

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-1-5-11

ОТТОРЖЕНИЕ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА И НЕИНВАЗИВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СТЕНКИ ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ

А.О. Шевченко^{1, 2}, И.Ю. Тюняева¹, А.А. Насырова¹, Б.Л. Миронков¹, И.М. Ильинский¹, Н.П. Можейко¹, И.И. Муминов¹, О.П. Шевченко²

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

² ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра кардиологии, Москва, Российская Федерация

Введение. Отторжение сердечного трансплантата может сопровождаться повышением содержания в крови определенных биомаркеров, которые могут оказывать влияние на эластические свойства стенок артерий. Согласно нашей гипотезе, показатели функционального состояния общей сонной артерии (ОСА) могут быть использованы в качестве неинвазивных маркеров при скрининге отторжения трансплантированного сердца (ТС). **Цель исследования.** Изучить возможность применения методов ультразвукографической оценки функционального состояния стенки ОСА для неинвазивного скрининга отторжения сердечного трансплантата. **Методы.** В исследование включен 171 больной, из них 93 реципиента ТС, 30 больных дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) с терминальной сердечной недостаточностью (СН) и 48 больных ИБС без декомпенсации СН. При помощи ультразвукографического исследования у обследуемых больных определялись резистивный индекс (Ri), пульсативный индекс (Pi), толщина комплекса интима–медиа (ТИМ) ОСА и индекс ригидности ОСА (iRIG), рассчитываемый по эмпирической формуле. Неинвазивные исследования у пациентов после ТС проводились до выполнения эндомикардиальной биопсии (ЭМБ). **Результаты.** Средние значения Ri, Pi и ТИМ ОСА в исследуемых подгруппах не отличались. Значения показателя iRIG у больных ИБС были достоверно ниже, чем у больных ДКМП и реципиентов без признаков отторжения (в последних двух подгруппах достоверных различий не выявлено). Признаки гуморального (ГО) и клеточного отторжения (КО) по результатам ЭМБ были выявлены у 22 (23,7%) и 17 (18,3%) реципиентов соответственно. Средние значения показателя iRIG у реципиентов без отторжения трансплантата были достоверно ниже по сравнению с пациентами с признаками ГО и КО ($5514,7 \pm 2404,0$ против $11856,1 \pm 6643,5$ и $16071,9 \pm 10029,1$ см/сек² соответственно, $p = 0,001$). Площадь под кривой ROC для показателя iRIG была $0,90 \pm 0,03$ ед². Анализ показал, что у лиц со значениями показателя iRIG, превышающими расчетное пороговое значение 7172 см/сек², относительный риск выявления отторжения при проведении ЭМБ составляет $17,7$ (95% ДИ = $6,3$ – $49,9$); чувствительность показателя в качестве неинвазивного маркера отторжения составляет $80,5\%$, специфичность – $81,1\%$, негативная предсказательная значимость – $84,3\%$. **Выводы.** У реципиентов сердечного трансплантата с признаками отторжения повышается ригидность стенки ОСА. Определение значения показателя ригидности ОСА при помощи неинвазивного ультразвукографического исследования может быть использовано в качестве доступного метода скрининга отторжения ТС.

Ключевые слова: трансплантация сердца, реакция отторжения, индекс ригидности стенки общей сонной артерии.

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

For correspondence: Shevchenko Aleksey Olegovich. Address: 1, Shchukinskaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. 499 190 38 77. E-mail: transplant2009@mail.ru.

CARDIAC TRANSPLANT REJECTION AND NON-INVASIVE COMMON CAROTID ARTERY WALL FUNCTIONAL INDICES

A.O. Shevchenko^{1, 2}, I.U. Tunjaieva¹, A.A. Nasyrova¹, B.L. Mironkov¹, I.M. Ilinsky¹, N.P. Mozhejko¹, I.I. Muminov¹, O.P. Shevchenko²

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 N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Allograft rejection would entail an increase in certain blood biomarkers and active substances derived from activated inflammatory cells which could influence entire vascular endothelial function and deteriorate arterial wall stiffness. We propose that carotid wall functional indices measured with non-invasive ultrasound could be valuable markers of the subclinical cardiac allograft rejection. **Aim.** Our goal was to analyze the clinical utility of functional common carotid wall (CCW) variables measured with high-resolution Doppler ultrasound as a non-invasive screening tool for allograft rejection in cardiac transplant patients (pts). **Methods.** One hundred and seventy one pts included 93 cardiac recipients, 30 dilated cardiomyopathy waiting list pts, and 48 stable coronary artery disease (SCAD) pts without decompensated heart failure were included. Along with resistive index (Ri), pulsative index (Pi), and CCW intima-media thickness (IMT), CCW rigidity index (iRIG) was estimated using empirical equation. Non-invasive evaluation was performed in cardiac transplant recipients prior the endomyocardial biopsy. **Results.** Neither of Ri, Pi, or CCW IMT were different in studied subgroups. iRIG was significantly lower in SCAD pts when compared to the dilated cardiomyopathy subgroup. The later had similar values with cardiac transplant recipients without rejection. Antibody-mediated and cellular rejection were found in 22 (23.7%) and 17 (18.3%) cardiac recipients, respectively. Mean iRIG in pts without rejection was significantly lower in comparison to antibody-mediated rejection and cell-mediated (5514.7 ± 2404.0 vs 11856.1 ± 6643.5 and 16071.9 ± 10029.1 cm/sec², respectively, $p = 0.001$). Area under ROC for iRIG was 0.90 ± 0.03 units². Analysis showed that iRIG values above estimated threshold 7172 cm/sec² suggested relative risk of any type of rejection 17.7 (95%CI = 6.3–49.9) sensitivity 80.5%, specificity – 81.1%, negative predictive value – 84.3%. **Conclusions.** Increased carotid wall stiffness is found in patients with both antibody-mediated and cellular cardiac allograft rejection. Non-invasive measurement of carotid artery wall rigidity index with triplex ultrasound is a simple screening tool for risk stratification. Having a functional marker would enable preventive measures to be taken at the early stages.

Key words: cardiac transplant rejection, common carotid artery wall rigidity index.

ВВЕДЕНИЕ

Отторжение сердечного трансплантата является наиболее значимым фактором, определяющим прогноз больных после трансплантации сердца. Являясь проявлением защитной реакции организма донора против чужеродных клеток, реакция отторжения включает механизмы врожденного, клеточного и антителоопосредованного гуморального иммунного ответа. Вероятность развития отторжения сердечного трансплантата сохраняется в течение всей жизни, что обуславливает необходимость постоянного мониторинга иммуносупрессивной терапии и выявления ранних признаков отторжения [1, 2].

Своевременно начатая патогенетическая терапия позволяет эффективно купировать криз отторжения и предотвратить развитие нежелательных событий. Однако клинически отторжение сердечного трансплантата часто может вовремя не распознаваться по причине неспецифических проявлений, а нередко и бессимптомного течения, что повышает риск развития жизнеугрожающих аритмий, нару-

шений гемодинамики и необратимых изменений трансплантата [3–5].

«Золотым стандартом» выявления отторжения сердечного трансплантата является эндомиокардиальная биопсия, недостатками которой, несмотря на высокую чувствительность и специфичность, является инвазивность, а также необходимость в специализированном оборудовании и высококвалифицированном персонале. Внедрение в клиническую практику неинвазивных и доступных методов скрининга позволит улучшить раннюю диагностику отторжения сердечного трансплантата, и соответственно, отдаленный прогноз реципиентов сердца [6–8].

Согласно нашим предположениям, перспективным скрининговым методом для выявления пациентов с субклиническим отторжением или высоким риском развития васкулопатии трансплантата может явиться оценка функционального состояния крупных периферических артерий, например общей сонной артерии (ОСА), при помощи ультразвукового метода [9]. ОСА является крупной

магистральной артерией, располагается подкожно и легкодоступна для ультразвукографического исследования. Артерия относится к сосудам мышечно-эластического типа, и одной из функций ее является сглаживание, или амортизация, скачков пульсового давления. Упругие свойства ОСА определяются функциональным состоянием эндотелия, тонусом гладкомышечных клеток артериальной стенки, а также свойствами эластических волокон и могут быть охарактеризованы показателем ригидности. Ряд системных факторов, таких как циркулирующие антитела, медиаторы воспаления и другие биологически активные молекулы, некоторые лекарственные средства, а также атеросклероз, системная артериальная гипертония, сахарный диабет и другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний могут вызывать развитие системной дисфункции эндотелия, приводя к функциональному ремоделированию артериальной стенки [10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования было изучить возможность применения методов ультразвукографической оценки функционального состояния стенки общей сонной артерии для неинвазивного скрининга отторжения сердечного трансплантата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Результаты исследования основаны на анализе данных, полученных при обследовании реципиентов трансплантированного сердца, больных терминальной сердечной недостаточностью (СН), ожидающих трансплантацию сердца, и больных ишемической болезнью сердца (ИБС) без признаков декомпенсированной СН. Первые две подгруппы пациентов были обследованы в период с января 2013 г. по май 2014 г. в ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова», больные ИБС – на кафедре кардиологии ФДПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (клиническая база – КБ Управления делами Президента РФ).

Реципиенты трансплантированного сердца ($n = 93$) были обследованы спустя 13–1102 дня (в среднем 556 ± 394 дня) после операции трансплантации сердца (ТС), в подгруппе преобладали мужчины ($n = 70, 75,2\%$), средний возраст пациентов составил 45 ± 15 лет. Показанием к проведению ТС была терминальная сердечная недостаточность на фоне ишемической кардиомиопатии (ИКМП) у 33 (35,5%) пациентов, дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) – у 60 (64,5%). Все реципиенты сердца получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (ИСТ), состоящую из ингибитора

кальциневрина (такролимуса или циклоспорина А), препарата микофеноловой кислоты и метилпреднизолона. Больные терминальной сердечной недостаточностью ($n = 30$) были представлены пациентами из листа ожидания трансплантации сердца с ДКМП и терминальной стадией СН (22 мужчины и 8 женщин, средний возраст которых составил 47 ± 13 лет). Третья подгруппа была представлена больными ИБС ($n = 48$), стабильной стенокардией напряжения и состояла из 34 (71%) мужчин и 14 (29%) женщин, средний возраст которых составил 49 ± 15 лет, получавших антиангинальные и антитромбоцитарные препараты и статины.

Всем пациентам проводилось рутинное обследование в соответствии с современными рекомендациями по лечению основного заболевания. У реципиентов сердечного трансплантата определялись концентрации такролимуса и циклоспорина А в крови, а также выполнялась эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) с последующим гистологическим и иммуногистохимическим анализом биоптатов (в патологоанатомическом отделении ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова»).

Изучение функциональных показателей стенки ОСА выполнялось с применением ультразвуковой системы Vivid 7 линейным мультислотным датчиком 9 МГц методом ультразвукового сканирования с измерением просвета сосуда, толщины комплекса интима–медиа (ТИМ) в М-режиме и оценкой гемодинамических параметров с применением эффекта Доплера. Количественную информацию о кровотоке получали в спектральном доплеровском режиме. Все измерения проводились в участке общей сонной артерии на расстоянии 1–1,5 см от бифуркации, с ориентацией плоскости сканирования под углом 90° [11]. Величина внутрисосудного диаметра соответствовала расстоянию между внутренними поверхностями интимы по передней и задней стенкам сосуда (относительно поверхности ультразвукового датчика).

Для измерения внутрисосудного диаметра использовался М-режим, и измерения проводились в диастолу и систолу с получением значения максимального диаметра в диастолу и минимального в систолу, соответственно D_2 и D_1 (рис. 1, а).

Также были оценены следующие количественные параметры кровотока в спектральном доплеровском режиме:

- 1) пиковая систолическая скорость кровотока (V_s – peak systolic velocity), характеризующая амплитуду систолического пика (единица измерения – см/сек);
- 2) конечная диастолическая скорость кровотока (V_d – end diastolic velocity), характеризующая минимальную величину скорости кровотока в конце диастолы (единица измерения – см/сек);

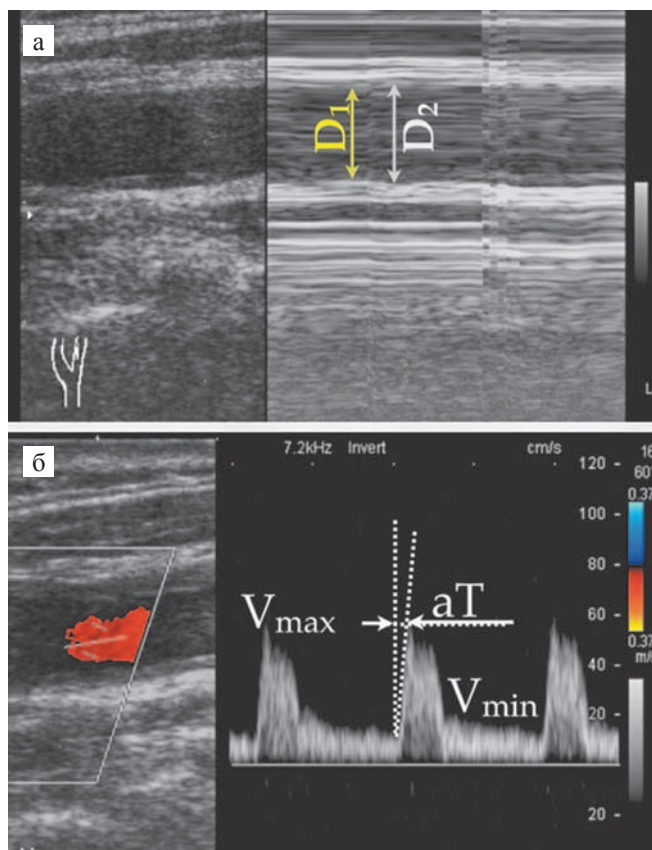


Рис. 1. Методика исследования состояния ОСА: а – измерение внутрипросветного диаметра ОСА; б – измерение доплерографических показателей. Vmax – пиковая систолическая скорость кровотока (Vs), Vmin – конечная диастолическая скорость кровотока (Vd), aT – время ускорения кровотока, D₁ и D₂ – соответственно минимальный и максимальный диаметры ОСА

3) время ускорения (aT – acceleration time), отражающее интервал времени от начала систолического пика скорости кровотока до его вершины (единица измерения – сек).

На основании полученных данных рассчитывались пульсативный (Pi) и резистивный (Ri) индексы кровотока в ОСА. Резистивный индекс, или индекс периферического сопротивления (Poucelot, RI – resistive index), косвенно характеризует состояние периферического сопротивления сосуда и рассчитывается по формуле: $Ri = (Vs + Vd)/Vs$. Пульсативный индекс (Gosling, PI – pulsatility index) отражает состояние периферического сопротивления в исследуемом сосудистом бассейне и рассчитывается по формуле: $PI = (Vs + Vd)/TAMX$, где TAMX – средняя скорость кровотока [11].

Показатель ригидности сосудистой стенки (iRIG) рассчитывался по эмпирически выведенной формуле:

$$iRIG = [(Vs - Vd)/aT] \times [(D_2^2 - D_1^2)/D_2^2] \text{ (см/сек}^2\text{)},$$

где Vs и Vd – соответственно пиковая систолическая и конечная диастолическая скорости кровотока,

aT – время ускорения кровотока, D₁ и D₂ – минимальный и максимальный диаметры ОСА соответственно.

Полученные показатели функционального состояния стенки ОСА были сопоставлены с результатами эндомиокардиальной биопсии, которая проводилась спустя 1–5 суток после ультразвукового исследования.

Статистическая обработка результатов исследования производилась с использованием пакета программного обеспечения SPSS 18.0 (SPSS Inc., США). Для проверки нормальности распределения использовался критерий Шапиро–Уилка. Достоверность различий количественных показателей, отвечающим 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. Проводился корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Пирсона и коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Расчет диагностически значимых пороговых значений изучаемых показателей производился с использованием метода построения кривых ROC (Receiver Operating Characteristics), являвшихся функцией чувствительности и специфичности положительного результата теста (в данном случае – выявления отторжения по результатам ЭМБ) при разных значениях исследуемого показателя. Показатели чувствительности, специфичности и предсказательной значимости рассчитывались по формулам:

$$\text{ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ} = \text{ИП}/(\text{ИП} + \text{ЛО});$$

$$\text{СПЕЦИФИЧНОСТЬ} = 1 - \text{ЛП}/(\text{ЛП} + \text{ИО});$$

$$\text{ПОЗИТИВНАЯ ПРЕДСКАЗАТЕЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ} = \text{ИП}/(\text{ИП} + \text{ЛП});$$

$$\text{НЕГАТИВНАЯ ПРЕДСКАЗАТЕЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ} = \text{ИО}/(\text{ИО} + \text{ЛО}),$$

где ИП – количество больных с истинно положительными результатами теста, ЛП – количество больных с ложноположительными результатами теста, ЛО – количество больных с ложноотрицательными результатами теста, ИО – количество больных с истинно отрицательными результатами теста.

Во всех использованных в исследовании методах статистического анализа достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование были включены больные (n = 171), среди которых 93 реципиента транспланти-

рованного сердца, 30 больных ДКМП с терминальной СН из листа ожидания трансплантации сердца и 48 больных ИБС. Средние значения показателей толщины комплекса интима–медиа общей сонной артерии ($0,8 \pm 0,1$; $0,8 \pm 0,2$; $1,0 \pm 0,3$ мм соответственно), пульсативного индекса P_i ($1,31 \pm 0,43$; $1,27 \pm 0,47$; $1,28 \pm 0,41$ соответственно), а также индекса периферического сопротивления R_i ($0,67 \pm 0,21$; $0,69 \pm 0,26$; $0,65 \pm 0,24$ соответственно) в вышеуказанных подгруппах больных достоверно не отличались (табл.).

При проведении ЭМБ с иммуногистохимическим и гистологическим исследованиями биоптатов у реципиентов трансплантированного сердца признаки гуморального отторжения трансплантата AMR1 были выявлены у 22 больных, среди которых у двоих больных гуморальное отторжение сопровождалось клеточным отторжением 1А. Признаки острого клеточного отторжения сердечного трансплантата 1А–1В были выявлены у 17 пациентов, у одной пациентки были признаки острого клеточного отторжения 3А.

Значения показателя ригидности артериальной стенки $iRIG$ у больных стабильной стенокардией напряжения без признаков СН составили 2843 ± 928 см/сек², у больных ДКМП с терминальной СН из листа ожидания – $5087,4 \pm 870,6$ см/сек², у реципиентов сердечного трансплантата без признаков отторжения – $5514,7 \pm 2404,0$ см/сек², у реципиентов с патоморфологическими признаками клеточного отторжения – $11856,1 \pm 6643,5$ см/сек², гуморального отторжения – $16071,9 \pm 10029,1$ см/сек² (рис. 2).

Сравнительный анализ показал, что средние значения показателя $iRIG$ у больных стабильной стенокардией напряжения были достоверно ниже, чем у больных ДКМП с терминальной сердечной недостаточностью из листа ожидания, у которых, в свою очередь, значения этого показателя достоверно не отличались от значений в подгруппе реципиентов трансплантированного сердца без признаков отторжения сердечного трансплантата. Значения показателя $iRIG$ у реципиентов с признаками острого клеточного отторжения сердечного трансплантата были значительно выше, чем у реципиентов без признаков отторжения, но достоверно не отличались от таковых у реципиентов с признаками гуморального отторжения.

Анализ кривой ROC показателя ригидности артериальной стенки общей сонной артерии $iRIG$ как неинвазивного маркера отторжения сердечного трансплантата показал, что среднее значение величины площади под кривой (ППК) ROC составляет $0,90 \pm 0,03$ ед² (95% ДИ = 0,84–0,96) и достоверно отличается от величины 0,5 ($p < 0,001$) (рис. 3).

Изучение зависимостей чувствительности и специфичности выявления признаков острого кле-

Таблица

Средние значения показателей толщины комплекса интима–медиа, пульсативного индекса, индекса периферического сопротивления общей сонной артерии в обследуемых подгруппах больных

Показатели	Больные после ТС (n = 93)	Больные ДКМП из листа ожидания (n = 30)	Больные ИБС (n = 48)
ТИМ ОСА, мм	$0,8 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,3$
P_i	$1,31 \pm 0,43$	$1,27 \pm 0,47$	$1,28 \pm 0,41$
R_i	$0,67 \pm 0,21$	$0,69 \pm 0,26$	$0,65 \pm 0,24$

Примечание. ТИМ – толщина комплекса интима–медиа; P_i – пульсативный индекс; R_i – резистивный индекс.

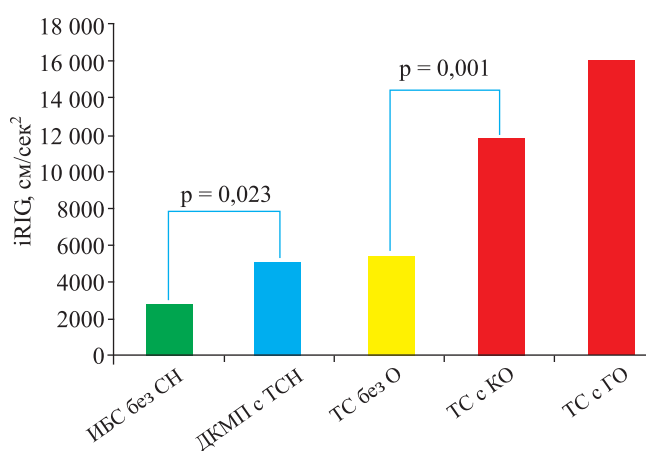


Рис. 2. Значения показателя ригидности артериальной стенки $iRIG$ у больных стабильной стенокардией без признаков СН (ИБС без СН), больных дилатационной кардиомиопатией с терминальной сердечной недостаточностью из листа ожидания (ДКМП с ТСН), реципиентов сердечного трансплантата без патоморфологических признаков отторжения (ТС без О), реципиентов с признаками клеточного (ТС с КО) и гуморального отторжения трансплантата (ТС с ГО)

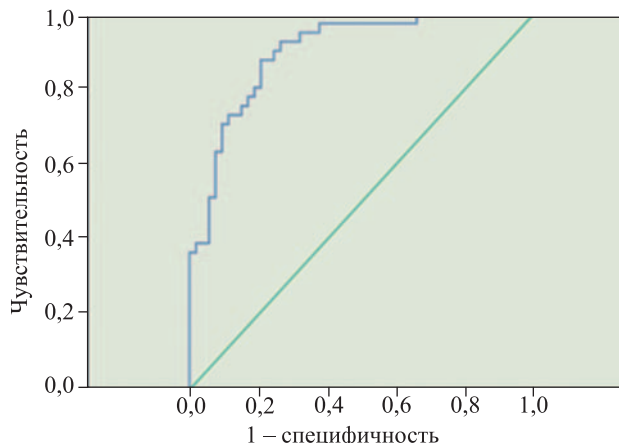


Рис. 3. Анализ кривой ROC показателя ригидности артериальной стенки $iRIG$ как маркера отторжения сердечного трансплантата

точного или гуморального отторжения сердечного трансплантата при разных значениях показателя iRIG позволило определить его пороговое значение, которое оказалось равным 7172 см/сек² (рис. 4).

В подгруппе реципиентов сердечного трансплантата без признаков отторжения у 43 лиц значения показателя iRIG оказались ниже найденного порогового значения (истинно отрицательные результаты), у 10 – выше (ложноположительные результаты), в то время как среди лиц с признаками острого клеточного или гуморального отторжения у 33 значения показателя iRIG были выше порогового значения (истинно положительные результаты), а у 8 – ниже (ложноотрицательные результаты). Это подразумевает, что выявление значений показателя iRIG, превышающих пороговое значение, относительный риск наличия отторжения сердечного трансплантата составляет 17,7 (95% ДИ = 6,3–49,9). Расчеты показали, что при использовании величины 7172 см/сек² в качестве порогового значения показателя iRIG как неинвазивного маркера отторжения сердечного трансплантата чувствительность метода составит 80,5%, специфичность – 81,1%, позитивная предсказательная значимость – 76,7%, негативная предсказательная значимость – 84,3%.

Средние значения показателя ригидности сосудистой стенки OCA iRIG у лиц мужского и женского пола достоверно не отличались. Не было выявлено зависимости значений изучаемого показателя от возраста, индекса массы тела, продолжительности периода времени, прошедшего после операции трансплантации сердца, а также концентраций в крови ингибиторов кальциневрина (такролимуса и циклоспорина А) и дозировок препаратов микофеноловой кислоты.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что из всех изученных показателей функционального состояния стенки OCA лишь показатель ригидности iRIG достоверно отличался у реципиентов сердца с патоморфологическими признаками отторжения трансплантата. При этом статистически достоверных различий в значениях этого показателя у лиц с острым клеточным и гуморальным отторжением не выявлено.

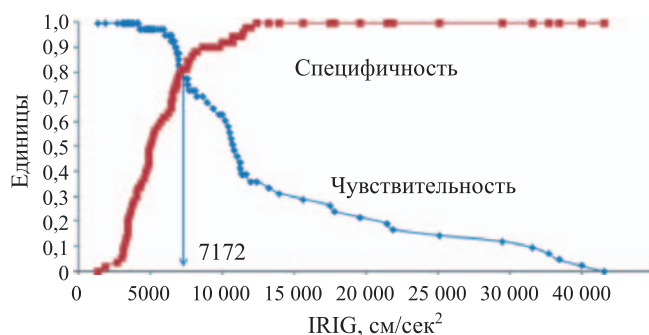


Рис. 4. Определение порогового значения iRIG

Показатель ригидности iRIG отражает эластичные свойства артериальной стенки, зависящие от целого ряда факторов, среди которых наиболее значимыми являются структурное ремоделирование артериальной стенки на фоне артериальной гипертонии, дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе или длительный прием ингибиторов кальциневрина, а также состояние эндотелия, определяющее тонус и эластичность гладкомышечных волокон артерии. Не исключено, что отторжение сердечного трансплантата сопровождается повышением в крови уровней воспалительных медиаторов, циркулирующих антител и различных биологически активных молекул, вызывающих системную дисфункцию эндотелия и локальное снижение выработки оксида азота, являющегося наиболее изученным фактором релаксации гладкомышечных клеток артериальной стенки. Высокая чувствительность и специфичность показателя iRIG в качестве маркера отторжения сердечного трансплантата может косвенно подтверждать это предположение.

ВЫВОДЫ

У пациентов со стабильной стенокардией напряжения средние показатели ригидности сосудистой стенки достоверно ниже, чем у больных ДКМП с терминальной СН из листа ожидания и у реципиентов трансплантированного сердца без признаков отторжения. У больных после ТС с различными формами отторжения значение показателя ригидности сосудистой стенки iRIG OCA достоверно выше, чем у больных без таковых. Показатель ригидности не зависит от времени после ТС, пола, возраста больных и исходного диагноза, а также концентрации в крови иммуносупрессантов. Показатель ригидности сосудистой стенки OCA может быть использован в качестве неинвазивного маркера различных форм отторжения сердечного трансплантата с величиной порогового значения 7172 см/сек² с чувствительностью метода 80,5% и специфичностью 81,1%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Шевченко АО, Потцов ВН. Пациент с трансплантированным сердцем: Руководство для врачей по ведению пациентов, перенесших трансплантацию сердца. М.–Тверь: Триада, 2014: 144. Gautier SV, Shevchenko AO, Poptsov VN. Patsient s transplantirovannym serdtsem: Rukovodstvo dlya vrachey po vedeniyu patsientov, perenesshikh transplantatsiyu serdtsa. M.–Tver': Triada, 2014: 144.
2. Taylor DO, Yowell RL, Kfoury AG et al. Allograft coronary artery disease: clinical correlations with circulating anti-HLA antibodies and the immunohistopathologic pattern of vascular rejection. *J. Heart Lung Transplant.* 2000; 19: 518–521.

3. *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.
4. *Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A. et al.* International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29: 717–727.
5. *Fishbein MC, Kobashigawa J.* Biopsy-negative cardiac transplant rejection: etiology, diagnosis, and therapy. *Curr Opin Cardiol.* 2004 Mar.; 19 (2): 166–169.
6. *Burgess M, Bhattacharyya A, Ray SG.* Echocardiography after cardiac transplantation. *J Am. Soc. Echocardiogr.* 2002; 15: 917–925.
7. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца / Под ред. *ВИ Шумакова.* М.: Медицинское информационное агентство, 2008: 160. *Bolezn' koronarnykh arterij peresazhennogo serdca / Pod red. VI Shumakova.* М.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo. 2008: 160.
8. *Iyengar S, Feldman DS, Cooke GE, Leier CV, Raman SV.* Detection of coronary artery disease in orthotopic heart transplant recipients with 64-detector row computed tomography angiography. *J. Heart Lung Transplant.* 2006; 25 (11): 1363–1366.
9. *Ames PR, Margarita A et al.* Anticardiolipin antibody titre and plasma homocysteine level indepently predict intima media thickness of carotid arteries in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 2002; 11: 208–214.
10. *Kossoff G.* Accustic parameters to describe diagnostic ultrasound exposure. London. 1998: 3–15.
11. *Лелюк ВГ, Лелюк СЭ.* Ультразвуковая ангиология. М., 2003: 324. *Lejuk VG, Lejuk SJe.* Ul'trazvukovaja angiologija. М., 2003: 324.

Статья поступила в редакцию 11.02.2015 г.