

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-3-53-61

# ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА С ДЛИТЕЛЬНОЙ ХОЛОДОВОЙ ИШЕМИЕЙ ТРАНСПЛАНТАТА

*И.Ю. Логинова, О.В. Каменская, А.В. Фомичев, Д.В. Доронин, А.М. Чернявский, В.В. Ломиворотов*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

**Цель.** Оценка функционального состояния кардиореспираторной системы в отдаленные сроки после ортотопической трансплантации сердца (ТС) с длительной холодной ишемией трансплантата. **Материалы и методы.** Проанализированы результаты 60 ортотопических ТС, выполненных в ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Проведено сравнение непосредственных и отдаленных результатов ТС в группах с холодной ишемией трансплантата менее 240 минут и при дистанционном изъятии с холодной ишемией 240 минут и более. В отдаленные сроки после ТС всем пациентам проведено кардиопульмональное нагрузочное тестирование, бодиплетизмография, оценка диффузионной способности легких, оценка качества жизни. **Результаты.** Длительная холодная ишемия донорского сердца показала негативное влияние на ранний послеоперационный период ТС в виде снижения сократительной способности миокарда в первые сутки после операции и увеличения длительности инотропной поддержки. При этом выживаемость и частота развития реакций отторжения трансплантата в ранние и отдаленные сроки после ТС в изучаемых группах значимо не различалась. Пиковое потребление кислорода в отдаленные сроки после ТС в общей группе составило 17 (14,7–21,0) мл/мин/кг,  $VE/VCO_2$  slope – 30 (29–36) при пороговой мощности нагрузки 100 (90–120) Вт. Все параметры легочных функциональных тестов не имели значимых отличий в зависимости от длительности холодной ишемии. Качество жизни также не показало значимых различий в зависимости от длительности ишемии трансплантата как по физическому, так и психоэмоциональному компонентам здоровья опросника SF-36. **Заключение.** Длительная холодная ишемия трансплантата не показала отрицательного влияния на функциональное состояние кардиореспираторной системы и качество жизни в отдаленные сроки после ТС. Изучаемая группа реципиентов характеризовалась высокой эффективностью легочной вентиляции и газообмена, а также высокой толерантностью к физическим нагрузкам в отдаленные сроки после ТС.

*Ключевые слова:* трансплантация сердца, время холодной ишемии, кардиопульмональное нагрузочное тестирование.

## FUNCTIONAL STATE OF THE CARDIORESPIRATORY SYSTEM AFTER ORTHOTOPIC HEART TRANSPLANTATION WITH PROLONGED COLD ISCHEMIA TIME

*I.Yu. Loginova, O.V. Kamenskaya, A.V. Fomichev, D.V. Doronin, A.M. Chernyavskiy, V.V. Lomivorotov*

Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

**Objective:** to assess the functional state of the cardiorespiratory system in the long term after orthotopic heart transplantation (HT) with prolonged cold ischemia time. **Materials and methods.** The results of 60 orthotopic HTs performed at Meshalkin National Medical Research Center were analyzed. A comparison was made of the

**Для корреспонденции:** Логинова Ирина Юрьевна. Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.  
E-mail: i\_loginova@meshalkin.ru

**Corresponding author:** Irina Loginova. Address: 15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation.  
E-mail: i\_loginova@meshalkin.ru

immediate and long-term outcomes of HTs in the group with cold ischemia time lasting for less than 240 minutes and in those with farther distance between donor and recipient sites with cold ischemia time of 240 minutes or more. In the long-term follow-up after HT, all patients underwent cardiopulmonary exercise testing, body plethysmography, assessment of the diffusing capacity of the lungs, and quality of life assessment. **Results.** Prolonged cold ischemia showed a negative effect on the early postoperative period – decreased myocardial contractility on postoperative day 1 and longer duration of inotropic support. At the same time, the survival rate and incidence of graft rejection reactions in the early and late post-HT periods in the studied groups did not differ significantly. Peak oxygen consumption in the general group in the long term after HT was 17 (14.7–21.0) mL/kg/min, VE/VCO<sub>2</sub> slope was 30 (29–36) at 100 (90–120) W threshold load power. All the parameters of pulmonary function tests did not differ significantly depending on cold ischemia duration. Quality of life also did not show significant differences depending on the duration of graft ischemia in terms of both physical and psycho-emotional health components of the SF-36 questionnaire. **Conclusion.** Long-term cold ischemia of the graft did not show any negative impact on the functional state of the cardiorespiratory system and quality of life in the long term after HT. The studied group of recipients was characterized by high efficiency of pulmonary ventilation and gas exchange, as well as high tolerance to physical activity in the long-term post-HT period.

*Keywords: heart transplantation, cold ischemia time, cardiopulmonary exercise testing.*

## ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация сердца (ТС) является «золотым стандартом» лечения терминальной сердечной недостаточности [1]. По данным международных регистров, выживаемость в первый год после ТС в настоящее время составляет 85–93%, десятилетняя выживаемость – 69% [2].

Несмотря на развитие законодательной базы органного донорства и повышение эффективности организационной работы службы трансплантации, сохраняется значительный дефицит донорских органов, что заставляет возвращаться к вопросу расширения критериев органного донорства, в частности использованию органов с длительной холодовой ишемией [2, 3]. Так, помимо работ отдельных авторов [4–6], в отчете Международного общества по трансплантации сердца и легких 2017 года тема длительности ишемии трансплантата была выделена как приоритетная для дальнейшего изучения [2].

Время ишемии трансплантата зависит от многочисленных логистических и технических факторов. Рекомендуемая максимальная длительность холодовой ишемии донорского сердца составляет 240 минут [7, 8]. Увеличение ишемического времени влияет на жизнеспособность трансплантата и, по мнению многих авторов, повышает риск неблагоприятного исхода ТС [4, 7]. Однако ряд исследований показали, что пролонгированное время холодовой ишемии не оказывает значимого влияния на ранние и отдаленные результаты ТС [9, 10]. В том числе описаны случаи с предельно длительной ишемией донорского органа и удовлетворительными результатами ТС в долгосрочном периоде наблюдения [5, 10].

Таким образом, результаты исследований по влиянию длительности ишемии трансплантата на исход ТС неоднозначны. Представляет интерес проведение дальнейших исследований этого вопроса, включая оценку функционального состояния организма ре-

ципиентов в долгосрочном периоде наблюдения. Целью данного исследования являлась оценка функционального состояния кардиореспираторной системы в отдаленные сроки после ортотопической ТС с длительной холодовой ишемией трансплантата.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 60 пациентов, перенесших ТС в ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России с 2013 года по настоящее время. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Критерием включения явилась перенесенная ТС. К критериям исключения из исследования относили: отказ от участия в исследовании, возраст младше 18 лет, опорно-двигательные нарушения, затрудняющие выполнение кардиопульмонального нагрузочного теста (КПНТ).

Ортотопическая ТС была выполнена по классической бикавальной технологии. Изъятие сердца выполнялось стандартным методом, с консервацией холодным кардиоплегическим раствором «Кустодиол». В ряде случаев использовались донорские сердца из отдаленных регионов: Алтайский край, Кемеровская область, Красноярский край.

В послеоперационном периоде все реципиенты получали комбинированную иммуносупрессивную терапию, которая включала ингибитор кальциневрина (циклоспорин 4–6 мг/кг/день или такролимус 0,05–0,1 мг/кг/день), микофенолат и преднизолон 1 мг/кг/день с постепенным снижением дозы до 0,1–0,2 мг/кг/день. Целевой уровень циклоспорина составлял 250–300 нг/мл, концентрация такроли-

муса – 15–20 нг/мл с постепенным снижением терапевтической концентрации в отдаленных сроках после ТС.

Протокол обследования после ТС включал вирусологическое и бактериологическое обследование, общий клинический и биохимический анализ крови, определение концентрации такролимуса и циклоспорина в крови, показателей гемокоагуляции, общий анализ мочи. Проводили электро- и эхокардиографическое исследование, КПНТ, эндомиокардиальную биопсию с морфологическим и иммуногистохимическим анализом, коронароангиографию. Эндомиокардиальная биопсия в первые 2 месяца после трансплантации проводилась каждые 10 суток, затем через 3 месяца и в дальнейшем 1 раз в год. Степень отторжения трансплантата определялась в соответствии с рекомендациями Международного общества трансплантации сердца и легких.

В анализ были включены антропометрические, демографические параметры, функциональный класс (ФК) стенокардии по классификации NYHA, наличие в анамнезе перенесенных инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, предшествующих кардиохирургических операций, показатели сократительной способности миокарда, наличие сопутствующей патологии. Интраоперационные характеристики включали длительность искусственного кровообращения, окклюзии аорты, общую длительность хирургического вмешательства, длительность холодовой ишемии трансплантата. В раннем послеоперационном периоде анализировались длительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), необходимость и длительность инотропной поддержки, продленной искусственной вентиляции легких, необходимость механической поддержки кровообращения, сократительная способность миокарда (первые сутки после ТС), неблагоприятные исходы, включая дисфункцию трансплантата и госпитальную летальность. В отдаленном периоде наблюдения оценивали выживаемость, случаи сердечно-сосудистых катастроф, повторные кардиохирургические вмешательства, наличие и степень выраженности отторжения трансплантата, сократительную способность миокарда, параметры легочных функциональных тестов, включая КПНТ, качество жизни.

КПНТ проводился на велоэргоспирометрической системе OXYCON Pro (Jaeger, Германия) с использованием RAMP-протокола до достижения максимального потребления кислорода или возникновения лимитирующих симптомов, с последующим периодом восстановления. В анализ были включены следующие параметры КПНТ: пороговая мощность нагрузки (Вт), пиковое потребление кислорода ( $VO_2$  peak, мл/мин/кг) и его метаболический эквивалент (MET, усл. ед.), дыхательный коэффициент (RER),

вентиляторный эквивалент по углекислому газу ( $VE/VCO_2$  slope), кислородный пульс при максимальной нагрузке ( $O_2$ -пульс), парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдоха ( $PetCO_2$ , мм рт. ст.) в покое и на уровне анаэробного порога, время восстановления потребления кислорода и частоты сердечных сокращений. Уровень анаэробного порога определен по методу V-slope. С помощью пульсоксиметрии измеряли артериальную сатурацию (%).

С применением методов бодиплетизмографии и оценки диффузионной способности легких (Master Screen, Jaeger, Германия) исследовались абсолютные и отнесенные к должным величинам (с учетом антропометрических параметров и возраста) показатели функции внешнего дыхания. В анализ включены объем форсированного выдоха за первую секунду ( $FEV_1$ , л), индекс Тиффно (%), диффузионная способность легких (DLCO, ммоль/л/кПа).

Качество жизни анализировали по результатам опросника SF-36, для анализа использовали суммарные шкалы, характеризующие физический компонент здоровья и психоэмоциональный компонент здоровья.

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием пакета статистических программ Statistica 6.1 (StatSoft, США). Количественные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха ( $Me (Q_{25}-Q_{75})$ ), качественные переменные – в виде частоты встречаемости и/или процентного отношения. Межгрупповое сравнение показателей производили по критерию Манна–Уитни или с помощью точного критерия Фишера. Кривые выживаемости построены по методу Каплана–Майера с оценкой достоверности различий по критерию log-rank. Значение  $p < 0,05$  считали статистически значимым для всех видов анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки влияния длительности холодовой ишемии трансплантата на результаты ТС все пациенты были разделены на две группы: в первой группе длительность ишемии трансплантата составила менее 240 минут, во второй, с дистанционным изъятием – 240 минут и более. Исходная характеристика реципиентов представлена в табл. 1. Средний возраст, антропометрические показатели, наличие сопутствующей патологии не различались в исследуемых группах. В обеих группах отмечено некоторое преобладание пациентов мужского пола.

Среди предшествующих кардиохирургических вмешательств преобладала чрескожная транслюминальная ангиопластика со стентированием пораженных коронарных артерий. У 8 пациентов до трансплантации сердца по жизненным показаниям устанавливалась система обхода левого желудочка.

Таблица 1

**Исходная характеристика реципиентов**  
**Baseline recipient characteristics**

Параметр		Общая группа (n = 60)	Длительность холодовой ишемии трансплантата		p
			Длительность ишемии <240 минут (n = 35)	Длительность ишемии ≥240 минут (n = 25)	
Возраст, годы		42 (33–50)	46 (40–51)	40 (30–48)	0,093
Мужской пол, n (%)		50 (83%)	31 (89%)	19 (76%)	0,062
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>		27 (19–33)	26 (19–31)	27 (20–34)	0,288
Этиология	ишемическая, n (%)	24 (40%)	14 (40%)	10 (40%)	0,545
	неишемическая, n (%)	36 (60%)	21 (60%)	15 (60%)	
Функциональный класс по классификации NYHA	III, n (%)	39 (65%)	20 (57%)	19 (76%)	0,324
	IV, n (%)	21 (35%)	15 (43%)	6 (24%)	
Острый инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)		8 (13%)	5 (14%)	3 (12%)	0,683
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)		9 (15%)	6 (17%)	3 (12%)	0,256
Сахарный диабет, n (%)		3 (5%)	2 (6%)	1 (4%)	0,692
Хронические заболевания легких, n (%)		2 (3%)	1 (3%)	1 (4%)	0,643
Хроническая болезнь почек >С3А ст., n (%)		1 (1,5%)	1 (3%)	0 (0%)	0,380
Предшествующая установка INCOR, n (%)		8 (13%)	4 (11%)	4 (16%)	0,150
Предшествующие кардиохирургические вмешательства, n (%)		23 (38%)	13 (37%)	10 (40%)	0,412
Фракция выброса левого желудочка, %		22 (19–25)	20 (18–26)	22 (19–24)	0,443
Фракционное изменение площади правого желудочка, %		30 (20–38)	31 (18–36)	33 (25–39)	0,267
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.		40 (33–48)	42 (35–50)	39 (30–48)	0,252
Длительность нахождения в листе ожидания, сутки		240 (48–376)	240 (143–359)	239 (24–368)	0,592

На фоне отсутствия различий в исходном клинико-функциональном состоянии пациентов и параметров интраоперационного периода обращают на себя внимание различия в характеристиках раннего послеоперационного периода (табл. 2). Так, в группе дистанционного изъятия трансплантата длительность инотропной поддержки была достоверно выше. В первые сутки после ТС отмечено достоверное снижение сократительной способности миокарда с последующим восстановлением до нормальных значений к 5–7-м суткам после операции.

В результате первичной дисфункции трансплантата умер один пациент из группы с длительностью ишемии трансплантата менее 240 минут. Общая 30-дневная летальность составила 8% (5 пациентов), без значимых различий между группами. В 4 случаях летальность не была связана с дисфункцией трансплантата.

Отдаленный период наблюдения после ТС в среднем составил 3,0 (1,9–4,8) года (табл. 3). Большинство пациентов составили I–II ФК по классификации NYHA. Сократительная способность миокарда в отдаленном периоде после ТС соответствовала нормальным значениям, без значимых отличий между группами.

За период наблюдения у двух пациентов развился сахарный диабет, в одном случае – болезнь коронарных сосудов трансплантированного сердца, потребовавшая эндоваскулярного хирургического вмешательства.

Реакция отторжения трансплантата 3А–3Б степени зарегистрирована у 1 пациента в течение первого года после ТС, 2А–2Б степени – у 7 пациентов. Отторжение успешно купировано после проведения пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 1000 мг/сутки в течение 3 суток с последующим контролем эндомиокардиальной биопсии. Реакция отторжения трансплантата 1А–1Б была зарегистрирована у 6 пациентов и не потребовала радикальной коррекции иммуносупрессивной терапии. Общая летальность составила 13%, без значимых отличий между группами (рис. 1). Все случаи летальности в отдаленном периоде наблюдения не были связаны с дисфункцией трансплантата.

На фоне улучшения состояния гемодинамики после ТС у всех пациентов отмечена высокая толерантность к физическим нагрузкам (табл. 4).

Параметры легочной вентиляции и газообмена, в том числе при провокации физической нагрузкой, не отличались у пациентов с дистанционным изъятием

Таблица 2

**Интраоперационные характеристики и ранний послеоперационный период  
после ортотопической трансплантации сердца**  
**Intraoperative characteristics and the early postoperative period  
after orthotopic heart transplantation**

Параметр	Общая группа (n = 60)	Длительность холодовой ишемии трансплантата		
		Длительность ишемии <240 минут (n = 35)	Длительность ишемии ≥240 минут (n = 25)	p
Длительность ишемии трансплантата, мин	210 (175–340)	180 (158–190)	350 (300–430)	<0,001
Длительность искусственного кровообращения, мин	191 (165–240)	182 (156–210)	193 (184–241)	0,624
Длительность окклюзии аорты, мин	105 (90–130)	102 (94–126)	105 (86–128)	0,814
Общая длительность операции, мин	420 (360–525)	395 (360–510)	460 (330–540)	0,326
Длительность пребывания в ОРИТ, сут	8 (6–10)	7 (6–10)	9 (5–10)	0,375
Длительность инотропной поддержки, ч	72 (34–96)	56 (34–77)	96 (57–139)	0,014
Длительность ИВЛ >24 ч, n (%)	9 (15%)	4 (11%)	5 (20%)	0,245
Использование МПК после операции, n (%)	6 (10%)	1 (3%)	5 (20%)	0,032
Повторные хирургическое вмешательства, n (%)	8 (13%)	5 (14%)	3 (12%)	0,221
Фракция выброса левого желудочка, %	59 (45–63)	62 (58–65)	56 (43–58)	0,030
Фракционное изменение площади правого желудочка, %	40 (36–45)	46 (40–51)	37 (32–40)	0,017
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	30 (26–35)	29 (24–33)	33 (27–38)	0,269
Первичная дисфункция трансплантата, n (%)	8 (13%)	3 (8,6%)	5 (20%)	0,163
Летальность, ассоциированная с первичной дисфункцией трансплантата, n (%)	1 (1,7%)	1 (2,9%)	0 (0%)	0,361
30-дневная летальность, n (%)	5 (8%)	2 (5,7%)	3 (12%)	0,502

Таблица 3

**Клинико-функциональная характеристика пациентов в отдаленные сроки  
после ортотопической трансплантации сердца**  
**Clinical and functional characteristics of patients at long-term follow-up  
after orthotopic heart transplantation**

Параметр	Общая группа (n = 60)	Длительность холодовой ишемии трансплантата			
		Длительность ишемии <240 минут (n = 35)	Длительность ишемии ≥240 минут (n = 25)	p	
Длительность наблюдения, годы	3,0 (1,9–4,8)	3,0 (1,7–4,8)	3,1 (1,8–4,9)	0,845	
Функциональный класс по классификации NYHA	I, n (%)	13 (25%)	7 (23%)	6 (27%)	0,413
	II, n (%)	37 (71%)	21 (70%)	16 (73%)	
	III, n (%)	2 (4%)	2 (7%)	0 (0%)	
Сахарный диабет, n (%)	5 (10%)	3 (10%)	2 (9%)	0,828	
Хроническая болезнь почек >С3А ст., n (%)	4 (8%)	1 (3%)	3 (14%)	0,126	
Кардиохирургические вмешательства, n (%)	1 (1,9%)	1 (3%)	0 (0%)	0,551	
Реакция отторжения трансплантата	1А–1Б, n (%)	6 (11,5%)	3 (10%)	3 (14%)	0,236
	2А–2Б, n (%)	7 (13,5%)	4 (13%)	3 (14%)	
	3А–3Б, n (%)	1 (1,9%)	0 (0%)	1 (4,5%)	
Летальность, n (%)	8 (13%)	5 (14%)	3 (12%)	0,575	
Фракция выброса левого желудочка, %	65 (63–67)	65 (64–67)	65 (60–68)	0,501	
Фракционное изменение площади правого желудочка, %	46 (42–52)	47 (45–52)	46 (39–55)	0,523	
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	31 (28–35)	31 (28–35)	31 (30–34)	0,743	

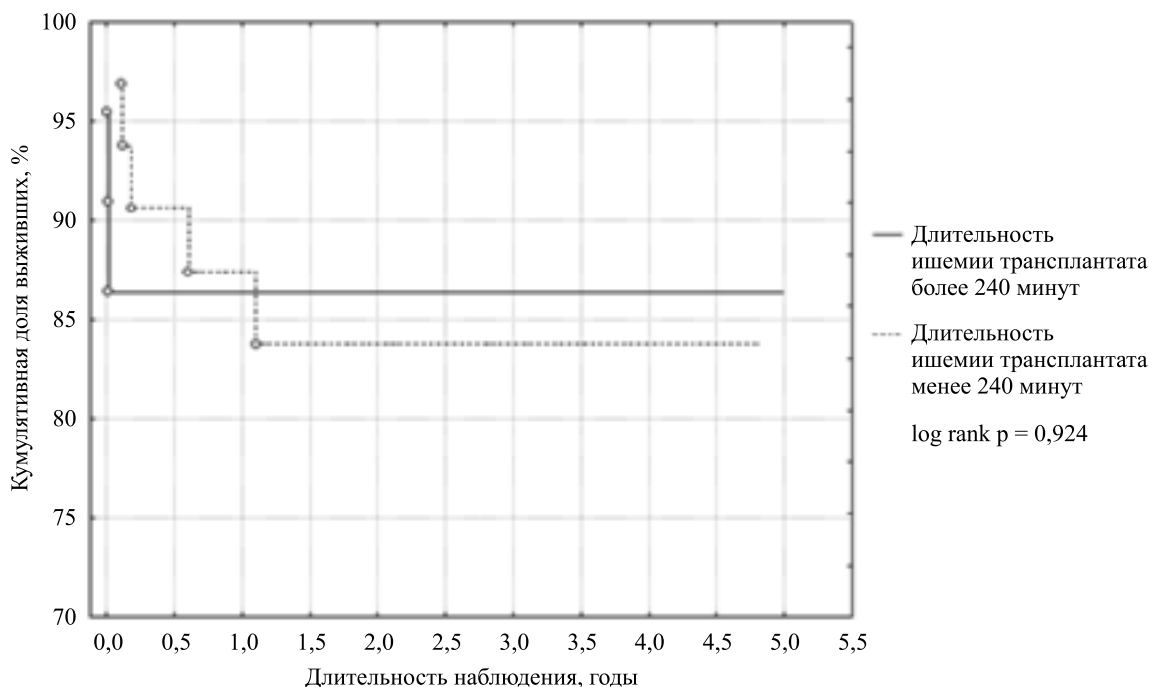


Рис. 1. Выживаемость после ортотопической трансплантации сердца в зависимости от длительности холодовой ишемии трансплантата

Fig. 1. Survival after orthotopic heart transplantation depending on the duration of cold transplant ischemia

Таблица 4

**Результаты легочных функциональных тестов в отдаленные сроки после ортотопической трансплантации сердца**

**The results of pulmonary functional tests in the long-term follow-up after orthotopic heart transplantation**

Параметр	Общая группа (n = 60)	Длительность холодовой ишемии трансплантата		p
		Длительность ишемии <240 минут (n = 35)	Длительность ишемии ≥240 минут (n = 25)	
Пороговая мощность нагрузки, Вт	100 (90–120)	110 (100–140)	100 (90–110)	0,146
VO <sub>2</sub> peak, мл/мин/кг	17 (14,7–21,0)	19 (15,6–21,0)	16 (14,1–21,5)	0,269
VE/VCO <sub>2</sub> slope	30 (29–36)	32 (29–36)	30 (29–36)	0,458
RER peak	1,15 (1,05–1,18)	1,11 (1,06–1,16)	1,06 (1,02–1,18)	0,433
O <sub>2</sub> -пульс peak	11,4 (9,6–12,7)	11,5 (9,6–12,6)	10,9 (10,5–12,8)	0,922
MET, усл. ед.	5,2 (4,2–6,0)	5,5 (4,5–6,0)	4,6 (4,0–6,1)	0,270
PetCO <sub>2</sub> на уровне анаэробного порога, мм рт. ст.	37 (35–39)	36 (35–38)	38 (33–39)	0,775
Прирост PetCO <sub>2</sub> во время нагрузки, мм рт. ст.	6,3 (5,2–8,5)	5,8 (5,2–7,7)	7,0 (3,1–9,5)	0,628
Время восстановления VO <sub>2</sub> , мин	6 (5–8)	7 (5–8)	6 (4–7)	0,536
Время восстановления ЧСС, мин	9 (7–10)	7 (6–10)	9 (8–10)	0,268
Артериальная сатурация, %	96 (95–97)	96 (95–97)	95 (94–97)	0,182
FEV <sub>1</sub> , % от должного	95 (84–103)	98 (92–106)	93 (76–100)	0,136
Индекс Тиффно, %	81 (77–89)	82 (75–90)	81 (76–87)	0,979
DLCO, % от должного	77 (64–85)	72 (61–80)	81 (67–87)	0,859

*Примечание.* VO<sub>2</sub> – потребление кислорода; VO<sub>2</sub> peak – пиковое потребление кислорода; VE/VCO<sub>2</sub> – вентиляционный коэффициент по углекислому газу; RER peak – дыхательный коэффициент во время нагрузки; O<sub>2</sub>-пульс – кислородный пульс во время нагрузки; MET – метаболический эквивалент; PetCO<sub>2</sub> – парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдоха; ЧСС – частота сердечных сокращений; FEV<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1 секунду; DLCO – диффузионная способность легких.

*Note.* VO<sub>2</sub> – oxygen consumption; VO<sub>2</sub> peak – peak oxygen consumption; VE/VCO<sub>2</sub> – ventilation coefficient of carbon dioxide; RER peak – respiratory coefficient during exercise; O<sub>2</sub> pulse – oxygen pulse during exercise; MET – metabolic equivalent; PetCO<sub>2</sub> – end tidal carbon dioxide partial pressure; HR – heart rate; FEV<sub>1</sub> – forced expiratory volume in 1 second; DLCO – lung diffusion capacity.

трансплантата. Пиковое потребление кислорода в общей группе составило в среднем 17 (14,7–21,0) мл/мин/кг, 5,2 (4,2–6,0) MET, при пороговой мощности нагрузки 100 (90–120) Вт.

Отсутствие значимых различий в исследуемых группах отмечено и для основных параметров качества жизни, которое оценивали с помощью опросника SF-36 в отдаленные сроки после ТС (рис. 2).

Уровень качества жизни в общей группе по физическому и психоэмоциональному компонентам здоровья опросника SF-36 был выше среднего и составил 53 (50–55) и 52 (50–56) балла соответственно.

Таким образом, в изучаемой группе пациентов длительная холодовая ишемия трансплантата не показала значимого влияния на функциональное состояние кардиореспираторной системы и качество жизни в отдаленные сроки после ТС.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Длительность холодовой ишемии трансплантата считается одним из важнейших факторов, определяющих эффективность ТС [2, 11, 12]. По данным многих авторов, превышение безопасного временного порога увеличивает риск развития послеоперационной дисфункции аллотрансплантата и смерти реципиента [4, 13]. Большую значимость в механизмах повреждения аллотрансплантата играют дестабилизация биологических мембран, генерация активных форм кислорода, нарушения электролитного баланса, энергообеспечения, коагуляционного гемостаза, возникающих при гипоксии и последующей реперфузии тканей [13, 14].

Тем не менее увеличение количества пациентов листа ожидания ТС диктует необходимость изменения стратегий для увеличения донорского пула. В нашем исследовании проанализированы результаты долгосрочного наблюдения после ТС в двух группах: с длительностью ишемии аллотрансплантата менее 4 часов, в среднем 180 (158–190) минут, и с превышением безопасного порога ишемии (среднее время ишемии 350 (300–430) минут).

Результаты проведенного исследования показали, что неблагоприятное влияние длительной холодовой ишемии аллотрансплантата сказывается в раннем послеоперационном периоде после ТС. Повреждение миокарда при длительной холодовой ишемии и его последующее реперфузионное повреждение привело к контрактильной дисфункции донорского сердца в первые сутки после ТС, что потребовало более длительной инотропной поддержки в группе с длительностью ишемии трансплантата более 4 часов. Следует отметить, что к окончанию госпитализации сократительная способность миокарда в данной группе соответствовала нормальным значениям и не отличалась от группы с длительностью ишемии аллотрансплантата менее 4 часов. Летальность в ис-



Рис. 2. Качество жизни в отдаленные сроки после ортотопической трансплантации сердца, результаты опросника SF-36

Fig. 2. Quality of life in the long-term follow-up after heart transplantation, SF-36 questionnaire results

следуемых группах в раннем послеоперационном периоде также не имела значимых различий, включая случаи, ассоциированные с первичной дисфункцией трансплантата. Эти данные сопоставимы с результатами других исследователей [15].

Многочисленные работы показывают улучшение физической работоспособности, пикового потребления кислорода и других параметров легочной вентиляции и газообмена в общей когорте пациентов, перенесших ТС [16–19]. Однако при анализе влияния длительной ишемии аллотрансплантата авторы, как правило, используют только основные характеристики клинических исходов, такие как реакции отторжения трансплантата, выживаемость [4–6, 15]. В том числе в современных международных рекомендациях не анализируются потенциальные взаимодействия между ишемическим временем аллотрансплантата и характеристиками клиничко-функционального состояния организма реципиента и не оценивается роль ишемического времени аллотрансплантата в каких-либо конкретных подгруппах [2].

Преимуществом нашего исследования явилась комплексная оценка функционального состояния кардиореспираторной системы в отдаленные сроки после ТС в зависимости от длительности ишемии трансплантата.

Пациенты обеих изучаемых групп в отдаленные сроки после ТС соответствовали преимущественно I–II ФК по классификации NYHA, характеризовались нормальной сократительной способностью миокарда. Не было отмечено различий в частоте развития

реакций отторжения трансплантата и выживаемости пациентов.

Нами не отмечено влияния длительности холодовой ишемии трансплантата на толерантность к физической нагрузке и другие параметры КПНТ. Все пациенты в отдаленные сроки после ТС характеризовались высокой эффективностью легочной вентиляции и газообмена, высокой физической работоспособностью. Уровень пикового потребления кислорода, равный в общей группе 17 (14,7–21,0) мл/мин/кг и  $VE/VCO_2$  slope, равный 30 (29–36), а также прирост  $PetCO_2$  во время нагрузки более 5 мм рт. ст., полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о хорошем долгосрочном прогнозе у пациентов, перенесших ТС. Кинетика восстановления ЧСС и потребления кислорода после нагрузочного тестирования также не зависели от длительности ишемии трансплантата.

Качество жизни, являясь важным показателем эффективности лечения, в нашем исследовании не показало значимых различий в зависимости от длительности ишемии трансплантата и соответствовало в отдаленные сроки после ТС уровню выше среднего как по физическому, так и психоэмоциональному компонентам здоровья опросника SF-36.

Полученные данные сопоставимы с результатами крупных исследований. Несмотря на то что общий риск дисфункции трансплантата возрастает при увеличении длительности ишемии более 4 часов, многие авторы считают, что можно безопасно увеличить порог как минимум до 5 часов без ущерба для результатов ТС [20]. По данным других авторов, превышение безопасного временного порога имеет отрицательное значение только для аллотрансплантата, полученного от донора старшего возраста, так как из-за возрастных изменений сердце пожилого донора может быть особенно восприимчивым к гипоксическому и реперфузионному повреждению и иметь меньшую способность к регенерации [6, 21]. Кроме того, в будущем роль ишемического времени аллотрансплантата может измениться в результате возможного внедрения новых перфузионных систем сохранения донорских органов [22].

Ограничением данного исследования явилось сравнительно малое число наблюдений после ТС с длительной холодовой ишемией аллотрансплантата. Однако полученные в данной когорте пациентов результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения данного вопроса с позиции комплексной оценки функционального состояния организма реципиентов после ТС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании показано, что длительная холодовая ишемия донорского сердца оказывает негативное влияние на ранний послеопе-

рационный период ТС в виде снижения сократительной способности миокарда в первые сутки после операции и увеличения длительности инотропной поддержки. Выживаемость и частота реакций отторжения трансплантата в ранние и отдаленные сроки после ТС была сопоставима в группах с ишемией трансплантата менее 240 минут и при длительной ишемии более 240 минут.

Длительная холодовая ишемия трансплантата не показала отрицательного влияния на функциональное состояние кардиореспираторной системы и качество жизни в отдаленные сроки после ТС. Изучаемая группа реципиентов характеризовалась высокой эффективностью легочной вентиляции и газообмена, а также высокой толерантностью к физическим нагрузкам в отдаленные сроки после ТС.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Гомье СВ.* Инновации в трансплантологии: развитие программы трансплантологии в Российской Федерации. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2017; 21 (3S): 61–68. *Gautier SV.* Innovations in transplantology: heart transplantation program development in Russian Federation. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya.* 2017; 21 (3S): 61–68. doi: 10.21688/1681-3472-2017-3s-61-68.
2. *Chambers DC, Yusen RD, Cherikh WS, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Khusch K et al.* The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth adult lung and heart-lung transplantation report – 2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2017; 36 (10): 1047–1059. doi: 10.1016/j.healun.2017.07.016.
3. *Чернявский АМ, Фомичев АВ, Доронин ДВ, Альсов СА.* Опыт трансплантации сердца с длительной холодовой ишемией трансплантата. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2019; 21 (5): 35–35. *Chernyavskiy AM, Fomichev AV, Doronin DV, Alsov SA.* Experience of the heart transplantation with prolonged cold transplant ischemia. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2019; 21 (5): 35–35. (In Russ.).
4. *Russo MJ, Chen JM, Sorabella RA, Martens TP, Garrido M, Davies RR et al.* The effect of ischemic time on survival after heart transplantation varies by donor age: An analysis of the United Network for Organ Sharing database. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2007; 133 (2): 554–559. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.09.019.
5. *Currie ME, Shudo Y, Woo YJ.* Successful outcome following orthotopic heart transplantation with a donor half way across the country. *Transplantation Proceedings.* 2018; 50 (10): 4062–4063. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.09.014.



6. Reich HJ, Kobashigawa JA, Aintablian T, Ramzy D, Kittleson MM, Esmailian F. Effects of older donor age and cold ischemic time on long-term outcomes of heart transplantation. *Texas Heart Institute Journal*. 2018; 45 (1): 17–22. doi: 10.14503/thij-16-6178.
7. Fernandez J, Aranda J, Mabbot S, Weston M, Cintron G. Overseas procurement of donor hearts: ischemic time effect on postoperative outcomes. *Transplantation Proceedings*. 2001; 33 (7–8): 3803–3804. doi: 10.1016/s0041-1345(01)02610-0.
8. Erasmus M, Neyrink A, Sabatino M, Potena L. Heart allograft preservation. *Current Opinion in Cardiology*. 2017; 32 (3): 292–300. doi: 10.1097/hco.0000000000000395.
9. Mitropoulos FA, Odum J, Marelli D, Karandikar K, Gjertson D, Ardehali A et al. Outcome of hearts with cold ischemic time greater than 300 minutes. A case-matched study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2005; 28 (1): 143–148. doi: 10.1016/j.ejcts.2005.01.067.
10. Альсов СА, Фомичев АВ, Доронин ДВ, Шмырев ВА, Осипов ДЕ, Чернявский АМ. Клинический случай трансплантации сердца с предельно длительной холодовой ишемией донорского органа. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20 (1): 110–113. Alsov SA, Fomichev AV, Doronin DV, Shmyrev VA, Osipov DE, Chernyavskiy AM. Heart transplantation with extremely extended cold ischemia time of the donor heart. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2018; 20 (1): 110–113. (In Russ.) doi: 10.15825/1995-1191-2018-1-110-113.
11. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Christie JD, Kirk R et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-seventh official adult heart transplant report – 2010. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2010; 29 (10): 1089–1103. doi: 10.1016/j.healun.2010.08.007.
12. Nicoara A, Ruffin D, Cooter M, Patel CB, Thompson A, Schroder JN et al. Primary graft dysfunction after heart transplantation: Incidence, trends, and associated risk factors. *American Journal of Transplantation*. 2017; 18 (6): 1461–1470. doi: 10.1111/ajt.14588.
13. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial Reperfusion Injury. *New England Journal of Medicine*. 2007; 357 (11): 1121–1135. doi: 10.1056/nejmra071667.
14. Сологуб ТВ, Романцова МГ, Кремень НВ, Александрова ЛМ, Аникина ОВ, Суханов ДС и др. Свободно-радикальные процессы и воспаление (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты). Учебное пособие для врачей. М.: Академия естествознания (2008). Sologub TV, Romancova MG, Kremen NV, Aleksandrova LM, Anikina OV, Suhanov DS et al. Svobodnoradikal'nye processy i vospalenie (patogeneticheskie, klinicheskie i terapevticheskie aspekty). Uchebnoe posobie dlja vrachej. M.: Akademija estestvoznaniya (2008).
15. Marasco SF, Esmore DS, Richardson M, Bailey M, Negri J, Rowland M et al. Prolonged cardiac allograft ischemic time – no impact on long-term survival but at what cost? *Clinical Transplantation*. 2007; 21 (3): 321–329. doi: 10.1111/j.1399-0012.2007.00644.x.
16. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation*. 2016; 133 (24): e694–e711. doi: 10.1161/cir.0000000000000406.
17. Tsai WJ, Tsai HY, Kuo LY, Lin YS, Chen BY, Lin WH et al. VE/VCO<sub>2</sub> Slope and Functional Capacity in Patients Post-Heart Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2018; 50 (9): 2733–17377. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.05.010.
18. Uithoven K, Smith J, Medina-Inojosa J, Squires R, Van Iterson E, Olson T. Clinical and Rehabilitative Predictors of Peak Oxygen Uptake Following Cardiac Transplantation. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8 (1): 119. doi: 10.3390/jcm8010119.
19. Логинова ИЮ, Каменская ОВ, Чернявский АМ, Доронин ДВ, Альсов СА, Ломиворотов ВН. Динамика парциального давления углекислого газа в конечной порции выдоха при кардиопульмональном нагрузочном тестировании до и после трансплантации сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (2): 16–22. Loginova IY, Kamenskaya OV, Chernyavskiy AM, Doronin DV, Alsov SA, Lomivorotov VN. Dynamic of end-tidal carbon dioxide pressure during cardiopulmonary exercise testing before and after heart transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2019; 21 (2): 16–22. (In Russ.) doi: 10.15825/1995-1191-2019-2-16-22.
20. Yeen W, Polgar A, Guglin M, Downes K, Faber C, Roy A et al. Outcomes of Adult Orthotopic Heart Transplantation With Extended Allograft Ischemic Time. *Transplantation Proceedings*. 2013; 45 (6): 2399–2405. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.04.003.
21. Slegtenhorst BR, Dor FJ, Elkhali A, Rodriguez H, Yang X, Edtinger K et al. Mechanisms and consequences of injury and repair in older organ transplants. *Transplantation*. 2014; 97 (11): 1091–1099. doi: 10.1097/tp.0000000000000072.
22. Chew HC, Macdonald PS, Dhital KK. The donor heart and organ perfusion technology. *Journal of Thoracic Disease*. 2019; 11 (S6): S938–S945. doi: 10.21037/jtd.2019.02.59.

Статья поступила в редакцию 30.04.2020 г.  
The article was submitted to the journal on 30.04.2020