

## Роль показателей variability сердечного ритма и индекса регуляторно-адаптивного статуса в прогнозировании криза отторжения после трансплантации сердца

Лепшокова М.Х.<sup>1</sup>, Космачева Е.Д.<sup>1,2</sup>

**Цель.** Оценить диагностическое значение показателей variability ритма сердца (ВРС) и индекса регуляторно-адаптивного статуса и их прогностическую ценность после ортотопической трансплантации сердца.

**Материал и методы.** В исследование включены 70 пациентов после ортотопической трансплантации сердца по модифицированной бикавальной методике, выполненной в период с 2012г по 2015г. Длительность наблюдения составила  $36 \pm 1$  мес. Большая часть реципиентов — мужчины — 59 (84,29%), средний возраст исследуемой группы —  $50,24 \pm 10$  лет. Через 12, 24 и 36 мес. после операции реципиентам выполнялись эндомикардиальная биопсия правого желудочка, суточное мониторирование электрокардиограммы, проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС). Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 10 (StatSoft Inc., version 10.0.228.8, Oklahoma, USA). Информативность исследуемых показателей при прогнозировании кризов отторжения оценивалась путем ROC-анализа.

**Результаты.** Через 12 мес. после трансплантации криз отторжения диагностирован у 23 (33%) реципиентов, через 24 мес. у 23 (34,8%), 36 мес. — у 19 (29,6%). Показатели СДС не имели существенных различий в зависимости от наличия криза отторжения как через 12 мес. после операции ( $p > 0,2$ ), так и в последующем ( $p > 0,3$ ). Значения ВРС в первый год после операции не демонстрировали различия в группах с кризом отторжения, через 2 года наибольшей прогностической ценностью обладал высокочастотный компонент частотного домена ВРС ( $AUC=0,693$  при  $p=0,005$ ). Через 3 года после операции все анализируемые показатели ВРС продемонстрировали информативность для диагностики криза отторжения, наибольшей прогностической ценностью среди них обладала частота сердечных сокращений ( $AUC=0,873$  при  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Исследование ВРС целесообразно использовать для оценки риска криза отторжения у реципиентов через 2 и 3 года после операции. Индекс регуляторно-адаптивного статуса, являясь интегральной величиной реиннервации сердечного трансплантата, не демонстрирует прогностической ценности в отношении криза отторжения в течение 3 лет после трансплантации сердца, однако подтверждает факт реиннервации сердечного трансплантата и позволяет оценить регуляторно-адаптивные возможности реципиентов после операции.

**Ключевые слова:** реиннервация сердечного трансплантата, variability ритма сердца, криз отторжения, сердечно-дыхательный синхронизм, трансплантация сердца.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ГБУЗ Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия.

Лепшокова М.Х.\* — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-5919-5127, Космачева Е.Д. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, ORCID: 0000-0001-8600-0199.

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

ВРС — variability ритма сердца, ИПАС — индекс регуляторно-адаптивного статуса, СДС — сердечно-дыхательный синхронизм, СМ — суточное мониторирование, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, HF — высокочастотный спектральный компонент, LF — низкочастотный спектральный компонент, rMSSD — среднеквадратичное значение разности последовательных RR, SDNN — суммарный показатель variability величин интервалов RR за весь рассматриваемый период, VLF — очень низкочастотный спектральный компонент.

Рукопись получена 20.09.2021

Рецензия получена 06.11.2021

Принята к публикации 24.11.2021



**Для цитирования:** Лепшокова М.Х., Космачева Е.Д. Роль показателей variability сердечного ритма и индекса регуляторно-адаптивного статуса в прогнозировании криза отторжения после трансплантации сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S4):4698. doi:10.15829/1560-4071-2021-4698

## Role of heart rate variability and regulatory-adaptive status index in predicting the heart transplant rejection

Lepshokova M. Kh.<sup>1</sup>, Kosmacheva E. D.<sup>1,2</sup>

**Aim.** To assess the diagnostic value of heart rate variability (HRV) parameters and regulatory-adaptive status index and their prognostic value after orthotopic heart transplantation.

**Material and methods.** The study included 70 patients after orthotopic heart transplantation using a modified bicaval technique performed in the period from 2012 to 2015. The follow-up period was  $36 \pm 1$  month. Most of the recipients were men — 59 (84,29%). The mean age was  $50,24 \pm 10$  years. Twelve, 24 and 36 months after the operation, recipients underwent right ventricular endomyocardial biopsy, 24-hour electrocardiographic monitoring, and a cardiorespiratory synchronization (CRS) test. Statistical data processing was carried out using the Statistica 10 software (StatSoft Inc., version 10.0.228.8, Oklahoma, USA). The informativeness of studied parameters in predicting rejection episode was assessed by ROC analysis.

**Results.** Twelve months after transplantation, rejection episode was diagnosed in 23 (33%) recipients, 24 months — in 23 (34,8%), 36 months — in 19 (29,6%).

CRS characteristics did not differ significantly depending on the presence of a rejection episode as 12 months after surgery ( $p > 0,2$ ) and subsequently ( $p > 0,3$ ). HRV values in the first year after surgery did not show differences in the groups with a rejection episode. After 2 years, the high-frequency component of the HRV frequency domain had the highest predictive value ( $AUC=0,693$ ,  $p=0,005$ ). Three years after the operation, all analyzed HRV parameters demonstrated informative value for the diagnosis of rejection episode, the highest predictive value among which had the heart rate ( $AUC=0,873$ ,  $p < 0,001$ ).

**Conclusion.** The study of HRV should be considered to assess the risk of a rejection episodes in recipients 2 and 3 years after surgery. The regulatory-adaptive status index, being an integral value of cardiac transplant reinnervation, does not demonstrate predictive value in relation to the rejection episode within 3 years after transplantation. However, it confirms the fact of cardiac transplant reinnervation and allows assessing the regulatory-adaptive status of recipients after surgery.

**Keywords:** cardiac transplant reinnervation, heart rate variability, rejection episode, cardiorespiratory synchronization, heart transplantation.

\*Corresponding author:  
mlepshok@mail.ru

**Relationships and Activities:** none.

**Received:** 20.09.2021 **Revision Received:** 06.11.2021 **Accepted:** 24.11.2021

<sup>1</sup>Research Institute — S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar;  
<sup>2</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

**For citation:** Lepshokova M. Kh., Kosmacheva E. D. Role of heart rate variability and regulatory-adaptive status index in predicting the heart transplant rejection. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S4):4698. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4698

Lepshokova M. Kh. \* ORCID: 0000-0002-5919-5127, Kosmacheva E. D. ORCID: 0000-0001-8600-0199.

Трансплантация сердца является единственной радикальной методикой лечения больных с тяжелой сердечной недостаточностью [1]. Прогрессивное развитие сопутствующей иммуносупрессивной терапии, модификация хирургической техники трансплантации, пожизненное наблюдение в трансплантационных центрах позволили улучшить выживаемость и качество жизни реципиентов, однако по-прежнему крайне актуальной остается проблема отторжения сердечного аллографта. Выполняемая ежегодно и по показаниям процедура эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) является основным методом диагностики криза отторжения [1]. Инвазивность, дороговизна, риск осложнений данной манипуляции послужили стимулом к поиску безопасных, неинвазивных и простых методов прогнозирования криза отторжения, позволяющих оценить необходимость выполнения ЭМБ вне раннего послеоперационного периода. В настоящее время российскими и зарубежными коллегами предлагаются как лабораторные, так и функциональные методы прогнозирования отторжения аллографта. Самыми современными являются исследование микроРНК-101 и микроРНК-27 в плазме реципиентов и ультразвуковая методика speckle tracking при проведении эхокардиографии [2, 3]. Особенность нашего исследования заключается в оценке диагностической ценности методов, направленных на диагностику реиннервации трансплантата, в прогнозировании реакции отторжения аллографта.

### Материал и методы

В исследование включены 70 пациентов после ортотопической трансплантации сердца по модифицированной бикавальной методике, выполненной в период 2012–2015 гг. Большая часть реципиентов — мужчины 59 (84,29%), средний возраст исследуемой группы —  $50,24 \pm 10$  лет. Показанием к трансплантации сердца явились ишемическая кардиомиопатия — у 30 пациентов (42,86%), дилатационная кардиомиопатия — у 33 (47,14%), миокардит у 4 пациентов (5,71%), клапанная патология у 3 (4,29%). Длительность наблюдения составила  $36 \pm 1$  мес. от даты операции. Медикаментозная терапия в посттрансплантационном периоде включала следующие

группы препаратов: ингибиторы кальциневрина (такролимус с целевой концентрацией 10–15 нг/мл в течение 1 года, далее 5–10 нг/мл), препараты микофеноловой кислоты, глюкокортикоиды (преднизолон в дозе 1 мг/кг с постепенным снижением дозы и последующей отменой через 1 год после трансплантации), ацетилсалициловую кислоту, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. В исследование включались пациенты с синусовым ритмом, без искусственного водителя ритма, не принимающие пульсурежающие препараты. Через 12, 24 и 36 мес. после операции всем исследуемым наряду со стандартными методами обследования после трансплантации сердца проводились суточное мониторирование (СМ) электрокардиограммы (ЭКГ), проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС).

СМ ЭКГ проводилось в течение 24 ч аппаратом “Кардиотехника-07” (“Инкарт”, г. Санкт-Петербург). С целью исключения возможных нарушений ритма сердца и искажения показателей вариабельности ритма сердца (ВРС), связанных с проведением инвазивных процедур, исследование выполнялось через 48 ч после ЭМБ и коронароангиографии. Анализ результатов проводился в программе KT Result 2 (Эксперт) (“Инкарт”, г. Санкт-Петербург). Последовательно анализировались среднесуточная частота сердечных сокращений (ЧСС), форма QRS-комплекса, ритмы и аритмии, стандартные показатели ВРС.

Для выполнения пробы СДС использовалась установка “ВНС-Микро” (“Нейрософт”, Россия), компьютерная программа “Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека” (Покровский В. М. и др., 2009) [4]. Пациенту параллельно регистрировались ЭКГ и спирограмма в исходном состоянии. Далее проводилась фотостимуляция дыхания с последующей автоматической регистрацией факта синхронизации между заданным ритмом дыхания и ЧСС. Через несколько минут после окончания, необходимых пациенту для восстановления ЧСС и дыхания на начальном уровне, пробы повторялись с последующим 5% ростом частоты фотостимуляции выдоха до наступления СДС. Частотный диапазон СДС определялся путем регистрации максимальной и минимальной границ наступления СДС. Индекс регуляторно-адаптивного статуса (ИРАС) рассчиты-

Таблица 1

## Сравнение средних значений показателей ВРС при наличии/отсутствии криза отторжения

	Наличие отторжения в 1-ый год		p**	Наличие отторжения во 2-ой год		p**	Наличие отторжения в 3-ий год		p**
	Нет	Есть		Нет	Есть		Нет	Есть	
ЧСС	90,0* (86,8-96,0)	90,5 (83,3-101,3)	0,931	89,0 (83,0-94,0)	94,0 (87,0-101,0)	0,038	84,0 (80,0-87,8)	100,0 (95,0-105,0)	<0,001
SDNN	61,5 (42,3-86,0)	61,5 (47,0-70,8)	0,790	62,0 (47,0-86,0)	69,0 (55,0-86,0)	0,336	72,0 (54,8-87,5)	59,5 (43,8-73,3)	0,043
SDANN	60,5 (39,8-82,0)	59,0 (41,0-67,5)	0,674	58,0 (43,0-89,0)	70,0 (54,0-87,0)	0,423	69,5 (50,3-87,5)	56,0 (39,3-70,3)	0,039
HF	11,5 (6,5-19,0)	10,5 (5,3-20,8)	0,577	21,0 (9,0-49,0)	10,0 (6,0-20,0)	0,010	28,5 (16,5-72,0)	4,5 (3,0-23,8)	<0,001
rMSSD	8,0 (5,5-12,0)	8,0 (8,0-9,0)	0,580	12,0 (8,0-24,0)	8,0 (5,0-13,0)	0,040	18,0 (12,0-31,8)	6,5 (4,0-10,0)	<0,001
LF	10,5 (4,8-24,3)	11,0 (5,3-42,3)	0,804	36,0 (12,0-79,0)	15,0 (4,0-67,0)	0,053	44,5 (16,5-115,3)	5,0 (3,0-37,0)	<0,001
VLF	60,0 (23,8-176,5)	70,0 (33,5-220,3)	0,608	156,0 (61,0-314,0)	67,0 (32,0-182,0)	0,144	189,5 (52,8-385,0)	48,0 (18,3-175,0)	0,004

**Примечание:** \* — показаны медиана и межквартильный размах (Ме (25%-75%)); \*\* — использован непараметрический тест для проверки статистических гипотез о средних Манна-Уитни, предельным уровнем значимости установлен  $p < 0,05$ .

**Сокращения:** ЧСС — частота сердечных сокращений, HF — высокочастотный спектральный компонент, LF — низкочастотный спектральный компонент, rMSSD — среднеквадратичное значение разности последовательных RR, SDANN — показатель вариабельности величин интервалов RR за 5 мин, SDNN — суммарный показатель вариабельности величин интервалов RR за весь рассматриваемый период, VLF — очень низкочастотный спектральный компонент.

вался по формуле:  $ИРАС = ДС / ДлРмин.гр. * 100$ , где ДС — диапазон синхронизации, ДлРмин.гр — длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона. Регуляторно-адаптивные возможности оценивались в зависимости от показателя ИРАС: ИРАС >100 — высокие, 50-99 — хорошие, 24-49 — удовлетворительные, 9-23 — низкие, <9 — неудовлетворительные [4].

ЭМБ выполнялась ежегодно по стандартной методике. Параллельно патоморфологическому исследованию проводилось иммуногистохимическое исследование с целью выявления антитело-опосредованного отторжения. Полученные результаты интерпретировались в соответствии с классификацией клеточного и гуморального отторжения международного общества по трансплантации сердца и легких ISHLT.

Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 10 (StatSoft Inc., version 10.0.228.8, Oklahoma, USA). Используемые методы: частотный анализ неблагоприятных исходов; статистическое сравнение пропорций частоты неблагоприятных исходов в различные периоды наблюдений (z-критерий для пропорций); статистические сравнения средних значений показателей ВРС и СДС в случае криза отторжения и при его отсутствии в различные периоды времени (тест Манна-Уитни с установленным уровнем значимости  $p < 0,05$ ), медиана, межквартильный размах (Ме (25%-75%)); ROC-анализ информативности показателей ВРС и СДС при прогнозировании кризов отторжения.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Получено одобрение локального этического комитета на проведение исследования.

## Результаты

По данным ЭМБ через 1 год после трансплантации у 23 (33%) реципиентов верифицировалось клеточное отторжение, среди них 1R — у 16 пациентов, 2R — у 6, 3R — у 1 пациента. Через 24 мес. после операции количество отторжений составило 23 (34,8%), среди них: 19 — с клеточным отторжением 1R, 2 — 2R и у 2 пациентов — гуморальное отторжение AMR 2. Через 3 года после трансплантации сердца у 19 (29,6%) пациентов развилось клеточное отторжение: 15 — 1R, 3 — 2R. Число летальных исходов за период наблюдения составило 6, среди них 4 в период между 1-ым и 2-ым годом, 2 — между 2-ым и 3-им годом.

Результаты статистических сравнений средних значений показателей ВРС и СДС показывают, что через 1 год между выборками с наличием и отсутствием криза отторжения не наблюдалось статистически значимых различий по всем показателям ВРС и СДС (табл. 1, 2). По показателям СДС не было установлено статистически значимых различий и в последующие годы наблюдения ( $p > 0,3$  во 2-ой и 3-ий год), что указывает на отсутствие существенных изменений показателей СДС при наличии криза отторжения (табл. 2).

Среди показателей ВРС во второй год наблюдения существенные различия между клиническими группами наблюдались по значениям среднесуточной ЧСС ( $p = 0,038$ ), высокочастотного спектрального компонента (HF) ( $p = 0,010$ ) и среднеквадратичного значения разности последовательных RR (rMSSD) ( $p = 0,040$ ) (табл. 1). Через 36 мес. различия регистрировались уже по многим показателям ВРС: ЧСС, HF, rMSSD, низкочастотному спектральному компоненту (LF) ( $p < 0,001$ ); суммарному показателю вариабельности величин интервалов RR за весь рассматриваемый период (SDNN) ( $p < 0,05$ ); очень низкочастотному спектральному компоненту (VLF)

Таблица 2

**Сравнение средних значений показателей СДС при наличии/отсутствии криза отторжения**

Показатели СДС	Наличие отторжения в 1-ый год		p**	Наличие отторжения во 2-ой год		p**	Наличие отторжения в 3-ий год		p**
	Нет	Есть		Нет	Есть		Нет	Есть	
Мин. граница СДС	96,0* (95,0-98,0)	97,0 (96,0-98,0)	0,400	95,0 (93,0-96,0)	94,0 (88,5-96,5)	0,340	92,0 (90,0-93,0)	91,5 (90,0-0,0)	0,952
Макс. граница СДС	102,0 (101,0-104,0)	103,0 (100,5-105,0)	0,721	102,0 (101,0-103,0)	101,5 (101,0-112,0)	0,707	101,0 (99,3-102,8)	106,0 (100,0-0,0)	0,474
Ширина диапазона	6,0 (5,0-7,5)	6,0 (4,5-7,0)	0,506	6,0 (3,0-7,3)	5,0 (4,0-8,0)	0,892	6,0 (4,0-8,0)	5,0 (4,0-7,0)	0,300
Длительность СДС на минимальной границе	25,0 (22,5-28,0)	26,0 (23,5-27,5)	0,721	18,0 (13,5-21,3)	19,0 (16,0-22,0)	0,563	17,0 (17,0-18,0)	17,5 (17,0-0,0)	0,491
ИРАС	23,0 (20,0-26,3)	22,0 (18,0-26,0)	0,243	28,0 (25,0-38,0)	30,0 (22,0-40,0)	0,883	35,0 (15,0-42,0)	16,0 (11,0-39,0)	0,150

**Примечание:** \* — показаны медиана и межквартильный размах (Ме (25%-75%)); \*\* — использован непараметрический тест для проверки статистических гипотез о средних Манна-Уитни, предельным уровнем значимости установлен  $p < 0,05$ .

**Сокращения:** ИРАС — индекс регуляторно-адаптивного статуса, СДС — сердечно-дыхательный синхронизм.

Таблица 3

**Наиболее информативные показатели ВРС для диагностики криза отторжения на 2-ом году наблюдения (результаты ROC-анализа)**

Показатель ВРС	AUC±S.E.	95% ДИ для AUC	p	Associated Criterion	Se	Sp	+PV	-PV
ЧСС	0,656±0,070	0,529-0,768	0,026	>93	52,2	74,4	52,2	74,4
rMSSD	0,654±0,072	0,526-0,767	0,033	≤15	91,3	34,9	42,9	88,2
HF	0,693±0,073	0,567-0,801	0,004	≤12	73,9	72,1	58,6	83,8

**Сокращения:** ВРС — вариабельность ритма сердца, ДИ — доверительный интервал, ЧСС — частота сердечных сокращений, Associated Criterion — значение ассоциированного критерия, AUC±S.E. — площадь под ROC кривой, HF — высокочастотный спектральный компонент, rMSSD — среднееквадратичное значение разности последовательных RR, Se — чувствительность, Sp — специфичность, +PV — положительная прогностическая ценность, -PV — отрицательная прогностическая ценность.

Таблица 4

**Оценка информативности показателей ВРС для диагностики криза отторжения на третьем году наблюдения (результаты ROC-анализа)**

	AUC±S.E.	95% ДИ для AUC	P	Associated Criterion	Se	Sp	+PV	-PV
ЧСС	0,873±0,058	0,766-0,943	<0,001	>92	80,0	90,9	80,0	90,9
SDNN	0,659±0,074	0,529-0,773	0,033	≤68	75,0	56,8	44,4	83,3
SDANN	0,662±0,074	0,533-0,775	0,030	≤65	70,0	61,4	45,2	81,8
rMSSD	0,882±0,045	0,777-0,949	<0,001	≤13	90,0	70,5	58,1	93,9
HF	0,814±0,063	0,697-0,900	<0,001	≤9	65,0	90,9	76,5	85,1
LF	0,793±0,066	0,673-0,884	<0,001	≤9	60,0	93,2	80,0	83,7
VLF	0,727±0,068	0,602-0,831	0,001	≤60	65,0	75,0	54,2	82,5

**Сокращения:** ВРС — вариабельность ритма сердца, ДИ — доверительный интервал, ЧСС — частота сердечных сокращений, Associated Criterion — значение ассоциированного критерия, AUC±S.E. — площадь под ROC кривой, HF — высокочастотный спектральный компонент, LF — низкочастотный спектральный компонент, rMSSD — среднееквадратичное значение разности последовательных RR, SDANN — показатель вариабельности величин интервалов RR за 5 мин, SDNN — суммарный показатель вариабельности величин интервалов RR за весь рассматриваемый период, Se — чувствительность, Sp — специфичность, VLF — очень низкочастотный спектральный компонент, +PV — положительная прогностическая ценность, -PV — отрицательная прогностическая ценность.

( $p < 0,01$ ) (табл. 1). По медианам исследуемых признаков можно судить о степени повышения/снижения значимых показателей ВРС.

Согласно данным ROC-анализа, через 2 года после операции криз отторжения лучше всего сопостав-

ляется с показателем HF (AUC=0,693 при  $p=0,005$ ) (табл. 3). По сравнению с ЧСС и rMSSD данный показатель имеет примерно равные чувствительность (Se=73,9) и специфичность (Sp=72,1), что указывает на равномерное соотношение ошибок ложной тре-

воги и пропуска патологии. При  $HF \leq 12 \text{ мс}^2$  с вероятностью в 73,9% клинический случай будет отнесен к группе с кризом отторжения. Положительная прогностическая ценность показателя HF составляет 58,6%, отрицательная прогностическая ценность составляет 83,8%. Таким образом, по данному показателю наиболее качественно будут прогнозироваться случаи отсутствия криза отторжения.

Через 3 года после операции все анализируемые показатели ВРС продемонстрировали информативность для диагностики криза отторжения (табл. 4). Согласно полученным данным, на 3-ем году наблюдения криз отторжения лучше всего сопоставляется с показателем ЧСС ( $AUC=0,873$  при  $p<0,001$ ). Показатель имеет высокую чувствительность ( $Se=80,0$ ) и специфичность ( $Sp=90,0$ ). При ЧСС  $>92$  с вероятностью в 80% у пациента будет отмечаться криз отторжения. Высокие значения  $+PV=80,0$  и  $-PV=90,0$  определяют ЧСС через 3 года после операции наиболее ценным прогностическим показателем в отношении кризов отторжения. Следует отметить, что среди показателей, характеризующих вегетативную регуляцию сердечной деятельности, наиболее высокой предсказательной ценностью обладают показатели парасимпатической реиннервации как частотного, так и временного домена: HF ( $AUC=0,814$  при  $p<0,001$ ) и  $rMSSD$  ( $AUC=0,882$  при  $p<0,001$ ). Анализируя результаты ROC-анализа, интересным является тот факт, что общий показатель ВРС SDNN имеет меньшую специфичность и чувствительность в сравнении с показателем ЧСС (75% vs 80%, 56,8% vs 90,9%). Показатели LF, VLF обладают невысокой чувствительностью, что делает их менее пригодными для прогнозирования кризов отторжения у реципиентов сердца на 3-ем году после операции.

### Обсуждение

Трансплантированное сердце является классическим примером полной вегетативной блокады функционирующего органа в организме реципиента ввиду хирургической денервации. Это обуславливает особенности физиологии трансплантата: высокую ЧСС, отсутствие циркадности и ВРС, медленный прирост ЧСС в ответ на физическую нагрузку и замедленное восстановление исходной ЧСС, отсутствие изменения ЧСС в ответ на вагусные пробы [5]. Однако с течением времени после трансплантации регистрируются признаки частичной реиннервации аллографта, что демонстрируют результаты экспериментальных и клинических исследований [6, 7]. Наиболее доступной, безопасной и в то же время информативной функциональной методикой верификации реиннервации является СМ ЭКГ.

ЧСС отражает влияние на синусовый узел нервно-рефлекторных и гуморальных факторов, а показате-

ли частотного и временного доменов ВРС — степень парасимпатического и симпатического влияния на функцию синусового узла. СДС — прием создания общего синхронного ритма дыхания и сердца у человека посредством заданной частоты произвольного дыхания, обычно превышающей исходный сердечный ритм (Покровский В. М., 2003г). Параметры СДС являются интегральными показателями, поскольку при реализации СДС участвует целый ряд процессов в центральной и вегетативной нервной системе, системе дыхания и в самом сердце. В основе процесса синхронизации лежит трансформация заданного зрительного сигнала в команду произвольного управления дыханием с частотой, соответствующей фотостимуляции, включение межцентральных взаимодействий дыхательного и сердечного центров и синхронизация их ритмов, последующая передача в форме залпов импульсов по блуждающим нервам, взаимодействие сигналов с собственными ритмогенными структурами сердца и воспроизведение сердцем заданной дыханием частоты [4]. Исходя из вышеописанного механизма развития феномена СДС становится ясным, что сам факт положительной пробы СДС отражает реиннервацию сердечного трансплантата, а значение ИРАС — степень ее выраженности. Данные методики исследования были выбраны нами с целью оценки прогноза криза отторжения с позиции особой физиологии трансплантата. Согласно полученным результатам, через 1 год после операции ни один из показателей ВРС и СДС не имел связи с кризом отторжения, что объясняется малым сроком после операции и высокой ригидностью сердечного ритма. Крайне низкие значения показателей ВРС обусловлены превалированием гормональной и интракардиальной системы регуляции. Анализ ряда работ зарубежных авторов показал, что в более ранние сроки наблюдаются признаки симпатической реиннервации (от 5–6 мес. до 1 года после операции), а парасимпатическая требует более длительного послеоперационного периода и регистрируется на втором году после операции [8–10]. По данным других источников, в наиболее длительном исследовании, проведенном Beckers F, et al., положительная динамика ВРС отмечена через 2 года после операции, а увеличение мощности LF и, соответственно, наличие симпатической реиннервации трансплантата — через 4 года, но значения LF ниже, чем у здоровых [11]. Различие сроков и уровня показателя среди реципиентов сердца позволяет сделать вывод о гетерогенности симпатической реиннервации сердечного аллографта.

Недавний обзор по реиннервации сердечного трансплантата содержит информацию об отсутствии взаимосвязи между реиннервацией аллографта и исходом после операции [12]. Однако следует отметить, что в описанном исследовании, проведенном

Bengel F, et al., оценивалась только симпатическая реиннервация и ее взаимосвязь с кризом отторжения. В нашей работе через 2 года после трансплантации согласно данным ROC-анализа диагностическую ценность в отношении криза отторжения приобретают среднесуточная ЧСС и показатели парасимпатической активности вегетативной нервной системы — HF и rMSSD. Результаты, полученные через 3 года после операции, демонстрируют хорошую прогностическую ценность среднесуточной ЧСС, в то время как показатели симпатической и парасимпатической реиннервации имеют меньшее предсказательное значения. Учитывая топографическую и временную гетерогенность процессов симпатической и парасимпатической реиннервации, можно сделать вывод, что к третьему году после трансплантации отмечается баланс между компонентами вегетативной нервной регуляции трансплантата, усиливается их влияние на среднесуточную ЧСС, формируя условия для регуляции ЧСС, близкие к физиологии непересаженного сердца.

Ожидаемая нами прогностическая связь между ИРАС по данным пробы СДС и развитием криза отторжения в течение трехлетнего периода наблюдения не была выявлена. Отсутствие ее с большей вероятностью можно объяснить недостаточным периодом наблюдения. По данным динамического наблюдения, мы отмечаем некоторое постепенное увеличение ширины диапазона синхронизации, однако ИРАС и на третьем году после операции имеет значение, расцениваемое как удовлетворительное.

### Литература/References

- McDonagh ThA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;ehab368:45. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- Velikiy DA, Gichkun OE, Shevchenko OP. MicroRNAs in heart transplant recipients. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2017;XIX,4:126-2. (In Russ.) Великий Д.А., Гичкун О.Е., Шевченко О.П. МикроРНК у реципиентов сердечного трансплантата. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017;XIX,4:126-2. doi:10.15825/1995-1191-2017-2-126-132.
- Stavenchuk TV, Kosmachova ED, Slavinsky AA, et al. The role of speckle-tracking echocardiography technique at the stage of subclinical heart transplant rejection. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2015;XVII,4:24-32. (In Russ.) Ставенчук Т.В., Космачева Е.Д., Славинский А.А. и др. Роль методики speckle-tracking echocardiography на стадии субклинического отторжения сердечного трансплантата. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015;XVII,4:24-32. doi:10.15825/1995-1191-2015-4-24-32.
- Pokrovskii VM. Cardiorespiratory synchronism used for estimation of regulatory-adaptive possibilities of organism. Krasnodar: Kuban-Kniga, 2010, p 243. (In Russ.) Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга, 2010. с 243. ISBN: 978-5-91053-022-9.

**Ограничения исследования.** Выполненное нами исследование имеет некоторые ограничения. Сравнительно небольшая длительность периода наблюдения после операции не позволяет отследить диагностическую ценность показателей ВРС и СДС в прогнозировании кризов отторжения в отдаленном периоде после трансплантации, а также их возможную прогностическую роль в отношении васкулопатии аллографта и летального исхода. Визуализация симпатической реиннервации посредством позитронно-эмиссионной томографии или сцинтиграфии миокарда с использованием радиоизотопов позволила бы получить более полную картину вегетативной регуляции сердечного трансплантата, однако ввиду отсутствия технической возможности выполнения данного исследования всей выборке пациентов, было принято решение о невключении визуализирующих методов в протокол исследования.

### Заключение

Полученные нами результаты позволяют рекомендовать исследование ВРС как неинвазивную, безопасную и легковоспроизводимую методику для оценки риска криза отторжения у реципиентов через 2 и 3 года после операции, а исследование СДС для верификации факта реиннервации сердечного трансплантата и оценки регуляторно-адаптивных возможностей реципиента.

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

- Kobashigawa J, Olymbios MP. Physiology of the Transplanted Heart. In: Kobashigawa J ed. *Clinical guide to heart transplantation*. Springer International Publishing AG, 2017:81-93. ISBN: 978-3-319-43773-6.
- Imamura T, Kinugawa K, Okada I, et al. Parasympathetic reinnervation accompanied by improved post-exercise heart rate recovery and quality of life in heart transplant recipients. *Int Heart J*. 2015;56:180-5. doi:10.1536/ihj.14-292.
- Buendia-Fuentes F, Almenar L, Ruiz C, et al. Sympathetic reinnervation 1 year after heart transplantation, assessed using iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging. *Transplant Proc*. 2011;43:2247-8. doi:10.1016/j.transproceed.2011.05.020.
- Lovric SS, Avbelj V, Trobec R, et al. Sympathetic reinnervation after heart transplantation, assessed by iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging and heart rate variability. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;26(4):736-41. doi:10.1016/j.ejcts.2004.07.025.
- Wyller VBB, Nygaard S, Christensen AH, et al. Functional evidence of low-pressure cardiopulmonary baroreceptor reinnervation 1 year after heart transplantation. *Eur J Appl Physiol*. 2021;121(3):915-27. doi:10.1007/s00421-020-04586-0.
- Christensen AH, Nygaard S, Rolid K, et al. Early Signs of Sinoatrial Reinnervation in the Transplanted Heart. *Transplantation*. 2021;105(9):2086-96. doi:10.1097/TP.0000000000003580.
- Beckers F, Ramaekers D, Speijer G, et al. Different evolutions in heart rate variability after heart transplantation: 10-year follow-up. *Transplantation*. 2004;78(10):1523-31. doi:10.1097/01.tp.0000141093.04132.41.
- Grupper A, Gewirtz H, Kushwaha S. Reinnervation post-heart transplantation. *Eur Heart J*. 2018;39(20):1799-806. doi:10.1093/eurheartj/ehw604.