

DOI: 10.15825/1995-1191-2014-3-23-30

ПЕРСПЕКТИВЫ УЛУЧШЕНИЯ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Готье С.В.^{1, 2}, Шевченко А.О.^{1, 3}, Кормер А.Я.¹, Попцов В.Н.¹, Шевченко О.П.^{1, 2}

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова»

Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», кафедра трансплантологии

и искусственных органов, Москва, Российская Федерация

³ ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра кардиологии, Москва, Российская Федерация

Представлен анализ клинических результатов трансплантации сердца; основные направления исследований по разработке и внедрению методов ранней диагностики нежелательных событий и лечения пациентов с трансплантированным сердцем в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России. В числе разрабатываемых неинвазивных методов прогнозирования, оценки риска сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов сердца: анализ лабораторных биомаркеров, участвующих в формировании взаимоотношений трансплантата и организма реципиента; ультразвуковая диагностика функционального и структурного ремоделирования периферических артерий. Обсуждаются вопросы совершенствования медикаментозной терапии, подчеркнута значимость мультидисциплинарного подхода, преемственности в ведении пациентов с трансплантированным сердцем.

Ключевые слова: трансплантация сердца, отдаленные результаты, неинвазивная диагностика, биомаркеры.

PROSPECTS TO IMPROVE LONG-TERM OUTCOMES OF CARDIAC TRANSPLANTATION

Gautier S.V.^{1, 2}, Shevchenko A.O.^{1, 3}, Kormer A.Ya.¹, Poptsov V.N.¹, Shevchenko O.P.^{1, 2}

¹ V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of transplantology and artificial organs, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of cardiology, Moscow, Russian Federation

The analysis of clinical outcomes of cardiac transplantation is presented. The main directions of research on the development and implementation of methods for early diagnosis of adverse events and treatment of patients with heart transplant in V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation are given. Among the non-invasive methods of forecasting, assessment of the risk of cardiovascular complications in heart recipients being developed are: analysis of laboratory biomarkers involved in the formation of relationship of the graft and the recipient; ultrasound diagnosis of functional and structural remodeling of peripheral arteries. The issues of improving drug therapy are discussed. The importance of multidisciplinary approach, continuity in management of the patients with heart transplant is emphasized.

Key words: heart transplantation, long-term outcomes, non-invasive diagnosis, biomarkers.

Несмотря на эффективность современной медикаментозной терапии, методов реваскуляризации и ресинхронизации миокарда, применяемых для лечения сердечной недостаточности, примерно у 5% [1, 2] больных тяжелой сердечной недостаточностью операция ортотопической трансплантации сердца (ТС) остается основным методом лечения,

позволяющим существенно улучшить прогноз и качество жизни [3, 4].

В России на протяжении последних лет отмечается значительный рост числа трансплантации сердца и других органов. Так, по данным Регистра Российского трансплантологического общества, в 2013 г. количество трансплантаций серд-

ца, выполняемых в России в 10 из общего числа 41 трансплантологических центров, увеличилось на 24,2% по сравнению с 2012 г. и на 54,7% – по сравнению с 2011 г. и составило 164 операции. При этом почти две трети (62,2%) – 102 трансплантации были выполнены в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» (ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова), что явилось самым большим показателем не только в России, но и в мире [5].

Согласно данным Регистра Международного общества трансплантологов ISHLT, средний период выживаемости пациентов с трансплантированным сердцем в настоящее время составляет 15 лет, при этом многие больные живут гораздо дольше [6]. Среди факторов, ограничивающих выживаемость пациентов после трансплантации сердца, ведущую роль занимает отторжение трансплантата, риск развития которого наибольший в раннем послеоперационном периоде и в течение первого года после операции [7]. В последнее десятилетие получили широкое распространение новые протоколы иммуносупрессии с использованием эффективных лекарственных средств нового поколения. Внедрение в клиническую практику ингибиторов кальциневрина было ключевым моментом в снижении частоты острого отторжения трансплантата сердца и улучшении показателей ранней выживаемости. Препараты микофеноловой кислоты и ингибиторы пролиферативного сигнала продемонстрировали возможность еще большего снижения частоты эпизодов острого отторжения,

а также снижения заболеваемости васкулопатией трансплантата сердца, которая считается важным фактором, лимитирующим выживаемость реципиентов в отдаленном периоде [8–10]. В то же время на фоне усиления иммуносупрессии увеличилась частота специфических и неспецифических побочных действий иммуносупрессивной терапии, и в первую очередь инфекционных осложнений и новообразований [11].

В ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова в период с октября 1986 года по февраль 2014 года было выполнено 433 ТС. В настоящее время имеется информация о состоянии 419 (96,8%) из этих пациентов, среди которых летальный исход развился у 161 (38,4%). Общий анализ смертности за весь период проведения трансплантации сердца в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова показал, что 10% всех летальных исходов развивалось в течение первых суток, 25% – в течение первых 6 дней, 33% – в течение 18 дней после операции. При этом выживаемость в течение первых 18 дней после проведения ТС была самой низкой в период с 1986-го по 1991 г. ($0,76 \pm 0,06$), имела некоторую тенденцию к улучшению до 2009 г. ($0,8 \pm 0,06$, различия недостоверны), существенно улучшилась в 2010–2012 гг. ($0,89 \pm 0,05$, $p = 0,018$), а в 2013–2014 гг. возросла до $0,97 \pm 0,05$ (по сравнению с выживаемостью в 2010–2012 гг., $p = 0,02$).

Таким образом, несмотря на значительное увеличение количества проводимых операций, относительная выживаемость больных в раннем послеоперационном периоде (18 суток) в 2013 г. улучшилась в 4,4 раза по сравнению с периодом

Готье Сергей Владимирович – д. м. н., академик РАН, профессор, директор ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация. *Шевченко Алексей Олегович* – д. м. н., профессор кафедры кардиологии ФУВ Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация; главный научный сотрудник отдела координации и мониторинга научных программ того же центра. *Кормер Аркадий Яковлевич* – к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела кардиохирургии, трансплантации сердца и легких того же центра. *Попцов Виталий Николаевич* – д. м. н., профессор, заместитель директора по реализации высокотехнологических программ, заведующий отделом анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии того же центра. *Шевченко Ольга Павловна* – д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела регуляторных механизмов в трансплантологии того же центра; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Шевченко Алексей Олегович. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. 8 (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru.

Gautier Sergey Vladimirovich – academician of the RAS, professor, Director Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation, Head of department of transplantology and artificial organs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. *Shevchenko Alexey Olegovich* – professor of department of cardiology, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; chief research fellow, department of coordination and monitoring of research program at the same center. *Kormer Arkadiy Yakovlevich* – leading research fellow, department of cardiac surgery, heart and lung transplantation at the same center. *Poptsov Vitaliy Nikolaevich* – professor, deputy director of high technology programs implementation, head of department of anesthesiology and intensive therapy at the same center. *Shevchenko Olga Pavlovna* – professor, deputy director of scientific research, head of department of regulatory mechanisms in transplantology at the same center; professor of the department of transplantology and artificial organs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation.

For correspondence: Shevchenko Alexey Olegovich. Address: 1, Schukinskaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. 8 (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru.

2010–2012 гг. и в 8,6 раза по сравнению с периодом 1986–2009 гг. (рис. 1). Достигнутое увеличение выживаемости в ранние сроки после операции ОТТС обусловлено, в первую очередь, совершенствованием организации программы донорства и трансплантации сердца, качеством оперативного лечения, применением современных методов механической поддержки кровообращения, а также улучшением анестезиологического пособия и протоколов иммуносупрессии.

Сравнительный анализ отдаленных результатов у больных, оперированных в разные годы в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова, показал, что 5-летняя выживаемость среди оперированных в период 1986–1991 гг. составляла $0,34 \pm 0,08$, в 1992–2006 гг. – $0,51 \pm 0,08$, в 2007–2009 гг. – $0,67 \pm 0,09$, в 2010–2012 гг. – $0,85 \pm 0,12$ (рис. 2). Иными словами, после достоверной положительной динамики в период с 1992-го по 2007 г., когда относительная 5-летняя выживаемость увеличилась в 1,84 раза ($p = 0,038$), и в период с 2007-го по 2010 г., когда этот показатель улучшился в 2,14 раза, на протя-

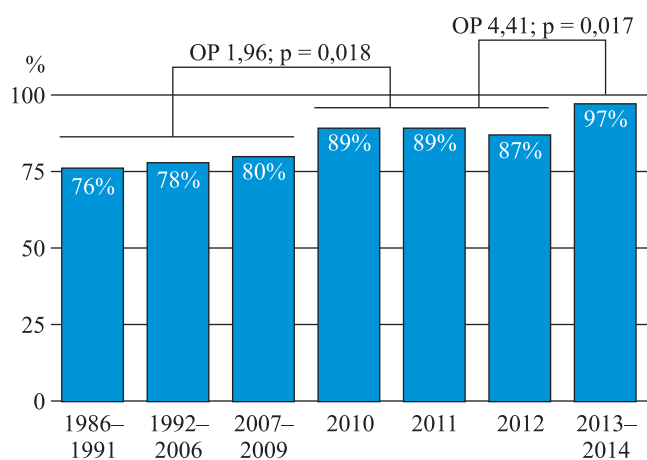


Рис. 1. Динамика выживаемости больных в раннем периоде после ТС, выполненной в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова

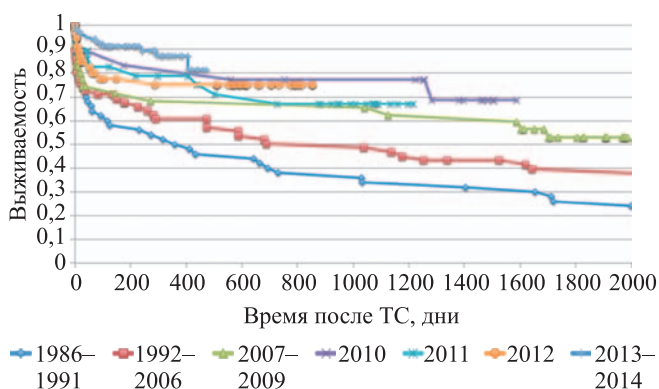


Рис. 2. Пятилетняя выживаемость у больных после ТС, выполненной в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова в разные годы

жении последних нескольких лет рост показателей выживаемости после ТС замедлился и достиг уровня «плато».

В отличие от раннего послеоперационного периода факторы, определяющие выживаемость больных в более поздние сроки после ТС, иные и включают, с одной стороны, побочные действия иммуносупрессивной терапии, такие как инфекционные осложнения, злокачественные новообразования, нефропатию, сахарный диабет, артериальную гипертензию, неврологические нарушения, остеопороз, депрессию и др. Другая группа факторов обусловлена взаимодействием организма реципиента и трансплантированного органа, проявляющимся различными формами отторжения трансплантата, среди которых наиболее неблагоприятным является васкулопатия трансплантата, и как ее проявление – болезнь коронарных артерий пересаженного сердца [12].

Решение проблемы улучшения прогноза у пациентов с трансплантированным сердцем предполагает совершенствование методов ведения больных в отдаленном периоде после трансплантации. В связи с этим большое внимание уделяется стратификации риска развития нежелательных событий и индивидуальному подбору иммуносупрессивных лекарственных средств, а также сопутствующей лекарственной и немедикаментозной терапии.

Для поддержания баланса между адекватной иммуносупрессивной терапией и профилактики ее побочных действий необходим мониторинг концентрации иммуносупрессантов и выявление ранних признаков отторжения трансплантата. У большинства больных отторжение трансплантата на ранних стадиях не имеет клинических проявлений. Это обуславливает необходимость проведения регулярных плановых биопсий миокарда с целью выявления признаков отторжения и своевременного начала лечения [13].

Разработка и создание неинвазивных методов стратификации риска, доступных на уровне учреждений здравоохранения общего профиля, находящихся в местах жительства больных, позволит улучшить раннюю диагностику и будет способствовать увеличению продолжительности и качества жизни пациентов после ТС за счет минимизации поздних посттрансплантационных осложнений. В частности, начиная с 1999 г. в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова выполняется программа по выявлению перспективных и достоверных биомаркеров, позволяющих определять риск развития васкулопатии трансплантированного сердца, острого и хронического отторжения трансплантата [14].

Контроль уровня биомаркеров у реципиентов трансплантата сердца в сочетании с клиническим обследованием, результатами коронароангиогра-

фии и эндомикардиальной биопсии позволяет оценивать у пациентов риск развития васкулопатии трансплантированного сердца, острого клеточного или антителоопосредованного отторжения. Анализ биомаркеров может быть полезным для развития индивидуализированного подхода, определения мишеней патогенетически обоснованной терапии, оценки ее эффективности. Развитие направления, основанного на анализе неинвазивных тестов – биомаркеров, – является принципиально важным и перспективным для улучшения ближайших и отдаленных результатов трансплантации сердца [15, 16].

Результаты проведенных ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова проспективных исследований у 98 реципиентов сердца с продолжительностью наблюдения от одного года до 11 лет показали, что концентрация ряда маркеров, измеренная у реципиентов сердца в предоперационном периоде, может служить предиктором развития васкулопатии трансплантированного сердца, острого клеточного или антителоопосредованного отторжения. В частнос-

ти, частота нежелательных событий в отдаленном периоде после трансплантации сердца была достоверно выше у лиц с исходно повышенным уровнем антител к кардиолипину (≥ 23 ЕД/л, RR 2,18; 95% CI 1,25 до 6,14, $p = 0,005$), ассоциированного с беременностью протеина плазмы PAPP-A (≥ 11 мЕд/л, RR 4,27; 95% CI 1,61 до 11,31, $p = 0,0006$), растворимой формы лиганда CD40 (sCD40L, $\geq 1,6$ нг/мл, RR 2,08; 95% CI 1,05 до 4,11, $p = 0,003$) и плацентарного фактора роста PlGF (≥ 12 пг/мл, RR 2,43; 95% CI 1,09 до 5,44, $p = 0,02$).

У пациентов с низкими дотрансплантационными уровнями аутоантител к кардиолипину, ассоциированного с беременностью белка плазмы, растворимой формы лиганда CD40 или плацентарного фактора роста выживаемость без развития указанных сердечно-сосудистых осложнений была значительно выше по сравнению с пациентами, у которых был высокий уровень вышеперечисленных биомаркеров (рис. 3).

Определение уровней специфических биомаркеров в послеоперационном периоде также может

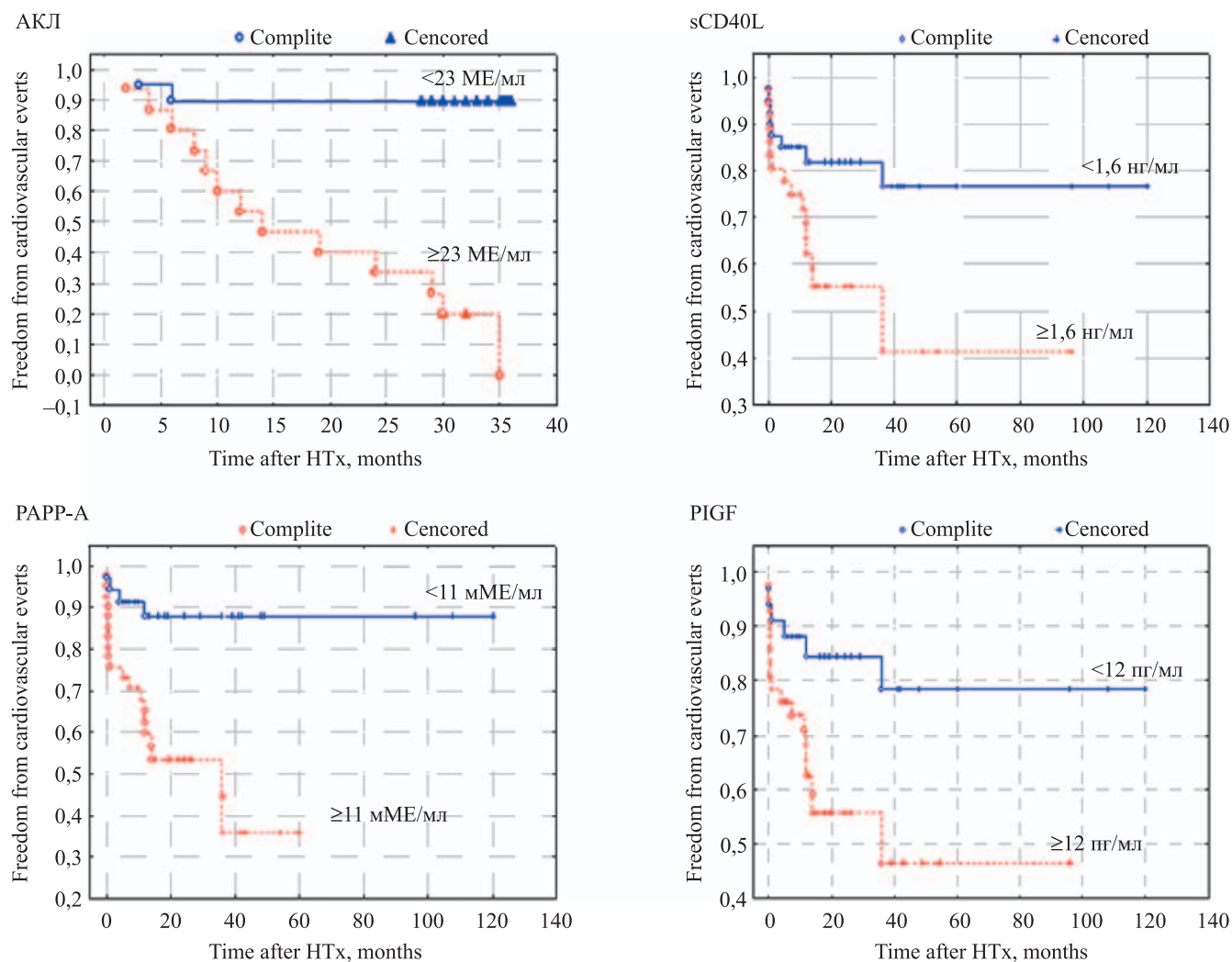


Рис. 3. У реципиентов сердца с исходно низкими уровнями биомаркеров выживаемость без сердечно-сосудистых осложнений выше

позволить оценить риск нежелательных событий у реципиентов сердца. Так, активация макрофагов в раннем посттрансплантационном периоде, оцениваемая по уровню неоптерина, явилась фактором, обладающим высокой прогностической значимостью в отношении развития острого клеточного или антителоопосредованного отторжения в ранние сроки и васкулопатии трансплантированного сердца в поздние сроки после операции.

Кроме того, изменение уровня ряда биомаркеров после трансплантации связано с неблагоприятным прогнозом отдаленных результатов: обнаружено, что анализ уровней С-реактивного белка (СРБ), антител к кардиолипину, гомоцистеина, PAPP-A, sCD40L, плацентарного фактора роста позволяет выявлять пациентов, у которых выше вероятность развития васкулопатии трансплантированного сердца; кроме того, повышенные уровни PAPP-A и плацентарного фактора роста могут служить индикатором для определения пациентов с высоким риском прогрессирования васкулопатии трансплантированного сердца. Полученные результаты явились основой для начатого в конце 2012 г. открытого многоцентрового проспективного рандомизированного исследования БАЗАЛБТ (БиоАркеры в прогнозировании ближайших и отдаленных результатов Трансплантации сердца) по изучению клинического значения и эффективности биомаркеров в прогнозировании краткосрочных и отдаленных результатов трансплантации сердца [17].

Выявление признаков ремоделирования и оценка функционального состояния крупных периферических артерий, например общей сонной артерии (ОСА), при помощи ультрасонографического метода исследования также является перспективным скрининговым методом для выявления пациентов с субклиническим отторжением или высоким риском развития васкулопатии трансплантата. ОСА является крупной магистральной артерией, располагающейся подкожно, в связи с чем она легкодоступна для ультрасонографического исследования. Артерия относится к сосудам мышечно-эластического типа, и одной из ее функций является сглаживание, или амортизация, скачков пульсового давления. Эластические свойства общей сонной артерии характеризуются показателем жесткости, который зависит от функционального состояния эндотелия, тонуса гладкомышечных клеток артериальной стенки, а также количества и свойств эластических волокон. Ряд системных факторов, таких как циркулирующие антитела, медиаторы воспаления и другие биологически активные молекулы, некоторые лекарственные средства, а также атеросклероз, системная артериальная гипертензия, сахарный диабет и другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний могут вызывать развитие системной дис-

функции эндотелия, приводя к ремоделированию артериальной стенки. Показателями, отражающими ремоделирование артериальной стенки, являются изменения диаметра просвета сосуда, увеличение толщины комплекса интима-медиа, ухудшение ее эластических свойств.

Согласно концепции, разработанной в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова, действие неблагоприятных факторов, приводящих к развитию нежелательных событий у больных после трансплантации сердца, будет сопровождаться изменениями функциональных показателей артериальной стенки общей сонной артерии, которые можно выявить при помощи метода ультразвуковой диагностики в условиях неспециализированного медицинского учреждения по месту жительства больного [18].

В качестве таких показателей изучались скорость распространения пульсовой волны, показатель толщины интима-медиа общей сонной артерии и показатель жесткости артериальной стенки общей сонной артерии. Разработан алгоритм для оценки функционального состояния сосудистой стенки общей сонной артерии у больных, перенесших ТС, основанный на показателях, получаемых при ультразвуковом исследовании сонных артерий. Как показали результаты проведенного пилотного исследования, определение показателя жесткости COMPL, рассчитываемого по эмпирически выведенной формуле с использованием данных о скорости кровотока в просвете общей сонной артерии в систолу и диастолу, изменении диаметра этой артерии под действием пульсовой волны и времени достижения пиковой скорости кровотока в просвете артерии, с высокой долей вероятности позволяет предсказать наличие у больного бессимптомного гуморального и клеточного отторжения трансплантата.

Комбинированная медикаментозная терапия с использованием современных иммуносупрессивных лекарственных средств позволяет эффективно снизить риск отторжения трансплантата. При этом вероятность развития побочных действий иммуносупрессивной терапии, которые могут иметь неблагоприятные для пациента последствия, возрастает пропорционально увеличению времени, прошедшего после операции. Помимо инфекционных осложнений у пациентов со временем могут развиваться нарушения нервной системы, новообразования, почечная недостаточность, сахарный диабет, артериальная гипертензия, а также атеросклероз периферических артерий и артериосклероз коронарных артерий трансплантата.

Васкулопатия трансплантата является одним из наиболее значимых факторов, оказывающих влияние на выживаемость пациентов в отдаленном периоде. При этом, с одной стороны, васкулопатия

транспланта является проявлением гуморального отторжения и предполагает усиление иммуносупрессии. С другой стороны, большинство иммуносупрессивных средств обладают атерогенным действием, которое наиболее выражено у ингибиторов кальциневрина. Длительный прием кортикостероидов, в свою очередь, может сопровождаться развитием нарушения толерантности к глюкозе, сахарного диабета и гипер-, дислипидемии и артериальной гипертензии. Во многих исследованиях показано, что уменьшение дозирования кортикостероидов и ингибиторов кальциневрина у пациентов с низким риском отторжения трансплантата приводит к улучшению прогноза и качества жизни [19].

Помимо минимизации иммуносупрессивной терапии, возможной лишь у части пациентов и требующей тщательного мониторинга и оценки риска, благоприятное влияние на отдаленный прогноз могут оказывать статины, антитромбоцитарные средства и средства, влияющие на активность ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы. Благоприятное действие ингибиторов АПФ связывают с их ренопротективным, антипролиферативным и гипотензивным эффектами, а также способностью снижать риск развития сахарного диабета и улучшать микроциркуляторный кровоток в миокарде. Как показали результаты недавно проведенных исследований, «традиционные» факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний также оказывают негативное влияние на выживаемость реципиентов трансплантированного сердца. Одним из перспективных направлений является изучение эффективности и безопасности длительного приема современных антитромботических лекарственных средств. Согласно результатам исследований, помимо гуморальных антител немалую роль в развитии васкулопатии трансплантата могут играть активированные тромбоциты, точно так же, как и при атеросклерозе коронарных или периферических артерий [20, 21].

В настоящее время не вызывает сомнения, что дополнительное применение статинов сопровождается улучшением выживаемости реципиентов сердца благодаря их плейотропным эффектам. У больных после трансплантации сердца прием статинов снижает риск развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца и улучшает выживаемость без нежелательных событий, включая снижение риска развития злокачественных новообразований и улучшение общей выживаемости. В то же время прием статинов в редких случаях может сопровождаться развитием миопатии, наиболее благоприятным проявлением которой является рабдомиолиз. Предварительные результаты проводимых в настоящее время клинических исследований позволяют предположить, что заме-

на липофильных статинов, метаболизирующихся с участием изофермента СУР3А4 (симвастатин, аторвастатин) на гидрофильные статины, не взаимодействующие с изоферментом СУР3А4, такие как розувастатин, будет сопровождаться меньшей частотой развития миопатии, гиперферментемии и отмены статинов из-за побочных действий у больных, постоянно получающих иммуносупрессивную терапию [22].

Таким образом, отдаленный прогноз больных после трансплантации сердца в первую очередь определяется особенностями взаимодействия организма реципиента и трансплантированного органа, проявляющимися отторжением трансплантата. Будучи максимальным в первые месяцы и снижаясь спустя год и более после операции трансплантации, риск развития отторжения трансплантата сердца сохраняется пожизненно, что определяет необходимость в постоянной иммуносупрессивной терапии. Побочные эффекты действия иммуносупрессивной терапии оказывают негативное влияние на прогноз и качество жизни. Для поддержания баланса между адекватной иммуносупрессией и профилактикой побочных действий необходим тщательный мониторинг иммуносупрессивной терапии, включающий измерение концентрации лекарственных препаратов в крови. У больных, получающих иммуносупрессивную терапию, следует учитывать особенности взаимодействий лекарств, опасность которых заключается как в вероятности развития побочных действий, так и в уменьшении эффективности иммуносупрессии. В связи с этим любые изменения в назначениях лекарственных средств должны согласовываться с центром трансплантации, к которому прикреплен больной.

Больные, перенесшие трансплантацию сердца, нуждаются в психологической, физической и социальной реабилитации, направленной на лечение и профилактику депрессивных расстройств, социализацию, развитие дисциплинированности в соблюдении врачебных рекомендаций по приему лекарственных средств и образу жизни, а также стимулированию самостоятельности и независимости [23].

Одним из направлений по улучшению отдаленного прогноза больных является разработка методов скрининга для раннего выявления больных с высоким риском развития нежелательных событий.

Под эгидой Российского трансплантологического общества и Российского кардиологического общества созданы клинические рекомендации по ведению больных после трансплантации сердца, которые находятся в соответствии и не противоречат основным положениям рекомендаций Международного общества по трансплантации сердца и легких, а также рекомендациям Европейского об-

щества кардиологов и Российского кардиологического общества. Данные рекомендации предназначены не только для врачей-трансплантологов, но и для терапевтов, кардиологов и врачей других специальностей, наблюдающих реципиентов трансплантированного сердца по месту жительства. В настоящее время уделяется большое внимание развитию преемственности и мультидисциплинарного подхода к наблюдению больных после трансплантации сердца. Регулярное проведение образовательных программ для врачей широкого профиля на базе ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова также призвано улучшить отдаленный прогноз пациентов после ТС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2004; 25: 1614–1619.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Baha MJ et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2014 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 129: e28–e292. doi: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80.
3. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012; 14 (8): 803–869. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
4. Мареев ВЮ, Агеев ФГ, Арутюнов ГП, Коротеев АВ, Мареев ЮВ, Овчинников АГ. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2013; 7 (81): 379–472. Mareev VYu, Ageev FG, Arutyunov GP, Koroteev AV, Mareev YuV, Ovchinnikov AG. Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniyu KhSN. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2013; 7 (81): 379–472.
5. Готье СВ, Мойсюк ЯГ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2013 году. VI сообщении Регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; XVI (2): 5–23. Gautier SV, Moisyuk YaG, Khomyakov SM. Donorstvo i transplantatsiya organov v Rossiiskoi Federatsii v 2013 godu. VI soobshchenie Registra Rossiiskogo transplantologicheskogo obshchestva. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2014; XVI (2): 5–23.
6. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report – 2013; Focus Theme: Age. *J Heart Lung Transplant*. 2013; 32 (10): 951–964. doi: 10.1016/j.healun.2013.08.006.
7. Costello JP, Mohanakumar T, Nath DS. Mechanisms of chronic cardiac allograft rejection. *Tex Heart Inst J*. 2013; 40 (4): 395–399.
8. Hershberger RE, Starling RC, Eisen HJ, Bergh CH, Kormos RL, Love RB et al. Daclizumab to prevent rejection after cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 2005; 352 (26): 2705–2713.
9. Eisen HJ, TuzcuEM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaeppler HA et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2003; 349: 847–858. doi: 10.1056/NEJMoa022171.
10. Kobashigawa JW, Miller LW, Felker GM, Russel SD, Ewald GA, Zucker M et al. 12 month report of a 3 arm multicenter comparison of Tacrolimus (TAC), MMF or TAC / Sirolimus(SRL) and steroids vs cyclosporine microemulsion(CYA), MMF and steroids in de novo cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24: S61–S61. doi: 10.1016/j.healun.2004.11.084.
11. Sharon AH, François Haddad. The changing face of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52 (8): 587–598. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.020.
12. Schmauss D, Weis M. Cardiac allograft vasculopathy: recent developments. *Circulation*. 2008; 117 (16): 2131–2141. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.711911.
13. Martínez-Dolz L, Almenar L, Reganon E, Vila V, Sánchez-Soriano R, Martínez-Sales V et al. What is the best biomarker for diagnosis of rejection in heart transplantation? *Clin Transplant*. 2009; 23 (5): 672–680. doi: 10.1111/j.1399-0012.2009.01074.x.
14. Шумаков ВИ, Шевченко ОП, Хубутия МШ, Орлова ОВ, Казаков ЭН, Кормер АЯ и др. Васкулопатия трансплантированного сердца: синергизм провоспалительных, проатерогенных факторов и вирусной инфекции. *Вестник РАМН*. 2006; 11: 8–14. Shumakov VI, Shevchenko OP, Khubutiya MSh, Orlova OV, Kazakov EN, Kormer AY et al. Vaskulopatiya transplantirovannogo serdtsa: sinergizm provospalitel'nykh, proaterogennykh faktorov i virusnoy infektsii. *Vestnik RAMN*. 2006; 11: 8–14.
15. Belperio JA, Ardehali A. Chemokines and transplant vasculopathy. *Circ Res*. 2008; 103 (5): 454–466. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.182865.
16. Marasco SF, Sheeran FL, Chaudhuri K, Vale M, Bailey M, Pepe S. Molecular markers of programmed cell death in donor hearts before transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014; 33 (2): 185–193. doi: 10.1016/j.healun.2013.10.013.
17. Shevchenko OP, Khalilulin TA, Shevchenko AO, Apanasenko NV, Stakhanova EA, Kormer AJ et al. Predictive Value of PAPP-A, sCD40L, Anti-HLA Antibodies Detected By ELISA and Luminex in Heart Transplant Recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2013; 33 (4): 135. doi: 10.1016/j.healun.2014.01.363.
18. Шевченко АО, Тюняева ИЮ, Насырова АА, Муронков БЛ, Куприянова АГ, Ильинский ИМ. Жесткость сосудистой стенки общей сонной артерии у

- пациентов после трансплантации сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов (ПРИЛОЖЕНИЕ)*. 2014; XVI: 184–185. *Shevchenko AO, Tyunyaeva IYu, Nasyrova AA, Mironkov BL, Kupriyanova AG, Il'inskiĭ IM. Zhestkost' sosudistoĭ stenki obshcheĭ sonnoĭ arterii u patsientov posle transplantatsii serdtsa. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs (Supplement)*. 2014; XVI: 184–185.
19. *Miller LW*. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. *Am J Transplant*. 2002; 2: 807–818.
 20. *Bae JH, Rihal CS, Edwards BS, Kushwaha SS, Mathew V, Prasad A et al*. Association of angiotensin converting enzyme inhibitors and serum lipids with plaque regression in cardiac allograft vasculopathy. *Transplantation*. 2006; 82 (8): 1108–1111.
 21. *Raichlin ER, McConnell JP, Lerman A, Kremers WK, Edwards BS, Kushwaha SS et al*. Systemic inflammation and metabolic syndrome in cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26 (8): 826–833.
 22. *Шевченко ОП, Халилулин ТА, Шевченко АО, Захаревич ВМ, Кунцевич НВ, Муминов ИИ*. Нелипидные и противовоспалительные эффекты розувастатина у реципиентов сердца. *Врач*. 2013; 5: 76–79. *Shevchenko OP, Khalilulin TA, Shevchenko AO, Zakharevich VM, Kuntsevich NV, Muminov II*. Nelipidnye i protivovospalitel'nye effekty rozuvastatina u retsipientov serdtsa. *Vrach*. 2013; 5: 76–79.
 23. *Karapolat H, Engin C, Eroglu M, Yagdi T, Zoghi M, Nalbantgil S et al*. Efficacy of the cardiac rehabilitation program in patients with end-stage heart failure, heart transplant patients, and left ventricular assist device recipients. *Transplant Proc*. 2013; 45 (9): 3381–3385. doi:10.1016/j.transproceed.2013.06.009.

Статья поступила в редакцию 3.07.2014 г.