

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-1-18-22

## РОЛЬ ПРЕД- И ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

*Е.К. Курлянская, Ю.П. Островский, Т.А. Трофимова, Т.Л. Денисевич, Л.В. Рачок, В.И. Стельмашок, Н.В. Семенова*

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь

**Цель:** исследовать связь пред- и посттрансплантационных факторов со степенью поражения коронарных артерий по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) у пациентов после ортотопической трансплантации сердца (ОТС). **Материалы и методы.** В исследование включены 27 пациентов после ОТС с давностью операции более 2 лет. Возраст пациентов составил  $46,8 \pm 10,4$  года. Все пациенты были типированы по системе HLA перед операцией. Всем пациентам выполнялись трансторакальная эхокардиография в сроках 1, 6, 12, 24 мес. после ОТС. Коронароангиография (КАГ), ВСУЗИ проводились через  $24 \pm 6$  мес. **Результаты.** При проведении КАГ у всех пациентов не выявлено ангиографических признаков стенозирования КА, но обнаружены различной степени изменения по данным ВСУЗИ. Полученные результаты ВСУЗИ подвергнуты кластеризации для выделения двух групп с различной степенью поражения коронарных артерий. Возраст донора в группе 2 был достоверно выше, чем в группе 1 ( $34,77 \pm 1,03$  и  $40,00 \pm 2,04$  года соответственно,  $p = 0,043$ ). Частота совпадений донора и реципиента меньше в группе со значимым поражением КА (в 2,36 раза,  $p = 0,003$ ). Количество кардиохирургических операций, выполненных до ОТС, было больше в группе 2 (в 2,8 раза,  $p = 0,008$ ). Анализ посттрансплантационных факторов показал, что случаев сахарного диабета, выявленных после трансплантации, было больше в группе 2 (в 3,2 раза по сравнению с группой 1,  $p = 0,021$ ). **Выводы.** Степень поражения КА, по данным ВСУЗИ, через 24 месяца после ОТС ассоциирована с рядом предтрансплантационных факторов: наличием кардиохирургических вмешательств до трансплантации, низким процентом совпадений донора и реципиента по системе HLA, возрастом донора. При значимом поражении КА больше случаев развития СД после ОТС.

*Ключевые слова:* внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ортотопическая трансплантация сердца.

## ROLE OF PRE- AND POST-TRANSPLANT FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF CORONARY DISEASE OF THE TRANSPLANT HEART

*E.K. Kurlianskaya, Yu.P. Ostrovsky, T.A. Trophimova, T.L. Denisevitch, L.V. Ratchok, V.I. Stelmashok, N.V. Semenova*

Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Republic of Belarus

**Aim:** to assess the relationship between pre- and post-transplantation factors and degree of coronary artery lesion, reported by intravascular ultrasound study (IVUS) in patients who underwent orthotopic heart transplantation (OHT) surgery. **Materials and methods.** The study comprised of 27 patients who underwent OHT more than 2 years before. The age of patients was  $46,8 \pm 10,4$  years old. All of them were preoperatively classified by HLA system. All patients received transthoracic echocardiography at terms of 1, 6, 12 and 24 months after OHT. Coronary angiography (CAG) and IVUS were performed at  $24 \pm 6$  months. **Results.** In CAG none of the patients showed angiographic signs of CA stenosis, but changes of various degrees were detected by IVUS.

**Для корреспонденции:** Трофимова Татьяна Аркадьевна. Адрес: 220051, г. Минск, ул. Рафиева, 93-3-33. Тел.: (+375 17) 201-84-93, (+375 44) 737-30-96. E-mail: 73astra@mail.ru.

**For correspondence:** Trofimova Tatyana Arkadyevna. Address: 220051, Republic of Belarus, Minsk, Rafiyeva st., 93-3-33. Tel.: (+375 17) 201-84-93, (+375 44) 737-30-96. E-mail: 73astra@mail.ru.

Results obtained by IVUS were clustered to select two groups with different degree of coronary artery lesion. The donor's age in Group 2 was evidently higher compared to Group 1 ( $34,77 \pm 1,03$  and  $40,00 \pm 2,04$  years, respectively,  $p = 0,043$ ). Donor-recipient coincidence frequency was lower in group with significant CA lesion (by 2,36,  $p = 0,003$ ). The number of cardiac surgeries performed prior to OHT was higher in Group 2 (by 2,8,  $p = 0,008$ ). Post-transplant factor analysis showed that the number of diabetes mellitus (DM) cases revealed after transplantation was more frequent in Group 2 (by 3,2 vs Group 1,  $p = 0,021$ ). **Conclusion.** The degree of CA lesion according to IVUS at 24-month period after OTH was associated with several post-transplant factors, which were the presence of cardiac surgical interventions before transplantation, low HLA donor-recipient coincidence frequency, and donor's age. The more significant CA lesion is, the more cases of DM after OHT occur.

*Key words: intravascular ultrasound examination, orthotopic heart transplantation.*

## ВВЕДЕНИЕ

Ортопическая трансплантация сердца является радикальным методом лечения больных в терминальной стадии застойной сердечной недостаточности коронарогенного и некоронарогенного генеза. Однако успешный клинический опыт ОТС заставил столкнуться с новой проблемой: уникальной формой прогрессирующего коронарного синдрома, характеризующегося дисфункцией эндотелия и множественными очагами гиперплазии интимы, приводящей к нарастающей обструкции коронарных артерий трансплантата, – болезнью коронарных артерий трансплантированного сердца (БКАТС) [1]. БКАТС, или васкулопатия, или артериопатия трансплантата остается одним из наиболее тяжелых осложнений после ОТС и основной причиной смерти пациентов, проживших более года после операции. БКАТС развивается у 12,5% реципиентов через 3 года, у 15% – через 5 лет и у 42,8% – по прошествии более 5 лет после трансплантации [2].

Патогенез васкулопатии трансплантированного сердца сложен и недостаточно изучен. Развитие данной патологии пересаженного сердца в силу отсутствия афферентной иннервации протекает без болевой симптоматики, характерной для ишемического повреждения. Клинически БКАТС может проявляться развитием острого инфаркта миокарда, сердечной недостаточностью, либо внезапной смертью. В связи с этим решение вопросов патогенеза, ранней диагностики и прогнозирования БКАТС приобретает актуальность [3, 4].

Для диагностики БКАТС используются коронароангиография (КАГ) и ВСУЗИ. Наиболее чувствительно для диагностики васкулопатии внутрисосудистое ультразвуковое исследование. Ангиография отображает просвет сосуда только в 2-мерном пространстве, в то время как ВСУЗИ позволяет увидеть диаметр сосуда, толщину интимы и средней оболочки сосуда. Когда интима утолщается, включаются компенсаторные механизмы, сохраняющие просвет сосуда. Таким образом «ангиографически нормальные» сосуды могут иметь признаки БКАТС [5–7].

**Цель исследования:** изучить связь пред- и пост-трансплантационных факторов со степенью поражения КА по данным ВСУЗИ у пациентов после ОТС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 27 пациентов после ОТС с давностью операции более 2 лет. Возраст пациентов составил  $46,8 \pm 10,4$  года. Все пациенты были типированы по системе HLA **перед операцией**. Лабораторные исследования включали: общий и биохимический анализ крови, определение СРБ, общего холестерина, BNP. Всем пациентам выполнялись трансторакальная эхокардиография в сроках 1, 6, 12, 24 мес. после ОТС. КАГ, ВСУЗИ проводились через  $24 \pm 6$  мес. Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica v. 7. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Для выделения групп пациентов по степени поражения КА был выполнен кластерный анализ с использованием алгоритма k-средних кластеризации. Выбор меры правдоподобия – квадрат Евклидова расстояния. Количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ), номинальные данные – в виде относительных частот (p), выраженных в %.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении КАГ у всех пациентов, включенных в исследование, не выявлено ангиографических признаков стенозирования КА, но обнаружены различной степени изменения по данным ВСУЗИ. С целью объективизации разделения пациентов на группы по тяжести поражения КА после трансплантации сердца полученные нами результаты ВСУЗИ были подвергнуты кластеризации. Кластерный анализ позволил разбить исходный неоднородный массив данных о состоянии коронарных артерий на максимально однородные группы (кластеры).

Из показателей ВСУЗИ в анализ включены следующие переменные: максимальная площадь пораженной стенки сосуда (maxSpcc), минимальная площадь пораженной стенки сосуда (minSpcc),

суммарная площадь пораженной стенки сосуда (Spсс), максимальная степень стеноза по площади (maxСтеноз(S)), минимальная степень стеноза по площади (minСтеноз(S)), максимальная степень стеноза по диаметру (maxСтеноз(d)), минимальная степень стеноза по диаметру (minСтеноз(d)).

Результаты кластерного анализа показали, что оптимальным группирующим признаком является сочетание 2 показателей: Spсс и maxСтеноз(S). Первый кластер характеризовался значениями Spсс от 10,1 до 56,7 мм<sup>2</sup> и maxСтеноз(S) от 26 до 49,7%. Во втором кластере значения Spсс варьировали от 60,2 до 185,6 мм<sup>2</sup>, значения maxСтеноз(S) – от 36,5 до 68,1%. Средняя ошибка смещения по показателю Spсс – 0%, по показателю maxСтеноз(S) <20%, (p = 0,0004). Таким образом, кластерный анализ позволил нам эффективно решить вопрос классификации и с высокой степенью достоверности выделить две группы с различной степенью поражения коронарных артерий по результатам ВСУЗИ.

Чтобы подтвердить слабую вариацию значений внутри полученных групп и выявить, насколько данные группы различаются друг от друга, были рассчитаны средние и 95% ДИ по каждому показателю в кластерах (табл. 1). Мы получили группы со значительно различающимися параметрами Spсс и maxСтеноз(S). В группе 2 средние показатели Spсс и maxСтеноз(S) были значительно выше, чем в группе 1: соответственно в 2,94 раза (p < 0,001) и в 1,43 раза (p = 0,003). Внутригрупповая вариация переменных минимальна, межгрупповые различия – высоко достоверны.

Таблица 1

**Описательная статистика для групп исследования, выделенных по результатам кластерного анализа**

	Кластер (группа)		p
	1 M ± m (95% ДИ)	2 M ± m (95% ДИ)	
Площадь пораженной стенки сосуда, мм <sup>2</sup>	35,9 ± 2,62 (30,6–41,2)	105,5 ± 7,23 (90,3–120,8)	<0,001
Степень стеноза по площади, %	31,6 ± 1,17 (29,3–34,0)	45,1 ± 2,73 (39,3–50,9)	0,003

На следующем этапе исследования был проведен анализ пред- и посттрансплантационных факторов, связанных с ранним поражением КА. Все пред- и посттрансплантационные факторы можно также разделить на неиммунологические и иммунологические по механизму воздействия на патогенез БКАТС. Установлено, что на начальной стадии повреждения стенки сосудов развивается дисфункция эндотелия. Инициация процесса гиперплазии интимы возникает как реакция эндотелия на повреждение, вызываемое

множеством факторов – иммунологических и неиммунологических. Неиммунологические факторы (реперфузия, время ишемии, возраст донора, гипертензия, диабет, гиперлипидемия, цитомегаловирусная инфекция, ожирение, курение) могут способствовать развитию васкулопатии трансплантированного сердца посредством иммунологических механизмов. Иммунологические факторы включают гистосовместимость по системе HLA, активацию Т-клеток и цитокиновую экспрессию [9].

Результаты сравнительного анализа предтрансплантационных факторов в зависимости от тяжести поражения КА после ОТС по результатам ВСУЗИ представлены в табл. 2. Возраст донора в группе 2 был достоверно выше, чем в группе 1 (34,77 ± 1,03 и 40,00 ± 2,04 года соответственно, p = 0,043). Частота совпадений донора и реципиента меньше в группе со значимым поражением КА (в 2,36 раза, p = 0,003). В настоящее время доказано, что иммунологический компонент, в частности совместимость по системе HLA, имеет более важное значение в развитии васкулопатии КА, чем неиммунологические факторы [10, 11]. При этом ключевое значение имеет отсутствие несовпадений (мисматчей) по HLA. Это определяет длительность успешного функционирования трансплантата – частота пятилетнего выживания трансплантатов с нулевым мисматчем по HLA значительно выше, чем при наличии одного мисматча (по европейским данным, при нулевом мисматче HLA годовая выживаемость составляет примерно 85%, при 1 – 70%, при 2 – 65%, при 3 и 4 – около 60%) [12].

Не наблюдалось достоверных различий групп по средним значениям концентрации СРБ, BNP, общего холестерина до ОТС и времени ишемии донорского сердца.

Таблица 2

**Количественные предтрансплантационные факторы при различной степени поражения КА после ОТС, по данным ВСУЗИ (M ± m)**

Показатель	Группа исследования		p
	Группа 1 (умеренное поражение КА, по данным ВСУЗИ)	Группа 2 (значимое поражение КА, по данным ВСУЗИ)	
HLA, % совместимости	59,09 ± 5,81	25,00 ± 6,21	<b>0,003</b>
Возраст донора	34,77 ± 1,03	40,00 ± 2,04	<b>0,043</b>
СРБ до ОТС	7,75 ± 1,25	6,16 ± 1,08	0,454
BNP до ОТС	968,4 ± 86,5	1134,2 ± 99,10	0,393
ОХС до ОТС	4,81 ± 0,27	4,52 ± 0,28	0,507
Время ишемии (мин)	149,32 ± 6,38	136,88 ± 10,75	0,354

Количество кардиохирургических операций, выполненных до ОТС, было больше в группе 2

(в 2,8 раза,  $p = 0,008$ ) (табл. 3). Больше количество кардиохирургических вмешательств до трансплантации в этой группе косвенно указывает на тяжесть пациентов до ОТС. Не отмечено достоверных групповых различий по этиологии ХСН и тяжести состояния до трансплантации, которая оценивалась по статусу приоритета реципиента.

Таблица 3

**Частотный анализ предтрансплантационных факторов при различной степени поражения КА после ОТС, по данным ВСУЗИ**

Показатель	Группа 1 (р, %)	Группа 2 (р, %)	р
Ишемическая этиология ХСН	75,61	66,67	0,654
Статус IA	82,93	83,33	0,927
Статус IB	12,20	16,67	0,607
Статус II	4,88	0,00	0,355
Кардиохирургические операции до ОТС	19,51	55,56	<b>0,008</b>

Вероятность развития сахарного диабета у больных после трансплантации сердца достаточно высока и достигает 30% в течение 1-го года после операции. Факторами риска развития сахарного диабета являются нарушенная толерантность к глюкозе в предоперационном периоде, семейная предрасположенность, ожирение, а также прием ингибиторов кальциневрина (такролимуса) и кортикостероидов в качестве иммуносупрессивной терапии [13]. В исследованиях показано, что между уровнями гликозилированного гемоглобина в крови и выраженностью васкулопатии в коронарных артериях пересаженного сердца существует положительная корреляция [14].

Анализ посттрансплантационных факторов показал, что случаев сахарного диабета, выявленных после трансплантации, было больше в группе 2 (в 3,2 раза по сравнению с группой 1,  $p = 0,021$ ; табл. 4). Не выявлено статистически значимых различий по таким показателям, как наличие артериальной гипертензии и развитие реакций отторжения после ОТС.

Таблица 4

**Частотный анализ посттрансплантационных факторов при различной степени поражения КА после ОТС, по данным ВСУЗИ**

Показатель	Группа 1 (р, %)	Группа 2 (р, %)	р
Реакция отторжения	51,28	43,75	0,639
ЭКС после ОТС	12,20	0,00	0,134
АГ после ОТС	17,07	11,11	0,557
СД после ОТС	12,20	38,89	<b>0,021</b>

В ходе исследования проанализированы изменения показателей эхокардиографии после ОТС при различной степени тяжести поражения КА, по данным ВСУЗИ (рис. 1). В группе 1 наблюдалось достоверное увеличение ряда гемодинамических показателей к 24 мес. наблюдения: КДР – на 7,6% ( $p < 0,001$ ), КСР – на 18,6% ( $p < 0,001$ ), КДО – на 18% ( $p < 0,001$ ), КСО – на 25,1% ( $p < 0,001$ ). В группе 2 аналогичная динамика данных показателей выявлена уже при обследовании через 12 мес. после ОТС: увеличение КДР на 9,8% ( $p = 0,045$ ), КСР – на 9,5% ( $p = 0,05$ ), КДО – на 20,5% ( $p = 0,048$ ), КСО – на 29% ( $p = 0,01$ ). Достоверные различия между группами были выявлены лишь на этапе через 12 мес. после ОТС по следующим показателям ЭХОКГ: в группе 2 средние значения КДД, КСД, КДО, КСО были выше, чем в группе 1 (соответственно на 6,3; 7,8; 13,4; 19,7%,  $p < 0,005$ ).

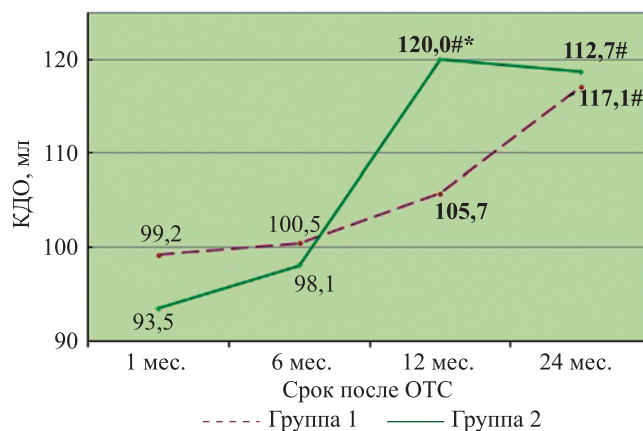


Рис. 1. Динамика значений КДО при различной степени поражения КА после ОТС, по данным ВСУЗИ. \* – достоверны различия между группами ( $p < 0,05$ ), # – достоверна динамика (по сравнению с 1 мес. после ОТС,  $p < 0,05$ )

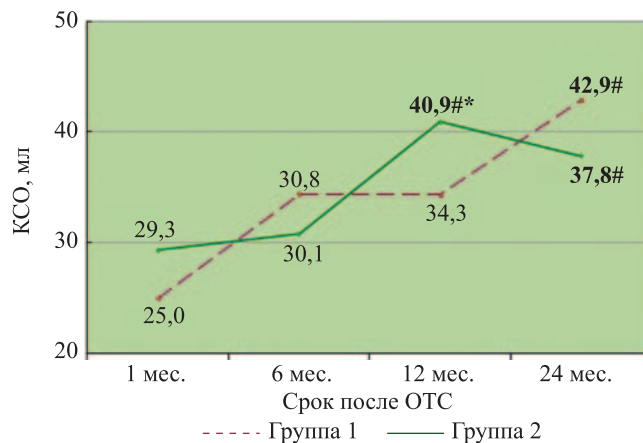


Рис. 2. Динамика значений КСО при различной степени поражения КА после ОТС, по данным ВСУЗИ. \* – достоверны различия между группами ( $p < 0,05$ ), # – достоверна динамика (по сравнению с 1 мес. после ОТС,  $p < 0,05$ )

## ВЫВОДЫ

Результаты данного исследования показали, что степень поражения КА, по данным ВСУЗИ, через 24 месяца после ОТС ассоциирована с рядом предтрансплантационных факторов: наличием кардиохирургических вмешательств до трансплантации, низким процентом совпадений донора и реципиента по системе HLA ( $25,00 \pm 6,21$ ,  $p = 0,003$ ), возрастом донора. При значимом поражении КА больше случаев развития СД после ОТС (в 3,2 раза,  $p = 0,021$ ). У пациентов с более выраженными изменениями КА через 24 мес., по данным ВСУЗИ, были достоверно выше значения эхокардиографических показателей (КСД, КДД, КСО, КДО) через 12 месяцев после ОТС.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Тюняева ИЮ. Оценка ишемического поражения и эффективности ревазуляризации миокарда при болезни коронарных артерий трансплантированного сердца: дис. ... канд. мед. наук. М., 2005: 20. *Tunaeva EU. Assessment of ischemic damage and effectiveness of revascularization in coronary artery disease transplanted heart: dis. ... cand. med. sciences. M., 2005: 20.*
2. Eisen H. Improving outcomes in heart transplantation the potential of proliferation signal inhibitors. *Transplantation Proceedings*. 2005: 2.
3. Халилулин ТА. Факторы риска развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца: автореферат дис. ... канд. мед. наук. М., 2007: 32. *Halilulin TA. Risk factors for coronary artery disease transplanted heart: dis. ... cand. med. sciences. M., 2007: 32.*
4. Орлова ОВ. Роль маркеров воспаления, тромбообразования, неоангиогенеза и апоптоза в прогнозировании васкулопатии сердечного трансплантата: дис ... докт. мед. наук. М., 2009: 84. *Orlova OV. Role of markers of inflammation, thrombosis, neoangiogenesis and apoptosis in prognostication of vasculopathy of transplanted heart: dis ... doct. med. sciences. M., 2009: 84.*
5. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Studi (MUSIC Study). *European Heart Journal*. 1998; 19: 1214–1223.
6. Yock PG. Qualitative and quantitative interpretation of IVUS images. *Boston Scientific Corporation*. 1995: 18.
7. Мовсесянц МЮ. Комплексная оценка состояния сосудистого русла в определении тактики рентгенохирургических вмешательств при лечении поражений коронарных артерий: автореферат дис. ... канд. мед. наук. М., 2007: 24. *Movsesyanc MYu. Comprehensive assessment of the vascular bed in determining the course of x-ray interventions in the treatment of lesions of coronary arteries: dis. ... cand. med. sciences. M., 2007: 24.*
8. Демин ВВ. Клиническое руководство по внутрисосудистому ультразвуковому исследованию. Оренбург: Южный Урал, 2005: 400. *Demin VV. Clinical guidelines for intravascular ultrasound. Orenburg: Urals, 2005: 400.*
9. Keogh A. Guest editor introduction. *Transplantation*. 2006: 82.
10. Островский ЮП., Островский АЮ., Колядко МГ. Трансплантация сердца. *Кардиология в Беларуси*. 2003; 2 (03). *Ostrovsky Yu. P., Ostrovsky A.Yu., Koladko M.G. Heart Transplantation. Cardiology in Belarus. 2003 2(03).*
11. Rose EA, Pepino P, Barr ML et al. Relation of HLA antibodies and graft atherosclerosis in human cardiac allograft recipients. *Journal Heart Lung Transplantation*. 1992; 11: 129.
12. Мусатов М.И., Козлов В.А. Введение в трансплантологию. Новосибирск: НГУ; 2000: 46–47. *Musatov MI, Kozlov VA. Introduction in Transplantation. Novosibirsk. 2000: 46–47.*
13. Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА: Национальные клинические рекомендации, 2013 год. Russian public organization of transplantologists «Russian transplantology society». HEART TRANSPLANTATION: National clinical guidelines, 2013.
14. Kato T. Glucose intolerance, as reflected by hemoglobin A1c level, is associated with the incidence and severity of transplant coronary artery disease. *Journal American Coll Cardiology*. 2004; 43 (6): 1034.

Статья поступила в редакцию 15.05.2014 г.