DOI: 10.15825/1995-1191-2023-4-96-101

ПЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

В.Л. Коробка^{l, 2}, М.Ю. Кострыкин l , 2 , А.А. Дюжиков l , 2 , В.Д. Шамханьян l , Д.К. Лобачев l , О.В. Котов l , А.А. Карташов l , А.В. Сумин l , М.В. Гуснай l , 2 , А.И. Трапезникова l , Е.А. Кудряшова l , Р.В. Коробка l , 2

Цель исследования: оценить результаты трансплантаций сердца, выполненных в ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница» за пять лет. Материалы и методы. В период с 2017-го по 2022 год в нашей клинике было выполнено 29 ортотопических трансплантаций сердца (ТС). Причиной сердечной недостаточности в 21 случае (72,4%) являлся постинфарктный кардиосклероз, в 8 случаях (27,6%) – дилатационная кардиомиопатия. Реципиентами были 27 (93,1%) мужчин и 2 (6,9%) женщины. Средний возраст составил 53.14 ± 8.7 года (от 34 до 67 лет). Всем пациентам проводилась четырехкомпонентная иммуносупрессивная терапия, включающая в себя индукцию моноклональными антителами, а после ТС использовались ингибитор кальциневрина, микофеноловая кислота и кортикостероид. Результаты. Госпитальная летальность составила 10,34% (n = 3). Причинами летальных исходов в этот период стали полиорганная недостаточность и инфекционно-септические осложнения. После выписки за 5 лет умерло 4 (13,8%) реципиента. Причинами смерти в отдаленном периоде стали реакция отторжения с развитием дисфункции трансплантата – у 3 (75%) реципиентов, инфекционно-септические осложнения – у 1 (25%) реципиента. Анализ выживаемости проводился по методу Kaplan-Meier. Годовая выживаемость составила 80,9%. Трехлетняя выживаемость соответствует пятилетней и составила 70,56%. 5-летняя выживаемость пациентов, переживших первый год после ТС, составила 86,1%. Максимальный срок наблюдения – 64 месяца. Заключение. Трансплантация сердца является наиболее эффективным методом лечения больных с терминальной сердечной недостаточностью. Пятилетний опыт ТС в нашем центре показал уровень выживаемости, сопоставимый с данными международного общества ISHLT.

Ключевые слова: трансплантация сердца, сердечная недостаточность, иммуносупрессивная терапия.

A 5-YEAR SINGLE-CENTER EXPERIENCE IN HEART TRANSPLANTATION IN ROSTOV OBLAST

V.L. Korobka^{1, 2}, M.Yu. Kostrykin^{1, 2}, A.A. Duzhikov^{1, 2}, V.D. Shamkhanyants¹, D.K. Lobachev¹, O.V. Kotov¹, A.A. Kartashov¹, A.V. Sumin¹, M.V. Gusnay^{1, 2}, A.I. Trapeznikova¹, E.A. Kudryashova¹, R.V. Korobka^{1, 2}

Objective: to evaluate the outcomes of heart transplants performed at Rostov Regional Clinical Hospital within five years. **Materials and methods.** Between 2017 and 2022, 29 orthotopic heart transplants (HT) were performed in our clinic. Heart failure was caused by postinfarction cardiosclerosis (21 cases, 72.4%) and dilated cardiomyopathy (8 cases, 27.6%). Among the recipients, 27 (93.1%) were men and 2 (6.9%) were women. Mean age was 53.14 ± 8.7 years (34 to 67 years). All patients received quadruple-drug immunosuppressive therapy, including induction with monoclonal antibodies; calcineurin inhibitor, mycophenolic acid, and corticosteroid were used

Для корреспонденции: Лобачев Дмитрий Константинович. Адрес: 344015, Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170. Тел. (989) 716-83-78. E-mail: dmitriycvs@yandex.ru

Corresponding author: Dmitriy Lobachev. Address: 170, Blagodatnaya str., Rostov-on-Don, 344015, Russian Federation.

Phone: (989) 716-83-78. E-mail: dmitriycvs@yandex.ru

 $^{^1}$ ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Российская Федерация 2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

¹ Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

after HT. **Results.** In-hospital mortality was 10.34% (n = 3). The causes of death were multiple organ failure and infectious and septic complications. After discharge, 4 (13.8%) recipients died over 5 years. Rejection reaction with the development of graft dysfunction (3 recipients, 75%), infectious and septic complications (1 recipient, 25%) were the causes of death in the long-term period. The survival rate was analyzed according to the Kaplan–Meier estimate. One-year survival was 80.9%. Three-year survival rate corresponded to the 5-year survival rate – 70.56%. Five-year survival of patients surviving the first year after HT was 86.1%. Maximum follow-up period was 64 months. **Conclusion.** HT continues to be the gold standard for patients with end-stage heart failure. Five-year HT experience in our center has shown a survival rate that is comparable to that of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT).

Keywords: heart transplantation, heart failure, immunosuppressive therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительную эволюцию лечения пациентов с сердечной недостаточностью, у некоторых из них даже при условии подбора оптимальной терапии состояние остается тяжелым, качество жизни низким, а прогноз неутешительным [1].

За последние 20 лет в РФ число пациентов с ХСН III—IV ФК увеличилось на 1,3% (с 1,8 до 3,1%) и составило 4,5 млн человек. Прогноз таких пациентов неблагоприятен: медиана времени дожития при ХСН III—IV ФК составляет 3,8 года. Смертность в течение года в данной группе даже в условиях лечения в специализированном стационаре составляет 10,2% [2]. В группе пациентов с рефрактерной формой ХСН смертность в течение года может достигать 50% [3].

На сегодняшний день единственным эффективным методом лечения пациентов с терминальной стадией ХСН, достоверно позволяющим увеличить выживаемость, повысить толерантность к физической нагрузке и улучшить качество жизни, является трансплантация сердца (ТС). Кроме того, в большинстве случаев, ТС позволяет пациентам вернуться к активной деятельности [4].

В настоящее время во всем мире ежегодно проводится более 5000 ТС [5]. Постоянное развитие хирургических методов и технологий, совершенствование и появление новых схем иммуносупрессивной терапии способствовали значительному улучшению прогноза после ТС [6]. По данным ISHLT, за последние десятилетия выживаемость пациентов после трансплантации значительно улучшилась и на сегодняшний день медиана выживаемости превышает 12 лет [5].

За последние десятилетия отечественное здравоохранение прошло огромный путь. Благодаря активному развитию трансплантологии за последние 14 лет количество ТС выросло в 10 раз. Таким образом, показатель количества ТС в России на 1 млн населения увеличился с 0,2 в 2008 году до 2,0 в 2022 году. А общее количество выполненных ТС за 35 лет составило 2200 [7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Начало программы ТС в Ростовской области было положено в 2017 году. За пять лет в кардиохирургическом центре ГБУ РО «РОКБ» было выполнено 29 ортотопических трансплантаций сердца. Анализ полученных результатов был проведен ретроспективно.

С ноября 2017 года по ноябрь 2022 года в листе ожидания на ТС находилось 54 пациента. Из них трансплантация была выполнена 29 (53,7%) пациентам; 10 (18%) больных, находившихся в ЛО, умерли от прогрессирования ХСН при отсутствии технической возможности выполнения трансплантации сердца либо использования механической поддержки в качестве моста к ТС. По различным причинам вышли из ЛО 2 (4%) пациента; у одного пациента на фоне подобранной терапии наступила ремиссия заболевания, улучшились показатели гемодинамики, возросла фракция выброса, ввиду чего он исключен из ЛО; 13 (24%) больных на момент написания статьи оставались в ЛОТС.

Для включения в лист ожидания на TC отбирались пациенты с терминальной стадией XCH, рефрактерной к оптимальной медикаментозной терапии, и прогнозом однолетней выживаемости без трансплантации <50%. К объективным критериям такого прогноза относятся:

- фракция выброса левого желудочка менее 20%;
- давление заклинивания в легочной артерии
 >20 мм рт. ст.;
- снижение пикового потребления кислорода (пик VO₂) <12 мл/кг/мин у пациентов, не получающих бета-адреноблокаторы, и <14 мл/кг/мин на фоне приема максимально переносимой дозы бета-адреноблокаторов;
- признаки тяжелой ишемии миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца, которые значительно ограничивают повседневную деятельность при невозможности проведения реваскуляризации методами коронарного шунтирования или чрескожной ангиопластики коронарных артерий;

 рецидивирующие жизнеугрожающие нарушения ритма, рефрактерные к медикаментозной терапии, а также к электрофизиологическим методам лечения (катетерная абляция и(или) имплантация кардиовертера-дефибриллятора) [8].

Основным противопоказанием для включения в лист ожидания было выявление высокого сосудистого сопротивления малого круга кровообращения (более 5 ед. Вуда), без эффекта на ингаляцию вазодилататоров.

Среди прооперированных пациентов этиологией терминальной сердечной недостаточности в 21 случае (72,4%) являлся постинфарктный кардиосклероз, в 8 случаях (27,6%) — дилатационная кардиомиопатия; 93,1% (n = 27) реципиентов — мужчины, 6,9% (n = 2) — женщины. Средний возраст составил $53,14\pm8,7$ года (от 34 до 67 лет).

Для оценки степени сердечной недостаточности выполнялся тест с 6-минутной ходьбой, который в среднем составил $257\pm83,4$ м: у 16~(55,2%) реципиентов соответствовала IV ФК, у 13~(44,8%) – III ФК по NYHA.

Данные эхокардиографии характеризовались выраженным снижением сократимости миокарда левого желудочка — ФВ ЛЖ 22,11 \pm 8 (10–47%), кардиомегалией (конечно-диастолический размер ЛЖ 71,54 \pm 8,7 мм (55–87 мм), конечно-диастолический объем ЛЖ 291,6 \pm 79,8 мл (160–550 мл), умеренной легочной гипертензией (среднее давление в легочной артерии 32,7 \pm 11,24 мм рт. ст.

По результатам катетеризации правых отделов сердца отмечалось умеренное повышение давление в легочной артерии $-29,37\pm13,28$ мм рт. ст. (от 10 до 63), повышенное легочное сосудистое сопротивление в единицах Wood $-1,58\pm0,83$ (от 0 до 3,1), низкий сердечный индекс $-1,85\pm0,58$ л/мин/м² (0,46–3,2).

Во всех случаях была применена бикавальная техника ТС.

Временные показатели составили: ИК 178,9 \pm 38,77 мин (123–273), время аноксии донорского сердца 144,5 \pm 32,87 мин (78–220), время операции 296,39 \pm 61,5 мин (218–450). Среднее время нахождения пациентов в отделении реанимации составило 7,36 \pm 3,1 сут.

В постперфузионном периоде все пациенты получали инотропную поддержку допамином, в 91% случаев — в сочетании с адреналином, в 79% — с проведением вазопрессорной поддержки норадреналином. Коррекцию ПЖН проводили с использованием левосимендана, силденофила, ингаляций оксида азота и илпроста. Все препараты вводились в средних терапевтических дозах.

После ТС все пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, которая была

подобрана с учетом минимизации токсического действия препаратов на реципиента. Гистологическая оценка биоптатов проводилась по классификации ISHLT-2004. Среднее время пребывания реципиента в стационаре составило 36.2 ± 12.4 сут.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен анализ всех выполненных случаев ОТС. За время наблюдения умерло 24% (n = 7) реципиентов. Госпитальная летальность составила 10,3% (n = 3). При этом 30-дневная летальность составила 3,44% (n = 1). В сроки наблюдения до 3 месяцев умерло 13,8% (n = 4) реципиентов.

Основными причинами ранней смертности явились полиорганная недостаточность (ПОН) и инфекционно-септические осложнения, что составило 100% (n = 4) в структуре ранней смертности (рис. 1). При этом причиной госпитальной летальности в 2 случаях явилась ПОН, развившаяся на фоне острой сердечной недостаточности по правожелудочковому типу, а вследствие сочетания сепсиса и ПОН умер 1 пациент. Один реципиент был выписан в удовлетворительном состоянии, но через месяц повторно госпитализирован с двусторонней тотальной пневмонией, в результате чего умер от инфекционно-септических осложнений.

Среди нефатальных осложнений (рис. 2) в раннем послеоперационном периоде правожелудочковая недостаточность (ПЖН) отмечалась у 18 (69,2%) пациентов. Для коррекции ПЖН во всех случаях применялся левосимендан, у 18 (62%) пациентов применялся силденафил, у 5 (17,2%) — ингаляции оксида азота, 2 (6,9%) реципиентам потребовалось проведение трехкомпонентной терапии: силденафил, ингаляции оксида азота и илпроста.

Послеоперационная почечная дисфункция, потребовавшая проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), была отмечена у 3 (11,6%) пациентов.

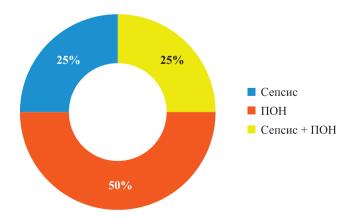


Рис. 1. Причины ранней летальности после ТС

Fig. 1. Causes of early post-HT mortality



Рис. 2. Структура нефатальных осложнений в госпитальном периоде

Fig. 2. Structure of non-fatal in-hospital complications

Инфекционные осложнения в госпитальный период были представлены пневмонией бактериальной этиологии у 1 (3,85%) пациента.

В одном случае у пациента на 10-е сутки после ТС развилось кровотечение, которое было успешно купировано. Дальнейший послеоперационный период протекал гладко, на 32-е сутки пациент выписан из стационара.

Одной пациентке, оперированной в 2021 году, на 2-е сутки потребовался перевод в инфекционный госпиталь ввиду полученного положительного анализа на SARS-CoV-2. Послеоперационный период протекал гладко, терапия контролировалась и согласовывалась дистанционно. Спустя 13 дней переведена в отделение кардиологии. После проведения необходимых инструментальных обследований, в том числе эндомиокардиальных биопсий, и по достижении целевых лабораторных показателей выписана на 15-е сутки.

Острая реакция отторжения в госпитальный период диагностирована у 2 (7,7%) реципиентов.

Анализ результатов биоптатов проводился по рекомендованной классификации острого отторжения ISHLT-WF 2004 года (International society for heart and lung transplantation – working formulation, 2004). Для купирования острого криза отторжения проводились пульс-терапия метилпреднизолоном (в дозе 1,0 г 3 раза в сутки), плазмофильтрация, терапия иммуноглобулинами.

У 5 реципиентов (17,2%) при контрольном обследовании на разных сроках после ТС была выявлена болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца, что в двух случаях потребовало выполнения стентирования пораженных сегментов коронарных артерий, а в случаях, где стенозы были гемодина-

мически не значимые, – коррекции гиполипидемической терапии.

В отдаленный период умерло 3 реципиента. Причиной летальных исходов в поздний период во всех случаях стала реакция отторжения трансплантата в сочетании с другими осложнениями. Так, один пациент умер через 7 месяцев в связи с инфекционно-септическими осложнениями на фоне острого гуморального отторжения трансплантата, один пациент — через 14 месяцев от тромбоэмболии легочной артерии на фоне острого клеточного отторжения 2R, острого гуморального отторжения, один пациент — через 24 месяца от инфаркта миокарда на фоне острого гуморального отторжения.

Всего за все время наблюдения клеточное отторжение 1R диагностировали у 13 (44,8%) реципиентов, 2R - y + (13,8%). Гуморальное отторжение AMR I степени диагностировали у 3 (10,3%) реципиентов, все эти случаи оказались летальными.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время существует две наиболее распространенные техники трансплантации сердца: биатриальная, разработанная в 1921 г. R. Lower и N. Shumway, и бикавальная, предложенная в 1990 г. М. Yacoub и D. Sievers [9, 10]. Учитывая преимущества бикавальной техники в виде сохранения нормальной геометрии правого предсердия, снижения частоты дисфункции синусового узла и трикуспидальной недостаточности, данную методику мы считаем наиболее оптимальной и используем в нашем центре. Все пациенты на момент выписки имели синусовый ритм.

Оценивая наши результаты TC, мы видим, что основная причина ранней послеоперационной летальности пациентов связана с явлениями полиорганной недостаточности и септическими осложнениями на фоне иммуносупрессии.

Применяемые на сегодняшний день схемы иммуносупрессивной терапии позволяют в большинстве случаев достигнуть баланса в виде достаточного подавления реакции отторжения и предотвращения чрезмерной иммуносупрессии. А применение индукционной терапии позволяет уменьшить риск развития острого отторжения и отсрочить прием нефротоксичных ингибиторов кальциневрина.

В нашем случае индукция иммуносупрессии включала пероральный прием микофеноловой кислоты (майфортик) 360–720 мг перед операцией, инфузию моноклональных антител (базиликсимаб) в дозировке 20 мг перед наложением зажима на аорту и введение метилпреднизолона перед включением кровотока. После ТС на 4-е сутки проводилось повторное введение базиликсимаба. В дальнейшем

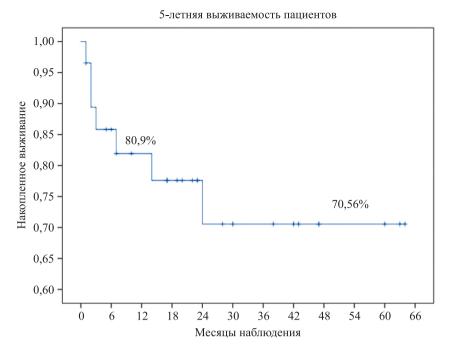


Рис. 3. Выживаемость пациентов по Kaplan-Meier

Fig. 3. Kaplan-Meier patient survival

больные получали трехкомпонентную схему иммуносупрессивной терапии, включающую: ингибитор кальциневрина (такролимус), микофенолат натрия (майфортик) и кортикостероид (преднизолон). Прием ингибиторов кальциневрина начинали со 2—3-го дня после операции под контролем функции почек, постепенно повышая дозу препарата до необходимой. В соответствии со схемой, предложенной специалистами НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова, целевым уровнем средней концентрации такролимуса в крови в 1-й год после ТС считали снижающийся уровень от 15 до 5 нг/мл, в последующем концентрацию поддерживали на уровне 5 нг/мл [11, 12].

В нашей практике было 2 случая развития судорожного синдрома на фоне приема такролимуса, при этом его концентрация в крови была в рамках целевых значений, что потребовало замены препарата на циклоспорин.

Несмотря на постоянное усовершенствование иммуносупрессивной терапии, появление новых препаратов, идеальной схемы иммуносупрессии не существует, и часть пациентов нуждается в индивидуальном подборе терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, подводя итог 5-летнего опыта в нашем центре, можно сказать, что ТС является наиболее эффективным методом лечения терминальной стадии ХСН, позволяющим не только продлить жизнь пациентов, но и повысить качество их жизни, а в большинстве случаев вернуться к активной деятельности.

Наибольший удел фатальных осложнений попрежнему характерен для первых месяцев после ТС, что говорит о необходимости дальнейшего усовершенствования схем иммуносупрессивной терапии, адекватность которой позволит избежать как развития острого отторжения, так и инфекционных осложнений. А оптимизация листа ожидания и работы районных лечебных учреждений по раннему выявлению и маршрутизации пациентов с тяжелой/ терминальной ХСН позволит уменьшить долю ПОН в структуре ранней смертности и повысить выживаемость пациентов после операции.

Наилучшие результаты достигаются при тщательном отборе пациентов и неукоснительном выполнении всех врачебных рекомендаций в послеоперационном периоде.

1-годичная выживаемость по Kaplan—Meier в нашем исследовании составила 80,9% (рис. 3). Общая 5-летняя выживаемость составила 70,56%. 5-летняя выживаемость пациентов, переживших первый год после ТС, равнялась 86,1%, что сопоставимо с данными ISHLT.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1. *Truby LK, Rogers JG*. Advanced heart failure: epidemiology, diagnosis, and therapeutic approaches. *JACC Heart Fail*. 2020; 8 (7): 523–536.
- 2. Поляков ДС, Фомин ИВ, Беленков ЮН, Мареев ВЮ, Агеев ФТ, Артемьева ЕГ и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология. 2021; 61 (4): 414. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, Artemjeva EG et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Kardiologiia. 2021; 61 (4): 4–14. https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628.
- 3. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D Jr, Kucheryavaya AY et al. The international thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-fifth adult heart transplantation report 2018; focus theme: multiorgan transplantation. J Heart Lung Transplant. 2018; 37 (10): 1155–1168.
- 4. Stehlik J, Kobashigawa J, Hunt SA, Reichenspurner H, Kirklin JK. Honoring 50 years of clinical heart transplantation in circulation: in-depth state-ofthe-art review. Circulation. 2018; 137 (1): 71–87.
- Penninga L, Møller C, Gustafsson F, Steinbrüchel D, Gluud C. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression after heart transplantation: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised trials. Eur J Clin Pharmacol. 2010; 66: 1177–1187.
- Kirk R, Edwards LB, Aurora P, Taylor DO, Christie J, Dobbels F et al. Registry of the International society for heart and lung transplantation: Eleventh official lung and heart/lung transplantation report – 2008. J Heart Lung Transplant. 2008; 27 (9): 978–983.
- Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2021 году.
 XIV сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии

- и искусственных органов. 2022; 24 (3): 8–31. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2021. 14th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2022; 24 (3): 8–31. (In Russ.). https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-8-31.
- Клинические рекомендации МЗ РФ «Трансплантация сердца, наличие трансплантированного сердца, отмирание и отторжение трансплантата сердца», 2020 г. Klinicheskie rekomendatsii MZ RF «Transplantatsiya serdtsa, nalichie transplantirovannogo serdtsa, otmiranie i ottorzhenie transplantata serdtsa», 2020 g. https://transpl.ru/upload/medialibrary/d27/d273c88a64b6b5197bf6ff2ca177765a.pdf.
- 9. Lower RR, Shumway NE. Studies on the orthotopic homotransplantation of the canine heart. Surg Forum. 1960; 11: 18.
- Sarsam MA, Campbell CS, Yonasn NA, Deiraniya AK, Rahman AN. An alternative surgical technique in orthotopic cardiac transplatation. J Card Surg. 1993; 8: 344–349.
- Готье СВ, Мойсюк ЯГ. Трансплантология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей. М., 2014; 432. Gautier SV, Moysyuk YaG. Transplantology. Pharmacotherapy without errors. A guide for doctors. M., 2014; 432.
- 12. Хубутия МШ, Соколов ВВ, Редкобородый АВ, Козлов ИА, Тимербаев ВХ, Хуцишвили ЛГ и др. Опыт 70 трансплантаций сердца в многопрофильном медицинском учреждении. Трансплантология. 2018; 10 (3): 197–206. Khubutiya MS, Sokolov VV, Redkoborodyy AV, Kozlov IA, Timerbaev VK, Khutsishvili LG et al. The experience of 70 heart transplants in a multidisciplinary medical care facility. Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation. 2018; 10 (3): 197–206. https://doi.org/10.23873/2074-0506-2018-10-3-197-206.

Статья поступила в редакцию 17.07.2023 г. The article was submitted to the journal on 17.07.2023