

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-1-99-105

СРЕДНЕСРОЧНЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА С ДЛИТЕЛЬНОЙ ХОЛОДОВОЙ ИШЕМИЕЙ

*А.В. Фомичев¹, В.Н. Попцов², Д.А. Сирота¹, М.О. Жульков¹, А.Г. Едемский¹,
А.В. Протопопов¹, В.Е. Кливер³, А.И. Скокова², А.М. Чернявский¹, Д.С. Хван¹,
Х.А. Агаева¹*

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

Цель: сравнительный анализ отдаленных результатов трансплантации сердца с продленной и короткой холодовой ишемией. **Материалы и методы.** Проанализированы данные 29 ортотопических трансплантаций сердца с длительностью холодовой ишемии более 4 часов, выполненных в клинике Мешалкина в период с 2013 г. по настоящее время, от доноров из других регионов. В качестве группы контроля взяты 29 трансплантаций сердца с длительностью холодовой ишемии менее 4 часов, выполненных в этот же период. Минимальное расстояние между центром трансплантации и донорской базой – около 250 км (г. Барнаул), максимальное – около 850 км (г. Красноярск). Проведен анализ выживаемости реципиентов, а также особенностей послеоперационного периода. **Результаты.** Выживаемость на госпитальном этапе в группе реципиентов с длительной холодовой ишемией донорского сердца составила 89,7% (n = 26) при 3 летальных случаях (10,3%). Во второй группе (<240 мин) госпитальная выживаемость составила 79,3% (n = 23) при 6 (20,7%) летальных исходах. По данным анализа выживания Каплана–Мейера, различия между группами не выявлено (Log-Rank Test, P 1/4 0,59). Также длительность холодовой ишемии трансплантата не оказала отрицательного влияния на риск отторжения сердца, риск возникновения болезни коронарных артерий пересаженного сердца. **Заключение.** Трансплантация сердца с длительностью холодовой ишемии более 4 часов не продемонстрировала худших результатов по сравнению с короткой ишемией трансплантата, что дает основания для дальнейшего накопления опыта использования доноров сердца из отдаленных регионов.

Ключевые слова: трансплантация сердца, длительность холодовой ишемии.

MID-TERM AND LONG-TERM OUTCOMES FOLLOWING HEART TRANSPLANTATION WITH PROLONGED COLD ISCHEMIA

*A.V. Fomichev¹, V.N. Poptsov², D.A. Sirota¹, M.O. Zhulkov¹, A.G. Edemskiy¹,
A.V. Protopopov¹, V.Y. Kliver³, A.I. Skokova², A.M. Chernyavskiy¹, D.S. Khvan¹,
K.A. Agayeva¹*

¹ Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

² Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

³ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Objective: comparative analysis of long-term outcomes following heart transplantation (HT) with prolonged and short cold ischemia. **Materials and methods.** We analyzed the data of 29 orthotopic HT with >4 hours of cold

Для корреспонденции: Фомичев Алексей Вячеславович. Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.
Тел. (913) 487-29-65. E-mail: a_fomichev@list.ru

Corresponding author: Alexey Fomichev. Address: 15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation.
Phone: (913) 487-29-65. E-mail: a_fomichev@list.ru

ischemia. The transplant surgery was performed at Meshalkin National Medical Research Center between 2013 and the present time. Organs were obtained from donors from other regions. The control group consisted of 29 HTs with cold ischemia <4 hours, performed in the same period. The minimum distance between the transplant center and the donor base was about 250 km (Barnaul); the maximum distance was about 850 km (Krasnoyarsk). Recipient survival and postoperative peculiarities were analyzed. **Results.** In-hospital survival in the prolonged cold ischemia group was 89.7% (n = 26) with 3 deaths (10.3%). In the second group (<240 min), in-hospital survival was 79.3% (n = 23) with 6 (20.7%) deaths. The Kaplan-Meier survival analysis showed no difference between the groups (Log-Rank Test, P 1/4 0.59). In addition, cold ischemia time did not increase the risk of graft rejection and the risk of transplant coronary artery disease (TCAD). **Conclusion.** HT with cold ischemia >4 hours did not have worse outcomes than in short graft ischemia. This provides grounds for further accumulation of experience in the use of heart donors from remote locations.

Keywords: heart transplantation, cold ischemia time.

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире все большее число людей нуждаются в трансплантации сердца ввиду прогрессирования и декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Низкий уровень органного донорства и критический дефицит донорских органов остается камнем преткновения в области трансплантации органов и тканей в России. Несмотря на некоторое улучшение, достигнутое за последние годы, Россия все еще очень далека от лидирующих позиций в рейтинге органного донорства. Большое количество регионов вообще не участвуют в программе органного донорства и трансплантации. Реальный уровень развития органного донорства и трансплантологии определяют лишь несколько регионов, в большинстве остальных выполняются единичные трансплантации органов [2]. Это диктует необходимость поиска путей оптимального использования невостребованных органов из регионов со слабым развитием органного донорства. Использование органов из отдаленных регионов связано с рядом лимитирующих факторов, связанных со сложностью оценки качества донорского сердца, длительной транспортировкой, сложностями логистики, и конечно, длительной ишемией донорского органа. Общеизвестно, что запредельная ишемия донорского сердца сопровождается высоким риском дисфункции трансплантата и высокой летальностью [3]. Согласно российским национальным рекомендациям по трансплантации сердца, холодная ишемия более 4 часов сопровождается ухудшением функции миокарда, а при использовании сердец с длительной ишемией стоит рассматривать лишь доноров молодого возраста [4]. В доступных публикациях отсутствует единое мнение о безопасном «пороге» холодной ишемии донорского сердца и о критериях отбора доноров и реципиентов при длительной транспортировке.

На данный момент нет четких критериев, которые бы позволили достоверно сказать, что увеличение времени холодной ишемии может привести к фатальным последствиям для пациента, не изучены факторы риска. В статье представлен анализ опыта

ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, специфика организации донорской службы заключается в постоянном взаимодействии с соседними регионами, длительной транспортировке донорских сердец.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен ретроспективный анализ 58 трансплантаций сердца, выполненных в период с 20 июля 2012 г. по 23 октября 2019 г. В зависимости от времени холодной ишемии трансплантата пациенты разделены на две группы. Первую группу исследования составили 29 реципиентов, которым была произведена ОТС с холодной ишемией донорского сердца >240 мин, вторую группу – 29 реципиентов с короткой холодной ишемией донорского сердца (<240 мин). Исходные данные реципиентов представлены в таблице.

Таблица

Характеристика пациентов

Patient characteristics

Характеристика	Группа 1 (>240 мин)	Группа 2 (<240 мин)
Возраст, лет	42 [33–51]	47 [36–50]
ИМТ, кг/м ²	24,8 [23,3–31]	26,4 [22,4–29,5]
Пол		
Мужчины	20 (69%)	27 (93,1%)
Женщины	9 (31%)	2 (6,9%)
Диагноз		
ДКМП	25 (86,2%)	15 (51,7%)
ИКМП	3 (9,6%)	12 (37,9%)
ГКМП	0	1 (3,4%)
Ревматизм	0	1 (3,4%)
ВПС	1 (3,4%)	0
Время холодной ишемии миокарда, мин	350 [300–390] (240–456)	165 [150–180] (135–240)
Статус ургентности (UNOS)		
1a	3 (10,3%)	2 (6,9%)
1б	5 (17,2%)	2 (6,9%)
2	21 (72,4%)	25 (86,2%)
LVAD	6 (20,6%)	3 (10,3%)
ЭКМО	4 (15,4%)	2 (6,9%)

Механическая поддержка кровообращения (VAD) в качестве моста к трансплантации выполнялась 8 пациентам (27,6%) из 1-й группы и 3 пациентам из 2-й группы (9,6%). ЭКМО в качестве моста к ОТС в 1-й группе выполнялась 4 пациентам (13,7%), во 2-й – 2 пациентам.

Причиной длительной ишемии трансплантата являлась длительная транспортировка из смежных регионов: Кемеровская область, Красноярский край, Алтайский край. Из Кемеровской области и Алтайского края транспортировка осуществлялась на служебном транспорте (автомобиль), из Красноярского края – с использованием гражданской авиации.

Критерии селекции посмертных доноров были стандартными. Во всех случаях выполнялись одnogруппные пересадки с учетом соответствия по конституции донора и реципиента. Распределение по полу доноров значимо не различалось. Доноры с инотропной поддержкой более 20 мг/кг/мин (дофамин или добутамин) или другими адренергическими препаратами в аналогичных дозах, несмотря на агрессивную оптимизацию пред- и постнагрузки, не рассматривались. Медиана возраста доноров в группе длительной ишемии составила 40 (34–46) лет, в группе короткой ишемии – 43 (40–51) года. Критерии оценки донорского сердца были стандартными, доноры с расширенными критериями не рассматривались. Техника изъятия и метод консервации сердца были стандартными.

При выполнении ОТС использовалась бикавальная методика. Для оценки объемных характеристик сердца реципиента после трансплантации, давления в легочной артерии всем пациентам выполнялась контрольная трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) непосредственно после операции, на 5–10-е сут, и через 1 мес. Также выполнялся анализ риска отторжения донорского сердца на основании результатов эндомикардиальной биопсии согласно рекомендованной классификации ISHLT–WF 2004 г. (International Society for Heart and Lung Transplantation – working formulation, 2004).

В качестве первичной конечной точки взята общая выживаемость реципиентов. Максимальный период наблюдения реципиентов составил 137 недель в группе длительной ишемии трансплантата и 124 недели в группе короткой ишемии трансплантата. Также проанализировали показатели инотропного индекса на момент отключения от аппарата искусственного кровообращения, различия в частоте дисфункции трансплантата и необходимость механической поддержки сердца в периоперационном периоде, отторжение трансплантата, а также анализ факторов риска послеоперационных осложнений.

Учитывая малый размер выборки и ненормальный характер распределения (согласно критерию Шапиро–Уилка), данные представлены в виде: ме-

диана, 1-, 3-й квартиль. Использовались критерии непараметрической статистики: для сравнения независимых выборок – Манна–Уитни. Для выявления предикторов летальности использовался однофакторный регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Длительность инотропной поддержки

Первичная дисфункция трансплантата и необходимость в продолжении механической поддержки сердца в послеоперационном периоде в группе с длительной ишемией трансплантата возникла всего у 4 пациентов (15,4%), в группе с короткой холодовой ишемией – у 3 пациентов (11,5%) (рис. 1). Этим пациентам выполнялось подключение веноартериального ЭКМО с периферической канюляцией. Уровень инотропной поддержки на момент остановки искусственного кровообращения представлен инотропным индексом, при этом значимой разницы между двумя группами не было выявлено ($p = 0,13$) (рис. 2). Меди-

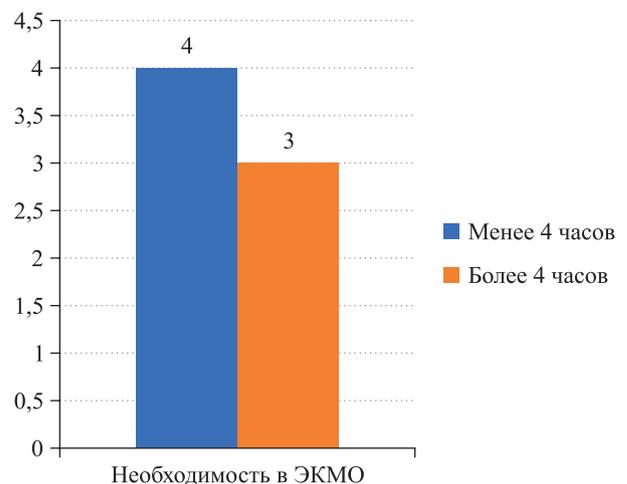


Рис. 1. Потребность в ЭКМО в послеоперационном периоде в исследуемых группах

Fig. 1. Need for ECMO in the postoperative period in the study groups

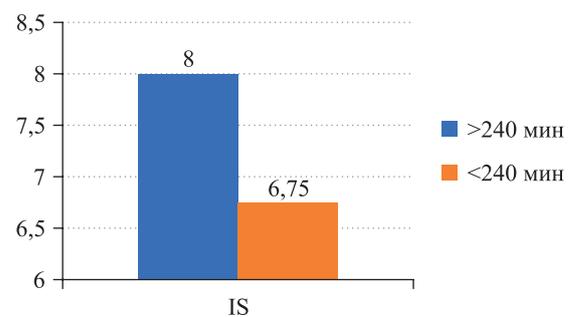


Рис. 2. Инотропный индекс в исследуемых группах

Fig. 2. Inotropic score in the study groups

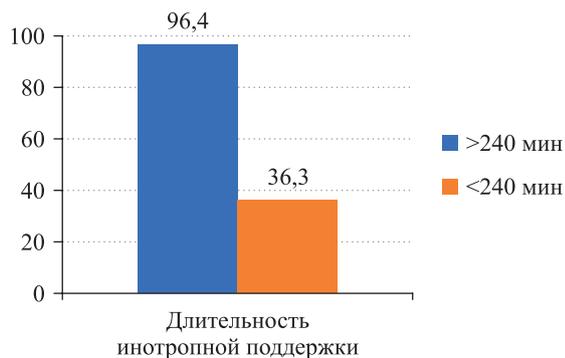


Рис. 3. Длительность инотропной поддержки в исследуемых группах

Fig. 3. Duration of inotropic support in the study groups

ана инотропного индекса в 1-й группе 8 (4–14,75), во 2-й – 6,75 (3,25–8). Общая длительность инотропной поддержки была несколько больше в группе длительной ишемии трансплантата ($p < 0,05$) (рис. 3).

Выживаемость на госпитальном этапе в группе реципиентов с длительной холодовой ишемией донорского сердца составила – 89,7% ($n = 26$) при 3 летальных случаях (10,3%). Структура летальности в группе длительной холодовой ишемии: 1 пациент погиб вследствие первичной дисфункции трансплантата, 2 пациента – по причине исходно тяжелого состояния (операция отчаяния), IA (UNOS) (рис. 4).

В одном случае причиной являлась выраженная правожелудочковая недостаточность после отключения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), в другом случае – интраоперационное массивное диффузное кровотечение на фоне коагулопатии, что было обусловлено крайне тяжелым предтрансплантационным статусом реципиента. Во второй группе (<240 мин) госпитальная выживаемость составила 79,3% ($n = 23$) при 6 (20,7%) летальных исходах. Структура летальности представлена на рис. 5. Причиной летальности явились острое отторжение, дисфункция трансплантата, ишемический инсульт, госпитальная пневмония, трикуспидальная недостаточность. Таким образом, летальность по причине первичной дисфункции трансплантата в раннем послеоперационном периоде наблюдалась у одного пациента в каждой группе. По данным анализа выживания Каплана–Мейера, разницы между группами не выявлено (Log-Rank Test, $P 1/4 0,59$) (рис. 6).

В отдаленном послеоперационном периоде в группе короткой ишемии трансплантата 3 пациента умерли по неизвестным причинам, один пациент погиб вследствие течения выраженной трикуспидальной недостаточности после ятрогенного повреждения хордального аппарата трикуспидального клапана во время биопсии миокарда, двое пациентов погибли по причине тяжелого течения коронавирусной ин-

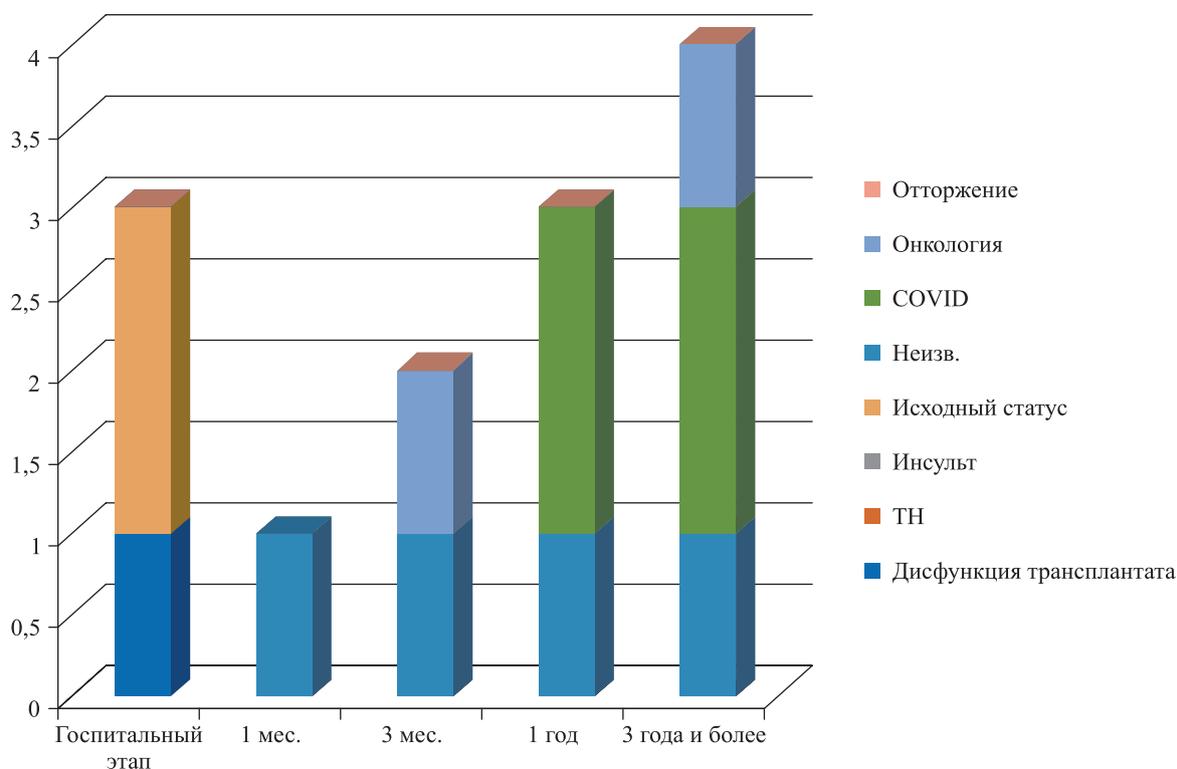


Рис. 4. Структура летальности в группе с длительной ишемией трансплантата

Fig. 4. Mortality patterns in the prolonged graft ischemia group

фекции, одна пациентка – вследствие абдоминальной инфекции (рис. 5). В группе длительной холодовой ишемии трансплантата через 1 и 3 месяца один пациент погиб по неизвестным причинам, один – вследствие прогрессирования онкологического заболевания, в среднесрочном и отдаленном периодах один пациент погиб вследствие онкологии, четверо – вследствие новой коронавирусной инфекции.

В средне- и долгосрочном периоде значимая болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) выявлена у 3 пациентов из группы длительной ишемии трансплантата и у 6 пациентов из группы короткой ишемии трансплантата (рис. 7).

При анализе частоты и степени острого клеточного отторжения в исследуемых группах в первые 30 дней после трансплантации на основании класси-

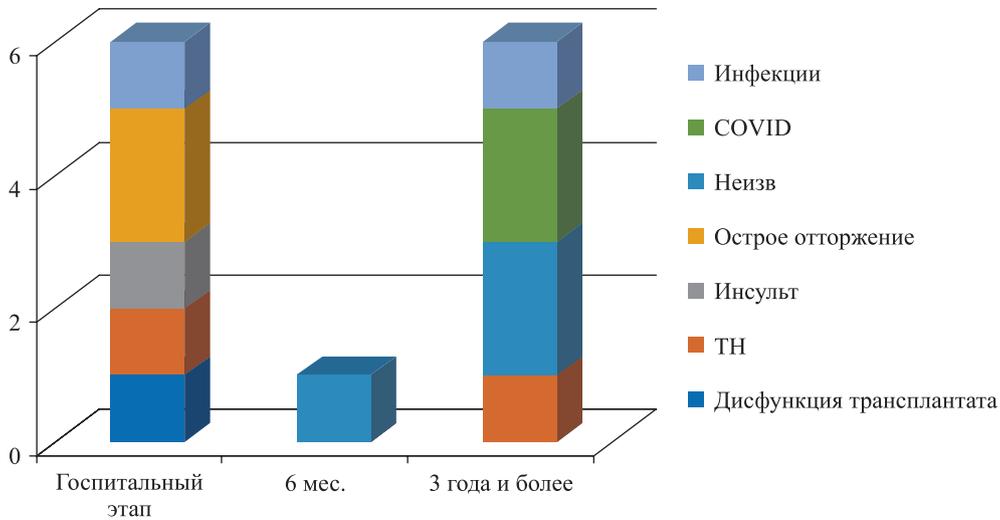


Рис. 5. Структура летальности в группе с короткой ишемией трансплантата

Fig. 5. Mortality patterns in the short graft ischemia group

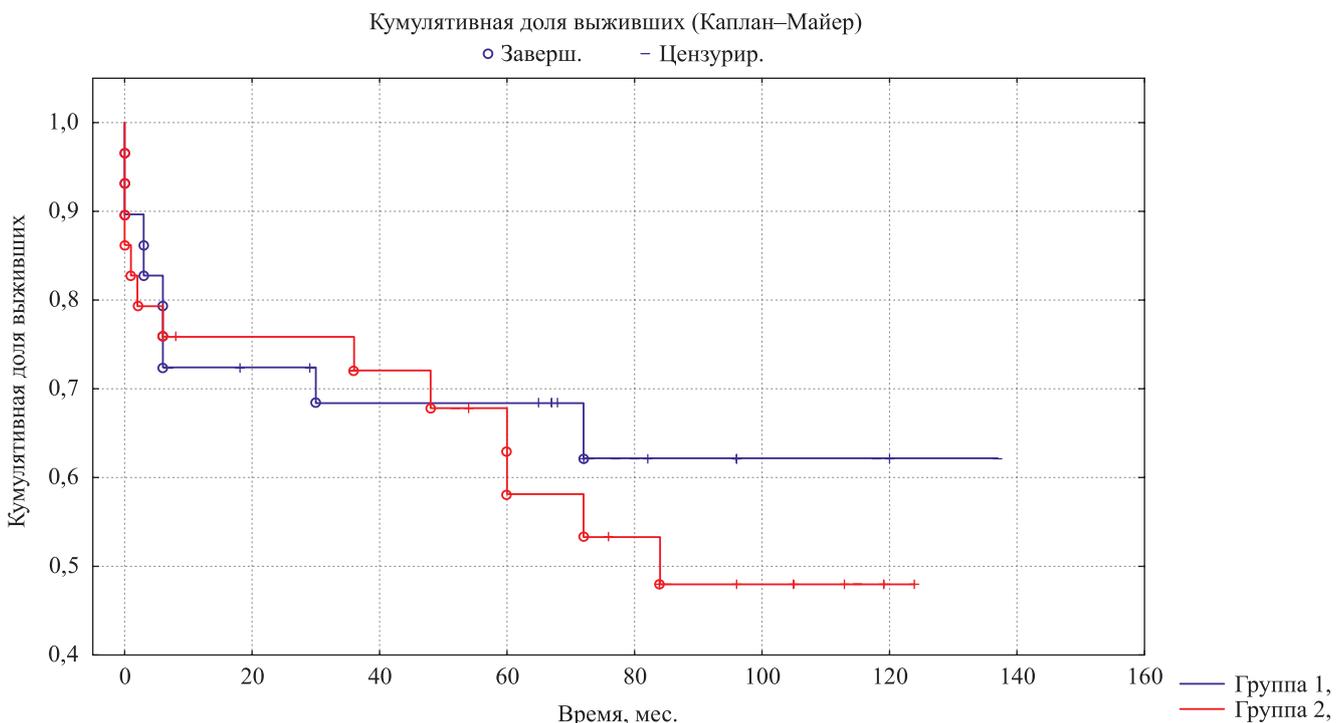


Рис. 6. Выживаемость реципиентов в группах за весь период наблюдения (мес.). Log-Rank Test (Spreadsheet1) WW = -1,376, Sum = 21,231, Var = 5,4010, Test statistic = -0,592046, p = 0,55382

Fig. 6. Recipient survival for the entire follow-up period (months). Log-Rank Test (Spreadsheet1) WW = -1.376, Sum = 21.231, Var = 5.4010, Test statistic = -0.592046, p = 0.55382

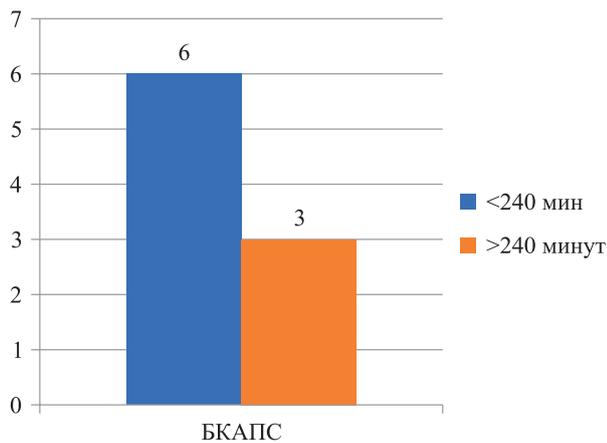


Рис. 7. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца в исследуемых группах

Fig. 7. Transplant coronary artery disease in the study groups

фикации Международного общества трансплантации сердца и легких (The International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT, 2004) показано, что длительность холодовой ишемии трансплантата не оказала отрицательного влияния на результаты ТС в 30-дневном периоде наблюдения. Изучаемые группы реципиентов характеризовались доминирующей легкой степенью отторжения (G1R), не требующей радикальной коррекции иммуносупрессивной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на активное развитие перфузионных технологий и попытки оптимизировать пул донорских органов, тема использования доноров сердца с расширенными критериями, и в частности, сердец с длительной холодовой ишемией, остается актуальной [5].

Учитывая тот факт, что в ряде случаев донорские сердца после длительной транспортировки, как органы от доноров с расширенными критериями, в нашем исследовании имплантировались urgentным реципиентам, исходная тяжесть пациентов в исследуемой группе была несколько выше, чем в группе сравнения. Два летальных случая были связаны именно с терминальным состоянием реципиентов, которым трансплантация сердца выполнялась как «операция отчаяния». Однако это не привело к более высокой летальности в группе с длительной ишемией трансплантата. Некоторые авторы выделяют предшествующую механическую поддержку как фактор риска неблагоприятного исхода [6].

Несомненно, современные реалии внесли свою лепту в течение посттрансплантационного периода реципиентов. Всего 6 человек в обеих группах умерли вследствие осложнений новой коронавирусной инфекции. Несмотря на то что в группе с длительной ишемией от COVID умерло 4 человека, а в группе

сравнения – два, мы не получили достоверной разницы в выживаемости реципиентов в группах. Анализ одного из основных потенциальных негативных факторов длительной ишемии – первичной дисфункции трансплантата, потребовавшей механической поддержки кровообращения, также не выявил преимущества короткой ишемии трансплантата.

Одним из выявленных последствий негативного влияния продленной ишемии донорского сердца стала длительность и более высокие дозы инотропной поддержки в раннем послеоперационном периоде.

К сожалению, нам не удалось определить порог безопасного времени холодовой ишемии, вероятно, по причине малой выборки наблюдений.

В доступных публикациях много данных, свидетельствующих о неблагоприятном влиянии холодовой ишемии более 240 минут на результаты трансплантации.

Подобные результаты получили авторы из Испании, которые проанализировали результаты трансплантации сердца в 17 центрах Испании за 2008–2018 гг. Сделаны выводы о неблагоприятном влиянии длительности холодовой ишемии более 4 часов на месячную и годовую летальность [5].

Группа авторов из США при анализе результатов 317 трансплантаций сердца определила, что каждый час холодовой ишемии увеличивает риск первичной дисфункции трансплантата в 1,8 раза [6].

Несомненно, существует ряд публикаций, демонстрирующих возможность трансплантации сердца с ишемией трансплантата более 300 минут и более.

Ученые из США установили, что трансплантация сердца с холодовой ишемией более 5 часов сопровождается худшей выживаемостью при наличии таких факторов риска, как ЭКМО и диализ в предоперационном периоде, диагноз ишемической кардиомиопатии, а также при использовании доноров 0(I) группы [7].

Авторы из больницы имени С.П. Боткина и НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова выделяют оптимальную длительность холодовой ишемии (менее 180 минут) и длительную (более 240 минут). Пороговым значением считают 300 минут, при наличии факторов риска (пожилой возраст, высокие дозы инотропной поддержки и др.) этот порог превышать не рекомендуют [8].

Анализ результатов 323 трансплантаций сердца позволил авторам установить безопасность трансплантации сердца с холодовой ишемией как минимум до 300 минут [9].

Интересный анализ результатов 26 996 трансплантаций сердца (UNOS) был выполнен авторами из США. Пациенты были разделены на группы в зависимости от расстояния между центром трансплантации и донорской базой; 134 трансплантации были выполнены с длительной транспортировкой

более чем на 1500 миль и длительностью холодовой ишемии 7,5 часа. Не было выявлено значимой разницы в 1-летней и 5-летней выживаемости между группами [10].

Анализ данных литературы затрудняется неоднородностью исследований – разная география, принципы распределения органов, особенности отдельных центров, опыт.

Несмотря на внешние факторы, влияющие на анализ данных, по мере накопления опыта, учитывая особенности организации системы органного донорства в Сибирском федеральном округе, ближайшие и отдаленные результаты трансплантации сердца с продленной холодовой ишемией сравнимы с результатами трансплантации сердца с ишемией менее 240 минут. Очевидно, что использование донорских органов с продленной холодовой ишемией имеет свои критерии включения и исключения, факторы риска, необходим четкий алгоритм использования этой категории доноров, который будет учитывать все возможные особенности регионов и отдельных центров трансплантации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трансплантация сердца с длительностью холодовой ишемии более 4 часов не продемонстрировала худших результатов по сравнению с короткой ишемией трансплантата. Учитывая малый опыт, не удалось выявить пороговое значение ишемии и предикторы летальности. Однако показатели выживаемости после трансплантации сердца с продленной холодовой ишемией дают основания для дальнейшего накопления опыта использования доноров сердца из отдаленных регионов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Shafiq F, Wang Y, Li G et al.* Clinical outcome of donor heart with prolonged cold ischemic time: A single-center study. *J Card Surg.* 2019; 35 (2): 397–404. doi: 10.1111/jocs.14404.
2. *Готье СВ, Хомяков СМ.* Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2020 году.

XIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2021; 23 (3): 8–34. *Gautier SV, Khomyakov SM.* Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2020 13th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2021; 23 (3): 8–34. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-3-8-34>.

3. *Nicholas R, Thomas Helen L et al.* The importance of cold and warm cardiac ischemia for survival after heart transplantation. Original articles. *Clinical transplantation.* 2008 Aug 27; 86 (Issue 4): 542–547. doi: 10.1097/TP.0b013e31818149b9.
4. Трансплантация сердца. Национальные клинические рекомендации. 2013. Heart transplantation. National clinical guidelines. 2013.
5. *Valero-Masa MJ, González-Vilchez F, Almenar-Bonet L et al.* Cold ischemia >4 hours increases heart transplantation mortality. An analysis of the Spanish heart transplantation registry. *Int J Cardiol.* 2020; 319: 14–19.
6. *Nicoara A, Ruffin D et al.* Primary graft dysfunction after heart transplantation: Incidence, trends, and associated risks. *American Journal of Transplantation.* 2018; 18 (Issue 6): 1461–1470. <https://doi.org/10.1111/ajt.14588>.
7. *Tang P, Lei L et al.* Risk factors for heart transplantation survival with greater than 5 h of donor heart ischemic time. *Journal of Cardiac Surgery.* 2021 Aug; 36 (8): 2677–2684. doi: 10.1111/jocs.15621.
8. *Тенчурина ЭА, Минина МГ.* Современные представления о критериях селекции доноров сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020; 22 (3): 174–181. *Tenchurina EA, Minina MG.* Modern ideas in heart donor selection criteria. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2020; 22 (3): 174–181. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-3-174-181>.
9. *Yeen W, Polgar A, Guglin M et al.* Outcomes of adult orthotopic heart transplantation with extended allograft ischemic time. *Transplant Proc.* 2013; 45 (6): 2399–2405.
10. *Gaffey AC, Chen CW, Chung JJ et al.* Extended distance cardiac allograft can successfully be utilized without impacting long-term survival. *J Heart Lung Transplant.* 2017; 36 (9): 968–972. doi: 10.1016/j.healun.2017.04.002.

*Статья поступила в редакцию 25.08.2022 г.
The article was submitted to the journal on 25.08.2022*