

Кван Вера Сергеевна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ СПИРОНОЛАКТОНА
У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА**

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы

Автореферат

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва -2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Член-корр. РАН

Доктор медицинских наук

Шевченко Алексей Олегович

Официальные оппоненты:

Копылов Филипп Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, директор Института персонализированной медицины, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Космачева Елена Дмитриевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой терапии №1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «24» декабря 2019 г. в 15:00 на заседании диссертационного совета Д 208.055.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России и на сайте <http://www.transpl.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного Совета Д 208.055.01.

кандидат ветеринарных наук

Волкова Елена Алексеевна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время наиболее частой причиной смерти населения развитых стран остается хроническая сердечная недостаточность (ХСН) различной этиологии. Трансплантация сердца служит эффективным методом радикального лечения терминальной стадии хронической сердечной недостаточности, который позволяет на продолжительное время улучшить показатели качества жизни пациентов, восстановить трудоспособность, добиться эффективной физической и социальной реабилитации и улучшить отдаленный прогноз [J. Stehlik et al., 2018]. Одной из нерешенных проблем является субклиническая хроническая сердечная недостаточность у реципиентов сердца, возникающая в результате фиброза миокарда, в патогенезе которого участвует ряд факторов: артериальная гипертензия (АГ), болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС), острое отторжение сердечного трансплантата, денервация донорского сердца и сопутствующие заболевания. Антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР), в частности, спиронолактон, эффективно улучшают прогноз у больных сердечной недостаточностью (СН).

Одним из основных факторов развития сердечной недостаточности у реципиентов сердца является денервация донорского органа, обусловленная пересечением симпатических и парасимпатических нервных волокон при его изъятии. Отсутствие вегетативных влияний и независимость от центральных механизмов регуляции проявляется тахикардией в покое, отсроченной реакцией на физическую нагрузку, отсутствием болевого синдрома при ишемии миокарда и зависимостью сократительной способности левого желудочка (ЛЖ) от преднагрузки (объема притекающей крови) [E. Braunwald, 1974].

Считается, что задержка жидкости в организме реципиентов сердца связана с действием иммуносупрессивных препаратов (ингибиторов кальциневрина) и с отсутствием иннервации внутрисердечных барорецепторов, что приводит к нарушению рефлексов, подавляющих активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая играет центральную роль в формировании хронической сердечной недостаточности [А.О. Шевченко, 2017].

Ангиотензин–II (АТ-II) приводит к спазму почечных артериол, развитию ишемии почек, задержке натрия и воды, что сопровождается повышением преднагрузки и увеличением потребности миокарда в кислороде. Перегрузка сердца объемом приводит к снижению сократимости, фракции выброса (ФВ) и минутного объема кровообращения. Ангиотензин–II стимулирует реакции клеточной пролиферации, вызывая гипертрофию кардиомиоцитов и гиперплазию фибробластов, что ведет к развитию фиброза сердца, дилатации его полостей и истончению стенок [R.J. Cody et al., 1997; V.J. Dzau et al., 1993; W.C. Grinstead et al., 1992]. Альдостерон также оказывает ряд негативных эффектов: он играет важную роль в активации фибробластов и ремоделировании сердца и сосудов, чему способствует развитие периваскулярного и интерстициального фиброза миокарда. Фиброз миокарда приводит к развитию диастолической дисфункции левого желудочка с исходом в хроническую сердечную недостаточность. Повышенное выведение калия сопровождается увеличением риска желудочковых нарушений ритма сердца [С.Н. Терещенко и соавт., 2016].

В мировой практике были проведены исследования по применению антагонистов минералкортикоидных рецепторов (спиронолактона) при сердечной недостаточности, в результате которых было доказано благоприятное действие спиронолактона на улучшение прогноза выживаемости пациентов. Однако, эффективность спиронолактона у реципиентов трансплантированного сердца практически не изучена.

Цель исследования

Определить эффективность и безопасность применения антагониста минералкортикоидных рецепторов (спиронолактона) и изучить связь приема спиронолактона с выживаемостью без нежелательных событий у реципиентов сердца.

Задачи исследования

1. Оценить безопасность применения антагониста минералкортикоидных рецепторов (спиронолактона) в комбинации с иммуносупрессивной терапией у реципиентов сердца.
2. Провести анализ динамики клинических и лабораторных показателей у реципиентов сердца с сопутствующими заболеваниями, принимавших спиронолактон.
3. Оценить влияние спиронолактона в дозе 12,5 – 25 мг/сутки на анатомо-функциональные параметры трансплантированного сердца и частоту развития острого отторжения трансплантата.
4. Оценить влияние антагонистов минералкортикоидных рецепторов (спиронолактона) на отдаленный прогноз реципиентов сердца.
5. Выявить прогностически значимые факторы, влияющие на риск нежелательных событий у реципиентов сердца, принимающих и не принимающих спиронолактон.

Научная новизна

Впервые на основании проспективного исследования большой группы пациентов, которым в период с января 2013 г. по апрель 2017 г. была выполнена ортотопическая трансплантация сердца в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦТМО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России), получены результаты по изучению эффективности и безопасности применения антагониста минералкортикоидных рецепторов.

Показано влияние спиронолактона на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирование сердечной недостаточности, вследствие его блокирующего действия на активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Впервые на основании анализа эффективности и безопасности применения антагониста минералкортикоидных рецепторов в невысоких дозах (12,5-25 мг/сутки), доказано, что применение спиронолактона не влияет на концентрацию такролимуса в крови и не ухудшает функцию почек у реципиентов сердца. Установлено, что при наличии сопутствующих заболеваний, применение спиронолактона не усугубляет их течение.

Впервые доказано, что применение спиронолактона в качестве антифибротического средства в комбинации с иммуносупрессивной терапией у реципиентов сердца достоверно снижает риск развития нежелательных событий и улучшает выживаемость в отдаленном периоде после трансплантации.

Теоретическая и практическая значимость

Применение спиронолактона приводит к снижению частоты нежелательных сердечно-сосудистых событий, что позволяет рекомендовать данный препарат в качестве обязательного компонента комбинированной терапии у реципиентов сердца.

Практическое значение имеют результаты сравнительного анализа, которые доказали, что применение спиронолактона является безопасным и эффективным у реципиентов сердца.

Результаты исследования позволяют улучшить отдаленный прогноз у реципиентов сердца.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Применение антагониста минералкортикоидных рецепторов (спиронолактона) у реципиентов сердца в комбинации с иммуносупрессивной терапией не вызывает побочных эффектов, изменений лабораторных параметров и не оказывает влияния на уровень концентрации такролимуса в крови. Спиронолактон не усугубляет течение сахарного диабета, артериальной гипертензии и почечной недостаточности у реципиентов сердца.

2. Применение спиронолактона в комбинации с комплексной терапией после трансплантации сердца связано с улучшением выживаемости без нежелательных событий и снижением риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

3. Подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на фоне приема спиронолактона приводит к снижению риска развития нежелательных событий у реципиентов сердца.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется объемом проведенных исследований (358 пациентов, обследованных до и после трансплантации сердца), использованием современных клинических, лабораторных, статистических методов исследования и анализа. Работа выполнена в рамках государственных заданий Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по темам: «Изучение биологических

аспектов взаимодействия трансплантата и реципиента и разработка путей пролонгирования функции трансплантата в организме реципиента» (2012-2014 гг.), «Разработка биотехнологических, биомедицинских, клинических подходов к повышению эффективности трансплантации сердца и легких» (2015-2017 гг.).

Апробация работы состоялась 18 июля 2019 года на заседании объединенной научной конференции научных и клинических отделений и лабораторий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на Конгрессе Европейского общества кардиологов совместно с Всемирным конгрессом кардиологов (Париж, Франция, 31 августа – 4 сентября 2019 г.), 19-ом Конгрессе Европейского трансплантационного общества (Дания, Копенгаген, 15 – 18 сентября 2019 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург 24 – 26 сентября 2019 г.), Четвертом Российской национальном конгрессе «Трансплантация и донорство органов» (Москва 7 – 9 октября 2019 г.).

Внедрение в практику

Результаты исследования используются в кардиологическом отделении федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в 1-м кардиологическом отделении Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1» (г. Екатеринбург); в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург), в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автор принимала участие в определении концепции и постановке задач исследования; самостоятельно осуществляла отбор реципиентов, ведение и обследование пациентов до- и после- трансплантации. Автор самостоятельно сформировала базу данных, провела статистическую обработку данных, анализ и интерпретацию результатов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе, 4 статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертационных работ.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике пациентов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, обсуждения, 6 выводов, практических рекомендаций и указателя используемой литературы, включающего 120 источников, из них 29 отечественных и 91 зарубежных. Работа изложена на 96 страницах машинописного текста, иллюстрирована 14 таблицами и 13 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика клинических наблюдений и методов исследования

В настоящее исследование были включены 358 реципиентов сердца с хронической сердечной недостаточностью III-IV ФК (NYHA), которым в период с января 2013 по апрель 2016 была выполнена операция ортотопической трансплантации сердца и пережившие 14 дней после операции.

Обследование и лечение пациентов до трансплантации сердца и после операции проводилось в кардиологическом отделении и кардиохирургическом отделении №3 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Все пациенты после трансплантации сердца получали комбинированную иммуносупрессивную терапию по стандартной схеме, в том числе включающую ингибиторы кальциневрина, цитостатики и глюкокортикостероиды в подобранных дозах.

Всем реципиентам сердца проводилось плановое обследование, включающее физикальный осмотр, исследование лабораторных показателей (биохимический анализ крови, развернутая коагулограмма с агрегацией тромбоцитов, уровень концентрации такролимуса в крови, определение газового состава, электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния крови, гликемический профиль, исследование гормонов щитовидной железы, вирусологическое исследование, определение группы крови и резус-фактора, анализ крови на сифилис, гепатиты В и С, общий анализ мочи); инструментальные методы исследования (электрокардиография, эхокардиография, коронароангиография и эндомиокардиальная биопсия).

При эхокардиографическом исследовании проводилась оценка сократительной способности миокарда, диастолической функции, измерялись объемные характеристики камер сердца, толщины стенок левого и правого желудочков, размеры магистральных сосудов, оценивалась работа клапанного аппарата.

Для своевременной верификации отторжения сердечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде проводилась эндомиокардиальная биопсия на 5-7 сутки и на 17-20 сутки после трансплантации сердца. В дальнейшем контроль эндомиокардиальной биопсии проводился в плановом порядке или при наличии показаний.

Мультипроекционная коронароангиография проводилась ежегодно, а также при наличии показаний. При выявлении гемодинамически значимого стенотического поражения коронарного русла, при наличии показаний выполнялась ангиопластика пораженных артерий.

Материалы, полученные при проведении исследования, были сведены в электронную базу. Полученные данные обработаны на компьютере с применением программного обеспечения Microsoft Office Excel с использованием прикладных программ для выполнения научно-технических расчетов. Для определения нормальности выборки использовался критерий Шапиро-Уилка. С помощью метода регрессионного анализа Каплана-Майра оценивалась выживаемость без нежелательных событий. Сравнение выживаемости без нежелательных событий вычисляли по логранговому критерию (log-rank). Регрессионный анализ по Коксу использовался для определения относительного

риска нежелательных событий. Полученные результаты для параметрических данных отражены верхней и нижней границами 95% доверительного интервала (95% ДИ), средним арифметическим (M) и стандартным отклонением (SD), для непараметрических данных в виде медианы отклонения и квартильного размаха. Статистическая обработка результатов проводилась методами непараметрической статистики: для сравнения зависимых выборок применяли парный критерий Вилкоксона, при сравнении независимых переменных использовали U-критерий Манна-Уитни или Краскал-Уоллиса. Чтобы оценить связи количественных и качественных порядковых признаков определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. При использовании всех критериев и тестов критический уровень значимости был равен 5%.

Результаты исследования

В период с января 2013 по апрель 2017 гг. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России было выполнено 478 операций трансплантации сердца. В исследование последовательно включались все реципиенты, соответствующие критериям отбора, которым была выполнена трансплантация сердца в указанный период времени. Критерии включения: пациенты, пережившие 14 дней после ортотопической трансплантации сердца, отсутствие тяжелой почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м² или уровень креатинина в крови >220 мкмоль/л), гиперкалиемии (>5 ммоль/л) или иных противопоказаний к приему спиронолактона. Из общего числа пациентов, критериям включения в исследование отвечали 358 реципиентов сердца (средний возраст $45,8 \pm 13,01$ лет), среди которых было 56 (15,7%) лиц женского и 302 (84,3%) мужского пола. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметры		Число пациентов, n	%
Пол	Мужчины	302	84,4
	Женщины	56	15,6
Возраст, лет		от 11 до 67 ($45,8 \pm 13,01$)	
Диагноз	ДКМП	205	57,2
	ИКМП	129	36,0
	ГКМП	10	2,8
	РКМП	7	2,0
	Отторжение трансплантата	7	2,0
Артериальная гипертензия		109	30,4
Сахарный диабет		48	13,4
Электрокардиостимулятор		46	12,8
Почечная недостаточность		106	29,6

**Сравнительный анализ клинических и лабораторных данных
реципиентов сердца, включенных в группу сравнения
и группу, получающих спиронолактон**

Препарат спиронолактон назначался реципиентам сердца в дозе 12,5–25 мг в сутки. Проспективное когортное исследование было основано на наблюдении двух групп: основная, далее обозначаемая как группа АМКР (антагонистов минералкортикоидных рецепторов), включающая 72 (20,1%) пациента, и группа сравнения, включающая 286 (79,8%) пациентов.

Из исследования были исключены пациенты с выраженной почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин/1,73м²), гиперкалиемией (калий >5 ммоль/л) и индивидуальной непереносимостью препарата, а также пациенты, прожившие меньше 14 дней после операции. Таким образом, 358 пациентов удовлетворяли критериям включения в исследование. Сравнительная характеристика обеих групп представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика реципиентов сердца группы АМКР и группы сравнения

Показатель	Группа АМКР	Группа сравнения	P
Число пациентов, n	72	286	-
Возраст, лет (ср. зн. ± ст. откл.) диапазон вариаций	45,6±12,8 От 11 до 66	45,9±13,1 От 12 до 67	0,763
Пол, мужской/женский	60 (83,3%)/ 12 (16,7%)	242 (84,6%)/44 (15,4%)	0,633
ДКМП/ИКМП	42 (58,3)/25 (34,7%)	163 (57%)/ 104 (36,3%)	0,461/0,853
Сахарный диабет после ТС	22 (30,5%)	25 (8,7%)	0,10
Артериальная гипертензия	26 (36%)	81 (28,3%)	0,176
Почечная недостаточность до ТС/ после ТС	23 (32%)/31 (43%)	76 (26,5%)/80 (28%)	0,972
UNOS 1A	20 (27,7%)	77 (27%)	0,06
Возраст донора, лет (ср. зн. ± ст. откл.)	41,2±11,7	41,5±10,9	0,893
Время ишемии трансплантата (ср. зн. ± ст. откл.)	172,4±58,4	167,8±63,0	0,758
ЭКМО <7 суток после ТС	21 (29%)	84 (30%)	0,86
ЭКС после ТС	19 (26,3%)	54 (19%)	0,97
Гипергидратация	14(19,4%)	71 (25%)	0,65

Учитывая существующие риски возникновения почечной недостаточности и гиперкалиемии при приеме спиронолактона, в исследовании проводился тщательный мониторинг лабораторных показателей, в том числе контроль уровней азотистых оснований, калия и такролимуса в крови. Также проводился ряд инструментальных исследований для оценки функции трансплантата сердца, таких как измерение параметров сердца на УЗ-аппарате, выполнение эндомиокардиальной биопсии, мониторинг сердечного ритма. В таблице 3 представлены результаты сравнительного анализа результатов лабораторных и инструментальных исследований, а также исследований эндомиокардиальных биоптатов в группе реципиентов, получающих АМКР и группе сравнения.

Таблица 3 – Сравнительный анализ лабораторных и инструментальных исследований группы АМКР и группы сравнения

Показатель	Группа АМКР	Группа сравнения	P
Уровень такролимуса через 30 дней после ТС/через 1 год после ТС (ср. зн. ± ст. откл.)	9,7±2,6/7,6±2 нг/мл	10,5±2,8/8,6±2,5 нг/мл	0,168/0,107
Уровень калия через 30 дней после ТС/через 1 год после ТС (ср. зн. ± ст. откл.)	3,9±0,3/3,8±0,3 ммоль/л	3,9±0,3/3,8±0,4 ммоль/л	0,574/0,371
Уровень креатинина через 30 дней после ТС	109,1±47,6 мкмоль/л	95,0±36,6 мкмоль/л	0,06
Уровень креатинина через 1 год после ТС	102,5±26,0 мкмоль/л	98,3±26,5 мкмоль/л	0,332
СКФ через 30 дней после ТС	77,6±30,1 мл/мин/1,73м ²	86,0±32,6 мл/мин/1,73м ²	0,095
СКФ через 1 год после ТС	77,4±24,4 мл/мин/1,73м ²	80,3±25,6 мл/мин/1,73м ²	0,511
Аритмия, n	13 (18%)	19 (6,6%)	0,092
КДО ЛЖ через 30 дней после ТС	91,2±20,8 мл	97,4±22,5 мл	0,023
КДО ЛЖ через 1 год после ТС	92,4±23,4 мл	98,5±20,1 мл	0,06
ФВ ЛЖ через 30 дней после ТС	67,0±6,25%	68,4±5,9%	0,217
ФВ ЛЖ через 1 год после ТС	66,5±7,4%	68,1±6,3%	0,087
Острое клеточное отторжение, n	40 (55%)	183 (64%)	0,089
Гуморальное отторжение, n	9(12,5%)	18 (6,2%)	0,467

Сравнительный анализ лабораторных данных у реципиентов сформированных групп показал, что средние уровни такролимуса и калия в крови достоверно не различались. Показатели среднего уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации оказались ниже в группе спиронолактона как при выписке, так и через год наблюдения, однако, анализ не выявил достоверных различий между группами.

Частота встречаемости аритмий в группе пациентов, принимавших спиронолактон, выше, чем в группе сравнения. Для лечения нарушений ритма сердца пациентам назначались антиаритмические препараты, по показаниям проводилась электроимпульсная терапия, антикоагулянтная терапия, хирургическое лечение сложных нарушений ритма сердца.

Для оценки функции трансплантата сердца также использовались параметры ЭХО-КГ. Средние показатели конечно-диастолического объема через 30 дней после трансплантации сердца между группами имели статистически значимые различия, у пациентов, принимавших спиронолактон, значения КДО было меньше, чем у пациентов группы сравнения ($91,2 \pm 20,8$ мл против $97,4 \pm 22,5$ мл, $p = 0,023$), однако, данные через год достоверно не различались. Фракция выброса левого желудочка не имела достоверных различий при сравнении между пациентами обеих групп.

По результатам эндомикардиальных биопсий острое клеточное отторжение различной степени встречалось в 55% случаев у пациентов, принимающих спиронолактон, а в группе сравнения – в 64% случаев. При выявлении отторжения трансплантата пациентам проводилась коррекция базисной иммуносупрессивной терапии, трехдневный курс внутривенной инфузии метилпреднизолона (1000 мг/сутки) под контролем лабораторных анализов и гликемического профиля. Для оценки эффективности лечения выполнялась повторная эндомикардиальная биопсия через 5–8 дней после окончания курса терапии. Антителоопосредованное отторжение было выявлено у 12,5% пациентов из основной группы и 6,2% из группы сравнения. Для лечения антителоопосредованного отторжения трансплантата сердца пациентам назначалась внутривенная инфузия иммуноглобулина человеческого, проводились сеансы плазмафереза; по показаниям лечение продолжалось моноклональными антителами (ритуксимаб). Доза препарата рассчитывалась по площади поверхности тела. На фоне проводимой терапии отмечалось значительное улучшение состояния пациентов, что подтверждалось отсутствием признаков отторжения трансплантата сердца по данным контрольных эндомикардиальных биопсий. На рисунке 1 и 2 представлены данные о частоте выявления острого клеточного и гуморального отторжения трансплантата сердца у реципиентов, включенных в группу принимавших спиронолактон, и у реципиентов группы сравнения. На рисунках видно, что в сравниваемых группах частота развития острого отторжения трансплантата была сопоставима.

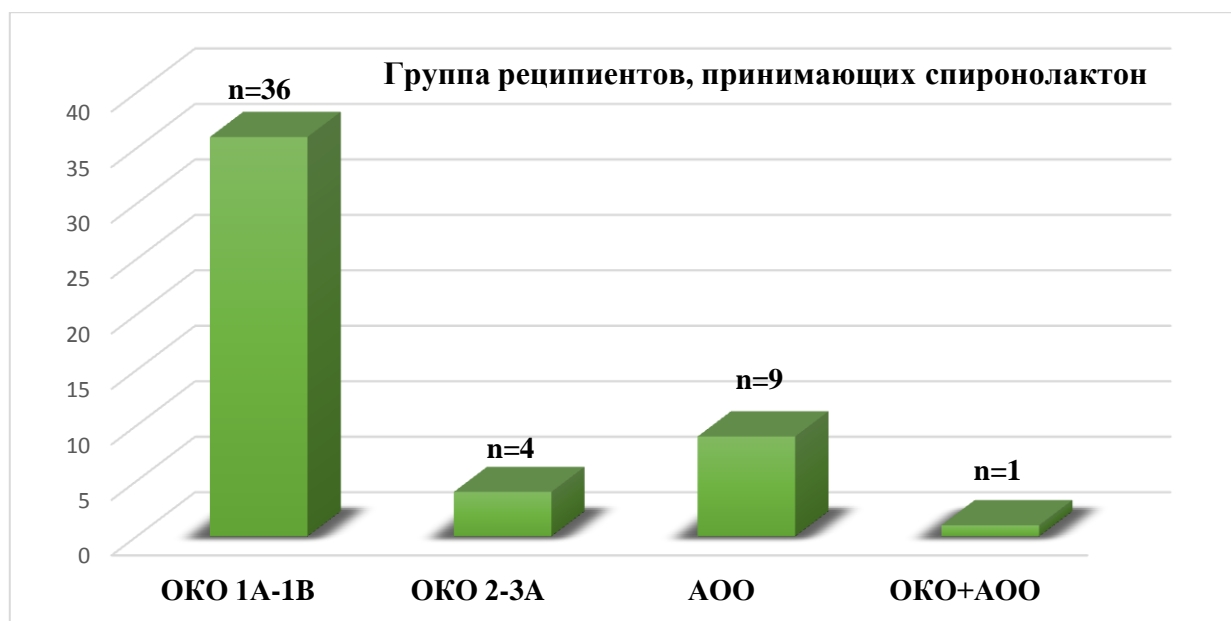


Рисунок 1 – Результаты выполненных эндомикардиальных биопсий за период наблюдения в группе реципиентов, принимающих спиронолактон

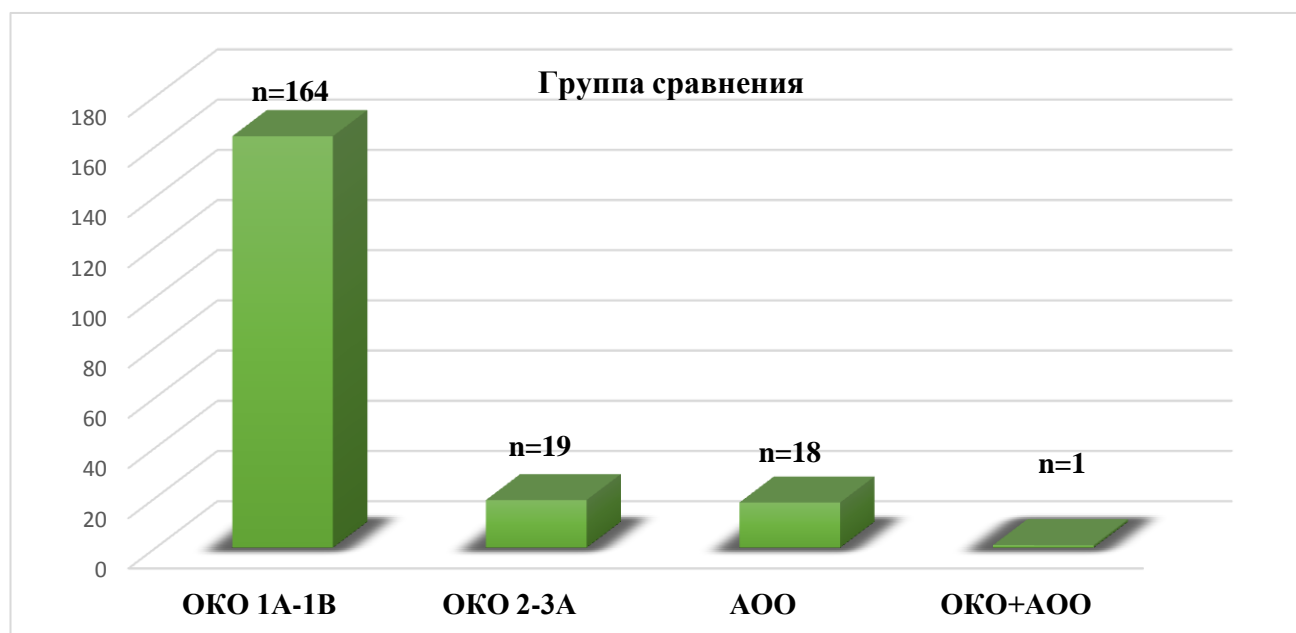


Рисунок 2 – Результаты выполненных эндомикардиальных биопсий за период наблюдения в группе сравнения

Пациенты после трансплантации сердца пожизненно принимают комбинированную иммуносупрессивную терапию. Препараты, относящиеся к иммуносупрессантам, обладают достаточно узким терапевтическим спектром и имеют ряд побочных действий. Большинство пациентов нуждаются в назначении дополнительных лекарственных средств, действие которых, в комбинации с иммуносупрессивными препаратами, способно влиять на метаболизм и биодоступность последних, в связи с чем важной задачей исследования стало изучение безопасности применения спиронолактона в дозе 12,5 – 25 мг/сутки.

Безопасность применения спиронолактона оценивалась на основании жалоб пациентов, физикального осмотра и результатов лабораторных анализов (биохимический анализ крови, концентрация такролимуса в плазме крови, электролитный баланс).

Проводились сравнения результатов, полученных через 30 суток и через один год после трансплантации сердца. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика результатов лабораторных исследований группы реципиентов, принимающих спиронолактон, через 30 суток и 1 год после трансплантации сердца

Показатель	30 суток после ТС	Спустя 1 год после ТС	P
Концентрация такролимуса в крови (ср. зн. ± ст. откл.)	9,7±2,6 нг/мл	7,6±2 нг/мл	0,00003
Уровень калия в крови (ср. зн. ± ст. откл.)	3,9±0,3 ммоль/л	3,8±0,3 ммоль/л	0,06
Уровень креатинина (ср. зн. ± ст. откл.)	109,1±47,6 мкмоль/л	102,5±26,0 мкмоль/л	0,648
СКФ	77,6±30,1 мл/мин/1,73м ²	77,4±24,4 мл/мин/1,73м ²	0,891

Сравнительный анализ показал, что у пациентов, принимавших спиронолактон в невысоких дозах (12,5–25 мг/сут), средние уровни калия и креатинина, а также СКФ не различались через 30 дней и год после трансплантации сердца.

Уровень такролимуса у этих пациентов через 1 год был достоверно ниже, чем через 1 месяц после трансплантации сердца (7,6±2 нг/мл и 9,7±2,6 нг/мл соответственно, $p=0,00003$), что обусловлено снижением дозы ингибитора кальциневрина в течение года после трансплантации сердца, согласно клиническим рекомендациям.

Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что назначение спиронолактона в невысоких дозах не приводит к ухудшению функции почек и безопасно в комбинации с такролимусом.

Анализ динамики клинических и лабораторных показателей у реципиентов сердца с сопутствующими заболеваниями, принимающих спиронолактон

В исследуемой группе реципиентов, принимающих спиронолактон, у 26 (36%) из них отмечалось наличие артериальной гипертензии. Сахарный диабет был диагностирован у 22 (30,5%) пациентов, у 6 из которых сахарный диабет наблюдался до трансплантации, а у 16 пациентов развился посттрансплантационный сахарный диабет. У 31 пациента отмечались признаки почечной недостаточности, из них 16 пациентов страдали данной патологией до трансплантации сердца.

В таблице 5 представлена сравнительная характеристика лабораторных показателей и индекса массы тела у пациентов с наличием сахарного диабета на фоне приема спиронолактона в дозах 12,5 – 25 мг/сут через 30 дней и спустя 1 год после трансплантации сердца.

Таблица 5 – Динамика биохимических показателей и индекса массы тела у реципиентов с сахарным диабетом, принимающих спиронолактон, через 30 суток и спустя 1 год после трансплантации сердца

Параметры	30 суток	1 год	P
Число пациентов	22		-
Уровень калия, ммоль/л	3,9±0,3	3,9±0,3	0,365
Концентрация такролимуса, нг/мл	9,0±2,7	7,9±2,2	0,226
Уровень креатинина, мкмоль/л	105,6±41,4	106,0±27,3	0,430
СКФ, мл/мин/1,73м ²	77,7±26,1	72,7±20,0	0,446
Уровень гликемии, ммоль/л	6,6±1,9	6,3±1,1	0,689
ИМТ, кг/м ²	27,4±4,9	27,2±4,7	0,655

Как показал сравнительный анализ, уровни креатинина, калия, такролимуса, СКФ, гликемии достоверно не различались у реципиентов через 30 дней и спустя 1 год после трансплантации сердца. Индекс массы тела (ИМТ) также не имел достоверных различий. Можно сделать вывод, что применение спиронолактона оказалось безопасным у данной группы пациентов, так как не сопровождалось ухудшением функции почек и не влияло на концентрацию такролимуса.

Сравнительный анализ динамики биохимических показателей и уровня АД у реципиентов с артериальной гипертензией на фоне приема спиронолактона представлен в таблице 6.

Таблица 6 – Динамика биохимических показателей и уровня артериального давления у реципиентов с артериальной гипертензией, принимающих спиронолактон, через 30 суток и спустя 1 год после трансплантации сердца

Параметры	30 суток	1 год	P
Число пациентов	26		-
Концентрация такролимуса, нг/мл	10,2±2,5	7,2±1,7	0,0008
Уровень креатинина, мкмоль/л	113,2±53,4	103,5±24,5	0,795
СКФ, мл/мин/1,73м ²	77,0±29,8	75,9±19,7	0,748
САД, мм рт. ст.	126,9±8,4	121,1±7,3	0,024
ДАД, мм рт. ст.	80,8±5,7	80,9±5,5	0,608

Как показали результаты сравнительного анализа, у реципиентов сердца с артериальной гипертензией спиронолактон при длительном применении не оказывал негативного влияния на функцию почек. Уровни креатинина и СКФ у реципиентов сердца через 30 дней и 1 год после трансплантации сердца достоверно не различались. Средние концентрации такролимуса статистически значимо различались у реципиентов через 30 дней и 1 год после трансплантации сердца (10,2±2,5 и 7,2±1,7 нг/мл, p = 0,0008). Вероятнее всего, такие различия

были обусловлены снижением дозы такролимуса для достижения целевых показателей у пациентов в отдаленном периоде после трансплантации сердца. Уровень систолического артериального давления через 1 год после трансплантации сердца был достоверно ниже, чем через 30 дней ($126,9 \pm 8,4$ мм рт. ст. и $121,1 \pm 7,3$ мм рт. ст., $p=0,024$), однако уровень диастолического артериального давления существенно не различался. Артериальная гипертензия первой степени на фоне проводимой антигипертензивной терапии через 30 дней после трансплантации сердца встречалась у 4 пациентов, однако, через год после операции всего лишь у одного пациента сохранилась первая степень артериальной гипертензии, у остальных удалось достигнуть нормальных цифр артериального давления. Приведенные данные позволяют сделать вывод, что спиронолактон оказался эффективен в комбинации с антигипертензивной терапией, а отсутствие негативного влияния на функцию почек доказывает безопасность применения спиронолактона у пациентов с артериальной гипертензией.

После трансплантации сердца у 31 пациента из группы принимающих спиронолактон отмечались признаки почечной недостаточности. Была проведена сравнительная характеристика лабораторных показателей у этой группы пациентов (таблица 7).

Таблица 7 – Динамика биохимических показателей у реципиентов с почечной недостаточностью, принимающих спиронолактон, через 30 суток и спустя 1 год после трансплантации сердца

Параметры	30 суток	1 год	P
Число пациентов	31		-
Уровень калия, ммоль/л	$4,0 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,2$	0,07
Концентрация такролимуса, нг/мл	$9,1 \pm 2,5$	$7,8 \pm 3,1$	0,05
Уровень креатинина, мкмоль/л	$146,7 \pm 49,5$	$110,6 \pm 26,8$	0,003
СКФ, мл/мин/1,73м ²	$52,5 \pm 17,7$	$69,3 \pm 18,9$	0,006

Сравнительный анализ динамики лабораторных показателей (уровни креатинина, калия, концентрация такролимуса, СКФ) у пациентов с почечной недостаточностью через 30 дней и спустя 1 год после трансплантации сердца показал отсутствие негативного влияния применения спиронолактона на функцию почек. Более того, длительное применение антагонистов минералкортикоидных рецепторов в низких дозах ($12,5 - 25$ мг/сут) оказало положительный эффект на функцию почек. Имело место статистически значимое снижение уровня креатинина ($110,6 \pm 26,8$ мкмоль/л против $146,7 \pm 49,5$ мкмоль/л, $p=0,003$) и скорости клубочковой фильтрации ($69,3 \pm 18,9$ против $52,7 \pm 17,7$, $p=0,006$).

Результаты проведенного анализа показали, что у реципиентов сердца с сопутствующими заболеваниями спиронолактон не усугублял течение сахарного диабета, артериальной гипертензии и почечной недостаточности. Напротив, через год применения спиронолактона отмечалось улучшение функции почек у пациентов с почечной недостаточностью и значительное снижение систолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией, что свидетельствует об эффективности применения антагонистов минералкортикоидных рецепторов у данных групп пациентов.

Оценка влияния спиронолактона на функцию трансплантата у реципиентов сердца

Проведен анализ параметров ЭХО-КГ и частоты встречаемости острого клеточного и антителоопосредованного отторжения трансплантата сердца через 30 дней и спустя 1 год после трансплантации (таблица 8).

Таблица 8 – Динамика параметров ЭХО-КГ и частоты эпизодов отторжения трансплантата сердца у реципиентов, принимающих спиронолактон, через 30 суток и 1 год после трансплантации сердца

Параметры	30 суток	1 год	P
Размер ПЖ, см	2,6±0,3	2,5±0,3	0,450
КДО ЛЖ, мл	90,8±20,7	92,0±23,4	0,594
ФВ ЛЖ, %	67,0±6,2	66,4±7,3	0,691
Толщина МЖП, см	1,2±0,2	1,2±0,3	0,449
Степень регургитации на ТК	1,6±0,6	1,5±0,5	0,680
СДЛА, мм рт.ст.	37,2±6,3	36,5±7,1	0,347
Эпизоды ОКО	1,1±0,2	1,1±0,4	0,854
Эпизоды ОАО	1,0±1,0	1,0±1,1	0,485

Как показал сравнительный анализ, прием спиронолактона в дозе 12,5 – 25 мг/сутки существенно не влиял на изменение параметров ЭХО-КГ. Конечно-диастолический объем и фракция выброса левого желудочка, размеры правого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки, степень регургитации на трикуспидальном клапане, систолическое давление в легочной артерии у реципиентов, принимавших спиронолактон через 30 дней и спустя 1 год после трансплантации сердца, не имели достоверных различий.

Частота встречаемости острого отторжения трансплантата сердца, как клеточного, так и антителоопосредованного, также не имела достоверной разницы у реципиентов, принимавших спиронолактон, через 30 дней и спустя 1 год после трансплантации сердца. Развитие острого клеточного отторжения трансплантата сердца в первый месяц после операции наблюдалось у 35 пациентов, антителоопосредованное отторжение трансплантата сердца развилось у 2 пациентов (рисунок 3).

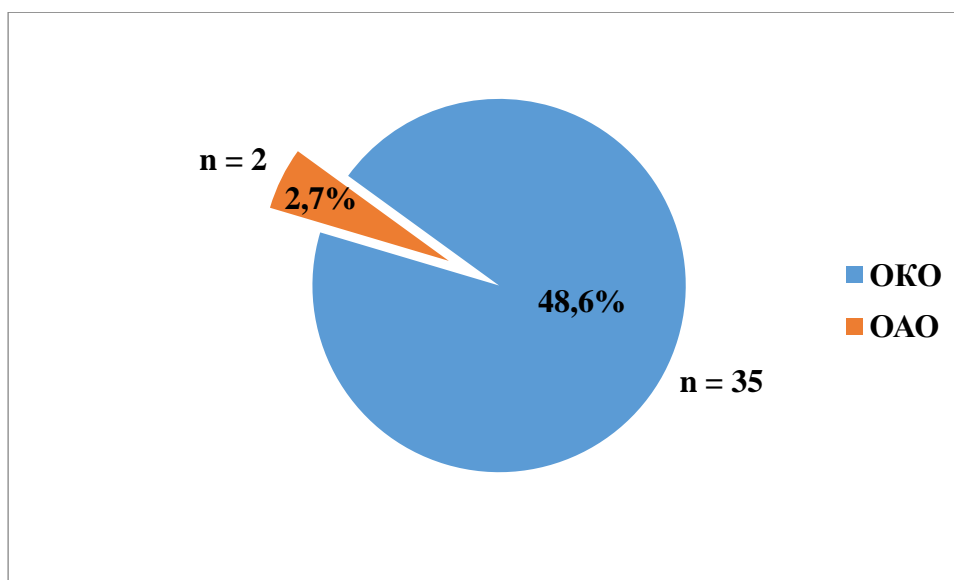


Рисунок 3 – Частота встречаемости отторжения трансплантата сердца у реципиентов, принимающих спиронолактон, через 30 дней после трансплантации

При контрольных эндомикардиальных биопсиях через 1 год после трансплантации были получены следующие результаты: острое клеточное отторжение трансплантата было выявлено у 20 пациентов, антителоопосредованное – у 4 пациентов (рисунок 4).

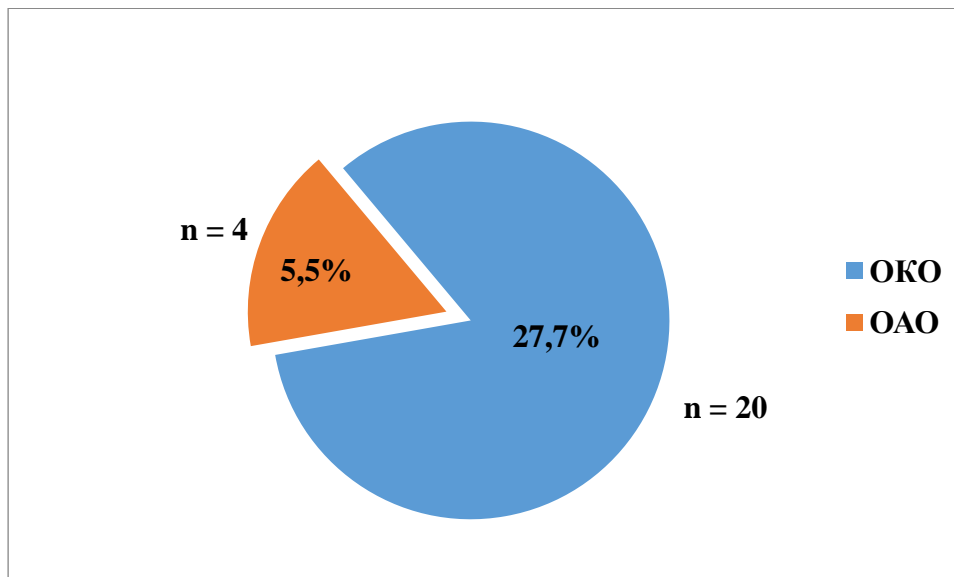


Рисунок 4 – Частота встречаемости отторжения трансплантата сердца у реципиентов, принимающих спиронолактон, через 1 год после трансплантации

Таким образом, прием спиронолактона у реципиентов сердца не влияет на частоту острого клеточного и антителоопосредованного отторжения в течение 1 года после трансплантации сердца.

Изучение влияния антагонистов минералкортикоидных рецепторов на прогноз у реципиентов сердца

Одной из главных задач настоящего исследования было изучение влияния антагонистов минералкортикоидных рецепторов (спиронолактона) на выживаемость без нежелательных событий реципиентов трансплантированного сердца.

К нежелательным событиям относились смерть от всех причин и ретрансплантация сердца в связи с развитием дисфункции трансплантата, рефрактерной к проводимой терапии.

Средний период наблюдения пациентов составил $853,9 \pm 559,5$ дня.

За весь период наблюдения было выявлено 56 нежелательных событий, из них в 46 (12,8%) случаях зафиксирована смерть пациентов, а десяти (2,7%) пациентам выполнена повторная ортотопическая трансплантация сердца.

Общая характеристика нежелательных событий в обеих группах реципиентов представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Общая характеристика нежелательных событий в группе сравнения и у реципиентов сердца, принимающих спиронолактон (АМКР)

Показатель	Общее количество пациентов, n	Летальность, n	PeTC, n	Всего нежелательных событий
Группа АМКР	72	3 (4,1%)	2 (2,7%)	5 (6,9%)
Группа сравнения	286	43 (15,0%)	8 (2,8%)	51 (17,8%)
Всего	358	46	10	56
Достоверность различий, p	-	0,007	0,664	0,01

Частота встречаемости нежелательных событий в двух сравниваемых группах имела достоверные различия (6,9% против 17,8%, $p=0,01$). В группе реципиентов, принимающих спиронолактон в небольших дозах (12,5 – 25 мг/сут), нежелательные события встречались значительно реже, чем в группе сравнения.

Сравнительный анализ кривых выживаемости без нежелательных событий в двух группах, включенных в исследование, представлен на рисунке 5. Анализ проводился лог-ранговым методом. Различия выживаемости между реципиентами сравниваемых групп носят статистически значимый характер ($p = 0,04$). У пациентов, принимающих спиронолактон, выживаемость без нежелательных событий оказалась достоверно лучше, чем у пациентов группы сравнения.

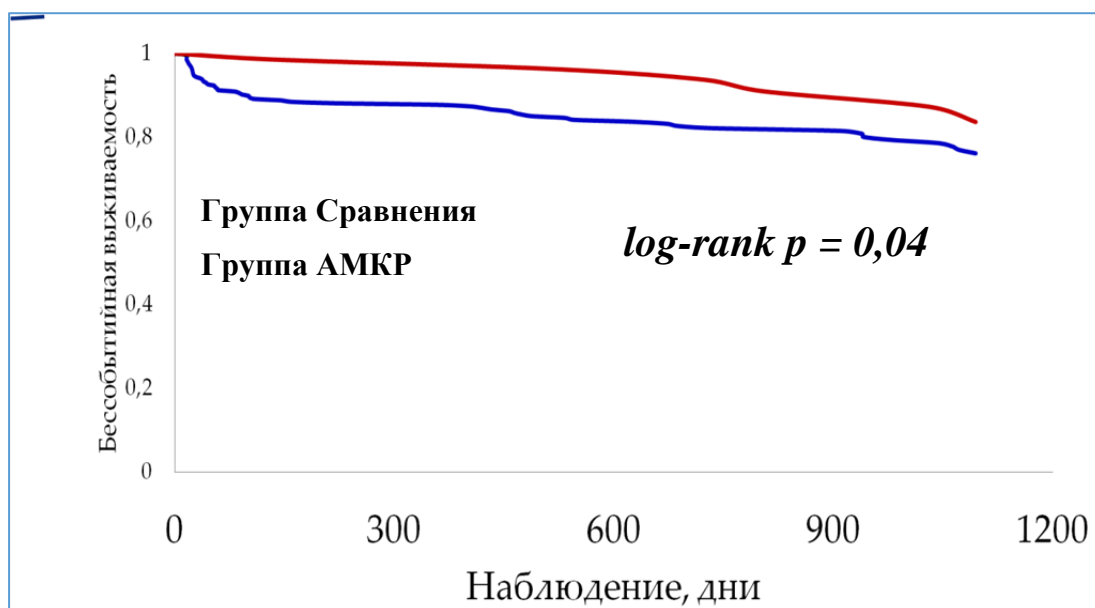


Рисунок 5 – Выживаемость без нежелательных событий реципиентов сердца, включенных в исследование

В таблице 10 представлена сравнительная характеристика прогностических факторов, приводящих к развитию нежелательных событий в исследуемых группах.

Таблица 10 – Сравнительная характеристика прогностических факторов, приводящих к риску развития нежелательных событий в группе сравнения и группе, получающих АМКР.

Прогностический фактор	Достоверность различий в группе сравнения, p	Достоверность различий в группе АМКР, p
Возраст реципиента 40 – 59 лет	0,04	0,688
ДКМП/ИКМП	0,50	0,39
Креатинин > 86 мкмоль/л	0,001	0,03
UNOS 1/UNOS 2	0,11	0,40
Наличие сахарного диабета	0,47	0,30
Наличие артериальной гипертензии	0,01	0,28
Повторные операции на грудной клетке	0,303	0,578
Применение норадреналина у донора	0,04	0,139
Наличие недостаточности трикуспидального клапана	0,345	0,565
Применение иАПФ	0,21	0,02

Анализ прогностических факторов нежелательных событий показал, что наличие таких факторов, как артериальная гипертензия (OR = 2,5; 95% ДИ = 1,12 – 5,78, p = 0,01), высокий уровень креатинина (OR = 6,3; 95% ДИ = 0,14 – 0,66, p = 0,001), возраст от 40 до 59 лет (OR = 1,4; 95% ДИ 0,92 – 0,66, p = 0,04), применение норадреналина у донора (OR = 1,5; 95% ДИ = 0,4 – 1,03, p = 0,04) в группе сравнения повышает относительный риск развития нежелательных событий. Данные анализа носят статистически значимый

характер. В то же время, в группе АМКР, достоверно значимым прогностическим фактором, повышающим риск развития нежелательных событий, является только лишь наличие высокого уровня креатинина (ОР = 3,4; 95% ДИ 0,02 – 1,23, $p = 0,03$). Применение ингибиторов АПФ в группе АМКР, напротив, снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ОР = 0,1; 95% ДИ = 0,95 – 59,1, $p = 0,02$). Таким образом, у реципиентов сердца, принимающих спиронолактон в небольших дозах 12,5 – 25 мг/сутки в комбинации с комплексной посттрансплантационной терапией в течение длительного периода наблюдения относительный риск развития нежелательных событий значительно ниже, чем в группе сравнения.

График различия выживаемости реципиентов сердца, включенных в исследование между различными группами, представлен на рисунке 6.

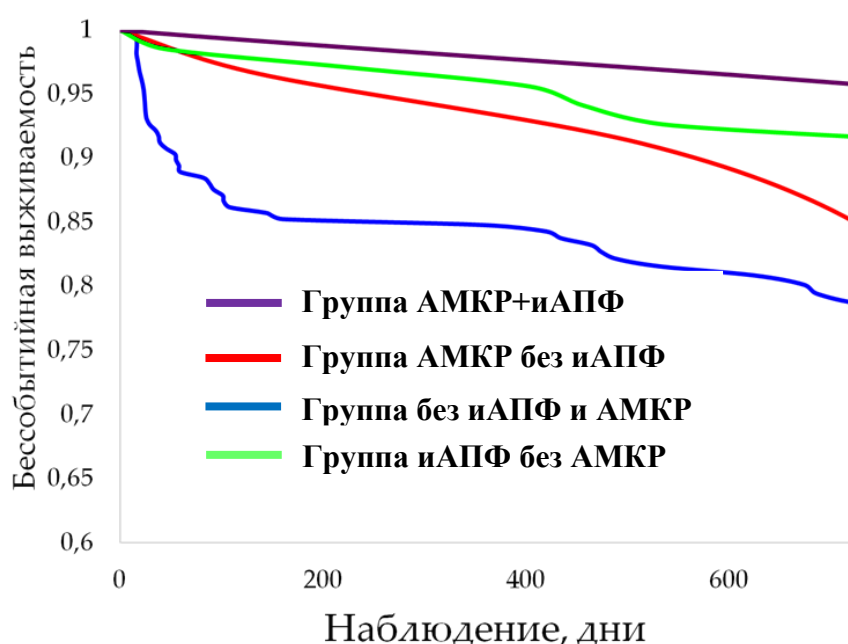


Рисунок 6 – Выживаемость без нежелательных событий реципиентов сердца, включенных в исследование

По данным графика выживаемости, наиболее благоприятный прогноз отмечался у пациентов, принимающих комбинированную терапию антагонистов минералкортикоидных рецепторов с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Наименее благоприятный прогноз отмечался в группе сравнения, не принимающих иАПФ.

Результаты настоящего исследования позволяют сделать следующее заключение: применение препарата спиронолактона у реципиентов сердца в комбинации с посттрансплантационной терапией не только безопасно, но и достаточно эффективно. Подавление ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в значительной степени снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшает выживаемость без нежелательных событий в отдаленном периоде у реципиентов сердца.

ВЫВОДЫ

1. Использование препаратов антагонистов минералкортикоидных рецепторов (спиронолактона в дозе 12,5–25 мг/сутки), в комбинации с посттрансплантационной терапией, безопасно, что подтверждено результатами лабораторных и инструментальных исследований. Применение спиронолактона не влияет на концентрацию такролимуса в крови реципиентов сердца.

2. Применение спиронолактона у реципиентов сердца не оказывает негативного влияния на течение сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, почечная недостаточность. Применение спиронолактона у пациентов с почечной недостаточностью сопровождается снижением в отдаленном периоде уровня креатинина ($p=0,003$) и повышением СКФ ($p=0,006$); у пациентов с наличием артериальной гипертензии – снижением систолического артериального давления ($p = 0,024$).

3. Применение спиронолактона в дозе 12,5–25 мг/сутки не оказывает негативного влияния на анатомо-функциональные параметры трансплантата и частоту развития острого клеточного и антителоопосредованного отторжения трансплантированного сердца.

4. Назначение спиронолактона реципиентам сердца сопровождается снижением частоты развития нежелательных событий ($p=0,01$) и улучшением выживаемости без нежелательных событий (смерть от всех причин, ретрансплантация сердца, $p=0,04$).

5. Прогностически значимое влияние на риск нежелательных событий у реципиентов сердца оказывают возраст реципиентов; наличие артериальной гипертензии (ОР = 2,5; 95% ДИ = 1,12 – 5,78, $p = 0,01$); гиперкреатининемии (ОР = 6,3; 95% ДИ = 0,14 – 0,66, $p = 0,001$); применение норадреналина у донора (ОР = 1,5; 95% ДИ = 0,4 – 1,03, $p = 0,04$). У реципиентов, принимающих спиронолактон, только наличие гиперкреатининемии повышает риск развития нежелательных событий (ОР = 3,4; 95% ДИ 0,02 – 1,23, $p = 0,03$).

6. У реципиентов сердца, получающих спиронолактон в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, прогноз отдаленной выживаемости без нежелательных событий более благоприятен, чем у реципиентов, не получающих указанные препараты, что может служить обоснованием включения спиронолактона в комбинации с ингибиторами АПФ в схему медикаментозной терапии реципиентов сердца.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Терапия антагонистами минералкортикоидных рецепторов хорошо переносится и не влияет на концентрацию такролимуса в крови. Назначение спиронолактона рекомендовано реципиентам сердца для снижения риска развития нежелательных событий.

Реципиентам сердца, с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, рекомендовано назначение спиронолактона в дозах 12,5 – 25 мг/сут в комбинации с комплексной посттрансплантационной терапией.

При отсутствии противопоказаний, тяжелой почечной недостаточности и гиперкалиемии целесообразно начинать прием спиронолактона в ранние сроки после трансплантации сердца.

При применении спиронолактона необходим тщательный контроль биохимических анализов крови и электролитного баланса.

С целью улучшения отдаленного прогноза выживаемости без нежелательных событий рекомендовано назначение спиронолактона в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Стойкая ремиссия псориаза на фоне приема иммуносупрессивной терапии у пациента с трансплантированным сердцем / Е.В. Дворянкова, А.О. Шевченко, Е.А. Зубкова, **Кван В.С.** // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. XVIII (приложение). – С. 43–44.

2. Конверсия на эверолимус с целью сохранения функции почек при трансплантации сердца, персонализированный подход при выборе иммуносупрессивной терапии / Н.Н. Колоскова, Е.А. Никитина, В.М. Захаревич, И.И. Муминов, **В.С. Кван**, В.Н. Попцов, А.О. Шевченко, Р.Л. Ахмадзай, Д.А. Изотов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2018. - Т. XX. -№3. - С. 70-74.

3. Лист ожидания трансплантации сердца ФГБУ «НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова». Тенденции за период с 2010-го по 2017 год / С.В. Готье, В.Н. Попцов, Н.Н. Колоскова, В.М. Захаревич, А.О. Шевченко, И.И. Муминов, Е.А. Никитина, **В.С. Кван**, Т.А. Халилулин, А.Р. Закирьянов, А.М. Гольц // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2018. - Т. XX. -№4. - С. 8-13.

4. Анализ листа ожидания трансплантации сердца в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» за период с 2010-го по 2017 год / С.В. Готье, В.Н. Попцов, Н.Н. Колоскова, В.М. Захаревич, А.О. Шевченко, А.Я. Кормер, И.И. Муминов, Е.А. Никитина, **В.С. Кван**, Т.А. Халилулин, А.Р. Закирьянов, А.М. Гольц // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2018. – Т. XX (приложение). – С. 43-44.

5. Гендерные аспекты развития кризов антителоопосредованного отторжения васкулопатии трансплантата у реципиентов пересаженного сердца: опыт одного центра / Н.Н. Колоскова, В.Н. Попцов, В.М. Захаревич, И.И. Муминов, Н.П. Можейко, О.Е. Гичкун, Е.А. Никитина, **В.С. Кван**, Т.А. Халилулин, А.Р. Закирьянов, А.О. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2019. - Т. XXI. -№1. – С. 17-22

6. Галектин-3 при отторжении и фиброзе трансплантированного сердца / О.П. Шевченко, А.А. Улыбышева, О.Е. Гичкун, О.П. Можейко, Е.А. Стаханова, **В.С. Кван**, А.О. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2019. - Т. XXI. -№3. – С. 62-68.

7. Результаты проспективного когортного исследования влияния ингибиторов РААС на прогноз и ремоделирование миокарда у реципиентов сердца / А.О. Шевченко, Ю.А. Качанова, **В.С. Кван**, Н.Н. Колоскова, Е.А.Никитина, С.В. Готье // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. XXI (приложение). – С. 43.

8. Эффективность спиронолактона у реципиентов сердца: результаты проспективного одноцентрового исследования / А.О. Шевченко, **В.С. Кван**, Ю.А. Качанова Н.Н. Колоскова, С.В. Готье // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. XXI (приложение). – С. 44.

9. Связь уровня галектина-3 в плазме крови реципиентов сердца с наличием гистологических признаков фиброза миокарда трансплантата / О.П. Шевченко, А.А. Улыбышева, Н.П. Можейко, О.Е. Гичкун, Е.А. Стаханова, **В.С. Кван**, А.О. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. XXI (приложение). – С. 51.

10. RAAS inhibition improves event-free survival in cardiac transplant recipients: results of the prospective cohort study / A. Shevchenko, S. Gautier, O. Shevchenko, J. Kachanova, **V. Kwan** // Eur. Heart J. – 2019. – Vol.40, Suppl №1. – P. 3916.

11. Spironolactone improves event-free survival in heart transplant recipients: single centre prospective study / A. Shevchenko, **V. Kwan**, J. Kachanova, N. Koloskova, S. Gautier // Transplant International. – 2019. – Vol.32, Suppl. №2. – P. 35.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов
АОО – антителоопосредованное отторжение
АТ-II – ангиотензин – II
БКАПС – болезнь коронарных артерий пересаженного сердца
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИКМП – ишемическая кардиомиопатия
ИМТ – индекс массы тела
КДО – конечно-диастолический объем
ЛЖ- левый желудочек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ОКО – острое клеточное отторжение
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКМП – рестриктивная кардиомиопатия
САД – систолическое артериальное давление
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
ТК – трикуспидальный клапан
ТС – трансплантация сердца
УЗ-аппарат – ультразвуковой аппарат
ФВ – фракция выброса
ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ЭКМО – система бивентрикулярного обхода желудочков сердца, дополненная мембранной оксигенацией
ЭКС – электрокардиостимулятор
ЭХО-КГ – эхокардиография
NYHA – (англ. New York Heart Association) – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
UNOS - (англ. United Network for Organ Sharing) – некоммерческая негосударственная научно-исследовательская организация США (Ричмонд, штат Вирджиния), занимающаяся исследованиями и образовательной деятельностью в области трансплантации органов