

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-3-64-73

## ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ С ЭКСТРЕМАЛЬНО ДЛИТЕЛЬНЫМ (БОЛЕЕ 6 ЧАСОВ) СРОКОМ ИШЕМИИ ДОНОРСКОГО СЕРДЦА

*В.Н. Попцов<sup>1</sup>, В.М. Захаревич<sup>1</sup>, Е.А. Спирина<sup>1</sup>, Н.Н. Колоскова<sup>1</sup>, В.В. Пчельников<sup>1</sup>,  
В.М. Хатуцкий<sup>1</sup>, А.И. Скокова<sup>1</sup>, А.В. Фомичев<sup>2</sup>, Э.З. Алиев<sup>1</sup>, В.В. Боронова<sup>1</sup>,  
А.В. Березняк<sup>1</sup>, А.К. Солодовникова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск

В условиях дефицита донорских сердец, отвечающих допустимым критериям, использование сердец от доноров с расширенными критериями, в том числе с длительным сроком ишемии, остается одним из реальных путей увеличения донорского пула и количества выполняемых трансплантаций сердца (ТС). В исследование включили 38 реципиентов – 33 (86,8%) мужчин и 5 (13,2%) женщин – в возрасте от 11 до 66 ( $44,7 \pm 12,0$ , медиана 48,0) лет, которым была выполнена первичная ( $n = 37$ ; 97,4%) или повторная ( $n = 1$ ; 2,6%) ТС (ретрансплантация). Продолжительность ишемии сердечного трансплантата ( $n = 38$ ) составила от 362 (6 ч 2 мин) до 571 (9 ч 31 мин), или  $407 \pm 52$  мин (медиана 400 мин). У 33 (86,8%) из 38 реципиентов ранний посттрансплантационный период характеризовался удовлетворительной начальной функцией сердечного трансплантата. У 5 (13,1%) реципиентов развилась тяжелая первичная дисфункция сердечного трансплантата, потребовавшая посттрансплантационного применения ВА ЭКМО ( $n = 4$ ; 10,5%) или пролонгирования предтрансплантационной ВА ЭКМО в течение 8 суток после ТС ( $n = 1$ ; 2,6%). Госпитальная летальность составила 7,9% ( $n = 3$ ); 35 (92,1%) из 38 реципиентов были выписаны из стационара; 3 реципиента умерли в постгоспитальном периоде на 734, 944 и 2146-й день после ТС; 32 (84,2%) из 38 реципиентов оставались живы на момент окончания исследования. Собственный опыт демонстрирует возможность результативного выполнения ТС от доноров с длительной ишемией сердечного трансплантата.

*Ключевые слова:* трансплантация сердца, длительная ишемия сердечного трансплантата.

## PERIOPERATIVE PERIOD IN HEART TRANSPLANTATION WITH EXTREMELY PROLONGED ISCHEMIC TIMES (>6 HOURS)

*V.N. Poptsov<sup>1</sup>, V.M. Zakharevich<sup>1</sup>, E.A. Spirina<sup>1</sup>, N.N. Koloskova<sup>1</sup>, V.V. Pchel'nikov<sup>1</sup>,  
V.M. Khatutskii<sup>1</sup>, A.I. Skokova<sup>1</sup>, A.V. Fomichev<sup>2</sup>, E.Z. Aliev<sup>1</sup>, V.A. Boronova<sup>1</sup>,  
A.V. Bereznyak<sup>1</sup>, A.K. Solodovnikova<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

Amidst the shortage in viable donor hearts, the use of hearts from expanded criteria donors, including those with prolonged ischemic time, remains one of the real ways to increase the donor pool and number of heart transplantations (HTx) performed. The study included 38 recipients (33 (86.8%) men and 5 (13.2%) women) aged 11 to 66 ( $44.7 \pm 12.0$  years, median 48.0 years), who underwent primary ( $n = 37$ ; 97.4%) or repeat ( $n = 1$ ; 2.6%) HTx (retransplantation). Donor hearts ( $n = 38$ ) with ischemic time ranged from 362 (6 hours 2 minutes) to 571 (9 hours 31 minutes) or  $407 \pm 52$  minutes (median 400 minutes). In 33 (86.8%) of 38 recipients, the early posttransplant

**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:** Vitaly Poptsov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.  
Phone: (963) 644-96-39. E-mail: poptsov\_vit@mail.ru

period was characterized by satisfactory initial graft function. Five (13.1%) recipients developed severe primary graft dysfunction, requiring post-transplant venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) (n = 4; 10.5%) or prolongation of pre-transplant VA-ECMO within 8 days of HTx (n = 1; 2.6%). In-hospital mortality was 7.9% (n = 3). Thirty-five (92.1%) of 38 recipients were discharged from the hospital. Three recipients died in the post-hospital period at day 734, 944, and 2146 after HTx. Thirty-two (84.2%) of the 38 recipients remained alive at the end of the study. Our own experience shows that HTx from donors with prolonged ischemic time could be effective.

*Keywords: heart transplantation, prolonged ischemic time.*

## ВВЕДЕНИЕ

В условиях дефицита донорских сердец, отвечающих допустимым критериям, использование сердец от доноров с расширенными критериями остается одним из реальных путей увеличения донорского пула и количества выполняемых трансплантаций сердца (ТС) [1–3]. Предполагаемая длительная (более 4 ч) ишемия сердечного трансплантата, обусловленная продолжительностью транспортировки донорского сердца до трансплантационного центра (транспортная ишемия) или другими причинами, является одним из ведущих факторов расширенного донорства сердца [4]. Несмотря на имеющиеся опасения более частого развития тяжелой первичной дисфункции, ТС с длительной ишемией донорского сердца продолжает выполняться и рассматривается в качестве одной из мер по устранению дефицита донорских органов и увеличения количества пересадок сердца [5, 6]. Исследования, посвященные трансплантации с длительностью ишемии >6 ч, немногочисленны и демонстрируют неоднозначное влияние данного фактора расширенного донорства на непосредственные и отдаленные результаты ТС [7, 8].

**Целью исследования** являлось определение влияния экстремально длительной (более 6 ч) по продолжительности ишемии сердечного трансплантата на характер восстановления первичной функции пересаженного сердца и непосредственные результаты ТС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 01.01.2011 г. по 31.12.2021 г. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова» было выполнено 1500 ТС, в том числе 38 (2,5%) с ишемией сердечного трансплантата >360 мин. В исследование включили 38 реципиентов – 33 (86,8%) мужчин и 5 (13,2%) женщин – в возрасте от 11 до 66 ( $44,7 \pm 12,0$ , медиана 48,0) лет, которым была выполнена первичная (n = 37; 97,4%) или повторная (n = 1; 2,6%) ТС (ретрансплантация) с данной продолжительностью ишемии сердечного трансплантата. Во всех наблюдениях трансплантация с экстремально длительной (6 ч и более) ишемией донорского сердца была обусловлена территориальной удаленностью донорской базы от трансплантационного центра.

## Предтрансплантационная характеристика реципиента сердца

Основными патологиями сердца, приведшими к развитию терминальной ХСН и необходимости выполнения ТС, явились: дилатационная кардиомиопатия (n = 20; 52,6%), ИБС (n = 16; 42,1%), рестриктивная кардиомиопатия (n = 1; 2,6%), отдаленная необратимая дисфункция сердечного трансплантата (n = 1; 2,6%). Выраженность ХСН соответствовала IIА (n = 2; 5,3%), IIБ (n = 25; 65,8%) и III (n = 11; 28,9%) стадии по классификации Стражеско–Василенко или III (n = 4; 10,5%) и IV (n = 34; 89,5%) функциональному классу ( $3,8 \pm 0,4$ ) по классификации NYHA. Неотложность ТС соответствовала статусу IA (n = 18; 47,4%), IB (n = 5; 13,2%) или II (n = 15; 39,4%) в соответствии с алгоритмом UNOS.

Нарушения сердечного ритма в виде постоянной формы мерцательной аритмии имели 11 (28,9%) пациентов. У 8 (21,1%) реципиентов был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор; 5 (13,2%) реципиентов ранее перенесли кардиохирургические вмешательства на открытой грудной клетке и полости перикарда: имплантацию системы длительного левожелудочкового обхода (n = 3), аортокоронарное шунтирование (n = 1), первичную ТС (n = 1).

Сопутствующая патология включала: ожирение 2-й ст. и более (n = 8; 21,1%), артериальную гипертензию (n = 7; 18,4%), мультифокальный атеросклероз с поражением брахицефальных артерий и/или артерий нижних конечностей (n = 7; 18,4%), хронический бронхит (n = 5; 13,2%), язвенную болезнь желудка / двенадцатиперстной кишки (n = 5; 13,2%), дисциркуляторную энцефалопатию (n = 4; 10,5%), подагру (n = 4; 10,5%), субклинический гипотиреоз (n = 3; 7,9%), желчнокаменную болезнь (n = 3; 7,9%), мочекаменную болезнь (n = 3; 7,9%), хроническую болезнь почек 2-й ст. и выше (n = 3; 7,9%), состояние после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (n = 2; 5,3%), сахарный диабет 2-го типа (n = 2; 5,3%), состояние после перенесенной ТЭЛА (n = 1; 2,6%).

У 5 (13,2%) пациентов для коррекции расстройств системной гемодинамики достаточно было применения кардиотонической терапии допамином ( $3–6$  ( $3,9 \pm 1,6$ ) мкг/кг/мин; n = 4) или добутамином

(4 мкг/кг/мин;  $n = 1$ ), продолжительность которой перед ТС составила 4–30 ( $7,1 \pm 10,1$ ) суток.

У 15 (39,5%) реципиентов применили краткосрочную предтрансплантационную механическую поддержку кровообращения (МПК) методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной оксигенации (ВА ЭКМО), у 4 (10,5%) – длительную МПК методом имплантируемого обхода левого же-

лудочка. Продолжительность применения ВА ЭКМО перед ТС составила 1–6 ( $2,1 \pm 0,8$ ) суток.

Данные клинического, лабораторного и инструментального предтрансплантационного обследования реципиентов, включая результаты инвазивного исследования центральной гемодинамики на момент включения в лист ожидания ТС, представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Данные предтрансплантационного лабораторного и инструментального обследования реципиентов сердца, которым была выполнена трансплантация с длительностью ишемии донорского сердца более 6 ч ( $n = 38$ )**

**Preoperative characteristics of heart recipients who underwent transplantation with donor heart ischemia time of more than 6 hours ( $n = 38$ )**

| Параметр                                                                                                                             | Значение (минимальное, максимальное, среднее) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Неинвазивное и инвазивное (катетеризация правых отделов сердца) исследование гемодинамики на момент включения в лист ожидания</b> |                                               |
| ЧСС, ед./мин                                                                                                                         | 54–120 ( $79,3 \pm 17,1$ )                    |
| АД систолическое, мм рт. ст.                                                                                                         | 86–144 ( $106,0 \pm 14,1$ )                   |
| АД диастолическое, мм рт. ст.                                                                                                        | 48–92 ( $69,6 \pm 11,8$ )                     |
| АД среднее, мм рт. ст.                                                                                                               | 60–101 ( $78,2 \pm 11,7$ )                    |
| ДПП, мм рт. ст.                                                                                                                      | 4–19 ( $8,8 \pm 4,5$ )                        |
| ДЛА систолическое, мм рт. ст.                                                                                                        | 29–51 ( $36,9 \pm 12,1$ )                     |
| ДЛА диастолическое, мм рт. ст.                                                                                                       | 10–35 ( $20,4 \pm 7,5$ )                      |
| ДЛА среднее, мм рт. ст.                                                                                                              | 15–44 ( $25,1 \pm 8,1$ )                      |
| ЗДЛА, мм рт. ст.                                                                                                                     | 11–32 ( $18,9 \pm 6,6$ )                      |
| СВ, л/мин                                                                                                                            | 2,2–5,1 ( $3,5 \pm 0,9$ )                     |
| СИ, л/мин/м <sup>2</sup>                                                                                                             | $1,82 \pm 0,41$ ( $1,2–2,3$ )                 |
| ТПГ, мм рт. ст.                                                                                                                      | 2–12 ( $7,0 \pm 2,8$ )                        |
| ЛСС, ед. Вуда                                                                                                                        | 0,6–5,9 ( $2,3 \pm 1,2$ )                     |
| <b>Лабораторное обследование в пределах 24 ч до трансплантации сердца</b>                                                            |                                               |
| Гемоглобин, г/дл                                                                                                                     | 11,0–16,7 ( $13,3 \pm 2,5$ )                  |
| Лейкоциты, $10^9$ /л                                                                                                                 | 5,7–13,6 ( $7,8 \pm 2,7$ )                    |
| Тромбоциты, $10^9$ /л                                                                                                                | 74–396 ( $173,2 \pm 70,5$ )                   |
| Мочевина, ммоль/л                                                                                                                    | 6,0–16,7 ( $8,1 \pm 3,3$ )                    |
| Креатинин, мкмоль/л                                                                                                                  | 48–152 ( $100,7 \pm 31,2$ )                   |
| Общий билирубин, мкмоль/л                                                                                                            | 11–95 ( $33,1 \pm 23,3$ )                     |
| АЛТ, Ед./л                                                                                                                           | 22–175 ( $30,7 \pm 31,8$ )                    |
| АСТ, Ед./л                                                                                                                           | 16–146 ( $35,7 \pm 32,9$ )                    |
| Общий белок, г/л                                                                                                                     | 59–87 ( $72,2 \pm 6,5$ )                      |
| Глюкоза, ммоль/л                                                                                                                     | 4,4–8,6 ( $5,9 \pm 1,2$ )                     |
| ПИ, %                                                                                                                                | 48–97 ( $83,3 \pm 10,2$ )                     |
| МНО                                                                                                                                  | 1,1–2,4 ( $1,38 \pm 0,40$ )                   |
| K <sup>+</sup> , ммоль/л                                                                                                             | 3,2–4,9 ( $3,6 \pm 0,4$ )                     |
| Na <sup>+</sup> , ммоль/л                                                                                                            | 126–140 ( $134,5 \pm 3,5$ )                   |
| pH                                                                                                                                   | 7,30–7,49 ( $7,40 \pm 0,08$ )                 |
| BEa, ммоль/л                                                                                                                         | (–) 3,5–3,6 ( $0,59 \pm 3,0$ )                |
| Лактат, ммоль/л                                                                                                                      | 0,6–1,7 ( $1,1 \pm 0,4$ )                     |
| <b>Трансторакальное эхокардиографическое исследование в пределах одной недели до трансплантации сердца</b>                           |                                               |
| Восходящая аорта, см                                                                                                                 | 1,8–3,5 ( $3,1 \pm 0,6$ )                     |
| Левое предсердие, см                                                                                                                 | 4,2–6,6 ( $5,1 \pm 0,7$ )                     |
| Правый желудочек, см                                                                                                                 | 1,8–4,4 ( $3,2 \pm 0,7$ )                     |
| КДРЛЖ, см                                                                                                                            | 4,5–7,5 ( $6,3 \pm 1,2$ )                     |
| КСРЛЖ, см                                                                                                                            | 2,9–6,8 ( $5,1 \pm 1,5$ )                     |
| КДОЛЖ, мл                                                                                                                            | 88–360 ( $231,1 \pm 82,4$ )                   |

| Параметр                              | Значение (минимальное, максимальное, среднее) |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------|
| КСОЛЖ, мл                             | 48–221 (177,9 ± 77,1)                         |
| УО, мл                                | 18–71 (54,4 ± 23,1)                           |
| ФИЛЖ                                  | 10–33 (26,2 ± 14,1)                           |
| ЗС, см                                | 0,95 ± 0,17                                   |
| МЖП, см                               | 0,96 ± 0,17                                   |
| Митральная регургитация, степень      | 1,5–3,0 (1,9 ± 0,8)                           |
| Трикуспидальная регургитация, степень | 1,0–3,0 (2,1 ± 0,6)                           |

*Примечание.* ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; ДПП – давление правого предсердия; ДЛА – давление легочной артерии; ЗДЛА – заклинивающее давление легочной артерии; СВ – сердечный выброс; СИ – сердечный индекс; ТПГ – транспульмональный градиент; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ПИ – протромбиновый индекс; МНО – международное номенклатурное отношение; КДРЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСРЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка; КСОЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; КДОЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; УО – ударный объем; ФИЛЖ – фракция изгнания левого желудочка; ЗС – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка.

*Note.* ЧСС – heart rate; АД – blood pressure; ДПП – right atrial pressure; ДЛА – pulmonary artery pressure; ЗДЛА – pulmonary capillary wedge pressure; СВ – cardiac output; СИ – cardiac index; ТПГ – transpulmonary pressure gradient; ЛСС – pulmonary vascular resistance; АЛТ – alanine aminotransferase; АСТ – aspartate aminotransferase; ПИ – prothrombin index; МНО – international normalized ratio; ВЕа – base excess arterial; КДРЛЖ – left ventricular end-diastolic diameter; КСРЛЖ – left ventricular end-systolic diameter; КСОЛЖ – left ventricular end-systolic volume; КДОЛЖ – left ventricular end-diastolic volume; УО – stroke volume; ФИЛЖ – left ventricular ejection fraction; ЗС – left ventricular posterior; МЖП – interventricular septum.

## Данные клинического, инструментального и лабораторного обследования донора сердца

Забор сердца от донора с констатированной смертью головного мозга (n = 38) вследствие его нетравматического (n = 30; 78,9%) или травматического (n = 8; 21,1%) поражения осуществляли на донорских базах, расположенных в следующих населенных пунктах: г. Воронеж (n = 10; 26,3%), г. Тула (n = 5; 13,2%), г. Архангельск (n = 4; 10,5%), г. Рязань (n = 4; 10,5%), г. Волгоград (n = 3; 7,9%), г. Самара (n = 3; 7,9%), г. Тюмень (n = 3; 7,9%), г. Ростов-на-Дону (n = 2; 5,3%), г. Иваново (n = 1; 2,6%), г. Казань (n = 1; 2,6%), г. Челябинск (n = 1; 2,6%), г. Уфа (n = 1; 2,6%). В 28 (73,7%) наблюдениях междугородняя транспортировка донорского сердца осуществлялась авиатранспортом, в 10 (26,3%) – автомобильным транспортом.

Возраст донора сердца (29 (76,3%) мужчин и 9 (23,7%) женщин) составил 22–60 (41,6 ± 9,7) лет, включая 4 (10,5%) доноров в возрасте 55 лет и старше, вес – 60–110 (78,4 ± 12,1) кг, продолжительность ИВЛ – 1–9 (2,2 ± 1,6) суток. Ни у одного из доноров не было эпизодов перенесенной сердечно-легочной реанимации. Основные параметры клинического, лабораторного и инструментального обследования донора сердца представлены в табл. 2.

Фармакохолодовую консервацию донорского сердца осуществляли раствором гистидин-триптофан-кетоглутарата (Custodiol®) методом неселек-

тивной антероградной кардиopleгии в объеме 3–4 л в зависимости от антропометрических параметров донора. Повторное введение охлажденного консервирующего раствора в объеме 1 л производили непосредственно перед началом пришивания донорского сердца через кардиоплегическую канюлю, установленную в восходящем отделе аорты перед первым введением консервирующего раствора.

Критериями расширенного донорства сердца считали: 1) возраст донора старше 50 лет; 2) гипертрофию миокарда левого желудочка ≥1,4 см; 3) фракцию изгнания левого желудочка <50%; 4) высокую симпатомиметическую вазопрессорную/кардиотоническую поддержку: норадреналин >600 нг/кг/мин или допамин >10 мкг/кг/мин; 5) перенесенную сердечно-легочную реанимацию продолжительностью более 5 мин; 6) трансмиссивный (прижизненно развившийся) атеросклероз коронарных артерий; 7) потенциально корригируемую патологию клапанного аппарата сердца; 8) гипернатриемию >160 ммоль/л; 9) отравление метанолом [9].

Для объективной оценки степени маргинальности донора сердца и риска развития первичной дисфункции сердечного трансплантата использовали следующие прогностические шкалы: Eurotransplant Donor Heart Scale [10], Donor Risk Index Model [11], RADIAL score [12]. Донора сердца квалифицировали как имеющего расширенные критерии при наличии более 17 баллов по шкале Eurotransplant Donor Heart Scale и 9 баллов и более по шкале Donor Risk Index Model. Частоту развития первичной дисфункции



сердечного трансплантата в соответствии со шкалой RADIAL score прогнозировали в зависимости от величины суммарного оценочного балла: 0 баллов – 2,1%, 1 балл – 4,1%, 2 балла – 8,1%, 3 балла – 15,2%, 4 балла – 27,4%, 5 баллов и более – 44,2% [12].

Количественную оценку величины инотропной/вазопрессорной терапии производили с помощью Wernowsky Inotropic Score (WIS) = допамин (мкг/кг/мин) + добутамин (мкг/кг/мин) + 100 × адреналин (мкг/кг/мин) и Vasoactive Inotropic Score (VIS) = WIS + 10 × милринон (мкг/кг/мин) + вазопрессин (Ед./кг/мин) + норадреналин (мкг/кг/мин) [13, 14].

Раннюю дисфункцию сердечного трансплантата классифицировали как первичную или как раннюю вторичную дисфункцию. Диагноз и выраженность первичной дисфункции сердечного трансплантата устанавливали в соответствии с критериями ISHLT от 2010 г. [15]. Раннюю вторичную дисфункцию сердечного трансплантата определяли как нарушение насосной функции пересаженного сердца, развившееся в раннем посттрансплантационном периоде и обусловленное иммунологическими причинами, высокой легочной гипертензией или погрешностями в хирургической технике ТС [16].

Таблица 2

**Данные лабораторного и инструментального обследования донора сердца при трансплантации сердца с длительностью ишемии сердечного трансплантата более 6 ч (n = 38)**

**Donor characteristics with ischemic time >6 hours (n = 38)**

| Параметр                                                             | Значение (минимальное, максимальное, среднее) |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Симпатомиметическая кардиотоническая/вазопрессорная поддержка</b> |                                               |
| Без симпатомиметической поддержки, n (%)                             | 7 (18,4)                                      |
| Только норадреналин, n (%)                                           | 24 (63,2)                                     |
| Норадреналин и допамин, n (%)                                        | 7 (18,4)                                      |
| Допамин (max), мкг/кг/мин (n = 7)                                    | 3–18 (10,1 ± 6,9)                             |
| Допамин (перед изъятием), мкг/кг/мин (n = 4)                         | 2–15 (4,1 ± 2,8)                              |
| Норадреналин (max), нг/кг/мин (n = 24)                               | 50–1000 (430,0 ± 185,3)                       |
| Норадреналин (перед изъятием), мкг/кг/мин (n = 24)                   | 100–800 (288,2 ± 146,5)                       |
| <b>Лабораторное обследование</b>                                     |                                               |
| Гемоглобин, г/дл                                                     | 11,0–16,7 (13,3 ± 2,5)                        |
| Общий белок, г/л                                                     | 59–87 (72,2 ± 6,5)                            |
| Глюкоза, ммоль/л                                                     | 4,4–8,6 (5,9 ± 1,2)                           |
| K <sup>+</sup> , ммоль/л                                             | 2,7–5,9 (3,8 ± 0,6)                           |
| Na <sup>+</sup> , ммоль/л                                            | 126–140 (134,5 ± 3,5)                         |
| pH                                                                   | 7,29–7,56 (7,41 ± 0,25)                       |
| BEa, ммоль/л                                                         | (–) 3,3–2,5 (0,9 ± 1,3)                       |
| Лактат крови, ммоль/л                                                | 0,8–6,9 (1,8 ± 0,7)                           |
| <b>Трансторакальное эхокардиографическое исследование</b>            |                                               |
| Восходящая аорта, см                                                 | 2,4–4,7 (3,2 ± 0,7)                           |
| Левое предсердие, см                                                 | 2,4–5,7 (3,7 ± 0,8)                           |
| Правый желудочек, см                                                 | 2,1–3,5 (2,6 ± 0,5)                           |
| КДОЛЖ, мл                                                            | 56–130 (105,5 ± 27,2)                         |
| КСОЛЖ, мл                                                            | 20–58 (39,9 ± 13,5)                           |
| УО, мл                                                               | 35–105 (63,9 ± 21,7)                          |
| ФИЛЖ                                                                 | 50–70 (61,9 ± 6,4)                            |
| ЗС, см                                                               | 0,9–1,4 (1,2 ± 0,2)                           |
| МЖП, см                                                              | 0,9–1,5 (1,2 ± 0,2)                           |
| МЖП ≥ 1,4 см, n (%)                                                  | 6 (15,8)                                      |
| Митральная регургитация, степень                                     | 0,0–1,5 (1,1 ± 0,3)                           |
| Трикуспидальная регургитация, степень                                | 1,0–1,5 (1,2 ± 0,2)                           |
| СДЛА (расчетное), мм рт. ст.                                         | 19–42 (26,7 ± 0,7)                            |

*Примечание.* КДОЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСОЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; УО – ударный объем; ФИЛЖ – фракция изгнания левого желудочка; ЗС – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; СДЛА – систолическое давление легочной артерии.

*Note.* BEa – base excess arterial; КДОЛЖ – left ventricular end-diastolic volume; КСОЛЖ – left ventricular end-systolic volume; УО – stroke volume; ФИЛЖ – left ventricular ejection fraction; ЗС – left ventricular posterior; МЖП – interventricular septum; СДЛА – systolic pulmonary artery pressure.

Диагноз и выраженность трансмиссивного (прижизненно развившегося у донора сердца) атеросклероза коронарных артерий устанавливали в соответствии с результатами 1-го посттрансплантационного коронароангиографического исследования, выполненного не позднее 1-го месяца после ТС. Диагноз и выраженность острого клеточного и антителообусловленного отторжения устанавливали в соответствии с критериями ISHLT [17, 18].

Статистическую обработку данных исследования выполняли с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0 (Start Soft Inc. США), Biostat и SPSS. Нормальность распределений оценивали с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Средние значения числовых параметров представлены в виде  $M \pm \sigma$ . Сравнение средних величин производили с помощью Mann–Whitney U-test или Student's t-test. Достоверным считали различие  $p < 0,05$ . Для сравнения частот бинарного исхода использовали кси-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Для оценки выживаемости применили метод Каплана–Мейера, сравнение выживаемости производили с помощью логрангового (log-rank) критерия.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Продолжительность ишемии сердечного трансплантата ( $n = 38$ ) составила от 362 (6 ч 2 мин) до 571 (9 ч 31 мин) или  $407 \pm 52$  (медиана 400) мин, в том числе: 361–420 мин (7 ч) – 27 (71,1%); 421–480 мин (8 ч) – 7 (18,4%); 481–540 мин (9 ч) – 3 (7,9%); более 540 мин (или 9 ч) – 1 (2,6%).

Количество факторов расширенного донорства сердца составило  $2,2 \pm 1,2$ . Степень маргинальности донора сердца в соответствии с балльной оценкой по шкале Eurotransplant Donor Heart Score составила  $19,2 \pm 8,2$  балла, по шкале Donor Risk Index Model –  $6,7 \pm 2,1$  балла, по шкале RADIAL –  $2,9 \pm 1,0$  балла. Прогнозируемая частота развития первичной дисфункции сердечного трансплантата (predicted primary graft failure), рассчитанная по шкале RADIAL, составила  $16,4 \pm 10,6\%$ .

У 31 (81,6%) из 38 реципиентов ТС выполнили по бикавальной методике, у 7 (18,2%) – по биатриальной методике. Продолжительность анестезиологического пособия составила  $6,6 \pm 0,9$  ч, оперативного вмешательства –  $4,9 \pm 0,5$  ч, искусственного кровообращения (ИК) – 63–164 ( $148 \pm 25$ ) мин, продолжительность пришивания сердечного трансплантата –  $43 \pm 8$  мин, интервал «снятие зажима с аорты – окончание ИК» –  $48 \pm 20$  мин.

У 33 (86,8%) из 38 реципиентов ранний посттрансплантационный период характеризовался удовлетворительной начальной функцией сердечного трансплантата. Наибольшая за время наблюдения дозировка адреналина у этой когорты реципиентов

составила  $58,7 \pm 21,3$  нг/кг/мин, допамина –  $8,1 \pm 2,5$  мкг/кг/мин, добутамина –  $7,0 \pm 2,3$  мкг/кг/мин, дозировка допамина или добутамина на момент перевода из ОРИТ –  $3,9 \pm 0,3$ , наибольшее значение VIS –  $16,2 \pm 3,9$ , наименьшее и наибольшее значение СИ – соответственно  $2,6 \pm 0,2$  и  $3,1 \pm 0,3$  л/мин/м<sup>2</sup>, наибольшее значение ДПП/ЦВД –  $13,9 \pm 2,1$  мм рт. ст., ДЛАСр. –  $25,4 \pm 6,3$  мм рт. ст., ЗДЛА –  $16,3 \pm 1,9$  мм рт. ст., наименьшее и наибольшее значение ФИЛЖ – соответственно  $52,3 \pm 6,7$  и  $62,0 \pm 4,6\%$ . Левосимендан, как дополнительный к симпатомиметическим кардиотоникам компонент кардиотонической терапии, применили в 100% наблюдений. У 16 (42,1%) реципиентов использовали двукратное последовательное введение препарата. Продолжительность применения адреналина в послеоперационном периоде составила  $62,5 \pm 18,7$  ч, интервал достижения дозировки менее 5 мкг/кг/мин при монотерапии допином или добутамином –  $4,9 \pm 0,8$  суток, длительность послеоперационной ИВЛ –  $12,5 \pm 6,7$  ч, продолжительность лечения в условиях ОРИТ –  $5,7 \pm 4,4$  суток, продолжительность кардиотонической терапии в раннем посттрансплантационном периоде –  $9,2 \pm 5,2$  суток.

У 10 (26,3%) зарегистрирован синусовый ритм с момента восстановления начальной функции сердечного трансплантата. В связи с брадиаритмическим вариантом нарушения сердечного ритма пересаженного сердца 28 (73,7%) реципиентов нуждались во временной электрокардиостимуляции в режиме VOO ( $n = 6$ ), АОО ( $n = 13$ ) или VOO с переходом на режим АОО ( $n = 9$ ) с генерируемой ЧСС от 100 до 120 в мин.

У 5 (13,1%) реципиентов развилась тяжелая первичная дисфункция сердечного трансплантата, потребовавшая посттрансплантационного применения ВА ЭКМО ( $n = 4$ ; 10,5%) или пролонгирования предтрансплантационной ВА ЭКМО в течение 8 суток после ТС ( $n = 1$ ; 2,6%) (степень выраженности severe по классификации Primary Graft Dysfunction ISHLT, 2010 г.). У 4 (80,0%) из 5 реципиентов диагностировали бивентрикулярный вариант первичной дисфункции сердечного трансплантата, у 1 (20,0%) – преимущественно правожелудочковый вариант в отсутствие предтрансплантационной легочной гипертензии. Стойкое разрешение тяжелой первичной дисфункции сердечного трансплантата у 4 (80%) из 5 позволило прекратить применение ВА ЭКМО на 4–8-е ( $6,1 \pm 1,6$ ) сутки от начала МПК.

По данным первого коронароангиографического исследования, трансмиссивный атеросклероз коронарных артерий, потребовавший чрескожного коронарного вмешательства, был выявлен у 3 (7,9%) из 38 реципиентов и включал гемодинамически значимое (более 50%) сужение 1 ( $n = 2$ ) и 3 ( $n = 1$ ) коронарных артерий.

По результатам 1-й эндомикардиальной биопсии ни в одном из наблюдений не было диагностировано острое клеточное отторжение 2R степени и выше и/или антитело-обусловленное отторжение rAMR 2-й степени и выше.

Госпитальная летальность составила 7,9% ( $n = 3$ ). Во всех наблюдениях причиной летального исхода явилась прогрессирующая полиорганная недостаточность, развившаяся на фоне тяжелой первичной дисфункции сердечного трансплантата ( $n = 1$ ) и гнойно-септических осложнений (бактериальная пневмония,  $n = 1$ , и панкреонекроз,  $n = 1$ ). Госпитальная летальность в когорте реципиентов с тяжелой первичной дисфункцией составила 20% (1 из 5).

35 (92,1%) из 38 реципиентов были выписаны из стационара. Продолжительность ОРИТ-лечения выживших реципиентов составила  $5,8 \pm 1,4$  суток. Период наблюдения на момент окончания сбора данных (31.12.2021 г.) составил  $1053 \pm 174$  дня. Три реципиента умерли в постгоспитальном периоде на 734, 944 и 2146-й день после ТС. Причиной летального исхода являлись: рак легкого ( $n = 1$ ); сепсис и синдром полиорганной недостаточности на фоне пневмонии, развившейся во внегоспитальных условиях ( $n = 1$ ); внезапная смерть ( $n = 1$ ). 32 (84,2%) из 38 реципиентов оставались живы на момент окончания исследования. Средняя продолжительность жизни реципиентов с длительностью ишемии сердечного трансплантата составила  $70,7 \pm 5,6$  месяца на момент окончания исследования (рис.).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Длительная консервация донорского сердца может быть обусловлена как продолжительностью его транспортировки от донорской базы до трансплантационного центра, так и задержкой пришивания донорского сердца в связи с длительностью выделения (кардиолиз) собственного сердца реципиента при повторном характере оперативного вмешательства (например, эксплантация вместе с удалением имплантируемой системы вспомогательного кровообращения) или другими причинами, приводящими к удлинению временного интервала между изъятием и началом пришивания донорского сердца [19].

Предполагаемая длительная ишемия донорского сердца является одним из «традиционных» критериев расширенного донорства сердца [20]. В сложившихся условиях дефицита донорских органов на протяжении последних трех десятилетий использование сердец от доноров с расширенными критериями, включая длительную ишемию трансплантата, остается реальным путем повышения доступности ТС, в том числе и у пациентов, нуждающихся в ее неотложном выполнении и/или имеющих прогнозируемую худшую раннюю и отдаленную посттрансплантационную выживаемость, не зависящую от характеристик донора [21].

Пределы допустимой продолжительности ишемии донорского сердца до сих пор не определены и являются предметом научных исследований. Пороговым значением продолжительности фармакохолодовой консервации донорского сердца счита-

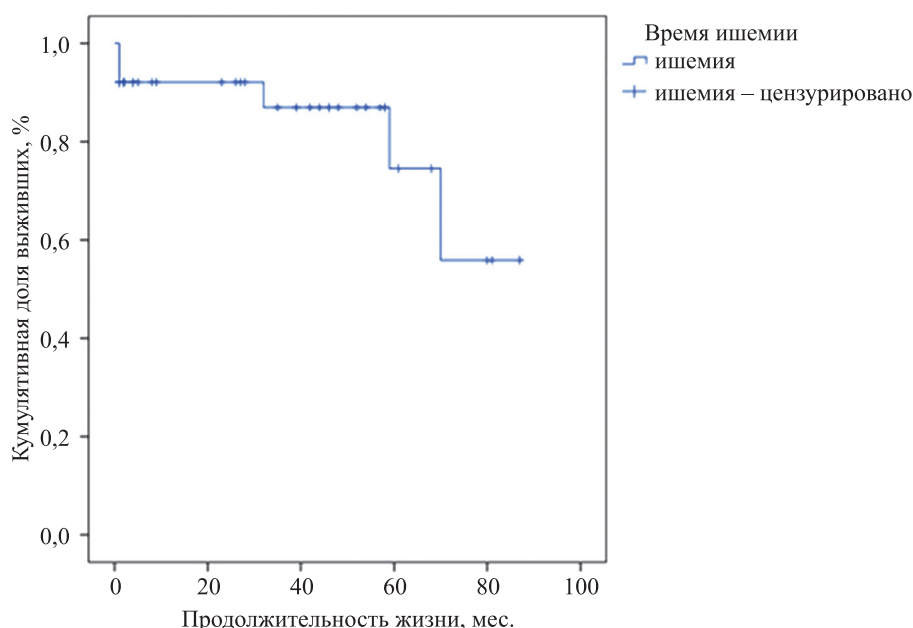


Рис. Продолжительность жизни (кривая выживаемости Каплана–Мейера) реципиентов с длительностью ишемии сердечного трансплантата >6 ч

Fig. Kaplan–Meier estimates of survival in heart recipients with graft ischemic time >6 hours

ют 4 ч [22, 23]. В соответствии с рекомендациями Международного общества по трансплантации сердца и легких (ISHLT) при определенных клинических ситуациях допускается пересадка с длительностью ишемии донорского сердца более 4 ч, когда другие факторы донора сердца являются идеальными для результативного выполнения ТС (молодой возраст, нормальные показатели систолической функции, отсутствие инотропной поддержки) [22]. Ранее выполненные исследования показали, что время ишемии донорского сердца более 4 ч достоверно повышает риск развития тяжелой первичной дисфункции сердечного трансплантата, требующей применения механической поддержки кровообращения [24]. Отдельные трансплантационные центры считают допустимым выполнение ТС с длительностью ишемии донорского сердца в пределах 4–6 ч [20, 25]. Случаи выполнения ТС с ишемией пересаженного сердца свыше 6 ч единичны и, как правило, представлены трансплантационными центрами с опытом выполнения данных трансплантаций и/или пересадок сердца от доноров с расширенными критериями [5, 26, 27].

Хорошо известно, что фармакоологическая кардиоплегия, являющаяся основным методом консервации донорского сердца, не обеспечивает полного прекращения метаболических процессов в миокарде в условиях его аноксии, приводя к истощению энергетических субстратов, внутриклеточному ацидозу, гиперпродукции активных форм кислорода и отеку кардиомиоцитов [28]. Последующая реперфузия (реоксигенация) усиливает функционально-морфологическое повреждение миокарда сердечного трансплантата. Ведущими патогенетическими механизмами ишемически-реперфузионного повреждения пересаженного сердца являются гиперпродукция реактивных форм кислорода и перегрузка кардиомиоцитов кальцием, которая ведет к неконтролируемой активации кальцийзависимых систем транспорта ионов, истощению энергетических запасов, нарушению метаболизма кардиомиоцитов и их последующему необратимому повреждению [29]. Важная роль в цепочке патофизиологических нарушений, вызванных ишемически-реперфузионным повреждением, отводится нарушению функционирования митохондриальных кальцийзависимых пор, или пор, изменяющих проницаемость мембраны митохондрий (mitochondrial permeability transition pore) [30, 31]. По мере своего увеличения усиливается потенциально негативное влияние длительности ишемии на функциональные и морфологические нарушения сердечного трансплантата, вызванные ишемически-реперфузионным повреждением, а также на непосредственные и отдаленные результаты ТС [32].

Длительная консервация повышает риск возникновения тяжелой первичной дисфункции пересаженного сердца, ведущей причиной которой является

сочетание необратимого и обратимого ишемически-реперфузионного повреждения миокарда сердечного трансплантата [33]. Первичная дисфункция сердечного трансплантата остается наиболее частой причиной летальных исходов в ранние сроки после ТС [34]. Риск развития тяжелой первичной дисфункции возрастает при сочетании длительной ишемии с другими факторами расширенного донорства сердца (например, возраст донора) [35]. Сердца от молодых доноров (возраст <34 лет) более толерантны к длительной ишемии по сравнению с сердцами от старших по возрасту доноров (>34 лет), что предопределяет лучшую раннюю и отдаленную выживаемость после ТС [36]. Выявлена взаимосвязь между продолжительностью ишемии и риском острого отторжения сердечного трансплантата, а также ускоренного развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца и хронической дисфункции в отдаленные сроки после ТС [37].

По данным многоцентрового, международного регистра ISHLT (2017 г.), в период 01.2009–06.2015 гг. было выполнено 18 772 ТС, из которых 1,8% (n = 337) – с продолжительностью ишемии сердечного трансплантата >6 ч [32]. В представленном нами исследовании в период с 01.01.2011 г. по 31.12.2021 г. доля трансплантаций с ишемией донорского сердца более 6 ч составила 2,5%. Практически половина пациентов (47,4%) нуждались в неотложном выполнении ТС, включая 39,5% (n = 15) с краткосрочной предтрансплантационной МПК и 5,3% (n = 2) с жизнеугрожающими осложнениями длительной МПК (имплантируемые системы левожелудочкового обхода).

Выраженная ранняя дисфункция сердечного трансплантата, потребовавшая применения МПК, развилась в 13,1% наблюдений и соответствовала прогнозируемой частоте ее возникновения по шкале RADIAL ( $16,4 \pm 4,6\%$ ). По данным метаанализа, проведенного T.A. Buchan et al. (2021 г.), частота развития первичной дисфункции пересаженного сердца составляет 20,5%, в том числе тяжелой степени по классификации ISHLT (2010 г.), требующей применения МПК – 7,7% [34]. Увеличение продолжительности ишемии донорского сердца свыше 240 минут повышает в 3 раза риск развития первичной дисфункции сердечного трансплантата [38]. Начиная с порогового значения 240 мин, дальнейшее увеличение продолжительности ишемии приводит к линейному возрастанию частоты развития первичной дисфункции пересаженного сердца [34]. В более раннем исследовании S.F. Marasco et al. (2007 г.) увеличение времени ишемии с 240 до 360 мин и более увеличило частоту возникновения ранней дисфункции сердечного трансплантата в 2,9 раза (с 17 до 50%), частоту применения посттрансплантационной МПК – в 4,4 раза (с 7 до 31%) и увеличило медиану продол-



жительности лечения в условиях ОРИТ в 3,3 раза (с 3 до 10 дней) [39]. Таким образом, по данным S.F. Marasco et al. (2007 г.), у каждого второго реципиента развивается первичная дисфункция при увеличении времени ишемии пересаженного сердца свыше 6 ч, а каждый третий реципиент нуждается в МПК при данных сроках ишемии сердечного трансплантата [39]. Т.А. Buchan et al. (2021 г.) установили, что увеличение длительности ишемии донорского сердца на 1 ч увеличивает частоту возникновения первичной дисфункции на 1%, в то время как повышение возраста донора сердца на 10 лет – на 65% [34]. Предтрансплантационное применение ВА ЭКМО сопряжено с 10-кратным увеличением частоты развития первичной дисфункции сердечного трансплантата [40].

Показатели госпитальной летальности у реципиентов с первичной дисфункцией варьируют в большом диапазоне (от 19 до 37%) и в большинстве исследований зависят от выраженности ее гемодинамических проявлений [41]. В нашем исследовании госпитальная летальность реципиентов с первичной дисфункцией сердечного трансплантата, потребовавшей МПК, составила 20% (1 из 5), или 33,3% от всех случаев (1 из 3) госпитальной летальности при трансплантации с длительностью ишемии донорского сердца >6 ч.

Госпитальная выживаемость реципиентов с экстремально (>6 ч) длительной ишемией сердечного трансплантата составила 92,1%, что сопоставимо со значениями данного показателя (93%) при ТС в пределах рекомендованной продолжительности (<240 мин) ишемии пересаженного сердца [39].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. 2,53% трансплантаций сердца было выполнено с длительностью ишемии более 6 ч, что во всех наблюдениях было обусловлено территориальной удаленностью донорской базы от трансплантационного центра.
2. При трансплантации с чрезмерно длительной (более 6 ч) ишемией сердечного трансплантата частота развития тяжелой ранней дисфункции пересаженного сердца, потребовавшей применения механической поддержки кровообращения (вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация), составила 13,1%.
3. Госпитальная выживаемость реципиентов при трансплантации с чрезмерно длительной (более 6 ч) ишемией сердечного трансплантата составила 92,1%.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Попцов ВН. Новая практика организации лечения критической сердечной недостаточности. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015; 17 (2): 74–76. Gautier SV, Poptsov VN. Novaya praktika organizatsii lecheniya kriticheskoy serdechnoy nedostatochnosti. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2015; 17 (2): 74–76.
2. Patel J, Kobashigawa JA. Cardiac transplantation: the alternative list and expansion of the donor pool. *Curr Opin Cardiol*. 2004; 19 (2): 162–165.
3. Prieto D, Correia P, Baptista M, Antunes MJ. Outcome after heart transplantation from older donor age: expanding the donor pool. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015; 47 (4): 672–678.
4. Tong CLW, Khush KK. New approaches to donor selection and preparation in heart transplantation. *Curr Treat Options Cardio Med*. 2021; 23: 28.
5. Альсов СА, Фомичев АВ, Доронин ДВ и др. Клинический случай трансплантации сердца с предельно длительной холодовой ишемией донорского органа. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20 (1): 110–113. Al'sov SA, Fomichev AV, Doronin DV i dr. Klinicheskiy sluchay transplantatsii serdtsa s predel'no dlitel'noy kholodovoy ishemiey donorskogo organa. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2018; 20 (1): 110–113.
6. Kur F, Beiras-Fernandez A, Meiser B et al. Clinical heart transplantation (>5 hours): experiences with University of Wisconsin Solution. *Transplant Proc*. 2009; 41: 2247–2249.
7. Reitch HJ, Kobashigawa JA, Aintablian T et al. Effect of older donor age and cold ischemic time on long-term outcomes in heart transplantation. *Texas Heart Institute J*. 2018; 45: 17–22.
8. Russo MJ, Chen JM, Sorabella RA 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. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 133: 554–559.
9. Kobashigawa J, Khush K, Colvin M et al. Report from the American Society of Transplantation Conference on Donor Heart Selection in Adult Cardiac Transplantation in the United State. *Am J Transplant*. 2017; 17: 2559–2566.
10. Smith JM, de Pauw M, de Vries E et al. Donor scoring system for heart transplantation and the impact on patient survival. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31: 387–397.
11. Weiss ES, Allen JG, Kilic A et al. Development of a quantitative donor risk index to predict short-term mortality in orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31: 266–273.
12. Segovia J, Cosio MD, Barcelo JM et al. RADIAL: a novel primary graft failure risk score in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30: 644–651.
13. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA et al. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation*. 1995; 92: 2226–2235.

14. Santil Y, Aggarwal S. Vasoactive-inotropic score after pediatric heart transplant: a marker of adverse outcomes. *Pediatr Transplant*. 2013; 17: 567–572.
15. The ISHLT guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29: 914–956.
16. Jahania MS, Mullett TW, Sanchez JA et al. Acute allograft failure in thoracic organ transplantation. *J Card Surg*. 2000; 15: 122–128.
17. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24 (11): 1710–1720.
18. Berry GJ, Burke MM, Andersen C et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2013; 32 (12): 1147–1162.
19. Khoshbin E, Schueler S. Pre-transplant ventricular assist device explant. *Ann Cardiothorac Surg*. 2018; 7 (1): 160–168.
20. Mitropoulos FA, Odum J, Marelli D et al. Outcome of hearts with cold ischemic time greater than 300 minutes. A case-matched study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 28: 143–148.
21. Wittwer T, Wahler T. Marginal donor grafts in heart transplantation: lessons learned from 25 years of experience. *Transplant Int*. 2008; 21 (2): 113–125.
22. Conzan 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*. 2010; 29: 914–956.
23. Erasmus M, Neyrink A, Sabatino M, Potena L. Heart allograft preservation. *Curr Opin Cardiol*. 2017; 32: 292–300.
24. Marasco SF, Esmore DS, Negri J et al. Early institution of mechanical circulatory support improves outcomes in primary cardiac allograft failure. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24: 2037–2042.
25. Fernandez J, Aranda J, Mabbot S et al. Overseas procurement of donor hearts: ischemic time effect on postoperative outcomes. *Transplant Proceed*. 2001; 33: 3803–3804.
26. Jernryd V, Metzsch C, Andersson B, Nilsson J. The influence of ischemia and reperfusion time on outcome in heart transplantation. *Clin Transplant*. 2020; 34: e13840.
27. Yeen W, Polgar A, Guglin M et al. Heart transplantation with extended allograft ischemic time. *Transplant Proceed*. 2013; 45: 2399–2405.
28. Schipper DA, Marsh KM, Ferng AS et al. The critical role of bioenergetics in donor cardiac allograft preservation. *J Cardiovasc Transl Res*. 2016; 9 (3): 176–183.
29. Цибульников СЮ, Прокудина ЕС, Сингх Н и др. Ишемические и реперфузионные повреждения сердца: роль  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа и  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменника. Анализ экспериментальных и клинических данных. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2019; 105 (7): 801–811. Tsibul'nikov SYu, Prokudina ES, Singkh N i dr. Ishemicheskie i reperfuzionnye povrezhdeniya serdtsa: rol'  $\text{Ca}^{2+}$ -kanalov L-tipa i  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -obmennika. Analiz eksperimental'nykh i klinicheskikh dannykh. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2019; 105 (7): 801–811.
30. Пожилова ЕВ, Левченкова ОС, Новиков ВЕ. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности ее фармакологической модуляции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2014; 12 (3): 13–19. Pozhilova EV, Levchenkova OS, Novikov VE. Regulyatornaya rol' mitokhondrial'noy pory i vozmozhnosti ee farmakologicheskoy modulyatsii. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2014; 12 (3): 13–19.
31. Halestrap AP, Richardson AP. The mitochondrial permeability transition: a current perspective and role in ischemia/reperfusion injury. *J mol Cell Cardiol*. 2015; 78: 129–141.
32. Lund LH, Khush K, Cherikh WS et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fourth adult heart transplantation – 2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*. 2017; 36 (10): 1047–1059.
33. Singh SSA, Dalzell JR, Berry C et al. Primary graft dysfunction after heart transplantation: a thorn amongst the roses. *Heart Failure Reviews*. 2019; 24: 805–820.
34. Buchan TA, Moayedi Y, Truby LK et al. Incidence and impact of primary graft in adult heart transplant recipients: a systemic review and meta-analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2021; 40: 642–651.
35. Rustad LA, Nytroen K, Anderassen A et al. Heart transplant systolic and diastolic function is impaired by prolonged pretransplant graft ischemic time and high donor age: an echocardiographic study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013; 44: e97–e104.
36. Russo MJ, Chen JM, Sorabella RA 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. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 133: 554–559.
37. Jernryd V, Metzsch C, Andersson B, Nilsson J. The influence of ischemia and reperfusion time on outcome in heart transplantation. *Clin Transplant*. 2020; 34: e13840.
38. Sabatino M, Vitale G, Manfredini V et al. Clinical relevance of the International Society for Heart and Lung Transplantation consensus classification of primary graft dysfunction after heart transplantation: epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2017; 36 (11): 1217–1225.
39. Marasco SF, Esmore DS, Richardson M et al. Prolonged cardiac allograft ischemic time – no impact on long-term survival but at what cost? *Clin Transplant*. 2007; 21: 321–329.
40. Sing SSA, Banner NC, Rushton S et al. ISHLT primary graft dysfunction incidence, risk factors, and outcome: a UK national study. *Transplant*. 2019; 103: 336–343.
41. Isaac D. Primary cardiac allograft failure – defining, predicting, preventing. *J Heart Lung Transplant*. 2013; 32: 1168–1169.

Статья поступила в редакцию 10.05.2022 г.  
The article was submitted to the journal on 10.05.2022