

СКОКОВА АНАСТАСИЯ ИГОРЕВНА

**ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА С
ЭКСТРЕМАЛЬНО ДЛИТЕЛЬНЫМ (БОЛЕЕ 6 Ч) СРОКОМ ИШЕМИИ
ДОНОРСКОГО СЕРДЦА**

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук,
профессор

Попцов Виталий Николаевич

Официальные оппоненты:

Шаталов Валентин Константинович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением неотложной хирургии врожденных пороков сердца с группой вспомогательного кровообращения, заместителя директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России

Журавель Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий научным отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «28» ноября 2023 года в 14.00 часов на заседании Диссертационного совета ДСТИО 001.21 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 123182, Москва, ул. Щукинская, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, а также на сайте <http://www.transpl.ru>.

Автореферат разослан « »

2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного Совета ДСТИО 001.21
кандидат ветеринарных наук

Волкова Елена Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В сложившихся условиях дефицита донорских органов на протяжении последних трех десятилетий использование сердец от доноров с расширенными критериями, включая длительную ишемию трансплантата, остается реальным путём повышения доступности трансплантации сердца (ТС), в том числе и у пациентов нуждающихся в ее неотложном выполнении и/или имеющих прогнозируемую худшую раннюю и отдалённую посттрансплантационную выживаемость, независящую от характеристик донора [Готье С.В., Попцов В.Н., 2015; Попцов В. Н., Золотова Е. Н., 2018; Попцов В. Н. и соавт. 2019; Попцов В.Н. и соавт. 2020; Попцов В. Н. и соавт. 2022; Bernhardt A. M., Reichenspurner H., 2014; Wittwer T., Wahler T. 2008].

Предполагаемая длительная ишемия донорского сердца, является одним из “традиционных” критериев расширенного донорства сердца [Mitropoulos F. A. et al., 2005]. Пороговым значением продолжительности фармакохолодовой консервации донорского сердца считают 4 ч [Constanzo M. R. et al. 2010; Erasmus M. et al., 2017]. В соответствии с рекомендациями международного общества по трансплантации сердца и лёгких (ISHLT) при определенных клинических ситуациях допустима пересадка с длительностью ишемии донорского сердца более 4 ч, когда другие факторы донора являются идеальными для результативного выполнения трансплантации сердца (молодой возраст, нормальные показатели систолической функции, отсутствии инотропной поддержки) [Constanzo M. R. et al., 2010].

Ранее выполненные исследования показали, что время ишемии донорского сердца более 4 ч достоверно повышает риск развития тяжелой первичной дисфункции сердечного трансплантата, требующей применения механической поддержки кровообращения [Marasco S. F. et al. 2005]. Отдельные трансплантационные центры допускают выполнение трансплантаций сердца с длительностью ишемии донорского сердца в пределах 4-6 ч [Fernandez J. al. 2001; Marasco S. F. et al. 2007; Mitropoulos F. A. et al. 2005]. Продемонстрирован положительный опыт выполнения ТС со сроком ишемии сердечного трансплантата свыше 5 ч [Yeen W. et al., 2013; Morgan J. A. et al. 2005]. Трансплантации сердца с ишемией свыше 6 ч единичны и, как правило, выполняются трансплантационными центрами с накопленным опытом таких трансплантаций и/или пересадок сердца от доноров с расширенными критериями [Альсов С.А. и соавт., 2018; Фомичёв А. В. и соавт., 2023; Jernryd V. et al. 2020; Yeen W. et al. 2013]. Пределы допустимой наибольшей продолжительности ишемии донорского сердца до сих пор не определены и продолжают оставаться предметом научных исследований. Результаты немногочисленных исследований демонстрируют неоднозначное влияние экстремально длительной (более 5-6 ч) по продолжительности ишемии сердечного трансплантата на характер восстановления функции пересаженного сердца, непосредственные и

отдаленные результаты трансплантации сердца [Попцов В. Н. и соавт., 2021; Попцов В. Н. и соавт., 2022].

В федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинских исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России) накоплен определённый опыт трансплантации сердца с чрезмерно длительной (более 6ч) продолжительностью ишемии сердечного трансплантата, анализ результатов которых позволит обосновать целесообразность и разработать методические подходы к их результативному выполнению.

Цель исследования

Определение влияния экстремально длительной (более 6 ч) по продолжительности ишемии сердечного трансплантата на характер восстановления первичной функции пересаженного сердца, непосредственные и отдаленные результаты трансплантации сердца.

Задачи исследования

1. Изучить частоту выполнения трансплантации сердца с экстремально длительной (более 6 ч) продолжительностью ишемии сердечного трансплантата.
2. Проанализировать клинические перитрансплантационные характеристики донора и реципиента при трансплантации с экстремально длительной (более 6 ч) по продолжительности ишемией пересаженного сердца
3. Изучить характер восстановления первичной функции сердечного трансплантата и течение раннего послеоперационного периода при трансплантации с экстремально длительной (более 6 ч) по продолжительности ишемией сердечного трансплантата с трансплантациями с меньшей по продолжительности ишемией пересаженного сердца.
4. Изучить течение периоперационного периода при трансплантации с экстремально длительной (более 6 ч) по продолжительности ишемией сердечного трансплантата, выполненной в условиях превентивной вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации.
5. Оценить влияние длительности ишемии сердечного трансплантата на непосредственные и отдаленные результаты трансплантации сердца.

Научная новизна

На основании проведенного исследования охарактеризовано течение и выявлены особенности периоперационного периода при трансплантации сердца с чрезмерно длительным (более 6ч) сроком ишемии сердечного трансплантата.

На самом большом количестве трансплантаций сердца, выполненных в одном трансплантационном центре в РФ с различными сроками ишемии сердечного трансплантата установлено влияние данного фактора расширенного донорства сердца не непосредственные и отдалённые результаты пересадки сердца.

Впервые продемонстрирована эффективность и безопасность применения превентивной вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВАЭЖМО) как меры предупреждения гемодинамических осложнений в периоперационном периоде при трансплантации сердца с чрезмерно длительным (более 6ч) сроком ишемии сердечного трансплантата.

Теоретическая и практическая значимость

Доказана возможность и продемонстрирована высокая результативность трансплантации сердца с чрезмерно длительным (более 6ч) сроком ишемии сердечного трансплантата. В раннем посттрансплантационном периоде требуется более значимая кардитоническая поддержка насосной функции сердечного трансплантата при сроках его ишемии более 6 ч по сравнению с трансплантацией сердца с меньшими временными значениями данного показателя.

Установлено, что выполнение трансплантации сердца с продолжительностью ишемии более 6 ч не приводит к увеличению частоты развития первичной дисфункции сердечного трансплантата, требующей применения механической поддержки кровообращения, продолжительности искусственной вентиляции легких, посттрансплантационного лечения в условиях ОРИТ и снижению ранней и отдаленной выживаемости реципиентов.

Обосновано выполнение трансплантации сердца с ожидаемой чрезмерно длительной (более 6 ч) продолжительностью ишемии сердечного трансплантата в условиях превентивной вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации с целью профилактики жизнеугрожающих гемодинамических нарушений, вызванных критическим нарушением насосной функции как собственного (предтрансплантационный период), так и пересаженного (посттрансплантационный период) сердца.

Методология и методы исследования

В исследовании проведён анализ клинических данных, результатов лабораторного и инструментального исследования доноров и реципиентов сердца при трансплантации с длительностью ишемии сердечного трансплантата более 6 ч, а также проведен сравнительный анализ течения периоперационного периода у реципиентов с разной продолжительностью ишемии сердечного трансплантата.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Трансплантация с ожидаемой чрезмерно длительной (более 6 ч) ишемией сердечного трансплантата, обусловленной территориальной удалённостью донорской базы от трансплантационного центра, является эффективным методом хирургического лечения пациентов с терминальной сердечной недостаточностью, особенно у пациентов, нуждающихся в её неотложном выполнении.
2. Чрезмерно длительная (более 6 ч) ишемия сердечного трансплантата не оказывает существенного влияния на течение раннего посттрансплантационного периода и не приводит к увеличению частоты развития тяжелой ранней дисфункции сердечного трансплантата, требующей посттрансплантационного применения механической поддержки кровообращения.
3. Превентивное, предоперационное начало применения периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации является высокоэффективной мерой профилактики развития периоперационных грубых нарушений системной гемодинамики при подготовке и выполнении трансплантации с ожидаемой чрезмерно (более 6 ч) длительной ишемией сердечного трансплантата.
4. Трансплантация сердца с ожидаемым длительным (более 6 ч) сроком ишемии сердечного трансплантата является реальным путём улучшения её доступности, по результативности не отличающейся от трансплантаций с меньшей продолжительностью ишемии донорского сердца.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена значимым объёмом клинических исследований (38 реципиентов с длительностью ишемии сердечного трансплантата более 6 ч и 1462 реципиента с меньшим значением продолжительности ишемии донорского сердца), использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов исследования и анализа.

Апробация работы состоялась 08.08.2023 года на совместной конференции научных и клинических подразделений федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Материалы диссертации доложены и обсуждены на IV Российском национальном конгрессе «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 7-9 октября 2019 г.), V Российском национальном конгрессе «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 27-29 сентября 2021 г.), XI Российском съезде трансплантологов (Москва, 21-23 сентября 2022 г.), XXVIII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 20-23 ноября 2022), XIII съезде Российского общества экстракорпоральных технологий (Москва, 30 сентября – 1 октября 2022), XXVI Ежегодной сессии «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» и Конференции молодых учёных (Москва, 14-16 мая 2023 г.),

Республиканской научно-практической конференции с международным участием “Актуальные вопросы кардиологии, аритмологии и кардиохирургии” (Республика Беларусь, Минск, 25-26 мая 2023 г.), Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции “Кардиология на марше 2023” и 63-ей сессии ФГБУ “НМИЦ кардиологии им. ак. Е. И. Чазова” (Москва, 6-8 июня 2023).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в работе отделения анестезиологии-реанимации, кардиохирургических отделений №1, № 2 и №3 федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в постановке задач исследования, самостоятельно осуществлял сбор результатов клинического, лабораторного и инструментального исследований доноров и реципиентов сердца. Автором самостоятельно создана база данных, проведена статистическая обработка, математический анализ и интерпретация полученных результатов.

Публикации по теме диссертации

По материалам исследования опубликована 21 научная работа, в том числе 5 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук (5 статей в изданиях, индексируемых Scopus и Web of Science).

Объём и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике пациентов, доноров сердца и методов исследования, трёх глав результатов собственных исследований с их обсуждением, 6 выводов, практических рекомендаций и указателя используемой литературы, включающего 214 источников, в том числе 36 отечественных и 178 зарубежных. Работа изложена на 148 страницах машинописного текста, иллюстрирована 34 таблицами и 3 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании был проведён анализ 1500 ТС, включая первичную (n=1459 (97,3%)) и повторную (ретрансплантацию) (n=41 (2,7%)) пересадку сердца, которые были выполнены пациентам (1281 (85,4%) мужчин и 219 (14,6%) женщин) в период с 01.01.2011 по 31.12.2021. Повторная ТС была выполнена в 11 (26,8%) из 41 наблюдения в ранние сроки после первичной трансплантации, у 30 (73,2%) – в отдаленные сроки.

Возраст **реципиента** на момент выполнения первичной или повторной ТС (n=1500) составил от 9 до 78 ($46,3 \pm 13,1$ ($49,0$ [$38,0$; $56,0$])) лет, включая 212 (14,1%) реципиентов в возрасте 60-69 лет и 8 (0,5%) реципиентов в возрасте 70 лет и старше. На момент выполнения трансплантации 1452 (96,7%) реципиентов относились ко взрослой (18 лет и старше) и 48 (3,3%) к детской (до 18 лет) возрастным категориям. Вес реципиента составил от 23 до 146 ($79,3 \pm 17,3$ ($79,0$ [$68,0$; $90,0$])) кг, рост - от 128 до 202 ($174,6 \pm 8,6$ ($175,0$ [$170,0$; $180,0$])) см, площадь поверхности тела - от 0,9 до 2,7 ($1,92 \pm 0,23$ ($1,93$ [$1,79$; $2,10$])) м², индекс массы тела - от 12,1 до 44,4 ($26,0 \pm 5,9$ ($24,39$ [$22,65$; $29,27$])) кг/м². Группа крови реципиентов: 0(I) – 425 (28,3%), A (II) – 624 (41,6%), B (III) – 301 (20,1%), AB (IV) – 150 (10,0%). Основной патологией сердца, приведшей к развитию терминальной ХСН и необходимости выполнения ТС, являлись: дилатационная кардиомиопатия (n=799 (52,3%)), ИБС (n=559 (37,3%)), гипертрофическая кардиомиопатия (n=26 (1,7%)), рестриктивная кардиомиопатия (n=19 (1,3%)), врожденный или приобретённая клапанная патология (n=47 (3,1%)), аритмогенная дисплазия правого желудочка (n=8 (0,5%)), необратимая дисфункция сердечного трансплантата опухоль (n=41 (2,7%)), сердца (саркома) (n=1 (0,06%)) [Попцов В. Н. и соавт., 2019; Попцов В. Н. и др., 2022]. Выраженность ХСН соответствовала 2А-3 стадиям по классификации Стражеско М. Д. – Василенко В. Х (2А стадия (n=130 (8,7%)), 2Б стадии (n=916 (61,1%)), 3 стадии (n=454 (30,2%)) или 3 (n=974 (65,3%)) и 4 (n=526 (34,7%)) функциональным классам по классификации NYHA или D стадии (n=1500 (100%)) выраженности ХСН по классификации АНА/АСС/НFSA от 2022 г. [Heidenreich P. A. et al., 2022]. Неотложность выполнения ТС в соответствии с алгоритмом UNOS у 500 (33,3%) реципиентов советовала статусу 1А, в 245 (16,4%) – статусу 1В, в 755 (50,3%) – статусу 2. В 463 (30,9%) из 1500 наблюдений перед первичной или повторной ТС была использована предтрансплантационная механическая поддержка кровообращения (МПК), включая: вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ВАЭЖМО) (n=439), имплантируемая система левожелудочкового обхода (n=14), внутриартериальная баллонная контрпульсации (n=9), паракорпоральный бивентрикулярный обход (n=1). Доля ВАЭЖМО составила 94,8% среди всех использованных методов предтрансплантационной МПК.

Продолжительность кардиотонической терапии у реципиентов со статусом неотложности 1В по UNOS составила $7,6 \pm 5,8$ суток, дозировка допамина/добутамина – $4,3 \pm 1,2$ мкг/кг/мин.

Для трансплантации использовали сердца от **доноров** с констатированной смертью головного мозга ($n=1500$), диагноз которой устанавливали в строгом соответствии с регламентирующими документами. Возраст донора сердца (1306 (87,1%) мужчин и 194 (12,9%) женщин) составил от 18 до 73 ($44,1 \pm 11,3$, ($45,0$ [35,0; 53,0]) лет, вес - $82,7 \pm 16,3$ ($80,0$ [70,0; 90]) кг. В 36,4% ($n=546$) возраст донора сердца составил от 18 до 40 лет, в 32,5% ($n=487$) – 41-50 лет, в 26,5% ($n=397$) – 51-60 лет, в 3,3% ($n=50$) – 61-65 лет, в 0,5% ($n=8$) – 66-70 лет, в 0,1% ($n=2$) – более 70 лет. Причиной смерти головного мозга в 445 (29,7%) из 1500 наблюдений явилось его травматическое, в 1055 (70,3%) наблюдениях – нетравматическое повреждение. Продолжительность ИВЛ на момент оценки донора сердца составила от 0,5 до 14 ($2,6 \pm 2,6$ ($2,0$ [1,0; 3,0]) суток. У 1345 (89,7%) из 1500 доноров сердца на этапе кондиционирования для поддержания системной гемодинамики требовалось применение инотропной/вазопрессорной поддержки. Для медикаментозной поддержки системной гемодинамики использовали норадреналин у 1154 (85,8%) из 1345 доноров в наибольшей дозировке $488,7 \pm 382,5$ ($350,0$ [200,0; 600,0]) нг/кг/мин; допамин ($n=355$ (25,4%)) - $8,3 \pm 6,6$ ($6,5$ [4,0; 10,0]) мкг/кг/мин, добутамин ($n=11$ (0,8%)) – $4,3 \pm 3,7$ ($3,2$ [2,5; 3,9]) мкг/кг/мин, адреналин ($n=11$ (0,8%)) – $153,6 \pm 125,2$ ($100,0$ [90,0; 160,0]). **Критериями расширенного донорства сердца** считали: (1) возраст донора старше 50 лет; (2) гипертрофия миокарда левого желудочка $\geq 1,4$ см; (3) фракция изгнания левого желудочка $< 50\%$; (4) высокая симпатомиметическая вазопрессорная/кардиотоническая поддержка: норадреналин > 600 нг/кг/мин или допамин > 10 мкг/кг/мин; (5) перенесенная сердечно-лёгочная реанимация продолжительностью более 5 мин; (6) трансмиссивный (прижизненно развившийся) атеросклероз коронарных артерий; (7) потенциально корригируемая патология клапанного аппарата сердца; (8) гипернатриемия > 160 ммоль/л; (9) отравление метанолом [Kobashigawa J. et al., 2017]. Для объективной оценки степени маргинальности донора сердца и риска развития первичной дисфункции сердечного трансплантата использовали следующие прогностические шкалы: *Eurotransplant Donor Heart Scale* [Smith J. M. et al, 2012], *Donor Risk Index Model* [Weiss E. S. et al., 2012], *RADIAL score* [Segovia J. et al., 2011]. Донора сердца квалифицировали, как имеющего расширенные критерии, при наличии более 17 баллов по шкале Eurotransplant Donor Heart Scale и 9 баллов и более по шкале Donor Risk Index Model. Прогнозирование частоты развития ранней дисфункции сердечного трансплантата производили в соответствии со шкалой RADIAL score [Segovia J. et al. et al., 2011].

Оценка первичной функции сердечного трансплантата

Под **ранней дисфункцией** сердечного трансплантата подразумевали нарушение насосной функции сердечного трансплантата, развившееся в первые 24 после ТС, вследствие различных неиммунологических и иммунологических причин. Выделяли первичную и вторичную раннюю дисфункцию сердечного трансплантата [Попцов В. Н. и соавт., 2019]. Диагноз **первичной дисфункции** сердечного трансплантата устанавливали в соответствии с критериями ISHLT от 2010 г. (The ISHLT Guidelines For The Care Of Heart Transplant Recipients) [Costanzo M. R. et al., 2010]. **Вторичную дисфункцию сердечного трансплантата** определяли как нарушение насосной функции донорского сердца в раннем посттрансплантационном периоде, обусловленное иммунологическими причинами, неуправляемой лёгочной гипертензией или техническими хирургическими погрешностями [Jahania M.S. et al., 2000]. Под **отсроченной дисфункцией** сердечного трансплантата подразумевали нарушение насосной функции сердечного трансплантата, развившееся вследствие неиммунологических и иммунологических причин спустя 24 после ТС.

Методика краткосрочной механической поддержки кровообращения методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации

Для проведения ВАЭЖМО использовали перфузионные аппараты для экстракорпорального кровообращения: Medtronic Bio-Console, RotaFlow Console, Cardiohelp-i, Medos. Для заполнения экстракорпорального контура использовали официальные сбалансированные электролитные в объёме до 2000 мл с добавлением 5000 Ед нефракционированного гепарина. Во всех наблюдениях применили периферическую методику канюляции бедренных сосудов. Для венозного дренажа в экстракорпоральный контур использовали периферические однопросветные армированные венозные канюли размером 21-26 F в зависимости от антропометрических параметров реципиента. Глубина инсталляции венозной канюли составляла 30-35 см от поверхности кожи и определялась ростовыми параметрами реципиента. Глубина расположения венозной канюли в нижней полой вены контролировалась с помощью транспищеводного эхокардиографического исследования для избегания её конкуренции с венозной канюлей контура ИК. Для возврата артериализованной крови из экстракорпорального контура в системное кровообращение использовали артериальные периферические бедренные канюли размером 15-17 F в зависимости от антропометрических параметров реципиента, устанавливаемую через общую бедренную артерию. При превентивной методике применения ВАЭЖМО объёмная скорость экстракорпорального в предперфузионном периоде составляла от 1,2 до 1,5 л/мин. В постперфузионном периоде объёмная скорость экстракорпорального кровотока зависела от

начальной функции сердечного трансплантата. При адекватном функционировании пересаженного сердца объёмную скорость экстракорпорального кровотока поддерживали на уровне 1,0-1,5 л/мин в течение не более 3 суток (протективный режим). В случае развития первичной дисфункции сердечного трансплантата объёмная скорость экстракорпорального кровотока и продолжительность применения ВАЭЖМО зависела от характера и выраженности нарушения его насосной функции.

Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическую обработку данных исследования выполняли с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0 (Start Soft Inc. США), Biostat и SPSS. Полученные статистические данные объединялись в вариационные ряды в соответствии с характером распределения на исследовательские группы. Полученные данные представлены в виде количественных (числовых) и категориальных показателей. Нормальность распределений оценивали с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Значения числовых показателей представлены в виде среднего значения со стандартным отклонением ($M \pm \sigma$), медианы (Me) с нижним [Q_1 (25%)] и верхним [Q_3 (75%)] квартилями. Категориальные показатели представлены в виде абсолютных значений и процентных долей. В зависимости от нормальности распределения сравнение двух групп по количественному показателю производили с помощью Mann-Whitney U-test или Student's t-test. Достоверным считали различие $p < 0,05$. Для сравнения категориальных показателей использовали хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Для оценки выживаемости применили метод Каплана-Мейера, сравнение выживаемости производили с помощью логрангового (log-rank) критерия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Непосредственные результаты трансплантации с экстремально длительным (более 6 ч) сроком ишемии донорского сердца

За период с 01.01.2011 по 31.12.2021 г. г. в ФГБУ НМИЦТИО им. академика В. И. Шумакова было выполнено 1500 ТС, в том числе с 38 (2,5%) с ишемией сердечного трансплантата > 360 мин. В исследование включили 38 реципиентов (33 (86,8%) мужчин и 5 (13,2%) женщин) в возрасте от 11 до 66 ($44,7 \pm 12,0$, медиана 48,0 лет), которым была выполнена первичная ($n=37$ (97,4%)) или повторная ($n=1$ (2,6%)) ТС (ретрансплантация) с данной продолжительностью ишемии сердечного трансплантата. Во всех наблюдениях трансплантация с экстремально длительной (6 ч и более) ишемией донорского сердца была обусловленной территориальной удаленностью донорской базы от трансплантационного центра [Попцов В. Н. и соавт., 2019; Попцов В. Н. и соавт., 2022]. У 5 (13,2%) пациентов для коррекции расстройств системной гемодинамики достаточно было применения кардиотонической терапии допамином (3-6 ($3,9 \pm 1,6$) мкг/кг/мин ($n=4$)) или добутамином (4 мкг/кг/мин ($n=1$)), продолжительность которой перед ТС составила 4-30 ($7,1 \pm 10,1$) суток. У 15 (39,5%) реципиентов применили краткосрочную предтрансплантационную механическую поддержку кровообращения (МПК) методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной оксигенации (ВАЭКМО), включая у 6 из 15 по методике **превентивного применения**, у 4 (10,5%) – длительную МПК методом имплантируемого обхода левого желудочка. Продолжительность применения ВАЭКМО ($n=9$) по методике предтрансплантационной МПК перед ТС составила 1-6 ($2,1 \pm 0,8$) суток, по превентивной методике ($n=6$) - 22-73 (44 ± 12) мин [Попцов В. Н. и соавт. 2019; Попцов В. Н. и соавт., 2022].

Возраст донора сердца (29 (76,3%) мужчин и 9 (23,7%) женщин) составил 22-60 ($41,6 \pm 9,7$) лет (медиана 44,0 [36,0;47,8]), включая 4 (10,5%) доноров в возрасте 55 лет и старше, вес – 60-110 ($78,4 \pm 12,1$) кг, продолжительность ИВЛ – 1-9 ($2,2 \pm 1,6$) суток. В 32 (84,2%) из 38 наблюдений причиной смерти было нетравматическое повреждение головного мозга вследствие острого нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому или ишемическому типу. Ни у одного из доноров не было эпизодов перенесённой сердечно-лёгочной реанимации, наличия патологии клапанного аппарата сердца, пальпаторно определяемого прижизненно развившегося атеросклероза коронарных артерий. Применение вазоактивной и инотропной терапии на этапах кондиционирования и непосредственно перед началом операции по изъятию донорских органов требовалась соответственно у 63,2% и 60,5% доноров. Ни в одном наблюдении ФИЛЖ не была ниже 50%. Необходимо отметить, что средняя толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка составила 1,2 см. У 15,8% ($n=6$) толщина МЖП составила $\geq 1,4$ см. Количество факторов расширенного донорства сердца составило от 1 до 3 ($1,45 \pm 0,65$ или 1,0 [1,0; 2,0]). Помимо длительной (более 6 ч) продолжительности ишемии другими факторами расширенного донорства сердца были: высокая

вазопрессорная/инотропная поддержка (норадреналин > 800 нг/кг/мин и/или допамин > 10 мкг/кг/мин) – n=6 (15,8%), возраст > 55 лет – n=5 (13,2%), гипертрофия левого желудочка ГЛЖ $\geq 1,4$ см – n=4 (10,5%). У 24 из 38 доноров длительная ишемия была единственным фактором расширенного донорства, 11(28,9%) доноров имели 2 фактора расширенного донорства сердца, 3 (7,8%) донора – 3 фактора расширенного донорства. Степень маргинальности донора сердца в соответствии балльной оценкой по шкале Eurotransplant Donor Heart Score составила $19,2 \pm 8,2$ баллов, по шкале Donor Risk Index Model – $6,7 \pm 2,1$ баллов, по шкале шкала RADIAL – $2,9 \pm 1,0$ баллов. Прогнозируемая частота развития первичной дисфункции сердечного трансплантата (predicted primary graft failure), рассчитанная по шкале RADIAL составила $16,4 \pm 10,6\%$.

Анализ течения периоперационного периода при трансплантации с экстремально длительной (более 6 ч) продолжительностью ишемии сердечного трансплантата

У 31 (81,6%) из 38 реципиентов ТС выполнили по бикавальной методике, у 7 (18,2%) – по биатриальной методике. Продолжительность анестезиологического пособия составила $6,6 \pm 0,9$ ч, оперативного вмешательства - $4,9 \pm 0,5$ ч, искусственного кровообращения (ИК) – 63-164 (148 ± 25) мин, продолжительность пришивания сердечного трансплантата - 43 ± 8 мин, интервал “снятие зажима с аорты - окончание ИК” - 48 ± 20 мин. Продолжительность ишемии сердечного трансплантата (n=38) составила от 362 (6 ч 2 мин) до 571 (9 ч 31 мин) или 407 ± 52 мин (медиана 400 мин), в том числе: 361-420 мин (7 ч) – n= 27 (71,1%); 421-480 мин (8 ч) – n= 7 (18,4%); 481-540 мин (9 ч) - n= 3 (7,9%); более 540 мин (или 9 ч) - n= 1 (2,6%).

У 33 (86,8%) из 38 реципиентов ранний посттрансплантационный период характеризовался удовлетворительной начальной функцией сердечного трансплантата. Наибольшая за время наблюдения дозировка адреналина у этой когорты реципиентов составила $58,7 \pm 21,3$ нг/кг/мин, допамина – $8,1 \pm 2,5$ мкг/кг/мин, добутамина - $7,0 \pm 2,3$ мкг/кг/мин, дозировка допамина или добутамина на момент перевод из ОРИТ – $3,9 \pm 0,3$, наибольшее значение ВИИ – $16,2 \pm 3,9$, наименьшее и наибольшее значение СИ – соответственно $2,6 \pm 0,2$ и $3,1 \pm 0,3$ л/мин/м², наибольшее значение ДПП/ЦВД – $13,9 \pm 2,1$ мм рт. ст., ДЛАСр. – $25,4 \pm 6,3$ мм рт. ст., ЗДЛА – $16,3 \pm 1,9$ мм рт. ст., наименьшее и наибольшее значение ФИЛЖ – соответственно $52,3 \pm 6,7\%$ и $62,0 \pm 4,6\%$. Левосимендан, как дополнительный к симпатомиметическим кардиотоникам компонент кардиотонической терапии, применили в 100% наблюдений. У 16 (42,1%) реципиентов использовали двукратное последовательное введение препарата. Продолжительность применения адреналина в послеоперационном периоде составила $62,5 \pm 18,7$ ч, интервал достижения дозировки менее 5 мкг/кг/мин при монотерапии допамином или добутаминам – $4,9 \pm 0,8$ суток, длительность послеоперационной ИВЛ – $12,5 \pm 6,7$ ч, продолжительность лечения в условиях ОРИТ – $5,7 \pm 4,4$ суток, продолжительность кардиотонической терапии в раннем посттрансплантационном периоде – $9,2 \pm 5,2$ суток. У 5 (13,1%) реципиентов развилась тяжелая первичная дисфункция сердечного трансплантата,

потребовавшая посттрансплантационного применения ВАЭКМО (n=4 (10,5%)) или пролонгирования предтрансплантационной ВАЭКМО в течение 8 суток после ТС (n=1 (2,6%)) (степень выраженности severe по классификации Primary Graft Dysfunction ISHLT (2010 г.)). У 4 (80,0%) из 5 реципиентов диагностировали бивентрикулярный вариант первичной дисфункции сердечного трансплантата, у 1 (20,0%) – преимущественно правожелудочковый вариант в отсутствие предтрансплантационной лёгочной гипертензии. Стойкое разрешение тяжелой первичной дисфункции сердечного трансплантата у 4 (80%) из 5 позволило прекратить применение ВАЭКМО на 4-8 ($6,1 \pm 1,6$) сутки от начала МПК. 35 (92,1%) из 38 реципиентов были выписаны из стационара. Продолжительность ОРИТ лечения выживших реципиентов составила $5,8 \pm 1,4$ суток. Период наблюдения на момент окончания сбора данных (31.12.2021 г.) составил 1053 ± 174 дня.

35 (92,1%) из 38 реципиентов были выписаны из стационара. Продолжительность ОРИТ лечения выживших реципиентов составила $5,8 \pm 1,4$ суток. Период наблюдения на момент окончания сбора данных (31.12.2021 г.) составил 1053 ± 174 дня. 3 реципиентов умерли в постгоспитальном периоде на 734, 944 и 2146 день после ТС. Причиной летального исхода являлись: рак лёгкого (n=1); сепсис и синдром полиорганной недостаточности на фоне пневмонии, развившейся во внегоспитальных условиях (n=1), внезапная смерть (n=1). 32 (84,2%) из 38 реципиентов оставались живы на момент окончания исследования. Средняя продолжительность жизни реципиентов с длительностью ишемии сердечного трансплантата составила $70,7 \pm 5,6$ месяцев на момент окончания исследования (рисунок 1).

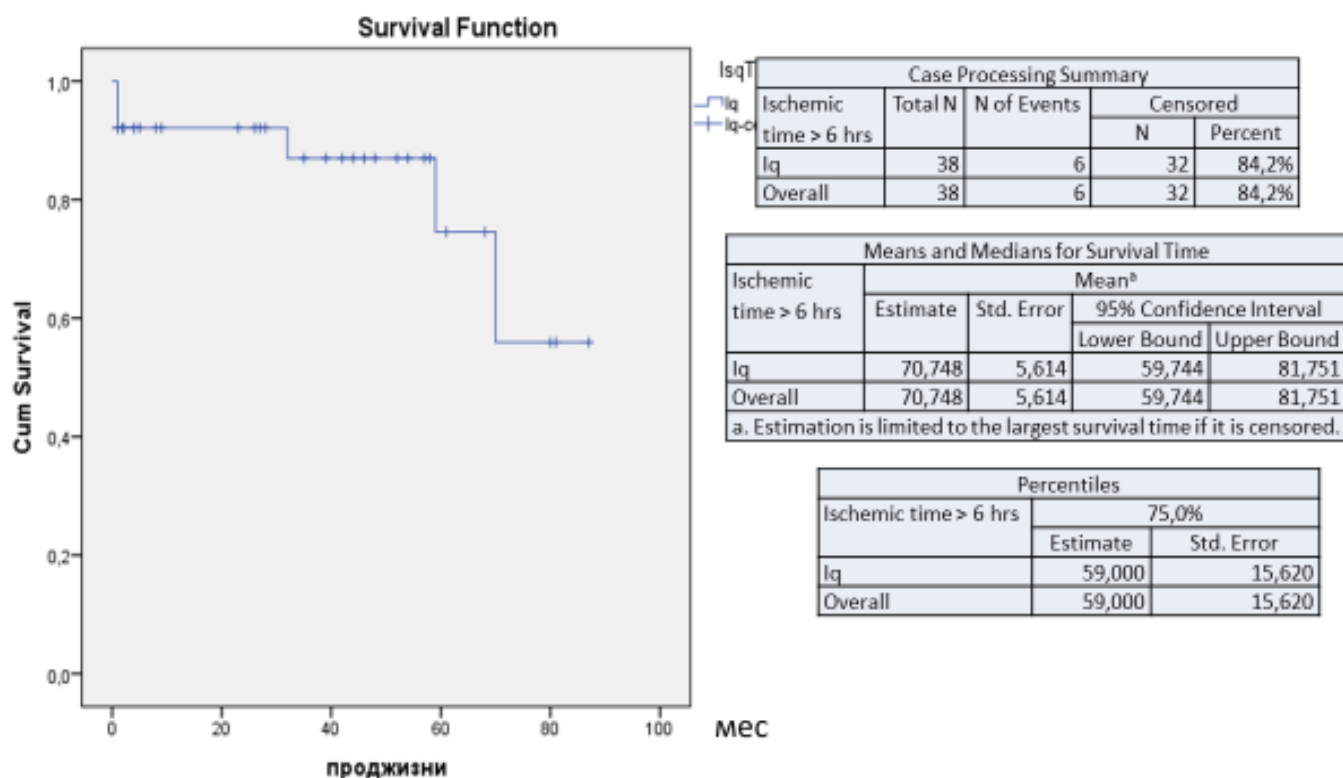


Рисунок 1 - Продолжительность жизни (кривая выживаемости Каплан-Мейера) реципиентов с длительностью ишемии сердечного трансплантата > 6 ч

Превентивная методика применения краткосрочной механической поддержки кровообращения методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации при трансплантации с длительным (более 6 ч) сроком ишемии сердечного трансплантата

Предпосылкой к проведению данного исследования явилось предположение, что выполнение ТС с предполагаемым длительным сроком ишемии сердечного трансплантата в условиях непосредственно перед операцией начатой ВАЭЖМО (превентивная или профилактическая методика) будет способствовать поддержанию системной гемодинамики в предперфузионном периоде, сокращению времени реперфузии (временной интервал между снятием зажима с аорты и окончанием ИЖ), общей длительности искусственного кровообращения (ИЖ), снижению дозировок кардиотонических препаратов и обеспечит своевременный переход с искусственного на вспомогательное кровообращения в случае развития тяжелой ранней дисфункции сердечного трансплантата. Для подтверждения данной гипотезы было проведено исследование на когорте реципиентов сердца (n=38), у которых длительность ишемии сердечного трансплантата превысила 6 ч. Пациенты в зависимости от отсутствия или применения предтрансплантационной краткосрочной МЖК методом периферической ВАЭЖМО были разделены на 3 группы: (1) без предтрансплантационной ВАЭЖМО – группа “без ВАЭЖМО” (n=23); (2) с предтрансплантационной ВАЭЖМО как мост к ТС – группа “преТС ВАЭЖМО” (n=9); (3) с предтрансплантационной ВАЭЖМО по превентивной методике применения – группа “превентивная ВАЭЖМО” (n=6).

Сравнительный анализ предтрансплантационного статуса реципиентов 3-х исследованных групп реципиентов сердца показал, что при отсутствии различий в возрасте, поле, антропометрическим показателя (вес, площадь поверхности тела, ИМТ), характере основного заболевания клинические проявления ХСН были более выражены у реципиентов с различной методикой предтрансплантационного применения ВАЭЖМО (группа “преТС ВАЭЖМО” и группа “превентивная ВАЭЖМО”). Предтрансплантационные **нарушения системной и центральной гемодинамики** перед началом МЖК у реципиентов группы “преТС ВАЭЖМО” были более выражены, что выражалось достоверно низкими значениями АД_{ср.}, ЛСС, СИ и достоверно высокими значениями ДПП, ДЛА_{ср.}, ЗДЛА по сравнению с группой “без ВАЭЖМО” или с обеими группами “без ВАЭЖМО” и “превентивная ВАЭЖМО” (**таблица 1**). Предтрансплантационное **эхокардиографическое исследование** показало, что реципиенты групп “преТС ВАЭЖМО” и “превентивная ВАЭЖМО” имели достоверное более низкие значения ФИЛЖ и более значимую степень митральной и трикуспидальной регургитации. Исследование установило, что **доноры** при выполнении ТС реципиентам группы “превентивная ВАЭЖМО” были достоверно старше по сравнению донорами групп “без ВАЭЖМО” и “преТС ВАЭЖМО”. Кроме того, 83,3% доноров при ТС реципиентам “превентивная ВАЭЖМО” были женского пола и имели достоверно меньшие значения веса тела и отношение “вес донора – вес реципиента”.

Таблица 1 - Предтрансплантационные параметры системной и лёгочной гемодинамики у реципиентов с и без предтрансплантационной ВАЭКМО при трансплантации с ишемией сердечного трансплантата > 6 ч (n=38)

| Показатель | Ишемия сердечного трансплантата > 6 ч (n=38) | | | Достоверность различия (p) между | | |
|--|---|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-------|-------|
| | Без ВАЭКМО | преТС ВАЭКМО | Превентивная ВАЭКМО | А | Б | В |
| Количество наблюдений | 23 | 9 | 6 | | | |
| АДср., мм рт. ст. M±σ, Me [Q1; Q3] | 78,1±13,5 78,0 [71,0;83,0] | 62,6±10,9 60,0 [54,0;65,3] | 74,8±10,2 73,5 [66,0;78,5] | 0,005 | 0,583 | 0,049 |
| ЧСС, в мин M±σ, Me [Q1; Q3] | 77,3±14,2 78,0 [66,0;86,0] | 90,6±23,7 99,5 [66,0;105,5] | 88,8±28,2 82,5 [67,2;104,0] | 0,059 | 0,167 | 0,896 |
| ДПП, мм рт. ст. M±σ, Me [Q1; Q3] | 7,8±3,8 7,0 [5,0;10,0] | 12,6±5,1 13,5 [8,8;18,0] | 6,5±2,3 6,0 [4,8;7,8] | 0,007 | 0,434 | 0,017 |
| ДЛАСр., мм рт. ст. M±σ, Me [Q1; Q3] | 24,7±8,1 24,0 [19,0;27,0] | 31,2±7,7 31,0 [26,8;36,0] | 26,0±4,8 26,5 [25,3;27,5] | 0,047 | 0,712 | 0,167 |
| ЗДЛА, мм рт. ст. M±σ, Me [Q1; Q3] | 17,5±4,9 15,0 [12,0;18,0] | 22,0±5,1 22,0 [18,0;25,0] | 16,0±2,8 15,0 [14,0;17,0] | 0,028 | 0,481 | 0,022 |
| СИ, л/мин/м ² M±σ, Me [Q1; Q3] | 1,95±0,39 2,0 [1,7;2,3] | 1,61±0,34 1,6 [1,2;1,7] | 1,88±0,50 2,0 [1,8;2,1] | 0,029 | 0,714 | 0,232 |
| ТПГ, мм рт. ст. M±σ, Me [Q1; Q3] | 7,2±2,8 7,0 [5,0;8,6] | 8,5±2,5 8,0 [7,5;9,3] | 8,5±3,3 7,5 [6,0;10,0] | 0,234 | 0,037 | 1,000 |
| ЛСС, ед. Вуда M±σ, Me [Q1; Q3] | 2,1±0,8 1,6 [1,3;3,1] | 2,8±0,9 2,6 [2,1;3,7] | 2,5±0,4 2,5 [2,3;2,7] | 0,040 | 0,250 | 0,460 |

*А – различие (p) “без ВАЭКМО” и “преТС ВАЭКМО”, Б - различие (p) “без ВАЭКМО” и “превентивная ВАЭКМО”, В - различие (p) “преТС ВАЭКМО” и “превентивная ВАЭКМО”, АДср. – среднее артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ДПП – давление правого предсердия, ДЛАСр. – среднее давление лёгочной артерии, ЗДЛА – заклинивающее давление лёгочной артерии, СИ – сердечный индекс, ТПГ – транспульмональный градиент, ЛСС – лёгочное сосудистое сопротивление.

Анализ течения **периоперационного периода** показал, что у реципиентов группы “превентивная ВАЭКМО” продолжительность ИК и периода реперфузии (интервал “снятие зажима с аорты - окончание ИК”) был достоверно короче по сравнению с реципиентами групп “без ВАЭКМО” и “преТС ВАЭКМО” (таблица 2). У реципиентов групп “преТС ВАЭКМО” и

“превентивная ВАЭКМО” дозировки препаратов для кардиотонической/вазопрессорной терапии были достоверно меньше по сравнению с реципиентами группы “без ВАЭКМО”. По частоте развития тяжелой первичной дисфункции сердечного трансплантата, требующей посттрансплантационного применения ВАЭКМО в “лечебном” режиме, реципиенты исследуемых групп не различались. Продолжительность послеоперационной ИВЛ была достоверно меньше у реципиентов групп “преТС ВАЭКМО” и “превентивная ВАЭКМО”. Группы статистически не различались по длительности послеоперационного лечения в условиях ОРИТ и госпитальной летальности. Летальность в группе “превентивная ВАЭКМО” отсутствовала.

Таблица 2. Периоперационный период при трансплантации с ишемией трансплантата сердца > 6 ч у реципиентов с и без предтрансплантационной ВАЭКМО при (n=38)

| Показатель | Ишемия сердечного трансплантата > 6 ч (n=38) | | | Достоверность различия (p) между | | |
|--|--|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|-------|-------|
| | Без ВАЭКМО | преТС ВАЭКМО | Превентивная ВАЭКМО | А | Б | В |
| Количество наблюдений | 23 | 9 | 6 | | | |
| Ишемия трансплантата, мин M±σ Me [Q1; Q3] | 424,4±48,9 414,0 [390,0; 449,5] | 413,4±57,9 395,0 [364,0; 428,0] | 426,5±46,1 419,5 [405,8; 440,3] | 0,591 | 0,925 | 0,651 |
| ИК, мин M±σ Me [Q1; Q3] | 173,3±38,9 161,0 [122,0; 191,5] | 121,3±30,5 127,0 [117,0; 150,3] | 94,3±12,4 94,0 [85,5; 102,8] | 0,001 | 0,001 | 0,062 |
| интервал “снятие зажима с аорты - окончание ИК”. M±σ Me [Q1; Q3] | 66,3±14,7 60,0 [55,3; 70,5] | 35,3±11,9 35,0 [27,8; 48,8] | 22,3±7,9 20 [18,3; 27,6] | 0,001 | 0,001 | 0,036 |
| ВИИ (max) M±σ Me [Q1; Q3] | 16,5±4,1 16,0 [15,0; 18,5] | 12,3±3,6 12,1 [11,2; 14,0] | 12,0±4,3 12,5 [11,7; 14,8] | 0,042 | 0,025 | 0,886 |
| Тяжелая первичная дисфункция n/% | 4/17,4 | 0/0,00 | 1/16,7 | 0,303 | 1,000 | 0,400 |
| ИВЛ, ч M±σ Me [Q1; Q3] | 17,9±7,1 14,5 [13,0; 19,3] | 12,3±5,4 11,7 [10,0; 16,5] | 11,3±5,8 12,7 [11,3; 18,4] | 0,042 | 0,046 | 0,736 |

*ИК – искусственное кровообращение, ВИИ – вазоактивный/инотропный индекс, ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких, ТС – трансплантация сердца, СЗП – свежемороженая плазма, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

Влияние продолжительности ишемии на ранние и отдаленные результаты трансплантации сердца

Учитывая, что конкретные временные сроки допустимой длительности ишемии донорского сердца до конца не установлены, также как и её влияние на непосредственные и отдалённые результаты ТС, был проведен сравнительный анализ предтрансплантационного статуса реципиентов, результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования доноров сердца, течения перитрансплантационного периода, ранней и отдаленной выживаемости 3-х когорт реципиентов (n=1500) в зависимости от продолжительности ишемии сердечного трансплантата: < 4 ч (n=1376), 4-6 ч (n=86) и > 6 ч (n=38).

Реципиенты с разной продолжительностью ишемии миокарда донорского сердца (группа “< 4 ч”, группа “4-6 ч” и группа “> 6 ч”) достоверно не различались по возрасту, полу и антропометрическим параметрам. Клинические проявления ХСН (Ф. К. по классификации NYHA) были более (p<0,05) выраженными у реципиентов с продолжительностью ишемии донорского сердца > 6 ч по сравнению с реципиентами с меньшими значениями данного показателя. Доля реципиентов со статусом неотложности ТС 1А в соответствии с алгоритмом UNOS имела тенденцию быть большей (p=0,084) в группе “> 6 ч” (44,7%) по сравнению с группой “<4 ч” (32,6%). Доля реципиентов с предтрансплантационной МПК также имела тенденцию быть большей (p=0,089) в группе “> 6 ч” (44,7%) по сравнению с группой “< 4 ч” (30,5%). Клинически значимого различия в значениях предтрансплантационных параметрах эхокардиографического исследования не выявлено.

Доноры сердца при трансплантациях с разным сроком ишемии сердечного трансплантата достоверно не различались по следующим показателям: возраст, вес, отношение “вес донора – вес реципиента”, продолжительность ИВЛ, доля (%) доноров, перенесших сердечно-лёгочную реанимацию, эхокардиографические параметры, величина Hb, Na⁺ крови, общего белка и тропонина I. В группах “4-6 ч” (77,9%) и “> 6 ч” (89,5%) причиной смерти головного мозга чаще (p<0,05) было острое нарушение мозгового кровообращения по сравнению с группой “< 4 ч” (68,8%). При отсутствии различий в напряженности вазопрессорной и инотропной поддержки между группами, доля доноров сердца, не нуждавшихся в её применении была больше (p<0,05) в группе “> 6 ч” (63,2%) по сравнению с группами “< 4 ч” (87,3%) и “4-6 ч” (83,7%). Количество факторов расширенного донорства сердца ТС с длительностью ишемии сердечного трансплантата 4-6 ч (2,3±0,4) и более 6 ч (2,1±0,4) было больше (p<0,05), чем при ТС со значением данного показателя менее 4 ч (1,4±0,3). Бальная оценка донора сердца в соответствии оценочными шкалами Eurotransplant Donor Heart Score, Donor Risk Index Model и RADIAL также показало большую степень субоптимальности при трансплантации с длительностью ишемии сердечного трансплантата 4-6 ч и более 6 ч.

Продолжительность ИК у реципиентов с ишемией сердечного трансплантата в пределах от 4 до 6 ч и ≥6 ч была достоверно больше, чем в когорте реципиентов “< 4 ч”, что было в том числе обусловлено большей (p< 0,05) длительностью временного интервала “снятие зажима с арты – окончание ИК”) (таблица 3).

Таблица 3 - Периоперационный период у реципиентов с разной продолжительностью ишемии сердечного трансплантата (n=1500)

| Показатель | Ишемия сердечного трансплантата | | | Достоверность различия (p) между | | |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|--------------------|--------------------|
| | < 4 ч | 4-6 ч | >6 ч | < 4 ч и 4-6 ч | < 4 ч и >6 ч | 4-6 ч и >6 ч |
| Количество наблюдений | 1376 | 86 | 38 | | | |
| Ишемия трансплантата, мин M±σ, Me [Q1; Q3] | 156,1±36,2 153,0 [131,0;178,0] | 287,5±35,2 282,0 [259,3;315,5] | 421,0±50,5 413,0 [380,3;447,8] | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| ИК, мин M±σ, Me [Q1; Q3] | 115,6±43,6 108,0 [88,0;135,0] | 163,2±40,1 158,0 [124,0;187,0] | 164,1±50,9 166,5 [118,3;189,5] | <0,001 | <0,001 | 0,062 |
| Интервал “снятие зажима с аорты- окончание ИК”, мин M±σ, Me [Q1; Q3] | 35,3±16,4 34,0 [30,0;40,0] | 45,8±20,1 43,0 [35,0;58,0] | 49,7±22,9 46,3 [36,5;56,3] | <0,001 | <0,001 | 0,230 |
| Прогнозируемая частота развития первичной дисфункции трансплантата сердца (шкала RADIAL), % | 10,3±0,8 | 14,2±2,9 | 16,4±4,6 | <0,001 | <0,001 | 0,002 |
| Дисфункция трансплантата, потребовавшая МПК, % (n) | 12,1 (166) | 13,9 (12) | 13,1 (5) | 0,726 | 0,962 | 0,869 |
| ВИИ (max) у реципиентов без МПК M±σ, Me [Q1; Q3] | 14,0±2,2 14,0 [13,5;14,5] | 14,1±2,8 14,0 [13,5;14,8] | 16,2±3,9 16,5 [15,8;17,3] | 0,688 | <0,001 | <0,001 |
| ИВЛ *, ч M±σ, Me [Q1; Q3] | 16,3±7,9 16,5 [14,5;17,5] | 17,6±8,1 17,5 [16,0;20,5] | 12,5±6,7 13,0 [11,8;14,0] | 0,140 | 0,003 | <0,001 |
| ОРИТ *, сутки M±σ, Me [Q1; Q3] | 6,5±2,8 6,0 [5,5;7,0] | 6,7±3,2 6,3 [5,3;7,8] | 5,7±4,4 5,5 [4,3;6,8] | 0,524 | 0,088 | <0,001 |
| Кардиотоническая поддержка *, сутки M±σ, Me [Q1; Q3] | 10,1±3,7 10,0 [8,5;12,0] | 11,5±4,4 11,3 [10,3;13,0] | 9,8±5,2 9,5 [7,8;12,3] | 0,626 | <0,001 | 0,063 |
| Летальность, % (n) | 7,2 (99) | 8,1 (7) | 7,9 (3) | 0,910 | 0,878 | 0,755 |
| Выживаемость, % (n) | 92,8 (1277) | 91,9 (79) | 92,1 (35) | 0,910 | 0,878 | 0,755 |

*ИК – искусственное кровообращение; МПК – механическая поддержка кровообращения; * - выжившие пациенты, ВИИ – вазоактивный инотропный индекс, ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

В соответствии со шкалой RADIAL развитие первичной дисфункции сердечного трансплантата при длительности его ишемии > 6 ч прогнозировалось достоверно чаще, чем при длительности ишемии менее 4 ч и в пределах от 4 до 6 ч. При этом не было выявлено влияния длительности ишемии сердечного трансплантата на частоту развития ранней дисфункции сердечного трансплантата, потребовавшей применения механической поддержки кровообращения. Данное осложнение раннего периода после ТС развилось у 12,1%, 13,9% и 13,1% соответственно при длительности ишемии сердечного трансплантата < 4 ч, 4-6 ч и > 6 ч. Сравнительный анализ максимального значения ВИИ показал, что симпатомиметическая кардиотоническая и вазопрессорная терапия у реципиентов с длительностью ишемии сердечного трансплантата > 6 ч, не потребовавших применения механической поддержки кровообращения, была более значимой по сравнению с когортами реципиентов “ <4 ч” и “4-6 ч”. Различий в продолжительности посттрансплантационной ИВЛ, лечения в условиях ОРИТ, кардиотонической терапии между реципиентами с длительностью ишемии сердечного трансплантата < 4 ч и > 6 ч выявлено не было. Также отсутствовало достоверное различие в показателях госпитальной летальности и выживаемости реципиентов с разной длительностью ишемии сердечного трансплантата. Выживаемость в госпитальном периоде составила 92,8%, 91,9% и 91,0% соответственно у реципиентов при длительности ишемии сердечного трансплантата < 4 ч, 4-6 ч и > 6 ч. Отсутствовало различие в отдаленной выживаемости реципиентов с длительностью ишемии пересаженного сердца < 4 ч, 4-6 ч и > 6 ч (рисунок 2).

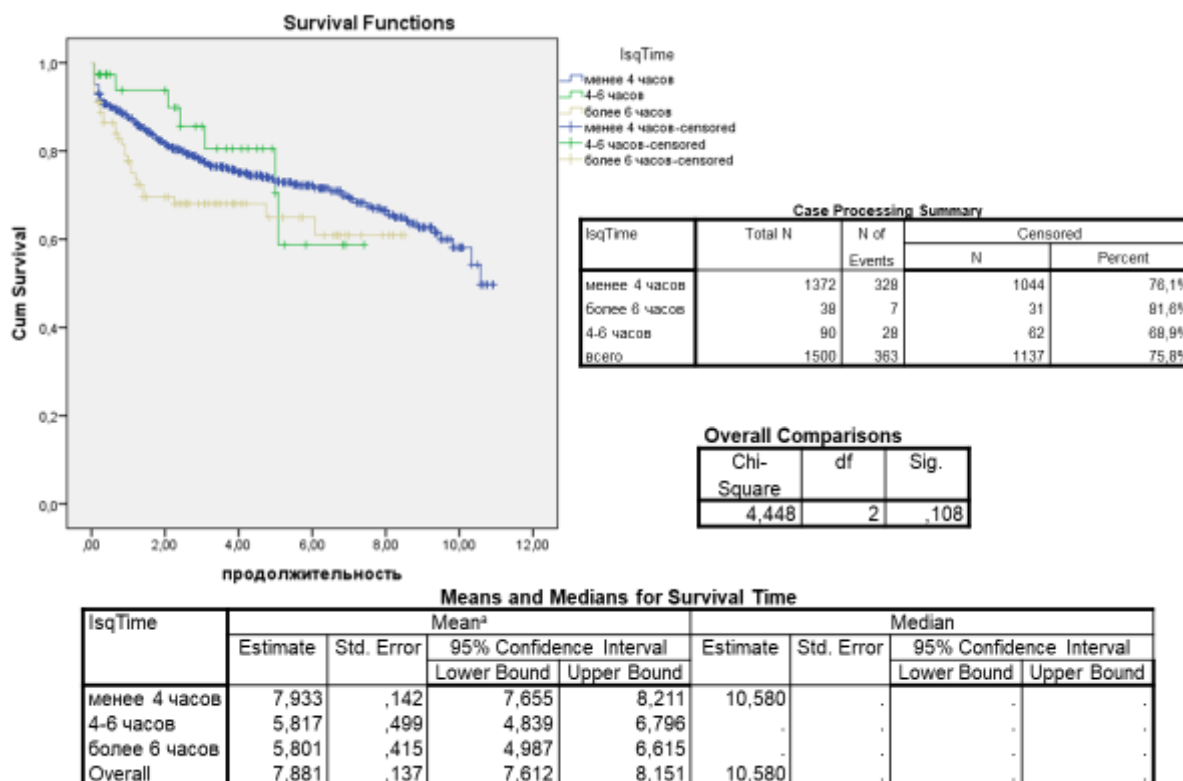


Рисунок 2 - Выживаемость реципиентов после трансплантации с разной продолжительностью (< 4 ч, 4-6 ч и > 6 ч) ишемии сердечного трансплантата (метод Каплана-Мейера)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследование продемонстрировало, что результаты ТС с чрезмерно длительным (более 6 ч) сроком ишемии донорского сердца сопоставимы с показателями выживаемости реципиентов после ТС с меньшей продолжительностью ишемии. Несмотря на то, что при ТС с длительностью ишемии более 6 ч прогнозировалось более частое развитие ($p < 0,05$) первичной дисфункции сердечного трансплантата, исследование не выявило достоверного различия по частоте возникновения данного осложнения у реципиентов с разной продолжительностью ишемии донорского сердца. Вероятность развития первичной дисфункции трансплантата сердца может повышаться при сочетании с другими критериями расширенного донорства сердца (в частности, “пожилой” возраст) или с другими неблагоприятными периоперационными факторами реципиента. необходимо учитывать все факторы предтрансплантационного статуса реципиента и донора сердца, которые могут способствовать развитию первичной дисфункции сердечного трансплантата при чрезмерно длительных сроках его ишемии, и взвешено подходить к выбору пары “донор сердца – реципиент сердца”.

ВЫВОДЫ

1. За период с 01.01.2011 по 31.12.2021 г. г. в ФГБУ НМИЦТИО им. академика В. И. Шумакова было выполнено 38 трансплантаций сердца с экстремально длительной (более 6 ч) ишемией трансплантата, что составило 2,5% от общего их количества (n=1500). Во всех наблюдениях трансплантация с экстремально длительной ишемией донорского сердца была обусловлена территориальной удалённостью донорской базы от трансплантационного центра.

2. Реципиенты сердца с длительностью ишемии сердечного трансплантата более 6 ч характеризовались более ($p < 0,05$) выраженными проявлениями хронической сердечной недостаточности, высокой ($p < 0,05$) потребностью в неотложной трансплантации сердца (47,4%) и предтрансплантационной механической поддержке кровообращения (44,7%) по сравнению с реципиентами при трансплантациях с меньшими сроками ишемии сердечного трансплантата.

3. Доноры при трансплантации сердца с экстремально длительной ишемией не отличались по возрасту, антропометрическим параметрам, продолжительности искусственной вентиляции лёгких, эхокардиографическим параметрам, лабораторным показателям, количеству критериев расширенного донорства от доноров при трансплантации с меньшими сроками ишемии сердечного трансплантата. При отсутствии различий в напряженности симпатомиметической поддержки меньшее ($p < 0,05$) количество доноров при трансплантации с продолжительностью ишемии более 6 ч нуждалось в её применении (63,2% против 83,7%-87,3%). Балльная оценка по шкалам Eurotransplant Donor Heart Score, Donor Risk Index Model и RADIAL показала большую ($p < 0,05$) степень субоптимальности доноров при трансплантации с длительностью ишемии сердечного трансплантата более 6 ч.

4. У 86,8% реципиентов ранний период после трансплантации с продолжительностью ишемии сердечного трансплантата более 6 ч характеризовался удовлетворительной начальной функцией сердечного трансплантата. У 13,2% реципиентов развилась тяжелая первичная дисфункция сердечного трансплантата, потребовавшая посттрансплантационного применения механической поддержки кровообращения. Выживаемость реципиентов в госпитальном периоде при трансплантации с экстремально длительной ишемией сердечного трансплантата составила 92,1%.

5. Выполнение в условиях превентивного применения периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации трансплантации сердца с экстремально длительной ишемией способствует сокращению ($p < 0,05$) длительности искусственного кровообращения, включая период реперфузии сердечного трансплантата, и уменьшению ($p < 0,05$) дозировок симпатомиметических кардиотонических препаратов.

6. Экстремально длительная ишемия сердечного трансплантата не приводит к увеличению частоты возникновения первичной дисфункции сердечного трансплантата, потребности в посттрансплантационной механической поддержке кровообращения и не ухудшает показатели ранней и отдаленной выживаемости реципиентов по сравнению с трансплантациями с меньшей длительностью ишемии донорского сердца.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Трансплантация сердца с ожидаемой чрезмерно длительной более 6 ч продолжительности ишемии сердечного трансплантата является одним из направлений развития программы органного донорства и увеличения количества пересадок сердца.

2. Трансплантацию сердца с ожидаемым чрезмерно длительным (более 6 ч) сроком ишемии донорского сердца целесообразно выполнять в трансплантационных центрах с большим объёмом пересадок, в том числе от доноров с расширенными критериями.

3. Учитывая риск возникновения тяжелой первичной дисфункции сердечного трансплантата при длительных сроках его ишемии необходим тщательный выбор реципиента для данного оперативного трансплантационного вмешательства с возможностью благополучного пережития этапа восстановления адекватной насосной функции пересаженного сердца.

4. При трансплантации сердца, с ожидаемой длительной ишемией сердечного трансплантата, дополнительное введение 1 л консервирующего раствора НТК перед началом пришивания донорского сердца является дополнительной мерой антиишемической защиты миокарда донорского сердца.

5. Учитывая риск возникновения первичной дисфункции сердечного трансплантата пересадку сердца при ожидаемой продолжительности ишемии более 6 ч следует выполнять в условиях превентивного, предоперационного начала применения периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Трансплантация донорского сердца с гипертрофией миокарда левого желудочка 1,5 см и более / Попцов В.Н., Спирина Е.А., Устин С.Ю., Масютин С.А., Догонашева А.А., Воронков В.Ю., Золотова У.Н., Скокова А.И. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2019. - Т. 21. - №1. - С. 7-16.
2. Трансплантация сердца от доноров, перенесших сердечно-легочную реанимацию / Попцов В.Н., Спирина Е.А., Пчельников В.В., Хатуцкий В.М., Алиев Э.З., Воронков В.Ю., Насипова Л.Р., Епремян А.С., Золотова Е.Н., Скокова А.И., Агасян П.М. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21. - №2. – С. 23-30.
3. Трансплантация сердца от доноров с расширенными критериями / Попцов В.Н., Спирина Е.А., Захаревич В.М., Колоскова Н.Н., Ухренков С.Г., Устин С.Ю., Масютин С.А., Хатуцкий В.М., Воронков В.Ю., Алиев Э.З., Догонашева А.А., Золотова Е.Н., Скокова А.И., Агасян П.М. // Вестник трансплантологии и искусственных органов – 2019. - Т. 21. (приложение) С. 28-32.
4. Трансплантация сердца у реципиентов с сахарным диабетом 2-го типа / Попцов В.Н., Спирина Е.А., Золотова Е.Н., Захаревич В.М., Колоскова Н.Н., Можейко Н.П., Сибякина А.А., Поз Я.Л., Скокова А.И., Боронова В.В., Воронков В.Ю., Хатуцкий В.М. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. -2020. – Т. 22. - №4. – С. 8-19.
5. Особенности течения раннего посттрансплантационного периода у реципиентов сердца с предтрансплантационным сахарным диабетом 2 типа / Попцов В. Н., Спирина Е.А., Сибякина А.А., Золотова Е. Н., Скокова А. И., Боронова В. В. // Вестник трансплантологии и искусственных органов -2021 - Т. 23. (приложение): С. 25.
6. Результативность трансплантации сердца у реципиентов с сахарным диабетом 2 типа / Попцов В.Н., Спирина Е.А., Сибякина А.А., Золотова Е.Н., Скокова А.И. // Вестник трансплантологии и искусственных органов – 2021. – Т. 23. (приложение) С. 26.
7. Периоперационный период при трансплантации сердца детям от посмертного взрослого донора / Попцов В.Н, Акопов Г.А., Спирина Е.А., Колоскова Н.Н., Епремян А.С., Скокова А.И. // Вестник трансплантологии и искусственных органов – 2021. – Т. 23. (приложение) С. 27.
8. Структура программы трансплантации сердца от доноров с расширенными критериями / Попцов В.Н., Спирина Е.А., Захаревич В.М., Колоскова Н.Н., Пчельников В.В., Хатуцкий В.М., Епремян А.С., Скокова А.И., Боронова В.В. // Вестник трансплантологии и искусственных органов – 2021. – Т. 23. (приложение) С. 28.

9. Результативность трансплантации сердца с экстремально длительным (более 6 ч) сроком ишемии донорского сердца / Попцов В.Н., Спирина Е.А., Захаревич В.М., Колоскова Н.Н., Акопов Г.А., Фомичев А.В., Пчельников В.В., Хатуцкий В.М., **Скокова А.И.**, Боронова В.В. // Вестник трансплантологии и искусственных органов -2021. – Т. 23. (приложение) С. 31.

10. Влияние предтрансплантационного сахарного диабета 2 типа у реципиентов сердца на структуру инфекционных и неинфекционных посттрансплантационных осложнений. Попцов В.Н., Спирина Е.А., Сибякина А.А., Золотова Е. Н., **Скокова А.И.**, Боронова В.В. // Вестник трансплантологии и искусственных органов -2021. – Т. 23. (приложение) С. 31.

11. Факторы риска первичной дисфункции и неблагоприятного исхода при трансплантации сердца от доноров с расширенными критериями / Попцов В.Н., Спирина Е.А., Пчельников В.В., Хатуцкий В.М., Епремян А.С., **Скокова А.И.**, Боронова В.В. // Вестник трансплантологии и искусственных органов – 2021. – Т. 23. (приложение) С. 35.

12. Периоперационный период при трансплантации с экстремально длительным (более 6 часов) ишемии донорского сердца / Попцов В.Н., Захаревич В.М., Спирина Е.А., Колоскова Н.Н., Пчельников В.В., Хатуцкий В.М., Скокова А.И., Фомичев А.В., Алиев Э.З., Боронова В.В., Березняк А.В., Солодовникова А.К. // Вестник трансплантологии и искусственных органов – 2022. - Т. 24. - №3. – С. 64-73.

13. Влияние длительности ишемии сердечного трансплантата на ранние и отдаленные результаты трансплантации сердца / Попцов В.Н, Спирина Е.А., Захаревич В.М., Колоскова Н.Н., Фомичев А.В., **Скокова А.И.** // Вестник трансплантологии и искусственных органов – 2022. – Т. 24. (приложение) С. 38-39.

14. Влияние длительности ишемии сердечного трансплантата на ранние и отдаленные результаты трансплантации сердца / Попцов В.Н., Спирина Е.А., Захаревич В.М., Колоскова Н.Н., Хатуцкий В.М., Пчельников В.В., **Скокова А.И.**, Солодовникова А.К. // XXVIII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов, Москва 20-23 ноября 2022.

15. Периферическая вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация как метод сердечно-лёгочной реанимации при интрагоспитальной остановке эффективного кровообращения / Попцов В.Н., Спирина Е.А., Хатуцкий В.М., **Скокова А.И.**, Боронова В. В., Солодовникова А.К. // Материалы XIII съезд Российского общества экстракорпоральных технологий. Москва 30 сентября – 1 октября 2022. С. 33-34.

16. Периоперационный период при трансплантации сердца с экстремально длительным (более 6 ч) сроком ишемии донорского сердца / Попцов В.Н, Спирина Е.А., Захаревич В.М., Колоскова Н.Н., Пчельников В.В., Хатуцкий В.М., **Скокова А.И.**, Алиев Э.З., Боронова В.В., Березняк А.В., Солодовникова А.К. // Вестник трансплантологии и искусственных органов -2022. – Т. 24. (приложение) С. 37.

17. Среднесрочные и отдаленные результаты трансплантации сердца с длительной холодовой ишемией / Фомичёв А.В., Попцов В.Н., Сирота Д.А., Жульков М.О., Едемский А.Г., Протопопов А.В., Кливер В. Е., Скокова А.И., Чернявский А.М., Хван Д.С., Агаева Х.А. // Вестник трансплантологии и искусственных органов – 2023. – Т. 25. - №1. – С. 99-105.

18. Трансплантация с превышением допустимых сроков ишемии донорского сердца / Попцов В.Н., Захаревич В.М., Спирина Е.А., Колоскова Н.Н., Хатуцкий В.М., Скокова А.И., Березняк А.В., Солодовникова А.К. // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН – 2023. – Т. 24. №3. - С. 97.

19. Структура программы трансплантации сердца: опыт 1500 трансплантаций в ФГБУ «Национальный исследовательский медицинский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова» / Попцов В.Н., Спирина Е.А., Захаревич В.М., Колоскова Н.Н., Пчельников В.В., Хатуцкий В.М., Скокова А.И., Боронова В.В., Солодовникова А.К.. // Кардиология в Белоруси – 2023. – Т. 15. - № 2. – С. 95-96.

20. Трансплантация сердца с экстремально длительным (более 6 ч) сроком ишемии донорского сердца / Попцов В.Н., Спирина Е.А., Ухренков С.Г., Догонашева А.А., Боронова В.В., Алиев Э.З., Скокова А.И., Солодовникова А.К. // Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция “Кардиология на марше 2023” и 63-я сессия ФГБУ “НМИЦ кардиологии им. ак. Е. И. Чазова”. // Кардиологический вестник – 2023. – Т. 18. – С. 162.

21. Особенности подготовки и выполнения трансплантации сердца у детей / Попцов В.Н., Акопов Г.А., Колоскова Н.Н., Спирина Е.А., Хатуцкий В.М., Епремян А.С., Скокова А.И., Солодовникова А.К. // Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция “Кардиология на марше 2023” и 63-я сессия ФГБУ “НМИЦ кардиологии им. ак. Е. И. Чазова”. // Кардиологический вестник – 2023. - Т. 18. - С. 152-153.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАЭКМО – вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация

ВИИ – вазоактивный/инотропный индекс

ДЛАСр. – среднее давление лёгочной артерии

ДПП – давление правого предсердия

ЗДЛА – заклинивающее давление лёгочной артерии

ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких

ИК – искусственное кровообращение

ИРП – ишемическо-реперфузионное повреждение

ЛЖ – левый желудочек

ЛСС – лёгочное сосудистое сопротивление

МПК – механическая поддержка кровообращения

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПЖ – правый желудочек

СИ – сердечный индекс

ТПГ – транспульмональный градиент

ТС – трансплантация сердца

ХСН – хроническая сердечная недостаточность