

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-4-8-19

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА У РЕЦИПИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

В.Н. Попцов, Е.А. Спирина, Е.Н. Золотова, В.М. Захаревич, Н.Н. Колоскова, Н.П. Можейко, А.А. Сибякина, Я.Л. Поз, А.И. Скокова, В.В. Боронова, В.Ю. Воронков, В.М. Хатуцкий

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

Введение. Трансплантации сердца (ТС) у пациентов с предсуществующим сахарным диабетом (СД) 2-го типа сопряжена с повышенным риском инфекционных и неинфекционных (почечная дисфункция, мультифокальный атеросклероз, болезнь коронарных артерий пересаженного сердца и т. п.) осложнений, которые могут негативно повлиять на выживаемость реципиентов в ранние и отдаленные сроки после ТС. **Цель исследования.** На основании одноцентрового ретроспективного исследования оценить влияние предтрансплантационного СД 2-го типа на ранние и отдаленные результаты ТС. **Материалы и методы.** В исследование включили реципиентов ($n = 891$), которым была выполнена ТС в период с 2011-го по 2018 г. Реципиенты были разделены на две группы: основная группа (группа «СД2») – реципиенты с дотрансплантационным СД 2-го типа ($n = 80$; 9,0%), контрольная группа (группа «без СД2») – реципиенты без СД 2-го типа ($n = 811$; 91,0%). Реципиенты обеих групп не различались по неотложности ТС (UNOS статус) и потребности в предтрансплантационной механической поддержке кровообращения (МПК). **Результаты.** На момент выполнения ТС реципиенты группы «СД2» по сравнению с реципиентами группы «без СД2» были старше по возрасту (54 [46; 59] года против 48 [35; 56] лет, $p < 0,001$), имели больший вес ($p < 0,001$) и индекс массы тела ($p < 0,001$), основным заболеванием чаще была ишемическая болезнь сердца (65,0% против 36,5%, $p < 0,001$), имели более высокие значения транспульмонального градиента (10,0 [7,0; 12,0] против 9,0 [6,0; 12,0] мм рт. ст., $p = 0,024$) и легочного сосудистого сопротивления (2,9 [2,2; 4,0] против 2,5 [1,8; 3,4] ед. Вуда, $p = 0,038$). Перед ТС реципиенты группы «СД2» имели выраженные проявления почечной дисфункции и повышенную коморбидность. Реципиенты обеих групп не различались по характеристикам донора сердца, продолжительности ишемии трансплантата и искусственного кровообращения, частоте возникновения выраженной ранней дисфункции сердечного трансплантата, потребовавшей МПК (12,5% против 10,7%, $p = 0,74$). У реципиентов группы «СД2» в раннем периоде после ТС большая потребность (100% против 28,0%, $p < 0,001$) и дозировки инсулинотерапии, более выраженные проявления почечной дисфункции и большая потребность в заместительной почечной терапии (45,0% против 27,9%, $p = 0,003$) не повлияли на продолжительность искусственной вентиляции легких, длительность лечения в ОРИТ (6 [5; 10] дней против 6 [5; 10] дней, $p = 0,098$) и госпитальную летальность (8,8% против 8,5%, $p = 0,895$). Наличие дотрансплантационного СД 2-го типа не оказало отрицательного влияния на частоту возникновения острого отторжения сердечного трансплантата, прогрессирование трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий, частоту возникновения и выраженность васкулопатии сердечного трансплантата, на структуру и выраженность отдаленных инфекционных и неинфекционных осложнений и посттрансплантационную выживаемость. **Заключение.** При правильном отборе реципиентов и выборе оптимальной тактики их ведения в посттрансплантационном периоде наличие дотрансплантационного СД 2-го типа не оказывает отрицательного влияния на ранние и отдаленные результаты ТС.

Ключевые слова: трансплантация сердца, сахарный диабет.

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

Corresponding author: Vitaliy Poptsov. Address: 1, Schukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (963) 644-96-39. E-mail: poptsov_vit@mail.ru

HEART TRANSPLANTATION IN DIABETIC RECIPIENTS

V.N. Poptsov, E.A. Spirina, E.N. Zolotova, V.M. Zakharevich, N.N. Koloskova, N.P. Mozheiko, A.A. Sibiakina, I.L. Poz, A.I. Skokova, V.V. Boronova, V.Yu. Voronkov, V.M. Khatutskii

Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

Introduction. Heart transplantation (HT) in patients with preexisting type 2 diabetes (T2D) is associated with high risk of infectious and non-infectious complications (renal dysfunction, multifocal atherosclerosis, transplant coronary artery disease, etc.) that can negatively affect recipient survival in the early and late periods after HT. **Objective:** to assess the effect of pre-transplant T2D on early and long-term outcomes of HT based on a single-center retrospective study. **Materials and methods.** The study enrolled 891 recipients who underwent HT within the period 2011 to 2018, and were divided into two groups: main group (T2D) – recipients with pretransplant T2D (n = 80, 9.0%) and the control group (T2D-free) – recipients without T2D (n = 811, 91.0%). Recipients from both groups did not differ in terms of HT urgency (UNOS status) and the need for pre-transplant mechanical circulatory support (MCS). **Results.** At the time of the HT, recipients from the T2D group were older than the T2D-free recipients (54 [46; 59] years vs 48 [35; 56] years, $p < 0.001$), they had a higher weight ($p < 0.001$) and body mass index ($p < 0.001$), coronary heart disease was more often their main disease (65.0% vs 36.5%, $p < 0.001$), they had higher transpulmonary gradient (10.0 [7.0; 12.0] mm Hg vs 9.0 [6.0; 12.0] mm Hg, $p = 0.024$) and pulmonary vascular resistance (2.9 [2.2; 4.0] Wood units vs 2.5 [1.8; 3.4] Wood units, $p = 0.038$). In the pre-transplant period, the T2D group had pronounced manifestations of renal dysfunction and increased comorbidity. Recipients in both groups did not differ in terms of cardiac donor parameters, graft ischemia time, cardiopulmonary bypass time, and incidence of severe early heart graft dysfunction requiring MCS (12.5% vs 10.7%, $p = 0.74$). In the early post-transplant period, the T2D group had high requirements (100% vs 28.0%, $p < 0.001$) and higher doses of insulin therapy. More pronounced manifestations of renal dysfunction and a greater need for renal replacement therapy (51.4% vs 27.9%, $p = 0.003$) did not affect artificial ventilation and ICU duration (6 [5; 10] days vs 6 [5; 10] days, $p = 0.098$), as well as hospital mortality (8.8% vs 8.5%, $p = 0.895$). The presence of pre-transplant T2D had no negative effect on the incidence of acute cardiac graft rejection, progression of transmissible coronary atherosclerosis, incidence and severity of cardiac graft vasculopathy, structure and severity of distant infectious and non-infectious complications, and post-transplant survival. **Conclusion.** With correct selection of recipients and choice of optimal tactics for their post-transplant management, the presence of pre-transplant T2D has no negative effect on early and long-term outcomes of HT.

Keywords: heart transplantation, diabetes mellitus.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация сердца (ТС) остается наиболее эффективным методом лечения пациентов с терминальной хронической сердечной недостаточностью (ХСН), развившейся на фоне различной приобретенной или врожденной патологии сердца. У многих пациентов с терминальной ХСН имеется сопутствующая патология, которая может выступать в качестве абсолютного или относительного противопоказания к ТС или явиться фактором, негативно влияющим на ее непосредственные и отдаленные результаты [1–3].

Сахарный диабет (СД), прежде всего СД 2-го типа, часто способствует развитию и прогрессированию ХСН [4, 5]. Распространенность СД 2-го типа среди пациентов с ХСН составляет около 12%, достигая уровня 24% среди пациентов с ее наиболее тяжелыми клиническими проявлениями [4, 5]. У многих пациентов, рассматривающихся в качестве возможных реципиентов сердца, имеется СД 2-го типа, наличие которого до сих пор считается относитель-

ным противопоказанием к ТС [1, 2, 6, 7]. Опасение выполнения ТС у пациентов с предрасполагающим СД 2-го типа связано с повышенным риском инфекционных и неинфекционных осложнений (почечная дисфункция, мультифокальный атеросклероз, болезнь коронарных артерий пересаженного сердца и т. п.), а также со сложностями подбора оптимальной схемы иммуносупрессивной терапии при данном нарушении углеводного обмена. Несмотря на то что отдельные исследования демонстрируют удовлетворительную раннюю и отдаленную посттрансплантационную выживаемость, результативное выполнение ТС у пациентов с сопутствующим СД 2-го типа до сих пор остается сложной клинической задачей и является предметом научной дискуссии и исследования [1, 3, 8]. В последние годы развитие программы ТС в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» связано в том числе с увеличением количества ТС реципиентам с коморбидными заболеваниями, включая СД 2-го типа [9, 10].

Целью исследования явилась оценка непосредственных и отдаленных результатов ТС пациентам с терминальной ХСН и сопутствующим СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период 2011–2018 гг. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова» была выполнена 891 ТС, в том числе у 80 (9,0%) реципиентов – 74 (92,5%) мужчин и 6 (7,5%) женщин, медиана возраста 54 [46; 59] – с преобладающим (дотрансплантационным) СД 2-го типа. Вес реципиента данной когорты составил 85,0 [78,3; 95,0] кг, индекс массы тела (ИМТ) – 28,3 [25,2; 31,5] кг/м², количество реципиентов с ИМТ $\geq 30,0$ кг/м² – 28 (35%).

Основными заболеваниями, приведшими к развитию терминальной ХСН, явились: ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) у 52 (65,0%) реципиентов, дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – у 27 (33,8%), атеросклеротический декомпенсированный порок аортального клапана – у 1 (1,2%). Выраженность клинических проявлений ХСН соответствовала 3,1 \pm 0,4 функциональному классу по NYHA.

Неотложность выполнения ТС соответствовала статусу 1А по UNOS у 20 (25,0%), статусу 1В – у 18 (22,5%), статусу 2 – у 42 (52,5%) реципиентов. Предтрансплантационную механическую поддержку кровообращения (МПК) применили у 20 (25,0%): внутриаортальная баллонная контрпульсация (n = 1; 1,3%), периферическая вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ВА ЭКМО) (n = 19; 23,8%). Продолжительность МПК до ТС составила 4,1 [3,5; 5,5] суток.

Коррекция нарушений углеводного обмена в дотрансплантационном периоде у 16 реципиентов (20,0%) достигалась диетотерапией, у 44 (55,0%) – пероральными сахароснижающими препаратами, у 20 (25,0%) – инсулинотерапией. На момент выполнения ТС для лекарственной терапии СД 2-го типа использовали один пероральный сахароснижающий препарат у 27 (61,4%) из 44 реципиентов, не нуждавшихся в инсулинотерапии, комбинацию из двух пероральных сахароснижающих препаратов – у 15 (34,1%) реципиентов, комбинацию из трех пероральных сахароснижающих препаратов – у 2 (4,5%) реципиентов. Для сахароснижающей терапии использовали следующие пероральные препараты: глимеперид – у 22 (27,5%) реципиентов, гликлазид – у 6 (7,5%), вилдаглиптин – у 43 (53,8%), ситаглиптин – у 2 (2,5%), метформин – у 6 (7,5%), эмпаглифлозин – у 2 (2,5%). У всех пациентов (20, или 25,0%), нуждавшихся в инсулинотерапии, использование пероральных сахароснижающих препаратов было продолжено. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) на момент выполнения ТС составил 7,4%, в том числе у 51 (63,8%) – менее 7,4%,

у 29 (36,2%) – более 7,4%. Структура диабет-обусловленных осложнений у реципиентов с дотрансплантационным СД 2-го типа: атеросклеротическое поражение коронарных артерий – у 53 (66,3%) реципиентов, хронические облитерирующие заболевания периферических артерий – у 15 (18,8%), ишемическая болезнь мозга – у 14 (17,5%), периферическая диабетическая нейропатия – 10 (12,5%), диабетическая нефропатия – 9 (11,3%). Хроническую болезнь почек (ХБП) 3А стадии и выше диагностировали у 9 (11,3%) реципиентов с СД 2.

Ведение реципиентов в раннем и отдаленном посттрансплантационных периодах осуществляли в соответствии с рекомендациями ISHLT 2010 г. [11]. Для постановки диагноза и определения степени выраженности (0R, 1R, 2R и 3R степень) острого клеточного отторжения сердечного трансплантата использовали стандартизованную морфологическую классификацию ISHLT от 2004 г. (Cardiac biopsy grading of cellular rejection revised and standardized International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT) [12]. Для постановки диагноза и определения степени выраженности гистологического и иммунопатологического проявлений (pAMR 0, pAMR 1 (H+), pAMR 1 (I+), pAMR 2, pAMR 3) антитело-обусловленного (гуморального) отторжения сердечного трансплантата использовали классификацию ISHLT от 2013 г. (The 2013 ISHLT working formulation for pathology diagnosis of cardiac antibody-mediated rejection) [13]. В статье представлены результаты клеточного и гуморального отторжения реципиентов, доживших до первой биопсии, что составило 857 реципиентов (96,2%) в двух сравниваемых группах. Для определения степени поражения при болезни коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) применили классификацию, предложенную S.Z. Gao и соавт. в 1988 г. [14]. Диагноз БКАПС ставился на основе ISHLT Guidelines for the care of heart transplant recipients 2010 г. [11]. Диагноз и выраженность ХБП устанавливали по степени снижения скорости клубочковой фильтрации по классификации KDIGO 2012 [15].

Статистическую обработку данных исследования выполняли с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и программного обеспечения SPSS Statistics 20. Все исследуемые параметры проверялись на нормальное распределение с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для представления параметрических данных использовалось среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$), верхние и нижние границы. Для описания непараметрических переменных использовалась медиана и интерквартильный размах (интервал между 25% и 75% процентилями). Достоверность различий количественных параметров в двух группах определялась по точному критерию Фишера. Для сравнения

переменных в исследуемых группах использовался U-тест Манна–Уитни, а также t-критерий Стьюдента. Анализ выживаемости проводился методом Капла-

на–Мейера. Статистически значимыми считали различия, при которых вероятность ошибки составляла менее 0,05 ($p < 0,05$).

Таблица 1

Сравнительная предтрансплантационная характеристика реципиентов сердца основной и контрольной групп (n = 891)

Comparative preoperative clinical characteristics of diabetic and nondiabetic heart recipients (n = 891)

Показатель	Наличие СД2 у реципиента		p
	Есть (n = 80)	Нет (n = 811)	
Возраст	54 [46; 59]	48 [35; 56]	<0,001
Рост	175 [170; 180]	175 [170; 180]	0,969
Пол			
мужчины (n/%)	74/92,5	682/84,1	0,067
женщины (n/%)	6/7,5	129/15,9	
Вес, кг	85,0 [78,3; 95,0]	75,0 [65,0; 89,0]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	28,3 [25,2; 31,5]	24,7 [22,0; 28,4]	<0,001
ИМТ ≥30,0, кг/ м ² (n/%)	28/35,0	163/20,1	0,004
ДКМП (n/%)	27/33,8	464/57,2	<0,001
ИКМП (n/%)	52/65,0	296/36,5	<0,001
АДср., мм рт. ст.	79,5 [73,0; 89,5]	78,0 [69,0; 87,0]	0,144
ДПП, мм рт. ст.	8,0 [6,0; 12,8]	8,0 [5,0; 12,0]	0,140
ДЛАср., мм рт. ст.	32,0 [25,0; 42,0]	28,0 [20,0; 37,0]	0,004
ЗДЛА, мм рт. ст.	22,5 [16,0; 29,8]	19,5 [13,0; 28,0]	0,010
СИ, л/мин/м ²	1,9 [1,5; 2,2]	2,0 [1,6; 2,2]	0,047
ТПГ, мм рт. ст.	10,0 [7,0; 12,0]	9,0 [6,0; 12,0]	0,024
ЛСС, ед. Вуда	2,9 [2,2; 4,0]	2,5 [1,8; 3,4]	0,038
ЛСС >4,0, ед. Вуда (n/%)	25/31,3	122/15,0	<0,001
Неотложность ТС по UNOS			
Статус 1А (n/%)	20/25,0	151/18,6	0,216
Статус 1В (n/%)	18/22,5	194/23,9	0,888
Статус 1А–1В (n/%)	38/47,5	345/42,5	0,456
Статус 2 (n/%)	42/52,5	467/57,5	0,456
Общий билирубин, мкмоль/л	20,3 [13,3; 36,5]	25,0 [15,6; 50,0]	0,042
Мочевина, ммоль/л	8,3 [6,0; 10,0]	6,7 [5,6; 10,2]	0,036
Креатинин, мкмоль/л	105,2 [82,4; 110,0]	90,0 [77,0; 112,8]	0,042
СКФ, мл/мин	67,5 [62,7; 88,7]	79,9 [60,4; 95,7]	0,046
Общий белок, г/л	72,0 [68,5; 76,3]	71,8 [65,5; 76,3]	0,020
АЛТ, Ед/л	21,0 [14,0; 35,0]	24,0 [15,6; 42,2]	0,147
АСТ, Ед/л	24,0 [19,0; 30,0]	27,0 [20,0; 39,0]	0,145
Протромбиновый индекс, %	84,0 [69,0; 91,5]	78,0 [65,0; 88,0]	0,025
МНО	1,2 [1,0; 1,6]	1,4 [1,1; 1,7]	0,047
Лейкоциты	7,8 [6,7; 9,4]	7,5 [6,0; 8,9]	0,095
Тромбоциты	188,5 [142,0; 237,0]	192,0 [134,0; 243,0]	0,694
Уровень глюкозы (в любой момент времени), ммоль/л	7,9 [6,4; 9,2]	6,1 [5,4; 6,9]	<0,001

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ИКМП – ишемическая кардиомиопатия; АДср. – среднее артериальное давление; ДПП – давление в правом предсердии; ДЛАср. – среднее давление в легочной артерии; ЗДЛА – заклинивающее давление легочной артерии; СИ – сердечный индекс; ТПГ – транспульмональный градиент; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ТС – трансплантация сердца; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаргатаминотрансфераза; МНО – международное нормализованное отношение.

Note. ИМТ – body mass index; ДКМП – dilated cardiomyopathy; ИКМП – ischemic cardiomyopathy; АДср. – mean arterial pressure; ДПП – right atrial pressure; ДЛАср. – mean pulmonary artery pressure; ЗДЛА – pulmonary wedge pressure; СИ – cardiac index; ТПГ – transpulmonary gradient; ЛСС – pulmonary vascular resistance; ТС – heart transplantation; СКФ – glomerular filtration rate; АЛТ – alanine aminotransferase; АСТ – aspartate aminotransferase; МНО – international normalized ratio.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе данных предтрансплантационного обследования включенных в исследование реципиентов сердца выявили, что в группе с сахарным диабетом преобладали пациенты старше ($p < 0,05$) по возрасту (табл. 1). Показатели веса и индекса массы тела были значимо ($p < 0,05$) больше в исследуемой группе.

Соотношение реципиентов с ДКМП и ИКМП имело разнонаправленный характер между основной и контрольной группами. В основной группе преобладали ($p < 0,001$) реципиенты с дотрансплантационным диагнозом «ИКМП» (65,0%), в контрольной группе – с диагнозом «ДКМП» (57,2%). Гемодинамические проявления ХСН и сопутствующей легочной гипертензии (ЛГ) были выражены у реципиентов основной группы, что проявилось более ($p < 0,05$) низким значением сердечного индекса (СИ), более ($p < 0,05$) высокими показателями среднего давления в легочной артерии (ДЛА ср.) транспульмонального градиента (ТПГ) и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС). Доля пациентов с дотрансплантационным уровнем ЛСС более 4 ед. Вуда (27,5%) также была больше ($p < 0,05$) в основной группе. По неотложности выполнения ТС реципиенты обеих групп не различались. Биохимические проявления дотрансплантационной почечной дисфункции – мочевины, креатинина крови, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – были более ($p < 0,05$) выражены у реципиентов основной группы, печеночной дисфункции – общий билирубин, протромбиновый индекс (ПИ) и международное нормализованное отношение (МНО) – у реципиентов основной группы. Закономерно дотрансплантационный уровень глю-

козы крови был больше ($p < 0,05$) у реципиентов основной группы.

Характер и частота встречаемости сопутствующих заболеваний на момент выполнения ТС у реципиентов основной и контрольной групп представлены в табл. 2.

Основная группа характеризовалась большей долей (от 3,8 до 17,5%) реципиентов с артериальной гипертензией 2-й ст. / 3-й ст., дисциркуляторной энцефалопатией 2-й ст. / 3-й ст., мультифокальным атеросклерозом, мочекаменной болезнью, субклиническим гипотиреозом, хронической болезнью почек 3-й стадии и выше ($p < 0,05$). В контрольной группе частота встречаемости тех же сопутствующих заболеваний составила от 0,6 до 5,5%.

По основным клиническим, лабораторным и инструментальным параметрам обследования донора сердца различий между основной и контрольной группами выявлено не было, за исключением показателя «отношение веса донора к весу реципиента» (табл. 3).

Реципиенты основной и контрольной групп не различались по частоте развития ранней дисфункции сердечного трансплантата, потребовавшей посттрансплантационной МПК – соответственно 12,5% против 10,7% ($p = 0,764$) (табл. 4). Клинико-биохимические проявления острого повреждения почек в раннем посттрансплантационном периоде были более ($p < 0,05$) выражены у реципиентов в основной группе, что обусловило в 1,6 раза большую ($p < 0,05$) потребность в заместительной почечной терапии. Продолжительность применения постоянных методов заместительной почечной терапии ЗПТ (продленная вено-венозная гемофильтрация – ПВВГФ) была больше ($p < 0,05$) в основной группе. Для реципиен-

Таблица 2

Структура и частота встречаемости сопутствующих заболеваний перед трансплантацией сердца у реципиентов основной и контрольной групп (n = 891)

Preoperative morbidity in diabetic and nondiabetic heart transplant recipients (n = 891)

Сопутствующие заболевания (n/%)	Наличие СД2 у реципиентов		Хи-квадрат	p
	Есть (n = 80)	Нет (n = 811)		
Артериальная гипертензия, 2-я ст. / 3-я ст.	14/17,5	45/5,5	14,979	<0,001
ДЭП, 2-я ст. / 3-я ст.	11/13,8	19/2,3	23,767	<0,001
Мультифокальный атеросклероз	11/13,8	10/1,2	44,349	<0,001
ХБП, 3-я ст. и выше (n/%)	9/11,3	11/1,4	28,175	<0,001
Атеросклероз брахицефальных артерий со стенозом сонных артерий >50%	8/10,0	9/1,1	26,225	<0,001
Немедикаментозно-индуцированный клинический/ субклинический гипотиреоз	7/8,8	14/1,7	12,731	<0,001
Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей	6/7,5	10/1,2	12,881	<0,001
Мочекаменная болезнь	3/3,8	5/0,6	4,909	0,027

Примечание. ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия; ХБП – хроническая болезнь почек.

Note. ДЭП – dyscirculatory encephalopathy; ХБП – chronic kidney disease.

тов основной группы характерным было более частое (в 1,9 раза) возникновение послеоперационного делирия (23,8% против 12,5%). Ведущими инфекционными осложнениями в госпитальном периоде у реципиентов как основной, так и контрольной группы явились пневмония (преимущественно бактериальной этиологии) и гнойный медиастинит, частота возникновения которых составила соответственно 18,8% (группа «СД2») против 19,0% (группа «без СД2») ($p = 0,919$) и 2,5% (группа «СД2») против 2,1% (группа «без СД2») ($p = 0,86$). Достоверного различия в частоте развития перечисленных инфекционных осложнений между реципиентами обеих групп не было выявлено.

В ранние сроки после ТС потребность и среднесуточные дозировки инсулина были выше ($p < 0,05$) у реципиентов основной группы (табл. 5). Из контрольной группы 227 пациентов (28,0%) получали продленную внутривенную инфузию инсулина через дозатор лекарственных средств. В нашем исследовании целевым значением уровня глюкозы крови являлось 5–10 ммоль/л.

До первой эндомикардиальной биопсии дожили 77 (96,3%) из 80 реципиентов группы «СД2» и 780 (96,2%) из 811 реципиентов группы «без СД2».

По частоте развития острого клеточного отторжения группы достоверно не различались: 1) степень отторжения 1R – 45,5% (группа «СД2») против 42,9% (группа «без СД2») ($p = 0,76$); 2) степень отторжения 2R – 0,0% (группа «СД2») против 1,0% (группа «без СД2») ($p = 1,00$); 3) степень отторжения 3R – 2,6% (группа «СД2») против 2,1% (группа «без СД2») ($p = 0,92$). По частоте развития антителообусловленного отторжения сердечного трансплантата достоверного различия между реципиентами обеих групп выявлено не было. Во всех наблюдениях было диагностировано антителообусловленное отторжение pAMR 2-й степени – соответственно 3,9% (группа «СД2») против 4,7% (группа «без СД2») ($p = 0,96$).

Наличие дотрансплантационного СД 2-го типа не оказало негативного влияния на продолжительность лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии ОРИТ и госпитальную летальность, которая составила соответственно 8,8% (группа «СД2») против 8,5% (группа «без СД2») ($p = 0,895$). Между группами отсутствовало различие в структуре госпитальной летальности (табл. 6).

В отдаленные сроки после ТС ведущим инфекционным осложнением у реципиентов обеих групп явилась внегоспитальная пневмония (преимущест-

Таблица 3

Сравнительная клиническая характеристика доноров сердца основной и контрольной групп (n = 891)

Comparative clinical characteristics of heart recipients (n = 891)

Показатель	Наличие СД2 у реципиентов		p
	Есть (n = 80)	Нет (n = 811)	
Возраст, лет	45,0 [34,0; 55,5]	44,0 [34,0; 53,0]	0,441
Пол			
Женщины, (n/%)	15/18,8	160/19,7	0,955
Мужчины, (n/%)	65/81,2	651/80,3	
Пара «донор женщина – реципиент мужчина», (n/%)	13/16,3	124/15,3	0,945
Вес донора, кг	85 [75; 90]	80 [70; 90]	0,143
Отношение «вес донора / вес реципиента»	0,95 [0,85; 1,1]	1 [0,86; 1,2]	0,010
Нетравматическое повреждение головного мозга у донора, (n/%)	48/60	522/64,4	0,523
Сердечно-легочная реанимация, (n/%)	3/3,8	32/3,9	0,828
ИВЛ, сутки	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,562
Гемоглобин, г/л	120 [92; 142]	113 [89; 138]	0,168
Общий белок, г/л	60 [52; 70]	60,5 [52; 67]	0,542
Натрий крови, ммоль/л	148 [141; 157]	147 [140; 156]	0,298
Натрий крови >160 ммоль/л, (n/%)	13/16,3	82/10,1	0,131
Симпатомиметическая терапия, (n/%)	63/78,8	572/70,5	0,156
Норадреналин, n/%, нг/кг/мин (макс.)	44/55 300 [167; 550]	458/56,5 340 [180; 600]	0,902 0,194
Допамин, n/%, мкг/кг/мин (макс.)	19/23,8 6 [3,5; 13,5]	279/34,4 7 [4; 12]	0,073 0,184
Тропонин Т, пг/мл	0,17 [0,1; 0,7]	2 [0,2; 62,1]	0,049
КФК-МВ, нг/мл	37 [32; 65]	33 [5,5; 54,5]	0,161

Примечание. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; КФК-МВ – креатинфосфокиназа МВ.

Note. ИВЛ – mechanical ventilation; КФК-МВ – creatine kinase-MB.

венно смешанной бактериально-вирусной этиологии), частота возникновения которой составила соответственно 12,5% (группа «СД2») против 10,9% (группа «без СД2») ($p = 0,793$).

Частота выявления трансмиссивного (развившегося при жизни донора сердца) атеросклероза коронарных артерий трансплантированного сердца (ТАКТС) в обеих группах реципиентов достоверно

не различалась – соответственно 22,5% ($n = 18$, группа «СД2») против 26,1% ($n = 212$, группа «без СД2») ($p = 0,569$), а также количества исходно выявленных пораженных коронарных артерий – соответственно $1,4 \pm 0,4$ (группа «СД2») против $1,3 \pm 0,5$ (группа «без СД2») ($p = 0,071$). Также группы достоверно не различались по частоте выполнения чрескожного коронарного вмешательства в ранние сроки после ТС

Таблица 4

Ранний посттрансплантационный период у реципиентов основной и контрольной групп ($n = 891$)
Early posttransplant clinical characteristics of diabetic and nondiabetic recipients ($n = 891$)

Показатель	Наличие СД2 у реципиентов		p
	Есть ($n = 80$)	Нет ($n = 811$)	
Ишемия трансплантата, мин.	154 [133; 185]	159 [131; 194]	0,597
Продолжительность ИК, мин.	119 [100; 142]	120 [93; 152]	0,878
Допамин			
n/%	76/95,0	632/77,9	<0,001
мкг/кг/мин (макс.)	6 [4; 10]	6 [4; 8]	0,184
Добутамин			
n/%	54/67,5	457/56,4	0,072
мкг/кг/мин (макс.)	4,0 [3,5; 6,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,769
Адреналин			
n/%	78/97,5	625/77,1	<0,001
нг/кг/мин (макс.)	40,0 [60,0; 80,0]	43,0 [60,0; 80,0]	0,299
постОТС – МПК, n/%	10/12,5	87/10,7	0,764
Посттрансплантационная МПК, сут	3,5 [1,5; 5,5]	3 [2; 5]	0,524
Послеоперационная ИВЛ, ч	8,5 [6; 13]	9 [6; 14,5]	0,831
Общ. билирубин (макс.), мкмоль/л	43 [31,7; 69,4]	47 [30,7; 77,8]	0,888
АЛТ (макс.), Ед/л	42 [30; 54]	42 [31; 81]	0,770
АСТ (макс.), Ед/л	129 [98; 236]	108 [143; 193]	0,585
Мочевина (макс.), ммоль/л	16,7 [12,2; 22,2]	14 [10,1; 18,8]	0,022
Креатинин (макс.), мкмоль/л	151,2 [115,6; 218,7]	133,9 [100,1; 174]	0,019
Общий белок (мин.), г/л	58 [54; 62]	66 [63; 68]	<0,001
ПИ (мин.), %	67 [60; 74]	71 [63; 77]	0,016
Лейкоциты (макс.)	20,2 [17,4; 23]	18,1 [15,2; 22,3]	0,028
Тромбоциты (мин.)	76 [56; 103,5]	74,5 [51; 107]	0,871
Прокальцитонин (макс.)	8,8 [2,7; 23,9]	6,4 [2,6; 17,7]	0,159
Постоперационный делирий, n/%	19/23,8	101/12,5	0,008
Заместительная почечная терапия: ПВВГФ, n/%	36/45,0	226/27,9	0,003
Начало ПВВГФ, п/о сутки	1,5 [1; 2]	4 [2; 12]	0,002
Переход с ПВВГФ на интермиттирующую ГДФ, n/%	13/16,3	85/10,5	0,165
Количество пациентов, получающих инсулинотерапию через дозатор после ТС, n/%	80/100	227/28,0	<0,001
В/в введение инсулина, ед/день	66,7 [50; 89,3]	50 [33,3; 66,7]	<0,001
В/в введение инсулина, продолжительность дней	2 [1; 5]	1 [0,5; 2]	<0,001
ОРИТ, сутки	6 [5; 10]	6 [4; 8]	0,098
Госпитальная выживаемость, n/%	73/91,2	742/91,5	0,895

Примечание. ИК – искусственное кровообращение; ОТС – ортотопическая трансплантация сердца; МПК – механическая поддержка кровообращения; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаргатаминотрансфераза; ПИ – протромбиновый индекс; ПВВГФ – продленная вено-венозная гемофильтрация; ГДФ – гемодиализация; ТС – трансплантация сердца; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Note. ИК – assisted circulation; ОТС – orthotopic heart transplantation; МПК – mechanical circulatory support; ИВЛ – mechanical ventilation; АЛТ – alanine aminotransferase; АСТ – aspartate aminotransferase; ПИ – prothrombin time; ПВВГФ – continuous veno-venous hemofiltration; ГДФ – hemodiafiltration; ТС – heart transplant; ОРИТ – intensive care unit.

у реципиентов с ТАКТС – соответственно 45,0% (у 9 из 20, группа «СД2») против 63,1% (159 из 252, группа «без СД2») (p = 0,173). В отдаленные сроки после ТС при повторных коронароангиографических исследованиях у 14 (70%) из 20 реципиентов группы «СД2» выявлено прогрессирование ТАКТС, что потребовало выполнения дополнительного чрескожного коронарного вмешательства. В группе «без СД2» дополнительное чрескожное коронарное вмешательство потребовалось у 177 (70,2%) из 252 пациентов с выявленным ТАКТС (p = 0,817).

По частоте развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС), диагностированной в разные сроки после ТС у реципиентов обеих групп, выписанных из стационара, достоверного различия выявлено не было – соответственно 45,2% (у 33 из 73, группа «СД2») против 39,6% (294 из 742, группа «без СД2») (p = 0,417). В соответствии с классификацией S.Z. Gao и соавт. (1988 г.) группы достоверно не различались по частоте выявления различных типов стенозирующего поражения коронарных артерий при БКАПС: 1) тип А – 39,4% (группа «СД2») против 54,8% (группа «без СД2») (p = 0,136); 2) тип В1/В2 –

42,4% (группа «СД2») против 33,0% (группа «без СД2») (p = 0,373); 3) тип С – 18,2% (группа «СД2») против 12,2% (группа «без СД2») (p = 0,489).

В амбулаторной заместительной почечной терапии методом программного гемодиализа нуждались 11 (1,3%) из 815 реципиентов, выписанных из стационара после ТС. По частоте «хронизации» почечной недостаточности, требующей амбулаторного программного гемодиализа, реципиенты обеих групп не различались – соответственно 1,4% (1 из 73, группа «СД2») против 1,3 (10 из 742, группа «без СД2») (p = 0,606).

За анализируемый период умерло 145 из 815 реципиентов сердца, выписанных из стационара, в том числе 13 (17,8%) из 73 (группа «СД2») и 132 (17,8%) из 742 (группа «без СД2»). Не было выявлено достоверного различия по структуре отдаленной летальности реципиентов, выписанных после ТС (табл. 7).

Наличие дотрансплантационного СД 2-го типа достоверно не повлияло не только на раннюю, но и отдаленную выживаемость реципиентов сердца (рис.).

Таблица 5

Сравнительная характеристика динамики в потребности продленной внутривенной инфузии инсулина через дозатор лекарственных средств у реципиентов основной и контрольной групп в раннем посттрансплантационном периоде (n = 307)

Daily intravenous insulin doses (U/day) at early postoperative period in diabetic and non-diabetic recipients (n = 307)

Этап исследования (после ТС)	Группа «СД2» (n = 80)	Группа «без СД2» (n = 227)	Хи-квадрат/ точный критерий Фишера	p
12 ч	115,5 ± 47,1	110,3 ± 35,5	1,1871	0,236
1-е сутки	89,3 ± 33,7	55,3 ± 29,3	9,6193	0,0001
2-е сутки	63,9 ± 25,1	47,1 ± 15,3	8,5071	0,0001
3-и сутки	52,3 ± 17,1	37,5 ± 12,1	9,7958	0,0001
4-е сутки	48,9 ± 16,3	23,3 ± 7,1	25,3178	0,0001
5-е сутки	35,7 ± 15,0	14,4 ± 5,3	26,2307	0,0001

Примечание. ТС – трансплантация сердца.

Note. ТС – heart transplantation.

Таблица 6

Причины госпитальной летальности после трансплантации сердца (n = 76)

Causes of post-transplant in-hospital mortality (n = 76)

Причина смерти	Наличие дотрансплантационного СД2 у реципиентов, умерших в ранние сроки после ТС		Хи-квадрат/ точный критерий Фишера	p
	Есть (n = 7)	Нет (n = 69)		
Полиорганная недостаточность, не связанная с развитием первичной дисфункции трансплантата	4/57,1	28/40,6	0,273	0,603
Полиорганная недостаточность, развившаяся на фоне первичной дисфункции трансплантата	2/28,6	19/27,5	0,148	0,701
Острый криз отторжения	1/14,3	15/21,7	0,004	0,951
Другие причины	0	7/10,2	0,039	0,843

ОБСУЖДЕНИЕ

Частое сочетание сердечно-сосудистой патологии и нарушений углеводного обмена обуславливает высокую распространенность СД 2-го типа среди пациентов с заболеваниями сердца, сопровождаемых развитием ХСН [4, 5]. Это, в свою очередь, объясняет наличие СД 2-го типа у многих пациентов с терминальной ХСН, части из которых показано выполнение ТС [3-5, 16, 17]. Несмотря на то что за рубежом накоплен многолетний опыт ТС у пациентов с сопутствующим СД 2-го типа, ее выполнение продолжает быть сопряжено с повышенным риском ранних и отдаленных осложнений, способных нега-

тивно повлиять на посттрансплантационную выживаемость реципиентов [2, 6, 7, 18]. По данным одноцентрового исследования Ram E. и соавт. (2020 г.), наличие дотрансплантационного СД 2-го типа у реципиентов сердца повышает риск летального исхода после ТС в 1,8 раза [19].

По данным многоцентровых исследований, доля ТС у реципиентов с предтрансплантационным СД 2-го типа составляет от 13,6 до 28,2% [20, 21]. В нашем исследовании доля ТС у реципиентов с дотрансплантационным СД составила 9,0% от общего количества пересадок сердца, выполненных за анализируемый 8-летний период. Начало регулярного выполнения ТС у реципиентов с дотранспланта-

Таблица 7

Причины отдаленной летальности реципиентов, выписанных из стационара после трансплантации сердца (n = 145)

Causes of long-term post-transplant post-discharge mortality (n = 145)

Причина смерти	Наличие СД2 у реципиентов		Хи-квадрат/ точный критерий Фишера	p
	Есть (n = 13)	Нет (n = 132)		
Инфекционные осложнения	5/38,5	22/16,7	2,411	0,121
Отторжение	3/23,1	32/24,2	0,060	0,806
БКАПС	2/15,4	25/18,9	0,004	0,953
Внезапная смерть	1/7,6	30/22,7	0,823	0,365
Онкология	0	8/6,1	0,076	0,783
Причина неизвестна	2/15,4	15/11,4	0,000	0,983

Примечание. БКАПС – болезнь коронарных артерий пересаженного сердца.

Note. БКАПС – cardiac allograft vasculopathy.

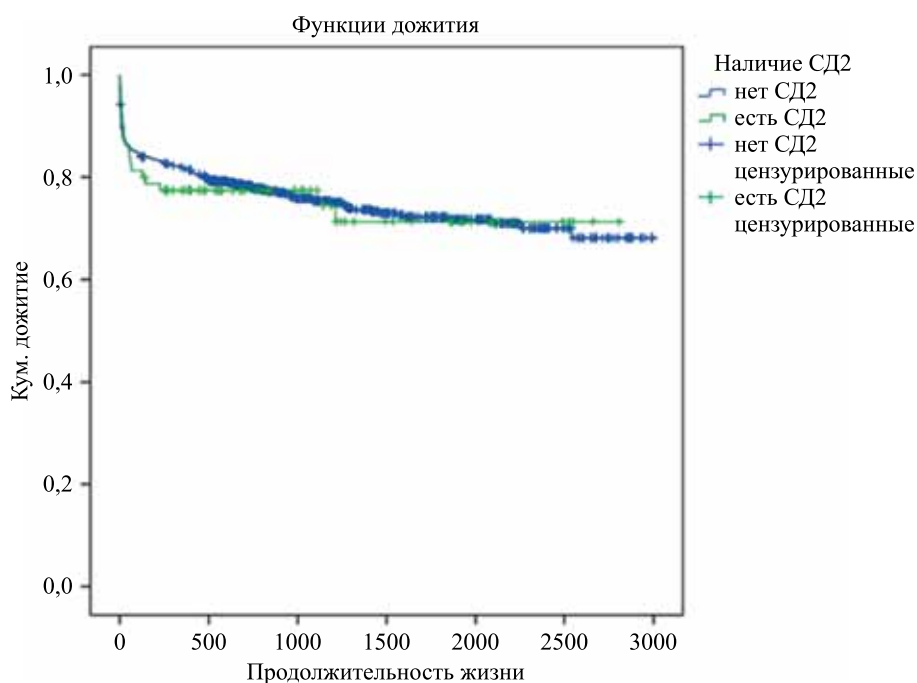


Рис. Влияние дотрансплантационного СД 2-го типа на раннюю и отдаленную выживаемость реципиентов сердца

Fig. The effect of pre-transplant T2D on early and long-term survival in heart recipients

онным СД 2-го типа с 2011 г. совпало с увеличением ежегодного объема выполняемых пересадок сердца более 30 в год. Увеличение доли ТС у реципиентов с дотрансплантационным СД также было сопряжено с увеличением доли пересадок сердца у пациентов старших возрастных категорий, что привело к увеличению и среднего возраста реципиента сердца [22].

При сравнительном исследовании выявили, что реципиенты с дотрансплантационным СД 2-го типа были старше по возрасту, имели более высокий вес и ИМТ по сравнению с реципиентами без дотрансплантационных нарушений углеводного обмена. Закономерно ишемическая болезнь сердца (ИБС) была ведущей причиной развития терминальной ХСН у реципиентов с дотрансплантационным СД 2-го типа. Преимущественное нарушение систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) обусловило более выраженные проявления предтрансплантационной ЛГ у данной когорты реципиентов сердца. Почти 1/3 составили реципиенты с предтрансплантационным уровнем ЛСС более 4 ед. Вуда. Кроме того, как показало данное исследование, при подготовке и выполнении ТС у реципиентов с дотрансплантационным СД 2-го типа необходимо учитывать более выраженные проявления дооперационной почечной дисфункции и наличие сопутствующей патологии (артериальная гипертензия – АГ), мультифокальный атеросклероз, ХПБ 3-й ст. и выше и т. п.), способных негативно повлиять на течение раннего и отдаленного посттрансплантационных периодов.

Почти половина пациентов с дотрансплантационным СД 2-го типа нуждалась в неотложном выполнении ТС, включая 25% с предтрансплантационной МПК методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВА ЭКМО), что могло негативно повлиять на течение периоперационного периода и явиться фактором риска неблагоприятного исхода в ранние сроки после трансплантации.

Медиана возраста донора сердца достоверно не различалась между двумя исследованными группами реципиентов и находилась в пределах 44–45 лет, что полностью соответствует медиане возраста донора сердца в европейских странах и отражает современные тенденции к увеличению возраста сердечного донора в связи с выраженным сокращением пула доноров младше 40 лет [23]. В обеих группах преобладали доноры сердца (60,0–64,4%), причиной смерти которых было необратимое нетравматическое повреждение головного мозга, что считается возможным фактором риска ранней дисфункции сердечного трансплантата [24, 25]. Достоверно меньшие потребность и дозировки симпатомиметической поддержки, а также значение маркера повреждения миокарда тропонина Т при кондиционировании донора сердца

могли благоприятно повлиять на характер восстановления начальной функции сердечного трансплантата у реципиентов основной группы [24, 26].

Несмотря на отсутствие различий в частоте применения МПК в раннем посттрансплантационном периоде, напряженности симпатомиметической терапии и длительности послеоперационной ИВЛ, у реципиентов основной группы наблюдались более выраженные проявления полиорганной недостаточности, преимущественно почечно-печеночной, а также в 1,9 раза чаще был послеоперационный делирий и в 1,6 раза чаще применялась заместительная почечная терапия. Эти особенности стоит учитывать при ведении реципиентов с дотрансплантационным СД2 в периоперационном периоде. Ожидаемо, что у данной категории пациентов была значительно большая потребность в инсулинотерапии. Вместе с тем, как показало наше исследование, вышеперечисленные факты не оказали негативного влияния на продолжительность постоперационного лечения реципиентов с СД2 в условиях ОРИТ и госпитальную летальность. В обеих исследуемых группах ведущей причиной смерти являлся синдром полиорганной недостаточности.

В исследовании не продемонстрировано отрицательного влияния дотрансплантационного СД 2-го типа на частоту ранних и отдаленных инфекционных осложнений, что связываем с «более агрессивным» проведением послеоперационной антимикробной химиопрофилактики (ранние осложнения) и персонализированным подходом при определении оптимальной схемы иммуносупрессивной терапии (ранние и поздние осложнения) [27–29].

В нашем исследовании не было выявлено достоверного негативного влияния дотрансплантационного СД 2-го типа на прогрессирование трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий в посттрансплантационном периоде, также как и на частоту возникновения и выраженность БКАПС. Ранее проведенные исследования демонстрируют неоднозначное влияние дотрансплантационного СД 2-го типа на развитие и прогрессирование предсуществующей или *de novo* возникшей патологии коронарных артерий донорского сердца [16, 19, 30]. Наличие дотрансплантационного СД 2-го типа негативно не повлияло на частоту и выраженность БКАПС, что также выявлено и в других исследованиях [25, 27].

Не было выявлено достоверного влияния дотрансплантационного СД 2-го типа на частоту и выраженность возникновения других неинфекционных нелетальных и летальных осложнений (хроническая почечная недостаточность, онкопатология, острое отторжение сердечного трансплантата и др.).

Показатели ранней и отдаленной выживаемости у реципиентов с отсутствием и наличием СД 2-го типа были сопоставимы, что указывает на то, что при пра-

вильном отборе реципиентов и выборе оптимальной тактики их ведения в посттрансплантационном периоде достигается высокая результативность ТС даже у реципиентов с высоким риском ранних и отдаленных осложнений [6, 17, 31]. Возможным объяснением полученных результатов исследования является то, что ТС у реципиентов с дотрансплантационным СД 2-го типа выполнялось при отсутствии значимых проявлений диабет-зависимых и диабет-ассоциированных осложнений, способных повлиять на выживаемость реципиентов. Кроме того, учитывалось наличие и значимость влияния другой сопутствующей патологии на результаты ТС [7].

ВЫВОД

При правильном отборе реципиентов и выборе оптимальной тактики их ведения в посттрансплантационном периоде наличие дотрансплантационного СД 2-го типа не оказывает отрицательного влияния на ранние и отдаленные результаты ТС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA et al. The 2016 international society for heart lung transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016; 3: 1–23.
2. Marelli D, Laks H, Patel B, Kermani R, Marmureanu A, Patel J et al. Heart transplantation in patients with diabetes mellitus in the current era. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2003; 22 (10): 1091–1097.
3. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russel S, Uber PA, Parameshwar J et al. Listing criteria for heart transplantation: international society for heart and lung transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates – 2006. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2006; 25 (9): 1024–1042.
4. Обрезан АГ, Куликов НВ. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет: патогенез и возможности лечения. *Клинические семинары*. 2018; 58 (7): 85–94. Obrezan AG, Kulikov NV. Chronic Heart Failure and Diabetes Mellitus: Pathogenesis and Possibilities of Treatment. *Kardiologiia*. 2018; 58 (7): 85–94. (In Russ.). doi: 10.18087/cardio.2018.7.10156.
5. Починка ИГ, Стронгин ЛГ, Ботова СН, Разумовский АВ, Баранова АА, Дворникова МИ и др. Влияние сахарного диабета 2-го типа на 5-летнюю выживаемость пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. *Хроническая сердечная недостаточность*. 2017; 57 (9): 14–19. Pochinka IG, Strongin LG, Botova SN, Razumovsky AV, Baranova AA, Dvornikova MI et al. Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on Five-Year Survival of Patients Hospitalized Because of Acute Decompensated Heart Failure. *Kardiologiia*. 2017; 57 (9): 14–19. doi: 10.18087/cardio.2017.9.10027.
6. Schulze PC, Jiang J, Yang J, Cheema FH, Schaeffle K, Kato TS et al. Preoperative assessment of high-risk candidates to predict survival after heart transplantation. *Circulation: Heart Failure*. 2013; 6: 527–534.
7. Gomis-Pastor M, Mingell EU, Perez SM, Loidi VB, Lopez LL, Bassons AD et al. Multimorbidity and medication complexity: New challenges in heart transplantation. *Clinical Transplantation*. 2019; 33: 1–14.
8. Morgan JA, John R, Weinberg AD, Colletti NJ, Mancini DM, Edwards NM. Heart transplantation in diabetic recipients: a decade review of 161 patients at Columbia Presbyterian. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2004; 127 (5): 1486–1492.
9. Готье СВ, Шевченко АО, Кормер АЯ, Попцов ВН, Шевченко ОП. Перспективы улучшения отдаленных результатов трансплантации сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; 16 (3): 23–30. Gautier SV, Shevchenko AO, Kormer AY, Poptsov VN, Shevchenko OP. Prospects to improve long-term outcomes of cardiac transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2014; 16 (3): 23–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.15825/1>.
10. Мебония НЗ, Попцов ВН. Трансплантация сердца у реципиентов 60 лет и старше. *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том X. 2018 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2019: 504, 335. Meboniya NZ, Poptsov VN. Transplantatsiya serdtsa u recipientov 60 let i starshe. *Transplantation: results and prospects*. Vol. X. 2018 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2019: 504, 335.
11. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S et al. ISHLT Guidelines for the care of heart transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2010; 29 (8): 914–956.
12. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J et al. Revision of the 1990 working formulation for the standartization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *The Journal of Heart and Lung Transplant*. 2005; 24 (11): 1710–1720.
13. Berry GJ, Burke MM, Andersen C, Bruneval P, Fedrigo M, Fishbein MC et al. The 2013 international society for heart and lung transplantation working formulation for the standartization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2013; 32 (12): 1147–1162.
14. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, Hunt SA. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic finding. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988; 12: 334–340.
15. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K-U, Kasiske BL, Wheeler DC, Abboud OI et al. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Official Journal of the International Society of Nephrology*. 2013; 3 (1): 1–150.
16. Chen JM, Russo MJ, Hammond KM, Mancini DM, Kherani AR, Fal JM et al. Alternate waiting list strategies for

- heart transplantation maximize donor organ utilization. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2005; 80 (1): 224–228.
17. Hong KN, Iribarne A, Worku B, Takayama H, Gelijns AC, Naka Y et al. Who is the high-risk recipient? Predicting mortality after heart transplant using pretransplant donor and recipient risk factors. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2011; 92: 520–527.
 18. Szabo Z, Hakanson E, Svedjeholm R. Early postoperative outcome and medium-term survival in 540 diabetic and 2239 nondiabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2002; 74 (3): 712–719.
 19. Ram E, Lavee J, Sternik L, Segev A, Peled Y. Relation of age of major rejections, allograft vasculopathy, and long-term mortality in a contemporary cohort of patients undergoing heart transplantation. *Israel Medical Association Journal*. 2020; 22: 486–490.
 20. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-fourth adult heart transplantation report – 2017; focus theme: allograft ischemic time. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017; 26 (10): 1037–1046.
 21. Cehic MG, Nundall N, Greenfield JR, Macdonald PS. Management strategies for posttransplant diabetes mellitus after heart transplantation: a review. *Journal of Transplantation*. 2018: 1–14.
 22. Попцов ВН, Спирина ЕА, Ухренков СГ, Устин СЮ, Алиев ЭЗ, Масютин СА и др. Периоперационный период при трансплантации сердца у реципиентов 60 лет и старше. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016; 18 (4): 56–65. Poptsov VN, Spirina EA, Ukhrenkov SG, Ustin SYu, Aliev EZ, Masyutin SA et al. Early Postoperative Period After Orthotopic Heart Transplantation in Recipients of 60 Years and Older. *Russian Journal of Transplantology*. 2016; 18 (4): 56–65. (In Russ.) doi: 10.15825/1995-1191-2016-4-56-65.
 23. Khust KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayers DJ, Hsieh E et al. The international thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-sixth adult heart transplantation report – 2019; focus theme: donor and recipient size match. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2019; 38: 1056–1066.
 24. Peled Y, Kassif Y, Raichlin E, Kogan A, Har-Zahav Y, Nachum E et al. Improved long-term outcomes after heart transplantation utilizing donors with traumatic mode of brain death. 2019; 14 (138): 1–9.
 25. Samsky M, Patel CB, Owen A, Schulte PJ, Jentzer J, Rosenberg PB et al. Ten year experience with extended criteria cardiac transplantation. *Circulation: Heart Failure*. 2013; 6 (6): 1230–1238.
 26. Nakamura Y, Saito S, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Hata H, Yoshioka D et al. Perioperative ischaemic reperfusion injury and allograft function in the early post-transplantation period. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2019; 29: 230–236.
 27. Russo MJ, Chen JM, Hog KM, Stewart AS, Ascheim DD, Argenziano M et al. Survival after heart transplantation is not diminished among recipients with uncomplicated diabetes mellitus (an analysis of the United Network of Organ Sharing database). *Circulation*. 2006; 114: 2280–2287.
 28. Subramanian S, Trence DL. Immunosuppressive agents: effects on glucose and lipid metabolism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2007; 36: 891–905.
 29. Pirsch JD, Henning AK, First MR, Fitzsimmons W, Gaber AO, Reisfeld R et al. New-onset diabetes after transplantation: results from a double-blind early corticosteroid withdrawal trial. *American Journal of Transplantation*. 2015; 20: 1–9.
 30. Ram E, Lavee J, Tenenbaum A, Klempfner R, Fishman EZ, Maor E et al. Metformin therapy in patients with diabetes mellitus is associated with a reduced risk of vasculopathy and cardiovascular mortality after heart transplantation. *Cardiovascular Diabetology*. 2019; 18 (118): 1–8.
 31. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, Hayers JD, Kucheryavaya AY, Toll AE et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-Fifth Adult Heart Transplantation Report – 2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2018; 37 (10): 1169–1183.

Статья поступила в редакцию 7.05.2020 г.
The article was submitted to the journal on 7.05.2020