

DOI: 10.15825/1995-1191-2016-4-56-65

ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА У РЕЦИПИЕНТОВ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ

В.Н. Попцов¹, Е.А. Спирина¹, С.Г. Ухренков¹, С.Ю. Устин¹, Э.З. Алиев¹,
С.А. Масютин¹, В.Ю. Воронков¹, Н.С. Чибисов¹, Д.М. Бондаренко¹,
Н.З. Мебония¹, Н.П. Можейко¹, А.О. Шевченко^{1, 2}

¹ ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Введение. Рост числа возрастных пациентов с терминальной ХСН приводит к увеличению их количества среди потенциальных реципиентов, нуждающихся в механической поддержке кровообращения и/или трансплантации сердца (ТС) [Abecassis M., Bridges N.D. et al., 2012]. **Цель исследования:** анализ собственного опыта выполнения ТС у реципиентов старше 60 лет. **Материалы и методы.** В исследование включили 63 больных: 59 мужчин (93,3%) и 4 (6,7%) женщины, возраст которых составил от 60 до 74 лет ($63,0 \pm 0,8$), масса тела – $76,6 \pm 1,4$ кг, площадь поверхности тела (D) – $1,7 \pm 0,02$ м², индекс массы тела (ИМТ) – $23,4 \pm 0,6$. Показания к ТС: дилатационная кардиомиопатия – 24 (38,1%), ИБС – 34 (54,0%), гипертрофическая кардиомиопатия – 2 (3,2%), необратимая дисфункция сердечного трансплантата – 3 (4,7%). Выраженность ХСН соответствовала III ФК по NYHA у 46 (73,0%) и IV ФК у 17 (23,0%). Транспульмональный градиент составил $11,2 \pm 2,7$ мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление – $3,5 \pm 1,3$ ед. Вуда. В соответствии с алгоритмом UNOS неотложность выполнения ОТС соответствовала 1А статусу у 10 (15,9%) пациентов (ВА ЭКМО, n = 8, и имплантируемый обход левого желудочка, n = 2), 1Б статусу – у 21 (33,3%) и 2-му статусу – у 32 (50,8%). Реципиенты имели следующую сопутствующую патологию: артериальная гипертензия (АГ) (n = 51; 81,0%), сахарный диабет (СД) (n = 6; 9,5%), цереброваскулярная болезнь (n = 13; 20,6%), перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (n = 9; 14,3%), диализ-независимая почечная дисфункция (n = 21; 33,3%). До ТС 9 (14,2%) реципиентов перенесли различные оперативные вмешательства на органах грудной клетки, 2 (3,2%) – на головном мозге. В 100% наблюдений (n = 63) выполнили дистанционный забор сердечного трансплантата от мультиорганного донора (49 (77,8%) мужчин и 14 (22,2%) женщин). Возраст сердечного донора составил от 18 до 59 ($34,3 \pm 10,4$) лет. **Результаты.** Продолжительность лечения в условиях ОРИТ – от 4 до 15 ($8,2 \pm 0,5$) суток. В 61,9% (n = 39) наблюдалось неосложненное течение раннего послеоперационного и госпитального периодов. Раннюю послеоперационную активизацию («ранняя» экстубация трахеи) на операционном столе выполнили у 32 реципиентов (50,8%) через 48 ± 6 мин после окончания оперативного вмешательства. У 2 (3,2%) реципиентов имела место ранняя дисфункция трансплантата, потребовавшая применения ВА ЭКМО. Осложнения, не связанные с дисфункцией трансплантата, развились у 24 (38,1%) реципиентов: преимущественно почечная дисфункция (n = 8; 12,7%), почечно-печеночная дисфункция (n = 4; 6,3%), инфекционные осложнения (бактериальная пневмония, n = 3; 4,8%), дисциркуляторная энцефалопатия (n = 9; 14,3%). Потребность в постоянной заместительной почечной терапии (ЗТП) имели 12 (19,0%), из них 10 (15,9%) с восстановлением почечной функции. Программный гемодиализ применили в 2 (3,2%) наблюдениях. Госпитальная (n = 6; 9,5%) летальность была обусловлена синдромом полиорганной недостаточности и сепсисом. Выживаемость после 1 года составила 87,5%, 3 лет – 86,8%. **Заключение.** Собственный опыт демонстрирует удовлетворительные показатели ранней и отдаленной выживаемости у реципиентов, которым трансплантацию сердца выполнили в возрасте 60 лет и старше.

Ключевые слова: трансплантация сердца, возрастные реципиенты, механическая поддержка кровообращения.

Для корреспонденции: Попцов Виталий Николаевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (963) 644-96-39. E-mail: poptsov_vit@mail.ru.

For correspondence: Poptsov Vitalii Nikolaevich. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (963) 644-96-39. E-mail: poptsov_vit@mail.ru

EARLY POSTOPERATIVE PERIOD AFTER ORTHOTOPIC HEART TRANSPLANTATION IN RECIPIENTS OF 60 YEARS AND OLDER

V.N. Poptsov¹, E.A. Spirina¹, S.G. Ukhrenkov¹, S.Yu. Ustin¹, E.Z. Aliev¹,
S.A. Masyutin¹, V.Yu. Voronkov¹, N.S. Chibisov¹, D.M. Bondarenko¹,
N.Z. Mebonija¹, N.P. Mozheyko¹, A.O. Shevchenko^{1, 2}

¹ V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Introduction. Increase in the number of older patients with terminal CHF results in increase in their proportion among potential recipients requiring mechanical circulatory support and/or heart transplantation (HT) [Abecassis M., Bridges N.D. et al., 2012]. **Aim.** To analyze our own experience of HT in recipients of older 60 years. **Materials and methods.** The study included 63 patients (56 men (93.3%) and 4 (6.7%) women) aged 60–74 years (63.0 ± 0.8) with body weight of 76.6 ± 1.4 kg, body surface area of 1.7 ± 0.02 m², and body mass index of 23.4 ± 0.6 . Indications for heart transplantation: dilated cardiomyopathy – 24 (38.1%), coronary heart disease – 34 (54.0%), hypertrophic cardiomyopathy – 2 (3.2%), irreversible cardiac graft dysfunction – 3 (4.7%). 46 (73.0%) patients had NYHA functional Class III and 17 (23.0%) patients – Class IV. Transpulmonary pressure gradient was 11.2 ± 2.7 mmHg, pulmonary vascular resistance – 3.5 ± 1.3 Wood units. According to UNOS algorithm 10 (15.9%) patients were listed as Status 1A of urgency of orthotopic cardiac transplantation (VA ECMO, n = 8, and implantable left ventricular assist device, n = 2), 21 (33.3%) patients as Status 1B, and 32 (50.8%) patients as Status 2. Recipients had the following comorbidities: arterial hypertension (n = 51; 81.0%), diabetes mellitus (n = 6; 9.5%), cerebrovascular disease (n = 13; 20.6%), history of stroke (n = 9; 14.3%), dialysis-independent renal dysfunction (n = 21; 33.3%). Before cardiac transplantation 9 (14.2%) recipients underwent various thoracic surgeries, 2 (3.2%) recipients – brain surgery. Heart donors (49 (77.8%) men and 14 (22.2%) women) were aged 18–59 (34.3 ± 10.4) years. **Results.** ICU hospitalization lasted for 4–15 (8.2 ± 0.5) days. In 61.9% of cases (n = 39) early postoperative and hospital periods were uncomplicated. Early on-table postoperative activation («early» tracheal extubation) was performed in 32 (50.8%) patients in 48 ± 6 minutes after surgery completion. 2 (3.2%) recipients demonstrated early graft dysfunction and required VA ECMO. Complications other than graft dysfunction were in 24 (38.1%) recipients: renal dysfunction (n = 8; 12.7%), renal and hepatic dysfunction (n = 4; 6.3%), infections (bacterial pneumonia, n = 3, [4.8%]), dyscirculatory encephalopathy (n = 9; 14.3%). 12 (19.0%) patients required continuous renal replacement therapy, 10 of them (15.9%) demonstrated renal function recovery. In 2 (3.2%) cases long-term hemodialysis was used. Hospital lethality (n = 6; 9.5%) was due to multiple organ failure syndrome and sepsis. **Conclusion.** Our own experience demonstrates satisfactory short-term and long-term survival after heart transplantation in recipients of 60 years and older.

Key words: heart transplantation, older recipients, mechanical circulatory support.

ВВЕДЕНИЕ

Старение населения приводит к увеличению доли больных старших возрастных групп, в том числе и с заболеваниями, при которых единственным эффективным методом лечения является трансплантация жизненно важных органов. Возможность беспрепятственного получения такими пациентами полноценной, высококвалифицированной медицинской помощи, включая трансплантацию жизненно важных органов, имеет не только клиническое, но и социально-политическое, а в некоторых ситуациях и общественно-резонансное значение [1, 2].

Терминальная застойная сердечная недостаточность (ЗСН) является ведущим показанием к выполнению трансплантации сердца (ТС) у пациентов различных возрастных групп. В последнее время существенно возросла доля пациентов старшего

возраста среди больных, нуждающихся в выполнении ТС или имплантации систем длительной механической поддержки кровообращения в связи с тяжелой ЗСН, рефрактерной к медикаментозной и кардиоресинхронизирующей терапии [3].

В условиях недостатка донорских органов многие трансплантационные центры вынуждены ограничивать выполнение пересадки жизненно важных органов пациентам с высоким риском неблагоприятного послеоперационного исхода, включая пациентов старших возрастных групп (60 лет и старше) с ЗСН [4]. В соответствии с рекомендациями ISHLT пожилой возраст (65 лет и старше) следует считать относительным противопоказанием для ТС [5]. Несмотря на высказываемые опасения, отдельные трансплантационные центры демонстрируют схожесть результатов ранней и отдаленной выживаемости после ТС у пожилых и младших

по возрасту реципиентов [6, 7]. Изучение различных аспектов ТС у реципиентов старшего возраста являлось задачей ранее и недавно опубликованных одно- и многоцентровых исследований [8–11].

Цель исследования: анализ собственного опыта ведения реципиентов сердца в возрасте 60 лет и старше при подготовке и выполнении трансплантации сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 63 (13,8%) из 458 реципиентов сердца, которым была выполнена ТС в ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова» в период с 2009-го по 30.11.2015 г. и которые имели возраст на момент выполнения операции 60 лет и старше: 59 мужчин (93,7%) и 4 (6,3%) женщины. Возраст включенных в исследование реципиентов ($n = 63$) составил от 60 до 74 ($64,2 \pm 1,2$) лет, масса тела – $76,6 \pm 1,4$ кг, площадь поверхности тела (D) – $1,7 \pm 0,02$ м², индекс массы тела (ИМТ) – $23,4 \pm 0,6$ кг/м². Возраст 4 (6,3%) из 63 реципиентов на момент выполнения ТС был больше 70 лет.

Показаниями к ТС ($n = 63$) – первичная ТС ($n = 60$; 95,2%) и повторная, реОТС ($n = 3$; 4,8%) – были следующие заболевания: дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) ($n = 24$; 38,1%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) ($n = 34$; 54,0%), гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) ($n = 2$; 3,2%), необратимая хроническая дисфункция сердечного трансплантата ($n = 3$; 4,7%).

Выраженность ХСН по классификации В.Х. Василенко и И.Д. Стражеско соответствовала IIА стадии у 3 (4,7%), IIБ стадии – у 51 (81,0%) и III стадии – у 9 (14,3%) пациентов. Тяжесть ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) у 46 (73,0%) реципиентов соответствовала III функциональному классу (ФК), у 17 (27,0%) – IV ФК.

На основании данных инвазивного исследования центральной гемодинамики, предшествовавшего включению пациентов в лист ожидания, предтрансплантационную легочную гипертензию (ЛГ), критерием которой считали систолическое давление легочной артерии (СДЛА) >35 мм рт. ст., среднее давление легочной артерии (ДЛА ср.) >25 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) $>2,5$ ед. Вуда, диагностировали у 43 (68,3%). У 22 (35,0%) – 2,5–3,9 ед. Вуда, у 19 (30,2%) – 4–6 ед. Вуда, у 2 (3,1%) – более 6 ед. Вуда. Среднее значение транспульмонального градиента (ТПГ) составило $11,2 \pm 2,7$ мм рт. ст., ЛСС – $3,5 \pm 1,3$ ед. Вуда. Пациентам с дотрансплантационным уровнем ЛСС $>2,5$ ед. Вуда ($n = 43$; 68,3%) выполнили функциональную пробу с ингаляционным оксидом азота (иNO) на определение потенциальной обратимости ЛГ. На фоне

инсуффляции иNO уровень ТПГ и ЛСС составил соответственно $12,7 \pm 1,5$ мм рт. ст. и $3,6 \pm 0,8$ ед. Вуда. У 8 (12,6%) пациентов ЛСС оставалось выше 4,0 ($5,4 \pm 0,8$) ед. Вуда, а ТПГ составил $15,2 \pm 0,4$ мм рт. ст. У 20 (31,7%) реципиентов дотрансплантационный уровень ЛСС был $<2,5$ ед. Вуда.

В соответствии с алгоритмом UNOS неотложность выполнения ТС соответствовала 1А статусу у 10 (15,9%) пациентов, 1Б статусу – у 21 (33,3%) и 2-му статусу – у 32 (50,8%). В предтрансплантационном периоде у 10 (15,9%) из 63 реципиентов при неэффективности медикаментозной терапии применили следующие методы вспомогательного кровообращения: вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ВА ЭКМО) – 8 (8,7%); имплантируемые системы левожелудочкового обхода – 2 (3,2%) (HeartWare (HeartWare Inc.), $n = 1$, и АВК-Н (Россия), $n = 1$).

На дотрансплантационном этапе диагностировали следующие сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия (АГ) ($n = 51$; 81,0%), сахарный диабет (СД) ($n = 6$; 9,5%), цереброваскулярная болезнь ($n = 13$; 20,6%), перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения ($n = 9$; 14,3%), диализ-независимая почечная дисфункция ($n = 21$; 33,3%).

До пересадки сердца 12 (19,0%) пациентов перенесли различные оперативные вмешательства на органах грудной клетки: аортокоронарное шунтирование ($n = 6$; 9,5%), имплантацию системы левожелудочкового обхода ($n = 2$; 3,2%), пластику митрального клапана ($n = 1$; 1,6%), первичную ТС ($n = 3$; 4,7%).

Двое (3,2%) пациентов перенесли оперативные вмешательства на головном мозге в связи с доброкачественными опухолями.

Основные предтрансплантационные клинические характеристики и данные предоперационного лабораторного обследования реципиентов представлены в табл. 1 и 2.

В 100% наблюдений ($n = 63$) выполнили дистанционный забор сердечного трансплантата от донора со смертью головного мозга (49, или 77,8%, мужчин и 14, или 22,2%, женщин). Возраст сердечного донора составил от 18 до 59 ($39,3 \pm 6,9$) лет. У 35 (55,6%) возраст был менее 40 лет, 16 (25,4%) – 40–50 лет, 12 (19,0%) – более 50 лет. Причинами смерти мозга у сердечного донора явились: открытая черепно-мозговая травма ($n = 12$; 19,0%), закрытая черепно-мозговая травма ($n = 32$; 51,0%), острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу ($n = 14$; 22,2%), разрыв аневризмы сосуда головного мозга ($n = 5$; 7,8%). Средняя продолжительность искусственной вентиляции легких у донора составила $4,0 \pm 1,2$ сут. За время наблюдения наибольшая кардиотоническая терапия соста-

Таблица 1

Предтрансплантационная клиническая характеристика реципиентов сердца в возрасте ≥60 лет (n = 63)

Baseline Demographics and Clinical Data for Heart Transplant Recipients older over 60 years (n = 63)

Пол	
Женщины	4 (6,3%)
Мужчины	59 (93,7%)
ХНК, ст.	
ПА	3 (4,7%)
ПБ	51 (81,0%)
ПШ	9 (14,3%)
ФК по NYHA	
III	47 (74,6%)
IV	16 (25,4%)
ЛГ (СДЛА >35 мм рт. ст. и/или ДЛАСр. >25 мм рт. ст.)	21 (33,3%)
ЛСС, ед. Вуда	
<2,5	42 (66,7%)
2,5–3,9	17 (27,0%)
4–6	4 (6,3%)
>6	0 (0%)
Неотложность ТС по алгоритму UNOS, статус	
IA	10 (15,9%)
IB	21 (33,3%)
II	32 (50,8%)
Механическая поддержка кровообращения	10 (15,9%)
ВА ЭКМО	8 (12,7%)
ОЛЖ	2 (3,2%)
Кардиотоническая поддержка до ТС	29 (46,0%)
Допамин	15 (23,8%)
Допамин, мкг/кг/мин	2,4 ± 0,4
Добутамин	14 (22,2%)
Добутамин, мкг/кг/мин	3,8 ± 0,2
Кардиоресинхронизирующая терапия	17 (27,0%)
Ранее перенесенные операции на открытой грудной клетке	12 (19,0%)
АКШ	6 (9,5%)
Пластика митрального клапана	1 (1,6%)
Имплантация системы ЛЖО	2 (3,2%)
Первичная ТС	3 (4,7%)
Сахарный диабет	6 (9,5%)
Артериальная гипертензия	51 (81%)
Мультифокальный атеросклероз	2 (3,2%)
Хроническая болезнь почек	21 (33,3%)
I ст.	11 (17,4%)
II ст.	10 (15,9%)
Цереброваскулярная болезнь	13 (20,6%)
Перенесенное ОНМК	9 (14,3%)
Оперированная опухоль головного мозга	2 (3,2%)

Примечание. ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ЛГ – легочная гипертензия; СДЛА – систолическое давление легочной артерии; ДЛАСр. – среднее давление легочной артерии; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ВА ЭКМО – вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация; ЛЖО – левожелудочковый обход; ОНМК – острое нарушение мозгового кровотока; ТС – трансплантация сердца.

Таблица 2

Предтрансплантационное лабораторное обследование реципиентов сердца в возрасте ≥60 лет (n = 63)

Laboratory Data for Heart Transplant Recipients older over 60 years (n = 63)

Показатель	Значение
Нв, г/л	138 ± 3
Эритроциты, ×10 ¹² /л	3,84 ± 0,09
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	210 ± 10
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	7,0 ± 0,4
Мочевина, ммоль/л	8,0 ± 0,5
Креатинин, мкмоль/л	117 ± 5
Холестерин, ммоль/л	5,8 ± 0,4
Глюкоза, ммоль/л	5,2 ± 0,1
Общий белок, г/л	70,2 ± 1,2
Об. билирубин, мкмоль/л	24,2 ± 2,0
АЛТ, Ед/л	30,1 ± 2,6
АСТ, Ед/л	28,3 ± 2,4
АЧТВ, сек	33,9 ± 1,6
ПИ, %	76,0 ± 4,2
Фибриноген, мг/л	3886 ± 270
К ⁺ , ммоль/л	4,0 ± 0,6
Na ⁺ , ммоль/л	134 ± 0,8

Примечание. АЛТ – аланин-аминотрансфераза; АСТ – аспартат-аминотрансфераза; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПИ – протромбиновый индекс.

вила: нордреналин – 353 ± 29 нг/кг/мин (n = 51; 80,1%) и/или допамин – 6,7 ± 1,1 мкг/кг/мин (n = 17; 27,0%). У 5 (7,9%) применили двухкомпонентную симпатомиметическую поддержку нордреналином и допамином. Перед началом оперативного вмешательства по изъятию донорского сердца дозировка нордреналина составила 119 ± 22 нг/кг/мин (n = 54; 85,7%), допамина – 4,2 ± 0,5 мкг/кг/мин (n = 4; 6,3%). Ни один из доноров перед изъятием сердца уже не нуждался в двухкомпонентной симпатомиметической поддержке, 5 (7,9%) не требовалось ее применения. Данные клинико-лабораторного и эхокардиографического исследования сердечного донора представлены в табл. 3 и 4. У всех сердечных доноров ФИ ЛЖ превышала 55%, отсутствовали нарушения локальной сократимости левого и правого желудочков сердца и патология клапанного аппарата сердца. У 8 (12,7%) толщина миокарда ЛЖ превысила 1,3 см. Общеклинический статус сердечного донора соответствовал 11,8 ± 0,7 балла по шкале Eurotransplant Donor Heart Score [12]. Для консервации сердечного трансплантата использовали консервирующий раствор Кустодиол (3–4 л).

Для выявления и оценки выраженности отторжения сердечного трансплантата выполняли трансвенозную эндомиокардиальную биопсию (ЭМБ). Оценку степени выраженности острого клеточ-

Таблица 3
Клинико-лабораторное обследование сердечного донора (n = 63)

Baseline Demographics and Clinical Data for Heart Transplant Donors (n = 63)

Показатель	Значение
Нб, г/л	11,5 ± 1,2
Общий белок, г/л	62,2 ± 11,2
K ⁺ , ммоль/л	3,8 ± 0,8
Na ⁺ , ммоль/л	150 ± 3
Тропонин Т, нг/мл	0,76 ± 0,26
КФК МВ, нг/мл	82,01 ± 19,00
BNP, пг/мл	225,13 ± 42,02

Примечание. BNP – предсердный натрийуретический пептид.

Таблица 4
Данные эхокардиографического исследования сердечного донора (n = 63)

Echocardiographic assessment for Heart Transplant Donors (n = 63)

Показатель	Значение
Аорта, см	3,2 ± 0,3
ЛП, см	3,4 ± 0,4
ПЖ, см	2,5 ± 0,2
МЖП, см	1,10 ± 0,2
ЗСТ, см	1,10 ± 0,2
МЖП/ЗСТ >1,3 см, n (%)	8 (12,7)
КДР ЛЖ, см	4,6 ± 0,4
КСР ЛЖ, см	2,8 ± 0,5
КДО ЛЖ, мл	110 ± 20
КСО ЛЖ, мл	34 ± 12
УО, мл	76 ± 16
ФИ ЛЖ, %	69,1 ± 6,7

Примечание: ЛП – левое предсердие; ПЖ – правый желудочек; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСТ – задняя стенка; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; УО – ударный объем; ФИ ЛЖ – фракция изгнания.

ного отторжения проводили согласно со стандартизированной морфологической классификацией, утвержденной Международным обществом по трансплантации сердца и легких (ISHLT) от 2004 г. после пересмотра ранее использовавшейся классификации ISHLT от 1990 г. [13, 14]. Выделяли следующие степени острого клеточного отторжения: 0R (или 0 по ISHLT-1990 г.), 1R (или 1A, 1B или 2 по ISHLT-1990 г.), 2R (или 3A, 3B по ISHLT-1990 г.), 3R (или 4 по ISHLT-1990 г.).

Оценку признаков отторжения гуморального типа проводили с помощью метода иммунофлюоресценции. Определяли фиксацию основных классов иммуноглобулинов (G, M, A), компонентов комплемента (C3 и C4d), экспрессию HLA-I и HLA-

DR антигенов, наличие фибрина в стенках сосудов миокарда и фибринового преципитата в микроциркуляции. Иммуногистохимические признаки гуморального отторжения трансплантата оценили по 4-балльной шкале Стэнфордского медицинского центра [14]: 0 – отсутствие отторжения; 1 – легкое отторжение; 2 – умеренное отторжение; 3 – тяжелое отторжение.

Для индукции иммуносупрессии во всех наблюдениях использовали базиликсимаб по общепринятым рекомендациям. После пересадки сердца реципиенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включавшую такролимус, микофенолата мофетил, метилпреднизолон.

Для диагностики болезни коронарных артерий пересаженного сердца выполняли селективную коронарографию. Стенозирующее поражение коронарных артерий классифицировали по 3 степеням выраженности (1-я – до 50%, 2-я – 51–74%, 3-я – 75–95%) и 4 типам (A, B1, B2, C) в соответствии с классификацией S.Z. Gao и соавт. [15].

Статистическую обработку данных производили с помощью программного продукта «Statistica 6». Средние значения числовых параметров представлены в виде M ± m. Сравнение средних величин производили с помощью Mann–Whitney U-test или Student’s t-test в зависимости от характера распределения значений показателей. Достоверным считали различие p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 2009-го по ноябрь 2015 г. в ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова» средний возраст реципиента сердца увеличился с 35,2 ± 2,8 до 48,3 ± 3,7 года (p < 0,05) (рис. 1).

Доля реципиентов сердца в возрасте 60 лет и старше на момент выполнения ТС составила 13,8% (63 из 458) (рис. 2).

ТС выполняли в условиях многокомпонентной сбалансированной анестезии под инвазивным контролем параметров центральной гемодинамики, мониторинга глубины анестезии на основании измерения биспектрального индекса электроэнцефалографии, транспищеводного эхокардиографического исследования. Продолжительность анестезиологического пособия у реципиентов сердца 60 лет и старше составила 6,2 ± 0,5 ч, оперативного вмешательства – 4,5 ± 0,3 ч, искусственного кровообращения – 66–129 (99 ± 8) мин, ишемии сердечного трансплантата – 150–253 (157 ± 80) мин. Расход пропофола за время анестезии составил 21,4 ± 0,5 мг/кг, фентанила 17,9 ± 0,6 мкг/кг, рокурония бромида 1,7 ± 0,3 мг/кг, мидазолама 0,20 ± 0,02 мг/кг, севофлюрана 0,9 ± 0,1 об.% (n = 7, или 11,1%). Усредненное значение биспектрального индекса составило 34 ± 3%.

Периоперационная кровопотеря составила 881 ± 64 мл, потребность в проведении трансфузионной терапии имела в 100% наблюдений: эритрома-са – 416 ± 57 мл, свежезамороженная плазма – 894 ± 62 мл, альбумин – 335 ± 30 мл.

У 61 из 63 реципиентов применения комбинации симпатомиметических кардиотоников было доста-точно для поддержания адекватной насосной функ-ции сердечного трансплантата на начальном этапе его функционирования. Наибольшая за время опе-рации дозировка адреналина составила 56 ± 4 нг/кг/мин ($n = 63$, 100%), допамина $7,3 \pm 0,6$ мкг/кг/мин ($n = 60$, 95,2%), добутамина $3,2 \pm 0,3$ ($n = 8$, 12,7%).

Для снижения повышенного тонуса и уменьше-ния сопротивления сосудов малого круга крово-обращения с целью улучшения насосной функции правого желудочка у 8 (12,7%) реципиентов ис-пользовали ингаляционную терапию оксидом азота (NO) в концентрации 10–20 ppm.

У 2 (3,2%) реципиентов развилась ранняя дис-функция трансплантата (преимущественно право-желудочковая, $n = 1$, и бивентрикулярная, $n = 1$), потребовавшая механической поддержки кровооб-ращения методом периферической ВА ЭКМО. Про-должительность применения ВА ЭКМО составила 4 и 5 суток. Оба этих пациента выжили и были вы-писаны из клиники.

В 61,9% ($n = 39$) наблюдалось неосложненное течение раннего послеоперационного и госпиталь-ного периодов.

Раннюю послеоперационную активизацию («ранняя» экстубация трахеи) на операционном столе выполнили у 32 (50,8%) реципиентов через 48 ± 6 мин после окончания оперативного вмеша-тельства. У 7 (11,1%) реципиентов ИВЛ была пре-кращена в интервале до 12 ч после перевода из опе-рационной в ОРИТ. 24 (38,1%) реципиента сердца нуждались в продленной ИВЛ, продолжительность которой составила – от 19 ч до 8 дней ($36,8 \pm 9,8$ ч). Пункционную трахеостомию выполнили в 1 (1,6%) наблюдении.

Госпитальные осложнения, не связанные с дис-функцией трансплантированного сердца, развились у 24 (38,1%) реципиентов и были обусловлены син-дромом полиорганной недостаточности, ведущим компонентом которого явились: преимущественно почечная дисфункция ($n = 8$; 12,7%), почечно-пе-ченочная дисфункция ($n = 4$; 6,3%), инфекцион-ные осложнения (бактериальная пневмония, $n = 3$; 4,8%), дисциркуляторная энцефалопатия с уровнем наибольшего возбуждения пациента $2,2 \pm 0,4$ балла по шкале седации-возбуждения Ричмонда ($n = 9$; 14,3%). Наибольшая выраженность полиорган-ных нарушений соответствовала $9,6 \pm 0,3$ балла по шка-ле SOFA.

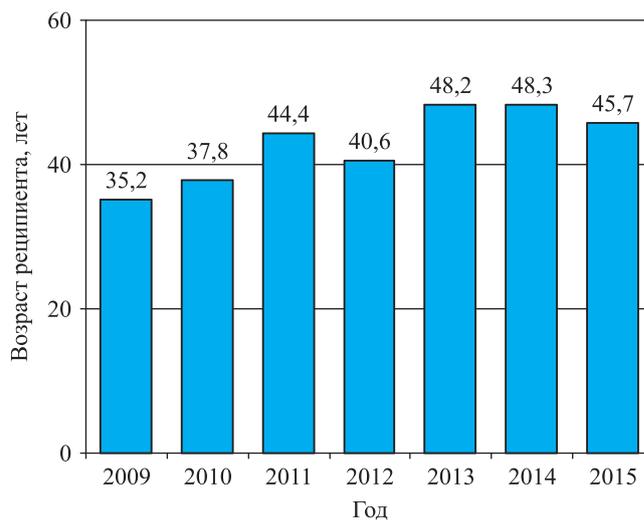


Рис. 1. Средний возраст реципиента на момент выполнения трансплантации сердца

Fig. 1. Recipient age at the time of heart transplantation

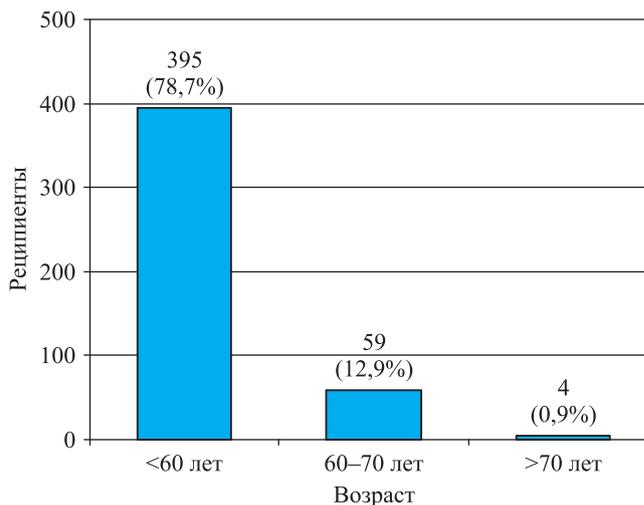


Рис. 2. Распределение реципиентов сердца по возрасту

Fig. 2. Recipient age distribution

В раннем периоде после ТС заместительную почечную терапию методом непрерывной вено-венозной гемофильтрации (НВВГФ) применили у 12 (19,0%) реципиентов сердца. Продолжительность НВВГФ составила $3,8 \pm 0,2$ дня. У 10 из 12 реципиентов экскреторная и секреторная функция почек восстановилась полностью. У 2 (3,2%) реципиентов сформировалась хроническая почечная недостаточность с необходимостью продолжения заместительной почечной терапии методом интермиттирующей гемодиализации.

Острое клеточное отторжение сердечного трансплантата 2R–3R-степени выраженности по классификации ISHLT 2014 г. в госпитальном периоде было диагностировано у 5 (7,9%) из 63 реципиентов (2R у 3, и 3R у 2), острое гуморальное отторжение

умеренной (2-я степень) выраженности по 4-балльной шкале Стэнфордского медицинского центра – у 6 (9,5%) реципиентов. Лечение острого клеточного или гуморального отторжения проводилось по общепринятым методикам и привело к регрессу иммунологического повреждения донорского сердца.

У 18 (28,6%) реципиентов брадиаритмическая форма нарушений сердечного ритма потребовала применения временной электрокардиостимуляции, в том числе у 14 – последующей имплантации постоянного электрокардиостимулятора.

Госпитальная летальность составила 9,5% (6 из 63 реципиентов). Причинами ранней летальности явились сепсис и полиорганная недостаточность ($n = 6$); 57 (90,5%) пациентов были выписаны из клиники. Продолжительность послеоперационного лечения в условиях ОРИТ у выживших реципиентов составила от 4 до 15 ($8,2 \pm 0,5$) суток, посттрансплантационного госпитального периода – 34 ± 4 суток.

ОБСУЖДЕНИЕ

Улучшение условий жизни и системы здравоохранения привело к увеличению продолжительности жизни и доли населения в возрасте 65 лет и старше [1]. Средний возраст и продолжительность жизни в индустриально развитых странах увеличивается, что отражает тенденцию к «взрослению» населения. В США за последние 2 десятилетия число жителей 65 лет и старше удвоилось. В настоящее время период дожития 70-летнего населения в этой стране составляет 11,7 года. По предварительным расчетам в США к 2030 г. доля населения 65 лет и старше составит около 20% [2].

Традиционно возраст 65 лет и старше во многих медицинских дисциплинах считался ограничением для выполнения травматичных или комплексных лечебных мер, включая трансплантацию жизненно важных органов. Старение населения сопровождается увеличением количества больных старших возрастных групп, в том числе и с заболеваниями, при которых единственно эффективным методом лечения является трансплантация жизненно важных органов или применение других видов высокотехнологичной медицинской помощи. Однако пожилым реципиентам часто отказывают в трансплантации, обосновывая это сниженными функциональными резервами организма, ограничивающими полноценное восстановление и выживание после операции [15]. Утверждается, что пожилые реципиенты имеют повышенную склонность к развитию инфекционных, почечных, респираторных, неврологических, эндокринологических (СД, гипо-/гипертиреоз, надпочечниковая недостаточность и т. п.) и других ранних посттрансплантационных осложнений, сопровождающихся длительной гос-

питализацией, низкой послеоперационной выживаемостью и большими расходами на госпитальное и амбулаторное лечение [16]. При этом многие пациенты данной возрастной категории имеют не худшее функциональное состояние, чем младшие по возрасту пациенты. Так называемый «биологический» возраст пациентов часто не соответствует его «хронологическому» или «паспортному» возрасту. Индивидуумы одного и того же возраста могут существенно различаться по уровню физического, психического здоровья и социальной активности. «Пассивный» подход к лечению возрастных пациентов следует считать неоправданным и в определенной мере даже социально несправедливым [17].

ТС на сегодняшний день остается безальтернативно эффективным методом лечения больных с тяжелой застойной сердечной недостаточностью. Отбор кандидатов для ТС основывается на выборе пациентов, не только нуждающихся в ее выполнении, но и имеющих функциональные резервы для полноценной физической и социальной реабилитации после трансплантации [18, 19]. Верхнее возрастное ограничение отбора потенциальных кандидатов для трансплантации сердца до сих пор является предметом научно-практической дискуссии [20]. Хотя ISHLT, как и другие трансплантационные общества, определило пожилой возраст как относительное противопоказание для ТС, верхним возрастным пределом для выполнения которой следует считать 65 лет. Однако многие медицинские организации и трансплантационные сообщества отмечают рост числа кандидатов на трансплантацию жизненно важных органов среди больных 65 лет и старше, включая потенциальных реципиентов сердца, при одновременном уменьшении доли младших по возрасту пациентов, ожидающих трансплантацию [1].

На начальном этапе становления программы ТС, когда каждая операция по пересадке донорского сердца являлась эксклюзивной и с не всегда предсказуемым исходом, критерии отбора потенциальных реципиентов были строгими, включая ограничения по возрасту. В 1960–1970 гг. ТС осуществляли только пациентам моложе 55 лет [21]. С улучшением результатов ТС в 1980 гг., связанных с совершенствованием иммуносупрессивной терапии, прежде всего с внедрением в клиническую практику циклоспорина, возрастные критерии сердечного реципиента были расширены, и пересадка донорского сердца стала выполняться пациентам 60 лет и старше. В последнее десятилетие отдельные трансплантационные центры имеют успешный опыт ТС пациентам 70 лет и старше [22, 23].

По данным регистра ISHLT (2012 г.), в период 01.01.2003–30.06.2010 было выполнено 24 021 ТС у взрослых пациентов (18 лет и старше), среди кото-

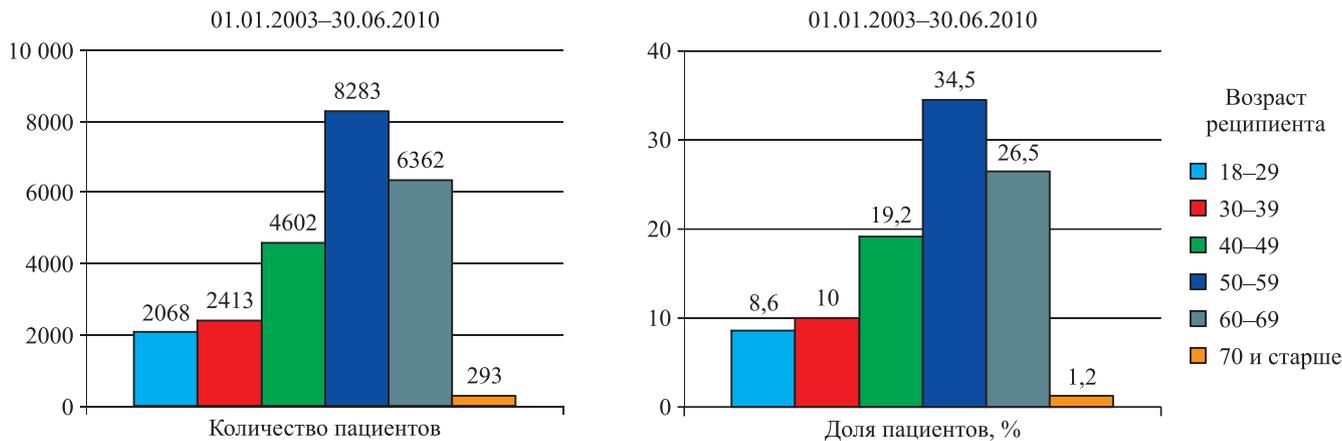


Рис. 3. Распределение реципиентов по возрасту на момент выполнения трансплантации сердца (данные регистра ISHLT, 2012 г.)

Fig. 3. Age distribution of recipients at time of heart transplantation (From International Society for Heart and Lung Transplantation Transplant Registry, 2012)

рых доля пересадок сердца у реципиентов 60 лет и старше составила 27,7% (n = 6655) (рис. 3) [24].

По данным базы данных UNOS (United Network for Organ Sharing, США), в период 1995–2004 гг. в США было выполнено 18 455 ТС у взрослых (18 лет и старше) реципиентов, среди которых 5330 (29,6%) имели возраст 60 лет и старше. Среди данного возрастного контингента преобладали реципиенты сердца до 65 лет: 60–64,9 (n = 3302; 65,1%), 65–69,9 (n = 1564; 30,8%), 70 лет и старше (n = 206; 4,1%) [25].

Предметами обсуждений при ТС у возрастных пациентов является объективизация критериев включения в лист ожидания, влияние пожилого возраста реципиента на раннюю и отдаленную посттрансплантационную выживаемость, обоснованность распределения донорских сердец по принципу «возрастной или с другими расширенными критериями донор – возрастной реципиент» [26, 27]. Прикладное значение имеет изучение влияния пожилого возраста сердечного реципиента на частоту и выраженность отторжения сердечного трансплантата, инфекционных осложнений, болезни коронарных артерий пересаженного сердца, онкологических посттрансплантационных заболеваний, а также на эффективность и безопасность возраст-адаптированных схем иммуносупрессивной терапии [8, 9].

С возрастом увеличивается коморбидность или одновременное, сочетанное поражение двух и более органов систем. Многие исследователи отмечают большую частоту сопутствующей патологии у возрастных реципиентов сердца. По данным анализа ТС, выполненных в США (база данных UNOS), более чем у 40% реципиентов 60 лет и старше до ТС была диагностирована артериальная гипертензия, у 20% – сахарный диабет [25]. Исследование J.R. Perai-

га показало у 13% реципиентов сердца 60 лет и старше повышение уровня креатинина крови >2 мг/дл перед ТС [28].

Старение сопровождается количественными и функциональными изменениями иммунной системы. Выявленными возрастными изменениями иммунной системы является уменьшение образования незрелых Т- и В-лимфоцитов [29]. С возрастом также отмечается снижение функциональной активности дифференцированных иммунных клеток, таких как нейтрофилы, макрофаги, дендроциты [30]. Уменьшение количества эпизодов острого клеточного отторжения у пожилых реципиентов связывают с возрастным уменьшением активности Т-клеточного звена иммунной системы организма [27, 28]. С возрастными особенностями функционирования иммунной системы у пожилых реципиентов связывают меньшую частоту возникновения эпизодов отторжения сердечного трансплантата, что делает возможным проведение иммуносупрессивной терапии в менее агрессивном или щадящем режиме, а следовательно, уменьшает частоту возникновения побочных эффектов, в том числе и инфекционных осложнений, без повышения риска отторжения сердечного трансплантата.

Улучшение кратко- и долгосрочной выживаемости после ТС явилось поводом для расширения критериев отбора потенциальных реципиентов, в том числе и по возрасту [31]. Отдельные трансплантационные центры имеют опыт успешной реализации программы ТС пациентам 60 лет и старше с показателями выживаемости, не уступающими результатам ТС у младших по возрасту реципиентов [2]. Однако выполнение ТС возрастным реципиентам требует взвешенного подхода к отбору кандидатов на операцию, подбору пары «донор–реципиент», более тщательной предтрансплантационной

подготовки и тактики периоперационного ведения с учетом более высокого риска неврологических (ОНМК, послеоперационный делирий), респираторных (особенно при наличии ХОБЛ и возрастных изменений легочной паренхимы), почечных, инфекционных и других осложнений [27].

Создание альтернативного листа ожидания для пожилых потенциальных реципиентов, подразумевающее использование для трансплантации им сердца от доноров с расширенными критериями, представляется одним из организационных механизмов по оптимизации органного донорства и трансплантационных программ, при которых сердца от доноров со стандартными критериями приемлемости должны быть предложены для пересадки молодым пациентам с прогнозируемой лучшей ранней и отдаленной выживаемостью [31]. Однако не все трансплантационные центры являются сторонниками такого принципа при распределении донорских сердец для возрастных или пожилых реципиентов. D.A. Bull и соавт. утверждают, что при тщательном отборе и предтрансплантационной подготовке ранние и отдаленные результаты ТС у возрастных реципиентов не отличаются от результатов младших по возрасту реципиентов, и распределение донорских сердец по принципу «возрастной донор – возрастной реципиент» следует считать неоправданным и в определенной мере даже несправедливым [9].

Представленная нами работа основана на анализе собственного опыта подготовки и выполнения ТС у реципиентов 60 лет и старше. За анализируемый период доля возрастных реципиентов составила 13,8%. Выполнены первые 4 ТС реципиентам старше 70 лет. Необходимо отметить, что частота применения предтрансплантационной механической поддержки кровообращения (в большинстве наблюдений методом периферической ВА ЭКМО) была высокой и составила 15,9%. Кроме того, у 68,3% реципиентов имелась предтрансплантационная ЛГ (ЛСС >2,5 ед. Вуда), причем у 12,6% ЛСС было более 4 ед. Вуда. Большая часть возрастных реципиентов имела серьезную сопутствующую патологию, включая сахарный диабет (9,5%), цереброваскулярную болезнь (20,6%), перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (14,3%), диализ-независимую почечную дисфункцию (33,3%). 14,2% реципиентов ранее перенесли оперативные вмешательства на органах грудной клетки. Несмотря на наличие сопутствующей патологии и других нежелательных предтрансплантационных факторов, непосредственные результаты ТС у данной возрастной категории реципиентов были удовлетворительными и сопоставимыми с результатами зарубежных трансплантационных центров, а также ТС у младших по возрасту реципиентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доля реципиентов, которым трансплантацию сердца выполнили в возрасте 60 лет и старше, составила 13,8%.

Собственный опыт показывает возможность успешного выполнения трансплантации сердца у 90,5% реципиентов в возрасте 60 лет и старше даже при наличии отягощенного предтрансплантационного статуса (механическая поддержка кровообращения, высокая легочная гипертензия, сахарный диабет, ранее выполненные операции на открытой грудной клетке, цереброваскулярная патология, почечная дисфункция и т. д.).

Причинами, приведшими к летальному исходу (госпитальная летальность 9,5%) в ранние сроки после операции реципиентов 60 лет и старше, явились инфекционные осложнения и полиорганная недостаточность, что необходимо учитывать при подготовке и выполнении трансплантации сердца у данной возрастной категории пациентов с терминальной застойной сердечной недостаточностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Almenar-Bonet L, Saez-Lasaro IJ, Martinez-Dolz L. Is age a limiting factor for access to transplantation? *Transplant Proceeding*. 2011; 43: 2151–2153.
2. Goldstein DJ, Bello R, Shin JJ et al. Outcomes of cardiac transplantation in septuagenarians. *J. Heart Lung Transplant*. 2012; 31: 679–685.
3. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The registry of International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth official Adult Heart Transplant report – 2013; Focus Theme: Age. *J. Heart Lung Transplant*. 2013; 32: 951–964.
4. Allen JG, Kilic A, Weiss ES et al. Should patients 60 years and older undergo bridge to transplantation with continuous-flow left ventricular assist devices? *Ann. Thorac. Surg*. 2012; 94: 2017–2024.
5. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R et al. Listing criteria for heart transplantation; International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates – 2006. *J. Heart Lung Transplant*. 2006; 25: 1024–1042.
6. Demers P, Moffatt S, Oyer PE et al. Long-term results of heart transplantation in patients older than 60 years. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2003; 126: 224–231.
7. Zuckermann A, Dunkler D, Deviatko E et al. Long-term survival (>10 years) of patients >60 years with induction therapy after cardiac transplantation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2003; 24: 283–291.
8. Borkon AM, Muehlebach GF, Jones PG et al. An analysis of the effect of age on survival after heart transplant. *J. Heart Lung Transplant*. 1999; 18: 668–674.
9. Bull DA, Karwadde SV, Hawkins JA et al. Long-term result of cardiac transplantation in patients older than sixty years. UTAH Cardiac Transplant Program. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1996; 111: 423–427.

10. George TJ, Kilic A, Beatty CA et al. Septuagenarians bridged to heart transplantation with a ventricular assist device have outcomes similar to younger patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2013; 95: 1251–1260.
11. Hörmann M, Everly MJ. Heart transplantation in an aging society: an analysis of 25 years of the OPTN/UNOS registry. *Clin. Transpl.* 2013: 31–44.
12. Smits 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.
13. Billingham ME, Cary NR, Hammond ME et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation. *J. Heart Transplant.* 1990; 9: 587–593.
14. 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: 1710–1720.
15. Solomon NA, McGiven JR, Alison PM et al. Changing donor and recipient demographics in a heart transplantation program: influence on early outcome. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 77: 2096–2102.
16. Crespo-Leiro MG, Paniagua-Martín MJ, Muñoz J et al. Long-term results of heart transplant in recipients older and younger than 65 years: a comparative study of mortality, rejections, and neoplasia in a cohort of 445 patients. *Transplant. Proc.* 2005; 37: 4031–4032.
17. Nagendran J, Wildhirt SM, Mondry D, Mullen J et al. A comparative analysis of outcome after heart transplantation in patients aged 60 years and older: the University of Alberta Experience. *J. Card. Surg.* 2004; 19: 559–562.
18. Deng MC, Smits JM, Packer M. Selecting patients for heart transplantation: which patients are too well for transplant? *Curr. Opin. Cardiol.* 2002; 17: 137–144.
19. Shiba N, Chan MC, Valentine HA et al. Longer-term risks associated with 10-year survival after heart transplantation in the cyclosporine era. *J. Heart Lung Transplant.* 2003; 22: 1098–1106.
20. Abecassis M, Bridges ND, Clancy CJ et al. Solid-organ transplantation in older adults: current status and future research. *Am. J. Transplant.* 2012 Oct; 12 (10): 2608–2622.
21. Copeland JG, Stinson EB. Human heart transplantation. *Curr. Probl. Cardiol.* 1979; 4: 1–5.
22. Daneshvar D, Czer LS, Phan A, Schwarz ER, De Robertis M, Mirocha J et al. Heart transplantation in patients aged 70 years and older: a two-decade experience. *Transplant. Proc.* 2011; 43: 3851–3856.
23. Morgan JA, John R, Mancini DM, Edwards NM. Should heart transplantation be considered as a treatment option for patients aged 70 years and older? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 127: 1817–1819.
24. Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation – Introduction to the 2012 annual reports: new leadership, same vision. *J. Heart Lung Transplant.* 2012; 31: 1045–1051.
25. Kilic A, Weiss ES, Yuh DD et al. Factors associated with 5-year survival in older heart transplant recipients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 143: 468–474.
26. Marrelli D, Kobashigawa J, Hamilton MA et al. Long-term outcomes of heart transplantation in older recipients. *J. Heart Lung Transpl.* 2008; 27: 830–834.
27. Tehrani YS, Yu Z, Luu M et al. The policy of placing older donors into older recipients. *Clin. Transplant.* 2014; 28: 802–803.
28. Pereira JR, Segovia J, Fuentes R et al. Differential characteristics of heart transplantation in patients older than 60 years. *Transplant. Proc.* 2003; 35: 1959–1961.
29. Hakin FT, Gress RE. Immunosenescence: deficits in adaptive immunity in the elderly. *Tissue. Antigens.* 2007; 70: 179–189.
30. Boldizar F, Micek K, Glant TT. Immunosenescence and its potential modulation: lessons from mouse models. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2010; 6: 353–357.
31. Laks H, Marelli D, Fonarow GC et al. Use of two recipient list for adults heart transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 125: 49–59.

Статья поступила в редакцию 10.10.2016 г.
The article was submitted to the journal on 10.10.2016