, М. М. Лысенко [и др.] // Кардиологический вестник. – 2024. – Т. 19, № 2-2. – С. 184.

4. Лысенко М. М. Функциональные показатели жесткости стенки периферических артерий у реципиентов солидных органов (обзор литературы) / М. М. Лысенко, И. Ю. Тюняева, А. О. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2024. – Т. 26, № 3. – С. 117-123.

5. Прогностическое значение неинвазивного индекса эластичности стенки общей сонной артерии у реципиентов сердца / А. О. Шевченко, И. Ю. Тюняева, М. М. Лысенко [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2024. – Т. 26, № 3. – С. 141-146.

6. Влияние упруго-эластических свойств стенки общей сонной артерии на отдаленный прогноз у реципиентов сердца / А. О. Шевченко, И. Ю. Тюняева, М. М. Лысенко [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2024. – Т. 26, № 5. – С. 59.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление
АФК – активные формы кислорода
БКАПС – болезнь коронарных артерий пересаженного сердца
ВСС – внезапная сердечная смерть
ВЭБ – вирус Эпштейн-Барр
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
ИКН – ингибиторы кальциневрина
ИМТ – индекс массы тела
КАГ – коронароангиография
КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка
КИМ – комплекс интима-медиа
КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
МЖП – межжелудочковая перегородка
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОСА – общая сонная артерия
ОТТС – ортотопическая трансплантация сердца
ПОН – полиорганная недостаточность
ПЭС – показатель эластичности стенки
ПрЖ КДР – конечно-диастолический размер правого желудочка
РеТС – ретрансплантация сердца
СГМК – сосудистые гладкомышечные клетки
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СПВ – скорость распространения пульсовой волны
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
ТИМ – толщина комплекса интима-медиа
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФК – фокальные контакты
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦМВ – цитомегаловирус
ЭКГ – электрокардиография
ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия
ЭхоКГ – эхокардиография
ABO – система групп крови
COVID-19 – инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2
HHV6 – герпес-вирус человека 6 типа
iCOMPL – расчетный индекс эластичности
ММР – металлопротеиназы
NOX – никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидаза
TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана
YAP – Yes-ассоциированный белок