

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-1-7-16

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ДОНОРСКОГО СЕРДЦА С ГИПЕРТРОФИЕЙ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА 1,5 см И БОЛЕЕ

*В.Н. Попцов, Е.А. Спирина, С.Ю. Устин, С.А. Масютин, А.А. Догонашева, В.Ю. Воронков, Е.Н. Золотова, А.И. Скокова*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Недостаточное количество донорских органов делает допустимым трансплантацию сердца от доноров с расширенными критериями, в том числе с гипертрофией миокарда левого желудочка. **Цель исследования:** обосновать эффективность выполнения трансплантации сердца от доноров с гипертрофией миокарда левого желудочка. **Материалы и методы.** В исследование включены 160 реципиентов сердца, которым выполнили трансплантацию сердца (ТС) от доноров с гипертрофией миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) 1,5 см и более в период с 2011-го по 2017 г. **Результаты.** Продолжительность анестезиологического пособия при ТС с ГЛЖ 1,5 см и более составила  $6,5 \pm 0,7$  ч, оперативного вмешательства –  $4,7 \pm 0,3$  ч, искусственного кровообращения (ИК) – 63–290 ( $145 \pm 47$ ) мин, ишемии сердечного трансплантата – 86–426 ( $168 \pm 44$ ) мин. Продолжительность лечения в ОРИТ составила  $7,4 \pm 8,5$  суток. Госпитальная летальность при ТС с гипертрофией левого желудочка 1,5 см и более составила 8,1% ( $n = 13$ ). 30-дневная выживаемость реципиентов после ТС составила ( $n = 147$ ) 91,9%. При сравнительном анализе не выявили достоверного различия ранней и отдаленной выживаемости реципиентов, которым ТС была выполнена от доноров с гипертрофией левого желудочка более 1,5 см и от доноров без гипертрофии левого желудочка ( $p = 0,659$ ). **Заключение.** Накопленный опыт демонстрирует удовлетворительные показатели ранней и отдаленной выживаемости у реципиентов исследуемой группы. В большинстве случаев сократительная функция левого желудочка нормализуется в ранние сроки после ТС.

*Ключевые слова:* трансплантация сердца, гипертрофия миокарда левого желудочка.

## TRANSPLANTATION OF CARDIAC ALLOGRAFTS WITH LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY 1.5 cm AND MORE

*V.N. Poptsov, E.A. Spirina, S.Yu. Ustin, S.A. Masutin, A.A. Dogonacheva, V.Yu. Voronkov, E.N. Zolotova, A.I. Skokova*

V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Introduction.** In case of donor heart shortage and expanding pool of patients waiting for heart transplantation (OHTx) liberalization of donor selection, especially use of donors with left ventricular hypertrophy (LVH), may be one of most realistic methods to extending number of OHTx. **Aim:** to evaluate early and late outcomes after OHTx from donors with  $LVH \geq 1.5$  cm. **Methods.** We reviewed 160 heart recipients who underwent OHTx from donors with LVH 1.5 cm or more from 2011 to 2017. **Results.** The duration of anesthesia was  $6.5 \pm 0.7$  h, surgery –  $4.7 \pm 0.3$  h, cardiopulmonary bypass – 63–290 ( $145 \pm 47$ ) min and ischemia time was – 86–426 ( $168 \pm 44$ ) min. ICU stay was  $7.4 \pm 8.5$  days. Hospital mortality in the study group was 8,1% ( $n = 13$ ) and 30-day survival was 91.9%. Patients with or without donor LVH had similar early and long-term survival ( $p = 0.659$ ). **Conclusions.** Own experience demonstrates the satisfactory results of HT from donors with LVH. In more cases, LV systolic function of cardiac allograft quickly normalized in the early period after HT.

*Key words:* heart transplantation, left ventricular hypertrophy.

**Для корреспонденции:** Попцов Виталий Николаевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (963) 644-96-39. E-mail: [poptsov\\_vit@mail.ru](mailto:poptsov_vit@mail.ru)

**For correspondence:** Poptsov Vitaliy Nikolaevich. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, Russian Federation. Tel. (963) 644-96-39. E-mail: [poptsov\\_vit@mail.ru](mailto:poptsov_vit@mail.ru)

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день трансплантация сердца (ТС) остается наиболее эффективным методом лечения пациентов с необратимыми заболеваниями сердца, сопровождаемыми развитием тяжелой застойной сердечной недостаточности (ЗСН). Недостаток донорских органов ограничивает выполнение ТС всем нуждающимся в данной операции пациентам, что диктует необходимость разумного расширения критериев сердечного донорства [1].

Одним из организационных расширений по устранению дефицита донорских сердец является выполнение ТС от доноров с расширенными критериями, в том числе с гипертрофией миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) [2]. В настоящее время мировым медицинским сообществом не выработано единого мнения о целесообразности использования сердец от доноров с различной выраженностью ГМЛЖ. Проведенные ранее научные исследования показали, что пересадка сердца с ГМЛЖ более либо равной 1,2 см связана с риском развития осложнений раннего и отдаленного посттрансплантационных периодов [3]. С другой стороны, недавно проведенные зарубежные исследования продемонстрировали удовлетворительные непосредственные и отдаленные результаты трансплантации донорских сердец с толщиной миокарда левого желудочка 1,2–1,4 см и более пациентам, которым требовалась неотложная пересадка [4].

В последние годы развитие ТС в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова» также было связано с увеличением количества трансплантаций от доноров с расширенными критериями, в том числе с наличием ГМЛЖ. Накопленный опыт ТС от доноров с ГМЛЖ может представлять бесспорный интерес для развития отечественной трансплантологии.

**Цель исследования:** изучение непосредственных и отдаленных результатов ТС от доноров с ГМЛЖ 1,5 см и более.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период 2011–2017 гг. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова» было выполнено 696 ТС. ГМЛЖ (толщина МЖП/ЗСЛЖ от 1,2 см и более) донорского сердца была выявлена у 348 сердечных доноров, чьи сердца были использованы для последующей трансплантации, что составило 50,0% от общего количества ТС, выполненных за анализируемый период. Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) варьировала от 1,2 до 2,6 (1,45 ± 0,25) сантиметра, задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) – в пределах 1,35 ± 0,24 сантиметра. Количество донорских сердец с ГЛЖ 1,5 см и более (n = 160) составило 23,0% от общего количества донорских сердец (n = 696), или 46,0% от общего количества донорских сердец с толщиной левого желудочка 1,2 см и более.

Средний возраст реципиентов в основной группе (ТС от доноров с ГЛЖ 1,5 см и более) составил 48,5 ± 12,6 (от 12 до 78) года. В основной группе 25 (15,6%) из 160 реципиентов сердца были женщины, 135 (84,4%) – мужчины. Рост реципиентов основной группы составил 174,3 ± 10,7 (от 128 до 191) см, вес – 81,9 ± 16,7 (от 28 до 117) кг, площадь поверхности тела – 1,97 ± 0,19 (от 1,35 до 2,24) м<sup>2</sup>, индекс массы тела (ИМТ) – 26,9 ± 4,8 (от 14,0 до 38,8) кг/м<sup>2</sup>. Недостаточность веса (ИМТ <18,5 кг/м<sup>2</sup>) имели 6 (3,8%) реципиентов. Ожирение (ИМТ ≥30,0 кг/м<sup>2</sup>) имели 37 (23,1%) реципиентов.

Основными заболеваниями, которые привели к развитию терминальной ЗСН и к необходимости выполнения первичной или повторной ТС, являлись: дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – 83 (51,9%), ИБС – 64 (40,0%), ревматизм – 4 (2,5%), врожденные или приобретенные пороки сердца – 3 (1,9%), ранняя или отдаленная дисфункция сердечного трансплантата – 3 (1,9%), гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – 1 (0,6%), аритмогенная дисплазия правого желудочка – 1 (0,6%). Выраженность функциональных нарушений при ХСН составила 3,7 ± 0,4 ФК по NYHA (табл. 1).

У 63 (39,4%) реципиентов консервативной медикаментозной терапии было достаточно для неосложненного дожития до ТС во внегоспитальных условиях; 49 реципиентам (30,6%) потребовалось применение внутривенной кардиотонической симпатомиметической терапии допамином (n = 43; 3,8 ± 0,7 мкг/кг/мин) или добутамином (n = 6; 2,7 ± 0,7 мкг/кг/мин). Продолжительность кардиотонической терапии перед ТС составила от 1 до 34 (9,3 ± 6,4) суток. Применение предтрансплантационной механической поддержки кровообращения (МПК) потребовалось 50 (31,3%) из 160 реципиентов, ведущим методом была периферическая ВА ЭКМО – 26,3% от общего количества реципиентов или 84,0% от количества пациентов с предтрансплантационной МПК. Продолжительность предтрансплантационного применения периферической ВА ЭКМО составляла 6,1 ± 6,2 дня (n = 42).

Под ранней дисфункцией сердечного трансплантата подразумевали нарушение насосной функции, развившееся в первые 24 часа после ТС вследствие различных иммунологических и иммунологических причин. Выделяли первичную и вторичную раннюю дисфункцию сердечного трансплантата. Диагноз первичной дисфункции сердечного трансплантата устанавливали в соответствии с критериями ISHLT от 2010 г. (The ISHLT Guidelines For The Care Of Heart Transplant Recipients) [6]. Вторичная дисфункция сердечного трансплантата – нарушение насосной функции донорского сердца в раннем посттрансплантационном периоде, обусловленное иммунологическими причинами, а также неуправляемой

Таблица 1

**Выраженность ХСН и неотложность выполнения трансплантации сердца у реципиентов основной и контрольной групп (n = 508)**

**The severity of CHF and the urgency of performing heart transplantation in recipients of the main and control groups (n = 508)**

Показатель	Реципиенты сердца		Хи-квадрат	p
	Основная группа (n = 160)	Контрольная группа (n = 348)		
ХСН стадии IБ, n/%	122/76,3	307/88,2		
ХСН стадии III, n/%	38/23,7	41/11,8	11,061	<0,0001
ФК по классификации NYHA	3,7 ± 0,4	3,5 ± 0,5	4,447	<0,0001
Неотложность ТС по UNOS				
Статус IA, n/%	48/30,0	72/20,7	4,763	0,029
Статус IB, n/%	49/30,6	78/22,4	3,516	0,061
Статус IA–IB, n/%	97/60,6	150/43,1	12,778	<0,0001
Статус 2, n/%	63/39,4	198/56,9		
Статус IA–B/статус 2 (n)	97/63	150/198		
Статус IA–B/статус 2 (%)	60,6/39,4	43,1/56,9		

легочной гипертензией или техническими хирургическими погрешностями [7]. Под отсроченной дисфункцией сердечного трансплантата подразумевали нарушение насосной функции сердечного трансплантата, развившееся вследствие неиммунологических и иммунологических причин спустя 24 часа после ТС.

Напряженность кардиотонической терапии рассчитывали с помощью Wernowsky Inotropic Score (IS) = dopamine dose (µg/kg/min) + dobutamine dose (µg/kg/min) + 100 × epinephrine dose (µg/kg/min) [8].

Умеренное нарушение насосной функции сердечного трансплантата подразумевали при потребности в применении допамина и/или добутамина в дозировке менее 7,5 мкг/кг/мин без или в комбинации с адреналином (<75 нг/кг/мин); значимое нарушение – при дозировке допамина и/или добутамина 7,5–20 мкг/кг/мин и адреналина (75–200 нг/кг/мин); выраженное нарушение – при дозировке допамина и/или добутамина более 20 мкг/кг/мин и адреналина более 200 нг/кг/мин с необходимостью применения различных методов вспомогательного кровообращения.

Для определения степени поражения при болезни коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) применяли классификацию, предложенную S.Z. Gao et al. в 1988 г. [9].

Острое клеточное отторжение подразделялось (0R, 1R, 2R и 3R степень) в соответствии со стандартизированной морфологической классификацией ISHLT от 2004 г.: Cardiac biopsy grading of cellular rejection revised and standardized International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), 2004 [10]. Иммуногистохимическую степень (pAMR 0, pAMR 1 (H+), pAMR 1 (I+), pAMR 2, pAMR 3) антитело-обусловленного (гуморального) отторжения трансплантата оценивали в соответствии с классификацией ISHLT от 2013 г.: The 2013 ISHLT working formulation for pathology diagnosis of cardiac antibody-mediated rejection [11].

Статистическая обработка данных исследования выполнялась нами при помощи электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0 (Start Soft Inc. США), Biostat и SPSS. Средние значения числовых параметров представлены в виде M ± σ. Сравнение средних величин производили с помощью Mann–Whitney U-test или Student’s t-test.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

По данным дотрансплантационного неинвазивного и инвазивного исследования показателей центральной гемодинамики, которые включали функциональные пробы с ингаляционным оксидом азота, у реципиентов основной группы выявили более низкие (p < 0,05) значения системного артериального давления и сердечного индекса, более высокие (p < 0,05) значения давления легочной артерии, транспульмонального градиента и легочного сосудистого сопротивления (табл. 2). Предтрансплантационная легочная гипертензия (ЛГ) была более выраженной (p < 0,05) у реципиентов основной группы. Кроме того, доля реципиентов с так называемой пограничной предтрансплантационной ЛГ также была больше (p < 0,05) в основной группе – соответственно 30,6% против 19,5%. Частота встречаемости сопутствующей патологии в основной и контрольной группах представлена в табл. 3.

В 100% было выполнено дистанционное изъятие сердечного трансплантата от мультиорганного донора. Возраст сердечного донора составил от 19 до 64 лет (46,9 ± 10,9 (медиана 48,0) года). Клиническая характеристика доноров сердца с ГМЛЖ 1,5 см и более представлена в табл. 4.

Нетравматическое повреждение головного мозга, обусловленное нарушением мозгового кровообращения по ишемическому или геморрагическому типу, явилось ведущей причиной развития смертно-

Таблица 2

**Параметры центральной гемодинамики при дотрансплантационном исследовании реципиентов в основной и контрольной группах (n = 508)**

**Parameters of pre-transplant hemodynamics of recipients in the study and control groups (n = 508)**

Показатель	Реципиенты сердца		p
	Основная группа (n = 160)	Контрольная группа (n = 348)	
САД, мм рт. ст.	102,7 ± 13,1	108,8 ± 15,2	<0,0001
ДАД, мм рт. ст.	67,4 ± 13,8	72,1 ± 11,6	<0,0001
АДср., мм рт. ст.	79,2 ± 13,2	84,3 ± 11,9	<0,0001
ЧСС, 1/мин	86,9 ± 19,6	81,2 ± 20,1	0,003
ДПП, мм рт. ст.	11,9 ± 5,6	9,4 ± 6,2	<0,0001
СДЛА, мм рт. ст.	46,3 ± 14,4	41,1 ± 15,9	<0,0001
ДДЛА, мм рт. ст.	26,3 ± 9,6	23,2 ± 10,4	0,001
ДЛАср., мм рт. ст.	33,3 ± 10,8	28,2 ± 11,3	<0,0001
ЗДЛА, мм рт. ст.	21,8 ± 9,5	19,5 ± 8,9	0,008
СВ, л/мин	3,19 ± 1,12	3,43 ± 0,95	0,013
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	1,62 ± 0,55	1,81 ± 0,48	<0,0001
ТПГ, мм рт. ст.	11,5 ± 4,3	8,7 ± 4,6	<0,0001
ЛСС, ед. Вуда.	3,61 ± 0,86	2,53 ± 1,04	<0,0001
ЛСС >4,0, ед. Вуда (n/%)	49/30,6	68/19,5	0,008

*Примечание.* САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АДср. – среднее артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ДПП – давление правого предсердия; СДЛА – систолическое давление легочной артерии; ДДЛА – диастолическое давление легочной артерии; ДЛАср. – среднее давление легочной артерии; ЗДЛА – заклинивающее давление легочной артерии; СВ – сердечный выброс; СИ – сердечный индекс; ТПГ – транспульмональный градиент; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление.

го мозга (n = 145; 90,6%). Три пациента (1,8%) из 160 подверглись сердечно-легочной реанимации в связи с остановкой эффективного кровообращения в догоспитальном (n = 2) и госпитальном (n = 1) периодах. Количество эпизодов сердечно-легочной реанимации (СЛР) составило соответственно 1 (n = 1; продолжительность 3 мин), 2 (n = 1, общая продолжительность 12 мин) и 3 (n = 1, общая продолжительность 15 мин).

Длительность пребывания в ОРИТ и на ИВЛ на момент постановки диагноза смерти головного мозга составила соответственно от 1 до 8 (2,5 ± 1,9) и от 1 до 7 (2,4 ± 1,9) суток. В 98 случаях (61,3%) этот показатель не превышал 3 суток, в 54 случаях (33,8%) составил 3 суток и более, в том числе у 8 (2,5%) сердечных доноров превысил 7 суток.

На момент постановки диагноза «смерть головного мозга» для поддержания системной гемодинамики 86,5% сердечных доноров основной группы нуждались в симпатомиметической поддержке (норадрена-

Таблица 3

**Структура и частота встречаемости сопутствующей патологии перед трансплантацией сердца у реципиентов основной и контрольной групп (n = 508)**

**Incidence of pre-transplant comorbidity profile in recipients of the study and control groups (n = 508)**

Патология, n/%	Основная группа (n = 160)	Контрольная группа (n = 348)	p
Артериальная гипертензия, 2-я ст./3-я ст.	17/10,6	16/4,6	0,018
Цереброваскулярная болезнь	8/5,0	14/4,0	0,789
ОНМК в анамнезе	6/3,8	13/3,7	0,805
ДЭП, 2-я ст./3-я ст.	6/3,8	8/2,3	0,526
Мультифокальный атеросклероз	10/6,3	6/1,7	0,015
Атеросклероз брахиоцефальных артерий со стенозом сонных артерий >50%	7/4,4	4/1,1	0,046
Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей	9/5,6	6/1,7	0,033
Сахарный диабет II типа	7/4,4	12/3,4	0,795
Потребность в инсулине	2/1,3	1/0,3	0,489
Подагра	3/1,9	3/0,9	0,590
Желчнокаменная болезнь	4/2,5	4/1,1	0,452
Хронический панкреатит	2/1,3	3/0,9	0,942
Язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки	7/4,4	9/2,6	0,424
ХОБЛ	8/5,0	15/4,3	0,906
Перенесенная ТЭЛА	3/1,9	3/0,9	0,590
Мочекаменная болезнь	3/1,9	4/1,1	0,809
Диффузный/узловой зоб	3/1,9	5/1,4	0,988
Клинический/субклинический гипотиреоз	8/5,0	10/2,9	0,344
Амиодарон-индуцированный гипотиреоз	3/1,9	5/1,4	0,988
Кисты одной/двух почек	4/2,5	5/1,4	0,630
Хронический пиелонефрит	3/1,9	3/0,9	0,590
ХБП 3-й ст. и выше	3/1,9	4/1,1	0,809
Программный гемодиализ	2/1,3	1/0,3	0,489
Кардиальный фиброз печени	9/5,6	12/3,4	0,366
Асцит	24/15,0	30/8,6	0,044
В анамнезе гепатит В/С	1/0,6	4/1,1	0,942

*Примечание.* ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХБП – хроническая болезнь почек; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

Таблица 4

**Сравнительная характеристика сердечного донора основной и контрольной групп (n = 508)**

**Comparative analysis of the cardiac donor in the study and control groups (n = 508)**

Показатель	Стенка ЛЖ		p
	≥1,5 см (n = 160)	≤1,1 см (n = 348)	
Возраст, лет	46,9 ± 10,9	37,0 ± 11,0	<0,0001
Возраст (медиана), лет	48,0	37,0	
Возраст старше 40 лет, n/%	137/85,6	143/41,1	<0,0001
Женщины, n/%	42/26,3	66/19,0	0,081
Пара «донор женщина – реципиент мужчина», n/%	32/20,0	49/14,1	0,116
Вес донора, кг	90,8 ± 21,7	76,8 ± 12,7	<0,0001
Отношение «вес донора – вес реципиента»	1,15 ± 0,38	1,01 ± 0,24	0,007
Нетравматическое повреждение головного мозга у донора, n/%	145/90,6	128/36,8	<0,0001
Сердечно-легочная реанимация, n/%	5/3,1	8/2,3	0,806
ИВЛ, сутки	2,4 ± 1,9	3,0 ± 2,3	0,004
Нб, г/дл	12,6 ± 2,9	10,3 ± 2,9	<0,0001
Общий белок, г/л	64,7 ± 10,5	57,4 ± 11,8	<0,0001
Натрий крови, ммоль/л	146,9 ± 10,7	149,2 ± 12,0	0,050
Натрий крови >160 ммоль/л, n/%	18/11,3	59/17,0	0,126
Симпатомиметическая терапия, n/%	137/85,6	325/93,4	0,008
Только допамин	37/23,1	143/41,1	
Только норадреналин	105/65,6	203/58,3	
Допамин и норадреналин	5/3,1	21/6,0	
Норадреналин n/% нг/кг/мин (макс.)	105/65,6 367 ± 326	210/60,3 475 ± 451	0,007
Допамин n/% мкг/кг/мин (макс.)	37/23,1 6,7 ± 4,6	132/37,9 8,4 ± 6,2	<0,0001
Тропонин Т, пг/мл	56,0 ± 9,8	242,3 ± 81,4	<0,0001
КФК-МВ, нг/мл	47,9 ± 14,7	51,2 ± 9,5	0,010
Трансмиссивный атеросклероз, n/%	11/6,9	17/4,9	0,038
Eurotransplant Heart Transplant Score, балл	14,2 ± 2,5	15,3 ± 3,0	0,086

*Примечание.* ИВЛ – искусственная вентиляция легких; Нб – гемоглобин крови.

лин или допамин или норадреналин в комбинации с допамином). У 65,6% сердечных доноров применили норадреналин, и только у 3,1% – комбинацию норадреналина и допамина. Перед началом операции по изъятию донорского сердца количество сердечных доноров основной группы, нуждающихся в симпатомиметической поддержке, сократилось с 86,5% до 62,1%.

У 100 (62,5%) из 160 реципиентов ТС выполнили по бикавальной методике, у 56 (35,0%) – по биатриальной методике, у 4 (2,5%) – по комбинированной методике (табл. 5). Продолжительность анестезиологического пособия при ТС с ГЛЖ 1,5 см и более составила 6,5 ± 0,7 ч, оперативного вмешательства – 4,7 ± 0,3 ч, искусственного кровообращения (ИК) – 63–290 (145 ± 47) мин, ишемии сердечного трансплантата – 86–426 (168 ± 44) мин. Продолжительность ишемии миокарда более 3 ч зафиксировали у 54 (33,8%) реципиентов. Уровень гипотермии во время ИК (перфузионный период) составил 33,1 ± 1,7 °С. Развитие

внутрисосудистого гемолиза (196 ± 56 мг%) во время ИК выявили у 46 (28,9%) реципиентов. Интраоперационный период у реципиентов характеризовался показателями, отраженными в табл. 5.

В 100% наблюдений в раннем посттрансплантационном периоде для поддержания адекватной насосной функции сердечного трансплантата применили одно- или многокомпонентную кардиотоническую терапию.

У 93 (58,1%) реципиентов восстановление сердечного трансплантата характеризовалось умеренной степенью нарушения насосной функции сердечного трансплантата, у 47 (29,3%) – значимого нарушения без МПК, у 20 (12,5%) – выраженного нарушения с применением МПК. Причиной гемодинамически значимой ранней дисфункции сердечного трансплантата, потребовавшей применения высоких дозировок кардиотонических препаратов без посттрансплантационной МПК, у 18 (38,3%) из 47 реципиентов основной группы было преимущественное нарушение

Таблица 5

**Сравнительная характеристика течения интраоперационного периода у реципиентов основной и контрольной групп (n = 508)**

**Comparative analysis of intraoperative period in recipients of the study and control groups (n = 508)**

Показатель		Стенка ЛЖ		p
		≥1,5 см (n = 160)	≤1,1 см (n = 348)	
Методика ОТС:				
Биатриальная, n/%		56/35,0	86/24,7	<0,001
Бикавальная, n/%		100/62,5	245/70,4	0,095
Комбинированная, n/%		4/2,5	17/4,9	0,310
Ишемия миокарда, мин		168 ± 44	168 ± 56	1,000
Ишемия миокарда >180 мин, n/%		54/33,8	94/27,0	0,148
ИК, мин		145 ± 47	127 ± 44	<0,001
Интервал «снятие зажима с аорты – стоп ИК», мин		48 ± 23	35 ± 24	<0,001
Допамин	мкг/кг/мин	6,8 ± 3,2	6,7 ± 3,3	0,749
	n/%	138/86,3	333/95,7	<0,001
Добутамин	мкг/кг/мин	4,7 ± 1,7	4,8 ± 1,6	0,522
	n/%	112/70,0	267/76,7	0,132
Адреналин	мкг/кг/мин	57,0 ± 26,3	64,1 ± 31,0	0,012
	n/%	152/95,0	342/98,3	0,071
Левосимендан, n/%		143/89,4	208/59,8	<0,001
Норадреналин	мкг/кг/мин	89 ± 25	76 ± 28	<0,001
	n/%	15/9,3	8/2,2	<0,001
Wernowsky Inotropic Score (IS), ед.		14,0 ± 5,1	14,1 ± 4,9	0,833
иNO (10–40 ppm), n/%		11/6,9	47/13,5	0,042
постОТС – ВА ЭКМО, n/%		20/12,5	52/14,9	0,551
Центральная канюляция, n/%		2/1,3	11/3,2	0,335
Периферическая канюляция, n/%		18/11,3	41/11,8	0,980
преОТС, продолженное >2 суток, n/%		10/6,25	14/4,0	0,382
постОТС, первичное		10/6,25	38/10,9	0,132
Кровопотеря, мл		1919 ± 1941	1532 ± 1825	0,030
Эритромаасса, мл		1279 ± 1067	1230 ± 1112	0,641
Свежезамороженная плазма, мл		1906 ± 1533	1683 ± 1452	0,115
Ультрафильтрация во время ИК	n/%	79/49,3	121/34,8	0,002
	мл	2043 ± 1319	2047 ± 1770	0,980
Интраоперационная ПВВГФ	n/%	1/0,6	6/1,7	0,564
	мл	4160	3032 ± 1336	
Интраоперационный баланс, мл		710 ± 2057	1064 ± 1990	0,066
Активизация (экстубация трахеи) на операционном столе, n/%		26/16,3	110/31,6	<0,001

*Примечание.* ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ПВВГФ – постоянная вено-венозная гемофильтрация.

ние насосной функции его правого желудочка, у 27 (57,4%) реципиентов – нарушение насосной функции обоих желудочков, у 2 (4,2%) – нарушение насосной функции левого желудочка.

Выраженная ранняя дисфункция сердечного трансплантата, потребовавшая применения посттрансплантационной МПК (n = 10; 6,25%) методом ВА ЭКМО с центральной (n = 2) или периферической методикой канюляции (n = 8) или пролонгирования предтрансплантационной периферической ВА ЭКМО >2 суток с объемной скоростью экстракорпорального кровотока >2,0 л/мин (n = 10; 6,25%), развилась у 20 (12,5%) реципиентов основной группы. У 6 (30,0%) из 20 реципиентов, которым потребовалось применение МПК в раннем посттрансплан-

тационном периоде, причиной нарушения насосной функции сердечного трансплантата явилась его преимущественно правожелудочковая недостаточность, у 12 (60,0%) – бивентрикулярная недостаточность, у 2 (10%) – преимущественно левожелудочковая недостаточность.

У реципиентов без потребности в посттрансплантационной МПК (n = 140; 87,5%) для поддержания на адекватном уровне насосной функции сердечного трансплантата было достаточным применение комбинированной кардиотонической терапии, включавшей в большинстве наблюдений на ранних сроках после ТС использование адреналина, допамина и/или добутамина. У 89,4% (n = 143) реципиентов для улучшения сократительной способности миокарда

сердечного трансплантата потребовалось применение инодилатора левосимендана. Для коррекции повышенного тонуса сосудов малого круга кровообращения и улучшения насосной функции правого желудочка сердечного трансплантата у 11 (6,9%) реципиентов применили терапию ингаляционным оксидом азота.

При сравнительном анализе выявили, что на всех этапах посттрансплантационного наблюдения у реципиентов с ГМЛЖ  $\geq 1,5$  см выявили более высокие ( $p < 0,05$ ) значения ЗДЛА по сравнению с реципиентами без ГМЛЖ. Также отметили более худшие ( $p < 0,05$ ) показатели насосной функции сердечного трансплантата (сердечного индекса – СИ) в первые двое суток после ТС и более медленный прирост индексированного ударного объема (ИУО) по сравнению с реципиентами без ГМЛЖ. Начиная с третьих посттрансплантационных суток у реципиентов с ГМЛЖ  $\geq 1,5$  см среднее значение СИ составило 2,9 и более л/мин/м<sup>2</sup>, что указывало на постепенное улучшение насосной функции сердечного трансплантата. К этому этапу наблюдения дозировки адреналина существенно ( $p < 0,05$ ) уменьшились, наметилась отчетливая тенденция к снижению дозровок допамина.

Госпитальная летальность при ТС с гипертрофией левого желудочка 1,5 см и более составила 8,1% (13 из 160 реципиентов); 147 (91,9%) из 160 реципиентов, которым была выполнена ТС от доноров с ГЛЖ  $\geq 1,5$  см, были выписаны из стационара. 30-дневная выживаемость реципиентов после ТС составила 91,9% (ГМЛЖ  $\geq 1,5$  см) и достоверно не отличалась от аналогичного показателя при ТС от доноров без ГМЛЖ (94%).

Острое клеточное отторжение в разный период времени после ТС было выявлено у 8 (5,4%) из 147 реципиентов, выписанных из клиники. В первый год после трансплантации сердца острое клеточное отторжение сердечного трансплантата 2R–3R степени выраженности по классификации ISHLT 2014 г. было диагностировано у 8 (5,4%) из 147 реципиентов (2R –  $n = 5$  и 3R –  $n = 3$ ). Во всех наблюдениях острое клеточное отторжение данных степеней выраженности развилось в первые 3 месяца после ТС. В последующем новых эпизодов острого клеточного отторжения 2R–3R степеней выраженности у этих пациентов не было выявлено. У двух (1,3%) из 147 пациентов развитие острого клеточного отторжения 2R степени диагностировали на 3-й и 4-й годы после ТС. Во всех этих случаях пациенты повторно госпитализировались в стационар в связи с клиническими и эхокардиографическими проявлениями острого отторжения сердечного трансплантата с последующим проведением антикризисового лечения.

Антителообусловленное отторжение (АОО) сердечного трансплантата (степень rAMR 2 и более)

после ТС было диагностировано у 21 (14,1%) из 147 реципиентов, переживших ранний посттрансплантационный период: на первом году ( $n = 2$ ), втором ( $n = 4$ ), третьем ( $n = 4$ ), четвертом ( $n = 5$ ) и пятом ( $n = 5$ ) после ТС. В 9 (42,1%) наблюдениях из 21 АОО протекало бессимптомно и было диагностировано по результатам эндомикардиальной биопсии, проведенной при плановой повторной госпитализации. У 12 (57,9%) реципиентов гистоморфологическим и иммуногистохимическим проявлениям АОО сопутствовали клинично-инструментальные проявления дисфункции сердечного трансплантата. В трех (25,0%) наблюдениях потребовалось применение периферической ВА ЭКМО. В связи с развитием необратимой хронической дисфункции сердечного трансплантата трем реципиентам была выполнена повторная ТС в сроки от одного до четырех лет. Реципиенты на момент выполнения ретрансплантации сердца находились на МПК методом периферической ВА ЭКМО.

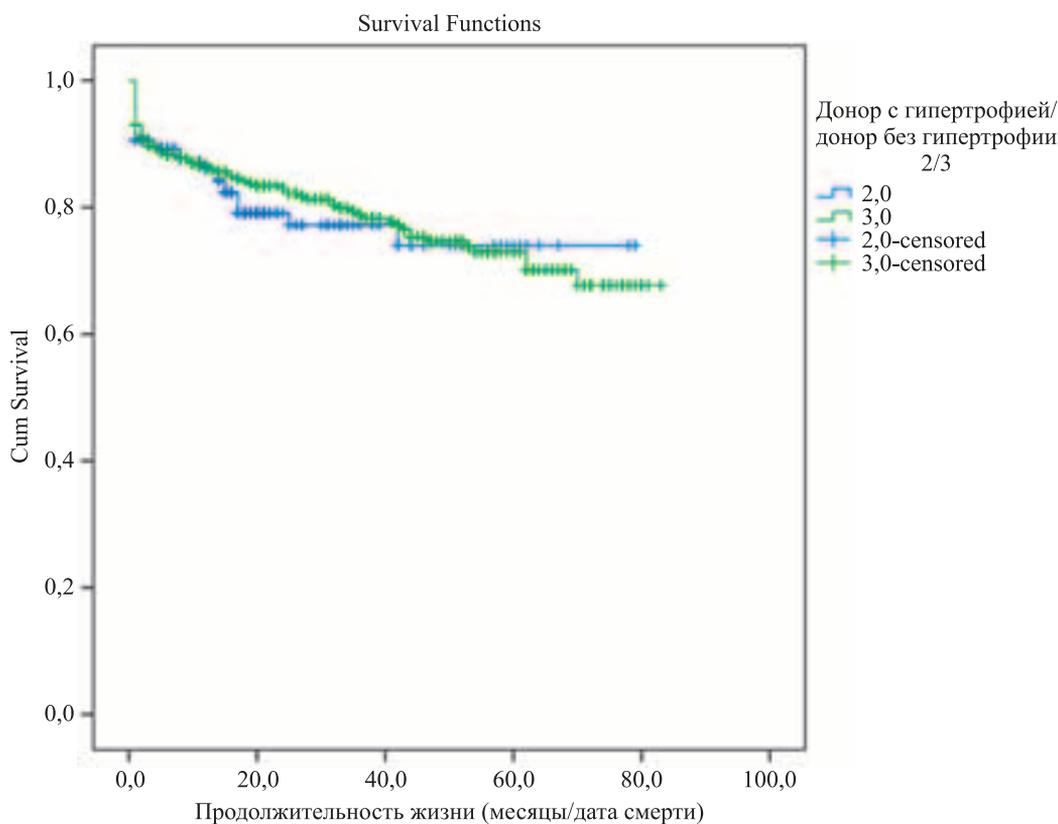
Трансмиссивный атеросклероз коронарных артерий сердечного трансплантата (поражение  $2,1 \pm 0,9$  коронарных артерий) был диагностирован у 11 (6,8%) из 160 реципиентов или у 10 (6,8%) из 147 реципиентов, переживших ранний посттрансплантационный период. У 8 (80%) из 10 реципиентов с трансмиссивным атеросклерозом была выполнена ангиопластика со стентированием пораженных коронарных артерий – 1–4 ( $2,2 \pm 1,1$ ) – в течение первого месяца после ТС, 4 (20%) – в течение первого года после ТС.

Ведущим инфекционным осложнением у реципиентов, выписанных после ТС, явилась острая пневмония ( $n = 30$ ; 20,2%): бактериальной этиологии – 21; смешанной (бактериально-вирусная (ЦМВ) – 3 и бактериально-пневмоцистная – 2); неуточненной этиологии – 4.

За время наблюдения умерло 17 (11,5%) из 147 реципиентов, выписанных из стационара. Летальный исход у этих реципиентов наступил через 5–59 ( $24,0 \pm 13,2$ ) месяцев после ТС. Медиана срока наступления летального исхода составила 25 месяцев. Причинами отдаленной летальности после ТС явились: внезапная смерть во внегоспитальных условиях ( $n = 12$ ), пневмония смешанной этиологии ( $n = 3$ ), острое нарушение мозгового кровообращения ( $n = 2$ ).

Таким образом, за период наблюдения общая (ранняя – 13 и отдаленная – 17) летальность составила 18,7% (30 из 160 реципиентов).

При анализе полученных данных не было выявлено достоверных отличий выживаемости по сравнению с контрольной группой реципиентов. Ранняя и отдаленная выживаемость пациентов представлена на рисунке.



Донор с гипертрофией/ донор без гипертрофии 2/3	Итого n	n случаев	Цензурированные	
			n	Процент
2,0	160	30	130	81,2%
3,0	348	76	272	78,2%
Overall	508	106	402	79,1%

Общие сравнения			
	Chi-квadrat	Степень свободы	Значение
Log Rank (Mantel-Cox)	0,195	1	0,659

Проверка равенства распределений дожития для различных уровней донор с гипертрофией/донор без гипертрофии 2/3.

Рис. Кумулятивная пропорциональная выживаемость реципиентов сердца основной (гипертрофия более 1,5 см) и контрольной (отсутствие гипертрофии) групп

Fig. Cumulative proportional survival of heart recipients of study and control groups

### ОБСУЖДЕНИЕ

Расширение критериев сердечного донора, в том числе использование сердец с ГМЛЖ, представляется реальным путем увеличения количества ТС, особенно для пациентов, нуждающихся в неотложной пересадке. В нашем исследовании доля ТС с ГМЛЖ  $\geq 1,5$  см составила 23,0% за анализируемый период. Столь большое количество ТС от доноров с ГМЛЖ  $\geq 1,5$  см было обусловлено необходимостью увеличения объема ТС в связи с многократно возросшими листом ожидания и числом потенциальных реципиентов сердца, нуждающихся в ее неотложном выполнении. В 60,1% наблюдений ТС с ГМЛЖ  $\geq 1,5$  см была выполнена реципиентам, нуждавшимся в неотложной пересадке.

Доля потенциальных доноров, у которых смерть головного мозга наступила вследствие его нетравматического поражения, составляет от 33 до 55% [13]. У 46% доноров с нетравматическим генезом смерти головного мозга при жизни имелась артериальная ги-

пертензия, которая сопровождалась развитием разной степени выраженности ГМЛЖ [14]. Трансплантация сердец от доноров с ГМЛЖ остается одним из спорных, а также не до конца изученных вопросов [15]. В настоящее время не выработано единого мнения о целесообразности использования донорских сердец с ГМЛЖ. Результаты исследований, посвященных ТС с ГМЛЖ, имеют противоречивый характер. В ряде исследований отмечается, что ТС с ГЛЖ  $\geq 1,2$  см связана с повышенным риском осложненного течения раннего и отдаленного посттрансплантационных периодов [3]. В других зарубежных исследованиях получены удовлетворительные непосредственные и отдаленные результаты ТС с ГМЛЖ от 1,2 до 1,4 см [4]. При этом не исключается возможность выполнения трансплантации донорского сердца и с более выраженной ГМЛЖ.

Риск выполнения ТС от доноров с ГМЛЖ связывают с несколькими факторами. Потенциальные доноры с ГМЛЖ чаще относятся к более возрастной

категории. Возраст доноров сердца с гипертрофией миокарда может негативно влиять на результативность трансплантации. Возраст сердечного донора старше 40 лет является независимым фактором риска развития ранней дисфункции сердечного трансплантата, худших показателей ранней и отдаленной выживаемости реципиентов сердца [16].

В нашем исследовании возраст сердечного донора с ГМЛЖ  $\geq 1,5$  см был достоверно больше, чем у доноров без ГМЛЖ ( $46,9 \pm 10,9$  против  $37,0 \pm 11,0$ ;  $p < 0,0001$ ). По данным S. Golland et al.,  $35,3 \pm 12,0$  года у доноров с гипертрофией миокарда против  $29,6 \pm 11,9$  года у доноров без гипертрофии [4], а также  $36,5 \pm 12,7$  года против  $31,0 \pm 11,8$  года у других авторов [17]. В проведенном D. Marelli et al. исследовании средний возраст доноров с гипертрофией миокарда левого желудочка составил 47 лет [14].

Кроме того, пожилой возраст сердечного донора повышает риск наличия прижизненно развившегося атеросклероза коронарных артерий, который может негативно повлиять на результативность ТС и усложнить введение пациентов в периоперационном периоде в связи с необходимостью симультанного выполнения аортокоронарного шунтирования или отсроченного выполнения стентирования коронарных артерий [17, 18]. Последнее подразумевает необходимость приема антиагрегантных препаратов, что может привести к развитию геморрагических осложнений. Частота встречаемости трансмиссивного атеросклероза при ТС с ГМЛЖ в проведенном нами исследовании была достоверно больше, чем при трансплантации сердец без ГМЛЖ ( $6,8\%$  против  $4,8\%$  ( $p = 0,038$ )).

Опасения в отношении ТС от доноров с ГМЛЖ также связаны с более выраженным ишемическим повреждением миокарда во время смерти головного мозга, меньшей толерантностью миокарда гипертрофированного сердца к ишемическо-реперфузионному повреждению и/или повышенным риском развития тяжелой ранней дисфункции пересаженного сердца [14, 19]. Принято считать, что сердца от доноров с гипертрофией миокарда левого желудочка менее толерантны к ишемическому повреждению, а также срок и тщательность соблюдения протокола консервации очень критичны для них. При выполнении ТС с ГМЛЖ рекомендуют минимизировать сроки консервации донорского сердца, для того чтобы уменьшить риск функционального и морфологического повреждения сердечного трансплантата [4]. Кроме того, ГМЛЖ может быть сопряжена с ранним развитием болезни коронарных артерий пересаженного сердца или прогрессированием трансмиссивного атеросклероза.

Выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка донорского сердца является наиболее критичным показателем. В ранних исследованиях,

посвященных данному аспекту клинической трансплантологии, отмечаются более худшие результаты выживаемости реципиентов как в раннем, так и отдаленном периодах после трансплантации сердца с гипертрофией миокарда левого желудочка  $1,4\text{--}1,5$  и более сантиметров [3, 14]. В связи с этим ТС от доноров с ГМЛЖ более  $1,3$  сантиметра рекомендовалось выполнять только потенциальным реципиентам, которые нуждаются в неотложной пересадке сердца или которые включены в так называемый альтернативный лист ожидания на ТС. Международное общество трансплантации сердца и легких (ISHLT) рекомендует сдержанный подход к ТС с ГМЛЖ [15]. У больных со стабильным предтрансплантационным состоянием ТС с ГМЛЖ признается нецелесообразной [20].

В проведенных позднее исследованиях непосредственные и отдаленные результаты ТС без гипертрофии миокарда и с гипертрофией миокарда от  $1,2$  до  $1,7$  сантиметра были сопоставимы [4]. Удовлетворительную результативность ТС с ГМЛЖ связывают с сокращением сроков консервации сердечного трансплантата, использованием донорских сердец без нарушения систолической функции левого желудочка и от доноров более молодого возраста [4]. В условиях имеющегося дефицита донорских органов выполнение ТС с гипертрофией миокарда ЛЖ признается оправданным [4]. На перспективность выполнения ТС с гипертрофией миокарда ЛЖ указывают данные, которые показывают возможность обратного ремоделирования левого желудочка донорского сердца в посттрансплантационном периоде, которое сопровождается уменьшением массы миокарда левого желудочка, выраженности или даже полным регрессом гипертрофии миокарда ЛЖ [21].

Достигнутый в нашем исследовании показатель госпитальной выживаемости ( $91,9\%$ ) у реципиентов считаем удовлетворительным и соответствующим среднестатистическим показателям по отдельным трансплантационным центрам или многоцентровым регистрам. За период наблюдения общая (ранняя –  $13$  и отдаленная –  $17$ ) летальность составила  $18,7\%$  ( $30$  из  $160$  реципиентов). При сравнительном анализе не выявили достоверного различия в  $1$ -,  $3$ - и  $5$ -летней выживаемости реципиентов, которым ТС была выполнена от доноров с гипертрофией левого желудочка более  $1,5$  см и от доноров без гипертрофии левого желудочка.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для повышения доступности трансплантации сердца как радикального метода коррекции терминальной застойной сердечной недостаточности и снижения летальности в листе ожидания следует использовать сердца от посмертных доноров с рас-

ширенными критериями для трансплантации (или донорства), включая наличие гипертрофии миокарда левого желудочка. Целесообразно выполнять трансплантацию сердца с гипертрофией миокарда левого желудочка при невозможности дальнейшего ожидания подходящего донорского сердца без гипертрофии миокарда потенциальным реципиентам с крайне высоким риском смерти при их дальнейшем нахождении в листе ожидания и при наличии других факторов риска (масса тела свыше 110 кг, 0(I) группа крови).

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Laks H, Marelli D, Fonarow GC et al. Use of two recipient lists for adults requiring heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 125: 49–59.
2. Patel J, Kobashigawa JA. Cardiac transplantation: the alternate list and expansion of the donor pool. *Curr Opin Cardiol.* 2004; 19: 162–165.
3. Aziz S, Soine LA, Lewis SL, Kruse AP, Levy WC, Wehe KM et al. Donor left ventricular hypertrophy increases risk for early graft failure. *Transpl Int.* 1997; 10 (6): 446–450.
4. Goland S, Czer LS, Kass RM, Siegel RJ, Mirocha J, De Robertis MA et al. Use of cardiac allografts with mild and moderate left ventricular hypertrophy can be safely used in heart transplantation to expand the donor pool. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51 (12): 1214–1220.
5. Шумаков В.И. Трансплантация сердца: Руководство для врачей. Под ред. В.И. Шумакова. М.: Медицинское информационное агентство, 2006: 400. *Shumakov VI. Transplantatsiya serdtsa: Rukovodstvo dlya vrachey. Pod red. V.I. Shumakova. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2006: 400.*
6. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010; 29: 914–956.
7. Jahania MS, Mullett TW, Sanchez JA et al. Acute allograft failure in thoracic organ transplantation. *J Card Surg.* 2000; 15: 122–128.
8. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA et al. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation.* 1995; 92: 2226–2235.
9. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, Hunt SA. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic finding. *J Am Coll Cardiol.* 1988; 12: 334–340.
10. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24 (11): 1710–1720.
11. Berry GJ, Burke MM, Andersen C et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2013; 32 (12): 1147–1162.
12. Lima B, Rajagopal K, Petersen RP et al. Marginal cardiac allografts do not have increased primary graft dysfunction in alternate list transplantation. *Circulation.* 2006 Jul 4; 114 (1 Suppl): I27–32.
13. Taylor DO, Stenhlik J, Edwards LB. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Heart Transplantation Report – 2009. *J Heart Lung Transplant.* 2009; 28: 1007–1022.
14. Marelli D, Laks H, Fazio D et al. The use donor hearts with left ventricular hypertrophy. *J Heart Lung Transplant.* 2000; 19: 496–503.
15. The International Society of Heart and Lung Transplantation. Guidelines for the care of heart transplant recipients. Task Force 1: Peri-operative Care of the Heart Recipients. Use of Donors with Pre-existing Cardiac Abnormalities. *J Heart Lung Transplant.* 2010; 29: 914–956.
16. Bernhardt AM, Reichenspurner H. High-risk donors: extending our criteria in times of organ shortage. *Curr Opin Organ Transplant.* 2014; 19: 494–499.
17. Abid Q, Parry G, Forty J et al. Concurrent coronary grafting of the donor heart with left internal mammary artery: 10-year experience. *J Heart Lung Transplant.* 2002; 21: 812–814.
18. Rabago G, Martin-Trenor A, Lopez Coronaro JL et al. Coronary angioplasty and stenting following heart transplantation with older donor: Is this a rational approach? *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998; 13: 209–211.
19. Chen JM, Russo MJ, Hammond KM et al. Alternative waiting list strategies for heart transplantation minimize organ donor utilization. *Ann Thorac Surg.* 2005; 80: 224–228.
20. Kuppahally SS, Valantine HA, Weisshaar D, Parekh H, Hung YY, Haddad F et al. Outcome in cardiac recipients of donor hearts with increased left ventricular wall thickness. *Am J Transplant.* 2007; 7 (10): 2388–2395.
21. Grant SC, Rahman AN, Brooks NH. Regression of left ventricular hypertrophy in a transplanted heart. *Br Heart J.* 1992; 68 (1): 55–57.

*Статья поступила в редакцию 10.01.2019 г.  
The article was submitted to the journal on 10.01.2019*