

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-4-143-146

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ EX VIVO ПЕРФУЗИИ ДОНОРСКИХ СЕРДЕЦ

М.О. Жульков, А.В. Фомичев, С.А. Альсов, Е.Н. Кливер, А.М. Чернявский

Центр хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

Больные с терминальной сердечной недостаточностью, рефрактерной к медикаментозной терапии, являются тяжелой категорией кардиологических больных. Многочисленные исследования доказали наибольшую эффективность трансплантации сердца по сравнению с другими методами лечения терминальной стадии хронической сердечной недостаточности. Однако несмотря на десятилетия развития трансплантологии, вопрос нехватки донорских органов остается открытым. Единственным способом сократить нехватку донорских органов является использование доноров с расширенными критериями, что требует использования самых последних технологий в области реанимации и кондиционирования органов.

*Ключевые слова:* сердечная недостаточность, трансплантация сердца, перфузия ex vivo.

## CURRENT STATE OF THE PROBLEM AND RESULTS OF EX VIVO PERFUSION OF DONOR HEARTS

M.O. Zhulkov, A.V. Fomichev, S.A. Alsov, E.N. Cleaver, A.M. Chernyavsky

Center for Surgery of Aorta, Coronary and Peripheral Arteries, Federal State Budgetary Institution Scientific Research Center named after ac. E.N. Meshalkina, Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

Patients with terminal heart failure refractory to drug therapy are a severe category of cardiological patients. Numerous studies have proven the greatest efficacy of heart transplantation compared to other treatments for the terminal stage of chronic heart failure. However, despite decades of the development of transplantology, the issue of shortage of donor organs remains open. The only way to reduce the shortage of donor organs is to use donors with advanced criteria, which requires the use of the latest technologies in the field of resuscitation and conditioning of organs.

*Key words:* heart failure, heart transplantation, ex vivo perfusion.

На протяжении последних 15 лет сердечная недостаточность остается основной причиной смерти во всем мире. Этим заболеванием страдают 1–2% всей популяции, а риск развития у людей старше 55 лет составляет 33 и 28% соответственно у мужчин и женщин [1]. В свете роста ожидаемой продолжительности жизни во всем мире и при сохраняющихся факторах риска, таких как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца, прогнозируемая распространенность сердечной недостаточности до 2030 года возрастет на 46%, и следовательно, будет оставаться основной причиной смерти [2].

Несмотря на более чем полувековой период исследований в области лечения хронической сердечной

недостаточности, включающий разработки различных устройств вспомогательного кровообращения, терапию стволовыми клетками и т. д., не существует метода лечения, сопоставимого по эффективности с пересадкой донорского человеческого сердца [3]. Трансплантация сердца является «золотым стандартом» лечения пациентов с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности. К сожалению, ахиллесовой пятой этого метода лечения была и остается острая нехватка донорских органов. Так, по причине, связанной с нехваткой донорских органов, число пересадок сердца, выполненных в Соединенном Королевстве (Великобритания) и многих западных странах, резко упало за последние десятилетия.

**Для корреспонденции:** Жульков Максим Олегович. Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15. Тел. (906) 909-05-05. E-mail: maks.zhulkov.92@mail.ru

**For correspondence:** Zhulkov Maxim Olegovich. Address: 15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation. Tel. (906) 909-05-05. E-mail: maks.zhulkov.92@mail.ru

При этом количество пациентов в листе ожидания продолжает расти [4].

В Великобритании из приблизительно 750 000 пациентов, нуждающихся в трансплантации сердца, только 0,02% получают ее. Вследствие этого несоответствия между возможностью и потребностью почти 10% пациентов в листе ожидания продолжают ежегодно погибать [3]. По данным отчета Канадского института медицинской информации, за последние 10 лет в Канаде годовая смертность пациентов, ожидающих трансплантации сердца, составила 16% [5].

Первая успешная клиническая пересадка сердца была проведена с органом, пожертвованным после смерти от остановки кровообращения в 1967 г. Кристианом Барнардом и его командой в больнице Groote Schuur [6]. В ту эпоху (до установления критериев смерти мозга) пересадка сердца могла быть проведена только при условии нахождения донора и реципиента в непосредственной близости друг от друга. Введение термина «смерть мозга» на законодательном уровне позволило выполнять дистанционный забор донорских органов. При этом на протяжении многих лет использование сердец доноров, умерших от остановки кровообращения, было прекращено.

Однако некоторое время спустя к идее использования подобных органов с целью пересадки стали возвращаться. Для удовлетворения потребности донорскими органами хирурги были вынуждены расширять критерии забора донорских органов, в частности за счет использования органов, полученных от доноров, умерших от остановки кровообращения или имеющих эпизод асистолии. В литературе такие донорские органы называют «органами, полученными от доноров с расширенными критериями», «органы, полученные от доноров с необратимой остановкой сердечной деятельности» или «органы от асистолических доноров».

Стратегия, направленная на сокращение потребности донорских органов за счет использования трансплантатов от пациентов с расширенными критериями, доказала свою безопасность и была оформлена в виде протоколов в соответствии с национальными и международными нормативами в Австралии, Бельгии, Нидерландах, Испании, Великобритании и США. По данным G. Citerio et al., восстановление *ex vivo* маргинального донорского органа позволит увеличить донорский пул на 15–30% [7,8].

Использование подобного пула доноров стало возможным благодаря значительному прогрессу в области реанимации и кондиционирования донорских органов, в частности благодаря развитию систем перфузии органов, позволяющих решить целый ряд трудных задач, таких как оценка функционального статуса трансплантата, время ишемии, проблемы логистики доставки от донора к реципиенту.

Основной проблемой использования сердец доноров после смерти от остановки кровообращения

является время тепловой ишемии, а также необходимость сохранять жизнеспособность миокарда во время транспортировки. Несмотря на то что фармакологическая кардиопротекция является стандартом консервации донорских органов, уже через четыре часа функция трансплантата может быть скомпрометирована длительным ишемическим периодом, особенно у пациентов старшей возрастной группы [9].

Этот способ консервации органов является наибольшим фактором риска для первичной дисфункции аллотрансплантата и смерти [10, 11]. Увеличение времени холодовой ишемии с 3 до 6 часов удваивает риск смерти через 1 год после трансплантации по сравнению с 50% снижением прогнозируемой смертности через 1 год, в случае если период ишемии составляет менее 1 часа [12]. Эти данные подтвердили и американские ученые, доказав, что сокращение ишемического времени на 1 час увеличивает выживаемость на 2,2 года [13]. По данным J. Kobashigawa et al., ишемия, превышающая 4 часа, значительно увеличивает риск первичной дисфункции трансплантата, которая связана с 8% смертностью через 30 дней и повышенной смертностью через 5 и 15 лет после трансплантации [14].

Использование расширенных критериев для забора донорских органов хотя и позволяет увеличить доступность трансплантаций сердца, одновременно может сопровождаться рядом осложнений [15]. Поэтому стало очевидным, что расширение критериев забора органов требует использования альтернативных, более физиологичных способов кондиционирования. Теплая перфузия сердца *ex vivo* является альтернативным методом сохранения трансплантата, позволяющим улучшить функцию донорского органа, расширить пул доноров, пренебрегая временем, необходимым на транспортировку органа от донора к реципиенту [16].

Система TransMedics (Массачусетс) (СТМ) является первым коммерчески доступным устройством для транспортировки донорского сердца в нормотермическом перфузионном состоянии. Перфузат представляет собой запатентованный раствор для заливки с добавлением инсулина, антибиотика, метилпреднизолона, бикарбоната натрия, поливитаминов и свежей донорской крови [3].

В ряде исследований было доказано преимущество нормотермической перфузии *ex vivo* перед гипотермической консервацией донорских сердец. При этом важно отметить, что толерантность к тепловой ишемии донорских сердец, пожертвованных после остановки кровообращения, выше, чем у сердец от доноров со смертью мозга [17]. СТМ может быть успешно использована для оценки функциональных возможностей органов с «расширенными критериями», доноров сердец с низкой фракцией выброса левого желудочка, предшествующей остановкой сердца, длительной прогнозируемой ишемией (>4 ча-

сов) и неизвестным статусом коронарного русла из-за отсутствия коронарной ангиографии до этапа имплантации, что позволяет избежать потенциального риска опасных осложнений и смерти для реципиентов [18, 19].

Результаты Heart EXPAND Trial показали, что 75 из 93 донорских сердец, перфузированные системой TransMedics, были успешно трансплантированы, в результате чего коэффициент использования составил 81%. Среднее время перфузии OCS составило 6,35 часа. 30-дневная и 6-месячная выживаемость составили 94,7 и 88% соответственно [20].

Применение СТМ позволяет решить еще одну очень важную проблему, сокращающую донорский пул, – проблему логистики доставки органа реципиенту. Так, по разным оценкам, около 60% потенциальных аллотрансплантатов считаются не подходящими для пересадки по разным причинам, в том числе из-за невозможности скорейшей доставки органа реципиенту [21]. В США только 30–35% донорских сердец используются для трансплантации из-за ограничений по хранению с использованием стандартной фармакохолодовой защиты.

СТМ позволяет продлить время нахождения донорского органа вне тела минимум до 8 часов, расширяя потенциальную географию донорских баз, также позволяет проводить ангиографию донорского органа в системе, что особенно актуально для доноров старшей возрастной группы. Так, в 2015 году в Австралии донорское сердце было успешно пересажено через 10,5 часа перфузии СТМ. Теоретически в Великобритании это позволило бы международный обмен органами с Европой и восточной частью Соединенных Штатов Америки. Подобное расширение донорского пула является одним из основных потенциальных преимуществ устройства СТМ [22].

В 2018 году Rymbay Kaliyev et al. сообщили об успешной 16-часовой перфузии донорского сердца с последующей успешной трансплантацией реципиенту. Система поддержки донорского органа TransMedics позволила транспортировать орган на расстояние 500 км по железной дороге, в связи с плохими погодными условиями и невозможностью использовать воздушный транспорт [23].

Использование СТМ командой трансплантологов позволяет устранить срочность, связанную с желанием сократить период ишемии, а также избежать опасного высокоскоростного трафика команды, ранее связанного с серьезными травмами и смертельными случаями среди членов команды [3].

С каждым годом число случаев использования систем *ex vivo* перфузии растет. В исследовании Diana García S. MD. et al. тридцать сердец были сохранены с помощью СТМ в период с февраля 2013 года по январь 2014 года, 26 из которых (86,7%) были пересажены. Все эти процедуры трансплантации были классифицированы как процедуры высокого риска,

по причине длительного времени транспортировки – более 2,5 часа с расчетным временем ишемии дольше 4 часов, фракции выброса левого желудочка меньше чем 50%, гипертрофии левого желудочка, доноров после остановки сердца, доноров, злоупотреблявших алкоголем/наркотиками, ишемической болезни сердца или повышенного сопротивления легочных сосудов. По данным за 2015 год, система для транспортировки донорских органов была использована при проведении 246 ортотопических пересадок сердца по всему миру [3].

М.А. Quader et al. не было обнаружено различий в результатах при пересадке сердец с хорошей функцией левого желудочка при использовании системы для транспортировки донорских органов TransMedics и с использованием стандартной фармакохолодовой защиты в случаях суммарного периода ишемии до 2 часов. Тем не менее аллотрансплантаты с более длительным временем ишемии демонстрировали худшую функцию левого желудочка и повышенный уровень тропонина. Оценка функционального статуса органа *ex vivo* в сочетании с уменьшением времени холодовой ишемии минимизирует риск первичной дисфункции аллотрансплантата и потенциально увеличивает донорский пул [24].

По данным J.M. Tikkanen et al., долгосрочная выживаемость, улучшение качества жизни и функция трансплантата сопоставимы среди реципиентов, перенесших пересадку сердца, пережившего фармакохолодовую ишемию и тепловую перфузию *ex vivo* [25]. Vipin Mehta et al. продемонстрировали, что 30-дневная выживаемость реципиентов, получивших сердце после реперфузии *ex vivo*, составила 100% и 90-дневная выживаемость составила 86%. Этот результат сопоставим с результатами, опубликованными S. Messer et al., по их данным, 30-дневная и 90-дневная выживаемость составила 100 и 93% соответственно [26]. По данным Joshua L. Chan, MD et al., не было зафиксировано существенной разницы в 2-летней выживаемости между группами пациентов, перенесших трансплантацию сердца после перфузии *ex vivo*, и сердец, переживших фармакохолодовую ишемию. Двухлетняя выживаемость реципиентов составила 72,2 и 81,6% соответственно (p 0,38) [27].

Однако широкое использование СТМ ограничивается высокой стоимостью этой системы. В Великобритании Национальный институт здравоохранения сообщает, что стоимость одноразового перфузионного комплекта СТМ составляет около £ 30 000 [28]. Следует отметить, что эта смета включает только стоимость аппарата и не учитывает стоимости дополнительных расходных средств. При этом необходимо учитывать, что примерно 10–20% средств будет затрачиваться на сердца, признанные впоследствии не пригодными к трансплантации. Тем не менее, по данным Vipin Mehta et al., пересадка сердца от доноров после остановки кровообращения и использования

перфузии *ex vivo* может привести к 23% увеличению активности трансплантации сердца и должна быть принята в большем числе учреждений по всему миру [29].

*Авторы заявляют об отсутствии*

*конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- World Health Organization. World Health Statistics 2016: Monitoring Health for the SDGs Annex B: Tables of Health Statistics by Country, WHO Region and Globally [Internet]. 2016.
- Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail.* 2013; 6: 606–619.
- Messer S, Ardehali A, Tsui S. Normothermic donor heart perfusion: current clinical experience and the future. *Transplant International.* 2015; 28 (6): 634–642.
- Blood N.H.S. Transplant. Organ Donation and Transplantation activity figures for the UK as at 12 April 2013. – 2014.
- Canadian Institute for Health Information. Canadian Organ Replacement Register Annual Report: Treatment of End-Stage Organ Failure in Canada, 2004 to 2013. Ottawa, ON: Canadian Institute for Health Information; (2015).
- Barnard CN. Human cardiac transplant: An interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *South African Medical Journal.* 1967; 41 (48): 1271–1274.
- Rudge C, Matesanz R, Delmonico FL, Chapman J. International practices of organ donation. *Br J Anaesthesia.* 2012; 108 (S1): i48–i55.
- Citerio G, Cypel M, Dobb GJ et al. Organ donation in adults: a critical care perspective. *Intensive Care Med.* 2016; 42: 305–315.
- Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S et al. Task Force 1: peri-operative care of the heart transplant patient. In: the International Society of Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010 Aug; 29 (8): 915–926.
- Banner NR, Thomas HL, Curnow E et al. The importance of cold and warm cardiac ischemic for survival after heart transplantation. Steering Group of the United Kingdom Cardiothoracic.
- Transplant Audit. *Transplantation.* 2008; 86: 542–547.
- Russo MJ, Iribarne A, Hong KN et al. Factors associated with primary allograft failure after heart transplantation. *Transplantation.* 2010; 90: 444–450.
- Hertz MI, Aurora P, Christie JD et al. Scientific Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: introduction to the 2009 annual reports. *J Heart Lung Transplant.* 2009; 28: 989–992.
- Schnitzler MA, Hauptman PJ, Takemoto SK et al. The impact of cold ischaemia time on life year benefit of heart transplantation. *Am J Transplant.* 2006; 6: 382.
- Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P et al. Consensus Conference Participants. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014; 33: 327–340.
- Sáez DG et al. Evaluation of the organ care system in heart transplantation with an adverse donor/recipient profile. *The Annals of thoracic surgery.* 2014; 98 (6): 2099–2106.
- Del Riozz DF, Menkis AH, Pflugfelder PW, Novick RJ, McKenzie FN, Boyd WD, Kostul WJ. The role of donor age and ischemic time on survival following orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1999; 18: 310–319.
- Iyer A, Gao L, Doyle A et al. Normothermic *ex vivo* perfusion provides superior preservation and enables viability assessment of hearts from DCD donors. *Am J Transplant.* 2015; 15: 371–380.
- Zaroff JG, Rosengard BR, Armstrong WF et al. Consensus conference report: maximizing use of organs recovered from the cadaver donor: cardiac recommendations: March 28–29, 2001, Crystal City, Va. *Circulation* 2002; 106: 836–841.
- 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.
- Esmailian F et al. The PROCEED II international heart transplant trial with the organ care system technology (OCS). *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2013; 32 (4): S95–S96.
- Cypel M, Yeung JC, Machuca T et al. Experience with the first 50 *ex vivo* lung perfusions in clinical transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 144: 1200–1206.
- Ghodsizad A, Bordel V, Ungerer M et al. *Ex vivo* coronary angiography of a donor heart in the organ care system. *Heart Surg Forum.* 2012; 15: E161–3.
- Scholar T. The Chironian Vol. 22 No. – 1960.
- Quader MA, Wolfe LG, Kasirajan V. Heart transplantation outcomes from cardiac arrest-resuscitated donors. *Heart Lung Transplant.* 2013; 32: 1090–1095.
- Tikkanen JM, Cypel M, Machuca TN et al. Functional outcomes and quality of life after normothermic *ex vivo* lung perfusion lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015; 34: 547–556.
- Page A et al. Early outcomes from DCD heart transplantation: a single centre experience. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2018; 37 (4): S13–S14.
- The National Institute for Health and Care Excellence. OCS Heart System for Heart Transplant, Medtech Innovation Briefing. <https://www.nice.org.uk/advice/mib86/resources/ocs-heart-system-for-heart-transplantpdf-63499411285189> (30 August 2018, date last accessed).
- Messer S, Page A, Axell R, Berman M, Hernández-Sánchez J, Colah S et al. Outcome after heart transplantation from donation after circulatorydetermined death donors. *J Heart Lung Transplant.* 2017; 36: 1311–1318.

*Статья поступила в редакцию 26.09.2019 г.*

*The article was submitted to the journal on 26.09.2019*