

DOI: 10.15825/1995-1191-2016-4-33-42

ШЕСТИЛЕТНИЙ ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА В ФГБУ «СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА»

*Е.В. Шляхто, М.Л. Гордеев, М.А. Карпенко, Г.В. Николаев, А.С. Гневашев,
В.К. Гребенник, Е.Я. Малая, А.В. Наймушин, В.Е. Рубинчик, И.В. Сухова,
М.Ю. Ситникова, О.М. Моисеева, Л.Б. Митрофанова, Д.А. Зверев, П.А. Федотов,
Ю.В. Сазонова, С.С. Степанов*

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить результаты трансплантаций сердца (ТС), выполненных в ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» за шесть лет. **Материалы и методы.** В период с 2010-го по 2015 год в Центре было выполнено 65 ТС. Средний возраст реципиентов составил $44,3 \pm 14$ лет (от 10 до 64 лет). В качестве «моста» к ТС у 7 пациентов перед пересадкой были имплантированы устройства вспомогательного кровообращения (УВК) Excor. Для индукции иммуносупрессивной терапии у 19 пациентов (29%) применялся антитимоцитарный иммуноглобулин, у 46 пациентов (71%) – базиликсимаб. **Результаты.** У 5 (7,7%) пациентов, в связи с тяжелой правожелудочковой недостаточностью, в раннем периоде после ТС была установлена система ЭКМО. У 3 (4,6%) больных ввиду развития трикуспидальной недостаточности была выполнена пластика трикуспидального клапана по Батиста. Проведение сеансов заместительной почечной терапии после ТС потребовалось у 11 (16,9%) реципиентов. Всего за шестилетний период наблюдения у всех пациентов было выполнено 598 эндомикардиальных биопсий (ЭМБ). В 286 (48%) случаях диагностировано клеточное отторжение трансплантата стадии R1 или R2. 30-дневная госпитальная летальность составила 3,1% (2 пациента). Выживаемость в отдаленном периоде составила: через 6 месяцев – 92%, через 1 год – 91%, общая выживаемость за 6 лет наблюдения – 89%. Максимальный срок наблюдения – 71 месяц. **Заключение.** Шестилетний опыт ТС в нашем Центре показал высокий уровень выживаемости после операции. Имплантация УВК является «мостом» к ТС у больных с терминальной стадией ХСН. ЭМБ остается единственным эффективным методом диагностики острого отторжения трансплантата сердца. Через два месяца после ТС в структуре инфекционных осложнений увеличивается частота вирусной инфекции.

Ключевые слова: трансплантация сердца; устройство вспомогательного кровообращения, реакция отторжения, эндомикардиальная биопсия.

Для корреспонденции: Николаев Герман Викторович. Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Тел. 8 (921) 096-26-63. E-mail: g_nikolaev@list.ru.

For correspondence: Nikolaev German Viktorovich. Address: 2, Akkuratova st., St. Petersburg, 197341, Russian Federation. Tel. 8 (921) 096-26-63. E-mail: g_nikolaev@list.ru

A 6-YEAR EXPERIENCE OF HEART TRANSPLANTATION IN FEDERAL ALMAZOV NORTH-WEST MEDICAL RESEARCH CENTRE

E.V. Shlyakhto, M.L. Gordeev, M.A. Karpenko, G.V. Nikolaev, A.S. Gnevashev, V.K. Grebennik, E.Ya. Malaya, A.V. Naymushin, V.E. Rubinchik, I.V. Sukhova, M.Yu. Sitnikova, O.M. Moiseeva, L.B. Mitrofanova, D.A. Zverev, P.A. Fedotov, Yu.V. Sazonova, S.S. Stepanov

«Federal Almazov North-West Medical Research Centre» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim. To estimate the results of 6-year experience of heart transplantation (HT) in Federal Almazov North-West Medical Research Centre. **Methods.** From 2010 to 2015 we have performed 65 HT. Mean age was 44.3 ± 14 years old (from 10 to 64 years old). We used biventricular assist device (BIVAD, Berlin Heart Excor) support in 7 heart transplant candidates before HT. 19 patients (29%) received thymoglobulin, whereas 46 patients (71%) had basiliximab to induce immunosuppression. **Results.** Extracorporeal membrane oxygenation machines were implanted in 5 patients (7.7%) after HT due to acute right ventricular failure. Suture annuloplasty (the Batista procedure) for tricuspid valve repair was carried out in 3 cases (4.6%). Venovenous hemodiafiltration was used in 11 patients (16.9%). A total of 598 endomyocardial biopsies (EMB) were performed after HT. Evidence of cellular rejection (R1 and R2) was presented in 286 biopsies (48%). The 30-day in-hospital mortality rate was 3.1%. The 6-month survival rate after HT was 92%, 1-year – 91% and overall survival for the 6-year period of observation – 89.2%. Maximum observation period was 71 months. **Conclusions.** The 6-year experience of HT in our Center has shown a high level of survival. BIVAD Excor support can be effectively used as a «bridge» to HT. Prevention of graft loss due to acute rejection in heart transplant recipients can be achieved only through regular EMB monitoring. The rate of viral infection increased in 2 months after HT.

Key words: heart transplantation, biventricular assist device, acute rejection, endomyocardial biopsy.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достигнутые результаты в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН), включающие медикаментозную терапию, электрофизиологические методы, устройства вспомогательного кровообращения (УВК), распространенность ХСН III–IV функционального класса (ФК) в РФ остается высокой и достигает 2,1% случаев (2,4 млн человек). При этом однолетняя смертность больных с ХСН высокого ФК, даже в условиях лечения в специализированном стационаре, составляет 12% [1].

Единственным эффективным методом лечения терминальной стадии ХСН в настоящее время является трансплантация сердца (ТС). Пересадка сердца увеличивает выживаемость пациентов с тяжелой ХСН, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает качество жизни больных и позволяет большинству из них вернуться к активной деятельности [2]. По данным регистра Всемирного общества сердечно-легочных трансплантологов (ISHLT), в мире выполняется более 4000 ТС в год, а их общее число с 1982 года уже составляет более 110 тысяч [3]. Использование современных схем иммуносупрессивной терапии позволило улучшить прогноз пациентов после ТС. Так, годовая выживаемость

после пересадки сердца достигает 85%, средняя продолжительность жизни – 10,7 года, а среди пациентов, переживших первый год после трансплантации, – 13,5 года [3].

В Российской Федерации первая клиническая ТС была осуществлена в 1987 году академиком В.И. Шумаковым, в течение последующих 20 лет было выполнено всего 144 ТС [4]. С 2009 г. по 2014 г. число выполняемых ТС возросло с 49 до 162 операций в год [5,6]. Однако из 44 функционирующих трансплантационных центров ТС выполняется только в девяти. Среди проблем, сдерживающих развитие и более широкое внедрение в клиническую практику ТС в РФ можно выделить такие как нехватка донорских органов, в том числе невозможность забора донорского сердца у умерших пациентов моложе 18 лет, недостаточное использование УВК в качестве «моста» к ТС, отсутствие достаточного опыта ведения реципиентов после ТС.

С 2010 г. в Северо-Западном федеральном медицинском исследовательском центре имени В.А. Алмазова в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи тяжелым больным кардиологического профиля реализуется программа ТС. Целью нашего исследования была оценка ранних и отдаленных результатов пересадки сердца, выполненных в период 2010–2015 годов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2010 г. по 2015 г. в листе ожидания (ЛО) ТС находилось 128 больных. Из них ТС была проведена у 65 (51%) пациентов; 34 (27%) больных, находившихся в ЛО, умерли от прогрессирования ХСН ввиду отсутствия предложений донорского сердца; 17 (13%) вышли из ЛО по различным причинам; 12 (9%) на момент написания статьи оставались в ЛОТС.

Средний возраст реципиентов составил $44,3 \pm 14,4$ года (от 10 до 64 лет), мужчин было 42 (65%), женщин – 23 (35%). Причиной развития ХСН были: дилатационная кардиомиопатия – 23 (35,4%) пациента, ишемическая болезнь сердца – 26 (40%), некомпактный миокард – 9 (13,8%), врожденный порок сердца – 3 (4,6%), хроническая ревматическая болезнь сердца – 2 (3,2%), саркоидоз – 1 (1,5%), амилоидоз сердца – 1 (1,5%). Данные эхокардиографического исследования (ЭХОКГ) у больных перед трансплантацией характеризовались выраженным снижением сократительной способности левого желудочка (ЛЖ), кардиомегалией, легочной гипертензией: фракция выброса ЛЖ составила $22,1 \pm 10\%$, конечно-диастолический объем ЛЖ – $259,5 \pm 123$ мл, конечно-систолический объем ЛЖ – $199,5 \pm 106$ мл, размер левого предсердия – $71,1 \pm 10$ мм, размер правого предсердия – $76,7 \pm 14$ мм, расчетное давление в легочной артерии (ДЛА) – $42,5 \pm 15$ мм рт. ст., среднее легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) по результатам катетеризации правых камер сердца – $3,0 \pm 1,4$ единицы Wood.

В качестве «моста» к ТС у 7 (11%) реципиентов были имплантированы УВК по бивентрикулярному типу EXCOR (УВК EXCOR) (табл.).

Показанием к имплантации УВК EXCOR являлось прогрессирование бивентрикулярной ХСН, развитие полиорганной недостаточности (ПОН), выраженная системная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД) менее 100 мм рт. ст.), отсутствие эффекта от комбинированной инотропной поддержки (добутамин от 3 до 17 мкг/кг/мин,

адреналин от 0,02 до 0,06 мкг/кг/мин, допамин от 2 до 40 мкг/кг/мин, мезатон от 0,3 до 0,6 мкг/кг/мин).

Как видно из таблицы, больные с УВК EXCOR были молодого возраста, не старше 35 лет, имели терминальную стадию ХСН с максимальным снижением фракции выброса ЛЖ до 6%. У большинства из них основным диагнозом была ДКМП. У 6 пациентов имела место легочная гипертензия с максимальным значением ДЛА сист. до 58 мм рт. ст. У пяти пациентов ЛСС превышало пороговое значение 3 ед. Вуда с максимальным повышением этого показателя до 4,5 ед. Вуда. ТН 3-й ст. имела место у 4, 2–3-й ст. – у 3 больных. Средний период нахождения пациентов на УВК EXCOR составил 229 дней. Всего в рамках программы ТС было выполнено 8 имплантаций УВК EXCOR. Пересадка сердца была выполнена только 7 пациентам. Один пациент 17 лет умер на 7-е сутки после имплантации УВК EXCOR от тяжелой печеночной недостаточности, развившейся вследствие кардиального фиброза печени на фоне ХСН.

ТС во всех случаях проводилась по бикавальной методике. Противоишемическую защиту донорского сердца проводили перфузией охлажденным до температуры 4 °С раствором «Кустодиол» (2,5–3 л). Операцию у реципиента выполняли через стернотомию, в условиях искусственного кровообращения (ИК) и умеренной гипотермии. Канюли УВК EXCOR удаляли после разделения спаек и подключения аппарата ИК. Средняя продолжительность операции составила $429,6 \pm 309$ мин, средний период ИК – $216,9 \pm 107$ мин, средняя длительность пережатия аорты у реципиента – $119,4 \pm 47$ мин, средняя длительность ишемии трансплантата – 216 ± 42 мин.

В отделении реанимации (ОР) после ТС всем пациентам выполнялась профилактика правожелудочковой недостаточности с использованием оксида азота в дозе до 25 ppm. Целевыми значениями терапии считали уровень среднего АД не ниже 70 мм рт. ст., центрального венозного давления (ЦВД) – не

Таблица

Предоперационная характеристика больных с имплантированным УВК EXCOR, перенесших ТС
Preoperative characteristics of patients with an implanted ventricular assist device EXCOR who underwent heart transplantation (HT)

n	Пол	Возраст, лет	Диагноз	ФВ ЛЖ, %	ДЛА сист., мм рт. ст.	ЛСС, ед. Вуда	ТН, степень
1	М	20	НМ	24	51	4,1	3
2	М	22	ДКМП	13	45	4,5	3
3	М	32	ДКМП	6	34	2,7	2–3
4	М	19	ДКМП	16	47	3,6	2–3
5	Ж	30	ДКМП	17	58	4,6	2–3
6	Ж	35	ДКМП	11	42	2,9	3
7	Ж	16	ДК	15	24	2,3	3

Примечания. НМ – некомпактный миокард; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ДК – другая кардиомиопатия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ДЛА сист. – систолическое давление в легочной артерии (по данным зондирования); ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ТН – трикуспидальная недостаточность.

более 17 мм рт. ст., транспульмонального градиента – не выше 12 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений поддерживалась на уровне 80–110 мм рт. ст., при необходимости использовалась временная электрокардиостимуляция. Коррекция правожелудочковой недостаточности включала в себя поддержание адекватного минутного объема кровообращения инотропными препаратами, профилактику перегрузки правого желудочка с использованием форсированного диуреза и при необходимости продолжительной вено-венозной гемодиализации. В случае развития в раннем посттрансплантационном периоде некорректируемой острой правожелудочковой недостаточности подключали устройство экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). В нашем наблюдении использовали только вено-артериальное подключение. Для проведения ЭКМО применяли аппарат длительной мембранной оксигенации с центрифужным насосом.

Иммуносупрессивная терапия проводилась по четырехкомпонентной схеме. В качестве индукции у 19 (29%) пациентов применялся антитимоцитарный иммуноглобулин, у 46 (71%) пациентов – базиликсимаб. Базисная иммуносупрессивная терапия включала глюкокортикостероиды, микофенолата мофетил, такролимус. С 6-го дня после операции у всех больных осуществляли оценку концентрации ингибиторов кальциневрина в крови по схеме С0. Первый месяц концентрация уровня в крови оценивалась не реже чем два раза в неделю. Целевым значением считали концентрацию FK-506 в крови от 12 до 15 нг/мл. Неинвазивный мониторинг острого отторжения миокарда включал в себя определение маркеров повреждения миокарда (тропонин I, креатинкиназа МВ, миоглобин), маркеров воспаления (неоптерин, С-реактивный белок). Первую эндомиокардиальную биопсию (ЭМБ) выполняли через 2 недели после операции, затем каждую неделю в течение первого месяца, в дальнейшем каждые две недели до 3 месяцев, далее раз в месяц до полугода, затем раз в два месяца до года, в течение второго года – каждые 6 мес., начиная с 3-го года – один раз в год.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые хирургическую технику гетеротопической ТС разработал в 1946 г. советский ученый В.П. Демихов [7]. Для первой успешной клинической ТС у человека южноафриканский кардиохирург С. Barnard в 1967 г. использовал ортотопическую биатриальную методику, впервые предложенную R.R. Lower и N.E. Shumway [8]. В дальнейшем эта методика стала стандартной в большинстве трансплантационных центров. В нашей стране ТС по биатриальной технике была впервые выполнена основоположником российской трансплантологической школы В.И. Шумаковым в 1987 г. [9]. Вместе с тем

разработка в 1990-х гг. бикавальной методики пересадки сердца позволила улучшить результаты операции. Среди ее основных преимуществ выделяют снижение частоты дисфункции синусового узла и трикуспидальной недостаточности, уменьшение частоты использования постоянной электрокардиостимуляции после трансплантации [10,11]. В этой связи нами было принято решение об использовании у всех пациентов бикавальной методики.

В нашем наблюдении интраоперационной смертности не было, 30-дневная госпитальная летальность составила 3,1% (2 пациента). Один пациент 19 лет с предварительной постановкой УВК EXCOR умер на 7-е сутки после ТС вследствие острой двусторонней тромбоэмболии легочной артерии. Вторым пациентом, 55 лет, исходно с высокой легочной гипертензией, потребовавшей интраоперационного применения ЭКМО, умер на фоне сепсиса от двусторонней тотальной пневмонии на 28-е сутки после ТС.

Средняя длительность искусственной вентиляции легких в ОР составила $3,2 \pm 0,7$ суток. У 44 (68%) пациентов ранний послеоперационный период протекал без осложнений, средний период нахождения в ОР у них составил $7,1 \pm 1,9$ суток. У 21 (32%) пациента ранний послеоперационный период сопровождался осложнениями, что определило более длительное пребывание в ОР, составившее $16,8 \pm 8,3$ суток. У 13 (20%) больных после пересадки сердца развилась тяжелая сердечно-сосудистая недостаточность с преобладанием дисфункции правого желудочка, потребовавшая применения левосимендана. У 5 (7,7%) пациентов была использована система ЭКМО. Средний период нахождения на ЭКМО после ТС составил – $15,6 \pm 3,3$ суток (минимально – 12 дней, максимально – 20 дней). Третьим больным (4,6%) ввиду развития трикуспидальной недостаточности 4-й степени вследствие выраженной правожелудочковой дисфункции была выполнена пластика трикуспидального клапана по Батиста. Проведение сеансов заместительной почечной терапии потребовалось у 11 (16,9%) реципиентов. У одного пациента 28 лет, находившегося на ЭКМО после ТС в течение 10 суток, развилось рецидивирующее кровотечение и недостаточность ТК 3-й ст. Для остановки кровотечения было выполнено четыре рестернотомии, а на 7-е сутки после ТС – пластика ТК по Батиста. На 19-е сутки после ТС пациент был переведен в кардиологическое отделение.

За последние десятилетия УВК различного типа в качестве «моста» к трансплантации включены в стандарты терапии пациентов с тяжелой ХСН. Выживаемость у пациентов после ТС с предварительной постановкой бивентрикулярного УВК, как правило, ниже, чем после обычных ТС [12]. Это связано как с более тяжелым контингентом больных,

так и с более высоким риском тромбоэмболических осложнений после ТС у реципиентов с УВК. Особенностью ТС у данной категории пациентов считается выраженный спаечный процесс в полости перикарда и связанная с этим повышенная кровоточивость. Благодаря тщательному интраоперационному гемостазу и коррекции гипокоагуляции нам удалось избежать этого осложнения у большинства прооперированных больных. Кровотечение после ТС развилось только у одного пациента, находившегося 6 мес. на УВК перед ТС, которое было успешно купировано.

Летальность в отдаленном периоде, более 30 дней после ТС, составила 7,7% (5 пациентов). Пациентка 31 года с предварительной постановкой УВК EXCOR 16 месяцев ожидала ТС, за этот период у нее развилось 6 острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типу. Ближайший посттрансплантационный период у данной больной характеризовался тяжелым неврологическим статусом, эпилепсией, анорексией, лейкопенией, трудностями выбора оптимального уровня FK-506 в крови. Через три месяца после трансплантации у пациентки развился септический процесс смешанной этиологии, полиорганная недостаточность, что привело к ее смерти. Больной 63 лет с индексом массы тела 32 кг/м², исходным высоким ЛСС – 4,5 ед. Вуда умер на 36-е сутки после ТС от тяжелой двусторонней абсцедирующей пневмонии. Другой пациент умер через 8 месяцев после ТС также от внебольничной двусторонней абсцедирующей пневмонии. Двое пациентов умерли дома от внезапной смерти: один – через 7 месяцев, второй – через 20 месяцев после ТС. По результатам аутопсии очевидной причины смерти выявлено не было.

Существующие на сегодняшний день протоколы иммуносупрессивной терапии при ТС основаны на комбинации наиболее эффективных и безопасных препаратов. В нашем наблюдении среднее значение концентрации в крови FK-506 у всех пациентов находилось в целевом интервале 10–15 нг/мл и составило $12,4 \pm 1,85$ нг/мл. Использование индукционной терапии в первые дни после ТС позволяет отсрочить применение нефротоксичных ингибиторов кальциневрина, уменьшить риск развития реакции отторжения миокарда у пациентов с наличием предрасполагающих цитотоксических антител против HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ антигенов в крови. В настоящем исследовании таких пациентов было трое. У двух пациентов наличие предрасполагающих антител перед трансплантацией было связано с длительным, более 6 месяцев, нахождением на УВК EXCOR. У одной пациентки сенсибилизация явилась следствием трехкратной беременности. Применение индукции антитимоцитарным иммуноглобулином у сенсибилизированных реципи-

ентов, даже учитывая негативные эффекты в виде гипокоагуляции и высокого риска инфекционных осложнений, мы считаем оправданным. Этот метод с большой вероятностью позволяет избежать острого отторжения трансплантата в ближайшем послеоперационном периоде, которое является фатальным осложнением, особенно у реципиентов молодого возраста.

Регулярный мониторинг острого отторжения трансплантата после операции является одним из важнейших залогов успеха ТС. По мнению McKenna et al. [13], определение антител к HLA-антигенам гистосовместимости донора (анти-HLA) у пациентов после трансплантации солидных органов рассматривается как один из важнейших дополнительных неинвазивных методов, позволяющих диагностировать острое гуморальное отторжение трансплантированного органа на ранней стадии. По результатам нашего исследования, анти-HLA антитела к антигенам донора не были выявлены ни у одного из пациентов после ТС. Также не было отмечено повышения уровня маркеров повреждения миокарда в крови. Снижение средней концентрации мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) с 5802 ± 1762 до $412 \pm 85,9$ пг/мл ($p < 0,01$) в течение первых трех месяцев после ТС, по нашему мнению, связано с уменьшением явлений ХСН.

Несмотря на оптимизацию современных схем иммуносупрессии, появление новых иммуносупрессивных препаратов, в среднем более 80% пациентов с пересаженным сердцем в течение первого года после трансплантации переносят острое отторжение [14]. Существующие подходы к диагностике отторжения после ТС наряду с ЭМБ, как правило, включают обязательный неинвазивный мониторинг. Это связано как с риском хирургических осложнений ЭМБ, так и с большей трудоемкостью исследования. Наши результаты подтверждают эффективность ЭМБ как «золотого стандарта» диагностики отторжения трансплантата. Всего за период наблюдения у всех пациентов было выполнено 598 ЭМБ. Несмотря на отсутствие повышения маркеров отторжения, клеточное отторжение R1 было выявлено в 226 (38%) случаях всех выполненных ЭМБ, а степень отторжения R2 – в 60 (10%) случаях (рис. 1). Гуморальное отторжение AMR1 диагностировано только у двух больных. Таким образом, суммарная частота отторжений R1 и R2 была значительной и составила 48% от общего числа биопсий. Вместе с тем нам удалось избежать развития гемодинамически значимой реакции отторжения у пациентов, что связано с ранней диагностикой отторжений, и следовательно, своевременным началом специфической терапии.

Хроническое отторжение трансплантата развивается в поздние сроки, как правило, не ранее 1 года после ТС. Проявлением хронического отторжения

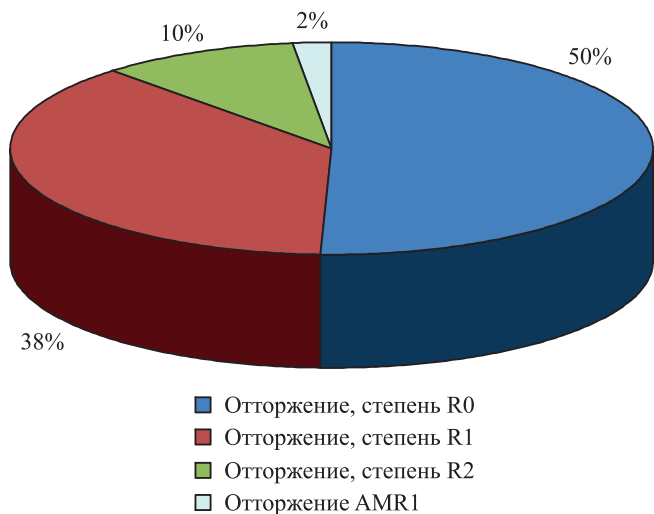


Рис. 1. Результаты эндомикардиальных биопсий у больных после ТС (n = 598)

Fig. 1. Results of endomyocardial biopsy in patients after HT (n = 598)

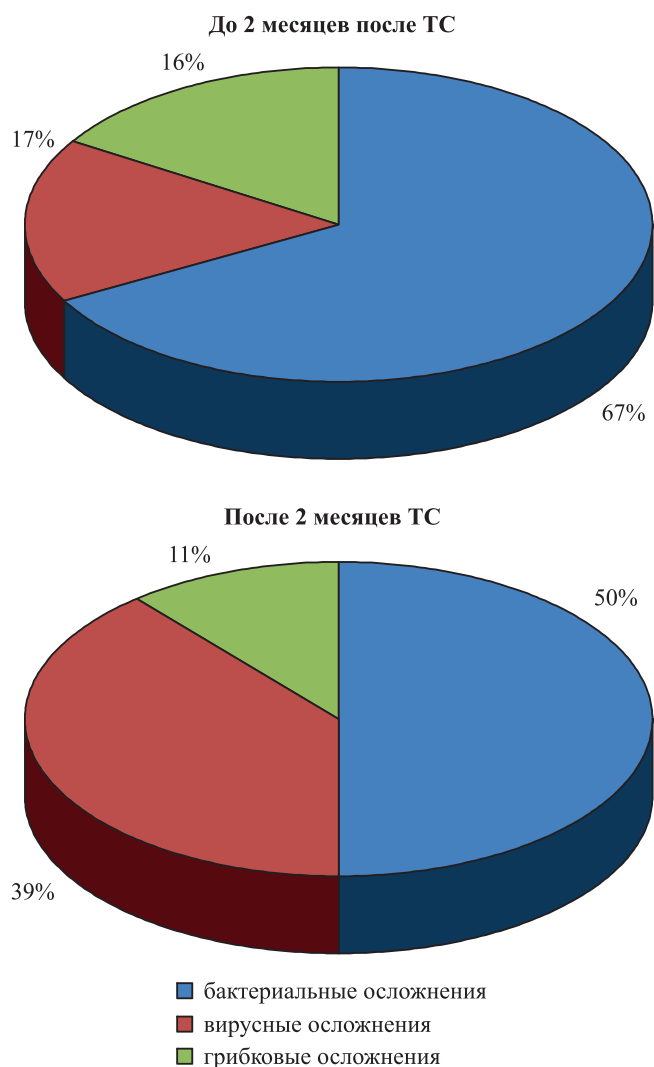


Рис. 2. Структура инфекционных осложнений

Fig. 2. Infectious complications

является болезнь коронарных артерий пересаженного сердца. Основным методом ее диагностики остается коронароангиография (КАГ). В нашем исследовании после двух лет наблюдения в различные сроки после ТС было выполнено 22 КАГ. Из них только в двух случаях были выявлены поражения коронарного русла. В первом случае у пациента 48 лет через 1,5 года после ТС при КАГ установлено диффузное поражение коронарного русла, гемодинамически значимый стеноз, произведена установка эндоваскулярного стента. Во втором случае у больного 58 лет через 5 лет после ТС верифицировано диффузное поражение коронарных артерий без гемодинамически значимых стенозов. Была усилена гиполипидемическая терапия.

Одной из важных проблем ведения пациентов после ТС считается профилактика и лечение инфекционных осложнений. Среди ранних инфекционных осложнений преобладали бактериальные и вирусные инфекции – 67 и 17% соответственно (рис. 2). В структуре инфекционных осложнений через 2 мес. после ТС частота вирусных инфекций возросла и составила 39%. У двоих пациентов через год после ТС был верифицирован аспергиллез легких. У одного из них была выполнена видеоторакоскопическая резекция нижней доли левого легкого. Обоим пациентам проводилась терапия вориконазолом не менее 3 месяцев с положительным эффектом. Контрольная компьютерная томография грудной клетки и лабораторные исследования в дальнейшем не выявили признаков грибковой инфекции.

Развитие цитомегаловирусной инфекции (CMV) является отрицательным прогностическим фактором у больных после ТС [15]. В нашем исследовании профилактика CMV осуществлялась лекарственным препаратом валганцикловиром у всех пациентов после ТС в течение первого года. Тем не менее у одной пациентки 33 лет через 1,3 года была верифицирована CMV-инфекция, что проявилось острым эрозивным гастроэнтеритом, снижением уровня лейкоцитов до $1,7 \cdot 10^9/л$, тромбоцитопенией до $79 \cdot 10^9/л$, определением титра CMV в крови количественным методом ПЦР (4,8 копии ДНК CMV/ 10^5 клеток). На фоне терапии валганцикловиром была отмечена быстрая положительная динамика в виде снижения лихорадки, ремиссии эрозивного гастроэнтерита, нормализации уровня лейкоцитов, тромбоцитов.

Анализ выживаемости методом Каплана–Мейера после ТС (рис. 3) показал, что из 65 трансплантированных пациентов 7 (11%) умерли в сроки от 7 дней до 7,2 месяца после ТС (медиана – 1,4 месяца). Выжившие наблюдаются от 10 дней до 69 месяцев (медиана – 23 месяца), 6-месячная выживаемость составила 92%, 1-годичная – 91%, а общая выживаемость за 6 лет наблюдения – 89% (58 пациентов).

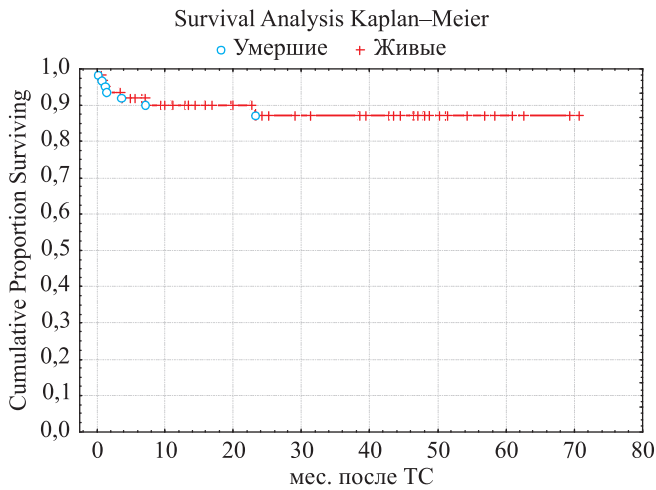


Рис. 3. Анализ выживаемости после ТС методом Каплана–Мейера (n = 65)

Fig. 3. Kaplan–Meier survival analysis for transplanted patients (n = 65)

У десяти пациентов в отдаленные сроки после ТС были выполнены оперативные вмешательства по поводу различных хирургических заболеваний. Наиболее сложными из них были: резекция тонкой кишки по поводу эрозивного илеита через 12 мес. после ТС, протезирование тазобедренного сустава через 23 мес. после ТС, резекция толстой кишки с пластикой диафрагмы по поводу ущемленной посттравматической диафрагмальной грыжи через 16 мес. после ТС, резекция нижней доли левого легкого по поводу аспергиллеза через 2 мес. после ТС, правосторонняя верхняя расширенная лобэктомия по поводу плоскоклеточного рака легкого через 58 мес. после ТС. Осложнений в послеоперационном периоде у этих больных отмечено не было. Все они были выписаны в удовлетворительном состоянии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Среди нестандартных вариантов течения посттрансплантационного периода, по нашему мнению, заслуживает внимания клинический случай первой в России успешной ТС от взрослого донора ребенку 10 лет, выполненной в нашем Центре 21.06.12 г. На 1-е сутки после ТС у пациентки Ш. возникли сложности с постановкой катетера Свана–Ганса. При этом появились признаки «синдрома верхней полой вены», было отмечено повышение ЦВД, увеличились дозы инотропной поддержки. При проведении ангиографии было диагностировано сужение верхней полой вены (ВПВ) в области анастомоза (рис. 4). Пациентке была выполнена рестернотомия. Интраоперационный мониторинг подтвердил наличие градиента на уровне верхнего атриокавального соустья. Давление в ВПВ составило 18–20 мм рт. ст., в нижней полой вене (НПВ) – 8 мм рт. ст. Был подключен аппарат ИК по схеме «аорта – полые

вены». При ревизии было выявлено выбухание задней стенки ВПВ в проекции атриокавального соустья, значительно суживающее внутренний просвет ВПВ. Для устранения стеноза выполнили вшивание «заплаты» из ксеноперикарда. После остановки ИК среднее давление в ВПВ составило 8 мм рт. ст., разницы давлений между ВПВ и НПВ выявлено не было. Контрольная ангиография признаков стеноза не выявила (рис. 5).

Начиная с 10-х суток после ТС в клинической картине появилась тенденция к стойкой артериальной гипертензии с повышением показателей АД до 180/100 мм рт. ст. На следующие сутки, несмотря на проводимую гипотензивную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция), у больной развился внезапный судорожный припадок в виде тонических судорог с афазией, потерей сознания и последующей остановкой дыхания. Были проведены успешные реанимационные мероприятия.

После стабилизации гемодинамики и купирования судорожного синдрома была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, которая показала наличие лейкоэнцефалопатии и ишемических очагов цитотоксического характера в левой гемисфере головного мозга (рис. 6). Учитывая ранние сроки после органной трансплантации, клиническую картину, характерные данные МРТ, был диагностирован синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (PRES-синдром). Причиной его развития была признана крайне редко встречаемая индивидуальная непереносимость базового иммуносупрессивного препарата – такролимуса. Было принято решение о замене такролимуса на циклоспорин А. Терапия по восстановлению неврологического статуса включала в себя назначение

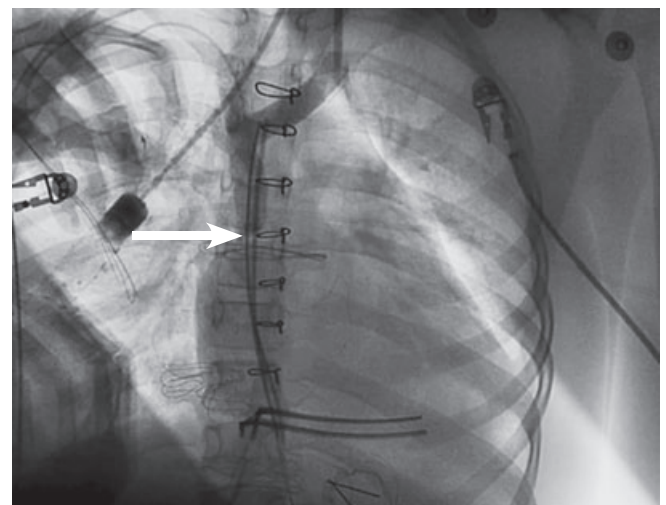


Рис. 4. Каваграфия ВПВ на 1-е сутки после ТС у больной Ш., 10 лет: сужение атриокавального соустья

Fig. 4. Superior vena cavogram in 10 years old patient Sh. on the 1st day after the HT: a narrowing at the anastomosis site

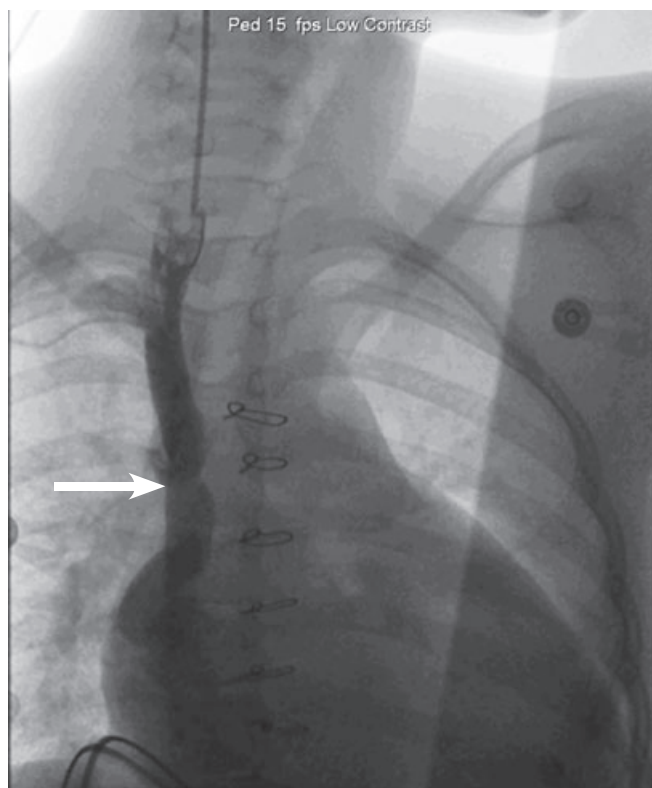


Рис. 5. Каваграфия ВПВ на 1-е сутки после ТС и пластики атриокавального соустья «заплатой» из ксеноперикарда у больной Ш., 10 лет: нормальный просвет атриокавального соустья

Fig. 5. Superior vena cavogram in 10 years old patient Sh. on the 1st day after the HT and the atrio-caval patch-plasty: a normally functioning atrio-caval anastomosis

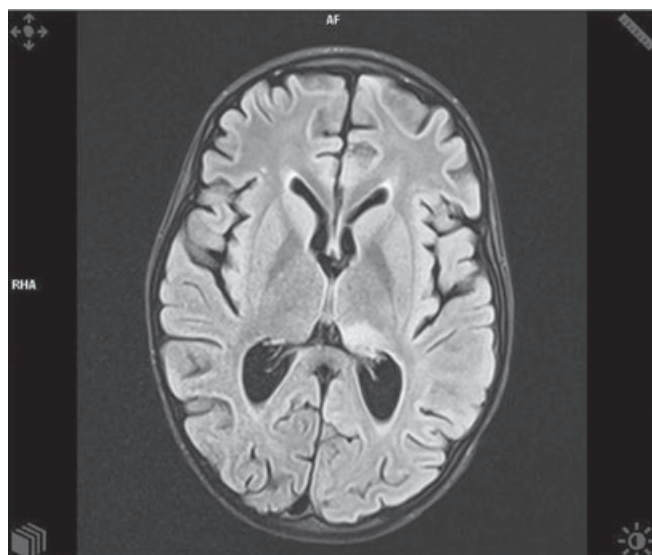


Рис. 6. МРТ головного мозга пациентки Ш., 10 лет, на 10-е сутки после ТС: ишемический очаг в левой гемисфере головного мозга

Fig. 6. MRI image of the brain in 10 years old patient Sh. on the 10th day after the HT: an ischemic lesion in the left hemisphere

противоэпилептических препаратов, дальнейшую коррекцию артериальной гипертензии. На 14-е сутки неврологический статус больной нормализовался. При контрольной МРТ головного мозга было отмечено регрессирование ишемических очагов в головном мозге.

Согласно плановому графику мониторинга отторжения, первая ЭМБ была выполнена пациентке на 15-е сутки после пересадки сердца. К этому моменту состояние больной после перенесенного PRES-синдрома стабилизировалось. Контрольная ЭХОКГ позволила констатировать удовлетворительную функцию трансплантата. Тем не менее результат первой ЭМБ пересаженного сердца выявил клеточное отторжение R2-степени. Пациентке была повторно назначена пульс-терапия метилпреднизолоном по схеме. Через 7 дней по результатам контрольной ЭМБ криз клеточного отторжения был купирован.

На 18-е сутки после ТС больная была переведена в кардиологическое отделение, где постепенно расширялся режим и проводился курс реабилитации, включавший дозированные физические нагрузки. Повторный криз клеточного отторжения R2 на фоне нормального самочувствия был выявлен при ЭМБ на 46-е сутки после операции. Криз был также купирован. Пациентка была выписана из клиники в удовлетворительном состоянии на 67-е сутки после ТС. Через 6 месяцев после выписки отмечено полное восстановление физической активности, отсутствие неврологического дефицита.

Комментируя данный клинический случай, необходимо отметить, что основной потенциальной проблемой для хирурга при пересадке сердца от взрослого донора пациенту детского возраста считается возможное анатомическое несоответствие размеров крупных сосудов, сердца, перикарда, грудной клетки донора и реципиента. Разница веса донора по сравнению с весом реципиента более чем на 30% рассматривается чаще как неприемлемая [16]. Хотя в последнее десятилетие, ввиду нехватки донорских органов, наметилась тенденция к расширению критериев отбора потенциальных доноров для ТС. В нашем случае, несмотря на значимую разницу в весе донора и реципиента, мы приняли решение о ТС. Решающими факторами были критическое состояние больной и сопоставимые у донора и реципиента размеры полости перикарда. Тем не менее несоответствие размеров ВПВ донора и реципиента привело к развитию перегиба атриокавального соустья и его стенозированию, что потребовало рестернотомии, пластики ВПВ и атриокавального соустья. Несмотря на известные преимущества бикавальной методики (сохранение синусового узла, меньшая частота нарушений ритма и трикуспидальной недостаточности), в будущем выполнение ТС в ряде случаев у детей по биатриальной методике, по

нашему мнению, может позволить избежать развития подобных осложнений.

Интересной также оказалась рентгенологическая динамика размеров сердца у пациентки Ш. после ТС. Так, через месяц после операции размеры сердца на рентгенограмме значительно превышали нормальные показатели. Это, естественно, было связано с анатомическим несоответствием размеров сердца донора и грудной клетки реципиента (рис. 7). Однако через 1,5 года произошло значимое уменьшение размеров сердца донора (рис. 8). С нашей точки зрения, это связано с адаптацией донорского сердца к меньшему минутному объему кровообращения у реципиента в отдаленном периоде после ТС.

По данным E.F. Wijdicks [17], у 10–40% пациентов прием ингибиторов кальциневрина может сопровождаться развитием неврологических нарушений: головной боли, тремора рук. Наиболее тяжелым и редким осложнением при приеме данных препаратов считается PRES-синдром. Его точный патогенез до настоящего времени остается дискуссионным. В основе обратимого вазогенного отека головного мозга лежат вазоконстрикторные и цитотоксические механизмы. Артериальная гипертензия, в свою очередь, приводит к эндотелиальной дисфункции. Дифференциальный диагноз PRES-синдрома обычно проводится с ишемическим инсультом, венозным тромбозом, демиелинизацией [18]. В нашем случае изначально предполагалось тромбоэмболическое осложнение после операции у пациентки с нарушением в системе коагуляции крови на фоне печеночной недостаточности. Сочетание типичной клинической симптоматики с характерной МРТ-картиной позволило установить правильный диагноз PRES-синдрома.

Известно, что уровень ингибиторов кальциневрина в крови достоверно не коррелирует с тяжестью развития PRES-синдрома. Своевременная отмена препарата приводит к купированию неврологических нарушений [19]. Мы не наблюдали у нашей больной высоких концентраций уровня FK-506 в крови. Комбинированная лечебная тактика с заменой такролимуса на циклоспорин А позволила за короткий срок нивелировать неврологическую симптоматику. Положительная клиническая динамика была подтверждена данными МРТ.

Отторжение трансплантата при пересадке сердца у детей является одной из основных причин смертности после операции [20]. Наиболее часто это осложнение встречается у младшей возрастной категории пациентов в первые месяцы после ТС. Несмотря на удовлетворительное состояние больной и отсутствие лабораторных признаков отторжения, мы выполнили ЭМБ согласно протоколу. Таким образом, строгое выполнение графика ЭМБ



Рис. 7. Рентгенограмма грудной клетки больной Ш. (10 лет) через 1 месяц после ТС

Fig. 7. Chest radiograph in 10 years old patient Sh. 1 month after the HT



Рис. 8. Рентгенограмма грудной клетки больной Ш. (10 лет) через 1,5 года после ТС: значительное уменьшение размеров сердца

Fig. 8. Chest radiograph in 10 years old patient Sh. 1,5 years after the HT: a significant reduction in heart size

у нашей пациентки позволило вовремя провести коррекцию иммуносупрессивной терапии и избежать развития гемодинамически значимого острого отторжения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, шестилетний опыт ТС в ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» продемонстри-

рвал ее эффективность в лечении терминальной стадии ХСН и позволил сделать следующие выводы. Имплантация УВК является «мостом» к ТС у больных с терминальной стадией ХСН и тяжелой бивентрикулярной сердечной недостаточностью. ЭМБ, несмотря на использование неинвазивного лабораторного мониторинга, остается единственным эффективным методом диагностики острого отторжения трансплантата сердца. Через два месяца после ТС в структуре инфекционных осложнений увеличивается частота вирусной инфекции. Анализ выживаемости после ТС в нашем Центре показал ее высокий уровень, который составил 91% через 1 год после пересадки, а общая выживаемость за шестилетний период наблюдения была 89%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность*. 2013; 14 (17): 379–472. Nacional'nye rekomendacii OSSN, RKO i RNMOТ po diagnostike i lecheniyu HSN (chetvertyj peresmotr). *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2013; 14 (17): 379–472.
2. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal*. 2012; 33: 1787–1847.
3. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report – 2013; Focus Theme: Age. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2013; 32 (10): 951–964.
4. Трансплантология: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Шумакова. М.: Медицинское информационное агентство, 2006. 400 с. Transplantologiya: Rukovodstvo dlya vrachej / Pod red. V.I. Shumakova. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2006. 400 с.
5. Трансплантология: итоги и перспективы. Том III / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2012. 416 с. Transplantologiya: itogi i perspektivy. Tom III / Pod red. S.V. Got'e. M.–Tver': Triada, 2012. 416 с.
6. Готье СВ, Мойсюк ЯГ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2014 году. VII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015; 17 (2): 7–22. Got'e SV, Mojsyuk YaG, Homyakov SM. Donorstvo i transplantaciya organov v Rossijskoj Federacii v 2014 godu. VII soobshchenie registra Rossijskogo transplantologicheskogo obshchestva. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2015; 17 (2): 7–22.
7. Demikhov VP. Experimental Transplantation of Vital Organs. Haigh B. (trans). New York: Consultants' Bureau, 1962.
8. Lower RR, Shumway NE. Studies on the orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum*. 1960; 11: 18.
9. Трансплантология: Руководство / Под ред. акад. В.И. Шумакова. М.: Медицина; Тула: Репроникс Лтд, 1995. 392 с. Transplantologiya: Rukovodstvo / Pod red. akad. V.I. Shumakova. M.: Medicina; Tula: Reproniks Ltd, 1995. 392 s.
10. Meyer SR, Modry DL, Baine K et al. Declining need for permanent pacemaker insertion with the bicaval technique of orthotopic heart transplantation. *Can. J. Cardiol*. 2005; 21: 159–163.
11. Schnoor M, Schäfer T, Lümann D, Sievers HH. Bicaval versus standard technique in orthotopic heart transplantation: a systematic review and meta-analysis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2007; 134: 1322–1331.
12. Cleveland JC, Naftel DC, Reece TB et al. Survival after biventricular assist device implantation: An analysis of the interagency registry for mechanically assisted circulatory support database. *J. Heart Lung Transplant*. 2011; 30: 862–869.
13. McKenna RM, Takemoto SK, Terasaki PI. Anti-HLA antibodies after solid organ transplantation. *Transplantation*. 2000; 69 (3): 319–326.
14. Шумаков ВИ, Хубутия МИШ, Шевченко ОП. Отторжение трансплантированного сердца. М.: Реафарм, 2005. 240 с. Shumakov VI, Hubutiya MSh, Shevchenko OP. Ottorzhenie transplantirovannogo serdca. M.: Reafarm, 2005. 240 s.
15. Готье СВ, Белецкая ЛВ и др. Инфекции в трансплантологии. М.–Тверь: Триада, 2010. 384 с. Got'e SV, Beleckaya LV i dr. Infekcii v transplantologii. M.–Tver': Triada, 2010. 384 s.
16. Costanzo MR. The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2010; 29: 914–956.
17. Neurologic Complications in Organ Transplant Recipients. Wijdicks EFM, ed. Boston: Butterworth-Heinemann. 1999.
18. Скворцова ВИ, Губский ЛВ, Мельникова ЕА. Синдром задней обратимой энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова*. 2010; 5: 104–109. Skvorcova VI, Gubskij LV, Mel'nikova EA. Sindrom zadnej obratimoy ehncefalopatii. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. Korsakova*. 2010; 5: 104–109.
19. Bartynski WS. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, Part 1: Fundamental Imaging and Clinical Features. *American Journal of Neuroradiology*. 2008; 29 (6): 1036–1042.
20. Chin C, Naftel DC, Singh TP et al. Risk factors for recurrent rejection in pediatric heart transplantation: a multi-center experience. *J. Heart Lung Transplant*. 2004; 23 (2): 178–185.

Статья поступила в редакцию 26.10.2016 г.
The article was submitted to the journal on 26.10.2016