

DOI: 10.15825/1995-1191-2017-1-89-102

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА ОТ ДОНОРОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

*В.Н. Попцов, Е.А. Спирина, Н.Н. Колоскова, С.А. Масютин, С.Г. Ухренков,
А.А. Догонашева*

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

В сложившейся ситуации дефицита донорских органов выполнение трансплантации сердца от так называемых возрастных доноров является одним из реальных путей повышения доступности и увеличения количества пересадок сердца, прежде всего у потенциальных реципиентов, нуждающихся в неотложном ее выполнении. При подготовке и выполнении трансплантации сердца от возрастных доноров необходимо учитывать повышенный риск развития ранней дисфункции сердечного трансплантата, наличия трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий, развития и прогрессирования васкулопатии сердечного трансплантата, что может негативно сказаться на ранней и отдаленной выживаемости реципиентов. При правильном подборе пары «донор–реципиент», эффективном разрешении ранней дисфункции сердечного трансплантата, своевременном применении лечебных мер, направленных на профилактику васкулопатии сердечного трансплантата, а также на коррекцию трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий, ранние и отдаленные результаты трансплантации сердца от возрастных доноров сопоставимы с результатами трансплантации от доноров со стандартными критериями.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, трансплантация сердца.

HEART TRANSPLANTATION FROM OLDER DONORS

*V.N. Poptsov, E.A. Spirina, N.N. Koloskova, S.A. Masyutin, S.G. Ukhrenkov,
A.A. Dogonashева*

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

In the current situation of the shortage of suitable donor organs, heart transplantation from older donors is one of the ways to increase the performance of more heart transplants, particularly, in patients with urgent need of transplantation. While planning a heart transplantation from older donor one should consider increased risk of early cardiac allograft dysfunction, preexisting coronary artery disease, accelerated transplant vasculopathy which may adversely affect early and long-term survival of recipients. Subject to careful selection of donor–recipient pairs, effective prevention and treatment of early cardiac allograft dysfunction, pre-existing atherosclerosis and transplant vasculopathy the early and long-term survival of heart transplant recipients from older donors is comparable to heart transplantation from young donors.

Keywords: heart failure, heart transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

На начальном этапе развития трансплантации сердца (ТС) для пересадки использовались сердца от доноров не старше 40 лет. Предполагалось, что сердца от доноров старших возрастных категорий, или так называемых возрастных доноров, более склонны к повреждению во время смерти мозга, фармакохолодовой консервации и последующей

реперфузии, что может привести к выраженной ранней дисфункции трансплантата [1, 2]. Однако за последние десятилетия отношение к выполнению ТС от возрастных доноров стало меняться, что связано с ростом количества пациентов с застойной сердечной недостаточностью, нуждающихся в ТС, нехваткой донорских сердец и высокой летальностью в листе ожидания [3]. Даже в США, выполняю-

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

ших ежегодно около 1990 ТС, летальность потенциальных реципиентов на этапе ожидания донорского сердца составляет 15% [4].

Развитие ТС в период с 1967-го по 1985 г. показало, что возросшая потребность в пересадке сердца не сопровождалась пропорциональным ростом количества пересадок из-за нехватки сердечных доноров со стандартными критериями. Выполнение ТС от возрастных (старше 40 лет) доноров стало первым шагом к расширению критериев сердечного донорства [5, 6]. В настоящее время верхняя возрастная граница для сердечного донорства составляет 60–65 лет [7]. Имеется успешный опыт выполнения ТС и от доноров старше 70 лет.

Первые исследования, посвященные ТС от возрастных доноров, продемонстрировали, что непосредственные и отдаленные результаты не отличаются от трансплантаций, выполненных от доноров моложе 40 лет [8–12]. Далее была показана сопоставимость результатов ТС от доноров старше и моложе 50 лет [13–16]. В опубликованных в этот же период других исследованиях выживаемость реципиентов после ТС от возрастных доноров оказалась хуже [17, 18]. Различные аспекты выполнения ТС

от возрастных доноров остаются предметом научных дебатов, одно- и мультицентровых научных исследований.

ЧАСТОТА ВЫПОЛНЕНИЯ ТС ОТ ВОЗРАСТНЫХ ДОНОРОВ

При анализе базы данных UNOS было установлено, что в период с 08.1987 г. по 06.2008 г. из 39 704 ТС у пациентов 18 лет и старше 3212 (8,0%) трансплантаций были выполнены от доноров 50 лет и старше: 50–59,9 года (n = 2904; 7,3%); 60–69,9 (n = 297; 0,8%); 70–79,9 (n = 11; 0,1%) [19]. Таким образом, даже в США отдельные центры сочли целесообразным выполнить ТС от доноров 70 лет и старше.

По данным ISHLT, начиная с 1983 г. отмечается постепенный рост медианы сердечного донора, уровень которой составляет около 33 лет (рис. 1).

Если на протяжении многих лет в США медиана возраста сердечного донора остается практически неизменной и составляет от 32 до 35 лет, то в Европе начиная с 2006 г. этот показатель превышает 40 лет (рис. 2) [20].

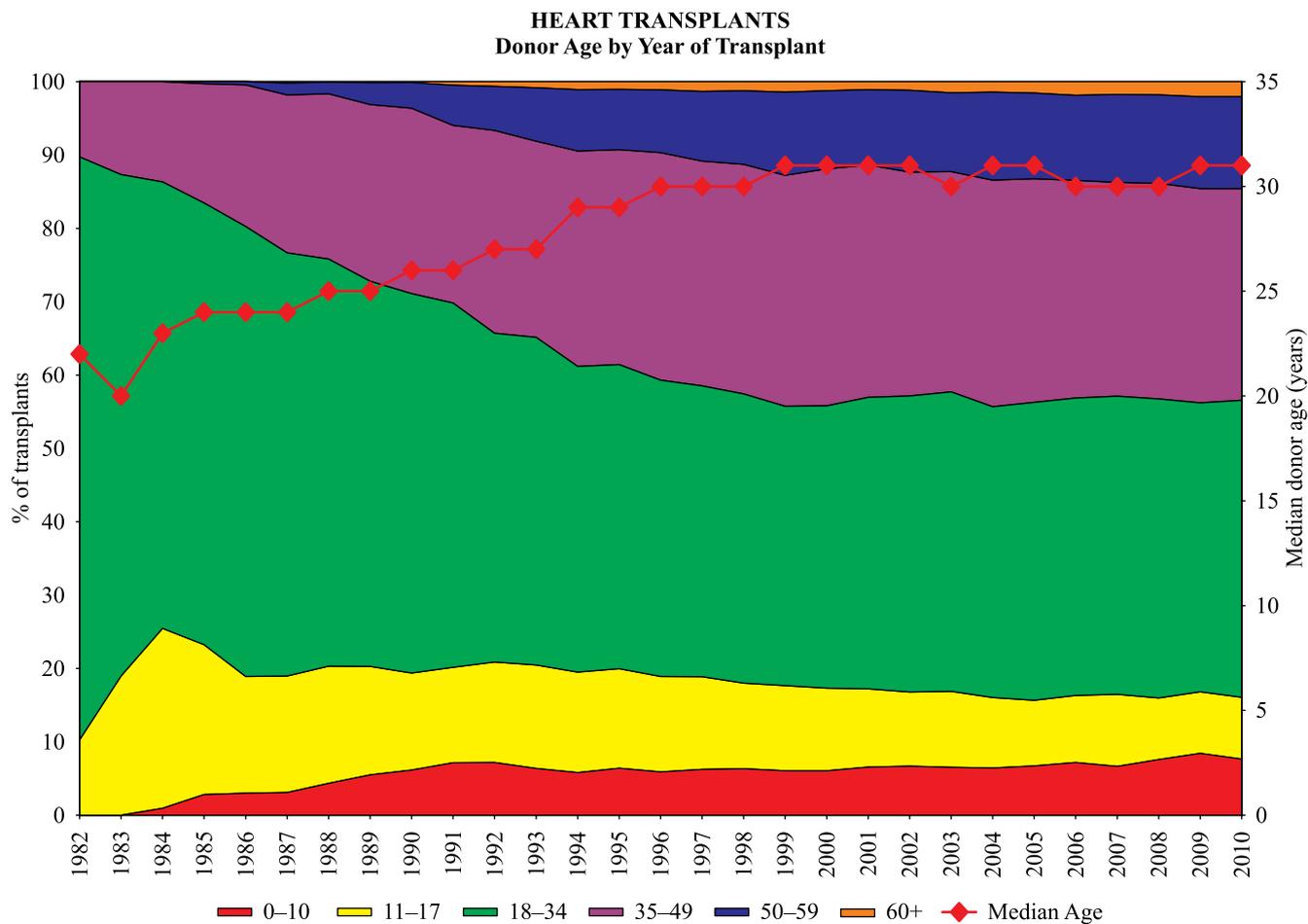


Рис. 1. Медиана возраста сердечного донора по данным регистра ISHLT [20]

Fig. 1. The median age of the heart donor, according to the register ISHLT [20]

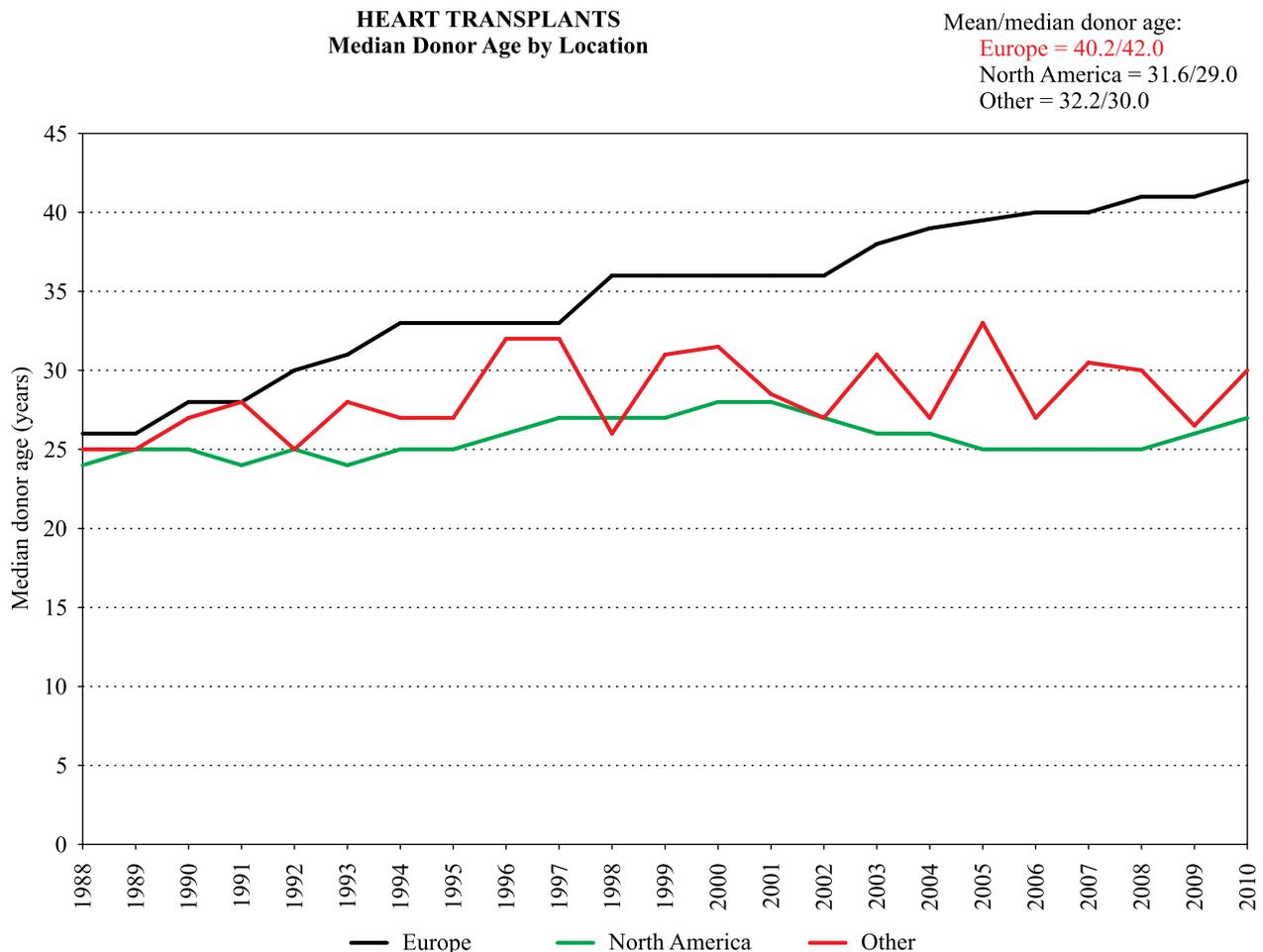


Рис. 2. Динамика изменения возраста сердечного донора в США и Европе [20]

Fig. 2. Dynamics of change of age of heart donors in the United States and Europe [20]

В Европе в период с 01.2006 г. по 06.2012 г. 28% ТС ($n = 1767$) были выполнены от доноров 50 лет и старше, в том числе от доноров 50–59 лет – у 23,2% реципиентов ($n = 1462$) и от 60 лет и старше – у 4,8% ($n = 305$) (рис. 3) [20].

В Испании (данные Spanish Register for Heart Transplantation) в период с 01.1998 г. по 12.2010 г. было выполнено 2102 ТС у взрослых пациентов (>16 лет), в том числе у 16% ($n = 344$) – от доноров 50 лет и старше [7]. Аналогичную (16%) долю ТС от доноров 50 лет и старше (от 50 до 57 (52 ± 2) лет) представили D. Prieto и соавт. (2014 г.) из университетского центра кардиоторакальной хирургии (Ciombra, Португалия) [21]. В госпитальной группе Pitié-Salpêtrière (Париж, Франция) в период с 01.01.2000 г. по 31.12.2004 г. было выполнено 247 ТС, в том числе в 42% (!!!) – от доноров 50 лет и старше (50–67 (56 ± 15) лет). В 18 (7,3%) наблюдениях возраст сердечного донора превысил 60 лет [22]. По данным E. Ammirati и соавт. (2016 г.) из Niguarda Ca' Granda Hospital (Милан, Италия), в период с 01.01.2006 г. по 31.01.2015 г. для 45 (21%) из 218 ТС, выполненных у реципиентов без пред-

трансплантационной механической поддержки кровообращения, были использованы сердца от доноров старше 55 лет (60 (56–63) лет) [23].

Развитие программы ТС в ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова» сопровождается повышением возраста сердечного донора, который в период с 2008 г. по 2016 г. в среднем увеличился на 18,2 года ($p = 0,05$) (рис. 4).

Начиная с 2011 г. ТС в нашем Центре стала выполняться и от доноров 50 лет и старше ($n = 110$), доля подобных трансплантаций составила 17,9% от количества пересадок сердца, выполненных в период 2008–2016 гг. ($n = 616$) (рис. 5).

В 2016 г. 40,2% ТС были выполнены от доноров 50 лет и старше. За последние 2 года накоплен опыт ТС и от доноров 60 лет и старше ($n = 12$): 3 трансплантации в 2015 г. и 9 – в 2016-м. Наибольший возраст сердечного донора составил 73 года.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗРАСТНОГО ДОНОРА

По данным E. Roing и соавт. (2015 г.), в когорте возрастных (≥ 50 лет) сердечных доноров боль-

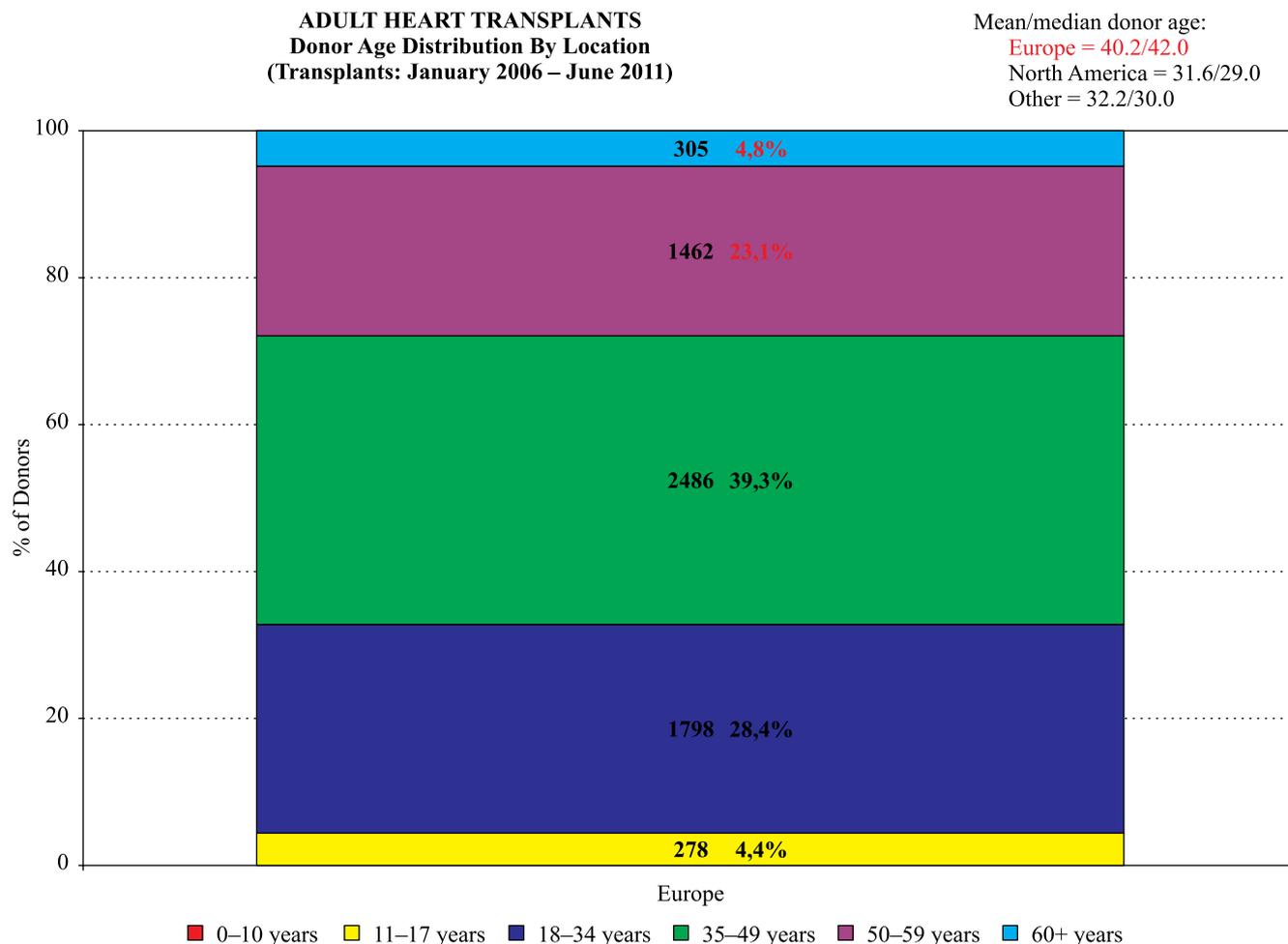
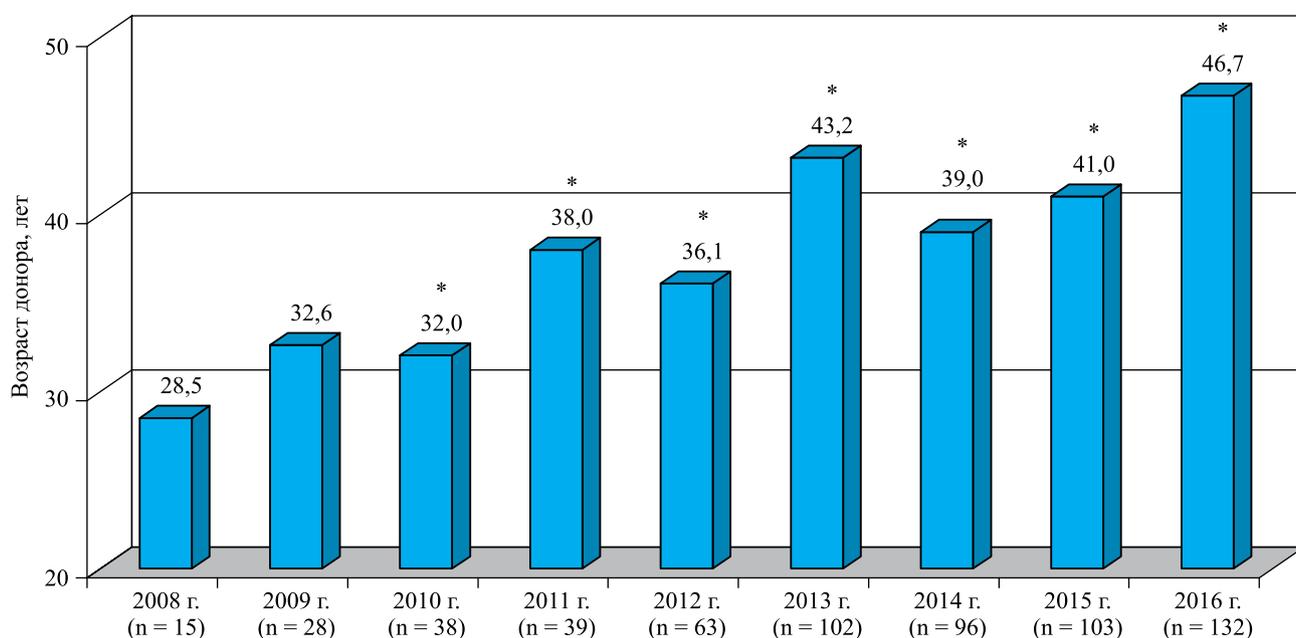


Рис. 3. Распределение ТС по возрасту сердечного донора в Европе [20]

Fig. 3. Distribution of heart transplantation by donor age in Europe [20]



* – достоверность отличия ($p < 0,05$) по сравнению с 2008 г.

Рис. 4. Средний возраст сердечного донора в ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова»

Fig. 4. The average age of heart donors in the United Federal academician V.I. Shumakov center

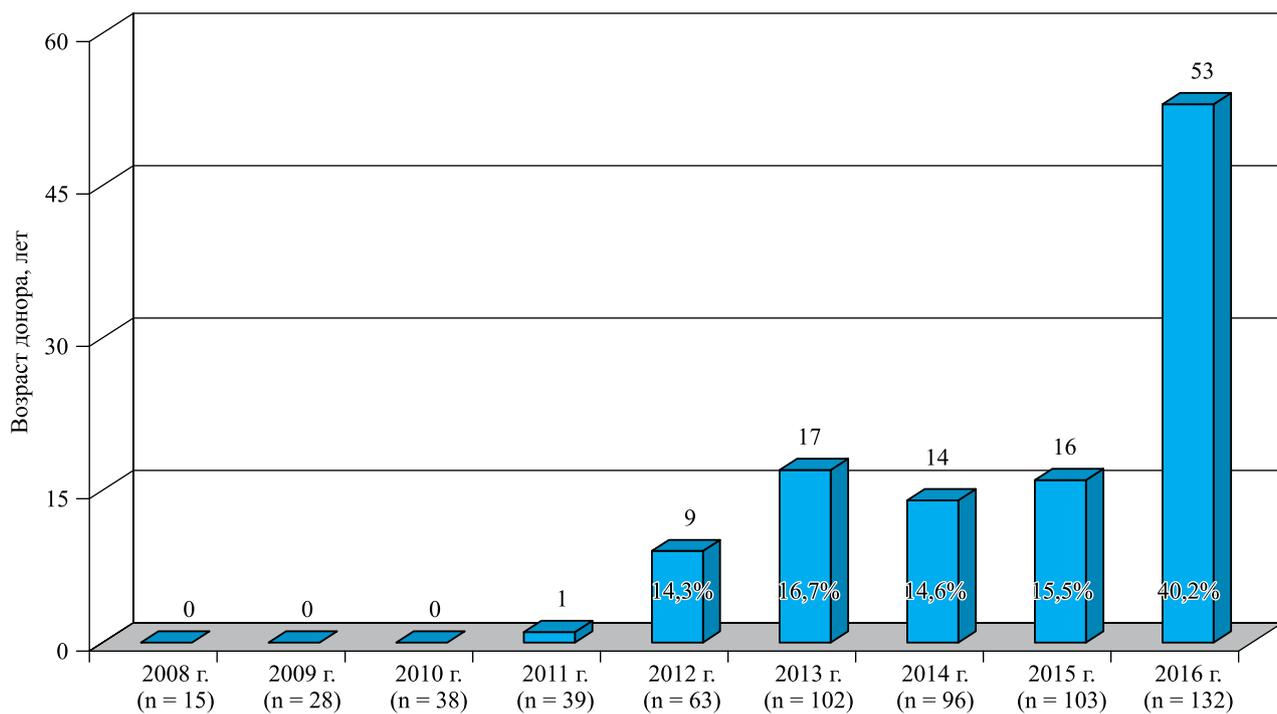


Рис. 5. Трансплантация сердца от доноров 50 лет и старше в ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова»

Fig. 5. Transplantation of hearts from donors 50 years and older in Federal academician V.I. Shumakov center

ше доноров женского пола (42,4% против 28,6%), со смертью мозга от цереброваскулярных причин (49,9% против 30,1%), с факторами риска развития атеросклероза коронарных артерий (артериальная гипертензия, курение, дислипидемия) [7].

ВОЗРАСТНОЙ ДОНОР И ПРИЧИНА СМЕРТИ

По данным UNOS, если в 53,8% наблюдений причиной смерти головного мозга у сердечного донора является черепно-мозговая травма, то наиболее частой причиной смерти головного мозга у возрастного донора является его нетравматическое повреждение [19]. D. Prieto и соавт. (2014 г.) также отметили, что причиной смерти головного мозга у большинства (69%) сердечных доноров 50 лет и старше явилась цереброваскулярная патология [21].

ВОЗРАСТНОЙ ДОНОР И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЦИПИЕНТА СЕРДЦА

Учитывая возможные риски, связанные с влиянием старшего возраста сердечного донора на раннюю и отдаленную выживаемость, было предложено выполнять ТС от возрастных доноров реципиентам старших возрастных групп по принципу «возрастной донор – возрастной реципиент» (или в английской интерпретации «old-for-old»), многие из которых включаются в так называемый альтернативный лист ожидания ТС в связи с несоответствием стандартным критериям [24, 25]. Однако снижение количества оптимальных по возрасту

сердечных доноров сделало необходимым выполнение ТС от возрастных доноров не только реципиентам старших возрастных групп, но и более молодым. В исследовании D. Prieto и соавт. (2014 г.) при ТС от доноров 50 лет и старше и от доноров 40 лет и младше статистически значимое различие по возрасту реципиентов хотя и было, но не имело существенного клинического значения (59 ± 11 против 53 ± 11 лет) [21]. ТС от доноров 50 лет и старше выполняются как реципиентам старших, так и молодых возрастных категорий.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВОЗРАСТНОГО ДОНОРА

Экспериментальная ТС продемонстрировала, что после непродолжительной (до 1 ч) фармакоологической консервации у трансплантированных от возрастных животных донорских сердец развивается более выраженное нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации коронарных артерий со снижением коронарного кровотока и резерва в ответ на нагрузочные фармакологические пробы по сравнению с молодыми животными [26]. Увеличение времени ишемии до 8 ч в эксперименте у животных вызывает развитие не только эндотелиальной дисфункции коронарных артерий, но и нарушение систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка, что проявляется снижением систолического давления левого желудочка, пиковых значений dP/dt , индексов сократительной способности и релаксации миокарда. Предполагается, что низкая толерантность к длительной ишемии

миокарда сердец от возрастных доноров связана с низкой устойчивостью к оксидативному стрессу и повышенному образованию активных форм кислорода во время ишемии-реперфузии [26]. Исследования также продемонстрировали, что сниженная толерантность сердец от возрастных доноров к ишемическо-реперфузионному повреждению может быть вызвана возраст-зависимым снижением активности митохондриального окислительного фосфорилирования, нарушением внутриклеточного трансмембранного транспорта кальция, антиоксидантных механизмов и изменением экспрессии белков [27].

В связи с тем что сердечные трансплантаты от возрастных доноров более подвержены повреждению в условиях смерти головного мозга, длительной фармакохолодовой консервации и последующей реперфузии, было предложено для кардиопротекции использовать методы ишемического и фармакологического preconditionирования [28]. Экспериментальные исследования продемонстрировали эффективность ишемического и фармакологического preconditionирования сердец от доноров со смертью головного мозга. Применение ингаляционного анестетика изофлюрана как средства для фармакологического preconditionирования миокарда способствовало уменьшению выраженности ишемическо-реперфузионного повреждения сердца у кроликов со смертью мозга [29].

В патогенезе ишемическо-реперфузионного повреждения ключевое значение отводят каскаду киназ реперфузионного повреждения (защитная киназа реперфузионного повреждения (reperfusion injury salvage kinase – RISK) и survival activating factor enhancement – SAFE), которые влияют на фосфорилирование ключевых сигнальных белков: внеклеточная сигнал-регулируемая киназа (extracellular signal-related kinase – ERK); активатор транскрипции, участвующий в передаче сигнала (signaling transducer and activator of transcription – STAT); протеинкиназа-альфа, активирующая 3'-5'-аденозинмонофосфат (3; 5'adenosine monophosphate-activated protein kinase- α – AMPK- α) [30, 31]. Использование фармакологических препаратов, активирующих **эндогенные сигнальные пути (pro-survival-signaling pathways)**, может способствовать профилактике или ограничению развития ишемическо-реперфузионного повреждения миокарда и эффективному и безопасному использованию сердец от возрастных доноров. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что фармакологическое preconditionирование с помощью **глицерилтринитрата** (экзогенный донатор NO), **эритропоэтина** (активатор фосфоинозитид 3-киназы риназа (phosphoinositide 3-kinase-Akt) и сигнального пути JAK/STAT – Janus kinase-STAT signaling cascade) и **зонипорида**

(zoniporide) (ингибитор Na^+/H^+ -обмен – sodium-hydrogen exchanger – NHE) улучшает посттрансплантационное состояние сердца от донора со смертью мозга [32].

Несмотря на свою патофизиологическую обеспокоенность, возможность эффективного фармакологического preconditionирования сердец доноров старших возрастных категорий подвергается сомнению из-за низкой чувствительности их миокарда к фармакологическому воздействию [33]. Для достижения эффективной противоишемической защиты миокарда необходимо применение фармакологических препаратов в высоких дозировках [34]. Кроме того, эффективность кардиопротекции сердец от возрастных доноров ограничена более выраженным проявлением оксидативного стресса; наличием фиброзных изменений миокарда; большим накоплением Ca^{2+} в цитозоле кардиомиоцитов во время ишемии; уменьшением содержания внеклеточных лиганд; снижением активности сигнальных ответов (signaling responses); мутацией митохондриальных нуклеиновых кислот; нарушением транскрипции и экспрессии сигнальных протеинов; повышенной активностью фосфатаз [27, 28, 35, 36].

ВОЗРАСТНОЙ ДОНОР И ИШЕМИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

Время ишемии сердечного трансплантата является независимым предиктором развития выраженной бивентрикулярной дисфункции и низкой однолетней выживаемости реципиентов [37]. Применительно к ТС от возрастных доноров увеличение времени ишемии приводит к еще большему риску возникновения ранней дисфункции сердечного трансплантата [38]. Учитывая негативное влияние ишемии донорского сердца на функции сердечного трансплантата и сниженную морфофункциональную устойчивость к ишемическо-реперфузионному повреждению, особое внимание, особенно при ТС от возрастных доноров, уделяют сокращению времени ишемии. D. Prieto и соавт. предлагают при ТС от возрастных доноров сокращать время ишемии донорского сердца путем модификации хирургической техники ее выполнения. При бикавальной методике следует сначала выполнить левопредсердный и аортальный анастомозы в условиях пережатой восходящей аорты и только после реперфузии сердечного трансплантата произвести наложение анастомоза с верхней и нижней полыми венами и легочной артерией [21]. Кроме того, авторы предлагают при ТС от возрастных доноров использовать донорский пул того центра, где осуществляется пересадка сердца (методика непосредственного забора), что позволило авторам исследования в боль-

шинстве наблюдений сократить время ишемии сердечного трансплантата до 60 минут и менее.

ВОЗРАСТНОЙ ДОНОР И РАННЯЯ ДИСФУНКЦИЯ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Предположение, что ТС от возрастных доноров может сопровождаться частым развитием тяжелой ранней дисфункции (включая первичную и отсроченную), традиционно являлось основанием для отказа от трансплантации сердец от потенциальных доноров старших возрастных категорий. Однако в исследовании N. Reiss и соавт. (2007) частота возникновения ранней дисфункции сердечного трансплантата при ТС от доноров младше и старше 50 лет была сопоставима ($p > 0,05$) и составила соответственно 17 и 25% [22]. В более позднем исследовании D. Prieto и соавт. (2015) при ТС от возрастных (≥ 50 лет) и младших по возрасту (≤ 40 лет) доноров достоверное различие по частоте развития ранней дисфункции сердечного трансплантата также отсутствовало (7% против 11%) [21].

ВОЗРАСТНОЙ ДОНОР И ТРАНСМИССИВНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Под трансмиссивным атеросклерозом пересаженного сердца подразумевают предсуществующее, прижизненно возникшее стенотическое атеросклеротическое поражение коронарных артерий сердца донора, в англоязычной литературе получившее название **donor-transmitted coronary artery disease** [39]. Трансмиссивный атеросклероз коронарных артерий донорского сердца (ТАКАДС) следует отличать от болезни коронарных артерий пересаженного сердца, возможными причинами развития которой в отдаленные сроки после ТС считают перитрансплантационное ишемическо-реперфузионное поражение эндотелия коронарных артерий, цитомегаловирус-индуцированное поражение коронарных артерий и/или хроническое антителоопосредованное отторжение сердечного трансплантата [40]. Риск пересадки сердца с прижизненным, так называемым трансмиссивным, атеросклерозом коронарных артерий повышается по мере увеличения возраста сердечного донора [41].

Катастрофический недостаток донорских сердец и высокая потребность в ТС в последние годы явились причиной существенного расширения критериев сердечного донорства, в том числе увеличения количества пересадок сердца от доноров старших возрастных групп, или так называемых возрастных доноров [42]. В этих условиях повышается вероятность ТС от доноров с прижизненным атеросклерозом, риск развития которого увеличивается не только с возрастом, но и при наличии других при-

жизненных факторов его возникновения, таких как курение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет и др. [43].

Ангиографическими критериями ТАКАДС считают наличие локальной, нециркулярной атеросклеротической бляшки со стенозом $\geq 50\%$ просвета проксимального отдела не менее одной коронарной артерии [43]. Для выявления нативного, трансмиссивного атеросклероза также используют внутрисосудистое ультразвуковое исследование коронарных артерий сердечного трансплантата. Критерием ТАКАДС считают наличие участка стенки коронарной артерии с утолщением интимы $\geq 0,5$ мм [44].

ТС с ТАКАДС может быть не преднамеренной, когда при обследовании потенциального сердечного донора не удалось выявить прижизненно развившегося стенотического поражения коронарных артерий. Чаще всего это связано с невозможностью выполнить коронароангиографическое исследование и низкой информативностью пальпаторного обследования стенки проксимальных отделов коронарных артерий донорского сердца. Отдельные трансплантационные центры выполняют ТС с диагностированным у потенциального сердечного донора (пальпаторное исследование, коронароангиография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование) стенозирующим коронароангиосклерозом, предполагая одномоментное с ТС выполнение прямой реваскуляризации миокарда (аортокоронарное шунтирование) или отсроченную ангиопластику с или без стентирования пораженной коронарной артерии [45–47]. Отдельные центры допускают ТС с поражением не более 1 коронарной артерии, другие – с мультифокальным поражением коронарных артерий [43].

Соответственно своей природе ТАКАДС в большинстве наблюдений выявляется при ТС от возрастных доноров [48]. Частота ТАКАДС определяется особенностями трансплантационной программы конкретного центра и зависит от объема ТС, выполненных от возрастных доноров. В ранней работе S.-Z. Gao и соавт. (1997 г.) встречаемость ТАКАДС составила 6%: стенозы коронарных артерий от 10 до 40% были диагностированы у 14 из 233 реципиентов, оперированных в Stanford University Medical Center в период 1986–1993 гг. [41]. В недавнем одноцентровом (Hospital Universitario A Coruna, Испания) исследовании R. Estevez-Loureino и соавт. (2010 г.) ТАКАДС был выявлен посредством коронароангиографии у 4,1% реципиентов, а по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования – у 20% реципиентов [44]. Сердечные доноры с прижизненно развившимся атеросклерозом коронарных артерий были достоверно старше, чем доноры без поражения коронарных артерий – соответственно 52 ± 6 против 39 ± 14 лет. Частую выявляемость

ТАКАДС продемонстрировали Е.М. Tuscu и соавт. (1995) – по данным авторов, вне зависимости от выраженности стенотического поражения прижизненный атеросклероз коронарных артерий донорского сердца при ангиографическом и внутрисосудистом ультразвуковом исследовании был выявлен соответственно в 26 и 56% наблюдений [49].

Ранее были высказаны предположения, что после ТС может происходить ускоренное прогрессирование ТАКАДС, кроме того, само наличие прижизненного атеросклероза донорского сердца может стать причиной ускоренного развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца [48, 50, 51]. Признаком прогрессирования ТАКАДС принято считать увеличение наибольшей толщины ранее выявленной атеросклеротической бляшки более 0,3 мм [52]. По данным S.R. Karadia и соавт. (1998), ТАКАДС, диагностированный у 39% (n = 36) реципиентов сердца, прогрессировал в 42% (n = 15) наблюдений [52]. В 85% случаев прогрессирование ТАКАДС сопровождалось увеличением ассиметричного сужения просвета коронарной артерии в области атеросклеротической бляшки, в 15% наблюдений выявлена трансформация в диффузное сужение просвета в области ранее выявленной атеросклеротической бляшки. Появление новых (*de novo*) участков атеросклеротического поражения коронарных артерий было выявлено у 44% с ТАКАДС, частота возникновения которых не отличалась от реципиентов без ТАКАДС. Кроме того, прогрессирование ранее выявленного ТАКАДС не влияло на частоту возникновения *de novo* поражения коронарных артерий [52].

Влияние трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий донорского сердца на ранние и отдаленные результаты стало предметом одноцентровых и многоцентровых исследований [53–56]. Прогрессирующее развитие атеросклеротических бляшек в коронарных артериях сердечного трансплантата в первый год негативно влияет на отдаленные результаты ТС [49]. O. Grauhan et al. (2007) выявили, что наличие ТАКАДС с атеросклеротическим поражением не более 1 коронарной артерии с или без последующей реваскуляризации не сказывается на ранней и отдаленной выживаемости по сравнению с реципиентами без прижизненного атеросклероза коронарных артерий донорского сердца – 86,8 против 87,8% (30 дней после ТС); 83,0% против 85,5% (1 год после ТС); 74,9% против 79,1% (3 года после ТС); 70,6% против 71,5% (5 лет после ТС); 54,0% против 52,5% (10 лет после ТС) [55]. Результативность ТС с ТАКАДС с поражением 2 и более коронарных артерий не подвергшегося своевременной реваскуляризации миокарда была существенно ниже – 38,5% (30 дней после ТС);

23,1% (1 год после ТС); 18,5% (3 года после ТС); 18,5% (5 лет после ТС); 12,2% (10 лет после ТС) [55]. R. Estevez-Lougeiro и соавт. (2010) установили, что наличие ТАКАДС, выявленного с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования, достоверно не влияло на посттрансплантационную выживаемость реципиентов сердца и частоту нежелательных сердечно-сосудистых событий [44].

ВОЗРАСТНОЙ ДОНОР И ВАСКУЛОПАТИЯ ПЕРЕСАЖЕННОГО СЕРДЦА

Васкулопатия сердечного трансплантата, сопровождаемая прогрессирующим поражением коронарных артерий пересаженного сердца, является одним из ведущих факторов, определяющим отдаленную выживаемость реципиентов сердца [57, 58]. Васкулопатия сердечного трансплантата, вызывающая развитие его отдаленной дисфункции, является причиной 33% смертей реципиентов в первые 5 лет после ТС, уступая по значимости только онкологическим заболеваниям и инфекционным (за исключением ЦМВ-инфекции) осложнениям. Через 10 лет после трансплантации приблизительно у 50% реципиентов сердца выявляются ангиографические признаки васкулопатии сердечного трансплантата [59]. Учитывая важность влияния васкулопатии на отдаленные результаты ТС, были проведены исследования, направленные на выявление факторов, способствующих ее развитию. Установлено, что на развитие васкулопатии сердечного трансплантата влияют факторы, связанные с клиническими характеристиками как реципиента (мужской пол; наличие ИБС до ТС; старшая возрастная категория; принадлежность к афроамериканцам), так и донора (мужской пол; старшая возрастная категория; прижизненная артериальная гипертензия) [60]. Было предположено, что ускоренное развитие васкулопатии сердечного трансплантата при трансплантации от возрастного донора связано как с прижизненным субклиническим поражением коронарных артерий, так и с аллоиммунологическим повреждением коронарных артерий [19].

Влияние выполнения ТС от доноров старших возрастных групп на частоту и выраженность васкулопатии сердечного трансплантата неоднозначно. У реципиентов, которым выполнили ТС от доноров ≥ 50 лет, развитие васкулопатии сердечного трансплантата отмечалось чаще по сравнению с ТС от доноров младше 50 лет: через 5 лет после операции – у 53,0% против 28,4%; через 10 лет – у 49% против 31,6% [7]. У молодых реципиентов (возраст от 18 до 29,9 года) риск развития васкулопатии коронарных артерий выше при ТС от доноров 50 лет и старше (risk ration 1,22), чем от доноров млад-

ше 50 лет. Риск развития вакулопатии сердечного трансплантата еще выше при ТС от доноров 50 лет и старше реципиентам 50 лет и старше (risk ration 1,34) [19].

По данным базы данных UNOS (08.1987 г. – 06.2008 г.), развитие васкулопатии сердечного трансплантата диагностировано у 29,5% реципиентов ($n = 11\ 714$) [19]. При многофакторном анализе A.S. Ngii и соавт. (2010) выявили, что наиболее значимым из донорских факторов возникновения васкулопатии сердечного трансплантата является возраст [19]. Кроме того, на развитие посттрансплантационного поражения коронарных артерий влияет прижизненное курение, артериальная гипертензия, СД, а также избыточный вес, которые чаще встречаются в популяции возрастных доноров.

В противоположность вышеизложенному D. Prieto и соавт. (2015) не выявили достоверного различия по частоте развития васкулопатии сердечного трансплантата после ТС от возрастных (≥ 50 лет) и младших по возрасту (≤ 40 лет) доноров (12% против 7%) [21]. В исследовании N. Reiss и соавт. (2007) также не было выявлено влияния возраста донора на сроки и выраженность развития васкулопатии сердечного трансплантата, которая через 3 года после ТС от доноров старше и младше 50 лет была диагностирована у 86 и 87% реципиентов [22].

Учитывая увеличение количества ТС от возрастных доноров и связанный с этим повышенный риск ускоренного развития васкулопатии коронарных артерий, необходимы четкий алгоритм подбора пары «донор–реципиент», разработка и внедрение лечебно-профилактических мер, направленных на профилактику развития данного посттрансплантационного осложнения у реципиентов сердца.

ВОЗРАСТНОЙ ДОНОР И ОТПОРЖЕНИЕ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Убедительных данных о том, что ТС от возрастных доноров может чаще сопровождаться развитием отторжения сердечного трансплантата, получено не было.

ВОЗРАСТНОЙ ДОНОР И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Прижизненно развившийся СД у потенциального органного донора является ограничением для сердечного донорства из-за риска наличия атеросклеротического поражения коронарных артерий, микроангиопатии сердца и ускоренного развития васкулопатии сердечного трансплантата [7]. ТС от доноров с прижизненным СД выполняются редко, и их количество не превышает 1%. С возрастом увеличивается вероятность развития СД. В популяции возрастных доноров со смертью головного

мозга встречаемость прижизненного СД выше, что в большинстве случаев является причиной отказа от сердечного донорства. В отдельных случаях при отсутствии стенозирующего поражения коронарных артерий у потенциального сердечного донора с прижизненным СД допустимо выполнение ТС, в том числе от возрастных доноров. По данным E. Roig и соавт. (2015), количество ТС, выполненных от возрастных доноров с прижизненным СД, составило 0,7% [7].

ВОЗРАСТНОЙ ДОНОР И ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПОСЛЕ ТС

Влияние возраста донора на раннюю и отдаленную летальность реципиентов после ТС неоднозначно, что связано с разным объемом проведенных клинических исследований, многие из которых базируются на опыте отдельных трансплантационных центров [22, 61, 62]. Лишь единичные исследования основаны на анализе обширного статистического материала (базы данных национальных или международных трансплантационных регистров) [7].

При однофакторном анализе 512 ТС, выполненных в Heart Institute of Sao Paulo University Medical Scholl (Бразилия), A.I. Fiorelli и соавт. установили, что возраст донора старше 40 лет является одним из ведущих факторов, негативно влияющих на раннюю и отдаленную выживаемость реципиентов сердца. Помимо возраста на результативность ТС оказали отрицательное влияние прижизненные артериальная гипертензия и СД, сердечно-легочная реанимация, повышенный уровень креатинина и КФК-МВ, высокая потребность в норадреналине у сердечного донора [63]. Актуальная 7-летняя выживаемость реципиентов после ТС от доноров >40 лет была ниже ($p = 0,0032$), чем от доноров <40 лет – соответственно 46,7% против 53,3%.

В одноцентровом исследовании Prieto D. и соавт. (2014) ранняя и отдаленная выживаемость при ТС от возрастных (≥ 50 лет) и младших по возрасту (≤ 40 лет) доноров была сопоставимой: $89 \pm 6\%$ против $90 \pm 3\%$ (6 месяцев); $84 \pm 7\%$ против $90 \pm 3\%$ (1 год); $84 \pm 7\%$ против $86 \pm 3\%$ (3 года); $84 \pm 7\%$ против $81 \pm 4\%$ (5 лет) [21]. В представленном исследовании отсутствовало различие по выживаемости у реципиентов 60 лет и старше при ТС от возрастных и младших по возрасту доноров.

N. Reiss и соавт. (2007) при сравнении результатов трансплантации от доноров младше 50 лет и старше 50 лет не выявили значимых различий госпитальной летальности между группами (24 и 20%), пятилетняя выживаемость составила соответственно 75 и 63% [22]. В данном исследовании госпитальная летальность реципиентов после ТС

Adult Heart Transplants (2009-6/2014)
Risk Factors For 1 Year Mortality with 95% Confidence Limits
Donor age

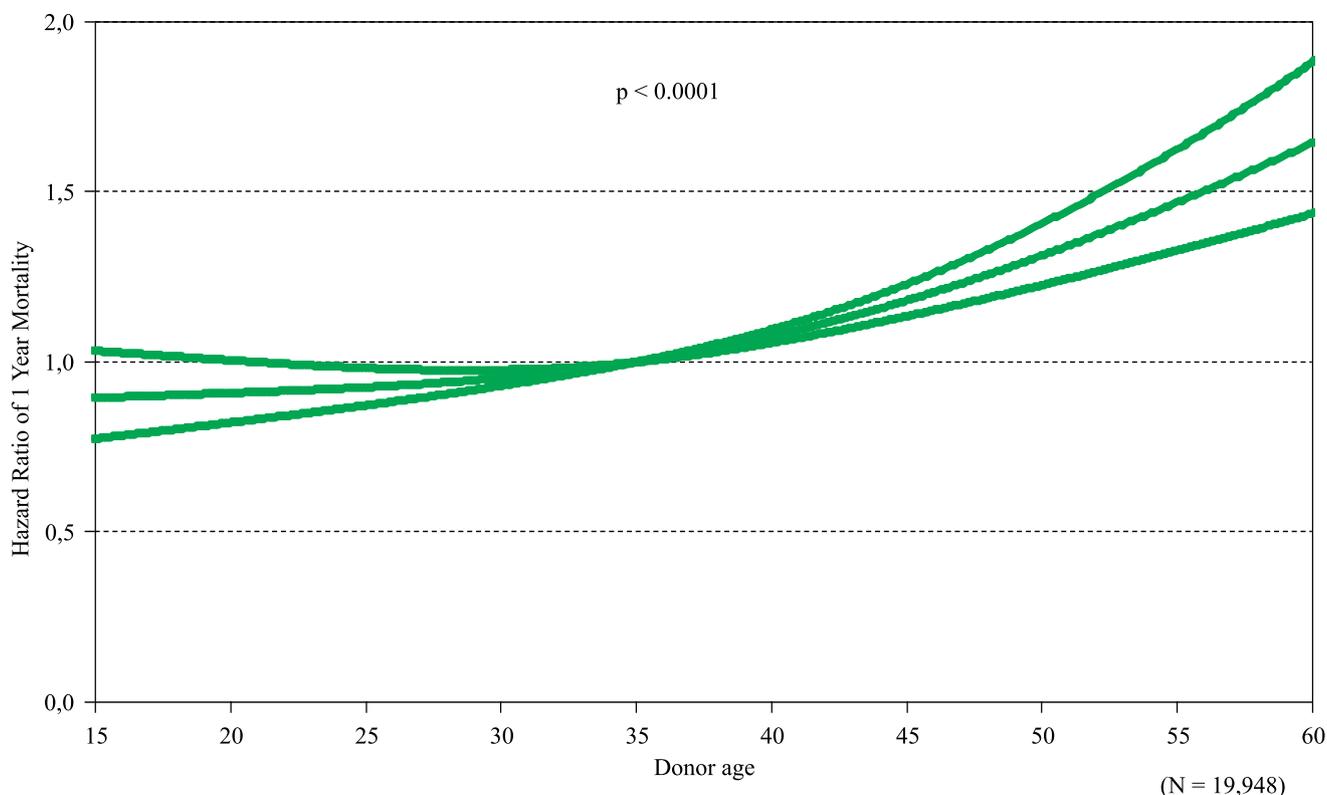


Рис. 6. Возраст сердечного донора как фактор риска летального исхода в 1-й год после трансплантации сердца [67]

Fig. 6. Age of heart donor as a risk factor for death in 1st year after heart transplantation [67]

от доноров старше 60 лет оказалась значительно ниже (11%) по сравнению с группой доноров младше 50 лет, что, возможно, связано с более строгим отбором доноров и реципиентов.

Кумулятивные данные ISHLT демонстрируют, что с увеличением возраста сердечного донора более 35 лет повышается риск летального исхода в 1-й год после ТС (рис. 6).

Многоцентровое исследование E. Roig и соавт. (2014), основанное на анализе данных Spanish Register for Heart Transplantation, выявило, что летальность реципиентов после ТС от доноров 50 лет и старше была достоверно выше [7]. Однако при детальном анализе было установлено, что после корректировки данных с поправкой на причину смерти сердечного донора, наличие установленного прижизненного курения, возраст реципиента, наличие индукционной иммуносупрессивной терапии и использование циклоспорина достоверность различия в выживаемости реципиентов после ТС от доноров младше и старше 50 лет отсутствовала. Также было установлено, что достоверно хуже была выживаемость реципиентов с возрастом на момент операции 60 лет и старше при ТС от доноров 50 лет и старше.

При выполнении ТС от возрастного донора надо учитывать, что результативность операции зависит не только от возрастной характеристики донора, но и во многом предопределяется тяжестью предтрансплантационного состояния реципиента [7]. Во многих трансплантационных центрах ТС от возрастных доноров выполняется реципиентам старших возрастных групп по принципу «возрастной донор – возрастной реципиент» [64]. Для возрастных реципиентов характерна высокая степень коморбидности, частое наличие предсуществующей почечной дисфункции, СД, артериальной гипертензии, цереброваскулярной патологии, мультифокального атеросклероза, низкого инфекционного порога, что само по себе является фактором, негативно влияющим на раннюю и отдаленную выживаемость [65, 66].

При высоком риске смерти потенциального реципиента на этапе ожидания донорского сердца считается целесообразным выполнить трансплантацию от донора с расширенными критериями, включая возраст старше 55–60 лет. При этом необходим взвешенный подход к выполнению такой ТС: прогнозируемый риск трансплантации должен быть ниже риска летальности в листе ожидания. В связи

с вышеизложенным выполнение ТС от возрастных доноров при наличии соответствующих показаний обосновано у реципиентов как старших, так и младших возрастных категорий, включая пациентов моложе 18 лет, о чем свидетельствуют данные регистра ISHLT [67].

ТС ОТ ВОЗРАСТНОГО ДОНОРА ИЛИ ИМПЛАНТАЦИЯ ЛЖО?

В настоящее время ведущим методом предтрансплантационной МПК являются имплантируемые системы левожелудочкового обхода (ЛЖО) [68]. За последние годы доля ТС у пациентов с длительной МПК, осуществляемой имплантируемыми ЛЖО, возросла с 11,4% (2006) до 41,5% (2012) [69]. Только в США из 6799 неотложных ТС (статус 1А по UNOS) 2113 (31%) были выполнены у реципиентов с имплантируемыми системами ЛЖО с неп пульсирующим кровотоком. Учитывая недостаток донорских органов и возможный риск, связанный с выполнением ТС от доноров с расширенными критериями, одним из подходов к снижению летальности потенциальных реципиентов сердца является применение методов длительной механической поддержки кровообращения (МПК), которая создает гемодинамические условия для дожития до ТС от сердечных доноров со стандартными критериями. В этой связи применение имплантируемых систем ЛЖО рассматривается в качестве альтернативы выполнению ТС от возрастных доноров.

Е. Ammirati и соавт. (2016) сравнили результаты применения имплантируемого ЛЖО и ТС от доноров 55 лет и старше [70]. Периоперационная (30-дневная) летальность у пациентов с ЛЖО составила 5% (3 из 83), после ТС от доноров старше 55 лет – 20% (9 из 45). Первичная дисфункция сердечного трансплантата, осложнившаяся полиорганной недостаточностью, была ведущей (78% – 7 из 9) причиной летальности после ТС от доноров старше 55 лет. Данное исследование показало, что однолетняя выживаемость потенциальных реципиентов сердца с ЛЖО была существенно выше, чем реципиентов после ТС от доноров старше 55 лет – 94,6% против 68,9%. Кроме того, 2-летняя выживаемость пациентов с ЛЖО, независимо от цели МПК (мост к трансплантации или мост к дожитию), также была достоверно выше – 89,2% против 66,7%.

Однако широкое применение имплантируемых систем ЛЖО ограничено из-за высокой стоимости оборудования и постимплантационного лечения пациентов, а также из-за частого возникновения инфекционных, геморрагических и/или тромбоэмболических осложнений [71]. По данным Е. Ammirati и соавт. (2016), пациенты с имплантируемым ЛЖО по сравнению с реципиентами при ТС от доноров

старше 55 лет нуждаются в более длительной предоперационной подготовке (22 дня против 5 дней) и послеоперационном госпитальном периоде (44 дня против 23 дней) [70]. Кроме того, частота повторной (не менее одной) госпитализации после имплантации ЛЖО существенно выше, чем у выживших реципиентов после ТС от доноров старше 55 лет – соответственно 84% против 33% [70].

Внедрение в клиническую практику современных систем ЛЖО (3-е поколение) хотя и привело к уменьшению тромбоэмболических и геморрагических осложнений, однако частота возникновения инфекционных осложнений, связанных с длительным применением имплантируемых систем МПК, сохраняется высокой. Как правило, такие пациенты требуют неотложной ТС, которая связана с высоким периоперационным риском [68].

Сенсибилизация, высокий риск кровотечения и инфекционных осложнений могут негативно влиять на результативность ТС у потенциальных реципиентов с имплантируемыми системами ЛЖО [72]. Предтрансплантационная сенсибилизация реципиентов сердца, возникшая на фоне длительной МПК, повышает риск развития тяжелых инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде на фоне необходимости проведения усиленной иммуносупрессивной терапии [73].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В сложившейся ситуации дефицита донорских органов выполнение трансплантации сердца от так называемых возрастных доноров является одним из реальных путей повышения доступности и увеличения количества пересадок сердца, прежде всего у потенциальных реципиентов, нуждающихся в неотложном ее выполнении.

При подготовке и выполнении трансплантации сердца от возрастных доноров необходимо учитывать повышенный риск развития ранней дисфункции сердечного трансплантата, наличия трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий, развития и прогрессирования васкулопатии сердечного трансплантата, что может негативно сказаться на ранней и отдаленной выживаемости реципиентов.

При правильном подборе пары «донор–реципиент», эффективном разрешении ранней дисфункции сердечного трансплантата, своевременном применении лечебных мер, направленных на профилактику васкулопатии сердечного трансплантата, а также на коррекцию трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий, ранние и отдаленные результаты трансплантации сердца от возрастных доноров сопоставимы с результатами трансплантации от доноров со стандартными критериями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Brock MV, Salazar JD, Cameron DE et al. The changing profile of the cardiac donor. *J. Heart Lung Transplant.* 2001; 20: 1005–1009.
2. El Oakley RM, Yonan NA, Simpson BM et al. Extending criteria for cardiac allograft donors: a consensus study. *J. Heart Lung Transpl.* 1996; 15: 255–259.
3. Katz JN, Waters SB, Hollis IB, Chang PP. Advanced therapies for end-stage heart failure. *Current Cardiology Reviews.* 2015; 11: 63–72.
4. Colvin-Adams M, Smith JM, Heubner BM et al. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: heart. *Am. J. Transplant.* 2013; 13 (suppl. 1): 119–148.
5. Young JB. Age before beauty: the use of «older» donor hearts for cardiac transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1999; 18: 488–491.
6. Wahler T, Wittwer T. Marginal donor grafts in heart transplantation: lessons learned from 25 years of experience. *Transplant. International.* 2008; 21: 113–124.
7. Roing E, Almenar L, Crespo-Leiro M et al. Heart transplantation using allografts from older donors: multicenter study results. *J. Heart Lung Transplant.* 2015; 34: 790–796.
8. Drinkwater DC, Laks H, Blitz A et al. Outcomes of patients undergoing transplantation with older donor heart. *J. Heart Lung Transplant.* 1996; 15: 684–691.
9. Mulvagh SL, Thornton B, Frazier OH et al. The older cardiac transplant donor. Relation to graft function and recipient survival longer than 6 years. *Circulation.* 1989; 189 (suppl. III): 126–132.
10. Pflugfelder PW, Singh NR, McKenzie FN et al. Extending cardiac allograft ischemic time and donor age: effect on survival and long-term cardiac function. *J. Heart Lung Transplant.* 1991; 10: 394–400.
11. Menkis AH, Novics RJ, Kostuk WJ et al. Successful use of the «unacceptable» heart donor. *J. Heart Lung Transplant.* 1991; 10: 28–32.
12. Zuckermann A, Kocher P, Simon P et al. Expanding the donor pool in cardiac transplantation by accepting donor heart >40 years. *Transplant. Proc.* 1997; 29: 179–180.
13. Mercer P, Sharples L, Edmunds J et al. Evaluating the donor pool: impact of using hearts from donors over the age of 49 years. *Transplant. Proc.* 1997; 29: 3293–3296.
14. Loebe M, Potapov EV, Hummel M et al. Medium-term results of heart transplantation using older donor organs. *J. Heart Lung Transplant.* 2000; 19: 957–963.
15. Blanche C, Kamlot A, Blanche DA et al. Heart transplantation with donors fifty years of age and older. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002; 123: 810–815.
16. Potapov EV, Loebe M, Hubler M et al. Medium-term results of heart transplantation using donors over 63 years of age. *Transplantation.* 1999; 8: 1834–1838.
17. Gupta D, Piacentino V, Macha M et al. Effect of older donor age on risk for mortality after heart transplantation. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 78: 890–899.
18. Bourge RC, Naftel DC, Costanzo-Nordin MR et al. Pre-transplantation risk factors for death after heart transplantation: a multiinstitutional study. The Transplant Cardiologist Research Database Group. *J. Heart Lung Transplant.* 1993; 12: 549–562.
19. Ngiia AS, Hranjec T, Swenson BR et al. Donor age is associated with chronic allograft vasculopathy after adult heart transplantation: implications for donor allocation. *Ann. Thorac. Surg.* 2010; 90: 168–175.
20. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th Official Adult Heart Transplant Report – 2012. *J. Heart Lung Transplant.* 2012; 31: 1045–1095.
21. Prieto D, Correia P, Baptista M, Antunes MJ. Outcomes after heart transplantation from older donor age: expanding the donor pool. *Eur. Cardiothorac. Surg.* 2015; 47: 672–678.
22. Reiss N, Leprince P, Bonnet N et al. Results after orthotopic heart transplantation accepting donor heart >50 years: experience at La Pitié-Salpêtrière, Paris. *Transplant. Proceed.* 2007; 39: 549–553.
23. Ammirati E, Cipriani MG, Varrenti M et al. A prospective comparison of mid-term outcomes in patients treated with heart transplantation with advanced age donors versus left ventricular assist device implantation. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surgery.* 2016; 23: 584–592.
24. Patel J, Kobashigawa JA. Cardiac transplantation: the alternate list and expansion of the donor pool. *Curr. Opin. Cardiol.* 2004; 19: 162–165.
25. Chen JM, Russo MJ, Hammond KM et al. Alternate waiting list strategies for heart transplantation maximize donor organ utilization. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 80: 224–228.
26. Kormmaz S, Bahre-Szabo S, Loganathan S et al. Marginal donor: can older hearts tolerate prolonged cold ischemia storage? *Agin. Clin. Exp. Res.* 2013; 25: 597–600.
27. Wojtovich AP, Nadtochiy SM, Brookes PS et al. Ischemic preconditioning: the role of mitochondria and aging. *Exp. Gerontol.* 2012; 47: 1–7.
28. Kumarasinghe G, Hicks M, Villanueva J et al. Improved heart function from older donors using pharmacologic conditioning strategies. *J. Heart Lung Transplant.* 2016; 35: 636–646.
29. Chiari P, Piriou V, Hadour G et al. Preservation of ischemia and isoflurane-induced preconditioning after brain death in rabbit hearts. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002; 283: H1769–H1774.
30. Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J. Clin. Invest.* 2013; 24: 306–318.
31. Jabbour A, Gao L, Kwan J et al. A recombinant human neurotrophin-1-peptide improves preservation of the rodent heart after prolonged hypothermic storage. *Transplantation.* 2011; 91: 961–967.
32. Watson AJ, Gao L, Sun L et al. Enhanced preservation of pig cardiac allografts by combining erythropoietin with glyceril trinitrate and zoniporide. *Am. J. Transplant.* 2013; 13: 1676–1687.
33. Ebrahim Z, Yellon DM, Baxter GF. Ischemic preconditioning is lost in aging hypertensive rat heart: indepen-

- ding effects of aging and longstanding hypertension. *Exp. Gerontol.* 2007; 42: 807–814.
34. Schulman D, Latchman DS, Yellon DM. Effect of aging on the ability of preconditioning to protect rat heart from ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001; 281: H1630–H1606.
 35. Fenton RA, Dickson EW, Dobson JG Jr. Inhibition of phosphatase activity enhances preconditioning and limits cell death in ischemia/reperfused aged rat heart. *Life Sci.* 2005; 77: 3375–3388.
 36. Boengler K, Schulz R, Heusch G et al. Loss of cardioprotection with ageing. *Cardiovasc. Res.* 2012; 110: 1109–1124.
 37. Russo MJ, Chen JM, Sorabella RA et al. The effect of ischemic time on survival after heart transplantation varies by donor age: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007; 133: 554–559.
 38. Marasco SF, Esmore DS, Negri J et al. Early institution of mechanical support improves outcomes in primary cardiac allograft failure. *J. Heart Lung Transpl.* 2005; 24: 2037–2042.
 39. Billingham ME. Cardiac transplant atherosclerosis. *Transplant. Proc.* 1987; 4: 19–25.
 40. Pinney SP, Manchini D. Cardiac allograft vasculopathy: advances in understanding its pathophysiology, prevention, and treatment. *Curr. Opin. Cardiol.* 2004; 19: 170–176.
 41. Gao HZ, Hunt SA, Alderman EL et al. Relation donor age and preexisting coronary artery disease on angiography and intracoronary ultrasound to latter development of accelerated allograft coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 623–629.
 42. Lietz K, John R, Anzai H et al. Outcomes in cardiac transplant recipients using allograft from older donors versus mortality on the transplant waiting list; Implications for donor selection criteria. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1553–1561.
 43. Grauhan O, Wesslau C, Hetzer R. Routine screening of donor hearts by coronary angiography is feasible. *Transplant. Proc.* 2006; 38: 666–667.
 44. Estevez-Loureino R, Paniagua-Martin MJ, Calvino-Santos R et al. Prevalence of donor-transmitted coronary artery disease and its influence on heart transplant outcomes. *Transplant. Proceed.* 2010; 42: 2987–2991.
 45. Laks H, Gates RN, Ardehali A et al. Orthotopic heart transplantation and concurrent coronary bypass. *J. Heart Lung Transplant.* 1993; 12: 810–815.
 46. Abid Q, Parry G, Forty J et al. Concurrent coronary grafting of the donor heart with left internal mammary artery: 10-year experience. *J. Heart Lung Transplant.* 2002; 21: 812–814.
 47. Rabago G, Martin-Trenor A, Lopez Coronaro JL et al. Coronary angioplasty and stenting following heart transplantation with older donor: Is this a rational approach? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1998; 13: 209–211.
 48. Schuler S, Matschke K, Loebe M et al. Coronary artery disease in patients with hearts from older donors: morphologic features and therapeutic implications. *J. Heart Lung Transplant.* 1993; 12: 100–108.
 49. Tuzcu EM, Hobbs RE, Rincon G et al. Occult and frequent transmission of atherosclerotic coronary disease with cardiac transplantation. Insight from intravascular ultrasound. *Circulation.* 1995; 91: 1706–1713.
 50. Pflugfelder PW, Singh NR, McKenzie FN et al. Extending cardiac allograft ischemic time and donor age: effect on survival and long-term cardiac function. *J. Heart Lung Transplant.* 1991; 10: 394–400.
 51. Mulvagh SL, Thornton B, Frazier OH et al. The older cardiac transplant donor: relation to graft function and recipient survival longer than 6 years. *Circulation.* 1989; 80 (suppl. III, pt 2): 126–132.
 52. Kapadia SR, Nissen SE, Ziada KM et al. Development of transplantation vasculopathy and progression of donor-transmitted atherosclerosis. Comparison by serial intravascular ultrasound imaging. *Circulation.* 1998; 98: 2672–2678.
 53. Botas J, Pinto FJ, Chenzbraun A et al. Influence of pre-existent donor coronary artery disease on the progression of transplant vasculopathy. An intravascular ultrasound study. *Circulation.* 1995; 92: 1126–1132.
 54. Marrelli D, Laks H, Bresson S et al. Results after transplantation using donor hearts with preexisting coronary artery disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 126: 821–825.
 55. Grauhan O, Siniawski H, Dandel M et al. Coronary atherosclerosis of the donor heart – impact on early graft failure. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2007; 32: 634–638.
 56. Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC et al. Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: outcomes after five years. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 1532–1537.
 57. Ramzy D, Rao V, Brahm J et al. Cardiac allograft vasculopathy: a review. *Can. J. Surg.* 2005; 48: 319–327.
 58. Lazaro SIJ, Bonet AL, Lopez MJ et al. Influence of traditional cardiovascular risk factors in the recipient on the development of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *Transplant. Proc.* 2008; 40: 3056–3057.
 59. Taylor DO, Edwards LB, Aurora P et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report – 2008. *J. Heart Lung Transplant.* 2008; 27: 943–956.
 60. Costanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR et al. Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. Cardiac Transplant Research Database. *J. Heart Lung Transplant.* 1998; 17: 744–753.
 61. Blanche C, Kamlot A, Blanche D et al. Heart transplantation with donor fifty years of age and older. *Cardiothorac. Transplant.* 2002; 123: 810–815.
 62. Bruschi G, Colombo T, Oliva F et al. Orthotopic heart transplantation with donor greater than or equal to 60 years of age: a single-centre experience. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2011; 40: 55–61.
 63. Fiorelli AI, Branco JN, Dinkhuysen JJ et al. Risk factor analysis of late survival after heart transplantation according to donor profile: a multi-institutional retrospective

- study of 512 transplants. *Transplant. Proc.* 2012; 44: 2469–2472.
64. Weiss ES, Nwafinna LU, Patel ND, Yuh DD. Outcomes in patients older than 60 years of age undergoing orthotopic heart transplantation: an analysis of the UNOS database. *J. Heart Lung Transplant.* 2008; 27: 184–191.
65. Kilić A, Weiss E, Yuh D, Shah A, Conte J. Factors associated with 5-year survival in older heart transplant recipients. *Cardiothorac. Transplant.* 2012; 143: 468–474.
66. Meyer S, Modry D, Norris C et al. Pretransplant diabetes, not donor age, predicts long-term outcomes in cardiac transplantation. *J. Card. Surg.* 2006; 21: 117–124.
67. Lund HL, Edwards LB, Dipchand AI et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report – 2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J. Heart Lung Transplant.* 2016; 35: 1149–1205.
68. Patel CB, Cowger JA, Zuckermann AA. A contemporary review of mechanical circulatory support. *J. Heart Lung Transplant.* 2014; 33: 667–674.
69. Quader MA, Luke GW, Kasirajan V. Heart transplantation outcomes in patients with continuous-flow left ventricular assist device-related complication. *J. Heart Lung Transplant.* 2015; 34: 75–81.
70. Ammirati E, Cipriani MG, Varrenti M et al. A prospective comparison of mid-term outcomes in patients treated with heart transplantation with advanced age donors versus left ventricular assist device implantation. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surgery.* 2016; 23: 584–592.
71. Singh TP, Milliren CE, Almond CS, Graham D. Survival benefit from transplantation in patients listed for heart transplantation in United States. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 1169–1178.
72. Kirklin J, Naftel D, Pagani F et al. Sixth INTERMACS annual report: a 10,000-patient. *J. Heart Lung Transplant.* 2014; 32: 555–564.
73. Mancini DM, Schulze PC. Heart transplant allocation. In desperate need of revision. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 1179–1181.

Статья поступила в редакцию 20.02.2017 г.
The article was submitted to the journal on 20.02.2017