

DOI: 10.15825/1995-1191-2016-1-78-82

СОЧЕТАННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА И ПОЧКИ

В.Н. Попцов

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

Сочетанная трансплантация сердца и почки является одним из возможных направлений эффективного лечения больных с сочетанием терминальной застойной сердечной недостаточности (ЗСН) и почечной недостаточности. Выделяют одномоментную, комбинированную, или симультанную (simultaneous), трансплантацию сердце–почка (КТСП) от одного и того же донора, а также последовательные (staged) трансплантации сердца и почки от двух генетически различных доноров. ISHLT также отмечает рост числа ежегодно выполняемых КТСП – от 22 (1994 г.) до 97 (2012 г.). В статье приводится мировой опыт выполнения КТСП, обсуждаются показания к ее выполнению, в том числе у пациентов с диализ-независимой почечной недостаточностью. Отмечается, что особенностью КТСП по сравнению с изолированной ТС и аллотрансплантацией трупной почки является меньшая частота и выраженность отторжения как сердечного, так и почечного трансплантата, а также частота возникновения болезни коронарных артерий пересаженного сердца. Приводится собственный опыт двух последовательных трансплантаций сердца и почки. Обсуждаются показания для одномоментной (симультанной) и последовательной трансплантации сердца и почки.

Ключевые слова: трансплантация сердца, трансплантация почки.

COMBINED HEART-KIDNEY TRANSPLANTATION

V.N. Poptsov

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

Combined heart-kidney transplantation may be performed in carefully selected patients with end-stage heart disease and renal failure. There are two types of combined transplantation of heart and kidney: 1) simultaneous heart-kidney transplantation (SHKT) from the same donor; 2) staged transplantation of heart and kidneys from two genetically different donors. The ISHLT registry in 2014 reported an increase in the number of SHKT over the years: from 22 in 1994 to 97 in 2012. World experience demonstrated excellent results of SHKT. Recipients of SHKT had superior survival, lower rates of acute cardiac and renal rejection compared to heart recipients. This article discusses the indications for simultaneous or staged heart-kidney transplantation in patients with dialysis-independent or dialysis-dependent renal failure, results and posttransplant survival of SHKT recipients. The author describes his own experience of 2 staged combined heart-kidney transplantations.

Key words: heart transplantation, kidney transplantation.

Количество пациентов с необратимыми заболеваниями сердца и почек увеличивается, что ведет к росту потенциальных кандидатов и на трансплантацию сердца (ТС), и на трансплантацию почки (ТП). Комбинированная трансплантация сердца

и почки является одним из возможных направлений эффективного лечения больных с сочетанием терминальной застойной сердечной недостаточности (ЗСН) и почечной недостаточности. Выделяют одномоментную, или симультанную (simultaneous),

Для корреспонденции: Попцов Виталий Николаевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. +7 (963) 644-96-39. E-mail: poptsov_vit@mail.ru.

For correspondence: Poptsov Vitaly Nicolaevich. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russia. Tel. +7 (963) 644-96-39. E-mail: poptsov_vit@mail.ru.

трансплантацию сердца–почки от одного и того же донора, а также последовательные (staged) трансплантации сердца и почки от двух генетически различных доноров [1]. В соответствии с протоколом «UNOS-Standard Transplant Analysis and Research» симультанной, или одномоментной, следует считать трансплантацию сердца и почки, выполненную одна за другой в интервале не более 24 ч [2].

Первый опыт комбинированной трансплантации сердца и почки (КТСП) принадлежит D.A. Cooley и соавт. (1978) [3]. Большинство научных публикаций о КТСП представляют опыт ее выполнения отдельными трансплантационными центрами и включают небольшое количество собственных наблюдений (от 6 до 24) [1, 4–6]. Единичные исследования основаны на анализе трансплантационных регистров, включающих данные и о КТСП (n = 84, 1997 г.; n = 263, 2009 г.; n = 593, 2014 г.) [2, 7, 8]. В большинстве исследований анализируются результаты трансплантации сердца–почки, выполненной от одного мультиорганного донора со смертью головного мозга.

Результаты первого кумулятивного исследования, основанного на данных регистра UNOS (1987–1995 гг.) о 84 КТСП из 14 340 ТС, были опубликовано в 1997 г. [8]. В соответствии с регистром OPTN/UNOS в период 01.1998–31.01.2007 в США было выполнено 16 710 ТС, 68 833 аллотрансплан-

тации трупной почки (АТПП) и 263 КТСП (1,6% от ТС или 0,4% от АТПП) [7]. Количество выполненных за 2-летний период КТСП возросло с 42 (1999–2000 гг.) до 78 (2005–2006 гг.). Число КТСП в США за 2000–2010 гг. (регистр OPTN/UNOS) составило 593 из 26 183 ТС [2]. ISHLT также отмечает рост числа ежегодно выполняемых КТСП – с 22 в 1994 г. до 97 в 2012 г. (рис.).

По данным регистра OPTN/UNOS (2009 г.), средний возраст реципиентов КТСП ($52,9 \pm 10,9$ года) и реципиентов сердца ($52,0 \pm 11,9$ года) не отличался [7]. Большая часть (55,5%) реципиентов сердца–почки на момент трансплантации относилась к возрастной категории 40–59 лет, у 31,9% реципиентов возраст был старше 60 лет. Только 42,6% реципиентов до трансплантации нуждались в заместительной почечной терапии (ЗПТ), у 57,4% до КТСП диализная терапия не проводилась. По сравнению с ТС при КТСП доля реципиентов с ХПН, развившейся на фоне сахарного диабета, была в 2,5 раза больше (13,3% против 5,4%).

Недавняя публикация T. Karamlou и соавт. (2014) посвящена анализу 593 КТСП и 26 183 ТС, данные по которым были получены из UNOS database (2000–2010 гг.) [2]. По сравнению с незначительным (3,6%) ростом ТС количество КТСП увеличилось на 147%. В отличие от реципиентов сердца пациенты, которым выполнили КТСП, были достовер-

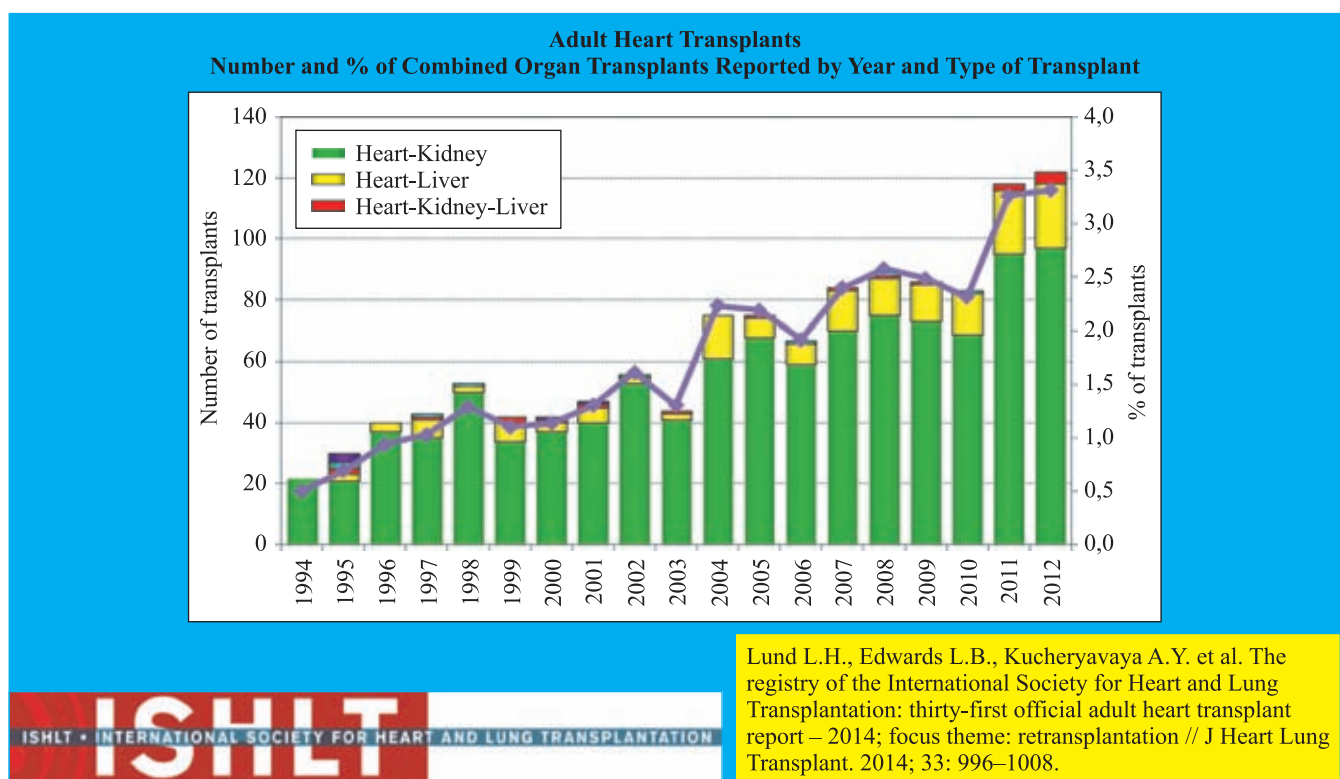


Рис. Комбинированная трансплантация сердца и других солидных органов (регистр ISHLT, 2014)

Fig. Adult Heart Transplants Number and % of Combined Organ Transplants Reported by Year and Type of Transplant (From International Society for Heart and Lung Transplantation Transplant Registry, 2014)

но старше (51 ± 13 лет против 45 ± 20 лет), имели более высокий уровень креатинина крови ($3,4 \pm 2,8$ мг/дл против $1,2 \pm 0,7$ мг/дл) и чаще страдали СД (40% против 36%). По времени нахождения в листе ожидания реципиенты существенно не различались (193 ± 35 дней для ТС и 212 ± 22 дня для КТСП). До трансплантации 26% реципиентов сердца–почки получали лечение диализом в календарном интервале более 30 дней.

Общепризнанные показания к КТСП до сих пор не разработаны. По мнению Т. Karamlow и соавт. (2014), это обусловлено непредсказуемостью изменения функции почек после ТС [2]. С одной стороны, у части реципиентов, даже с выраженным предтрансплантационным нарушением функции почек, возможно ее улучшение на фоне позитивных изменений системной гемодинамики, с другой – усугубление предтрансплантационной почечной дисфункции/недостаточности, требующей применения ЗПТ в ранние сроки после ТС, является предиктором неблагоприятного послеоперационного исхода. Приблизительно 10% реципиентов сердца нуждаются в ЗПТ в раннем посттрансплантационном периоде. Е. Raichlin и соавт. (2011) выявили, что у 44% реципиентов с предтрансплантационной скоростью клубочковой фильтрации <40 мл/мин после ТС развилась хроническая почечная недостаточность, которая у 25% реципиентов потребовала последующей трансплантации почки [9]. Т. Karamlow и соавт. (2014) считают, что выполнение КТСП предпочтительнее, чем изолированной ТС, у пациентов с предтрансплантационной скоростью клубочковой фильтрации <37 мл/мин [2]. M.R. Vossler et al. (2002) утверждают, что предтрансплантационный уровень креатинина более 1,6 мг/дл следует рассматривать в качестве предиктора развития ХПН после ТС и показанием к трансплантации и сердца, и почки [10]. Е. Sadvie и соавт. (1994) показанием к КТСП считают скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин [11].

Несколько исследований были посвящены неотложности выполнения, срокам нахождения и летальности в листе ожидания ТС или КТСП пациентов с диализ-зависимой и диализ-независимой почечной недостаточностью. К. Lietz и соавт. (2007) и Т.Р. Sigh и соавт. (2012) на фоне увеличения количества выполняемых пересадок сердца–почки выявили снижение летальности в листе ожидания на КТСП [12, 13]. 3-месячная летальность потенциальных реципиентов сердца–почки 1А, 1В и 2-го статуса UNOS составила соответственно 13–16, 7–9 и 4%, а процентное отношение выполненных КТСП у потенциальных реципиентов 1А, 1В и 2-го статуса UNOS – соответственно 58–59, 48–51, 23–30%. В недавнем исследовании J.M. Schaffer и соавт. (2014) установили, что 3-месячная летальность по-

тенциальных реципиентов с диализ-зависимой почечной недостаточностью в листе ожидания ТС и КТСП была соответственно 31 и 21%, а у пациентов с диализ-независимой почечной дисфункцией – 12 и 7% [14]. Кроме того, авторы установили, что, несмотря на высокий уровень летальности в листе ожидания, больше половины пациентов с диализ-зависимой почечной недостаточностью были отнесены к 1В и 2-му статусу неотложности выполнения трансплантации, а с диализ-независимой почечной дисфункцией – ко 2-му статусу UNOS. По мнению J.M. Schaffer и соавт. (2014), повышение статуса неотложности (до 1А) должно ускорить выполнение КТСП и ТС у пациентов с диализ-зависимой и диализ-независимой почечной недостаточностью/дисфункцией и снизить смертность в листе ожидания данной категории потенциальных реципиентов [14].

Обсуждается целесообразность выполнения КТСП потенциальным реципиентам сердца с сопутствующей диализ-независимой почечной дисфункцией. По данным разных исследований, диализ-независимая почечная дисфункция до трансплантации наблюдалась у 35,7% [2], 52,9% [7], 74% [15] реципиентов сердца–почки. Если у пациентов с терминальной ЗСН и диализ-зависимой почечной недостаточностью выполнение КТСП признано предпочтительным в связи с существенно лучшей посттрансплантационной выживаемостью по сравнению с изолированной ТС, то при диализ-независимой почечной дисфункции выполнение сочетанной пересадки сердца–почки оспаривается. J.M. Schaffer и соавт. (2014) считают, что совершенствование системы распределения донорских органов и очередности выполнения трансплантации позволит сократить время ее ожидания у большинства потенциальных реципиентов сердца с диализ-независимой почечной дисфункцией. ТС до развития необратимых изменений способствует быстрому восстановлению функции почек и уменьшению потребности в КТСП [14].

Одни трансплантационные центры выполняют КТСП одновременно с ТС, максимально сокращая сроки ишемии донорской почки [16]. В других трансплантационных центрах при КТСП пересадку почки от одного и того же генетически идентичного донора производят после окончания ТС (в среднем через 15 ч). При этом считается, что включение в кровотока трансплантированной почки на фоне более стабильной функции сердечного трансплантата обеспечивает лучшие гемодинамические условия для начала функционирования почечного трансплантата при условии снижающихся дозировок инотропных и вазопрессорных препаратов, более высокого системного, и соответственно, почечного перфузионного давления [15, 17]. Сторонники од-

новременного выполнения ТС и почки утверждают, что удлинение сроков ишемии почечного трансплантата способствует увеличению экспрессии антигенов класса I и II комплекса гистосовместимости в почечной паренхиме, которая считается более иммуногенной, и ведет к увеличению частоты и выраженности эпизодов отторжения и к ускоренной потере функции почечного трансплантата [18].

L.S.R. Czer и соавт. (Cedars-Sinai Heart Institute, Лос-Анжелес, США) в период 1992–2009 гг. выполнили 440 ТС и 30 КТСП (или 7% от ТС) [15]. В 21 из 30 наблюдений трансплантацию почки осуществляли после стабилизации функции сердечного трансплантата и повторного поступления пациента в операционную из отделения интенсивной терапии, у 9 пациентов – сразу после окончания ТС. Время ишемии почечного трансплантата в данном исследовании составило от 4 до 49 ($14,6 \pm 9,0$) ч. По данным регистра OPTN/UNOS, время ишемии почечного трансплантата у 46,4% реципиентов сердца–почки было менее 14 ч, у 20,9% – 15–26 ч и у 3,4% – более 26 ч [7].

Особенностью КТСП по сравнению с изолированной ТС и аллотрансплантацией трупной почки является меньшая частота и выраженность отторжения как сердечного, так и почечного трансплантата, а также частоты возникновения болезни коронарных артерий пересаженного сердца. J.I. Hermesen и соавт. (2007) при анализе собственного опыта 19 КТСП выявили достоверное удлинение интервала «трансплантация – первый эпизод отторжения» [17]. По данным исследования L.S.C. Czer и соавт. (2011), у реципиентов КТСП частота развития острого клеточного отторжения 3А и большей степени сердечного трансплантата составила 6,6%, а у реципиентов изолированной ТС – 10,4% [15]. После КТСП ни у одного из реципиентов не отмечено возникновения острого криза гуморального отторжения сердечного трансплантата. В этом же исследовании частота возникновения болезни коронарных артерий у реципиентов КТСП была существенно меньше, чем у реципиентов изолированной ТС – соответственно 6,9% против 13,4% [15].

Истинные механизмы уменьшения частоты отторжения обоих трансплантатов при КТСП до сих пор неизвестны. Предполагается, что причиной этого может быть развитие феномена иммунной толерантности. Меньшая частота эпизодов острого отторжения обоих или нескольких трансплантатов выявлена и при других типах симультанной трансплантации – трансплантации печени и почки, почки и поджелудочной железы, трансплантации сердечно-легочного комплекса [19]. Предполагается, что большая антигенная нагрузка, отражением которой является более выраженная экспрессия главного комплекса гистосовместимости

(МНС), при комбинированной пересадке сопровождается изменением уровня растворимых антигенов гистосовместимости, индукцией апоптоза аллореактивных Т-клеток и активацией супрессорных клеток [20]. Возможно, что при КТСП это создает условия для развития иммунной толерантности, уменьшения эпизодов острого отторжения и удлинения интервала «трансплантация – первый эпизод отторжения» обоих пересаженных органов. Высказывается предположение, что при КТСП почечный трансплантат обеспечивает иммунную защиту пересаженного сердца [21].

Для оценки результативности КТСП производилось сравнение выживаемости реципиентов сердца–почки и реципиентов сердца. Хотя реципиенты сердца–почки и реципиенты сердца имели сходные показатели 1- и 4-летней посттрансплантационной выживаемости (соответственно 84,0 против 86,9% и 77,4 против 76,5%), при мультивариантном анализе Gill J. и соавт. выявили, что риск летального исхода у реципиентов сердца–почки на 44% ниже, чем у реципиентов сердца [7]. Также оценивалось влияние дотрансплантационной диализной терапии на результативность изолированной ТС и КТСП. Данные регистра OPTN/UNOS (2009 г.) четко продемонстрировали существенно худшую выживаемость реципиентов сердца с дотрансплантационной диализной терапией ($n = 251$) по сравнению с реципиентами сердца–почки ($n = 47$) – соответственно 41,5 против 80% [7]. Показатель 4-летней выживаемости реципиентов сердца–почки ($n = 41$) оказался сопоставим с тем же показателем у реципиентов сердца без дотрансплантационного диализа ($n = 5944$). По сравнению с реципиентами трупной почки выживаемость реципиентов сердца–почки была хуже в 1-й год после трансплантации (84,0 против 94,5%). В дальнейшем по показателям летальности реципиенты не различались.

ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова» располагает собственным опытом выполнения последовательных трансплантаций сердца и почки у двух пациентов. В одном наблюдении (пациент 27 лет) аллотрансплантация трупной почки была выполнена через 9 суток после ретрансплантации сердца, которая, в свою очередь, была осуществлена на 61-е сутки после первичной трансплантации сердца. В связи с хронической дисфункцией почечного трансплантата пациенту была произведена ретрансплантация почки на 334-е сутки после первичной пересадки почки. В настоящее время функция сердечного и почечного трансплантатов удовлетворительная. Во втором наблюдении пациенту 63 лет на 489-й день после ТС была выполнена успешная аллотрансплантация трупной почки. В настоящее время функция обоих трансплантатов удовлетворительная.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание терминальной застойной сердечной недостаточности с диализ-независимой или диализ-зависимой почечной недостаточностью различной этиологии требует принятия решения о целесообразности выполнения одновременной (симультанной) трансплантации сердца–почки от одного донора либо последовательных (раздельных) трансплантаций сердца и почки от двух различных доноров. При удовлетворительной первичной функции сердечного трансплантата и устойчивой системной гемодинамике возможно выполнение симультанной (одновременной) трансплантации сердца–почки с гарантированной начальной функцией почечного трансплантата. При неустойчивой системной гемодинамике и наличии других нежелательных факторов представляется целесообразным отсроченное выполнение трансплантации почки после стабилизации клинического состояния реципиента сердца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Blanche C, Valenza M, Czer LS et al.* Combined heart and kidney transplantation with allografts from same donor. *Ann Thorac Surg.* 1994; 58: 1135.
2. *Karamlou T, Welke KF, McMullan DM, Cohen GA et al.* Combined heart-kidney transplant improves post-transplant survival compared with isolated heart transplantation in recipients with reduced glomerular filtration rate: analysis of 593 combined heart-kidney transplants from the United Network Organ Sharing Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 147: 456–461.
3. *Norman JC, Brook MI, Cooley DA et al.* Total support of the circulation of a patients with post-cardiotomy stone-heart syndrome by partial artificial heart (ALVAD) for 5 days followed by heart and kidney transplantation. *Lancet.* 1978; 1: 1125–1127.
4. *Kabschill L, Schleicher C, Palmes D et al.* Renal graft outcome in combined heart-kidney transplantation compared to kidney transplantation alone: a single-center, matched-control study. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 60: 57–63.
5. *Laufner G, Kocher A, Grabenwoger M et al.* Simultaneous heart and kidney transplantation as treatment for end-stage heart and kidney failure. *Transplantation.* 1997; 64: 1129–1134.
6. *Trachiotis GD, Vega JD, Johnston TS et al.* Ten-year follow-up in patients with combined heart and kidney transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 123: 2065–2071.
7. *Gill J, Shah T, Hristea I et al.* Outcomes of simultaneous heart-kidney transplant in the US: a retrospective analysis using OPTN/UNOS data. *Am J Transplant.* 2009; 9: 844–852.
8. *Narula J, Bennett LE, DiSalvo T et al.* Outcomes in recipients of combined heart-kidney transplantation: mul-
9. *Raichin E, Kushwaha SS, Daly RC et al.* Combined heart and kidney transplantation provides excellent survival and decreased risk of cellular rejection and coronary allograft vasculopathy. *Transplant Proc.* 2011; 43: 1871–1776.
10. *Vossler MR, Ni H, Toy W, Hershberger RE.* Pre-operative renal function predicts development of chronic renal insufficiency after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2002; 21: 874–881.
11. *Savdie E, Keogh A, Macdonald P et al.* Simultaneous transplantation of the heart and kidney. *Aus N Z J Med.* 1994; 24: 554–560.
12. *Lietz K, Miller LW.* Improved survival of patients with end-stage heart failure listed for heart transplantation: analysis of organ procurement and transplantation network / U.S. United Network of Organ Sharing data, 1990 to 2005. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 1282–1290.
13. *Singh TP, Almond CS, Taylor DO et al.* Decline in heart transplant wait list mortality in the United States following broader regional sharing of donor hearts. *Circ Heart Fail.* 2012; 5: 249–258.
14. *Schaffer JM, Chiu P, Singh SK, Oyer PE, Reitz BA, Mallidi HR.* Heart and combined heart-kidney transplantation in patients with concomitant renal insufficiency and end-stage heart failure. *Am J Transplant.* 2014; 14: 384–396.
15. *Czer LSC et al.* Survival and allograft rejection rates after combined heart and kidney transplantation in comparison with heart transplantation alone. *Transplant Proceed.* 2011; 43: 3869–3876.
16. *Castillo-Lugo JA, Brinker KR.* An overview of combined heart and kidney transplantation. *Curr Opin Cardiol.* 1999; 14: 121–125.
17. *Hermesen JL, Nath N, Munoz del Rio A et al.* Combined heart-kidney transplantation: the university of Wisconsin Experience. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26: 1119–1120.
18. *Kocher AA, Schlechta B, Kopp CW et al.* Combined heart and kidney transplantation using a single donor: a single center's experience with nine cases. *Transplantation.* 1998; 66: 1760–1768.
19. *Wahler T, Khaghani A, Martin M et al.* Frequency of acute heart and lung rejection after heart-lung transplantation. *Transplant Proc.* 1987; 19: 3537–3538.
20. *Pinderski LJ, Kirklin JK, McGiffin D et al.* Multi-organ transplantation: is there a protective effect against acute and chronic rejection? *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1828–1833.
21. *Mezrich J, Yamada K, Sachs DH et al.* Regulatory T cells generated by kidney may mediate the beneficial immune effects of combining kidney with heart transplantation. *Surgery.* 2004; 135: 473–478.

Статья поступила в редакцию 11.01.2016 г.
The article was submitted to the journal on 11.01.2016