

На правах рукописи

ЛЕПШОКОВА МАРИНА ХАЛИСОВНА

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ДОНОРСКОГО СЕРДЦА
В ДОЛГОСРОЧНОМ ПРОГНОЗЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ**

3.1.14 – Трансплантология и искусственные органы

3.1.20 – Кардиология

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Краснодар 2022

Работа выполнена в федеральном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Космачева Елена Дмитриевна

Официальные оппоненты:

Барбараш Ольга Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой кардиологии и сердечно – сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно – исследовательский институт комплексных проблем сердечно – сосудистых заболеваний».

Колоскова Надежда Николаевна – доктор медицинский наук, заведующий кардиологическим отделением федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова» 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 состоится «20» декабря 2022 г. в 14.00 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, д. 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: « _____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета ДСТИО 001.21

Кандидат ветеринарных наук

Волкова Елена Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Высокая заболеваемость и смертность больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) является одной из серьезных проблем современной медицины. Распространенность ХСН по данным популяционных исследований в странах мира варьирует от 0,3 до 5,3% [Фомин И.В., 2016; Groenewegen A et al., 2020; Rachamin Y. Et al., 2021; McDonagh TA et al., 2021]. Несмотря на совершенствование медикаментозной терапии и значительный прогресс в разработке и применении механических устройств поддержки кровообращения, приблизительно у 5% пациентов с сердечной недостаточностью единственным радикальным методом лечения является трансплантация сердца [Готье С.В., Хомяков С.М., 2020]. Согласно данным регистра международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT) ежегодно в мире выполняется около 6000 подобных операций [Готье С.В. и соавт. 2021; Khush KK et al., 2019]. Благодаря модификации хирургической техники трансплантации и сопутствующей фармакотерапии, в частности иммуносупрессивной, медиана выживаемости реципиентов в течение года после операции составляет 80-90%, в течение 10 лет – 50-60% [Готье С.В. и соавт., 2020; Kinsela A. et al., 2020]. Основные факторы, лимитирующие выживаемость, в послеоперационном периоде - реакции отторжения трансплантата: острые и хронические (васкулопатия аллографта), инфекционные осложнения, злокачественные новообразования [Готье С.В. и соавт., 2014]. Ключевым в определении прогноза у реципиентов является характер взаимоотношений между организмом реципиента и донорским органом, в связи с чем большое внимание уделяется подбору иммуносупрессивной терапии и коррекции ее побочных эффектов [Kobashigawa JA et al., 2017]. Ранняя диагностика осложнений и их своевременная коррекция являются приоритетными задачами современной кардиотрансплантологии. Ведется активный поиск неинвазивных диагностических методик, которые бы позволили прогнозировать риск осложнений и уменьшить частоту инвазивной диагностики - эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) правого желудочка и коронароангиографии (КАГ). Так, предложена стратификация риска осложнений с учетом данных эхокардиографии, показателей глобальной и продольной деформации миокарда, магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, уровня предсуществующих антител HLA, микроРНК, картирование генов Allomar [Шевченко О.П. и др., 2021; Mavrogeni SI et al., 2017; Crespo-Leiro MG, 2017; Kransdorf EP, Kobashigawa JA, 2017]. Описанные методы позволяют использовать в качестве прогностически значимой информацию об изменениях в структуре сердечного аллографта или иммунологической составляющей взаимоотношений донорского органа и организма реципиента. Оценка функциональной адаптации донорского органа после трансплантации сердца является перспективным

направлением кардиотрансплантологии. Согласно результатам ряда работ зарубежных ученых, выполненных еще во второй половине двадцатого века, у части реципиентов в разные сроки после операции происходит динамическое изменение функциональных параметров донорского сердца [Bengel F et al., 2001; Imamura T. et al. 2015; Awad M. et al., 2016; Grupper A. et al. 2017; Nygaard SI et al., 2018; Christensen AN et al. 2021]. Противоречивыми и малоизученными являются вопросы влияния данных параметров на прогноз после операции, нет четких представлений об их динамике в отдаленном периоде после операции и факторах, влияющих на степень функциональной адаптации аллографта [Uberfuhr P. et al., 2001; Imamura T. et al., 2014; Kobashigawa JA et al., 2017; Liebo M. et al., 2019]. Решение данных проблем позволит не только расширить фундаментальные знания в области физиологии сердечного трансплантата, но и разработать новый прогностический инструмент для стратификации риска осложнений в отдаленном периоде после трансплантации сердца.

Степень разработанности темы

Исследование функциональных параметров донорского сердца, отражающих степень адаптации аллографта в организме, в большинстве работ производится посредством анализа вариабельности ритма сердца [Cornelissen V. et al., 2012; Yi.-Ying Li et al. 2017; Christensen A. et al., 2018; Ciolac E. et al., 2019]. Увеличение при динамическом исследовании показателей временного и частотного доменов вариабельности ритма сердца позволяет сделать вывод о наличии нервно-рефлекторных связей между аллографтом и организмом реципиента. В то же время пороговых показателей или значимой динамической величины для данных параметров не определено. Информацию о наличии и топографии симпатической реиннервации возможно получить при выполнении сцинтиграфии миокарда с метайодбензилгуанидином, меченым йодом-123 (МИБГ-123), или позитронно-эмиссионной томографии с 11С-гидроксиэфедрином [Bengel F. et al., 2002; Buendia-Fuentes F. et al., 2011]. В то же время нет исследований, направленных на оценку функциональной адаптации донорского органа в условиях целостного организма.

Большое внимание уделяется изучению взаимосвязи функциональных параметров донорского органа и толерантности к физическим нагрузкам у реципиентов, периоперационным факторам, влияющим на динамику данных показателей [Ciolac EG, 2020; Guimaraes GV et al., 2021].

Наиболее важным и противоречивым вопросом является прогностическая ценность динамики показателей временного и частотного доменов вариабельности сердечного ритма в отдаленном периоде после трансплантации.

Учитывая вышеперечисленное, целесообразно исследовать функциональные параметры трансплантированного сердца и их роль в долгосрочном прогнозе после операции с использованием методов интегральной оценки адаптационных возможностей реципиентов, наблюдающихся в Научно-Исследовательском институте – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского. Полученные данные позволят оценить динамику функциональных параметров сердечного аллографта, проанализировать их взаимосвязь с периоперационными факторами, выявить предикторы послеоперационных осложнений с позиции степени восстановления нервно-рефлекторной регуляции сердечной деятельности.

Цель исследования

Оценить динамику изменения функциональных параметров донорского сердца в отдаленном посттрансплантационном периоде и определить их роль в прогнозе трансплантации сердца.

Задачи исследования

1. Оценить динамику средней дневной частоты сердечных сокращений, средней ночной частоты сердечных сокращений, циркадного индекса, показателей variability ритма сердца у реципиентов в течение 3 лет после трансплантации сердца в зависимости от наличия или отсутствия морфологических признаков острого отторжения аллографта, васкулопатии трансплантата, летального исхода.
2. Провести анализ параметров сердечно-дыхательного синхронизма, зарегистрированного через 1, 2 и 3 года после трансплантации сердца, у реципиентов с наличием и отсутствием морфологических признаков острого отторжения аллографта, васкулопатии трансплантата, летального исхода.
3. Оценить влияние предтрансплантационных и интраоперационных факторов на динамику средней дневной частоты сердечных сокращений, средней ночной частоты сердечных сокращений, циркадного индекса, показателей variability ритма сердца, индекса регуляторно-адаптивного статуса.
4. Охарактеризовать предикторную роль функциональных параметров реиннервации сердечного трансплантата в прогнозировании осложнений через 1,2 и 3 года после трансплантации сердца.
5. Разработать математическую модель прогнозирования реакции отторжения сердечного аллографта на основе данных частоты сердечных сокращений, variability ритма сердца и сердечно-дыхательного синхронизма.

Научная новизна исследования

В настоящем исследовании впервые выполнена динамическая оценка регуляторно – адаптивного статуса реципиентов сердца в отдаленном периоде после трансплантации. Предложен новый способ оценки адаптации сердечного трансплантата путем выполнения пробы сердечно-дыхательного синхронизма.

Впервые охарактеризовано влияние предтрансплантационных и интраоперационных факторов на динамику частоты сердечных сокращений, циркадного индекса, параметров сердечно-дыхательного синхронизма, показателей временного и частотного доменов variability ритма сердца.

Новым является подход к прогнозированию отторжения сердечного аллографта в отдаленном послеоперационном периоде с использованием функциональных параметров трансплантированного сердца.

Теоретическая и практическая значимость работы

Данные о функциональных параметрах донорского сердца, их связи с периоперационными факторами, степени их динамического изменения, диагностической ценности в прогнозировании осложнений посттрансплантационного периода служат основой для формирования нового подхода к оценке адаптации трансплантированного органа в организме реципиента.

Результаты анализа сердечно-дыхательного синхронизма позволяют получить информацию о состоянии парасимпатического звена регуляции деятельности трансплантата.

Данные оценки средней дневной и ночной частоты сердечных сокращений, высокочастотного, низкочастотного показателей variability ритма сердца, индекса регуляторно-адаптивного статуса отражают динамику функциональной адаптации аллографта и могут быть полезны при наблюдении пациентов после трансплантации сердца.

На основании результатов проведенного исследования разработана и запатентована компьютерная программа прогнозирования риска отторжения у реципиентов 2 и 3 года после трансплантации сердца с использованием функциональных параметров реиннервации сердечного аллографта. Использование данной программы может быть полезно для разработки индивидуального плана проведения эндомиокардиальной биопсии.

Неизвязивность и простота воспроизведения данных способов диагностики делает возможным их использование для стратификации риска острого отторжения сердечного аллографта как в трансплантационных центрах, так и амбулаторно-лечебных учреждениях регионального уровня.

Методология и методы исследования

Исследование имеет проспективный наблюдательный продольный характер. Ежегодный план обследования реципиентов включал стандартные методы обследования (лабораторные, общеклинические); специфические для данной группы пациентов – эндомикардиальную биопсию правого желудочка и коронароангиографию; методы неинвазивного исследования реиннервации сердечного трансплантата: суточное мониторирование ЭКГ с анализом variability ритма сердца, проба сердечно-дыхательного синхронизма. Для анализа полученных результатов использовались статистические методы пакета программного обеспечения Statistica 13.3 (USA, Tibco) и StatTech 2.6.5 (ООО “Статтех”, Россия). Оценка прогностической значимости функциональных параметров реиннервации сердечного трансплантата проводилась путем построения нейронных сетей.

Методологической основой исследования явились работы отечественных и зарубежных исследователей в области физиологии трансплантированного сердца и ведения пациентов после трансплантации сердца.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов после ортотопической трансплантации сердца наблюдается положительная динамика показателей временного и частотного доменов variability ритма сердца, снижение средней дневной и ночной частоты сердечных сокращений, увеличение циркадного индекса, что свидетельствуют о функциональной адаптации сердечного аллографта.
2. Наличие положительной пробы сердечно-дыхательного синхронизма, реализуемой посредством блуждающих нервов, через 1 год после трансплантации сердца является признаком функциональной адаптации сердечного аллографта у большинства реципиентов в исследуемый срок; малая ширина диапазона сердечно-дыхательного синхронизма и невысокий индекс регуляторно-адаптивного статуса отражают умеренную интенсивность данного процесса в течение 3 лет после трансплантации сердца.
3. Различия в динамике средней дневной и ночной частоты сердечных сокращений, циркадного индекса, показателей variability ритма сердца у реципиентов с наличием морфологических признаков острого отторжения трансплантата и отсутствием таковых, свидетельствуют о значимости функциональных параметров донорского сердца в прогнозировании реакции отторжения аллографта.
4. Математическая модель прогнозирования реакции отторжения через 2 и 3 года после трансплантации на основе функциональных параметров донорского сердца может быть

использована для стратификации риска острого отторжения и разработки индивидуального плана эндомиокардиальных биопсий.

Степень достоверности и апробация результатов

Использованы современные, информативные и адекватные задачам методы исследования. Выборка включает достаточное количество пациентов (70 пациентов).

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок «Повышение эффективности профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний реципиентов внутренних органов» (2018-2023 гг.).

Апробация работы состоялась 29 сентября 2022 года на совместном заседании кафедры терапии №1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, кафедры кардиохирургии и кардиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и научных и клинических подразделений федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные положения, результаты, выводы и выводы работы доложены и обсуждены на Всероссийской конференции «Кардиология в XXI веке: традиции и инновации» и 4-ом Международном форуме молодых кардиологов РКО» (г. Рязань, 2016 г), XV съезде кардиологов Юга России: Аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, (г. Ростов-на-Дону, 2016 г.), V Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (г. Москва, 2017 г.), Международном конгрессе «Первый Московский конгресс кардиологов 2017» (г. Москва, 2017 г.), Съезде кардиологов Южного Федерального округа (г. Краснодар, 2018 г.), XXIV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (г. Москва, 2018 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты научного исследования внедрены в практическую деятельность государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Материалы работы используются при обучении врачей-ординаторов кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной

переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автором была проведена разработка дизайна исследования, проведен поиск и обзор отечественных и зарубежных источников литературы, лично выполнены анализ variability ритма по данным суточного мониторирования ЭКГ и проба сердечно-дыхательного синхронизма, проведена статистическая обработка и анализ полученных результатов. Автор принимал непосредственное участие в составлении выводов и формулировании научных положений, предложений для внедрения, разработке практических рекомендаций, написании статей и тезисов, подготовил текст и иллюстрированный материал для диссертации; представлял результаты исследования в форме докладов на международных, всероссийских и региональных конференциях.

Публикации по теме диссертации

По данным диссертационного исследования опубликовано 10 научных работ, из них 3 статьи опубликованы в научных 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 ученой степени кандидата наук, в том числе 1 статья опубликована в журнале, входящем в международные реферативные базы данных и системы цитирования, 4 работы являются материалами конференции.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа выполнена в классическом стиле и состоит из четырех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка используемой литературы, состоящего из зарубежных и отечественных авторов. Работа изложена на 138 страницах машинописного текста, иллюстрирована 25 таблицами и 26 рисунками. Список литературы состоит из 153 наименований, из них 42 российских и 111 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проведено в два этапа. Ретроспективный этап включал анализ медицинской документации пациентов, госпитализированных для трансплантации сердца с целью определения исходных антропометрических показателей реципиентов перед операцией; патологии, послужившей показанием к оперативному лечению; сопутствующей патологии; эхокардиографических и гемодинамических характеристик перитрансплантационного периода, характеристик оперативного вмешательства. Дизайн проспективного этапа представлен на рисунке 1. Исходно в исследование включено 70 пациентов с длительностью посттрансплантационного периода 12 месяцев. Через 24 месяца после операции исследования выполнены у 68 пациентов, так как 2 пациента умерли в срок между первой и второй точками наблюдения. К третьему году исследования объем группы составил 66 пациента ввиду гибели еще 2 пациентов после 24 месяцев исследования.



ОТС – ортотопическая трансплантация сердца, СДС – сердечно-дыхательный синхронизм, КАГ – коронароангиография, ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия

Рисунок 1 – Дизайн проспективной части исследования

Демографические и анамнестические данные исследуемой группы пациентов, полученные на ретроспективном этапе исследования, представлены в таблице 1. Подавляющее большинство реципиентов – мужчины, средний возраст исследуемой группы $50,24 \pm 10$ лет. В структуре патологии, послужившей показанием к трансплантации сердца, превалирует дилатационная кардиомиопатия – 47,14%.

Таблица 1 – Общая характеристика исследуемой группы

| Показатель | | Значение, N=70 |
|--|-------------------------------------|-------------------|
| Возраст, лет (M±SD) | | 50,24 ±10 |
| Мужчины, n(%) | | 59 (84,29%) |
| Индекс массы тела, кг/м ² (M±SD) | | 26,80 ±2,93 |
| Патология, послужившая показанием к трансплантации | Дилатационная кардиомиопатия, n (%) | 33 (47,14%) |
| | Ишемическая кардиомиопатия, n (%) | 30 (42,86%) |
| | Клапанная патология, n (%) | 3 (4,29%) |
| | Миокардит, n (%) | 4 (5,71%) |
| Сопутствующая патология | Сахарный диабет 2 типа, n (%) | 8 (11,59%) |
| | Артериальная гипертензия n (%) | 30 (42,86%) |
| | ХБП, n (%) | 21 (30,43%) |
| | Инсульт в анамнезе, n (%) | 5 (7,14%) |

Примечание: (M±SD) – среднее значение ±стандартное отклонение, n (%) – абсолютное число (проценты), ХБП –хроническая болезнь почек

Медикаментозная терапия пациентов после трансплантации включала иммуносупрессоры: ингибитор кальциневрина - такролимус с целевой концентрацией в течение первого года после операции 10-15 нг/мл, в последующие годы 5-10 нг/мл, цитостатики – микофенолата мофетил или микофеноловая кислота, метилпреднизолон, статины, гипотензивные препараты по показаниям - ингибиторы АПФ/сартаны, статины (розувастатин или аторвастатин), блокаторы протонной помпы – омепразол, пантопразол курсами., пероральные сахароснижающие препараты или инсулинотерапия - по показаниям. Дозы препаратов подбирались индивидуально.

Данные трансторакальной эхокардиографии и зондирования правых отделов сердца катетером Сван-Ганца перед выполнением операции представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Эхокардиографические и гемодинамические показатели в предтрансплантационном периоде

| Эхокардиография | Показатель, N=70 |
|---|-----------------------------|
| Конечно-диастолический размер левого желудочка, мм (M±SD) | 70,01±8,85 |
| Конечно-диастолический объем левого желудочка, мл (M±SD) | 261,62±81,16 |
| Фракция выброса, % (M±SD) | 18,15± 5,37 |
| Систолическое давление в легочной артерии, мм.рт.ст. (M±SD) | 51,77± 10,33 |
| Показатели зондирования правых отделов сердца катетером Сван-Ганца | |
| Среднее давление в легочной артерии, мм.рт.ст. (M±SD) | 32,47 ±13,17 |
| Давление заклинивания в легочной артерии, мм.рт.ст. (M±SD) | 21,31± 9,05 |
| Транспульмональный градиент, (медиана, 25 перцентиль, 75 перцентиль) | 9 (6;15) |
| Сердечный индекс, (M±SD) | 2,02 ±0,59 |
| Легочное сосудистое сопротивление, единицы Вуда (медиана, 25 перцентиль, 75 перцентиль) | 2,3 (1,5; 4,2) |

Примечание: (M±SD) – среднее значение ± стандартное отклонение

Общеклиническое исследование включало: сбор анамнеза и жалоб, физикальное исследование, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, исследование коагулограммы, исследование концентрации такролимуса плазмы крови.

Суточное мониторирование ЭКГ проводилось в течение 24 часов аппаратом «Кардиотехника – 07» («Инкарт», г.Санкт-Петербург). Исследование выполнялось не ранее 48 часов после коронароангиографии и эндомиокардиальной биопсии. Анализ результатов проводился в программе КТ Result 2 (Эксперт) («Инкарт», г.Санкт-Петербург). Анализировались следующие параметры: средняя дневная и ночная частота сердечных сокращений, циркадный индекс, SDNN – стандартное отклонение всех нормальных синусовых интервалов R-R, SDANN – стандартное отклонение усредненных нормальных синусовых интервалов R-R всех 5-минутных периодов за все время наблюдения, аVNN – средняя длительность нормированного интервала N-N, rMSSD – среднее квадратичное отклонение различий между интервалами сцепления соседних интервалов R-R, VLF – очень низкочастотный компонент, LF – низкочастотный компонент, HF – высокочастотный компонент.

Проба сердечно-дыхательного синхронизма выполнялась на установке «ВНС-Микро» («Нейрософт», Россия) с использованием компьютерной программы «Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека» (В.М. Покровский с соавт., 2009).

Коронароангиография проводилась ежегодно по стандартной методике. Ангиографические результаты интерпретировались в соответствии с классификацией ISHLT 2010 г.

Эндомиокардиальная биопсия правого желудочка выполнялась на ангиографических установках «АХИОМ» («Siemens», Германия). Результаты патоморфологического и иммуногистохимического исследования биоптатов оценивались согласно классификации клеточного отторжения ISHLT (2004 г) и классификации гуморального отторжения ISHLT (2013 г).

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета статистических программ STATISTICA 13.3 (USA, Tibco) и StatTech v. 2.6.5 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Для описательной статистики количественных показателей с нормальным распределением вычислялись среднее арифметическое (M), среднее квадратическое отклонение (SD), непараметрических данных – медиана (Me), межквартильный размах (25%-75%). Для проверки формы распределения использовался тест Колмогорова-Смирнова. При статистическом сравнении средних значений при нормальном распределении применялся тест Стьюдента, для признаков, не подчиняющихся нормальному распределению – непараметрический тест Вилкоксона. Критическим уровнем значимости принят двусторонний критерий $p < 0,05$. Связь между показателями вариабельности ритма сердца и сердечно-дыхательного синхронизма оценивалась с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (ρ). Для создания математической модели прогнозирования реакции отторжения использовались нейронные сети программы STATISTICA 13.3 (USA, Tibco).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика показателей вариабельности сердечного ритма у пациентов после ортотопической трансплантации сердца

У пациентов с признаками отторжения аллографта исходно средняя дневная ЧСС составила 97 (90,5 – 108,5) уд/мин, средняя ночная ЧСС 85 (78 – 82,5) уд/мин, циркадный индекс - 113 (107,5 – 120) %, SDNN 63 (45-87,5) мс, SDANN 61,5 (45 – 84) мс, LF 8 (5 – 26,5) мс², гMSSD 8 (6,5 – 12) мс, HF 10,5 (4 – 18) мс². К третьему году после операции отсутствовала достоверная динамика данных показателей ($p=0,793$, $p=0,793$, $p=0,433$, $p=0,667$, $p=0,395$, $p=0,080$ $p = 0,170$, $p=0,075$ соответственно). У пациентов без морфологических признаков отторжения через год после операции регистрировалась средняя дневная ЧСС 89 (83 -93) уд/мин, средняя ночная ЧСС 78,5 (72 – 85) уд/мин, циркадный индекс – 112,5 (105 – 117)%, SDNN 61,5 (44-82) мс, SDANN 59,5 (39 – 78) мс, LF 12,5 (6 – 40) мс², гMSSD 8 (8 – 12) мс, HF 11,5 (8 – 19) мс². Через 3 года после операции отмечалось достоверное снижение средней дневной ($p=0,006$), средней ночной ЧСС ($p=0,002$), тенденция к увеличению циркадного индекса ($p=0,066$), увеличение гMSSD более, чем в 2 раза ($p=0,000$), положительная динамика SDANN ($p=0,000$), существенная положительная динамика HF и LF ($p=0,000$, $p=0,000$).

У реципиентов с васкулопатией аллографта высокие значения ЧСС и выраженная ригидность сердечного ритма сохранялась и к третьему году после трансплантации.

Анализ случаев летального исхода также демонстрирует отсутствие значимого влияния парасимпатического и симпатического звеньев нервной системы на ритмогенез в синусовом узле.

Параметры сердечно-дыхательного синхронизма у реципиентов в течение 3 лет после трансплантации сердца

Положительная проба СДС зарегистрирована у 52 (74,3%) пациентов через год, у 58 (85,3%) пациентов через 2 года, и у 58 (87,9%) – через 3 года после трансплантации. У реципиентов без отторжения минимальная граница СДС снизилась с 97 (96-98) до 92 (90-93) кардиоциклов в минуту ($p=0,000$), что связано со снижением средней дневной ЧСС. Максимальная граница СДС не имела клинически значимых изменений: 103 (101,5 -105,5) через 1 год и 101 (99 – 102) через 3 года, ширина диапазона характеризовалась низким и ригидным значением и составляла 6 кардиоциклов/мин. Снижение длительности синхронизации на минимальной границе диапазона в течение 3 лет с 24 (21,5-26,5) до 17 сек (16,5 – 18) ($p=0,000$) привело к значимой положительной динамике индекса регуляторно-

адаптивного статуса (ИРАС) ($p=0,000$), однако его уровень расценивался как удовлетворительный. Реципиенты с признаками отторжения не имели значимых отличий по основным параметрам СДС в сравнение с реципиентами без отторжения в течение 3 лет после трансплантации. Пациенты с васкулопатией аллографта также демонстрировали высокие значения минимальной и максимальной границ СДС, малую ширину диапазона и низкий ИРАС. Ни у одного из пациентов с летальным исходом не удалось ранее зарегистрировать феномен СДС.

Влияние предтрансплантационных и интраоперационных факторов на динамику частоты сердечных сокращений, показателей variability ритма сердца и индекса регуляторно-адаптивного статуса

Согласно данным проведенного анализа, динамика средней дневной и средней ночной ЧСС зависели от исходного диагноза реципиентов: при наличии предшествующей дилатационной кардиомиопатии шансы уменьшения средней дневной ЧСС выше в 4,3 раза, в сравнение с ишемической кардиомиопатией (95% ДИ: 1,422 – 12,913) ($p<0,005$) средней ночной ЧСС - в 3,3 раза (95% ДИ: 1,093 – 9,663) ($p<0,005$) (рисунок 1).

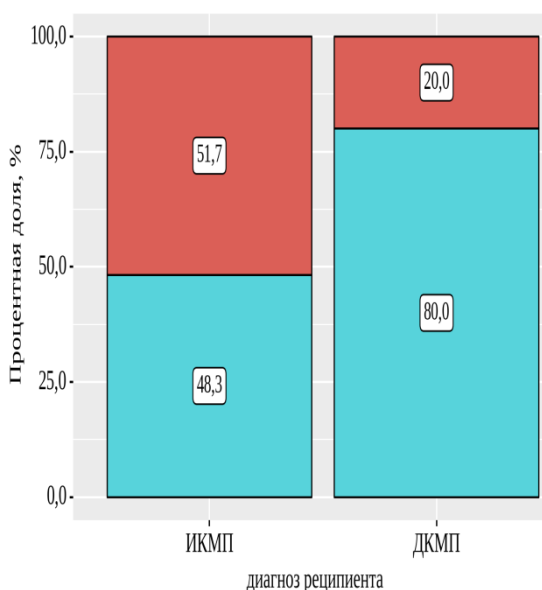


Рисунок 1 – Влияние исходного диагноза на динамику средней дневной ЧСС

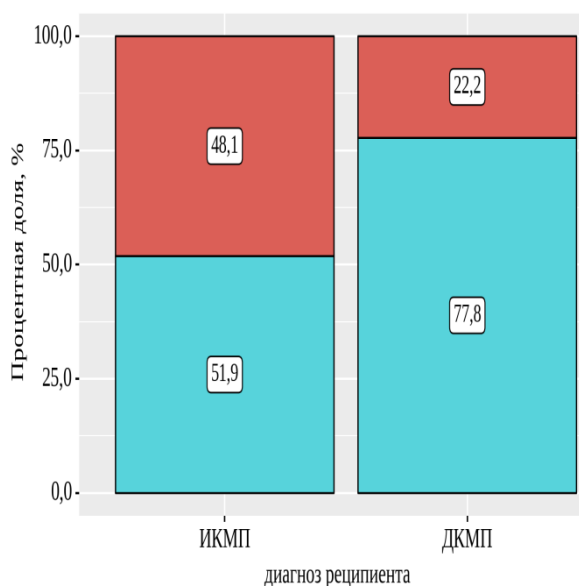


Рисунок 2 – Влияние исходного диагноза на динамику средней ночной ЧСС

Динамика циркадного индекса зависела от величины показателей центральной гемодинамики. При среднем давлении в легочной артерии менее 33 мм.рт.ст. ($AUC=0,769 \pm 0,063$, 95% ДИ: 0,629 – 0,881, $p < 0,001$, Ч – 76,9%, С - 73,0%) отмечалось увеличение циркадного индекса в течение 3 лет (рисунок 3, 4).

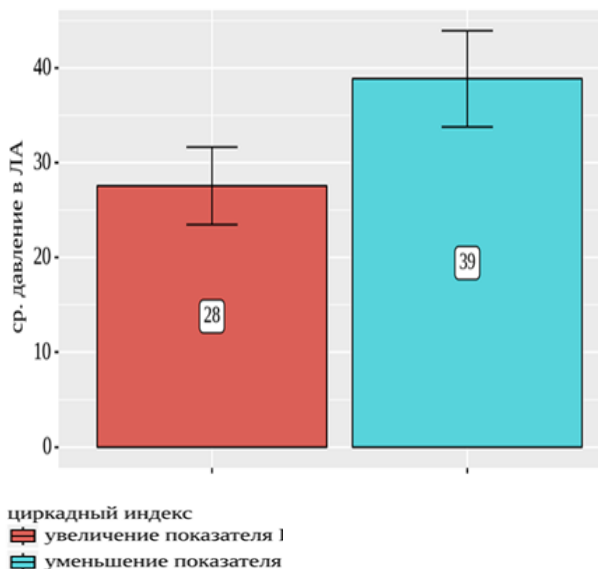


Рисунок 3 – Динамика циркадного индекса в зависимости от величины среднего давления в легочной артерии

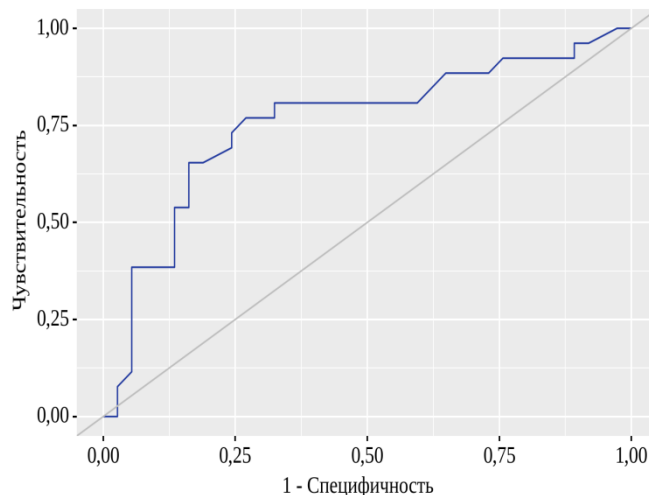


Рисунок 4 – Кривая ROC – анализа динамики циркадного индекса в зависимости от величины среднего давления в легочной артерии

При легочном сосудистом сопротивлении менее 2,8 единиц Вуда (AUC=0,755 ± 0,064, 95% ДИ: 0,646 – 0,892, p < 0,001, Ч – 73,1%, С - 75,7%) циркадный индекс увеличивался до нормальных значений (рисунок 5, 6).

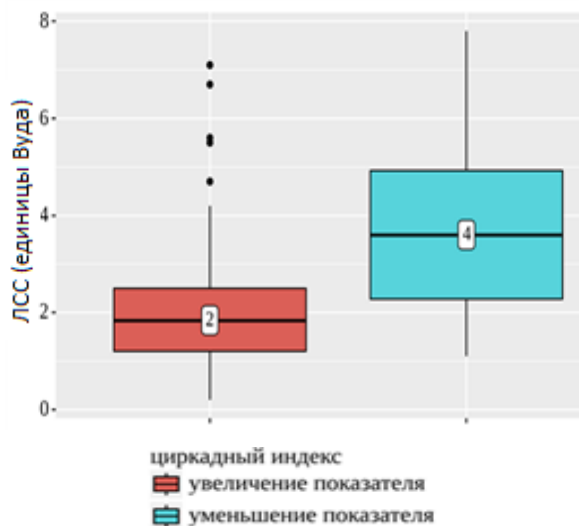


Рисунок 5 – Динамика циркадного индекса в зависимости от легочного сосудистого сопротивления

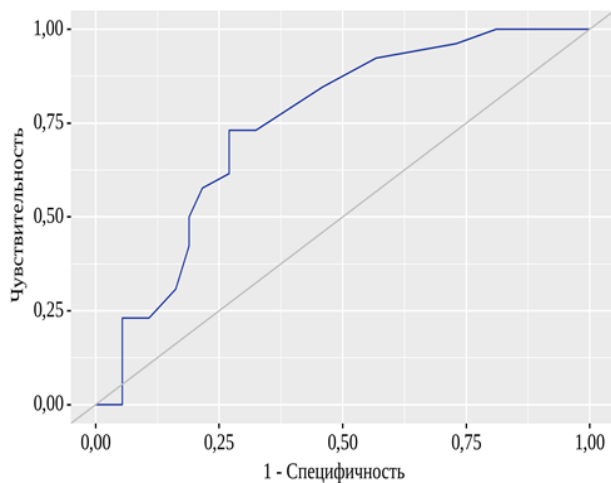


Рисунок 6 – Кривая ROC – анализа динамики циркадного индекса в зависимости от легочного сосудистого сопротивления

Значение транспульмонального градиента менее 11 единиц ($AUC=0,747 \pm 0,065$; 95% ДИ: 0,620 – 0,874, $p < 0,001$, Ч- 73,1%, С – 73,0%) явилось предиктором положительной динамики циркадного индекса (рисунок 7, 8).

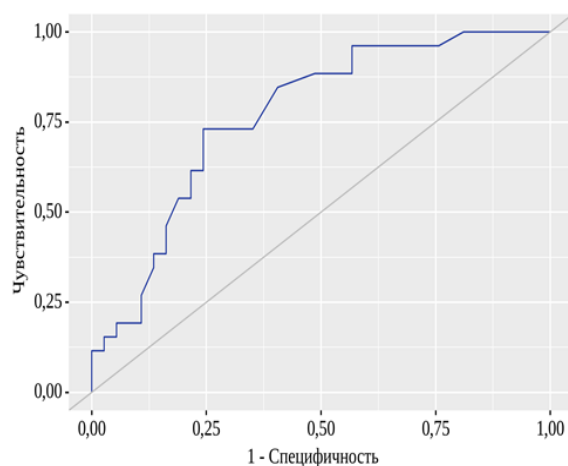
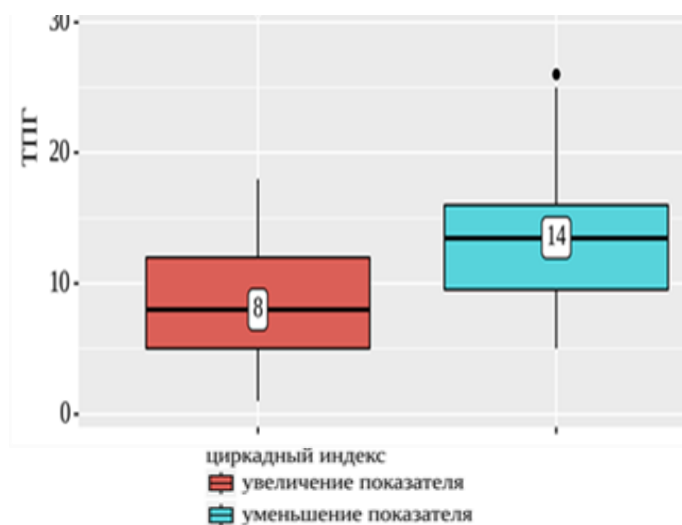


Рисунок 7 – Динамика циркадного индекса в зависимости от транспульмонального градиента

Рисунок 8 – Кривая ROC – анализа динамики циркадного индекса в зависимости от транспульмонального градиента

Не обнаружено влияния предтрансплантационных и интраоперационных факторов на динамику показателей, характеризующих активность парасимпатического и симпатического звеньев нервной системы по данным исследования ВРС, и параметров СДС.

Предикторная роль функциональных параметров реиннервации сердечного трансплантата в прогнозировании осложнений через 1, 2 и 3 года после трансплантации сердца

С целью оценки возможности использования функциональных параметров реиннервации сердечного трансплантата в качестве предикторов, используемых для прогнозирования осложнений, выполнялось исследование корреляционной связи Спирмена данных показателей с анализируемыми осложнениями (реакции отторжения, васкулопатия, летальный исход). Отсутствует взаимосвязь между показателями ВРС, СДС за первый год и наличием/отсутствием отторжения. Среди показателей ВРС и СДС 2 года отмечаются статистически значимые корреляционные связи между ЧСС средняя дневная 2 года ($r=0,242$), HF 2 года ($r=-0,317$), $rMSSD$ 2 года ($r=-0,256$), LF 2 года ($r=-0,247$), максимальной границей СДС 1 года ($r=-0,499$), длительностью СДС на минимальной границе 1 года ($r=0,319$) с реакцией отторжения 2 года. Максимальное число корреляционных связей

отмечалось с реакцией отторжения 3 года: ЧСС средняя дневная 1,2,3 года ($r=0,420$, $r=0,392$, $r=0,574$ соответственно), SDANN 3 года ($r=-0,250$), HF 2, 3 года ($r=0,259$, $r=0,459$ соответственно), avNN 1, 2, 3 года ($r=-0,337$, $r=-0,386$, $r=-0,513$), rMSSD 3 года ($r=-0,583$), ЧСС средняя ночная 1,2 и 3 года ($r=0,282$, $r=0,387$, $r=0,524$ соответственно), LF 2 и 3 года ($r=-0,246$, $r=-0,443$).

У пациентов с васкулопатией аллографта регистрировались статистически значимые корреляции с SDANN 2 года ($r=0,246$), SDNN ($r=0,284$), циркадным индексом 2 года ($r=0,242$), длительностью СДС на минимальной границе диапазона 2 и 3 года ($r=0,319$; $r=0,315$ соответственно).

При анализе связи летальных исходов с показателями ВРС и СДС выявлены статистически значимые связи ($p<0,05$) с показателями парасимпатической, симпатической и автономной регуляции аллографта: rMSSD 2 года ($r=-0,275$), LF 2 года ($r=-0,284$), VLF ($r=-0,255$).

Математическая модель прогнозирования реакции отторжения сердечного трансплантата методом нейронных сетей

Для построения моделей в качестве предикторов использованы показатели ЧСС, ВРС и СДС, измеренные в течение 3 лет после трансплантации сердца 70 больных – за 1-й год, 2-й год, 3-й год. В соответствии с результатами корреляционного анализа выполнено построение нейросетей для прогнозирования реакции отторжения через 2 и 3 года после операции. Архитектура сетей с наилучшими прогностическими свойствами представлена на рисунке.

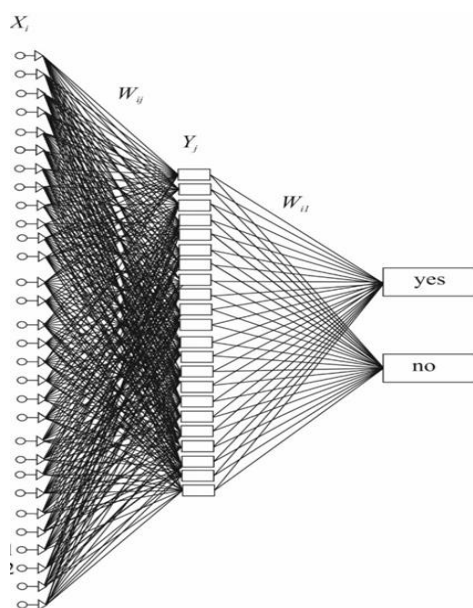


Рисунок 9 – Архитектура нейронной сети MLP 30-22-2

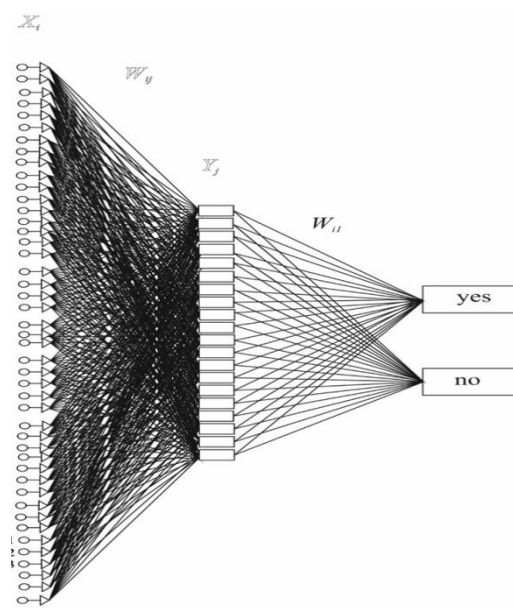


Рисунок 10 – Архитектура нейронной сети MLP 45-20-2

Производительность сети 2 года и 3 года на обучающей, контрольной и тестовой выборке составили соответственно 100%, 80% и 80% и 82,6%, 90% и 100%. Общая производительность сети 2 года - 94,12%, 3 года - 86,36%. По нейронным сетям MLP 30-22-2 и MLP 45-20-2 была разработана программа на языке C# (CSharp) для прогнозирования отторжения трансплантата для больных 2 и 3 года наблюдения (рисунок 11).

Прогнозирование реакции отторжения сердечного трансплантата методом нейронных сетей

Показатели variability ритма сердца

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|-------|-----|--------------|-------|-----|------------|-------|-----|--------------|-------|----|--------------|-------|-----|
| HR | 1 год | 109 | HR nm | 1 год | 97 | VLF | 1 год | 66 | SDNN | 1 год | 47 | SDANN | 1 год | 43 |
| | 2 год | 102 | | 2 год | 90 | | 2 год | 246 | | 2 год | 66 | | 2 год | 62 |
| | 3 год | 100 | | 3 год | 94 | | 3 год | 240 | | 3 год | 58 | | 3 год | 58 |
| HF | 1 год | 4 | avNN | 1 год | 576 | LF | 1 год | 6 | rMSSD | 1 год | 8 | CR | 1 год | 112 |
| | 2 год | 4 | | 2 год | 611 | | 2 год | 43 | | 2 год | 4 | | 2 год | 113 |
| | 3 год | 4 | | 3 год | 600 | | 3 год | 43 | | 3 год | 4 | | 3 год | 106 |

Показатели сердечно-дыхательного синхронизма

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|-------|----|-------------------|-------|---|----------------|-------|-----|------------------------|-------|----|----------------|-------|----|
| IRAS | 1 год | 23 | Band width | 1 год | 5 | CDS max | 1 год | 103 | d CDS min bound | 1 год | 23 | CDS min | 1 год | 97 |
| | 2 год | 27 | | 2 год | 5 | | 2 год | 103 | | 2 год | 20 | | 2 год | 98 |
| | 3 год | 25 | | 3 год | 4 | | 3 год | 100 | | 3 год | 18 | | 3 год | 96 |

Результат расчета нейронной сетью 2 года: Риск отторжения низкий
 Результат расчета нейронной сетью 3 года: Риск отторжения высокий

Сброс Рассчитать для двух лет Рассчитать для трех лет

Рисунок 11 – Интерфейс программы прогнозирования реакции клеточного отторжения через 2 и 3 года после трансплантации сердца

Данная программа позволяет рассчитать риск реакции клеточного отторжения на основе показателей ВРС и СДС, зарегистрированных через 1 и 2 года после операции - для реципиентов 2 года и через 1,2 и 3 года – для реципиентов 3 года и может быть рекомендована как дополнительный инструмент для разработки индивидуального графика эндомикардиальной биопсии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе данного исследования были изучены функциональные параметры реиннервации трансплантированного сердца и возможность их использования для прогнозирования осложнений в отдаленном периоде после операции. Исходно показатели HF, LF, VLF, SDNN, SDANN, aVNN, rMSSD по данным исследования ВРС имели крайне низкие значения, а значения средней дневной и ночной ЧСС соответствовали тахикардии, циркадный индекс был ниже нормы, что свидетельствовало о ригидности сердечного ритма у реципиентов первого года вне зависимости от наличия осложнений. Положительная динамика LF и SDANN у реципиентов без отторжения после операции ($p < 0,05$) позволила предположить о восстановлении симпатической иннервации аллогraftа, а положительная динамика HF и RMSSD ($p < 0,05$) - о восстановлении парасимпатической иннервации. Субнормальные значения SDNN, LF, SDANN, RMSSD, HF, VLF, aVNN по истечении 3 лет после операции свидетельствовали о частичном характере восстановления нервной регуляции аллогraftа.

В течение 3 лет отмечалась слабopоложительная динамика ИРАС у реципиентов без признаков отторжения, отсутствовала динамика ИРАС в группе пациентов с наличием отторжения, регистрировались низкие значения ИРАС у пациентов с васкулопатией, не регистрировался феномен СДС у реципиентов с летальным исходом. Согласно нашим предположениям, для роста ИРАС до высоких значений требуется более длительный период времени.

Предикторами нормализации ЧСС и циркадного индекса явились: исходная ДКМП, СДЛА менее 33 мм.рт.ст. ($AUC=0,769 \pm 0,063$, 95% ДИ: 0,629 – 0,881, $p < 0,001$, Ч – 76,9%, С - 73,0%), ЛСС менее 2,8 единиц Вуда ($AUC=0,755 \pm 0,064$, 95% ДИ: 0,646 – 0,892, $p < 0,001$, Ч – 73,1%, С - 75,7%), ТПГ менее 11 единиц ($AUC=0,747 \pm 0,065$; 95% ДИ: 0,620 – 0,874, $p < 0,001$, Ч- 73,1%, С – 73,0%). Не выявлено факторов, оказывающих влияние на прирост показателей симпатической и парасимпатической реиннервации.

Наличие умеренных по силе корреляций между показателями ЧСС, ВРС и СДС разных годов исследования с реакцией отторжения 2 и 3 года после операции, позволило использовать их в качестве предикторов для разработки математической модели прогнозирования реакции отторжения 2 и 3 года.

С учетом корреляционных связей между показателями ВРС, СДС и реакцией клеточного отторжения разработана и запатентована компьютерная программа прогнозирования реакции отторжения 2 и 3 года, позволяющая стратифицировать риск отторжения на основе данных ВРС, ЧСС и СДС. Данная программа рекомендована как дополнительный инструмент для разработки индивидуального графика эндомикардиальной биопсии.

ВЫВОДЫ

1. У реципиентов без морфологических признаков острого отторжения трансплантата отмечается снижение средней дневной и ночной частоты сердечных сокращений, увеличение в динамике стандартного отклонения усредненных нормальных синусовых интервалов R-R всех 5-минутных периодов за все время наблюдения (SDANN), среднеквадратичного отклонения различий между интервалами сцепления соседних интервалов R-R (rMSSD), низкочастотного компонента (LF), высокочастотного компонента (HF) ($p=0,006$, $p=0,002$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$ соответственно), в течение 3 лет после трансплантации сердца; у реципиентов с наличием морфологических признаков отторжения не обнаружено достоверной динамики показателей частоты сердечных сокращений и variability ритма сердца в течение 3 лет после трансплантации.
2. Положительная проба сердечно-дыхательного синхронизма зарегистрирована у 74,3% пациентов через год и 86,4 % через 3 года после операции. Параметры сердечно-дыхательного синхронизма характеризуются малой и ригидной шириной диапазона независимо от наличия острого отторжения или васкулопатии аллографта. У реципиентов без морфологических признаков отторжения обнаружена достоверная положительная динамика индекса регуляторно-адаптивного статуса в отличие от реципиентов с наличием отторжения ($p=0,000$, $p=0,406$).
3. У пациентов с васкулопатией аллографта, а также у пациентов с летальным исходом зарегистрированы низкие значения стандартного отклонения усредненных нормальных синусовых интервалов R-R всех 5-минутных периодов за все время наблюдения (SDANN), среднеквадратичного отклонения различий между интервалами сцепления соседних интервалов R-R (rMSSD), низкочастотного компонента (LF), высокочастотного компонента (HF) после трансплантации без тенденции к увеличению. Сердечно-дыхательный синхронизм в случае васкулопатии имел малую ширину диапазона и низкий индекс регуляторно-адаптивного статуса, у реципиентов с летальным исходом проба сердечно-дыхательного синхронизма ранее не регистрировалась.
4. Динамика средней дневной и средней ночной частоты сердечных сокращений зависит от исходного диагноза пациента: при наличии предшествующей дилатационной кардиомиопатии шансы уменьшения средней дневной частоты сердечных сокращений выше в 4,3 раза, в сравнение с ишемической кардиомиопатией (95% ДИ: 1,422 –

12,913) ($p < 0,005$) средней ночной частоты сердечных сокращений - в 3,3 раза (95% ДИ: 1,093 – 9,663) ($p < 0,005$). Увеличение циркадного индекса позволяют прогнозировать показатели центральной гемодинамики перед операцией: среднее давление в легочной артерии менее 33 мм.рт.ст., легочное сосудистое сопротивление менее 2,8 единиц Вуда, транспульмональный градиент менее 11 единиц.

5. Показатели вариабельности ритма сердца и сердечно-дыхательного синхронизма, зарегистрированные через 1, 2 и 3 года после трансплантации сердца, коррелируют с реакцией острого отторжения аллографта через 2 и 3 года после операции, что делает возможным их использование в качестве предикторов для математической модели прогнозирования реакции отторжения.
6. Разработанная компьютерная модель с использованием нейронных сетей позволяет стратифицировать риск отторжения на основе функциональных параметров адаптации трансплантата.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Оценка функциональных параметров адаптации трансплантированного сердца может быть полезна в прогнозировании кризов клеточного отторжения в отдаленном послеоперационном периоде и индивидуализации алгоритма послеоперационной реабилитации.

1. Пациентам после ортотопической трансплантации сердца необходимо выполнение суточного мониторинга ЭКГ с целью оценки вариабельности ритма сердца ежегодно после трансплантации сердца.
2. Выполнение пробы сердечно-дыхательного синхронизма с определением индекса регуляторно-адаптивного статуса в разные сроки после трансплантации позволит выявить реципиентов, имеющих регуляторно –адаптивный уровень, что может быть полезно в составлении индивидуального плана реабилитационных мероприятий;
3. Анализ суточного мониторинга ЭКГ с исследованием вариабельности ритма сердца позволит проводить прогнозирование реакции острого отторжения у реципиентов сердца и служит дополнительным аргументом при определении необходимости проведения эндомикардиальной биопсии.
4. Использование компьютерной программы прогнозирования риска отторжения на основе данных функциональных параметров адаптации сердечного трансплантата рекомендовано для стратификации риска острого отторжения у реципиентов 2 и 3 года после операции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах

1. Вариабельность ритма сердца в оценке реиннервации трансплантированного сердца / М.Х. Лепшокова, Е.Д. Космачева // Инновационная медицина Кубани. – 2016. - №2. – С. 49-50.
2. Динамика вариабельности сердечного ритма у пациентов после ортотопической трансплантации сердца / М.Х. Лепшокова, Е.Д. Космачева, В.А. Порханов // Кремлевская медицина. – 2017. - №1. – С. 84-88.
3. Ингибиторы кальциневрина и артериальная гипертензия у реципиентов внутренних органов/ А.Э.Бабич, Е.Д.Космачева, М.Х. Лепшокова, С.М.Мартиросян// Системные гипертензии. -2017.-Т. 14, №3. – С.84 -86.
4. Реиннервация трансплантированного сердца / М.Х. Лепшокова, Е.Д. Космачева // Здоровье и образование в XXI веке.- 2018. – Т. 20, №1. – С. 87 – 92.
5. Фибрилляция предсердий трансплантированного сердца / М.Х. Лепшокова, Е.Д. Космачева, В.А. Порханов // Трансплантология. – 2018. – Т.10. - №1. – С.50-56.
6. Роль показателей вариабельности сердечного ритма и индекса регуляторно-адаптивного статуса в прогнозировании криза отторжения после трансплантации сердца / М.Х. Лепшокова, Е.Д. Космачева // Российский кардиологический журнал. – 2021. - Т.26, №4S. 4698.

Материалы конференций

1. Лепшокова, М.Х. Реиннервация трансплантированного сердца: клинический случай / М.Х. Лепшокова, Е.Д. Космачева // Сборник материалов Всероссийской конференции «Кардиология в XXI веке: традиции и инновации» и 4- го Международного форума молодых кардиологов РКО».- Рязань, 2016г. - С.190
2. Лепшокова, М.Х. Анализ факторов, влияющих на парасимпатическое звено реиннервации трансплантированного сердца / М.Х. Лепшокова, Е.Д. Космачева, К.О. Барбухатти // Материалы съезда VIII всероссийского съезда трансплантологов. - Москва, 2016г. – С.58
3. Лепшокова, М.Х. Вариабельность ритма сердца в оценке реиннервации трансплантированного сердца / М.Х. Лепшокова, Е.Д. Космачева // Материалы XV съезда кардиологов Юга России: аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. - г.Ростов-на-Дону, 2016 г. – С.77

4. Лепшокова, М.Х. Парасимпатическая реиннервация трансплантированного сердца и качество жизни пациентов после ортотопической трансплантации сердца / М.Х. Лепшокова, Е.Д. Космачева, К.О. Барбухатти // Сборник тезисов V Международного образовательного форума «Российские дни сердца». - г.Москва, 2017г. – С.176
5. Лепшокова М.Х. Случай такролимус-индуцированной артериальной гипертензии у пациента после ортотопической трансплантации сердца / М.Х. Лепшокова, Е.Д. Космачева, Н.В. Кижватова // Сборник тезисов XIII Всероссийского форума «Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема». - Уфа, 2017. - С. 53

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

BCP – вариабельность сердечного ритма
ДЗЛК – давление заклинивания легочной артерии
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
ИКМП – ишемическая кардиомиопатия
ИРАС- индекс регуляторно-адаптивного статуса
КАГ – коронароангиография
КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка
КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка
ЛЖ – левый желудочек
ЛСС –легочное сосудистое сопротивление
МИБГ - Мета-йод-бензил-гуанидин
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СДС – сердечно-дыхательный синхронизм
ТС – трансплантация сердца
ТПГ –транспульмональный градиент
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭХО-КС - эхокардиоскопия
avNN - среднее значение нормальных RR
VLF (ОНЧ) – показатель мощности в диапазоне очень низких частот, характеризующий степень активности автономного контура регуляции (0,04 - 0,003 Гц)
rMSSD - среднеквадратичное значение разности последовательных RR
SDNN - стандартное среднеквадратичное отклонение
ISHLT – международное общество по трансплантации сердца и легких
HF(ВЧ)- показатель мощности в диапазоне высоких частот (0,15- 0,4 Гц)
LF(НЧ)- показатель мощности в диапазоне низких частот (0,04 – 0,15 Гц)