Российский кардиологический журнал 2024;29(2):5558
doi: 10.15829/1560-4071-2024-5558
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Сложности диагностики и прогнозирования возможных осложнений у пациентов после трансплантации сердца: одноцентровой опыт в Краснодарском крае

Тхатль Л. К.[1], Татаринцева З. Г.[1], Космачева Е. Д.[1,2]

Цель. Оценить ранние и отдаленные результаты трансплантации сердца (ТС) в ГБУЗ НИИ ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского

Материал и методы. На базе "ГБУЗ НИИ ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского" с марта 2010г по март 2023г проведено 230 ТС. Среди пациентов преобладают мужчины 86% (n=198), женщины — 14% (n=32), средний возраст составил 48,3±11,7 года. Причиной ТС в 42,6% (n=98) явилась ишемическая кардиомиопатия, в 40% (n=92) — дилатационная кардиомиопатия, 17,4% прооперированы по поводу другой сердечной патологии (n=40). Реципиентам проводились: иммунологическое исследование, эндомиокардиальная биопсия, 2D-speckle-tracking эхокардиография, трансторакальная эхокардиография, коронароангиография, а также ряд исследований с целью ранней диагностики возможных онкологических осложнений.

Результаты. Острое отторжение в течение первых трех лет выявлено у 77 реципиентов (42,5%), из них клеточное отторжение (≥2, 3 степени) верифицировано у 49 пациентов, гуморальное отторжение диагностировано у 28 реципиентов. За весь период наблюдения у 34 реципиентов в посттрансплантационном периоде были выявлены *de novo* антитела к человеческим лейкоцитарным антигенам (HLA АТ), из них у 50% (n=17) пациентов с посттрансплантационными антителами выявлено гуморальное отторжение, клеточное отторжение диагностировано у 35% (n=12). Из 34 пациентов с HLA АТ умерло 11 (32%) человек, все они умерли от криза гуморального отторжения. Выживаемость пациентов с антителами, образованными в посттрансплантационном периоде, была ниже (59%), чем у пациентов без антител (66%), p=0,023. Годовая выживаемость всех пациентов после трансплантации в нашем центре составляет 83,1% (в течение первого года после ТС 30 пациентов умерло по причине криза острого отторжения, 9 пациентов — по причине инфекционных осложнений).

Заключение. С момента применения и модификации схем иммуносупрессивной терапии произошел колоссальный прогресс, снизилась частота острого клеточного отторжения трансплантированного миокарда. Однако риск развития гуморального отторжения и отдаленных осложнений остается одной из основных причин потери сердечного трансплантата.

Ключевые слова: трансплантация сердца, клеточное отторжение, гуморальное отторжение, антитела к человеческим лейкоцитарным антигенам, болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца, выживаемость.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ГБУЗ Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского Минздрава Краснодарского края, Краснодар; [2]ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия.

Тхатль Л. К.* — к.м.н., врач-кардиолог кардиологического отделения № 3, ORCID: 0000-0003-0030-3928, Татаринцева З. Г. — к.м.н., зав. Кардиологического отделения № 3, ORCID: 0000-0002-3868-8061, Космачева Е. Д. — д.м.н., профессор, главный кардиолог Краснодарского края, зам. главного врача по лечебной работе, зав. кафедрой терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-8600-0199.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
laura_namitokova@mail.ru

АТ — антитела, БКАТС — болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца, С — специфичность, СН — сердечная недостаточность, ТС — трансплантация сердца, ТТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, Ч — чувствительность, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия, GLPS LV — пиковая продольная систолическая деформация, HLA АТ — антитела к человеческим лейкоцитарным антигенам, 2D-STE — 2D-speckle-tracking эхокардиография.

Рукопись получена 07.08.2023
Рецензия получена 04.10.2023
Принята к публикации 31.10.2023

CC BY 4.0

Для цитирования: Тхатль Л. К., Татаринцева З. Г., Космачева Е. Д. Сложности диагностики и прогнозирования возможных осложнений у пациентов после трансплантации сердца: одноцентровой опыт в Краснодарском крае. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(2):5558. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5558. EDN JCEXVD

Difficulties in diagnosing and predicting possible complications in patients after heart transplantation: single-center experience in the Krasnodar region

Tkhatl L. K.[1], Tatarintseva Z. G.[1], Kosmacheva E. D.[1,2]

Aim. To evaluate the early and long-term outcomes of heart transplantation (HT) at the Research Institute of the S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1.

Material and methods. On the basis of the Research Institute of the S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1 from March 2010 to March 2023, 230 HTs were carried out. Among the patients, men predominated 86% (n=198), women — 14% (n=32). The mean age was 48,3±11,7 years. The reason for HT in 42,6% (n=98) was ischemic cardiomyopathy (ICM), in 40% (n=92) — dilated cardiomyopathy (DCM), while 17,4% were operated on for another cardiac pathology (n=40). All recipients underwent immunological examination, endomyocardial biopsy (EMB), 2D-speckle-tracking echocardiography (2D-STE), transthoracic echocardiography (TTE), coronary angiography (CAG), as well as a number of studies for early diagnosis of possible cancer complications.

Results. Acute rejection during the first three years was detected in 77 recipients (42,5%), of which cellular rejection (grade ≥2, 3) and humoral rejection was verified in 49 and 28 recipients, respectively. During the entire follow-up period, *de novo* anti-human leukocyte antigen (HLA) antibodies were detected in 34 recipients in the posttransplantation period, of which 50% (n=17) and 35% (n=12) were diagnosed with humoral and cellular rejection, respectively. Of the 34 patients with anti-HLA antibodies, 11 (32%) died. All of them died due to a humoral rejection. The survival rate of patients with antibodies was lower (59%) than in patients without antibodies (66%), p=0,023. The annual survival rate of all patients after transplantation in our center was 83,1% (during the first year after transplantation, 30 and 9 patients died due to an acute rejection and infectious complications, respectively).

Conclusion. Since the introduction and modification of immunosuppressive therapy regimens, tremendous progress has occurred, and the incidence of acute cellular rejection has decreased. However, the risk of humoral rejection and long-term complications remains one of the main reasons for graft failure.

Keywords: heart transplantation, cellular rejection, humoral rejection, anti-human leukocyte antigen antibodies, heart transplant coronary artery disease, survival.

Relationships and Activities: none.

[1]Research Institute — S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar; [2]Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Tkhatl L.K.* ORCID: 0000-0003-0030-3928, Tatarintseva Z.G. ORCID: 0000-0002-3868-8061, Kosmacheva E.D. ORCID: 0000-0001-8600-0199.

*Corresponding author: laura_namitokova@mail.ru

Received: 07.08.2023 **Revision Received:** 04.10.2023 **Accepted:** 31.10.2023

For citation: Tkhatl L.K., Tatarintseva Z.G., Kosmacheva E.D. Difficulties in diagnosing and predicting possible complications in patients after heart transplantation: single-center experience in the Krasnodar region. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(2):5558. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5558. EDN JCEXVD

Ключевые моменты

- Трансплантация сердца в настоящее время является наиболее эффективным методом лечения резистентной к терапии хронической сердечной недостаточности.
- Трансплантация сердца в Краснодарском крае проводится с 2010г. За этот период успешно прооперировано более двухсот пациентов.
- Необходимо пожизненное динамическое наблюдение за пациентами для своевременного предотвращения и коррекции возможной дисфункции трансплантата. Реакция отторжения — одна из наиболее частых причин потери пересаженного сердца.

Key messages

- Heart transplantation is currently the most effective treatment for refractory heart failure.
- Heart transplantation has been carried out in the Krasnodar region since 2010. During this period, more than two hundred patients were successfully operated on.
- Lifelong monitoring of patients is necessary for timely prevention and correction of possible graft dysfunction. Rejection is one of the most common causes of heart transplant loss.

Сердечная недостаточность (СН) является серьезной проблемой общественного здравоохранения, распространенность которой постоянно растет, поражая от 0,4 до 2% населения [1]. Данная ситуация связана, с одной стороны, с улучшением лечения инфаркта миокарда и, с другой стороны, со старением населения [2]. Более 50 лет назад, в 1967г Christiaan Neethling Barnard провел первую трансплантацию сердца (ТС) человеку [3]. Сегодня она является основным методом лечения терминальной стадии СН, и это несмотря на современный уровень фармакотерапии, который позволяет продлить и улучшить качество жизни пациентов. Ведущими причинами, ограничивающими выживаемость реципиентов сердца в первые годы после трансплантации, являются острое отторжение пересаженного сердца и инфекционные осложнения, а в отдаленном периоде — болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца (БКАТС) и злокачественные новообразования [3].

В данной статье мы сообщаем об опыте ТС в ГБУЗ НИИ ККБ № 1 г. Краснодара с 27.03.2010 по 01.03.2023гг.

Материал и методы

В ГБУЗ НИИ ККБ № 1 г. Краснодара за 13 лет было проведено 230 ортотопических операций по пересадке сердца. Преобладали мужчины (n=198, 86%) по сравнению с 32 женщинами (14%), средний возраст составил 48,3±11,7 года (диапазон: от 14 до 65 лет). У всех реципиентов имелось необратимое нарушение сердечной функции, ответственное за значительную функциональную инвалидность, и они находились на самых поздних стадиях СН (III или IV функциональный класс в соответствии с классификацией Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA)), что определяло неблагоприятный краткосрочный прогноз для жизни при отсутствии какой-либо возможности хирургического лечения. В исходных заболеваниях сердца, показанных на рисунке 1, преобладали ишемическая болезнь сердца, осложнившаяся ишемической кардиомиопатией (98 случаев, 42,6%) и идиопатическая дилатационная кардиомиопатия (92 случая, 40%). 40 пациентов (17,4%) имели врожденный или приобретенный клапанный порок сердца или миокардит.

Проведенная работа выполнена в дизайне ретроспективного исследования с использованием современных ультразвуковых, молекулярно-генетических, иммунологических, иммуногистохимических и статистических методов исследования. Протокол исследования соответствует стандартам надлежащей клинической практики и принципам Хельсинкской декларации. Критерии включения: ТС, отсутствие предсуществующих антител (АТ) к человеческим лейкоцитарным антигенам (HLA). Критерии исключения: наличие предсуществующих HLA АТ. В исследование включены 230 пациентов после ТС.

Наблюдение за реципиентами сердца в посттрансплантационном периоде предусматривает проведение

ряда обязательных исследований, принятых в центре. Всем пациентам кроме стандартных общеклинических метолов исследования проводились: эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) совместно с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием, стандартная трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ), 2D-speckle-tracking эхокардиография (2D-STE), иммуногенетическое и иммунологическое исследование, коронароангиография, также ежегодные обследования для ранней диагностики возможных злокачественных новообразований: фиброгастродуоденоскопия, колоноскопия, компьютерные исследования, а также ряд лабораторных тестов.

Материалом исследования HLA АТ служили кровь и сыворотка крови реципиентов и доноров. HLA генотипирование реципиентов проводили в момент постановки в лист ожидания. Исследование посттрансплантационных HLA АТ проводили в периоды: 1, 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48 мес., а также по требованию, в связи с дисфункцией трансплантата.

В нашем центе ЭМБ после ТС проводилась согласно национальным рекомендациям и графиком, принятым в самом НИИ: первые четыре процедуры (№ 1, 2, 3, 4) — еженедельно; последующие три (№ 5, 6, 7) — через каждые 2-3 нед.; последующие процедуры через каждые 1,5-2 мес. (№ 8-12), последняя плановая ЭМБ проводится в 12 мес. после ТС, далее при подозрении на криз отторжения[1].

Коронароангиография проводится ежегодно, в течение пяти лет после ТС, а далее по требованию. При выявлении васкулопатии трансплантата — каждые 6 мес.[1].

ТТЭхоКГ регулярно проводилась всем реципиентам сердца. Эхокардиография необходима для оценки возможных осложнений, связанных с сердечным трансплантатом[1]. 2D-STE заняла достойное место среди ультразвуковых методов исследования сердечного трансплантата и применяется как дополнительный метод верификации криза отторжения. С ее помощью вычисляется скорость движения миокарда в трех направлениях: продольном, циркулярном и радиальном в определенный временной промежуток, определяется механика сердца и выводятся количественные характеристики деформации миокарда (локального и глобального стрейна) как левого, так и правого желудочка[1]. 2D-STE проводится через 1-1,5 мес. после ТС, далее во время плановых и экстренных госпитализаций при подозрении на криз отторжения.

Результаты

Распределение по годам количества операций по пересадке сердца, выполненных в г. Краснодаре, представлено на рисунке 2.

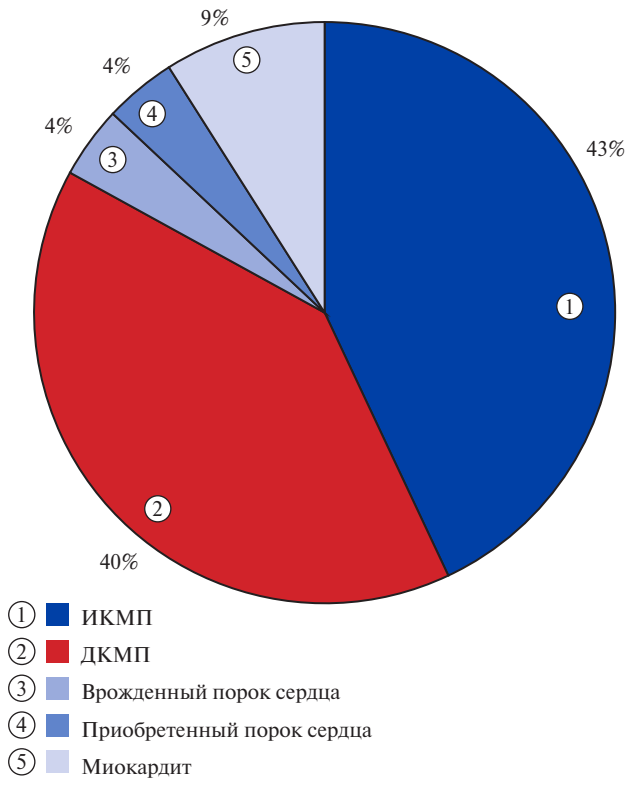

Рис. 1. Структура заболеваний сердца, приведших в конечном итоге к ТС.
Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия.

Столбчатая диаграмма довольно точно воспроизводит глобальную мировую тенденцию[1], а именно, постепенное увеличение количества операций в течение первых нескольких лет начиная с 2010г, за которым последовала стабилизация в течение примерно шести лет, а затем регресс в последние годы. Эта текущая тенденция к сокращению числа операций по пересадке сердца в год связана с сокращением числа донорских органов, наблюдаемым во всем мире, и это несмотря на использование доноров с расширенными показаниями (сердца от более пожилых доноров, сердца с гипертрофией, после реваскуляризации миокарда) [4].

Несмотря на достижения в терапевтическом ведении пациентов после ТС, в первую очередь это касается иммуносупрессивной терапии, встречаются факторы, ограничивающие жизнь реципиентов сердца, возникающие как в ранние сроки после операции, так и спустя месяцы и годы. В первые несколько лет после ТС продолжительность жизни пациентов в значительной степени зависит от развития реакций отторжения, обусловленных механизмами клеточного и гуморального иммунного ответа [5]. Наличие определенной клинической картины и характерных морфологических изменений в эндомиокардиальных биоптатах позволяет выявить клеточное отторжение и своевременно начать лечение.

[1] Клинические рекомендации. Трансплантация сердца, наличие трансплантированного сердца, отмирание и отторжение трансплантата сердца. 2020 С. 152.

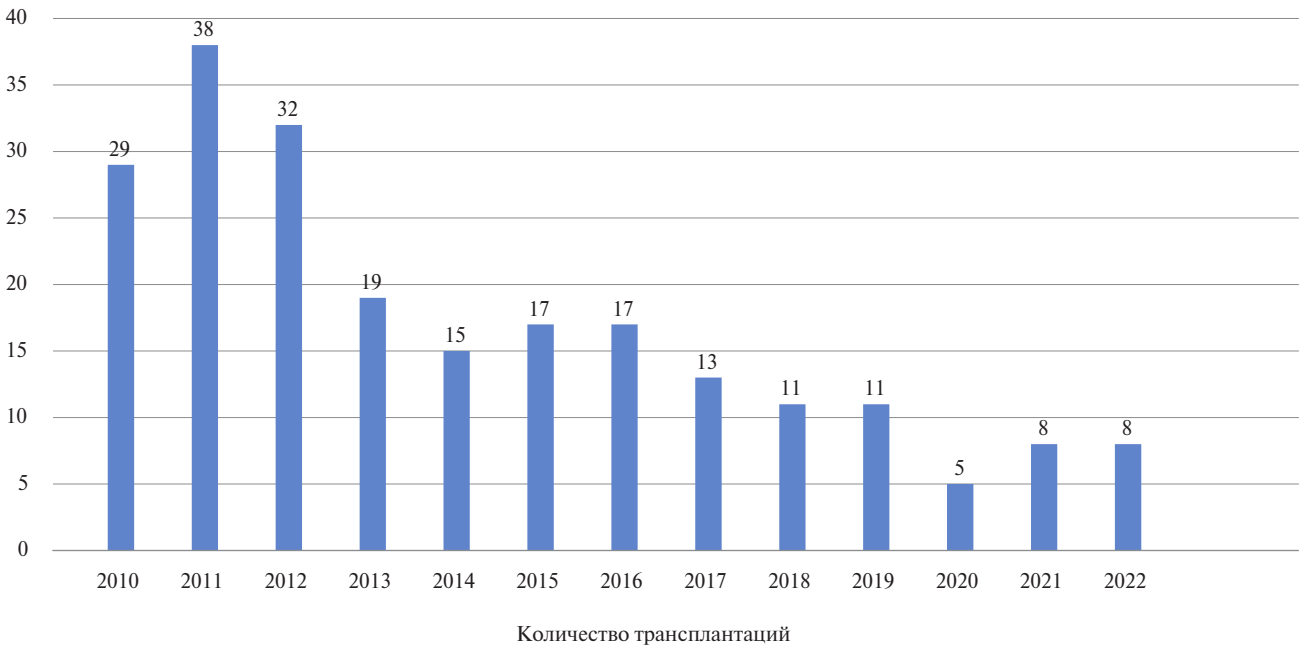

Рис. 2. Распределение проведенных ТС в ГБУЗ НИИ ККБ № 1 г. Краснодара по годам.

Диагностика гуморального отторжения основана на наличии комплекса признаков: клинических, морфологических, иммуногистохимических и иммунологических. Каждый из этих показателей в отдельности не дает комплексных и системных оснований для постановки диагноза [6, 7]. Иммунологические признаки, к которым относят HLA АТ, могут появляться в кровотоке реципиента сердца в любой период после трансплантации и приводить к различным вариантам отторжения — от бессимптомных субклинических форм до развития резистентной к терапии хронической дисфункции сердечного трансплантата [6-8]. Вопросы клинической роли таких АТ, без наличия морфологических и иммуногистохимических признаков отторжения, значимости АТ в развитии основных посттрансплантационных осложнений остаются дискуссионными. Трудности ранней диагностики гуморального отторжения связаны с отсутствием четко выверенных схем верификации диагноза [8]. Иммунологический скрининг HLA АТ часто бывает затруднительным и не всегда четко коррелирует с остальными критериями постановки отторжения. В нашем центре проведены исследования, посвященные клинической роли HLA АТ, впервые выявленных в разные сроки после операции [8].

Одним из проявлений хронического отторжения является БКАТС [6]. БКАТС приводит к дисфункции сердечного трансплантата за счет развития васкулопатии и гиперплазии интимы коронарных артерий [6]. В отдаленном периоде, свыше пяти лет после ТС, появляются высокие риски развития онкологических осложнений.

Принятыми критериями оценки состояния трансплантированного сердца, кроме стандартной инвазивной ЭМБ, являются неинвазивные ультразвуковые методы диагностики. Для динамического наблюдения за функционированием пересаженного сердца применяют стандартную ТТЭхоКГ. У пациентов с подозрением на криз отторжения с целью дополнительной количественной оценки деформации и механики сердца, а также более углубленного изучения нарушения функции трансплантата — новую ультразвуковую методику 2D-STE [9]. С целью выявления ранних признаков отторжения сердечного трансплантата в нашей клинике активно используется данная методика. Результаты научных исследований, проведенных в ГБУЗ НИИ ККБ № 1, выявили предикторы клеточного отторжения — пиковую продольную систолическую деформацию (GLPS LV) со значением — 11,00±0,15% (чувствительность (Ч) — 62,3%, специфичность (С) — 90,5%). В зарубежной литературе GLPS LV описан как важный параметр доклинических изменений при кризе отторжения с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [9, 10]. Маркерами гуморального отторжения выступили: глобальная пиковая систолическая деформация (-9,94 [-11,03; -9,00]%), Ч — 86,2%, С — 90,4%, радиальная систолическая деформация (19,36 [16,89; 20,56]%), Ч — 75,8%, С — 84,5%, циркулярная систолическая деформация (-17,83 [-19,09; -17,56]%), Ч — 78,6%, С — 84,4%, при $p<0,001$, глобальная деформация правого желудочка (-15,89 [-16,45; -15,32]%). Сходные данные опубликованы в других работах, где основным предиктором криза отторжения, разви-

тия васкулопатии и смерти выступила GLPS LV (отношение рисков 4,9, 95% доверительный интервал: 2,7-8,9). Кроме эпизодов отторжения, к снижению GLPS LV приводят: отек стенок миокарда, болезнь коронарных артерий с дисфункцией трансплантата и фиброз пересаженного миокарда [10, 11].

Годовая выживаемость после трансплантации в нашем центре удовлетворительная и составляет 83,1% (умерло 39 пациентов в течение первого года после трансплантации по причине криза острого отторжения и инфекционных осложнений). Полученные нами результаты сопоставимы с таковыми во всем мире. В одном из центров трансплантации с 2012 по 2019гг было проведено 257 ТС взрослым и детям, авторы сообщили о годовой выживаемости 81%. За тот же период международное общество ТС и легких (ISHLT) сообщило о годовой выживаемости 91% среди взрослых [11].

Говоря о долгосрочной выживаемости наших пациентов, отмечено, что из 191 пациента, пережившего первый год после ТС, летальный исход наступил у 65 (34%) со средней продолжительностью выживания 70 мес. Статистика других центров заявляет двухлетнюю выживаемость 67%, 5-летнюю — 54% и 10-летнюю — 38%. Двумя наиболее частыми причинами смертности в период между первым месяцем и первым годом являются острое отторжение и инфекция. Клинически значимое отторжение пересаженного миокарда в течение первых трех лет выявлено у 77 реципиентов (42,5%), из них клеточное отторжение (⩾2, 3 степени) верифицировано у 49 пациентов, в первый год после ТС у 65%, с последующим снижением частоты встречаемости ко второму году — 18% и третьему — 16%. Гуморальное отторжение диагностировано у 28 реципиентов, в первый год установлено в 43% случаев, а в последующем превалировало над клеточным отторжением, в течение второго года — 18%, третьего года — 39% случаев.

Всем наблюдаемым пациентам в посттрансплантационном периоде обязательно проводился иммунологический скрининг на HLA АТ, с последующей идентификацией донорских АТ при необходимости. Из 191 реципиента сердца у 34 (17,8%) обнаружены HLA АТ, образованные *de novo*, т.е. впервые после ТС. Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов. Так, у 25-35% реципиентов сердца на фоне полной иммуносупрессивной терапии в посттрансплантационном периоде вырабатываются *de novo* АТ [8, 12]. Ведущим осложнением у реципиентов с АТ было гуморальное отторжение, которое верифицировано у 50% (n=17) пациентов. Криз клеточного отторжения диагностирован у 35% (n=12) пациентов с *de novo* АТ, при этом четыре человека имели морфологические признаки смешанного отторжения. Инфекционные осложнения развились у 38% больных с *de novo* АТ, при этом в первые месяцы после ТС пневмония диагностирована у 8 пациентов, в отдаленном периоде у 5 больных. Болезнь коронарных артерий пересаженного миокарда выявлена в среднем через 3,5 года у 32% (n=11), что не противоречит данным литературы [6, 8, 12]. Онкологические осложнения выявлены у 8 (23%) больных с *de novo* АТ, одного из которых успешно прооперировали по поводу рака головки полового члена и одного — по поводу рака кожи лица. Еще 6 пациентов наблюдались с образованиями легких и надпочечника. Из 34 реципиентов с *de novo* HLA АТ умерло 11 (32%) человек, все они умерли от криза гуморального отторжения. Выживаемость пациентов с АТ, образованными в посттрансплантационном периоде, представлена на рисунке 3. На рисунке видны кривые выживаемости реципиентов с HLA АТ и без обнаруженных АТ. До 2000-го дня выживаемость у реципиентов примерно одинаковая. Но в период свыше 2000 дней (свыше 5 лет) выживаемость пациентов с АТ ниже (59%), чем у пациентов без АТ (66%), p=0,023.

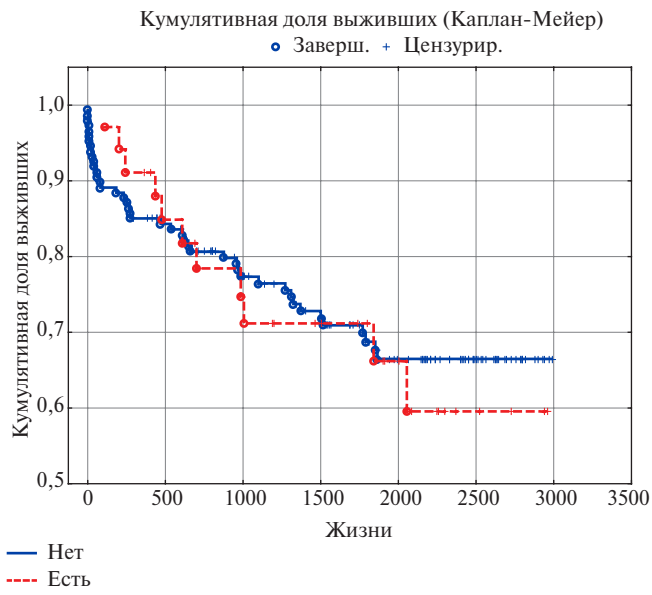

Рис. 3. Выживаемость пациентов с *de novo* образованными HLA АТ и без АТ.

На рисунке 4 отображены осложнения отдаленного периода после ТС у пациентов с выявленными HLA АТ.

За весь период наблюдения инфекционные осложнения выявлены у 56 (24%) пациентов, в большей части представлены пневмониями различной степени тяжести, один из них прооперирован по поводу туберкулемы и наблюдался с микст-инфекцией.

В отдаленном периоде (в среднем 3,5 года после ТС) основной причиной смерти является ишемическая болезнь сердца трансплантата, за которой следуют злокачественные новообразования. БКАТС выявлена в среднем через 3,5 года у 46 (20%) паци-

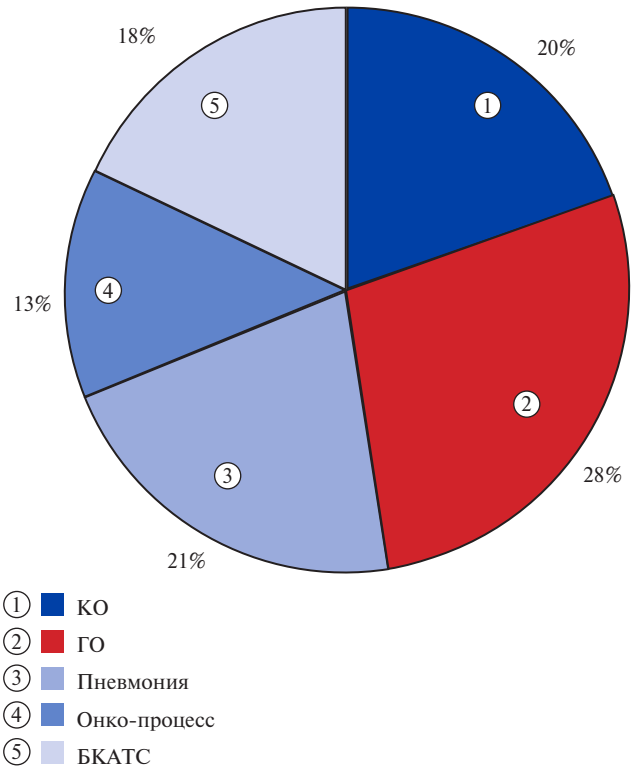

Рис. 4. . Осложнения реципиентов с *de novo* HLA АТ.
Сокращения: БКАТС — болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца, КО — клеточное отторжения, ГО — гуморальное отторжение.

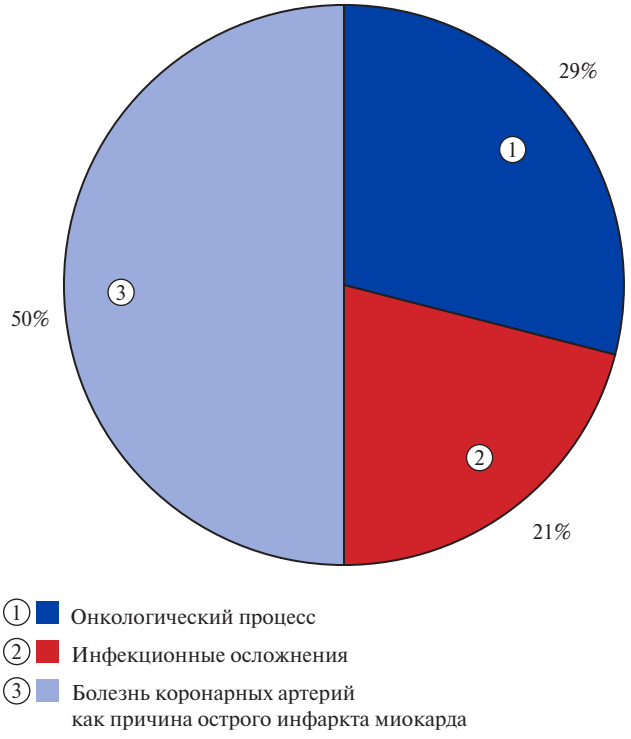

Рис. 4. Причины летального исхода у пациентов после ТС спустя год от индексного события.

ентов, 13 из них подверглись чрескожным вмешательствам. У 11 пациентов с БКАТС обнаружены *de novo* АТ, образованные после операции, что не противоречит данным литературы. Около 30% реципиентов в течение 5 лет имеют признаки БКАТС [8]. Онкологические осложнения развились у 25 (11%) пациентов, 8 из них с *de novo* АТ. Данные о причинах летального исхода из нашей когорты пациентов представлены на рисунке 5.

В нашей клинике было проведено исследование по развитию осложнений после операции в различных возрастных группах реципиентов сердца. С учетом возрастных особенностей, нами получена достоверно лучшая выживаемость реципиентов старше 41 года — 62%, по сравнению с выживаемостью молодых пациентов — 58% (p=0,023). Пациенты моложе 41 года больше подвержены развитию гуморального и клеточного отторжения. Пациенты старшего возраста (от 41 года до 60 лет), по сравнению с молодыми пациентами, имеют повышенные риски развития БКАТС, приводящей к дисфункции трансплантата.

Для предотвращения различных осложнений посттрансплантационного периода пациенты пожизненно наблюдаются в центре. Активно используются компьютерные математические программы, позволяющие стратифицировать риски осложнений и прогнозировать неблагоприятные исходы у пациентов после ТС. В нашей клинике внедрены программы на основе нейросетевых технологий, для выявления ранних предикторов возможного криза отторжения.

Обсуждение

При наличии тяжелой необратимой СН при максимальном лечении следует рассмотреть возможность ТС. Несмотря на недавние достижения в области механической поддержки кровообращения, ТС остается методом выбора для пациентов с выраженной СН, и долгосрочные результаты этой процедуры продолжают улучшаться несмотря на то, что реципиенты старше и имеют более высокий риск [13]. 91% пациентов, перенесших ортотопическую ТС в современную эпоху, выживают в течение первого года после трансплантации, при этом медиана выживаемости составляет от 12 до 13 лет [14]. Первые несколько месяцев после трансплантационной терапии представляют собой период наивысшего риска посттрансплантационной смертности.

Однако очень скоро нехватка органов ограничит возможности трансплантации, поскольку частота и распространенность СН продолжают расти, и, несмотря на постоянный прогресс в лечении этих пациентов, смертность остается высокой. В этом контексте было показано, что отбор пациентов с наилуч-

шими шансами на выживание после трансплантации необходим как для обеспечения качественной продленной выживаемости у этих пациентов, так и для оптимального использования немногих доступных трансплантатов. Отбор пациентов-кандидатов на трансплантацию является одним из важнейших элементов обеспечения хорошего результата ТС.

В течение последних 30 лет наблюдается постоянное улучшение показателей заболеваемости и смертности; однако отторжение трансплантата и инфекция остаются значительными причинами заболеваемости и смертности, препятствуя улучшению краткосрочных и долгосрочных результатов. Самая высокая частота летальности происходит в первые 6 мес. после ТС, при этом периоперационная госпитализация сопряжена с самым высоким риском смерти по сравнению с любым другим периодом [14]. После первого года смертность снижается до 3,4% в год.

Доля пациентов в возрасте старше 60 лет, получающих ТС в течение последнего десятилетия, продолжает увеличиваться с улучшением выживаемости, даже несмотря на то, что выживаемость и заболеваемость зависят от возраста реципиента и донора. Сообщается, что частота сердечно-сосудистых заболеваний после ТС достигает 13% и связана с повышенной смертностью после трансплантации [14].

До 13,4% смертей в первый месяц после трансплантации связаны с нецитомегаловирусными инфекциями, при этом преобладающей инфекцией является бактериальная септицемия[1] [5, 14].

Инфекции верхних и нижних дыхательных путей распространены и являются важными предикторами смертности, составляя значительную часть смертности после трансплантации. В некоторых сериях сообщается, что легочные инфекции являются наиболее частой причиной смертности пациентов с пересаженным сердцем. Заболеваемость пневмонией у реципиентов трансплантата составляет ~21%, причем 75% случаев приходится на первые 3 мес. Большинство возбудителей являются условно-патогенными (60%) и внутрибольничными (25%). Описанная общая смертность составляет 30,8% [14]. В нашем центре за весь период наблюдения инфекционные осложнения выявлены у 56 (24%) пациентов, в большей части представлены пневмониями различной степени тяжести.

Большинство плановых ЭМБ проведено в течение первого года после ТС в соответствии с графиком, принятым в центре. В остальных случаях ЭМБ выполнялась при подозрении на криз отторжения. Клинически значимое отторжение пересаженного миокарда в течение первых 3 лет выявлено у 77 реципиентов (42,5%), из них у 49 — клеточное отторжение, в первый год после ТС у 65%, с последующим снижением частоты встречаемости ко второму году — 18% и третьему — 16%. Гуморальное отторжение диагностировано у 28 реципиентов, в первый год 43% случаев, а в последующем превалировало над клеточным отторжением, в течение второго года — 18%, третьего года — 39% случаев. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что молодые реципиенты перенесшие ТС по поводу дилатационной кардиомиопатии (p=0,033), больше подвержены развитию криза гуморального и клеточного отторжения. БКАТС в нашем исследовании встречалась в средней возрастной группе от 41 года до 60 лет. Реципиенты младшей и старшей возрастных групп имели меньшие риски развития БКАТС (p=0,051).

Всем наблюдаемым реципиентам в посттрансплантационном периоде обязательно проводился иммунологический скрининг на HLA АТ, с последующей идентификацией донорских АТ при необходимости. За время наблюдения у 34 (17,8%) пациентов обнаружены HLA АТ, образованные *de novo*, т.е. впервые после ТС. Из них у 47% определены донор-специфические АТ и у 53% — донор-неспецифические HLA АТ. Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов. Так, у 25-35% реципиентов сердца на фоне полной иммуносупрессивной терапии в посттрансплантационном периоде вырабатываются *de novo* АТ [8]. В исследовании, проведенном зарубежными учеными, также описывается высокая частота развития посттрансплантационных осложнений у реципиентов сердца с *de novo* HLA, по сравнению с пациентами, не имеющими АТ: высокий риск гуморального отторжения — 39 vs 1% (p<0,05), высокая летальность — 17 vs 2% без АТ, p<0,05 (отношение рисков 3,1; 95% доверительный интервал: 1,3-7,5; p=0,01), низкая выживаемость, оцененная кривыми Каплана-Мейера — 72 vs 97% (p=0,003) [8]. Полученные нами результаты согласуются с работами других авторов, описывающих высокую летальность среди реципиентов с *de novo* HLA АТ, связанную с развитием гуморального отторжения и тяжелого коронарного поражения трансплантата[1] [5, 6, 8].

В работах зарубежных авторов описана связь *de novo* образованных HLA АТ с ранним развитием и прогрессированием БКАТС [6, 8]. Кроме того, на васкулопатию трансплантата влияют: возраст, дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение и другие факторы, присущие возникновению атеросклероза коронарных артерий нетрансплантированных больных [8]. БКАТС стоит на третьем месте среди осложнений посттрансплантационного периода, приводящих к потери сердечного трансплантата, что обусловливает 30% от всех смертей, произошедших через 1 год после пересадки сердца[1]. Своевременная ранняя диагностика БКАТС имеет решающее значение для последующего ведения реципиентов, т.к. денервированное трансплантированное сердце не имеет болевых рецепторов, и реципиенты не ощущают типичных ишемических

болей. Выявление БКАТС происходит при тяжелом поражении коронарных артерий, приводящем к инфаркту миокарда, снижению сократительной способности миокарда и появлению жизнеугрожающих нарушений ритма сердца[1] [6, 14].

У наблюдаемых реципиентов были изучены данные ультразвуковых методов диагностики с целью дальнейшего выделения параметров, выступающих предикторами возможного отторжения. У реципиентов с эпизодами перенесенного криза отторжения выявлены следующие изменения параметров деформации и механики: снижены глобальная, радиальная и циркулярная деформации, глобальная продольная деформация правого желудочка. Изучая клеточное отторжение с помощью методики 2D-STE, зарубежные авторы установили, что в клинической практике большее значение имеет продольная деформация, она обладает большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с радиальной и циркулярной [10, 11].

У исследуемых больных, кроме показателей 2D-STE, изучались результаты стандартной ТТЭхоКГ. Выявлены такие маркеры гуморального отторжения, как размер левого предсердия (мм), конечный диастолический размер левого желудочка (мм), толщина межжелудочковой перегородки (мм), фракция выброса (%) и объем правого желудочка (мм). Таким образом, полученные показатели согласуются с последними данными других авторов[1] [13, 14]. ТТЭхоКГ может применяться у реципиентов сердца не только как рутинный метод обследования, но и для динамического мониторирования при развернутой картине гуморального отторжения.

Заключение

ТС в настоящее время остается основным методом лечения пациентов с терминальной стадией сердечных заболеваний. Несмотря на изменение профиля доноров и, в частности, увеличение их возраста, результаты ТС, как правило, улучшаются. В настоящее время наблюдаемая выживаемость намного превышает выживаемость при естественном течении сердечного заболевания при оптимальном лечении, несмотря на недавние достижения в области СН. В целом, чтобы продолжать улучшать уход за этими пациентами, осуществляется переход к комплексному лечению терминальной стадии СН. В то время, когда доступность органов, по-видимому, достигла неумолимого пика, в то время как число пациентов, включенных в список ожидания, растет, крайне важно реализовать комплексный подход, направленный на трансплантацию подгруппы лиц с терминальной стадией СН, что принесет наибольшую пользу.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2021;42(36):3599-676. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
2. Saeed D, Feldman D, Banayosy A, et al. The 2023 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for Mechanical Circulatory Support: A 10- Year Update. J Heart Lung Transplant. 2023;42(7):1-222. doi:10.1016/j.healun.2022.12.004.
3. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital Cape Town. S Afr Med J. 1967;41:1271-4.
4. Beuth J, Falter F, Vanin Pinto Ribeiro R, et al. FASE New Strategies to Expand and Optimize Heart Donor Pool: Ex Vivo Heart Perfusion and Donation After Circulatory Death: A Review of Current Research and Future Trends Anesth Analg. 2019;128:406-13. doi:10.1213/ANE.0000000000003919.
5. Gautier SV. Transplantology: results and perspectives. Volume XIII. 2021. Tver': Triada, 2021.p. 416. (In Russ.) Готье С.В. Трансплантология: результаты и перспективы. Том 13. 2021 год. Тверь.: Триада, 2022 р. 416. ISBN: 978-5-6048463-3-9.
6. Kurlianskaya EK, Ostrovsky YuP, Trofimova TA, et al. Role of pre- and post-transplant factors in the development of coronary disease of the transplant heart. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2015;17(1):18-22. (In Russ.) Курлянская Е.К., Островский Ю. П., Трофимова Т.А. и др. Роль пред- и посттрансплантационных факторов в развитии коронарной болезни трансплантированного сердца. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015;17(1):18-22. doi:10.15825/1995-1191-2015-1-18-22.
7. Butler CR, Savu A, Bakal JA, et al. Correlation of cardiovascular magnetic resonance imaging findings and endomyocardial biopsy results in patients undergoing screening for heart transplant rejection. J. Heart and Lung Transplant. 2015;34(5):643-50. doi:10.1016/j.healun.2014.12.020.
8. Tkhatl' LK, Pashkova IA, Kosmacheva ED. The role of donor-specifi c anti-HLA antibodies in the development of humoral rejection. Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation. 2018;10(2):118-25. (In Russ.) Тхатль Л.К., Пашкова И.А., Космачева Е.Д. Значение антител к донорским лейкоцитарным антигенам в развитии гуморального отторжения сердца. Трансплантология.2018;10(2):118-25. doi:10.23873/2074-0506-2018-10-2-118-125.
9. Clemmensen TS, Løgstrup BB, Eiskjær H, et al. Changes in longitudinal myocardial deformation during acute cardiac rejection: the clinical role of two-dimensional speckle-tracking echocardiography. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2015;28(3):330-9. doi:10.1016/j.echo.2014.10.015.
10. Mingo-Santos S. Usefulness of Two-Dimensional Strain Parameters to Diagnose Acute Rejection after Heart Transplantation. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(10):1149-56. doi:10.1016/j.echo.2015.06.005.
11. Berkos AS, Nikolaev GV. Pathways of recognition of foreign antigens in the adaptive immune response to allogeneic organ transplantation. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2015;17(4):104-17. (In Russ.) Беркос А.С., Николаев Г.В. Пути распознавания чужеродных антигенов при адаптивном иммунном ответе на аллогенную трансплантацию органов. Вестн. трансплантологии и искусственных органов. 2015;17(4):104-17. doi:10.15825/1995-1191-2015-4-104-117.
12. Moayedi Y, Chun-Po S. Fan, Tinckam KJ. De novo donor-specific HLA antibodies in heart transplantation: Do transient de novo DSA confer the same risk as persistent de novo DSA? Clin. Transplant. 2018;32(11):134-46. doi:10.1111/ctr.13416.
13. McCartney SL, Patel C, Del Rio JM. Long-term outcomes and management of the heart transplant recipient Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2017;31(2):237-48. doi:10.1016/j.bpa.2017.06.003.
14. Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-Third Adult Heart Transplantation Report 2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant. J Heart Lung Transplant. 2016;35(10). doi:10.1016/j.healun.2016.09.001.