DOI: 10.15825/1995-1191-2018-1-23-31

10-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА В НОВОСИБИРСКЕ

А.М. Чернявский, Д.В. Доронин, А.В. Фомичев, Д.Е. Осипов, В.А. Шмырев, А.М. Караськов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина», Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

Цель: провести анализ 10-летнего опыта трансплантации сердца, оценить результаты проведенных операций, определить основные осложнения и проблемы процедуры трансплантации сердца. **Материалы и методы.** За 10 лет в нашей клинике было выполнено 66 ортотопических трансплантаций сердца у больных с терминальной хронической сердечной недостаточностью. Причиной сердечной недостаточности в 46 случаях (70%) являлась дилатационная кардиомиопатия, в 20 случаях (30%) – постинфарктный кардиосклероз. Среди реципиентов было 59 мужчин (89%) и 7 женщин (11%), средний возраст составил 46 ± 10 лет. Все больные имели выраженную дилатацию левых отделов сердца и критическую систолическую дисфункцию левого желудочка (КДО левого желудочка – 283 ± 58 мл, ФВ левого желудочка – 17 ± 5%, сердечный индекс – 1,5 ± 0,3 л/мин/м^2). У части реципиентов трансплантация сердца выполнена вторым этапом после предварительной имплантации различных систем механической поддержки сердца (обходы левого желудочка, бивентрикулярные обходы сердца). Первые трансплантации сердца выполнялась по биатриальной методике (8 случаев – 12%), в последующем была использована бикавальная методика (58 случаев – 88%). После операции больные получали трехкомпонентную схему иммуносупрессивной терапии: ингибитор кальциневрина, микофенолат и кортикостероид. **Результаты.** После трансплантации из отделения выписаны 54 пациента (82%). Госпитальная летальность составила 18% (n = 12). Летальность в отдаленном периоде – 15% (n = 10). Причинами госпитальной смертности являлись: острая дисфункция трансплантата в 5 случаях (42%), инфекционно-септические осложнения в 4 случаях (33%), массивное интраоперационное кровотечение в 2 случаях (17%), тотальный тромбоз ветвей легочной артерии в 1 случае (8%). Причины смертности в отдаленном периоде: реакция отторжения трансплантанта в 4 случаях (40%), болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца в 3 случаях (30%), саркома Капоши в 1 случае (10%), опухоль легкого в 1 случае (10%), вирусная пневмония в 1 случае (10%). **Заключение.** За 10-летний период в нашей клинике накоплен большой опыт по проведению трансплантации сердца, изучены многие осложнения данной процедуры, усовершенствованы этапы подготовки, забора и транспортировки донорского сердца, проведения операции и послеоперационного лечения пациентов для избежания ряда осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

Ключевые слова: трансплантация сердца, сердечная недостаточность, механическая поддержка кровообращения, иммуносупрессивная терапия.

10-YEAR HEART TRANSPLANTATION EXPERIENCE IN NOVOSIBIRSK

A.M. Chernyavskiy, D.V. Doronin, A.V. Fomichev, D.E. Osipov, V.A. Shmyrev, A.M. Karaskov

Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

Aim: to show the analysis of 10-year heart transplantation experience, the main complications and problems of the heart transplantation evaluation. **Materials and methods.** 66 orthotopic heart transplantations were performed in patients with terminal chronic heart failure in our clinic since 2008. The heart failure causes were dilated

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

For correspondence: Fomichev Aleksey Vyacheslavovich. Address: 15, Rechkunovskaya st., Novosibirsk, 630055. Tel. (913) 487-29-65. E-mail: a_fomichev@list.ru

cardiomyopathy in 46 cases (70%), postinfarction cardiosclerosis in 20 cases (30%). The recipients were 59 men (89%) and 7 women (11%), the average age was 46 ± 10 years. All patients had a severe left heart dilatation and critical left ventricular systolic dysfunction (left ventricular EDV 283 ± 58 ml, left ventricular ejection fraction 17 ± 5%, cardiac index 1.5 ± 0.3 l/min/m^2). In some recipients, heart transplantation is performed in the second stage after preliminary implantation of mechanical circulatory support systems (LVAD, BVAD). The first heart transplantations were performed using the biatrial technique (8 cases (12%)), the others were performed using the bicaval technique (58 cases (88%)). After the operation, patients received a three-component immunosuppressive therapy: the inhibitors of calcineurin, mycophenolate and corticosteroids. **Results.** 54 patients (82%) were discharged from the clinic after heart transplantation. The hospital mortality was 12 recipients (18%). The mortality in the long-term period was 10 recipients (15%). The hospital mortality cases were acute graft dysfunction in 5 cases (42%), infectious-septic complications in 4 cases (33%), massive intraoperative bleeding in 2 cases (17%), and total thrombosis of pulmonary artery in 1 case (8%). The death causes in the long-term period were acute transplant rejection in 4 cases (40%), coronary artery disease of the transplanted heart in 3 cases (30%), Kaposi's sarcoma in 1 case (10%), lung cancer in 1 case (10%), and viral pneumonia in 1 case (10%). **Conclusion.** Over a 10-year period, we have gained a lot of experience in heart transplantation; the procedures complications have been studied; the stages of preservation, harvesting and transportation of the donor heart, operative technique and postoperative treatment of patients have been improved to avoid complications in the early and long-term postoperative period.

Key words: heart transplantation, heart failure, mechanical circulatory support, immunosuppressive therapy.

Недостаточность кровообращения, развивающаяся на определенном этапе течения большинства заболеваний сердца, является, как правило, прогрессирующим процессом, сопровождающимся не только значительным снижением качества жизни, но и высокой инвалидизацией и летальностью [1]. В РФ насчитывается более 8 миллионов человек с диагнозом «хроническая сердечная недостаточность» (ХСН), из которых 40% имеют III–IV ФК по NYHA [2].

Смертность больных в течение одного года с клинически выраженной ХСН (III–IV ФК) достигает 29% [3]. Последнее время все чаще при сердечной недостаточности, рефрактерной к консервативной терапии, рассматривается вопрос о трансплантации сердца (ТС). Пересадка сердца увеличивает выживаемость пациентов с ХСН, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает качество жизни больных и позволяет большинству из них вернуться к активной деятельности. По данным регистра Международного общества сердечно-легочных трансплантологов (ISHLT), в мире выполняется около 5000 ТС в год, а их общее число с 1982 г. уже превышает 110 000 случаев. Использование современных протоколов иммуносупрессивной терапии [4] позволило улучшить прогноз жизни у пациентов после трансплантации. Так, годовая выживаемость после пересадки сердца достигает 85%, средняя продолжительность жизни составляет 10,7 года, а среди пациентов, переживших первый год после трансплантации, – 13,5 года [5]. В России первая успешная ТС была выполнена в 1987 г. академиком В.И. Шумаковым [6]. За последние годы число клиник, где проводится ТС, увеличилось в разы, а число выполненных ТС в год увеличилось с 49 операций в 2009 г. до 220 в 2016 г. [7].

Начиная с 2007 г. в ФГБУ «НМИЦ им. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ начата программа ТС. За прошедшие годы накоплен значительный опыт по лечению и наблюдению этой сложной категории пациентов. Кроме того, в клинике выполнена серия операций по двухэтапной трансплантации сердца, после предварительной имплантации различных устройств механической поддержки сердца.

Целью нашего сообщения явились анализ 10-летнего опыта ТС, оценка результатов трансплантаций сердца, пути совершенствования этого уникального метода лечения терминальной стадии ХСН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Реципиенты

С целью формирования листа ожидания на трансплантацию сердца на амбулаторном этапе были обследованы 456 пациентов с хронической сердечной недостаточностью разной степени выраженности. Большую часть пациентов (254) составляли больные с умеренными проявлениями ХСН. Они получали оптимальную медикаментозную терапию или направлялись на имплантацию устройств электроимпульсной терапии (CRT, CRT-D). У небольшой части наблюдаемых (43) выявлены абсолютные противопоказания для выполнения трансплантации сердца. Из отобранных пациентов 159 (124 мужчины, 35 женщин, средний возраст 43 ± 12 лет) были госпитализированы и дополнительно обследованы в стационарных условиях для уточнения показаний и противопоказаний к ТС. Среди них 49 больных страдали ишемической болезнью сердца, 78 – ди-

латационной кардиомиопатией, 3 был поставлен диагноз «некомпактный миокард», 8 – с неревматическими пороками сердца, 13 – с гипертрофической кардиомиопатией, 4 – с тяжелыми некупирующимися нарушениями ритма сердца, 4 – с первичной опухолью сердца. Все потенциальные реципиенты проходили рентгенографию грудной клетки, спироэргометрию с определением максимального потребления кислорода (VO_2), обычные гематологические и биохимические тесты, серологические исследования на наличие инфекционных заболеваний, определение человеческого лимфоцитарного антигена (HLA). С целью исключения необратимой легочной гипертензии проводилось зондирование сердца с измерением давления в правых отделах сердца и легочной артерии.

В лист ожидания на ТС включались больные с терминальной стадией ХСН, рефрактерной к оптимальной медикаментозной терапии. Прогноз однолетней выживаемости без трансплантации <50%. Объективными критериям такого прогноза являются: ФВ ЛЖ <20%, давление заклинивания в легочной артерии >25 мм рт. ст. и пиковое потребление кислорода (VO_2) <12 мл/кг/мин, или VO_2 <50% от должного на фоне максимальной медикаментозной поддержки. Основным противопоказанием для включения в лист ожидания было выявление высокого сосудистого сопротивления малого круга кровообращения (более 6 ед. Вуда), без эффекта на ингаляцию вазодилататоров. Такие пациенты рассматривались в качестве кандидатов на механическую поддержку сердца (LVAD и BVAD) в качестве «моста» к трансплантации сердца.

Среднее время пребывания в листе ожидания составило 386 ± 97 дней. Из отобранных потенциальных реципиентов в процессе ожидания ТС умерли 57 больных. Основные причины летальности – прогрессирование ХСН при отсутствии технической возможности выполнения трансплантации сердца.

Доноры

Согласно общепринятым критериям [8, 9], для ТС мы использовали сердца от доноров моложе 50 лет, без серьезных травм грудной клетки или известного кардиологического заболевания. Наличие выраженной нестабильности гемодинамики, с эпизодами гипотонии более 15 мин, высокие дозы катехоламиновой поддержки, тяжелые нарушения систолической функции левого желудочка (ФВЛЖ <45%), врожденные и приобретенные пороки клапанов сердца являлись абсолютными противопоказаниями к использованию донорского органа. Кроме того, исключались потенциальные доноры с положительными результатами тестов на ВИЧ, гепатиты В и С и системными злокачественными новообразованиями.

Среди доноров преобладали мужчины (84%), средний возраст 38 ± 11 лет, основная причина смерти – обширный геморрагический инсульт (95%) или тяжелая ЧМТ, без выраженных повреждений грудной клетки (5%).

Самым важным фактором, ограничивающим выполнение ТС, является отсутствие достаточного количества донорских органов, поэтому мы рассматривали доноров с расширенными критериями, более старшей возрастной группы (старше 50 лет), с наличием выраженной гипертрофии миокарда (более 1,4 см). Для исключения поражения коронарных артерий всем потенциальным донорам сердца старше 45 лет выполнялась диагностическая коронарография.

При подборе пары «донор–реципиент» учитывался вес тела, с различием не более 30% между донором и реципиентом [9].

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Начало развития трансплантации сердца в Сибири относится к концу 60-х годов, когда в Новосибирском НИИ экспериментальной биологии и медицины академиком Е.Н. Мешалкиным в целях освоения и изучения проблемы трансплантации сердца и легких была проведена серия экспериментальных исследований на животных. Однако перенести экспериментальный опыт в клинику не удавалось в течение 40 лет.

Первая в Сибири операция по трансплантации сердца проведена в Научно-исследовательском институте патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина 9 мая 2007 года пациенту с ишемической кардиомиопатией.

За период с 2007 г. по настоящее время в ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» было выполнено 66 ортотопических трансплантаций сердца больным с терминальной ХСН. Причиной сердечной недостаточности в 46 случаях явилась дилатационная кардиомиопатия, а в 20 случаях – постинфарктный кардиосклероз. Среди реципиентов было 59 мужчин и 7 женщин в возрасте от 13 до 61 года, средний возраст составил 46 ± 10 лет. Все больные имели выраженную дилатацию левых отделов сердца: КДО ЛЖ 280 ± 127 мл; КСО 233 ± 116 мл; и систолическую дисфункцию ЛЖ – ФВ ЛЖ 17 ± 5% (табл. 1).

У части реципиентов ТС выполнена вторым этапом после предварительной имплантации различных систем механической поддержки сердца.

Бивентрикулярные обходы сердца (BVAD) применялись в 7 случаях. Основным показанием для использования бивентрикулярной поддержки сердца было наличие наряду с левожелудочковой недостаточностью тяжелой систолической дис-

Таблица 1

Основные характеристики реципиентов на трансплантацию сердца (n = 66)

The main heart transplant recipients parameters (n = 66)

Возраст (лет)	46 ± 10
Мужчины	59 (89%)
Женщины	7 (11%)
Рост (см)	175 ± 8
Вес (кг)	77,5 ± 21
Площадь поверхности тела (м^2)	1,98 ± 0,3
Систолическое АД (мм рт. ст.)	93 ± 6
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	69 ± 8
Давление в легочной артерии	42,9 ± 7,3
Сопротивление малого круга (ед. Вуда)	6,3 ± 2,5
Сердечный индекс (л/мин/м^2)	1,5 ± 0,3
КДО левого желудочка (мл)	283 ± 58
ФВ ЛЖ (%)	17 ± 5
КДО правого желудочка (мл)	68 ± 19
ФИП правого желудочка (%)	35 ± 12
Билирубин (моль/л)	28,2 ± 23,4
Креатинин (мкмоль/л)	102,9 ± 23,5

функции правого желудочка (ФИП ПЖ <30%). У кандидатов на бивентрикулярную поддержку имелась выраженная дилатация и критическое снижение систолической функции как левых, так и правых отделов сердца: КДО ЛЖ 254 ± 97 мл; ФВ ЛЖ 11 ± 2%; КДО ПЖ 111,8 ± 32 мл; ФИП ПЖ 19,6 ± 3,9%. Кроме того, функциональная несостоятельность правого желудочка сопровождалась более выраженными застойными изменениями, и как следствие, проявлениями полиорганной недостаточности (печеночной, почечной). У 80% больных, которым был имплантирован BVAD, отмечалась выраженная легочная гипертензия, рефрактерная к медикаментозной терапии, и имплантация BVAD была единственным мероприятием, которое могло подготовить их к трансплантации сердца [10, 11].

Для бивентрикулярной поддержки применялась система «EXCOR» Berlin Heart. Продолжительность непрерывной работы системы «EXCOR» у наблюдаемых больных составила от 5 до 432 суток (144 ± 165 суток). У пациентов на бивентрикулярной поддержке происходили положительные изменения центральной гемодинамики – значительно уменьшались объемные показатели желудочков сердца и существенно возрастала систолическая функция сердца (табл. 2). Эти изменения происходили за счет того, что система практически полностью замещала насосную функцию сердца. Двум больным (29%) были успешно выполнены трансплантации сердца. Большинство пациентов погибли от тромбогеморрагических и септических осложнений в отдаленные сроки после имплантации BVAD.

При сохранной систолической функции правого желудочка применялись обходы левого желудочка (системы «INCOR» в 12 случаях и системы ABK-H в 10 случаях, Heartmate II в 1 случае). Все больные имели выраженную дилатацию левых отделов сердца (КДО ЛЖ 283 ± 58 мл, ФВ ЛЖ 16,5 ± 7% при умеренных функциональных изменениях правых отделов сердца КДО ПЖ 68 ± 19 мл; ФИП ПЖ 30 ± 8%.

Уже в раннем послеоперационном периоде у всех пациентов с обходом левого желудочка отмечено значительное улучшение показателей центральной гемодинамики, отмечалось уменьшение объема полостей сердца: КДО ЛЖ с 283 до 194 ± 79 мл; КСО ЛЖ с 234 до 157 ± 65 мл, увеличение фракции выброса правого желудочка (ФИП ПЖ с 35 ± 12 до 43 ± 17%), что происходило главным образом за счет разгрузки левого желудочка и малого круга кровообращения.

Продолжительность левожелудочковой поддержки сердца составила от 17 до 948 суток (291 ± 261 день). Десяти больным (45%) выполнена трансплантация сердца на 180–948-е сутки после имплантации системы обхода левого желудочка, четверо больных находятся в ожидании трансплантации сердца, восемь погибли от различных осложнений:

Таблица 2

Динамика показателей центральной гемодинамики на фоне работы систем механической поддержки

Dynamics of central hemodynamics parameters after the mechanical support systems implantation

Показатели	(LVAD) INCOR, ABK		(BVAD) EXCOR	
	Исх.	На поддержке	Исх.	На поддержке
КДО ЛЖ (мл)	283 ± 58	194 ± 79	254 ± 97	178 ± 97
КСО ЛЖ (мл)	234 ± 57	157 ± 65	224 ± 85	140 ± 83
ФВ ЛЖ (%)	16 ± 6	26 ± 10	11 ± 2	22 ± 11
КДО ПЖ (мл)	69 ± 19	51 ± 23	112 ± 32	61 ± 27
КСО ПЖ (мл)	53 ± 16	29 ± 16	89 ± 24	43 ± 26
ФВ ПЖ (%)	35 ± 12	43 ± 17	19,6 ± 3,9	31 ± 9
Среднее давление в ЛА (мм рт. ст.)	43 ± 7	23 ± 9	–	–

трое больных – от тяжелых тромбоэмболических инсультов, два пациента – от геморрагического инсульта, у одного больного смерть наступила вследствие прогрессирующей правожелудочковой недостаточности на фоне возникшей фибрилляции предсердий, еще один летальный исход наступил на фоне хронического септического процесса, в одном случае отмечалась техническая неисправность системы механической поддержки, а гибель больного наступила при попытке замены системы.

ТЕХНИКА ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Первые трансплантации сердца выполнялись по биатриальной методике (8 случаев). В дальнейшем мы использовали бикавальную методику (58 случаев). Для противоишемической защиты донорского сердца проводили перфузию кустодиолом (3 л), охлажденным до температуры 4 °С.

После окончания основного хирургического этапа операции и контроля швов на гемостаз проводили мероприятия по отключению аппарата искусственного кровообращения. При снижении объемной скорости перфузии и прекращении искусственного кровообращения проводилась оценка параметров гемодинамики термодилюционным способом. Для предупреждения перерастяжения и уменьшения напряжения стенок правого и левого желудочков проводилась внешняя ЭКС через эпикардиальные электроды в режиме предсердной или предсердно-желудочковой стимуляции с ЧСС 100 в минуту. В случае если сердечный индекс (СИ) был менее 2,2 л/мин/м^2, ЦВД более 10 мм рт. ст., ДЗЛК более 12 мм рт. ст., начинали инфузию добутамина 3 мкг/кг/мин. Если увеличения СИ не происходило, то дозировку добутамина увеличивали. При достижении дозы добутамина 7 мкг/кг/мин дополнительно начинали инфузию адреналина. При снижении общего периферического сосудистого сопротивления ниже 700 дин·с·см$^{-5}$ начинали инфузию норадреналина. Далее пациент переводился в послеоперационную палату наблюдения. Принципы поддержания гемодинамики в послеоперационной палате соответствовали интраоперационным. При появлении признаков недостаточности правого желудочка (ЦВД более 12 мм рт. ст., ДЗЛК менее 15 мм рт. ст., увеличение КДО ПЖ и снижение сократительной способности по данным УЗИ) снижали сопротивление в малом круге кровообращения. Для этого поддерживали нормокапнию, нормооксию, проводилась ингаляция оксида азота в дозе 10–40 ppm под контролем содержания метгемоглобина. Пациенты после операции трансплантации сердца не требовали продленной ИВЛ, поэтому при стабильной гемодинамике, нормальной температуре тела, ясном сознании, отсутствии признаков продолжающегося внутригрудного кровотечения и адекватных показателях респираторной функции экстубировались. Темп диуреза поддерживался на уровне 1,2–1,5 мл/кг/час. При снижении темпа менее целевых значений использовался фуросемид 10–20 мг внутривенно. Суточный баланс поддерживался на нулевых значениях или был умеренно отрицательный, если пациент до операции имел признаки застойной сердечной недостаточности и перегрузки объемом. После экстубации пациент переводился на пероральный прием жидкости. Как правило, после этого дополнительной инфузии жидкостей не требовалось. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью очень часто исходно находились в состоянии гипопротеинемии (общий белок крови 50 г/л и менее), поэтому в послеоперационном периоде таким пациентам назначали инфузии альбумина 10% 300–400 мл/сут. Совместно с лечащим кардиологом определялась тактика антибиотикопрофилактики и иммуносупрессивной терапии. Для профилактики тромбоэмболических осложнений при отсутствии признаков продолжающегося внутригрудного кровотечения со вторых суток пациентам назначали низкомолекулярные гепарины в профилактической дозе. С целью оценки динамики лечения и ее коррекции, исключения формирования сгустков в полости перикарда, в плевральной полости, не менее двух раз в сутки проводили ультразвуковую оценку состояния сердца, плевральных полостей

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Индукция иммуносупрессии включала инфузию моноклональных антител («Симулект» в 47 случаях) и введение метилпреднизолона (перед включением кровотока). После ТС больные получали трехкомпонентную схему иммуносупрессивной терапии, включающую: ингибитор кальциневрина (циклоспорин, такролимус), микофенолат (микофенолат натрия или микофенолата мофетил) и кортикостероид (преднизолон, метилпреднизолон). В первые сутки после ТС пациенты получали постоянную инфузию метилпреднизолона 500 мг в сутки, а далее, после экстубации, пациентов переводили на пероральный прием иммуносупрессивных препаратов. Доза преднизолона снижалась до 0,2 мг/кг/сут с последующим снижением до 0,05 мг/кг к 4-й неделе после ТС. Прием ингибиторов кальциневрина начинали со 2–3-го дня после операции под контролем функции почек, постепенно повышая дозу препарата до необходимой. После назначения иммуносупрессивных препаратов у всех больных оценивали концентрацию ингибиторов кальциневрина в крови по схеме С0 с определением концентрации непосредственно перед приемом очередной (утренней) дозы препарата. В 1-й месяц концентрацию в крови оценивали не реже 2 раз в неделю. Концентрацию циклоспори-

на в крови поддерживали на уровне 200–250 нг/мл, а такролимуса 10–15 нг/мл в течение первого года после операции. Через год после трансплантации сердца дозу такролимуса подбирали таким образом, чтобы концентрация препарата в крови составляла 5–10 нг/мл, а циклоспорина 100–150 нг/мл. Ингибиторы кальциневрина назначали в сочетании с препаратами микофеноловой кислоты – микофенолата мофетил («Селлсепт») в дозе 2000 мг/сут или натрия микофенолат («Майфортик») в дозе 1440 мг/сут.

Для выявления ранних признаков дисфункции и отторжения трансплантата проводились регулярные эхоскопии сердца с изучением объемных показателей и сократимости, а также, по показаниям, определялись маркеры некроза миокарда. Первую эндомиокардиальную биопсию (ЭМБ) выполняли через 1 неделю после операции, затем через 2 недели в течение 2 месяцев, в дальнейшем – через 4 месяца, а далее ежегодно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

54 пациента (82%) выписаны из отделения после трансплантации. Госпитальная летальность составила 12 (18%) реципиентов.

Самой частой причиной госпитальной смертности явилась острая дисфункция трансплантата – 5 случаев. Основной причиной данного осложнения, по нашему мнению, является длительная инотропная поддержка доноров высокими дозами катехоламинов, которая была неадекватно оценена на этапе кондиционирования донора. Так, у одного пациента развился острый катехоламиновый некроз трансплантата с развитием тотальной дисфункции пересаженного сердца уже во время операции, у остальных реципиентов отмечалось значительное снижение насосной функции трансплантата без эффекта от проводимой инотропной поддержки и вспомогательной механической поддержки (ЭКМО, ВАБК).

Другой причиной ранней смерти в послеоперационном периоде были инфекционно-септические осложнения, развившиеся на фоне исходной полиорганной недостаточности. Данное осложнение мы наблюдали у 4 пациентов, оно связано с исходной тяжестью состояния реципиентов сердца и наличием у них выраженной дисфункции печени и почек. Проявления полиорганной недостаточности у таких реципиентов прогрессировали после ТС, и к ним присоединялась генерализованная инфекция на фоне проводимой иммуносупрессии.

Третьей серьезной причиной госпитальной летальности пациентов после ТС являются нарушения в системе гемостаза. В нашем случае 2 реципиента (17%) погибли от массивного интраоперационного кровотечения при выполнении ТС, а 1 (8%) – от тотального тромбоза ветвей легочной артерии, возникшего на фоне проведения гемостатической терапии.

Среди нефатальных осложнений у пациентов после ТС наиболее часто встречалась правожелудочковая недостаточность пересаженного сердца. Так, дисфункция правого желудочка была выявлена у 8 (12%) пациентов. Причина ее возникновения связана прежде всего с исходными выраженными изменениями сосудистого сопротивления малого круга кровообращения у наших реципиентов. Коррекцию правожелудочковой недостаточности проводили с использованием ингаляции оксида азота, милринона, добутамина. На фоне проводимой терапии насосная функция правого желудочка постепенно восстанавливалась.

Послеоперационная почечная дисфункция отмечалась у 10 (15%) пациентов. Из них у 2 реципиентов это осложнение проявлялась олигурией, вплоть до анурии, значительным увеличением концентраций калия, мочевины, креатинина, вследствие чего проводили почечнозаместительную терапию (ПЗТ). У всех реципиентов функция почек полностью восстановилась.

Кроме того, значительный вклад в осложнения после трансплантации внесли вирусные инфекции – у 2 больных в ранние сроки после ТС манифестировала ЦМВ-болезнь с поражением кишечника, у 1 реципиента возникла полисегментарная ЦМВ-пневмония, что потребовало проведения длительной противовирусной терапии.

У одного пациента течение послеоперационного периода осложнилось остеомиелитом грудины, в связи с чем выполнялись металлоостеосинтез грудины и пластика мягких тканей кожным лоскутом на сосудистой ножке.

В ранние сроки (до 1 месяца) после трансплантации у 5 пациентов (7%) выявлены эпизоды острого отторжения трансплантата, подтвержденные результатами контрольной эндомиокардиальной биопсии. Для купирования острого криза отторжения проводили пульс-терапию метилпреднизолоном (в дозе 1000 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней).

У 5 (7%) реципиентов отмечалась выраженная хронотропная недостаточность трансплантата с частотой собственного ритма менее 70 в мин, в связи с чем были имплантированы двухкамерные ЭКС и навязана стимуляция в режиме DDD.

После выписки из клиники пациенты наблюдались по месту жительства с обязательным ежегодным контрольным обследованием в условиях нашего центра. Кроме рутинных обследований всем пациентам выполнялись обязательная эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) и контрольная коронарография (КАГ).

У 5 реципиентов (7%) при контрольном обследовании на разных сроках после ТС выявлена болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца, что потребовало выполнения стентирования пораженных сегментов коронарных артерий (рис. 1).

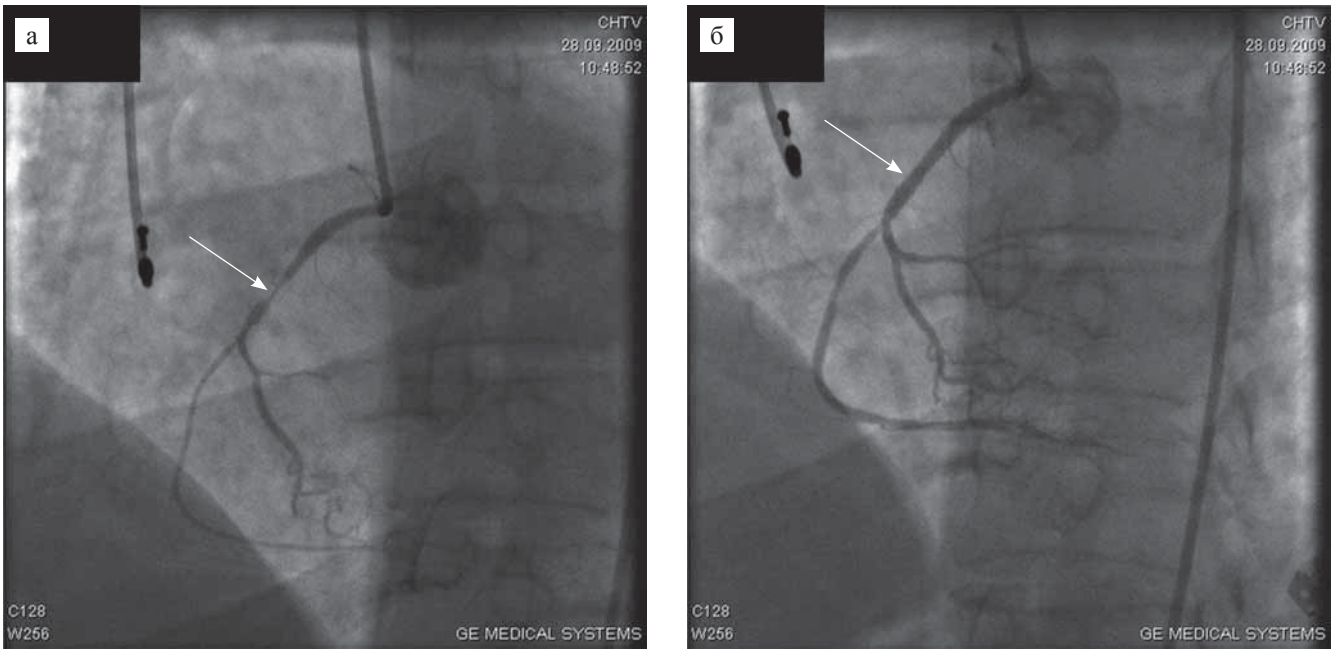

Рис. 1. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца: а – исходная коронарография; б – состояние после стентирования ПКА

Fig. 1. Transplant coronary artery disease: a – before stenting; б – after stenting

Реакции отторжения в отдаленном периоде были выявлены у 6 пациентов (9%), что требовало пульс-терапии кортикостероидами и усиления проводимой иммуносупрессивной терапии. Во всех случаях при контрольных ЭМБ выявлено купирование реакции отторжения трансплантата.

В отдаленный период погибло 10 реципиентов. Основной причиной летальных исходов в поздний период явилась реакция отторжения – в 4 случаях. Три пациента погибли от прогрессирующей болезни коронарных артерий через 5 лет после ТС. У одного пациента развилась саркома Капоши. Один пациент умер через 6 лет от развившейся у него опухоли легкого. Один реципиент погиб от обширной вирусной пневмонии через 3 года после ТС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценивая наши результаты ТС, мы видим, что основная причина ранней послеоперационной гибели пациентов связана с острой дисфункцией трансплантата, существенный вклад в развитие которой могут вносить несколько факторов. Высокие дозы катехоламиновой поддержки на этапе прекондиционирования донора могут вызывать гибель кардиомиоцитов (рис. 2). Часто при оценке потенциального донора бывает невозможно определить, какую дозу кардиотонических препаратов и в течение какого времени пациент получал на этапах транспортировки лечения. Кроме того, во время смерти мозга главный аспект системного реагирования был описан как «катехоламиновый шторм» с массивным выпуском эндогенных катехоламинов, что может

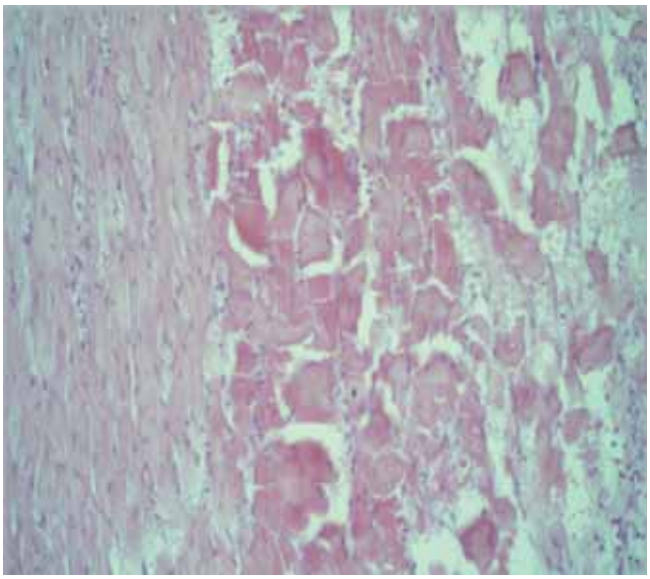

Рис. 2. Катехоламиновое повреждениие донорского сердца. Гипертрофия миокарда с участками кардиосклероза. Контрактурные изменения мышечных волокон (слева). Зона обширного некроза миокарда (миоцитолиз, деструкция мышечных волокон). Окраска гематоксилин-эозином. ×250

Fig. 2. Cardiac allograft catecholamine damage. Hypertrophy of the myocardium with patches of cardiosclerosis. Contractile changes in muscle fibers (left). Zone of extensive myocardial necrosis (myocytolysis, destruction of muscle fibers). Stained with hematoxylin-eosin ×250

приводить к повреждению кардиомиоцитов, главным образом в субэндокардиальных слоях, вызывая инфарктоподобные изменения [12, 13]. Показано, что дисфункция донорского сердца, вызванная

смертью мозга, показала свою обратимость после трансплантации и такое сердце может быть выбрано для трансплантации с тщательным дооперационным прекондиционированием и выполнением контрольной эхокардиографии [14]. Существенным фактором, также влияющим на функционирование трансплантата, является возраст донора и время ишемии. В ряде работ показано, что использование сердца от доноров старше 50 лет повышает периоперационный риск по сравнению с молодыми донорами [15–17]. Однако в других работах показано [18], что этот риск становится меньше, чем риск смерти при пребывании в очереди на пересадку. Вообще, если орган хорошо функционирует, возраст не является ограничением на использование органов, и следовательно, старшие доноры должны рассматриваться для пациентов с повышенным риском. Необходимо лишь учитывать повышенную опасность ранней дисфункции органа от «возрастного» донора при длительной ишемии и рассчитывать время транспортировки [19].

Другой серьезной причиной ранней летальности пациентов может явиться тяжелое периоперационное кровотечение. У всех пациентов с ХСН отмечаются выраженные изменения функции печени, и как следствие, нарушения в системе гемостаза. Кроме того, многие пациенты постоянно получают непрямые антикоагулянты для профилактики тромбоэмболических инсультов, а пациенты на фоне механической поддержки (LVAD и BVAD) постоянно принимают и дезагреганты, и антикоагулянты. В нашем случае мы наблюдали все «неблагоприятные» факторы, но ни один из пациентов, перенесших трансплантацию после механической поддержки, не погиб от кровотечения во время ТС.

Отторжение сердечного трансплантата на сегодняшний день является наиболее значимым фактором, определяющим прогноз больных после трансплантации сердца. Острое клеточное отторжение чаще всего развивается в течение первых месяцев после трансплантации сердца и обусловлено в основном активированными Т-лимфоцитами. В течение первого года после трансплантации сердца острое клеточное отторжение развивается у 20–40% реципиентов [20]. У большинства больных отторжение трансплантата на ранних стадиях не имеет клинических проявлений. Единственным достоверным методом выявления этого грозного осложнения является ЭМБ. Это обуславливает необходимость проведения регулярных плановых биопсий миокарда с целью раннего выявления признаков отторжения и своевременного начала лечения. В нашем случае раннее выявление острого отторжения трансплантата позволило своевременно провести пульс-терапию кортикостероидами и скорректировать иммуносупрессивную терапию.

Другим фактором, ограничивающим функцию трансплантата, является болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца (БКАТС). Этот процесс является одним из наиболее тяжелых осложнений после ТС и основной причиной смерти реципиентов, проживших более 1 года после трансплантации сердца [21]. БКАТС характеризуется дисфункцией эндотелия и множественными очагами гиперплазии интимы. Вовлечение в патологический процесс коронарных артерий после трансплантации сердца (ТС) встречается в течение 1 года в 8% случаев, в течение 3 лет – в 20%, в течение 5 лет – в 30%, через 10 лет – более чем в 50% случаев; БКАТС является третьей причиной смерти после ТС, присоединение БКАТС приводит к смерти в 10–15% случаев [22]. Умеренное и тяжелое поражение проксимальных и средних отделов коронарных артерий является предиктором 50% смертности реципиентов в течение последующих двух лет. Опасность данного заболевания усугубляется тем фактом, что в силу отсутствия афферентной иннервации трансплантата оно протекает наиболее часто без характерной для ишемического повреждения болевой симптоматики. Единственным методом выявления этого осложнения является регулярное выполнение диагностической КАГ [23]. У наших пациентов выполнение КАГ позволило выявить БКАТС и своевременно выполнить коронарное вмешательство (рис. 1).

На фоне постоянной иммуносупрессивной терапии увеличивается риск онкологических заболеваний. У реципиентов нередко развивается лимфопролиферативный синдром, который в большинстве случаев опосредован реактивацией вируса Эпштейна–Барр. Увеличивается частота развития рака кожи. Через 8 лет после трансплантации у 25% пациентов встречаются карциномы эпителия [24]. Основной теорией развития подобных патологий считается длительный прием иммуносупрессивных препаратов. У одного из наших реципиентов развился тяжелый лимфопролиферативный синдром с поражением кожи, а другой погиб от опухоли легкого через 6 лет после ТС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, подводя итоговую черту опыта нашего учреждения в ТС, можно оценить нашу работу как удовлетворительную. Хотя цифры ранней и отдаленной выживаемости (82% – госпитальная, 69% – 5-летняя) могут вызвать вопросы, так как за 10-летний период мы столкнулись практически со всеми видами осложнений – от «катехоламинового» донорского сердца как дефекта кондиционирования до карциномы легкого как иммуносупрессивно-спровоцированной опухоли.

Этот путь, который мы прошли за 10 лет, позволил нам выявить слабые звенья процесса ТС и усовершенствовать этапы подготовки, забора и транспор-

тировки донорского сердца, а также избежать целого ряда осложнений в раннем и отдаленном периоде. Это позволит улучшить результаты ТС в будущем.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Chernyavskiy AM, Efendiev VU, Sirota DA, Alyapkina YeM, Yefanova OS.* Changes in quality of life of patients with severe coronary artery disease of left ventricle after myocardial revascularization. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2014; 18 (2): 22–26. [In Russ, English abstract] DOI: http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2014-2-22-26.
2. *Агеев ФТ, Беленков ЮН, Фомин ИВ и др.* Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2006; 7 (1): 112–115. *Ageev FT, Belenkov YuN, Fomin IV i dr.* Rasprostranennost' khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti v Evropeyskoy chasti Rossiyskoy Federatsii – dannye EPOKhA–KhSN. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2006; 7 (1): 112–115.
3. *Даниелян МО.* Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения). Автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2001. *Danielyan MO.* Prognoz i lechenie khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti (dannye 20-letnego nablyudeniya). Avtoref. dis. … kand. med. nauk. M., 2001.
4. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов. Под ред. С.В. Готье. Тверь: Триада, 2011: 472. Immunosupressiya pri transplantatsii solidnykh organov. Pod red. S.V. Gautier. Tver': Triada, 2011: 472.
5. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report – 2013; Focus Theme: Age. *J. Heart Lung Transplant*. 2013; 32; 10: 951–964.
6. Трансплантация сердца: Руководство для врачей. Под ред. В.И. Шумакова. М: Медицинское информационное агентство, 2006: 400. Transplantatsiya serdtsa: Rukovodstvo dlya vrachey. Pod red. V.I. Shumakova. M: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2006: 400.
7. *Готье СВ.* Трансплантология XXI века: высокие технологии в медицине и инновации в биомедицинской науке. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017; XIX (3): 10–32. *Gautier SV.* Transplantologiya XXI veka: vysokie tekhnologii v meditsine i innovatsii v biomeditsinskoy nauke. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2017; XIX (3): 10–32.
8. *Kirklin JK, Me Griffin JD, Yong JB*. Heart transplantation. 2002: 883.
9. *Jeevanandam V, Furukawa S, Prendergast TW, Todd BA, Eisen HJ, McClurken JB.* Standard criteria for an acceptable donor heart are restricting heart transplantation. *Ann. Thorac. Surg*. 1996; 62: 1268–1275.
10. *Etz CD, Welp HA, Tjan TD et al*. Medically refractory pulmonary hypertension: treatment with nonpulsatile left ventricular assist devices. *Ann. Thorac. Surg*. 2007; 83: 1697–1709.
11. *Zimpfer D, Zrunek P, Roethy W et al*. Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2007; 133: 689–695.
12. *Novitzky D*. Donor management: state of the art. *Transplant. Proc.* 1997; 29: 3773–3775.
13. *Kono T, Nishina T, Morita H, Hirota Y, Kawamura K, Fujiwara A.* Usefulness of low-dose dobutamine stress echocardiography for evaluating reversibility of brain death-induced myocardial dysfunction. *Am. J. Cardiol*. 1999; 84: 578–582.
14. *Jeevanandam V, Furukawa S, Prendergast TW, Todd BA, Eisen HJ, McClurken JB*. Standard criteria for an acceptable donor heart are restricting heart transplantation. *Ann. Thorac. Surg*. 1996; 62: 1268–1275.
15. *Young JB, Naftel DC, Bourge RC, Kirklin JK, Clemson BS, Porter CB et al.* Matching the heart donor and heart transplant recipient. *J. Heart. Lung. Tranplant.* 1994; 13: 353–365.
16. *Busson M, N'Doyle P, Benoit G, Hannoun L, Adam R, Pavie A et al.* Donor factors influencing organ transplant prognosis. *Transplant. Proc.* 1995; 27: 1662–1664.
17. *Novick RJ, Bennett LE, Meyer DM, Hosenpud JD.* Influence of graft ischemic time and donor age on survival after lung transplantation. *J. Heart. Lung. Transplant.* 1999; 18: 425–431.
18. *Bennett LE, Edwards EB, Hosenpud JD.* Transplantation with older donor hearts for presumed «stable» recipients. *J. Heart. Lung. Transplant.* 1998; 17: 901–905.
19. *Del Rizzo DF, Menkis AH, Pflugfelder PW, Novick RJ, McKenzie FN, Boyd WD et al.* The role of donor age and ischemic time on survival following orthotopic heart transplantation. *J. Heart. Lung. Transplant.* 1999; 18: 310–319.
20. *Patel JK, Kobashigawa JA.* Should we be doing routine biopsy after heart transplantation in o new era of antirejection? *Curr. Opin. Cardiol.* 2006; 21 (2): 127–131.
21. *Hollenberg SM, Klein LW, Parrillo JE et al.* Coronary endothelial dysfunction after heart transplantation predicts allograft vasculopathy and cardiac death. *Circulation*. 2001; 104: 3091–3096.
22. The Registry of The International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th annual report. *J. Heart. Lung. Transplant*. 2012; 31 (10): 1045–1095.
23. Национальные клинические рекомендации. Трансплантация сердца. Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». М., 2013: 2. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. Transplantatsiya serdtsa. Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya transplantologov «Rossiyskoe transplantologicheskoe obshchestvo». M., 2013: 2.
24. *Hetzer R, Delmo Walter EM.* Trends and outcomes in heart transplantation: the Berlin experience. *HSR Proceeding in Intensive Care Cardiovascular Anesthesia*. 2013; 5 (2): 76–80.

Статья поступила в редакцию 30.10.2017 г.
The article was submitted to the journal on 30.10.2017