

ВЛИЯНИЕ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫХ ФАКТОРОВ НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ВЫЖИВАНИЯ РЕЦИПИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Захаревич В.М.

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

В настоящее исследование включен 71 пациент – 61 мужчина и 10 женщин, которым в период с 1987-го по 2006 г. в НИИТиО выполнена ортотопическая трансплантация сердца. Возраст пациентов на момент выполнения операции составлял от 14 до 57 лет (средний возраст 34,5 года). В исследование включены только реципиенты сердца, выписанные из стационара. Для оценки влияния на выживаемость указанных факторов был использован пакет статистических методов, включавший сравнительный анализ актуриальной выживаемости, анализ относительных рисков и отношения шансов, пропорциональный регрессионный анализ Кокса. Среди посттрансплантационных факторов, включенных в анализ, болезнь коронарных артерий пересаженного сердца идентифицирована как предиктор риска, достоверно ухудшающий прогноз отдаленной выживаемости. Наличие типов В1, В2 и С артериопатии трансплантата является особенно неблагоприятным фактором прогноза. Проведение чрескожного коронарного вмешательства у больных с типом поражения А достоверно улучшает актуриальную выживаемость по сравнению с больными с дистальным поражением (тип В1, В2 и С), которым не могло быть выполнено чрескожное вмешательство.

Ключевые слова: трансплантация сердца, отдаленные результаты, болезнь коронарных артерий

THE INFLUENCE OF POSTTRANSPLANT FACTORS ON THE LONG-TERM SURVIVAL AFTER HEART TRANSPLANTATION

Zakharevich V.M.

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

In this study 71 patients (61 male and 10 female) were included, who have been operated in our institute from 1987 to 2006. All of them were undergoing orthotopic heart transplantation. The age of patients was from 14 to 57 years (the mean age 34,5). Only patients who were discharged from the hospital were included in the study. For statistical analysis Kaplan-Mayer survival analysis, relative risks (RR) and ODDR, proportional hazard risks regression of Cox were used. Coronary arteries disease was identified as risk factor for long-term survival prognosis. Types B1, B2 and C arteriopathy are very unfavorable for long-term survival prognosis. Percutaneous coronary intervention for type A improves long-term survival prognosis in comparison with types B and C.

Key words: heart transplantation, long-term results, coronary arteries disease

По данным некоторых исследований, период полужизни после трансплантации сердца (ТС) составляет 9,4 года [22]. С целью увеличения продолжительности жизни реципиентов после трансплантации проводятся исследования, направленные на изучение

различных факторов, влияние которых реализуется в перитрансплантационном процессе [2, 12].

Цель настоящего исследования – анализ влияния на выживаемость реципиентов посттрансплантационных факторов.

Статья поступила в редакцию 2.02.09 г.

Контакты: Захаревич Вячеслав Мефодиевич, с. н. с. отделения коронарной хирургии и трансплантации сердца ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ. **Тел.** 8-916-696-30-70, **e-mail:** zaharslava@yandex.ru

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование включен 71 пациент – 61 мужчина и 10 женщин, которым в период с 1987-го по 2006 г. в НИИТиЮ выполнена ортотопическая трансплантация сердца (ОТТС). В исследование включены только реципиенты сердца, выписанные из стационара. Возраст пациентов на момент выполнения ОТТС составлял от 14 до 57 лет (средний возраст 34,5 года). Перед включением в лист ожидания на ТС больные были обследованы по программе потенциального реципиента для ТС [2, 3]. Показанием для выполнения ТС являлась конечная стадия застойной сердечной недостаточности, обусловленная у 55 больных дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), а у 16 больных – ишемической болезнью сердца (ИБС). В 34 случаях осуществлен непосредственный забор сердечного трансплантата, в 37 случаях – дистанционный забор. Длительность ишемии трансплантата при непосредственном заборе составила от 61 до 107 мин (среднее время 83,0 мин), при дистанционном – от 90 до 330 мин (среднее время 170,7 мин). В качестве иммуносупрессивной терапии после ТС 56 пациентов получали циклоспорин А, метилпреднизолон и азатиоприн, 15 пациентов – циклоспорин А, метилпреднизолон и микофенолата мофетил (селлсепт). Из пациентов, включенных в исследование, к 2007 г. погибли 47 (66,1%). Неинфекционные осложнения стали причиной гибели 38 (80,9%) больных, инфекционные осложнения – 9 (19,1%) больных. Больные, ожидающие ТС, распределялись на группы в соответствии с алгоритмом UNOS (United Network for Organ Sharing) – статус 1А-В и 2 [2, 3].

Для анализа были отобраны следующие посттрансплантационные факторы, потенциально способные влиять на длительность выживания пациентов после ТС:

- 1) наличие острого клеточного отторжения 3А-В ISHLT;
- 2) наличие острого гуморального отторжения;
- 3) наличие БКАПС;
- 4) выполнение ЧКВ при БКАПС;
- 5) наличие ЭКС;
- 6) наличие БПППГ;
- 7) наличие артериальной гипертензии;
- 8) наличие злокачественных новообразований;
- 9) инфицирование ЦМВ;
- 10) наличие гепатотропной инфекции (HBV и/или HCV).

В соответствии с выбранными факторами были сформированы группы для сравнительного анализа (табл. 1).

Таблица 1

Анализируемые факторы и группы сравнения

Факторы	Группы	N
Наличие острого клеточного отторжения 3А-В ISHLT	Есть	35
	Нет	36
Наличие острого гуморального отторжения	Есть	30
	Нет	41
Наличие БКАПС	Есть	29
	Нет	42
Верифицированная БКАПС	Выполнено ЧКВ	12
	Не было ЧКВ	11
Пациенты без БКАПС в сравнении с пациентами с БКАПС, у которых выполнено ЧКВ (артериопатия трансплантата типа А)	Без БКАПС	42
	БКАПС с ЧКВ	12
Пациенты без БКАПС в сравнении с пациентами с БКАПС, у которых ЧКВ не выполнялось (артериопатия трансплантата типов В и С)	Без БКАПС	42
	БКАПС без ЧКВ	11
Наличие ЭКС	Есть	16
	Нет	55
Наличие БПППГ	Есть	16
	Нет	39
Наличие артериальной гипертензии	Есть	34
	Нет	37
Наличие злокачественных новообразований	Есть	4
	Нет	67
Наличие гепатотропной инфекции (HBV и/или HCV)	Есть	23
	Нет	48
Наличие CMV	Есть	30
	Нет	41

Статистическая обработка материала

Статистический анализ был выполнен с использованием пакетов статистики (StatSoft, Inc. 2001; SPSS версия 12 (SPSS Corporation) и NCSS версии 2004, Hintze, J (2001); NCSS and PASS; Number Cruncher Statistical Systems; Kaysville, Utah). Анализ выживаемости пациентов с пересаженным сердцем выполняли по методу Каплана–Майера (Kaplan–Meier). Соответствие анализируемых параметров закону нормального распределения оценивали по значениям тестов Уилкоксона–Гехана. Уровень вероятности гипотезы однородности p^{w-g} , определенный на основании рассчитанного по значениям критерия Уилкоксона–Гехана, явился опосредованным основанием для суждения об отсутствии влияния исследуемого фактора, либо исследуемые данные не позволяют согласиться с отсутствием влияния этого фактора и риск, с ним связанный, следует оценить более детально. Для оценки влияния факторов и рисков, с ними связанных, в предположении, что действует только рассматриваемый фактор, применены такие показатели, как относительный риск (RR – relative

risk) и отношение шансов (ODDR) по группе исследуемых факторов на выборках с произошедшей смертью к 5,6 года после ТС и переживших этот рубеж, соответствующий периоду полужизни для всей популяции. ODDR и RR значением больше 1 указывают на ухудшающее влияние исследуемого фактора относительно возможности умереть до 5,6 года, значения меньше 1 указывают на улучшающее влияние, то есть на шанс попасть в группу проживших более 5,6 года. Оценку степени влияния факторов на время выживания проводили с помощью регрессионной модели и уравнения регрессии Кокса, коэффициенты которого при переменных, назначенных факторами, показывают направление влияния, а уровни статистической значимости ($p < 0,05$) – проверку нулевой гипотезы, т. е. насколько можно доверять суждению о степени и качестве риска. Риски больше 1 указывают на ухудшающее влияние соответствующих факторов относительно возможности выживания после ТС, значения меньше 1 – на улучшающее влияние.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ влияния посттрансплантационных факторов на длительность выживания

Анализ степени влияния оцененных посттрансплантационных факторов по формуле накопленной вероятности выживания Каплана–Майера (табл. 2) показал, что достоверное положительное влияние на выживаемость оказывает только выполнение ЧКВ на артериях трансплантата при наличии БКАПС (тип А артериопатии). Воздействие других факторов не достигало уровня статистической значимости. Развитие злокачественных новообразований в посттрансплантационном периоде оказывает парадоксальный результат на актуриальную выживаемость, который интерпретируется в обсуждении. Далее представлены данные сравнительных анализов по Каплану–Майеру в зависимости от наличия/отсутствия БКАПС и выполнения ЧКВ.

Как видно из рис. 1, анализ не показал достоверного различия актуриальной выживаемости в группах пациентов с БКАПС и без БКАПС ($p > 0,05$).

Рис. 2 демонстрирует достоверно более высокую актуриальную выживаемость в группе больных БКАПС с артериопатией трансплантата типа А по Gao S.Z., 1988 [10], подвергшихся ЧКВ, по сравнению с больными БКАПС с артериопатией трансплантата типов В и С, не подвергавшимися ЧКВ ($p < 0,05$).

Таблица 2

Унивариантный анализ выживаемости по формуле накопленной вероятности Каплана–Майера

Посттрансплантационные факторы	p
Острое клеточное отторжение	0,24602
Гуморальное отторжение	0,06599
БКАПС	0,45710
БКАПС (тип А) + ЧКВ / БКАПС (тип В,С) без ЧКВ	0,00039
БКАПС (тип А) + ЧКВ / нет БКАПС	0,00499
БКАПС (тип В,С) без ЧКВ / нет БКАПС	0,80819
ЭКС	0,40755
БПНПГ	0,00524
Артериальная гипертензия	0,65124
Злокачественные новообразования	0,04033
Инфицирование СМВ	0,09542
Гепатотропная инфекция	0,23926

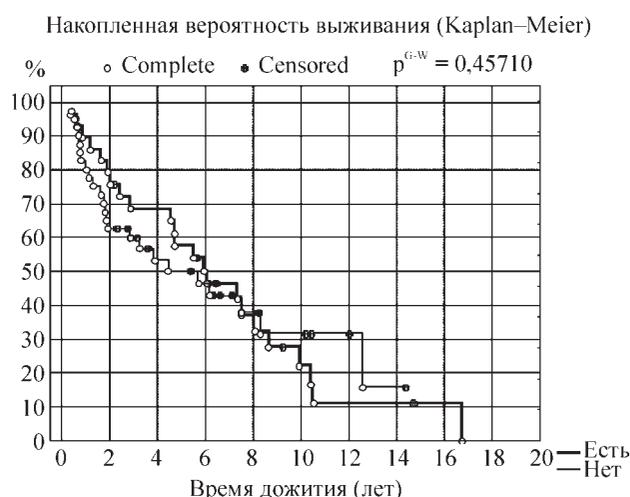


Рис. 1. Сравнение актуриальной выживаемости пациентов после ТС в зависимости от наличия БКАПС. Variable: **Время дожития, лет.** Grouping variable: **БКАПС (Есть vs. Нет).** Total number of valid observations: 71; uncensored: 47 (66,20%) censored: 24 (33,80%). Valid observations: **Group 1 (Есть БКАПС): 29; Group 2 (Нет БКАПС): 42**

Из рис. 3 видно, что имеет место достоверно лучшая актуриальная выживаемость в группе больных после ТС с развитием БКАПС, подвергшихся ЧКВ (тип А артериопатии трансплантата), по сравнению с больными после ТС без развития БКАПС ($p < 0,05$).

При анализе табл. 3 видно, что отношение шансов и относительный риск больше 1 указывают на ухудшающее влияние относительно возможности дожить до 5,6 года следующих факторов: постоянная электрокардиостимуляция, инфицирование СМВ и наличие артериальной гипертензии.

Значения OR и RR меньше 1 показали отсутствие неблагоприятного влияния на прогноз относительно возможности дожить до 5,6 года для

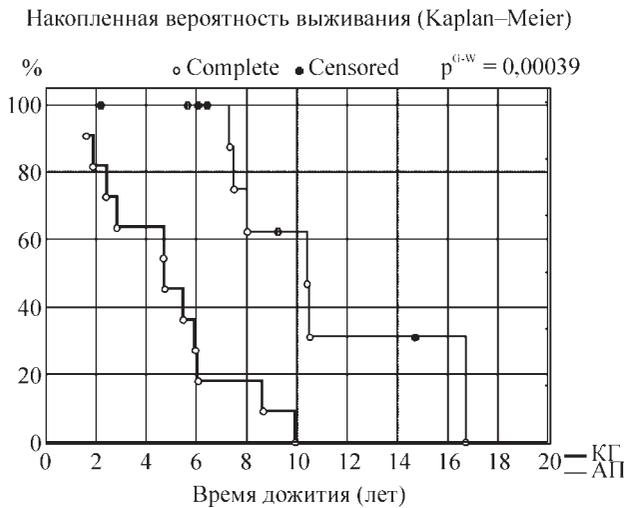


Рис. 2. Сравнение актуальной выживаемости пациентов после ТС с БКАПС в зависимости от выполнения ЧКВ (группы «без ЧКВ» / «ЧКВ»). Variable: **Время дожития, лет.** Grouping variable: **БКАПС («без ЧКВ» vs. «ЧКВ»).** Total number of valid observations: **23**; uncensored: **17 (73,91%)**; censored: **6 (26,09%)**. Valid observations: **Group 1 («без ЧКВ»): 11; Group 2 («ЧКВ»): 12**

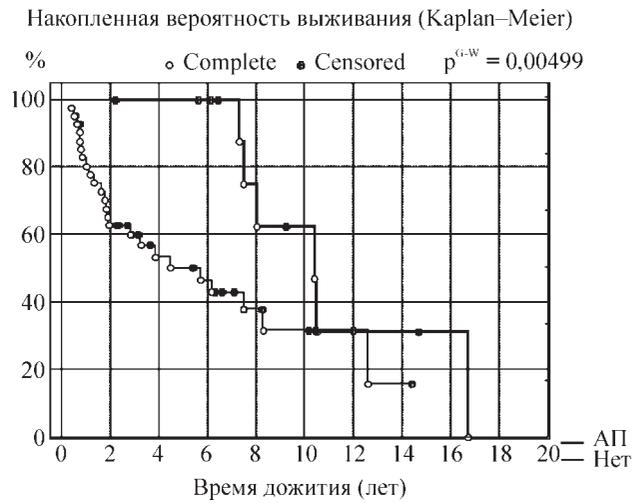


Рис. 3. Сравнение актуальной выживаемости больных с БКАПС, подвергшихся ЧКВ, и больных без БКАПС. Variable: **Время дожития, лет.** Grouping variable: **БКАПС + ЧКВ vs. нет БКАПС.** Total number of valid observations: **54**; uncensored: **30 (55,56%)**; censored: **24 (44,44%)**. Valid observations: **Group 1 (БКАПС+ЧКВ): 12; Group 2 (нет БКАПС): 42**

Таблица 3

Отношения шансов и относительный риск выживаемости после ТС для посттрансплантационных факторов

Предтрансплантационный фактор	Odds Ratio (OR)	95% доверительный интервал	Относительный риск RR умереть до 5,6 года	95% доверительный интервал	Относительный риск RR прожить более 5,6 года	95% доверительный интервал
ЭКС (есть / нет)	3,611	0,924 14,111	1,49	1,063 2,087	0,413	0,143 1,191
СМВ (есть / нет)	2,015	0,746 5,441	1,305	0,902 1,886	0,647	0,342 1,225
АГ (есть / нет)	1,101	0,424 2,858	1,039	0,714 1,512	0,943	0,529 1,682
БКА (тип В,С / нет БКА)	0,875	0,219 3,499	0,955	0,582 1,566	1,091	0,447 2,659
Острое клеточное отторжение (есть / нет)	0,754	0,29 1,957	0,894	0,613 1,305	1,187	0,665 2,117
БКА (есть / нет)	0,536	0,203 1,414	0,776	0,514 1,171	1,448	0,819 2,561
БПППГ (есть / нет)	0,255	0,073 0,882	0,488	0,227 1,046	1,915	1,123 3,266
НВВ и/или НСВ (есть / нет)	0,35	0,125 0,975	0,632	0,382 1,046	1,809	1,042 3,141
Гуморальное отторжение (есть / нет)	0,28	0,103 0,762	0,592	0,378 0,928	2,112	1,166 3,827
БКА (нет ЧКВ / ЧКВ)	0,114	0,016 0,806	0,262	0,068 1,002	2,292	1,008 5,212
БКА (ЧКВ / нет БКА)	0,1	0,019 0,52	0,25	0,069 0,902	2,5	1,521 4,109
ЗН (есть / нет)	–	–	Умерших нет	–	–	2,792 2,026 3,846

носителей следующих факторов: острое клеточное отторжение, острое гуморальное отторжение, болезнь коронарных артерий пересаженного сердца, выполнение ЧКВ при БКАПС типа А, блокада правой ножки пучка Гиса, инфицирование гепатотропными вирусами. Однако шансовый анализ в небольших популяциях является весьма грубым инструментом оценки прогноза, и поэтому относиться к его результатам следует весьма сдержанно.

Результаты мультивариантного пропорционального регрессионного анализа по Коксу для посттрансплантационных факторов показали, что наличие острого клеточного отторжения, при оценке

его влияния в совокупном воздействии с другими посттрансплантационными факторами, не ухудшает прогноз отдаленной выживаемости (степень риска 0,00007). Наиболее важными предикторами риска являются наличие БКАПС (степень риска 2,69), наличие типов В и С артериопатии трансплантата, причем как в сопоставлении с наличием типа А, позволившим в нашей популяции пациентов выполнить ЧКВ (степень риска 5,93), так и в сопоставлении с пациентами без БКАПС (степень риска 5,73). Степень положительного или отрицательного влияния на прогноз выживаемости других факторов не достигает уровня статистической значимости (табл. 4).

Таблица 4

Пропорциональная регрессионная модель Кокса для посттрансплантационных факторов

Зависимая переменная: время дожития, лет, $\chi^2 = 22,3386$, $df = 4$, $p = 0,00017$						
	Beta	Standard	t-value	exponent	Wald	p
Острое клеточное отторжение	0,00007	0,000034	1,99846	1,00007	3,99383	0,045676
БКАПС (есть / нет)	2,69416	0,730877	3,68621	14,79315	13,58814	0,000228
БКАПС (В,С / А)	-5,92836	1,368918	-4,33069	0,00266	18,75488	0,000015
БКАПС (В,С / нет БКАПС)	-5,72464	1,416293	-4,04199	0,00326	16,33766	0,000053

1. Beta – коэффициент (его оценка) при соответствующем факторе в регрессионном уравнении. Значение коэффициента и есть вклад соответствующего фактора в совокупный риск. 2. Standard – стандартная ошибка оценки коэффициента. 3. t-value – значение t-критерия для оценки коэффициента (отношение оценки коэффициента к его стандартной ошибке). 4. exponent – значение $\exp(\text{Beta})$ – значения относительного риска, связанного с изменением фактора на n единиц. 5. Wald – значение критерия Вальда для оценки коэффициента. 6. p – значение вероятности ошибки оценки коэффициента.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным регистра трансплантации сердца и легких 2005 г., в мире выполнено более 70 000 ТС. Выживаемость более 1 года составила 82%. Продолжительность полужизни 50% выписанных из клиники пациентов с пересаженным сердцем составила 9,4 года [22]. В настоящее время одной из актуальных проблем в сердечной трансплантологии является изучение роли пред-, интра- и посттрансплантационных факторов риска, лимитирующих длительность выживания пациентов с пересаженным сердцем [2, 8]. С октября 1986 г. по октябрь 2006 г. в ФГУ НИИТиИО Росздрава выполнено 114 ТС. В анализ настоящего исследования включен 71 пациент с пересаженным сердцем после выписки из клиники. Пациенты, погибшие на госпитальном этапе после ТС, в анализ не включены, так как проблема первичной госпитальной летальности после ТС является предметом отдельного исследования.

ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ**Острая реакция отторжения (ОРО)**

Несмотря на прогресс в иммуносупрессивной терапии, используемой при ТС, острое отторжение является серьезным фактором смертности. У пациентов с дисфункцией левого желудочка пересаженного сердца во время эпизода рефрактерного острого отторжения после пересадки сердца летальность может достигать 20–30% [2, 12]. Исследования показали, что в 32% нарушение функции трансплантата с развитием клиники сердечной недостаточности обусловлено гуморальным отторжением, которое было идентифицировано при ЭМБ [13]. Тяжелые гемодинамические расстройства отмечаются в 5% эпизодов острого клеточного отторжения (ОКО) [16]. 3-месячная актуальная выживаемость составила 60% после отторжения с гемодинамическими нарушениями и 95% при ОКО с отсутствием нарушений гемодинамики. Авторы заключают, что ОКО

с гемодинамическими расстройствами хотя и редки, но являются серьезным осложнением ТС с неблагоприятным отдаленным прогнозом.

В нашем исследовании острая реакция клеточного отторжения в посттрансплантационном периоде имела место у 35 (49,3%) из 71 пациента, выписанного из клиники. Анализ показал отсутствие достоверных различий отдаленной выживаемости между группами с наличием и отсутствием ОКО. В попытке определить роль отторжения в воздействии на выживаемость мы дополнительно выделили две группы в зависимости от наличия эпизодов острого гуморального отторжения (ОГО): у 30 больных присутствовали эпизоды ОГО, у 40 их не было. Все варианты статистического анализа показали, что наличие эпизодов ОКО и ОГО без нарушения насосной функции трансплантата не влияет негативным образом на прогноз выживаемости. Наши данные, вероятно за счет малого количества наблюдений, некоторым образом расходятся с данными зарубежных авторов и не идентифицируют ОРО без гемодинамических нарушений как фактор, ухудшающий прогноз выживаемости. Мнение, что ОРО с нарушениями насосной функции трансплантата крайне неблагоприятна для прогноза, совпадает с их выводами.

Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС)

При сегодняшнем уровне развития сердечной трансплантологии основной проблемой, лимитирующей длительность выживания пациентов с пересаженным сердцем, остается болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) [1, 2, 8, 12]. Решение этой проблемы является актуальной задачей патофизиологии и трансплантологии. Наряду с зарубежными авторами значительный вклад в изучение БКАПС внесли сотрудники ФГУ «НИИ трансплантологии и искусственных органов Росмедтехнологий» [1–4].

Сложные механизмы ишемии миокарда и иммунного конфликта лежат в основе гипотезы пато-

генеза БКАПС. Развитие коронарной ангиопатии аллотрансплантата в силу отсутствия афферентной иннервации протекает без болевой симптоматики, характерной для ишемического повреждения, и клинически может проявляться развитием острого инфаркта миокарда, сердечной недостаточностью либо внезапной смертью. В связи с этим решение вопросов ранней диагностики поражения коронарных артерий приобретает наибольшую актуальность [1]. При внезапной смерти поражение коронарных артерий (КА) трансплантата выявлено в 9% случаев в сроки от 1 до 3 мес., в 42% – до 2 лет, в 46% – до 5 лет и в 49% – более 5 лет после ТС [1, 12]. Коронарография на сегодняшний день является основным методом оценки характера и степени поражения коронарных артерий трансплантата, вариантов прогрессирования и распространения в них патологических процессов, определения лечебной тактики у данной категории пациентов [1, 5, 20, 25]. Ангиографические изменения, выявляемые при исследовании коронарного русла сердечных аллотрансплантатов, имеют ряд специфических признаков, отличающих их от коронарного поражения, присущего атеросклерозу при ИБС. Классификация ангиографических признаков болезни коронарных артерий трансплантированного сердца выделяет 4 основных типа поражения: А, В1, В2, С [10].

- Тип А – характеризуется наличием локального и (или) тубулярного, протяженного стеноза, а также множественных стенозов в проксимальных, средних и дистальных сегментах ветвей.
- Тип В1 – диффузное концентрическое сужение с нормальным проксимальным диаметром сосуда и резким началом дистального концентрического сужения вплоть до облитерации артерии.
- Тип В2 – переход от нормального проксимального участка сосуда с конусообразным концентрическим сужением к дистальному концу.
- Тип С – диффузно пораженные сосуды неправильной формы, с обрубком и полной обструкцией дистальных сегментов артерии, с окклюзированными ответвлениями и отсутствием коллатеральных сосудов.

Представленные варианты анатомических изменений как проявление болезни коронарных артерий трансплантата с разной степенью выраженности присутствуют в артериях первого, второго и третьего порядка. Современные принципы профилактики и лечения болезни коронарных артерий пересаженного сердца включают патогенетически обоснованное использование различных групп препаратов, использование новых иммуносупрессантов, плазмаферез, коронарную реваскуляризацию (ангиопластика со стентированием, трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация и крайне редко – аортокоронарное шунтирование) и, наконец,

ретрансплантацию. Однако неясность патогенеза не позволяет в полной мере проводить патогенетически обоснованную терапию. Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) в качестве метода устранения облитерирующих атеросклеротических изменений в сосудистой стенке сердечного аллотрансплантата начали применяться с 1985 г. [7], и во многих трансплантационных центрах их проведение является основной лечебной стратегией при развитии БКАПС типа А [5, 19–21, 25]. Aranda et al. показали достоверное негативное влияние БКАПС на отдаленную выживаемость, однако, по их данным, отсутствовало влияние проведения ЧКВ на выживаемость в сравнении с только медикаментозной терапией [6]. При наличии стенозов более 70% показано достоверное положительное влияние ЧКВ на среднесрочную выживаемость в сравнении с группой медикаментозной терапии [19]. Имплантация стентов с лекарственным покрытием у реципиентов сопровождается 100% ангиографическим и процедурным успехом и сопряжена с низкой частотой развития рестенозов в стентах, однако необходимость повторной реваскуляризации, обусловленной прогрессированием БКАПС, сохраняется почти у половины пациентов [21]. При тяжелом многососудистом проксимальном и дистальном поражении КА и развитии некурабельной сердечной недостаточности показана только ретрансплантация сердца [1, 2, 12]. При анализе литературных данных становится ясно, что ЧКВ, являясь по сути паллиативным методом лечения БКАПС, приобретают все более широкое клиническое применение.

В нашем исследовании было выявлено 29 реципиентов (40,8%), у которых на протяжении посттрансплантационного периода развилась БКАПС. У 42 (59,2%) больных БКАПС не было. У 6 из них БКАПС была обнаружена в результате патологоанатомического исследования вне нашего института, и доподлинно установить тип артериопатии было невозможно. У 23 пациентов БКАПС выявлена в нашей клинике в процессе ангиографического обследования, коронарограммы были тщательно проанализированы, и проведена стратификация этих пациентов. У 12 из них выявлен тип поражения А по Gao S.Z. [10], у 11 – тип поражения В и С. При наличии типа поражения А было выполнено ЧКВ КА трансплантата в сроки до 5 лет – у 8, и после 5 лет – у 4 пациентов. Средний срок наблюдений составил $23,5 \pm 5,5$ мес. Максимальное время наблюдения после стентирования ПМЖВ составило более 8 лет. Только 50% пациентов, подвергшихся эндоваскулярному лечению БКАПС, погибли в последующем от нее же, остальные умерли от экстракардиальных причин. Этот факт свидетельствует о том, что выполнение ЧКВ при БКАПС (тип А ар-

териопатии трансплантата) является эффективной лечебной стратегией.

Проведенная нами сравнительная оценка актуальной выживаемости пациентов показала, что наличие БКАПС достоверно ($p > 0,05$) не влияет на актуальную выживаемость. Шансовый анализ также показал отсутствие негативного влияния БКАПС на возможность дожития до медианы выживаемости ($ODDR < 1$). Однако мультивариантный регрессионный анализ Кокса, обладающий значительно большей предсказующей значимостью и учитывающий воздействие фактора при его совокупном влиянии с другими факторами, показал, что наиболее важными предикторами риска являются наличие БКАПС (степень риска 2,69), наличие типов В и С артериопатии трансплантата, причем как в сопоставлении с наличием типа А, позволившем в нашей популяции пациентов выполнить ЧКВ (степень риска 5,93), так и в сопоставлении с пациентами без БКАПС (степень риска 5,73) ($p < 0,05$). Результаты регрессионного анализа свидетельствуют о том факте, что выполнение ЧКВ при типе поражения А позволяет практически уравнивать степень риска для этой группы и для группы реципиентов без БКАПС относительно прогноза выживаемости по сравнению с группой реципиентов с типом поражения КА В и С. Проведение ЧКВ без стентирования или со стентированием КА у 12 больных с типом поражения А достоверно увеличило актуальную выживаемость ($p < 0,05$) по сравнению с 11 больными, страдавшими БКАПС с дистальным поражением КА (тип В1, В2 и С), которым ЧКВ не могла быть выполнена. Сравнение актуальной выживаемости в группе пациентов без БКАПС и в группе пациентов с БКАПС, у которых было выполнено ЧКВ, показало достоверно более высокую выживаемость в последней группе. Такая ситуация может быть обусловлена тем обстоятельством, что устранение гемодинамически значимых стенозов КА при типе поражения А значительно улучшает прогноз выживаемости и выводит его на уровень, близкий к реципиентам без БКАПС. Также к возможным причинам такого результата ведет то обстоятельство, что пациенты, которым было выполнено ЧКВ, находятся под более пристальным и частым наблюдением, что позволяет профилактизировать у них развитие других осложнений, сокращающих длительность жизни. Результаты анализа актуальной выживаемости по Каплану–Майеру в некоторых парах групп, на первый взгляд, труднообъяснимы. Такие «парадоксы» обусловлены, во-первых, малочисленностью указанных групп, во-вторых, тем, что БКАПС как диагноз мы используем тогда, когда выявлены уже минимальные стенозирующие поражения КА. В-третьих, при статистическом анализе как нами, так и другими авторами включены в

анализ все пациенты с БКА, независимо от степени поражения КА пересаженного сердца, независимо от варианта течения БКАПС – быстро прогрессирующего (до 6 мес.) или медленно прогрессирующего (от 6 мес. до 10 и более лет). В настоящем исследовании отсутствует дифференцированный подход при анализе актуальной выживаемости в зависимости от степени стенозирования (менее или более 50%), варианта поражения КА (тип А, В1–2, С) и клинического варианта течения БКАПС. К сожалению, в настоящем исследовании выполнение подобного анализа было невозможным из-за малочисленности наблюдений. Таким образом, ЧКВ на КА трансплантата пролонгирует выживаемость, а летальность у этой категории больных не всегда связана со стенозирующим поражением КА пересаженного сердца. И хотя процедура ЧКВ по сути своей является паллиативной, тем не менее она достоверно пролонгирует жизнь пациентов после ТС, у которых развилась артериопатия трансплантата типа А. Эти данные совпадают с данными многих исследователей относительно значимости негативного влияния БКАПС на прогноз отдаленной выживаемости после ТС. Эволюция четырех десятилетий опыта ТС привела к улучшению общей выживаемости. Опасность смерти от отторжения и инфекции со временем снизилась, прежде всего в результате разработки новых иммуносупрессоров, антибиотиков, противовирусных препаратов. С другой стороны, среди причин смерти в сроки до 3 мес. БКАПС составляет 6%, от 3 мес. до 2 лет – 42%, от 2 до 5 лет – 46% и свыше 5 лет – 49%. Выживаемость при развитии БКАПС более 1 года – 67%, более 2 лет – 44%, и более 5 лет – 17% [12]. Таким образом, БКАПС лидирует среди причин смертности после трансплантации сердца. Интервенционные методы ее лечения позволяют увеличить продолжительность жизни реципиентов. Однако патогенетически обоснованная профилактика и терапия БКАПС нуждаются в дальнейшей разработке.

Постоянная электрокардиостимуляция

Проведенный нами анализ не идентифицировал постоянную электрокардиостимуляцию как фактор риска, ухудшающий прогноз выживаемости. Авторы также не приводят данных, свидетельствующих о том, что постоянная ЭКС достоверно ухудшает прогноз выживаемости после ТС [26].

Блокада правой ножки пучка Гиса

В анализ было включено только 55 пациентов. 16 пациентов, которым был имплантирован постоянный ЭКС, были исключены из этого анализа. При сравнении актуальной выживаемости групп пациентов, у которых была выявлена блокада ПНПГ ($n = 16$) и у которых БПНПГ не была выявлена ($n = 39$),

обнаружено, что БПНПГ достоверно не ухудшает прогноза выживаемости после ТС. Шансовый и регрессионный анализ Кокса не идентифицировали БПНПГ как фактор, влияющий на прогноз выживания. Наши данные согласуются с данными Marcus et al. относительно того, что БПНПГ не является прогностически неблагоприятным фактором [15].

Посттрансплантационная артериальная гипертензия

Посттрансплантационная артериальная гипертензия (АГ) выявлена у 34 (47,9%) пациентов с пересаженным сердцем. Используемые нами варианты анализа не идентифицировали АГ как фактор риска для отдаленной выживаемости. Посттрансплантационная АГ в значительной степени является медикаментозно обусловленной [2, 8, 12]. Мы не можем утверждать, что развитие посттрансплантационной АГ является фактором, лимитирующим длительность жизни пациентов с пересаженным сердцем. Мнения [8, 12] совпадают с нашими заключениями относительно влияния АГ на прогноз выживаемости.

Злокачественные новообразования

Злокачественные новообразования (ЗН), выявленные у 5,6% больных с пересаженным сердцем, начиная с 6-го года после ТС, являются значимым фактором летальности, однако при сравнении актуальной выживаемости в группе пациентов без развития онкологических осложнений и в группе с развитием таковых нами продемонстрировано достоверное различие актуальной выживаемости в группах ($p = 0,04$), причем выживаемость в группе пациентов с онкологическими осложнениями выше. Данный факт определяется тем обстоятельством, что начало регистрации данных осложнений приходится на период 6 и более лет после ТС, что превышает период полужизни в анализируемой популяции. Все пациенты с онкологическими заболеваниями в нашей популяции относятся к категории «долгожителей». Шансовый и регрессионный мультивариантный анализ Кокса также не идентифицировали ЗН как фактор, лимитирующий отдаленную выживаемость реципиентов после ТС. Данные нашего исследования совпадают с данными других исследователей [9, 11] в части, касающейся структуры заболеваемости. У 2 из 4 наших пациентов были выявлены базалиомы кожи. Оценить сопоставимость наших данных по другим критериям (сроки развития, выживаемость, нозологическая структура и т. д.) не представляется возможным ввиду малой численности группы (всего 4 наблюдения). На основании анализа данных зарубежных авторов, базирующихся

на несравнимо более объемном клиническом материале, можно полагать, что ЗН являются важной причиной, лимитирующей длительность выживания реципиентов [9].

ЦМВ-инфекция

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – одна из наиболее распространенных инфекционных причин заболеваемости и смертности у пациентов с пересаженными органами [2, 3, 8, 18]. В нашем исследовании был проведен сравнительный анализ актуальной выживаемости 30 инфицированных и 41 неинфицированного ЦМВ реципиента. Выявлено, что наличие ЦМВИ достоверно не влияет на актуальную выживаемость ($p > 0,05$). Шансовый анализ идентифицировал ЦМВИ в посттрансплантационном периоде как фактор, снижающий вероятность дожития до медианы выживаемости (5,6 года) (ODDR = 2,01). При регрессионном анализе Кокса степень влияния на прогноз выживаемости ЦМВИ не достигла уровня статистической значимости. Авторы единодушны в своем мнении, что ЦМВИ является фактором, провоцирующим и ускоряющим развитие БКАПС [18, 23]. Такие заключения сделаны на основании сравнения групп, в которых проводилась напряженная ранняя профилактика ЦМВИ (гипериммунный анти-ЦМВ-иммуноглобулин + ганцикловир), и в которых такая профилактика не проводилась или использовался только ганцикловир. Большинство авторов, исследующих влияние ЦМВИ на посттрансплантационные процессы, подчеркивают, что в раннем посттрансплантационном периоде необходимо проведение агрессивной профилактики ЦМВИ, включающей гипериммунный анти-ЦМВ глобулин и ганцикловир. Мы поддерживаем данную концепцию. Реципиенты нашей популяции в качестве профилактики получали ганцикловир.

Гепатотропная инфекция

Инфицирование вирусами HBV и HCV после ТС опасно в связи с возможностью гибели от хронического гепатита и первичного рака печени [17]. В нашем исследовании был проведен сравнительный анализ актуальной выживаемости двух групп реципиентов – 23 инфицированных (HBV, HCV, HBV + HCV) и 48 неинфицированных. Ни один из выполненных нами вариантов анализа не идентифицировал гепатотропную инфекцию как фактор риска для отдаленной выживаемости. Все пациенты в нашем исследовании, погибшие от гепатитов, к моменту смерти перешагнули рубеж полужизни и относились к категории долгожителей. Этот факт, по-видимому, и обусловил отсутствие влияния гепатотропной инфекции на отдаленную выживаемость. Исследования показали, что HBV-инфекция

после ТС ведет к хроническому поражению печени у большинства инфицированных пациентов, являясь причиной цирроза более чем у 55% инфицированных пациентов в течение первого десятилетия после ТС [24]. Печеночная недостаточность является наиболее распространенной причиной смерти в группе инфицированных реципиентов. Авторы полагают, что активная HBV-вакцинация необходима для всех потенциальных реципиентов сердца. Lunel et al., напротив, заключают, что гистологические изменения в печени не прогрессируют быстро у пациентов с посттрансплантационной гепатотропной инфекцией, обусловленной HBV или HCV [14]. Авторы делают вывод о незначительном влиянии инфицирования вирусами гепатитов В и С на выживаемость после ТС. Таким образом, с одной стороны, инфицирование HBV- и HCV-вирусами у пациентов после ТС является фактором риска развития фатальных нарушений функции печени, а с другой стороны, большинство авторов отмечают незначительное влияние гепатотропной вирусной инфекции на отдаленную выживаемость после ТС. Большинство исследователей полагают, что для профилактики посттрансплантационной HBV-инфекции необходима активная вакцинация кандидатов на ТС, состоящих в листе ожидания. Учитывая высокий риск развития вышеперечисленных осложнений, в протоколе подготовки к ТС НИИТ и ИО с 1998 г. обязательным мероприятием является профилактическая вакцинация против вируса гепатита В.

Резюмируя наше исследование, можно с уверенностью заключить, что БКАПС, оставаясь до сих пор патологией неясного генеза, лидирует среди причин смертности реципиентов после трансплантации сердца. Интервенционные методы ее лечения, являясь паллиативными, все же позволяют увеличивать продолжительность жизни реципиентов. Патогенетически обоснованная профилактика и терапия БКАПС нуждаются в дальнейшей разработке. Решение этих вопросов позволит радикально снизить смертность после ТС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- БКАПС идентифицирована как предиктор риска, достоверно ухудшающий прогноз отдаленной выживаемости. Наличие типов В1, В2 и С артериопатии трансплантата, причем как в сопоставлении с типом А, так и в сопоставлении с пациентами без БКАПС является особенно неблагоприятным фактором прогноза.
- Проведение ЧКВ у больных БКАПС с типом поражения А достоверно улучшает актуальную выживаемость по сравнению с больными, страдавшими БКАПС с дистальным поражением

(тип В1, В2 и С), которым не могло быть выполнено ЧКВ.

- Наличие в посттрансплантационном периоде эпизодов острого клеточного и гуморального отторжения без нарушений гемодинамики не является предиктором неблагоприятного прогноза для отдаленной выживаемости.
- Нарушение проводимости по правой ножке пучка Гиса, а также посттрансплантационная дисфункция синусового узла, требующая постоянной ЭКС, и посттрансплантационная артериальная гипертензия не идентифицированы как факторы риска, ухудшающие прогноз отдаленной выживаемости.
- Наличие злокачественных новообразований в посттрансплантационном периоде не идентифицировано как фактор, лимитирующий отдаленную выживаемость реципиентов.
- Цитомегаловирусная и гепатотропная инфекция (HBV и/или HCV) в посттрансплантационном периоде достоверно не ухудшают прогноз отдаленной выживаемости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца* / Под ред. В.И. Шумакова. М.: ООО «МИА», 2008. 160 с.
2. *Трансплантация сердца: Руководство для врачей* / Под ред. В.И. Шумакова. М.: ООО «МИА», 2006. 400 с.
3. *Трансплантология: Руководство для врачей* / Под ред. В.И. Шумакова. М.: ООО «МИА», 2006. 540 с.
4. *Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Шевченко О.П.* Отторжение пересаженного сердца. М.: Реафарм, 2005. 240 с.
5. *Agel R.A., Wells B.J., Hage F.G., Tallaj J. et al.* Re-stenosis after drug-eluting stents in cardiac allograft vasculopathy // *J Heart Lung Transplant.* 2008. V. 27 (6). P. 610–615.
6. *Aranda J.M., Pauly D.F., Kerensky R.A. et al.* Percutaneous coronary intervention versus medical therapy for coronary allograft vasculopathy. One centers experience // *J Heart Lung Transplant.* 2002. V. 21 (8). P. 860–866.
7. *Avedissian M.G., Bush H.S., Leachman D.R. et al.* Percutaneous transluminal coronary angioplasty after cardiac transplantation // *Texas Heart Institute J.* 1989. V. 16. P. 288–291.
8. *Baumgartner W.A.* Heart and lung transplantation. Saunders, 2nd edition. 2002. 597 p.
9. *Crespo-Leiro M.G., Alonso-Pulpon L., Vazquez de Prada J.A. et al.* Malignancy after heart transplantation: incidence, prognosis and risk factors // *Am J Transplant.* 2008. V. 8 (5). P. 1031–1039.
10. *Gao S.Z., Alderman E.L., Schroeder J.S., Silverman J.F., Hunt S.A.* Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings // *J Am Coll Cardiol.* 1988. V. 12 (3). P. 334–340.

11. Hoffmeier A., Wagner T., Nashan D., Rukosujew A., Erren M., Schmid C., Wirtz S.P., Scheld H.H. Malignomas following heart transplantation. *Z Kardiol.* 2002. V. 91 (12). P. 1013–1023.
12. Kirklin J.K., Yong J.B., McGiffin J.B. Heart transplantation. Churchill Livingstone, 1st edition. 2002. 883 p.
13. Lones M.A., Czer L.S., Trento A., Harasty D., Miller J.M., Fishbein M.C. Clinical-pathologic features of humoral rejection in cardiac allografts: a study in 81 consecutive patients // *J Heart Lung Transplant.* 1995. V. 14 (1 Pt 1). P. 151–162.
14. Lunel F., Cadranet J.F., Rosenheim M. et al. Hepatitis virus infections in heart transplant recipients: epidemiology, natural history, characteristics, and impact on survival. *Gastroenterology.* 2000. V. 119 (4). P. 1064–1074.
15. Marcus G.M., Hoang K.L., Hunt S.A., Chun S.H., Lee B.K. Prevalence, patterns of development, and prognosis of right bundle branch block in heart transplant recipients // *Am J Cardiol.* 2006. V. 98 (9). P. 1288–1290.
16. Mills R.M., Naftel D.C., Kirklin J.K. et al. Heart transplant rejection with hemodynamic compromise: a multiinstitutional study of the role of endomyocardial cellular infiltrate. *Cardiac Transplant Research Database // J Heart Lung Transplant.* 1997. V. 16 (8). P. 813–821.
17. Ong J.P., Barnes D.S., Younossi Z.M. et al. Outcome of de novo hepatitis C virus infection in heart transplant recipients // *Hepatology.* 1999. V. 30 (5). P. 1293–1298.
18. Potena L., Holweg C.T., Chin C. et al. Acute rejection and cardiac allograft vascular disease is reduced by suppression of subclinical cytomegalovirus infection // *Transplantation.* 2006. V. 82 (3). P. 398–405.
19. Syeda B., Roedler S., Schukro C. et al. Transplant coronary artery disease: Incidence, progression and interventional revascularization // *Int J Cardiol.* 2005. V. 104 (3). P. 269–274.
20. Tanaka K., Li H., Curran P.J. et al. Usefulness and safety of percutaneous coronary interventions for cardiac transplant vasculopathy // *Am J Cardiol.* 2006. V. 97 (8). P. 1192–1197.
21. Tarantini G., Favaretto E., Gardin A. et al. Drug-eluting stents for the treatment of coronary lesions in cardiac transplant vasculopathy: acute and mid-term clinical and angiographic outcomes // *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2008. V. 9 (4). P. 396–402.
22. Taylor D.O., Edwards L.B., Boucek M.M. et al. The registry of international Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-first official adult heart transplant report – 2004 // *J art Lung Transplant.* 2004. V. 23 (7). P. 796–803.
23. Valantine H.A. The role of viruses in cardiac allograft vasculopathy // *Am J Transplant.* 2004. V. 4 (2). P. 169–177.
24. Wedemeyer H., Pethig K., Manns M.P., Boker K.H. Hepatitis B infection in heart transplant patients // *Gastroenterology.* 2001. V. 120 (5). P. 1311–1313.
25. Wellnhofer E., Hiemann N.E., Hug J. et al. A decade of percutaneous coronary interventions in cardiac transplant recipients: a monocentric study in 160 patients // *J Heart Lung Transplant.* 2008. V. 27 (1). P. 17–25.
26. Woo G.W., Schofield R.S., Pauly D.F. et al. Incidence, predictors and outcomes of cardiac pacing after cardiac transplantation: an 11-year retrospective analysis // *Transplantation.* 2008. V. 85 (8). P. 1216–1218.