

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-3-141-146

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕИНВАЗИВНОГО ИНДЕКСА ЭЛАСТИЧНОСТИ СТЕНКИ ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

А.О. Шевченко¹⁻³, И.Ю. Тюняева¹, М.М. Лысенко¹, Н.Н. Колоскова¹, И.И. Муминов¹, Н.Ю. Захаревич¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Цель: изучение прогностического значения локального неинвазивного индекса эластичности стенки общей сонной артерии у реципиентов трансплантированного сердца. **Материалы и методы.** В исследование были включены реципиенты сердца ($n = 101$). Всем участникам исследования выполнено ультразвуковое исследование сонных артерий с оценкой демпфирующей функции артерий и измерением локальных и регионарных показателей упруго-эластических свойств общей сонной артерии (ОСА). Индекс эластичности стенки (iCOMPL) общей сонной артерии рассчитывался по формуле с использованием показателей диаметров общей сонной артерии в систолу и диастолу и измерениями систолического и диастолического АД. В качестве комбинированных конечных точек (нежелательных событий) оценивались смерть от всех причин, ретрансплантация сердца, клинически значимая болезнь коронарных артерий пересаженного сердца. **Результаты.** У реципиентов сердца без морфологических и иммуногистохимических признаков отторжения сердечного трансплантата выявление относительно низких значений расчетного индекса эластичности сосудистой стенки ОСА iCOMPL является предиктором более раннего развития нежелательных событий ($p = 0,03$). **Заключение.** Индекс эластичности сосудистой стенки общей сонной артерии iCOMPL является неинвазивным и легко воспроизводимым предиктором нежелательных событий в отдаленном периоде после трансплантации сердца и может быть использован в клинической практике с целью стратификации риска у реципиентов сердца.

Ключевые слова: эластичность сосудистой стенки, общая сонная артерия, трансплантация сердца, реципиенты.

Для корреспонденции: Лысенко Мария Магомедрасуловна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (926) 236-59-71. E-mail: maria4573@yandex.ru

Corresponding author: Maria Lysenko. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (926) 236-59-71. E-mail: maria4573@yandex.ru

PREDICTIVE VALUE OF NON-INVASIVE COMMON CAROTID ARTERY ELASTICITY IN HEART RECIPIENTS

A.O. Shevchenko¹⁻³, I.Yu. Tyunyaeva¹, M.M. Lysenko¹, N.N. Koloskova¹, I.I. Muminov¹, N.Yu. Zakharevich¹

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Objective: to study the predictive value of the local noninvasive elasticity index of the common carotid artery (CCA) wall in heart transplant recipients. **Materials and methods.** The study included 101 heart recipients. All study subjects underwent ultrasound examination of carotid arteries with assessment of the damping function of arteries and measurement of local and regional indicators of elastic properties of the CCA. The vascular wall elasticity index (iCOMPL) of the CCA was calculated according to the formula using the CCA diameters in systole and diastole and measurements of systolic and diastolic blood pressure. All-cause death, heart retransplantation, and clinically significant heart transplant coronary artery disease were evaluated as combined endpoints (adverse outcomes). **Results.** In heart recipients without morphological and immunohistochemical signs of heart graft rejection, detection of relatively low iCOMPL of CCA is a predictor of earlier development of adverse events ($p = 0.03$). **Conclusion.** iCOMPL of the CCA is a noninvasive and easily reproducible predictor of adverse outcomes in the long-term period after heart transplantation and can be used in clinical practice for the purpose of risk stratification in heart recipients.

Keywords: vascular wall elasticity, common carotid artery, heart transplantation, recipients.

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы улучшения отдаленного прогноза и достижения активного долголетия у реципиентов сердца в настоящее время выходят на первый план и, по сути, определяют дальнейшее развитие всей отрасли трансплантационной кардиологии. Действительно, в настоящее время трансплантация сердца остается наиболее эффективным методом лечения терминальной сердечной недостаточности; увеличение количества центров в Российской Федерации, выполняющих трансплантацию сердца, рост числа этих операций, совершенствование технологий оказания медицинской помощи, сопровождающееся десятикратным снижением периоперационной и госпитальной смертности, развитие программ реабилитации привело к многократному увеличению количества пациентов с трансплантированным сердцем [1, 2]. Вместе с тем достигнутые успехи обусловлены в первую очередь снижением частоты нежелательных событий в ранние сроки после операции, и дальнейшее улучшение отдаленного прогноза у реципиентов сердца предполагает развитие методов стратификации риска, профилактики и своевременного лечения патологических состояний в отдаленном периоде.

Основные негативные факторы, определяющие отдаленный прогноз, помимо перманентного риска развития отторжения, – кардиопатия сердечного трансплантата и экстракардиальные осложнения, обусловленные побочными действиями иммуносупрессивной терапии, а также связанные с нарушени-

ем сердечных рефлексов, вегетативной денервацией сердца и хронической субклинической активацией системы воспаления, оказывающей негативное влияние на функцию эндотелия кровеносных сосудов [3].

Показатели, характеризующие эластичность артериальной стенки крупных магистральных артерий, согласно нашей гипотезе, могут быть использованы в качестве неинвазивных предикторов нежелательных событий и маркеров различных осложнений. Простота, воспроизводимость и невысокая стоимость исследования морфологических свойств крупных артерий и физиологической оценки параметров кровотока при помощи ультразвуковых методов исследования предполагают высокий потенциал их рутинного применения [4–7].

Ранее в одноцентровом проспективном наблюдательном исследовании было доказано, что у реципиентов сердца изменения упруго-эластических свойств общей сонной артерии (ОСА) связаны с развитием отторжения трансплантированного сердца, ригидность артериальной стенки общей сонной артерии повышается при всех типах острого отторжения сердечного трансплантата, с последующим его снижением на фоне проводимой терапии [8, 9]. Также было установлено, что оценка другого ультразвукового параметра – показателя эластичности общей сонной артерии (ПЭС ОСА) – может отражать степень неблагоприятного воздействия различных факторов на магистральные артерии у реципиентов солидных органов [10].

Целью настоящего исследования стало изучение прогностического значения локального неинвазивного индекса эластичности стенки общей сонной артерии у реципиентов трансплантированного сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Результаты настоящего исследования основаны на анализе данных, полученных при динамическом наблюдении в ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова) реципиентов трансплантированного сердца ($n = 101$), которым в период с марта 2000-го по апрель 2015 года была произведена операция ортотопической трансплантации сердца.

Все пациенты после трансплантации получали комбинированную иммуносупрессивную терапию, включающую в себя препараты такролимуса, микрофеноловой кислоты и глюкокортикостероидов, а также необходимую адъювантную терапию по показаниям.

Измерения показателей эластичности артериальной стенки были произведены при проведении планового обследования после операции трансплантации сердца в период с февраля 2013-го по май 2015 г.

Критерием исключения являлось наличие признаков отторжения сердечного трансплантата, выявленных при проведении эндомиокардиальной биопсии или острых инфекционных заболеваний.

Определение показателей структурно-функциональных характеристик стенки ОСА проводилось с использованием ультразвуковой диагностической системы Vivid S70N линейным мультисекторным датчиком 9 МГц с измерением толщины комплекса «интима-медиа», определением каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (СПВ), расчета индекса эластичности, далее обозначенного iCOMPL (от англ. index COMPLiance). Индекс эластичности сосудистой стенки рассчитывался по формуле:

$$iCOMPL = [(D_{dia}^2 - D_{sys}^2)/D_{dia}^2]/[(P_{sys} - P_{dia})/P_{sys}],$$

где D_{sys} и D_{dia} – соответственно диаметры ОСА в систолу и диастолу; P_{sys} и P_{dia} – уровни систолического и диастолического артериального давления.

Изучение выживаемости без нежелательных событий проводилось на основании оценки времени наступления комбинированной «конечной точки», которая включала гибель пациента (от всех причин), развитие клинически значимой дисфункции сердечного трансплантата, потребовавшей выполнения 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.

Статистическая обработка результатов исследования производилась с использованием пакета программного обеспечения Wizard Pro (Version 1.9.49, MacOS). Для проверки нормальности распределения значений использовали критерий Шапиро–Уилка. Достоверность различий количественных показателей, отвечающих критериям нормального распределения, определялась по t-критерию Стьюдента, в остальных случаях – с использованием критерия Манна–Уитни. Различия качественных признаков оценивались путем построения таблиц сопряженности и их последующего анализа с помощью критерия хи-квадрат. Выживаемость без нежелательных событий оценивалась при помощи метода Каплана–Мейера, для сравнения кривых выживаемости применяли лог-ранговый метод. Во всех использованных в исследовании методах статистического анализа достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение прогностического значения показателя эластичности ОСА выполнялось у 101 реципиента сердца.

Показанием к трансплантации сердца являлась терминальная стадия хронической сердечной недостаточности, у большей части пациентов – в исходе дилатационной кардиомиопатии (51 пациент) и ишемической кардиомиопатии (33 пациента). Среди пациентов было 80 лиц мужского пола и 21 – женского; средний возраст реципиентов составил $47,9 \pm 1,9$ года. В исследование включались лица не моложе 15 и не старше 78 лет, пережившие 30 суток после операции.

Ультрасонографическое исследование сонных артерий проводилось в среднем спустя $469,91 \pm 280,65$ сут после трансплантации сердца.

Медиана значений индекса эластичности ОСА iCOMPL в данной выборке реципиентов сердца составила $0,044 \text{ мм}^2/\text{мм рт. ст.}$ В зависимости от величины значений показателя эластичности, выше или ниже медианы (0,044), реципиенты были разделены на 2 подгруппы (табл.).

Пациенты с высокой эластичностью ($iCOMPL > 0,044 \text{ мм}^2/\text{мм рт. ст.}$) по возрасту, полу, количеству больных с ИБС в анамнезе, продолжительности наблюдения после трансплантации сердца в среднем не отличались от реципиентов с низким значением iCOMPL. В показателях ТИМ ОСА и СПВ также не обнаружено достоверных различий, в то время как разница в величине iCOMPL была статистически значима ($p < 0,001$).

Общий период наблюдения составил $3010,8 \pm 280,0$ сут (от 126 до 8652 сут, 95% ДИ: 2730,9–3290,8 сут). В течение периода наблюдения комбинированная конечная точка (смерть, ретрансплантация сердца и развитие БКАПС, требовавшее

Таблица

Сравнительная характеристика реципиентов сердца в зависимости от величины значения индекса эластичности ОСА iCOMPL

Comparative characteristics of heart recipients depending on the iCOMPL of the CCA

Показатель	iCOMPL <0,044 мм ² /мм рт. ст.	iCOMPL >0,044 мм ² /мм рт. ст.	Досто- верность различий, p
Общее количество	50	51	–
Количество лиц женского пола	12	9	0,432
Возраст	46,9 ± 3,5	46,8 ± 4,3	0,953
Количество больных с ИБС в анамнезе	16	17	0,268
Время после ОТТС до определения показателей	532,8 ± 246,0	484,7 ± 125,5	0,729
ТИМ ОСА, мм	0,76 ± 0,06	0,78 ± 0,04	0,689
СПВ, м/с	14,7 ± 1,6	13,3 ± 1,8	0,241
COMPL, мм ² /мм рт. ст.	0,029 ± 0,002	0,082 ± 0,013	<0,001

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОТТС – ортотопическая трансплантация сердца; ТИМ ОСА – толщина комплекса «интима–медия» общей сонной артерии; СПВ – скорость пульсовой волны; COMPL – показатель эластичности общей сонной артерии.

Note. ИБС – coronary artery disease; ОТТС – orthotopic heart transplantation; ТИМ ОСА – common carotid artery intima-media thickness; СПВ – pulse wave velocity; COMPL – common carotid artery elasticity index.

проведения коронарной ангиопластики) сердечного трансплантата развилась у 61 пациента в течение $2754,0 \pm 346,8$ сут (от 153 до 5226 сут, 95% ДИ: 2407,3–3100,8 сут).

В подгруппе реципиентов с низким значением расчетного индекса эластичности iCOMPL средний период наблюдения составил $2677,0 \pm 402,1$ сут (95% ДИ: 2274,9–3079,1 сут), зарегистрировано 33 нежелательных события, развившихся в период от 153 до 4337 сут, среднее время до наступления нежелательного события составило $2475,8 \pm 479,9$ сут, 95% ДИ: 1995,8–2955,7 сут.

В подгруппе реципиентов с высоким значением расчетного индекса эластичности iCOMPL средний период наблюдения составил $3338,1 \pm 381,7$ сут (95% ДИ: 2956,4–3719,8 сут), зарегистрировано 28 нежелательных событий, развившихся в период от 378 до 5226 сут, среднее время до наступления нежелательного события составило $3250,1 \pm 647,5$ сут, 95% ДИ: 1995,8–2955,7 сут.

Кривые выживаемости Каплана–Мейера в подгруппах реципиентов со значениями эластичности больше и меньше медианы распределения представлены на рисунке.

Сравнение кривых выживаемости без нежелательных событий выявило достоверно более благоприятный прогноз у реципиентов сердца со значениями расчетного индекса эластичности (iCOMPL) выше 0,044 мм²/мм рт. ст. ($p = 0,03$). При этом изучение связи выживаемости без нежелательных событий от возраста, пола, ТИМ, СПВ не выявило достоверных зависимостей.

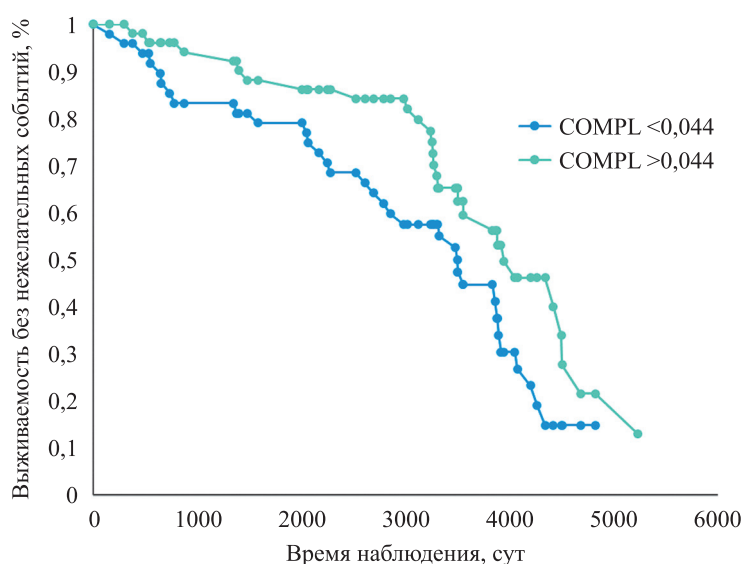


Рис. Кривые выживаемости Каплана–Мейера без нежелательных событий в подгруппах больных с различной эластичностью стенки ОСА (iCOMPL – индекс эластичности сосудистой стенки)

Fig. Kaplan–Meier survival curves without adverse outcomes in subgroups of patients with different CCA wall elasticity (iCOMPL – vascular wall elasticity index)

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у реципиентов сердца без морфологических и иммуногистохимических признаков отторжения сердечного трансплантата выявление относительно низких значений расчетного индекса эластичности сосудистой стенки ОСА iCOMPL является предиктором более раннего развития нежелательных событий, включающих гибель пациента, развитие клинически значимой дисфункции сердечного трансплантата, потребовавшей выполнения 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.

Ранее мы изучали свойства показателя, отражающего степень ригидности артериальной стенки сонной артерии iRIG, который рассчитывали на основании определения ультрасонографических морфометрических и доплеровских показателей общей сонной артерии – диаметров ОСА в систолу и диастолу, пиковой систолической и конечной диастолической скорости кровотока и времени ускорения кровотока под воздействием систолической пульсовой волны [9]. Однако этот показатель, хоть и призван был с высокой точностью отражать истинную ригидность артериальной стенки, но требовал больше временных затрат на определение. Формула определения показателя эластичности, используемая в данной работе, требует измерения всего лишь двух показателей – диаметров ОСА в систолу и диастолу, без необходимости доплеровского исследования скоростных показателей внутрисосудистого кровотока.

В предыдущих исследованиях нами доказано, что отторжение сердечного трансплантата сопровождается изменением упруго-эластических свойств стенки магистральных артерий, в частности общей сонной артерии (ОСА), и разработан показатель ригидности сосудистой стенки, величина которого связана с риском развития отторжения трансплантата [11]. Получены свидетельства того, что изменения упруго-эластических свойств ОСА при отторжении могут носить функциональный характер и быть обратимыми при успешном лечении отторжения [8].

Патогенетическая связь определяемого в настоящей работе индекса iCOMPL с отдаленным прогнозом может объясняться тем, что эластичность артериальной стенки зависит, с одной стороны, от тонуса гладкомышечных клеток, с другой – от выраженности ремоделирования, которое, в свою очередь, характеризуется количеством и качеством соединительно-тканых волокон, кальцинозом, выраженностью воспаления и клеточным составом артериальной стенки. Важная роль в регулировании тонуса мио-

цитов сосудистой стенки принадлежит эндотелию. Повышение объема циркулирующей крови, асинхрония пульсовой волны, симпатическая стимуляция, активация воспаления и действие проатерогенных факторов сопровождаются нарушением эндотелиальной функции, и следовательно, снижением эластичности артериальной стенки. Иными словами, механизмы, приводящие к развитию нежелательных событий – кардиопатии сердечного трансплантата с ее осложнениями, развитию и прогрессированию БКАПС, атеротромбоза, необратимой дисфункции сердечного трансплантата, требующей выполнения ретрансплантации, а также гибели пациента, – в той или иной степени напрямую или косвенно оказываются связаны со снижением эластических свойств стенки крупных магистральных артерий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный и апробированный в ходе проведенного исследования индекс эластичности сосудистой стенки общей сонной артерии iCOMPL является неинвазивным и легко воспроизводимым предиктором нежелательных событий в отдаленном периоде после трансплантации сердца, который может быть использован в клинической практике с целью стратификации риска у реципиентов сердца.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Global Observatory on Donation and Transplantation [cited 2023 Okt 9]. Available from: <https://www.transplant-observatory.org/contador1/>.
2. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году, XV сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (3): 8–30. Gauthier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2022, 15th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (3): 8–30. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2023-3-8-30.
3. Awad MA, Shah A, Griffith BP. Current status and outcomes in heart transplantation: a narrative review. *Rev Cardiovasc Med*. 2022; 23 (1): 11. doi: 10.31083/j.rcm2301011.
4. Colvin M, Harcourt N, Leduc R, Raveendran G, Sonbol Y, Wilson R, Duprez D. Heart transplantation and arterial elasticity. *Transplant Research and Risk Management*. 2014; 6: 1–7. doi: 10.2147/trrm.s43847.
5. Lacolley P, Regnault V, Segers P, Laurent S. Vascular Smooth Muscle Cells and Arterial Stiffening: Relevance

- in Development, Aging, and Disease. *Physiol Rev*. 2017; 97 (4): 1555–1617. doi: 10.1152/physrev.00003.2017.
6. Holzapfel GA, Gasser TC, Ogden RW. A new constitutive framework for arterial wall mechanics and a comparative study of material models. *J of Elasticity*. 2012; 61 (1–3): 1–48. doi: 10.1023/A:1010835316564.
 7. Messas E, Pernot M, Couade M. Arterial wall elasticity: State of the art and future prospects. *Diagn Interv Imaging*. 2013; 94 (5): 561–569. doi: 10.1016/j.diii.2013.01.025.
 8. Шевченко АО, Тюняева ИЮ, Насырова АА, Можейко НП, Готье СВ. Динамика показателя ригидности стенки общей сонной артерии на фоне лечения отторжения трансплантированного сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015; 17 (3): 8–13. Shevchenko AO, Tyunyaeva IYu, Nasyrova AA, Mozheiko NP, Gautier SV. Dynamics of iRIG in treatment of heart transplant rejections. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2015; 17 (3): 8–13. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2015-3-8-13.
 9. Шевченко АО, Тюняева ИЮ, Насырова АА, МIRONKOV БЛ, Ильинский ИМ, Шевченко ОП, Готье СВ. Способ ранней скрининговой диагностики гуморального отторжения трансплантированного сердца. Патент на изобретение RU 2557699 C1. 27.07.2015. Заявка № 2014134160/14 от 20.08.2014. Shevchenko AO, Tyunyaeva IYu, Nasyrova AA, Mironkov BL, Iliinskii IM, Shevchenko OP, Gautier SV. A method for early screening diagnosis of humoral rejection of a transplanted heart. Patent for the invention RU 2557699 C1. 07/27/2015. Application No 2014134160/14 dated 08/20/2014.
 10. Шевченко АО, Тюняева ИЮ, Лысенко ММ, Колоскова НН, Сайдулаев ДА, Зубенко СИ и др. Изменения показателей эластичности стенки общей сонной артерии у реципиентов солидных органов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (4): 17–21. Shevchenko AO, Tyunyaeva IYu, Lysenko MM, Koloskova NN, Saydulaev DA, Zubenko SI et al. Changes in common carotid artery elasticity in solid organ recipients. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (4): 17–21. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2023-4-17-21.
 11. Шевченко АО, Тюняева ИЮ, Насырова АА, Ильинский ИМ, Шевченко ОП, Готье СВ, Попцов ВН. Common carotid artery wall rigidity index is a marker of cardiac allograft rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34 (4): S298. doi: 10.1016/j.healun.2015.01.839.

Статья поступила в редакцию 03.07.2024 г.
The article was submitted to the journal on 03.07.2024