

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В. И. ШУМАКОВА»

На правах рукописи

СКОКОВА АНАСТАСИЯ ИГОРЕВНА

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

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

3.1.14 – ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ

Научный руководитель  
доктор медицинских наук, профессор  
ВИТАЛИЙ НИКОЛАЕВИЧ ПОПЦОВ

Москва 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	6
<b>ГЛАВА 1. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ С ОЖИДАЕМОЙ ДЛИТЕЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА КАК ОДИН ИЗ ВЕДУЩИХ КРИТЕРИЕВ РАСШИРЕННОГО ДОНОРСТВА СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b> .....	13
1.1 Современные тенденции в развитии программы трансплантации сердца.....	13
1.2 Трансплантация сердца от доноров с расширенными критериями.....	15
1.3 Эволюция программы трансплантации сердца от доноров с расширенными критериями.....	18
1.4 Ишемическо-реперфузионное повреждение миокарда пересаженного сердца.....	19
1.4.1 Роль оксидативного и нитрозативного стресса в патогенезе ишемическо-реперфузионного повреждения.....	20
1.4.2 Роль митохондрий в патогенезе ишемическо-реперфузионного повреждения миокарда.....	22
1.4.3 Роль воспалительной реакции в патогенезе ишемическо-реперфузионного повреждения миокарда.....	24
1.4.4 Гистопатологические проявления ишемическо-реперфузионного повреждения миокарда.....	25
1.4.5 Длительность ишемии сердечного трансплантата и выраженность ишемическо-реперфузионного повреждения.....	26
1.4.6 Меры, направленные на профилактику и разрешение ишемическо-реперфузионного повреждения миокарда сердечного трансплантата.....	27
1.5 Неиммунологические механизмы развития ранней дисфункции сердечного трансплантата.....	32

1.6	Длительность ишемии сердечного трансплантата и результативность трансплантации сердца.....	36
1.7	Международные рекомендации по выполнению трансплантации с ожидаемой длительной ишемией донорского сердца.....	41
1.8	Пути повышения результативности трансплантации сердца при ожидаемой длительной ишемии.....	42
1.9	Заключение.....	44
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>		<b>45</b>
2.1	Клиническая характеристика реципиентов сердца.....	45
2.2	Клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика мультиорганного донора.....	49
2.3	Фармакохолодовая консервация сердечного трансплантата.....	57
2.4	Хирургическая методика трансплантации сердца.....	57
2.5	Методика анестезиологического пособия и искусственного кровообращения при трансплантации сердца.....	57
2.6	Оценка первичной функции сердечного трансплантата.....	58
2.7	Периоперационный мониторинг.....	59
2.8	Диагностика острого повреждения почек и методы заместительной почечной терапии.....	60
2.9	Диагностика васкулопатии сердечного трансплантата.....	60
2.10	Эндомиокардиальная биопсия и диагностика клеточного и антитело-обусловленного отторжения сердечного трансплантата.....	60
2.11	Методика краткосрочной механической поддержки кровообращения методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации.....	61
2.12	Методы статистической обработки результатов исследования.....	62
<b>ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ С ЭКСТРЕМАЛЬНО ДЛИТЕЛЬНОЙ (БОЛЕЕ 6 Ч) ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ ИШЕМИИ ДОНОРСКОГО СЕРДЦА.....</b>		<b>63</b>

3.1	Предтрансплантационная характеристика реципиента сердца с экстремально длительной (более 6 ч) продолжительностью ишемии сердечного трансплантата.....	63
3.2	Анализ результатов клинического, инструментального и лабораторного обследования донора при трансплантации с экстремально длительной (более 6 ч) продолжительностью ишемии сердечного трансплантата.....	70
3.3	Анализ течения периоперационного периода при трансплантации трансплантата с экстремально длительной (более 6 ч) продолжительностью ишемии сердечного трансплантата.....	76
3.4.	Обсуждение.....	79
<b>ГЛАВА 4. 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.....</b>		
4.1	Введение.....	83
4.2	Результаты исследования.....	84
4.3	Обсуждение.....	98
<b>ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ИШЕМИИ НА РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА.....</b>		
5.1	Введение.....	102
5.2	Сравнительная характеристика реципиентов при трансплантации с разной продолжительностью ишемии сердечного трансплантата.....	103
5.3	Сравнительная характеристика доноров при трансплантации с разной продолжительностью ишемии сердечного трансплантата.....	110
5.4	Сравнительная характеристика течения периоперационного периода при трансплантации с разной продолжительностью ишемии сердечного трансплантата.....	114
5.5	Обсуждение.....	116

<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>120</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>122</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>123</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>124</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

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 проведённого 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 на 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 Министерства здравоохранения Российской Федерации (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.

# **ГЛАВА 1. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ С ОЖИДАЕМОЙ ДЛИТЕЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА КАК ОДИН ИЗ ВЕДУЩИХ КРИТЕРИЕВ РАСШИРЕННОГО ДОНОРСТВА СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1 Современные тенденции в развитии программы трансплантации сердца**

Различные заболевания сердца врожденной или приобретённой этиологии приводит к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН), частота распространённости которой в развитых странах составляет около 2% взрослого населения [Пешева О. В. и соавт., 2014.]. Каждый 5 мужчина или женщина после 45 лет имеют риск развития ХСН. Только в США каждый год выявляют приблизительно 400 тысяч новых случаев ХСН [Thomas S. et al. 2007.]. Общее количество больных с разной выраженностью ХСН в США составляет 6,5 млн. 50% пациентов умирают в течение 5 лет от момента постановки диагноза ХСН. К 2030 г. прогнозируется наличие разной степени выраженности ХСН у 46% населения этой страны. Расходы на лечение данной категории пациентов должны возрасти с 30,7 трл USD (2012 г.) до 70,0 трл USD (2030 г.). Ежегодное количество пациентов с Advanced Heart Failure или с наиболее выраженной стадией D ХСН (ABCD-классификация ACCF/АНА сердечной недостаточности) приближается к 300 тыс. [Yancy C. W. et al., 2013]. 1-годовая летальность пациентов с ХСН, для лечения которой требуется многокомпонентная медикаментозная терапия, превышает 50%.

По данным отечественных многоцентровых исследований (ЭПОХА-ХСН, ЭПОХА-Госпиталь-ХСН, ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН) частота встречаемости ХСН в РФ превысила 10% [Фомин И. В. и соавт., 2006]. Число пациентов с ХСН в РФ за 16-летний период выросло с 4,9% (1998 г.) до 10,2% (2014 г.). [Фомин И. В., 2016]. Количество пациентов с клинически выраженными проявлениями ХСН, соответствующей III и IV функциональным классам по классификации NYHA,

составляет около 6 млн (или 2,1% населения). Общая летальность пациентов с ХСН составила 25,1%, 1-летняя летальность при гипотоническом варианте ХСН - 46,4%.

У 5-10% пациентов с ХСН развивается невосприимчивость к медикаментозной терапии (диуретики, сердечные гликозиды, ингибиторы АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы и т. п.), что требует применения кардиотонической терапии и/или различных систем краткосрочной или длительной механической поддержки кровообращения (МПК) с последующим выполнением ТС или с дожитием на фоне применения имплантируемых систем длительной МПК [Vieira J. L. et al., 2020; Vishram-Nielsen J.K. K. et al., 2022]. Несмотря на значимый прогресс в разработке и клиническом внедрении имплантируемых систем длительной МПК ТС остается ведущим направлением хирургического лечения пациентов с терминальной ХСН, попадающих под критерии потенциального реципиента сердца [Mehra M. R. et al., 2016].

По данным регистра ISHLT (2019 г.) в 2017 г. было выполнено 5822, в том числе 5705 ТС у взрослых реципиентов и 117 ТС у реципиентов детского возраста (младше 18 лет) [Khush K. K. et al. 2019]. В 2017 г. объём ТС в Северной Америке и Европе составил соответственно 3317 и 1835 [Khush K. K., et al. 2019]. Начиная с 1990 г. ежегодный объём выполняемых ТС составляет от 4500 до 5700 (данные регистров ISHLT). Ежегодно выполняется от 100 до 125 повторных ТС (ретрансплантации) или от 2,2% до 3,2% от общего количества ТС. Кроме того, в последние годы наметилась отчетливая тенденция к увеличению ежегодного объёма сочетанных ТС и других жизненно важных органов, большее количество которых приходится на сочетанную трансплантацию сердца и почки (n=195 в 2017 г.) и сочетанную трансплантацию сердца и печени (n=32 в 2017 г.). Доля таких сочетанных трансплантаций в 2017 г. составила 4,5%.

За последнее время существенно улучшились показатели ранней и отдалённой выживаемости реципиентов сердца. 1-летняя выживаемость после ТС возросла с 75% (начало 1980-х годов) до 85% [Awad M. A. et al., 2022]. Отдельные трансплантационные центры демонстрируют высокие показатели госпитальной (более 94%) и отдаленной выживаемости реципиентов сердца. Медиана

выживаемости реципиентов после ТС, выполненной во взрослом или детском (до 18 лет) возрасте, составляет соответственно 11,5 и 18,1 лет [Khush K. K. et al., 2019]. Выживаемость реципиентов, переживших 1-й год после ТС, независимо от их возраста на момент её выполнения, ещё выше – 14,2 лет [Khush K. K. et al., 2019.].

## **1.2 Трансплантация сердца от доноров с расширенными критериями**

Количество пациентов, включаемых в лист ожидания ТС, постоянно возрастает, не сопровождаясь пропорциональным приростом количества ТС [Hertz M. I. et al. 2011]. Смертность в листе ожидания продолжает сохраняться высокой, составляя более 15%. При возросшей потребности в ТС только одна треть сердец от умерших пациентов со смертью головного мозга признаются пригодными для трансплантации [Quader M. A. et al., 2013]. Несмотря на то, что за 10-летний период (2000-2009 г. г.) в США ежегодное количество эффективных доноров со смертью головного мозга увеличилось на 34,0% или с 5985 (2000 г.) до 8022 (2009 г.), пропорционального прироста ежегодных ТС не произошло, оставаясь на уровне около 2200 [Hertz M. I. et al., 2011]. Коэффициент эффективного сердечного донорства за этот период уменьшился с 0,39 до 0,28. [Quader M. A. et al., 2013]. Только у 1 (или 12,5%) из 8 потенциальных доноров со смертью головного мозга сердце пригодно для трансплантации [Berman M. et al. 2010]. Только 30% потенциальных доноров со смертью головного мозга имеют стандартные критерии для донорства сердца [Mohamedali B. et al., 2014].

В сложившихся условиях дефицита донорских органов на протяжении последних трех десятилетий использование сердец от доноров с расширенными критериями остается реальным путём повышения доступности ТС, в том числе и у пациентов нуждающихся в ее неотложном выполнении и/или имеющих прогнозируемую худшую раннюю и отдалённую посттрансплантационную выживаемость [Готье С. В., Попцов В. Н., 2015; Попцов В. Н. и соавт., 2019; Попцов В. Н. и соавт., 2021; Попцов В. Н. и соавт., 2022; Wittwer T., Wahler T., 2008].

Критерии оптимального или стандартного донора сердца были сформулированы на начальном этапе развития ТС, когда подобные трансплантации носили единичный, во многом экспериментальный характер [Copeland J. G., Stinson E. V., 1979]. Стандартными критериями, по которым посмертный донор, признается приемлемым для последующей ТС, являются: совместимость или идентичность донора и реципиента по группам крови системы АВО; возраст донора < 40 лет; отсутствие клинико-инструментальных признаков повреждения миокарда; сохранная систолическая функция сердца (ФИЛЖ > 50%); отсутствие нарушений локальной сократимости миокарда; отсутствие патологии миокарда (гипертрофии), коронарных артерий и клапанного аппарата сердца; отсутствие значимого различия в между весом донора и реципиента (в пределах 20%); предполагаемый срок ишемии сердечного трансплантата менее 4 ч [Попцов В. Н. и соавт., 2019].

Все возрастающая диспропорция между пациентами, нуждающимися в ТС, и количеством доноров сердца, отвечающих стандартным критериям, обусловила необходимость разумного расширения критериев донорства сердца [Готье С.В. и соавт., 2014; Miano A. et al. 1993]. К началу нового тысячелетия отдельные трансплантационные центры (UCLA (США), Columbia University (США)) уже обладали колоссальным многолетним (16 и 22 лет) опытом более 1000 ТС, в том числе от доноров с расширенными критериями [Edwards N. M. et al. 1999; Marelli D. et al. 2000]. На основании большого статистического материала были получены удовлетворительные результаты выживаемости реципиентов после ТС от доноров с расширенными критериями и были разработаны и внедрены в клиническую практику методические подходы к реализации данной программы, включая создание **альтернативного листа ожидания** – выполнение данных трансплантаций реципиентам со статусом неотложности пересадки сердца UNOS I и реципиентам пожилого возраста [Laks H. et al. 1997; Marelli D. et al. 2000].

В обзорной статье от 2008 г. Wittwer T. и Wahler T. представили 25-летнюю эволюцию развития программы ТС от доноров с расширенными критериями и привели классификацию критериев расширенного донорства сердца, разделив их на 5 групп: (1) факторы, непосредственно не связанные с сердцем (возраст, время



ишемии, роста-весовые параметры, вирусологический статус); (2) факторы, непосредственно связанные с сердцем (гипертрофия миокарда левого желудочка, врожденная патология клапанного аппарата сердца, трансмиссивный атеросклероз коронарных артерий); (3) факторы, связанные со смертью головного мозга (внутричерепная гематома, открытая травма головного мозга, первичная опухоль головного мозга, передозировка наркотических и токсических веществ; (4) факторы, связанные с эффективностью процесса кондиционирования мультиорганного донора (коррекция метаболических и эндокринных нарушений, управление системной гемодинамикой, эхокардиографическое исследование, коронароангиографическое исследование); (5) процедура изъятия донорского сердца на фоне остановленного кровообращения (асистолический донор) [Wittwer T., Wahler T., 2008].

До эры имплантируемых систем вспомогательного кровообращения 1-летняя летальность в листе ожидания ТС составляла 32,7% и была достоверно ниже, чем аналогичный показатель после ТС от доноров с расширенными критериями [Alexander J. W. et al. 1991; Marelli D. et al. 2000]. На том этапе госпитальная, 6-месячная и 1-летняя летальность после ТС от доноров с расширенными критериями достоверно не отличалась от соответствующих показателей летальности после ТС от “маргинальных” доноров – 11,8% против 5,6%, 25,5% против 13,2% и 25,5% против 16,9% [Laks H. et al. 1997]. Кроме того, дожитие до ТС пациентов с имплантируемыми системами вспомогательного кровообращения 1-го поколения было низким и значительно уступало показателям выживаемости реципиентов после трансплантации от доноров с расширенными критериями. В связи с чем ургентная ТС от доноров с расширенными критериями рассматривалась как альтернатива использованию дорогостоящих имплантируемых систем вспомогательного кровообращения или других на то время передовых методик лечения пациентов с терминальной ЗСН (трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация, хирургическая редукция полости ЛЖ, прямая реваскуляризация миокарда при наличии сопутствующей левожелудочковой дисфункции) [Edwards N. M. et al. 1999]. По мере совершенствования технологии длительного вспомогательного кровообращения концепция поменялась на противоположную, и имплантация левожелудочкового

обхода стало альтернативой ТС от доноров с расширенными критериями [Schumer E. M. et al. 2015].

### **1.3 Эволюция программы трансплантации сердца от доноров с расширенными критериями**

Первым был расширен критерий возраста донора сердца. С конца 1980-х годов ТС стали выполнять от доноров 40 лет и старше [Mulvagh S. L. et al., 1989; Pflugfelder P. W. et al. 1991; Pettersson G. et al. 1990]. В период 1990-1995 г. г. критерии донорства сердца были расширены за счёт увеличения времени ишемии сердечного трансплантата, увеличения различия между весом донора и весом реципиента, а также использования донорских сердец с недостаточностью митрального или трикуспидального клапанов с последующей одновременной с трансплантацией хирургической коррекцией патологии клапанного аппарата [Massad M. et al. 1996; Zaroff J. G. et al. 2002]. Во второй половине 1990-х годов была сформулирована и нашла реализацию в практической деятельности отдельных трансплантационных центров (например, UCLA Heart Transplant Group) концепция “альтернативного листа ожидания”, в соответствие с которой ТС от доноров с расширенными критериями осуществляли реципиентам высокого трансплантационного риска, например от возрастных доноров реципиентам пожилого возраста [Laks H., et al. 1997; Laks H. et al. 1999; Laks H. et al. 2003].

Начиная с 2000-х для трансплантации стали использовать сердца от доноров с гипертрофией миокарда левого желудочка и трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий [Marelli D. et al. 2000; Marelli D. et al. 2003]. К этому времени был накоплен определённый положительный опыт ТС от доноров с верифицированным гепатитом В/С и от доноров, умерших вследствие опухоли головного мозга [Gasink L. B. et al., 2006; Haji S. A. et al., 2006]. После 2005 г. были опубликованы результаты ТС от доноров, злоупотреблявших или погибших на фоне передозировки алкоголя, наркотических и других токсических веществ [Brieke A. et al., 2008; De La Zerda D. J. et al. 2007; Shea K. J. et al. 2007].

В отсутствие в своё время законодательной базы для установления смерти головного мозга первая ТС у взрослого реципиента была выполнена от посмертного асистолического донора с продолжительностью неэффективного кровообращения в течение 5 мин, по истечении которого донор был подключен к аппарату искусственного кровообращения [Barnard C. N., 1967]. Учитывая низкую толерантность миокарда к тепловой ишемии, изъятие донорского сердца производится на фоне сохранённого системного и коронарного кровотока до начала выполнения фармакохолодовой кардеоплегии/консервации, в связи с чем до последнего времени для трансплантации использовались сердца только от посмертных доноров, причиной гибели которых явилась верифицированная (подтверждённая) смерть головного мозга (brain death donor (BDD)) [Бунятян А. А., Мизиков В. М. 2017; Banner N . R. et al., 2008]. Первые 3 успешные ТС от посмертных доноров с контролируемым прекращением эффективного системного кровообращения (non-heart-beating donors) были выполнены сначала у детей в 2008 г. Средняя продолжительностью тепловой ишемии составила 18,3 минуты [Vousek M. et al., 2008]. В последнее время отдельные трансплантационные центры начали успешно выполнять единичные ТС от посмертных доноров с контролируемым прекращением эффективного системного кровообращения (non-heart-beating donors) [Page A. A. et al. 2016; Messer S. et al. 2017].

#### **1.4 Ишемическо-реперфузионное повреждение миокарда пересаженного сердца**

Ишемическо-реперфузионное повреждение (ИРП) сердечного трансплантата является одной из ведущих причин ранней дисфункции пересаженного сердца, которое приводит не только к нарушению его насосной функции, но и развитию жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма и внезапной смерти в ранние сроки после ТС [Billingham M. E., 1988; De Santo et al. 2015; Nakamura Y. et al. 2019]. Клинически и патоморфологически значимое ИРП негативно сказывается не только на непосредственных, но и отдаленных результатах ТС, в связи с чем

предпринимаются попытки разработать и внедрить новые подходы к профилактике развития тяжёлого ИРП с целью улучшения долгосрочной выживаемости реципиентов сердца [Шляхто Е. В. и соавт., 2007; Hausenloy D. J., Yellon D. M., 2013].

При тяжелых проявлениях ИРП вызывает необратимое повреждение кардиомиоцитов, ведущее к их гибели. Основными патофизиологическими механизмами гибели миокардиоцитов вследствие ИРП является: (1) апоптоз; (2) некроз, вызванный оксидативным стрессом; (3) перегрузка кардиомиоцитов внутриклеточным  $\text{Ca}^{2+}$ ; (4) системная воспалительная реакция [Vuja L. M., 2005; Hausenloy D. J., Yellon D. M., 2013; De Santo L. S. et al. 2015].

#### ***1.4.1 Роль оксидативного и нитрозативного стресса в патогене ишемическо-реперфузионного повреждения***

Одними из ведущих патофизиологических механизмов развития ИРП являются гиперпродукция активных форм кислорода (reactive oxygen species (ROS)) и открытие митохондриальных  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых пор, представляющих собой канал, проходящий через наружную и внутреннюю мембрану митохондрии [Зарубина И. В., 2011; Пожилова Е. В. и соавт., 2014]. В англоязычной научной литературе данные поры получили название mitochondrial permeability transition pore (mPTP), или пор, изменяющих проницаемость мембраны митохондрий [Halestrap A. P. et al. 2009; Schipper D. A. et al. 2016].

К АФК относят ионы кислорода разной валентности, свободно-радикальные молекулы и перекиси органического и неорганического происхождения: (1) супероксидный радикал; (2) гидропероксильный радикал; (3) пероксид водорода; (4) гидроксильный радикал. К активным формам азота (reactive nitrogen species) относят: (1) оксид азота (nitric oxide (NO)); (2) диоксид азота (nitrogen dioxide); (3) нерадикальные активные формы азота – пероксинитрит и алкилпероксинитриты [Абаленихина Ю. В. и соавт., 2020; 56.; Лобачев В. Л., Рудаков Е. С., 2006]. В физиологических условиях активные формы кислорода (АФК) (супероксидный анион радикал ( $\text{O}_2^-$ ), гидроксильный радикал ( $\text{OH}^-$ ), перекись водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )) через

антиоксидантную защиту обеспечивают нормальное функционирование иммунной системы, поддержание гомеостаза и внутриклеточное пищеварение [Донцов В. И. и соавт., 2006]. АФК необходимы для разрушения бактерий, вирусов, онкоклеток и других клеточных структур с помощью тканевых макрофагов (фагоцитов), моноцитов и гранулоцитов. В вышеперечисленных клетках иммунной системы при участии НАДФН<sub>2</sub>-оксидазы происходит образование супероксидного анион-радикала ( $\text{НАДФН}_2 + 2\text{O}_2 \rightarrow \text{НАДФ}^+ + 2\text{O}_2^{-2} + 2\text{H}^+$ ), который затем под воздействием супероксиддисмутазы превращается в перекись водорода ( $2\text{H} + \text{O}_2^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$ ).

Избыточное образование АФК, выше уровня антиоксидантной защиты, когда нарушается баланс между их продукцией и нейтрализацией, приводит к повреждению клеточных структур и обозначается термином оксидативный (или окислительный) стресс (oxidative stress) [Новиков В. Е. и соавт., 2014]. Оксидативный стресс и сопряженный с ним нитрозативный стресс (nitrosative stress) играют важную роль в патогенезе ИРП, некроза и апоптоза миокарда [Соловьева А. Г. и соавт., 2016; Adegate E., 2004]. АФК индуцируют апоптоз кардиомиоцитов через повышение активности apoptosis-signaling kinase с последующей активацией р38-митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinases) и c-Jun N-терминальной киназы (c-Jun N-terminal kinase) [Сукоян Г. В., Оганов З. Г., 2012; Hare J. M., Stamler J. S., 2005].

Оксидативный стресс способствует развитию нитрозативного стресса при ишемическо-реперфузионном повреждении через индукцию iNO-оксидазами [Дадали В. А., 2023; Perez-Torres I. et al., 2020]. Содружественное повышение отношений NO/реактивные формы азота и O<sub>2</sub>/реактивные формы кислорода способствует увеличению образования не только NO, но и его производных, в частности пероксинитрита [Yoon S. et al. 2021]. Исследования продемонстрировали, что при ишемическо-реперфузионном повреждении миокарда пероксинитрит обладает выраженным цитотоксическим эффекторным действием, инициируя апоптоз кардиомиоцитов. Данный эффект пероксинитрита может быть блокирован супероксиддисмутаза-миметиками или пероксинитрит-скавенжерами [Levrant S. et al. 2006]. Другим последствием нитрозативного стресса является нарушение

внутриклеточного гомесотаза  $\text{Ca}^{2+}$  через поли-S-нитрозилирование и нитрование  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы и рианодиновых рецепторов. Последствием нитрозативного стресса является S-нитрозилирование (S-nitrosylation) NF- $\kappa$ B и нарушение транскрипции антиапоптотических генов [Marshall H. E. et al. 2004]. Предполагается, что нарушение баланса между NO и ксантинооксидазой является одним из важных механизмов развития оксидативного/нитрозативного стресса. Гиперпродукция ксантинооксидазы способствует повышенному образованию АФК [Furahashi M., 2020]. Экспериментальные исследования показали, что аллопуринол, как ингибитор ксантинооксидазы, подавляет образование АФК в миокарде и уменьшает его ишемическо-реперфузионное повреждение, что в свое время явилось предпосылками для его клинического применения [Gimpel J. A. et al. 1995; Saeed S. A. et al. 2005; Wang T. et al. 2011].

Одним из следствий оксидативного стресса при ишемическо-реперфузионном повреждении миокарда является бесконтрольная активация кальпаина, который относится к семейству цитозольных  $\text{Ca}^{2+}$ -активируемых цистеиновых протеаз и принимает участие в процессах клеточного цикла, апоптоза и дифференцирования кардиомиоцитов [Chen M. et al. 2002; Neuhof C., Neuhof H., 2014]. Необратимое связывание кальпаина с мембраной при ишемическо-реперфузионном повреждении вызывает повреждение функции и структуры саркомерного аппарата кардиомиоцитов [Ягудин Т. А. и соавт. 2018].

#### ***1.4.2 Роль митохондрий в патогенезе ишемическо-реперфузионного повреждения миокарда***

Митохондрии и их поры опосредует цепочку патофизиологических изменений, ведущих к запрограммированной гибели клеток, или апоптозу, развивающемуся в том числе вследствие ИРП. Митохондриальный путь апоптоза инициируется выходом через mPTP белков активизации апоптоза (цитохром C; фактор, индуцирующий апоптоз, и др.) [Деев З. В. и соавт., 2018; Судаков Н. П. и

соавт., 2007]. Одним из важных компонентов цепочки патофизиологических изменений является перегрузка кардиомиоцитов  $\text{Ca}^{2+}$  [Долгих В. Т., 2005; Brookes P. S. et al., 2004]. В нормальных (нормоксия) условиях инотранспортные системы мембран митохондрии и клетки обеспечивают поддержание оптимального уровня внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ . Избыточное количество внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  удаляется из клетки, в частности кардиомиоцита, посредством  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ -ионотранспортной системы (противотранспорта) [Carafoli E. et al. 1974; Murgia M. et al., 2009]. Повышение внутриклеточного содержания  $\text{Ca}^{2+}$  при ишемии связывают с уменьшением концентрации АТФ и сопряженным с этим нарушением функционирования  $\text{Na}^+$ / $\text{Ca}^{2+}$ -противотранспорта (antiporter), что обусловлено перемещением  $\text{Na}^+$  от одной ( $\text{Na}^+$ / $\text{H}^+$ -противотранспорт) к другой ( $\text{Na}^+$ / $\text{Ca}^{2+}$ -противотранспорт) ионотранспортирующей системе [Алабовский В. В. и соавт., 2010; Arkin I. T. et al., 2007]. В условиях ишемии происходит закисление внутриклеточного содержимого, для противодействия уменьшению внутриклеточного рН активируется  $\text{Na}^+$ / $\text{H}^+$ -противотранспорт и увеличивается перемещение избыточного количества  $\text{Na}^+$  к  $\text{Na}^+$ / $\text{Ca}^{2+}$ -противотранспорту. В результате повышается внутриклеточное и внутримитохондриальное содержание  $\text{Ca}^{2+}$ . Перегрузка  $\text{Ca}^{2+}$  вызывает образование АФК и постоянное открытие mPTP, что влечёт за собой повышенное поступление воды внутрь митохондрий, к их разбуханию и разрыву, а также к активации проапоптотических факторов (цитохром С и др.). Реперфузия и возобновление доставки  $\text{O}_2$  приводят не только к восстановлению аэробного метаболизма и увеличению рН, но и к усилению открытия mPTP и дальнейшему повышению содержания АФК [Crompton M., 1999].

### ***1.4.3 Роль воспалительной реакции в патогенезе ишемическо-реперфузионного повреждения миокарда***

Ишемическо-реперфузионное повреждение сопровождается активацией про- и противовоспалительных цитокинов. По данным отдельных исследований выраженность ишемическо-реперфузионного повреждения миокарда зависит от соотношения активности провоспалительного TNF- $\alpha$  и противовоспалительного IL-10 [Kaur K. et al. 2006].

Выявлено участие TNF- $\alpha$  в развитии воспалительного компонента ИРП и отторжения почечного, печеночного, сердечного, лёгочного и поджелудочного трансплантата [Pascher A., Klupp J., 2005]. Установлено, что спустя несколько минут после ишемии-реперфузии миокарда происходит повышенное высвобождение TNF- $\alpha$  из макрофагов и моноцитов [Bellisarii F. L. 2001]. При выраженном ИРП, сопровождаемым некрозом кардиомиоцитов, происходит дальнейшее увеличение содержания TNF- $\alpha$  в поврежденных участках миокарда [Gurevithch J. et al. 1996]. Предположительными патогенетическими процессами, опосредующими провоспалительное действие чTNF- $\alpha$  при ИРП, являются: индукция апоптоза, нарушение внутриклеточного гомеостаза Ca<sup>2+</sup>, митохондриальная дисфункция, гиперпродукция форм кислорода, эйкозаноидов, молекул адгезии, молекул хемоаттрактантов, активация врожденного и адаптационного иммунитета, протеаз и др. [Pascher A., Klupp J., 2005]. Выраженность миокардиальной недостаточности коррелирует со степенью повышения содержания TNF- $\alpha$  в миокарде и плазме крови [Meldrum D. R. , 1998].

Воспалительный компонент ИРП также связан с высвобождением и попаданием в кровоток мДНК из разорвавшихся митохондрий. Toll-like receptor 9 (TLR9) распознает высвободившуюся мДНК как генетически чужеродный биологический материал, аналогичный бактериальной мДНК, что приводит к запуску системного воспалительного ответа [Krychtiuk K. A., 2015; Zhang Q. et al., 2010].



#### ***1.4.4 Гистопатологические проявления ишемическо-реперфузионного повреждения миокарда***

Выявлены специфические гистопатологические проявления ИРП: (1) коагуляционный некроз кардиомиоцитов; (2) воспалительная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами и макрофагами; (3) *de novo* фиброз [Nakamura Y. et al. 2019]. Ведущим гистопатологическим проявлением ИРП считают наличие коагуляционного некроза кардиомиоцитов с и без наличия некрозов полос сокращения (*contraction bands*) [Nakamura Y. et al., 2019]. Предложена классификация выраженности гистопатологических проявлений ИРП: 0 степень (тривиальное ИРП) - минимальные гистопатологические проявления; 1 степень (незначительное ИРП) – гистопатологические изменения ограничены субэндокардиальным миокардом; 2 степень (средняя выраженность ИРП) – единичный крупный фокус повреждения субэндокардиального миокарда; 3 степень (выраженное ИРП) – многофокусное повреждение миокарда [Nakamura Y. et al., 2019]. Гистопатологический диагноз ИРП устанавливается по результатам однократной или повторных эндомиокардиальных биопсий, выполненных в течение первых 3-4 недель после ТС.

При благоприятном течении ИРП постепенно разрешается. Период разрешения ИРП может оставить до 1 и более месяцев [Imamura T. et al., 2012]. Сравнительный анализ показал, что наличие выраженных (2-3 степень) гистопатологических проявлений ИРП отрицательно не сказывается на госпитальной выживаемости реципиентов сердца, но течение раннего раннего пострасплантационного периода при данных степенях ИРП носит отягощенный характер, что связано с частым применением МПК и более напряженной (по дозировкам и продолжительности) инотропной терапии [Nakamura Y. et al. 2019].

#### ***1.4.5 Длительность ишемии сердечного трансплантата и выраженность ишемическо-реперфузионного повреждения***

В исследовании Nakamura Y. и соавт. (2019 г.) установлено, что продолжительность ишемии сердечного трансплантата является единственным фактором риска развития гистопатологически и клинически значимого ИРП, и выявлена тесная корреляционная связь ( $r=0,418$ ;  $p=0,0007$ ) между длительностью ишемии миокарда и выраженностью ИРП сердечного трансплантата [Nakamura Y. et al., 2019]. Имеются убедительные доказательства того, чем дольше ишемия сердечного трансплантата, тем хуже посттрансплантационная выживаемость реципиентов [Banner N. R. et al., 2008; Marasco S. F. et al., 2007; Rylsky B. et al., 2010].

Учитывая, что выраженность ИРП имеет время-зависимый характер, необходимо минимизировать продолжительность как холодовой, так и тепловой ишемии сердечного трансплантата (время пришивания), даже при её сроках менее 4 ч. Отдельными исследованиями показано негативное влияние длительности тепловой ишемии сердечного трансплантата на частоту развития первичной дисфункции пересаженного сердца, продолжительность реанимационного госпитального периода и показатели ранней и отдаленной выживаемости [Banner N. R. et al., 2008; Marasco S. et al. 2012]. Исследование Marasco S F. и соавт. (2012 г.) выявило, что продолжительность тепловой ишемии сердечного трансплантата более 80 мин является предиктором летальности после ТС [Marasco S. et al. 2012]. В других исследованиях не было выявлено отчетливого негативного влияния длительности тепловой ишемии сердечного трансплантата на результативность ТС [Kuzemchak M. D. et al., 2021].

#### ***1.4.6 Меры, направленные на профилактику и разрешение ишемическо-реперфузионного повреждения миокарда сердечного трансплантата***

Учитывая, что ИРП в настоящее время рассматривается в качестве ведущей патогенетической причины первичной дисфункции сердечного трансплантата, то меры, направленные на профилактику развития тяжелого ишемическо-реперфузионного повреждения, признаны ограничить выраженность миокардиальной недостаточности на ранних сроках функционирования пересаженного сердца. Предложены основные направления профилактики ИРП сердечного трансплантата:

- совершенствование растворов для фармакохолодовой консервации донорского сердца и применение фармакологических добавок в консервирующий раствор для усиления противоишемической защиты миокарда (кластерин, эритропоэтин и т. п.) [Guan Q. et al., 2012; Watson A. J. et al., 2013];

- ингибирование апоптоза кардиомиоцитов [Ryugo M. al., 2004];

- антиоксидантная терапия [Ma A., Chen H., 2008];

- подавление воспалительного ответа [Kobayashi M. et al., 2008; Noda K. et al., 2013];

- вазодилатация [Gao L. et al., 2005];

- пре- и посткондиционирование донорского сердца и реципиента [Benke K. et al., 2017; Konstantinov I. E. et al., 2005].

- ex-vivo аппаратная перфузия изъятого донорского сердца [Chan J. L., et al., 2017].

Фармакохолодовая остановка донорского сердца в фазу диастолы сердечного цикла и последующая его транспортировка в условиях статической фармакохолодовой ишемии остается наиболее распространённым методом консервации сердечного трансплантата [Karter K. T. et al., 2019]. Остановка сердца в диастолу способствует сохранению АТФ по сравнению с остановкой сердца в систолу, когда запасы АТФ в миокарде снижаются более чем на 80% от их уровня в

предишемический период [Pulis R. P. et al., 2000]. Несмотря на охлаждение донорского сердца до  $4^{\circ}\text{C}$  и снижение метаболизма до 1/10 от уровня предишемического уровня, запасы АТФ в кардиомиоцитах продолжают расходоваться несмотря на отсутствие механической работы (сокращений) и снижение температуры. Сохранение определённого запаса АТФ и его быстрое восстановление после реперфузии является необходимым условием для начала нормального функционирования пересаженного сердца [Pullis R. P. et al. 2000]. Идеальный раствор для консервации донорского сердца должен минимизировать развитие вне- и внутриклеточного отёка миокарда, ограничивать возникновение внутриклеточного ацидоза и образование свободно-радикальных молекул, способствовать быстрому восстановлению АТФ, что необходимо для предупреждения ишемического-реперфузионного повреждения миокарда и длительного нормального функционирования пересаженного сердца. Кроме того, консервирующий раствор должен обеспечивать функциональную и морфологическую защиту эндотелия и других структур коронарных сосудов, как необходимое для быстрого восстановления коронарного кровообращения и микроциркуляции и профилактики развития васкулопатии сердечного трансплантата [Kajahara N. et al. 2006]. Установлена определённая роль нарушения образования эндотелиальной NO-синтазы и дисфункции эндотелия коронарных артерий в патогенезе ишемического-реперфузионного повреждения сердечного трансплантата и последующих посттрансплантационных функциональных и морфологических изменений коронарных артерий сердечного трансплантата [Redondo J. et al., 2000].

Несмотря на то, что разработано более 160 растворов для фармакохолодовой консервации сердца, ни один из них не обеспечивает гарантированное предупреждение развития ишемического-реперфузионного повреждения и тяжелой первичной дисфункции пересаженного сердца, в том числе при его консервации [Latchana N. et al., 2014]. Идеальный раствор для фармакохолодовой консервации сердца должен минимизировать развитие внутри и внеклеточного ацидоза, образование свободно-радикальных молекул с целью предупреждения морфофункционального повреждения миокарда и содержать субстраты для

быстрого восстановления продукции АТФ [Karter K. T. et al., 2019]. В настоящее время для фармакохолодовой консервации сердечного трансплантата наиболее часто используются три официальных раствора: UW, НТК и Celsior. Раствор UW, представляющий собой внутриклеточный раствор, содержит лактобионат, раффинозу и гидроксипропилкрахмал (предупреждение внутриклеточного отёка), аденозин (субстрат для образования АТФ), фосфатную буферную системы (коррекция внутриклеточного ацидоза), аллопуринол и глутатион (подавление активных форм кислорода). Раствор UW был внедрен в клиническую практику в 1987 г. и стал широко использоваться для фармакохолодовой консервации абдоминальных органов, а также сердца. В США по данным регистра UNOS раствор UW был использован для фармакохолодовой консервации донорского сердца в 48%. Высокое содержание  $K^+$  в растворе UW, обеспечивая быструю остановку сердца, может приводит к повреждению эндотелия коронарных артерий и стать причиной развития в посттрансплантационном периоде васкулопатии сердечного трансплантата [Kajahara N. et al. 2006]. Внеклеточный кристаллоидный раствор НТК (“Custadiol”) начал использоваться с 1975 г. отличается меньшим содержанием натрия, кальция, фосфатов, всего двух норм калия и высоким содержанием мощной гистидиновой буферной системы для коррекции внутриклеточного ацидоза. Кроме того, раствор НТК содержит аминокислоту триптофан альфа-кетаглутрат (мембранопротекция, анаэробный метаболизм) и маннитол (профилактика внутриклеточного отёка). Раствор НТК чаще применяется в странах Европы для фармакохолодовой консервации донорского сердца по сравнению с США (всего 11% наблюдений). Celsior относится к внеклеточным консервирующим растворам с высоким содержанием  $Na^+$  и  $K^+$  (до 25 ммоль/л), содержащим гистидин/гистидина гидрохлорид буферную систему, глутамат (источник энергии), глутатион и гистидин (нейтрализация свободно-радикальных молекул), лактобионат и маннитол (предупреждение отёка клеток) [Liosa J. C. et al., 2000]. Исследование Carter K. T. и соавт. (2019 г.) не выявило достоверного различия во влиянии UW, НТК и Celsior на посттрансплантационную выживаемость [Karter K. T. et al., 2019].

Учитывая важную роль оксидативного стресса в развитии ишемическо-реперфузионного повреждения, было предложено использование **антиоксидантной терапии** для предупреждения развития или уменьшения его проявлений ИРП миокарда сердечного трансплантата [Ma A., Chen H., 2008]. Существует несколько естественных антиоксидантных систем. Супероксиддисмутазы, содержащие окислительно-восстановительные металлы в своем каталитическом центре, катализируют дисмутацию (dismutation) супероксид-анионов до перекиси водорода и O<sub>2</sub>. Существует 3 формы супероксид дисмутаза: (1) цитозольная (Cu/Zn-супероксид дисмутаза, (2) митохондриальная (Mn-супероксид дисмутаза), (3) внеклеточная (Ес-супероксид дисмутаза) [Волыхина В. Е., Шафрановская Е. В., 2009; Bresciani G. et al., 2015]. Каталаза и глутатион пероксидаза, способствуя элиминации ионов водорода, уменьшают проявления оксидативного стресса. Глутатионовая пероксидазная система является ведущим биологическим механизмом по нейтрализации перекиси водорода [Толпыгина О. А., 2012]. Выделены 4 формы глутатионовой пероксидазы: (1) цитозольная, (2) мембран-ассоциированная, (3) гастроинтестинальная (4) внеклеточная, или плазматическая [Brigelius-Flohe R., Maiorino M., 2013]. Тиоредоксинредуктазы (thioredoxin reductases) относятся к семейству селен-содержащих оксиредуктаз, катализирующих НАДФ-зависимое восстановление окислительно-восстановительного белка тиоредоксина [Калинина Е. В. и соавт., 2015; Lu J., Holmgren A., 2014]. Предложено, что создание лекарственных форм на основе ингибиторов тиоредоксин редуктаз повысит эффективность медикаментозного лечения онко- и аутоиммунных заболеваний [Шахристова Е. В. и соавт., 2018; Engman L., et al. 2006]. Учитывая, что гиперпродукция свободных радикалов кислорода и вызванный ими оксидативный стресс могут играть важную роль в патогенезе ИРП трансплантированных органов и реакции их отторжения, включая пересаженного сердца, представляется патогенетически обоснованным применением антиоксидантной терапии с целью профилактики и коррекции ИРП при ТС.

Предложено, что применение **ингибиторов TNF- $\alpha$**  с целью подавления воспалительного компонента может способствовать регрессу ишемического и

реперфузионного повреждения сердечного трансплантата [Pascher A., Klupp J., 2005]. Экспериментальные исследования продемонстрировали улучшение сократительной способности миокарда, подвергшегося ИРП, под воздействием ингибиторов TNF- $\alpha$ , вызвавших снижение его содержания в плазме крови и миокарде [Gurevitch J., Frolkis I., Yuhas Y. et al., 1997]. Также была продемонстрирована роль TNF- $\alpha$  в патогенезе отторжения сердечного трансплантата [Imagawa D. K. et al., 1992]. В экспериментальных исследованиях применение ингибиторов TNF- $\alpha$  приводило к улучшению выживаемости сердечного трансплантата [Bolling S. F. et al., 1992]. Однако клиническое применение препаратов данной группы (например, инфликсимаба (infliximab)) в клинической практике, в частности, при лечении пациентов с аутоиммунными заболеваниями (болезнь Крона, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита и др.) было сопряжено с многочисленными побочными эффектами (повышенная иммуногенность, острая инфузионная реакция, аутоиммунные нарушения, сердечно-сосудистые и неврологические нарушения, инфекционные нарушения и отдаленные злокачественные онкозаболевания и др.), частота возникновения которых превысила 80% [Antoni C., Braun J., 2002]. До сих пор реального клинического применения ингибиторов TNF- $\alpha$  в качестве лекарственного воздействия, направленного на профилактику или уменьшение выраженности ИРП, не произошло.

Короткие эпизоды ишемии, предшествующие более длительному периоду аноксии миокарда, способствуют уменьшению проявлений ишемическо-реперфузионного повреждения. Также было высказано предположение, что непродолжительные периоды тепловой ишемии в раннем постреперфузионном периоде также могут оказывать кардиопротективное действие, минимизируя ишемическо-реперфузионное повреждение миокарда (ишемическое посткондиционирование миокарда) [Zhao Z. Q. et al., 2003; Kin H. et al., 2004]. Протективный эффект ишемического посткондиционирования связывают с уменьшением образования активных форм кислорода, выраженности оксидативного стресса и гистопатологических проявлений ишемическо-реперфузионного повреждения (некроз полос сокращения и апоптоз) [Tang Y. et al., 2020]. Предложена

концепция отдаленного ишемического посткондиционирования (remote postconditioning), когда транзиторная ишемия конечности или другого органа (например, пережатие почечной артерии) уменьшает проявления ишемическо-реперфузионного повреждения сердца [Loukogergakis S. P. et al. 2007; Kerendi F. et al., 2005]. Феномен отдаленного посткондиционирования гипотетически связан с повышенным высвобождением аденозина, обладающего противоишемическо-реперфузионными свойствами, из ишемизированного и затем реперфузированного органа с последующей активацией аденозиновых рецепторов циркулирующих лейкоцитов [Kerendi F. et al., 2005].

### **1.5 Неиммунологические механизмы развития ранней дисфункции сердечного трансплантата**

Донорское сердце в процессе трансплантации подвергается воздействию нескольких повреждающих миокард процессам – повреждение миокарда (аноксия, сердечно-лёгочная реанимация, падение с высоты, автотравма и т. п.), предшествующее гибели потенциального донора; патогенетические изменения, обусловленные смертью головного мозга; фармакохолодовая консервация; тепловая ишемия во время пришивания сердечного трансплантата; восстановление коронарного кровотока (реперфузия) пересаженного сердца [Haddad F. et al, 2009]. Грубые манипуляции с сердечным трансплантатом могут способствовать механическому повреждению миокарда и последующему развитию дисфункции сердечного трансплантата.

Ведущими патогенетическими механизмами ишемии и повреждения миокарда у сердечных доноров со смертью головного мозга считают: быстрое высвобождение большого количества эндогенных катехоламинов, повышение внутриклеточного содержания кальция; необратимую активацию цитозольных  $Ca_2^+$ -активируемых цистеиновых протеаз (в частности, кальпанина), вызывающих деструкцию внутриклеточных и перимембранных белков и инициацию апоптоза



кардиомиоцитов; снижение чувствительности сократительных белков кардиомиоцитов к внутриклеточному кальцию; десенситацию В-адренорецепторов кардиомиоцитов; активацию провосполительных цитокинов [D'Amico T. A. et al., 1995; Pratschke J. et al., 1999]. Кроме ишемии причиной снижения сократительной способности миокарда сердца донора со смертью мозга считают снижение плазменной концентрации трийодтиронина, кортизола и инсулина [Novitzki D., 2006].

Развитие смерти головного мозга сопровождается повышением внутричерепного давления, резким увеличением (в несколько сотен раз) концентрации циркулирующих эндогенных катехоламинов (в частности, адреналина), что приводит к росту системного артериального давления, периферического сосудистого сопротивления, возникновению ишемии сердца и внутренних органов [Smith M., 2004]. В экспериментальных исследованиях показана связь между скоростью повышения внутричерепного давления, концентрацией циркулирующих катехоламинов и выраженностью ишемического повреждения сердца. При постепенном росте внутричерепного давления только в 23% случаев развивается ишемическое повреждение миокарда, тогда как при внезапном повышении – в 93% случаев [Shivalkar V. et al., 1993]. У 25% доноров со смертью головного мозга выявляется ишемическое повреждение миокарда и 40% имеют эхокардиографические проявления дисфункции миокарда [Dujardin K. S. et al., 2001; Venkateswaran R. V. et al., 2010]. Возникающая вслед за катехоламиновой бурей артериальная гипотензия, как результат вазоплегии и/или гиповолемии, приводит к снижению коронарного кровотока и дополнительному повреждению миокарда после смерти головного мозга [Szabb G. et al., 1999]. При своевременной коррекции гемодинамических, метаболических, гормональных и других расстройств в процессе кондиционирования донора со смертью головного мозга повреждение миокарда становится обратимым, уменьшая риск развития тяжёлой ранней дисфункции сердечного трансплантата [McKeown D. W. et al., 2012]. В 50% случаев при грамотном кондиционировании удаётся улучшить функциональные показатели

сердца потенциального донора и сделать перспективным выполнение последующей трансплантации [Salim A. et al., 2005].

Фармакохолодовая консервация донорского сердца не сопровождается полным прекращением внутриклеточных метаболических процессов, что по мере удлинения времени ишемии ведёт к прогрессирующему повреждению кардиомиоцитов, их отёку, быстрому истощению энергетических ресурсов и закислению внутриклеточного содержимого [Hicks M. et al., 2006].

Острое ишемически-реперфузионное повреждение с последующим развитием феномена оглушённого миокарда (myocardial stunning) рассматривается в качестве ведущего патогенетического фактора первичной дисфункции сердечного трансплантата. В процессе реперфузии миокарда, при поступлении  $O_2$  в ишемизированную ткань, происходят окисление ксантина и накопление большого количества супероксид-аниона ( $O_2^-$ ). Активация NO-синтазы обуславливает избыточную продукцию радикала NO $\cdot$ . В результате создаются условия для образования пероксинитрита ( $ONOO^-$ ), что стимулирует генерацию гидроксил-радикалов и способствует нитрированию тирозиновых радикалов белков. Перегрузка внутриклеточным кальцием и оксидативный стресс считают основными причинами возникновения феномена оглушённого миокарда у трансплантированного сердца [Jahania M. S. et al., 2000].

Развитие ранней дисфункции сердечного трансплантата может произойти у реципиентов сердца с полиорганной недостаточностью или сепсисом, что возможно связано с повреждающим действием провоспалительных цитокинов на миокард сердечного трансплантата [D'Alessandro C. al., 2011].

Отмечают, что сердца от доноров старшего возраста имеют большую склонность к развитию дисфункции пересаженного сердца в связи с ограничением их функциональных и морфологических возможностей противостоять ишемии и последующей реперфузии [McKeown D. W. et al., 2012].

Факторами донора сердца, способствующими развитию ранней дисфункции сердечного трансплантата, являются [Stoica S. C. et al., 2004]:

1. Возраст 40-50 лет и старше;
2. Длительная сердечно-лёгочная реанимация (более 10 мин);
3. высокая кардиотоническая (добутамин и/или допамин  $> 20$  мкг/кг/мин) и/или вазопрессорная терапия (норадреналин  $> 500$  нг/кг/мин) при кондиционировании донора со смертью головного мозга;
4. систолическая дисфункция ЛЖ (ФИ  $< 40-50\%$ );
5. выраженная гипертрофии миокарда ЛЖ (более 1,5 см);
6. Наличие стенозирующего атеросклероза коронарных артерий донорского сердца;
7. наличие потенциально корригируемой патологии клапанного аппарата;
8. выраженная гипернатриемия ( $> 170$  ммоль/л) или гипонатриемия ( $< 130$  ммоль/л);
9. смерть мозга, вызванная длительной аноксией или отравлением угарным (СО) газом
10. предполагаемая длительность ишемии трансплантата (более 4 ч);

Медикаментозная коррекция гемодинамических расстройств во время вегетативной “бури (шторма)” у посмертных доноров со смертью головного мозга ограничивает повреждение миокарда и развитие клинически значимой дисфункции сердечного трансплантата [Audibert G. et al., 2006]. Возникновение первичной дисфункции сердечного трансплантата связывают с повреждением миокарда в периоды холодовой и тепловой ишемии, артериальной гипотензией, с применением инотропных препаратов в высоких дозировках на этапе кондиционирования донора и другими многочисленными факторами [Marasco S.F. et al., 2005].

При благоприятном исходе тяжелое нарушение насосной функции сердечного трансплантата разрешается в течение первой недели после трансплантации. При неблагоприятном исходе выполняют неотложную повторную трансплантации сердца или имплантация искусственного сердца. Первичная дисфункция – причина

27,1% летальных исходов в раннем посттрансплантационном периоде [Taylor D.O. et al., 2004].

Всё возрастающая потребность в операциях по пересадке жизненно важных органов в условиях их дефицита вынуждает использовать для трансплантации органы, в том числе и сердца, от субоптимальных доноров, или доноров с расширенными критериями (“extended criteria” organs donors) [McKeown D. W. et al., 2012]. Использование донорских органов с расширенными критериями сопряжено с риском возникновения первичной дисфункции или вообще отсутствия функции трансплантата (primary non-function) и соответственно летального исхода в ранние сроки после трансплантации. Однако ещё более высокий уровень смертности в листе ожидания вынуждает использовать для трансплантации органы от субоптимальных доноров [Stehlik J. et al., 2010].

### **1.6 Длительность ишемии сердечного трансплантата и результативность трансплантации сердца**

Выполнение ТС с длительным сроком ишемии является нередким в практике пересадки сердца как у взрослых, так и у реципиентов детского возраста [Morgan J. A. et al., 2005]. Однако до сих пор влияние длительной ишемии сердечного трансплантата, как одного из ведущих критериев расширенного донорства сердца, на выживаемость реципиентов остаётся неоднозначным. Исследования демонстрируют как негативное влияние длительной ишемии сердечного трансплантата, так и его отсутствие на посттрансплантационную выживаемость.

Одна из первых научных публикаций, посвященную влиянию длительной ишемии на результаты ТС, принадлежит Pflugfelder P. W. и соавт. (1989 г.), которые изучили результаты 167 ТС, выполненных в период 1981 по 1988 г [Pflugfelder P. W. et al., 1989]. В 22% длительность ишемии сердечного трансплантата была более 4 ч, включая 7% - более 5 ч. Интересно, что доля развития необратимой дисфункции трансплантата (graft loss) в группе ишемии 241-300 мин составила всего 17% и была

значительно меньше, чем в группе 121-240 мин (27%). В группе ишемии более 300 мин вообще не наблюдалось развитие необратимой дисфункции сердечного трансплантата. В 1991 г. эта группа авторов опубликовала результаты 219 ТС, 28% и 10% которых были выполнены с длительностью ишемии сердечного трансплантата соответственно более 4 и 5 ч [Pflugfelder P. W. et al. 1991]. В 1988-1989 г. г. доля ТС с длительностью ишемии составила 44%-45%. Не было выявлено достоверного отрицательного влияния сочетания ишемии > 4 ч и возраста донора > 45 лет на 90-дневную выживаемость реципиентов. Авторы пришли к заключению, что увеличение длительности ишемии и возраста донора не оказывает негативного влияния на результаты ТС и может способствовать расширению донорского пула [Pflugfelder P. W. et al. 1991].

Одноцентровое исследование Del Rizzo D. F. и соавт. (1999 г.), проанализировавшее результаты 372 ТС (04.1981-12.1996 г. г.), включая 128 (34,4%) с длительностью ишемии более 4 ч, не выявило достоверного различия в госпитальной и отдаленной выживаемости между двумя когортами реципиентов с длительностью ишемии < 240 мин и  $\geq$  240 мин [Del Rizzo D. F. et al., 1999]. Возраст донора ( $\geq$ 50 лет) оказал достоверное негативное влияние на посттрансплантационную выживаемость, особенно при сочетании с длительностью ишемии  $\geq$  240 мин. Mitropoulos F. A. и соавт. (2005 г.) при сравнении двух групп реципиентов с длительностью ишемии сердечного трансплантата > 300 мин (n=46) и < 240 мин (n=46) не выявили различия в их выживаемости, частоте развития острого клеточного отторжения и васкулопатии сердечного трансплантата [Mitropoulos F. A. et al., 2005]. В исследовании Marasco S. L. и соавт. (2007 г.) доля ТС с длительностью ишемии сердечного трансплантата более 6 ч составило 10 % (42 из 420) [Marasco S. L. et al., 2007]. Госпитальная летальность в данной когорте реципиентов отсутствовала при достоверно большей потребности в посттрансплантационной МПК, заместительной почечной терапии, рестернотомии, длительности лечения в условиях ОРИТ по сравнению с реципиентами с меньшей длительностью ишемии донорского сердца. Авторы не выявили достоверного различия в 5- и 10-летней выживаемости между 4 когортами реципиентами с разной длительностью ишемии

сердечного трансплантата (<240 мин; 241-300 мин; 301-360 мин; > 360 мин). Rustad L. A. и соавт. (2013 г.) при эхокардиографическом исследовании, выполненном в отдаленные сроки после ТС (1-8 (4,0) лет), выявили меньшие значения ФИЛЖ и скоростных характеристик миокарда левого и правого желудочков у реципиентов с длительностью ишемии донорского сердца > 200 мин по сравнению с реципиентами с меньшей продолжительностью ишемии сердечного трансплантата [Rustad L. A. et al., 2013]. Ранее снижение систолических и диастолических сегментарных скоростных характеристик миокарда левого желудочка донорского сердца было выявлено при ТС с длительностью ишемии более 155 мин [Foll D. et al., 2014]. Многоцентровое исследование Lund L. H. и соавт. (2017 г.), основанное на анализе данных регистра ISHLT, продемонстрировало снижение показателей выживаемости реципиентов после ТС с длительностью ишемии сердечного трансплантата  $\geq 6$  ч по сравнению с другими когортами реципиентов с меньшими значениями данного показателя (0 - < 2 ч; 2 - < 4 ч; 4 - < 6 ч ) [Lund L. H. et al., 2017]. Также было выявлено почти двукратное увеличение частоты развития острого отторжения сердечного трансплантата в когорте реципиентов с длительностью ишемии  $\geq 6$  ч по сравнению с когортой реципиентов с длительностью ишемии < 2 ч при отсутствии влияния на частоту развития васкулопатии сердечного трансплантата [Lund L. H. et al., 2017].

В нескольких исследованиях было изучено влияние пожилого возраста донора, как ведущего критерия расширенного донорства, на результаты ТС с длительной ишемией сердечного трансплантата. Предположительно сердца от доноров старшего возраста должны были быть более подвержены ишемическо-реперфузионному повреждению и иметь сниженные регенераторные способности, что повышает риск ранней дисфункции и прогнозируемую низкую посттрансплантационную выживаемость [Slegtenhorst B. R. et al., 2014]. Russo M. J. и соавт. (2007 г.), при анализе результатов ТС (n=34556) в США (база данных UNOS), выполненных в период 10.1986-12.2004 г. г., выявили, что выживаемость реципиентов оказалась ниже при сочетании более старшего возраста донора с длительной ишемией сердечного трансплантата [Russo M. J. et al., 2007]. Медиана

выживаемости после ТС от доноров в возрасте 20-33 лет в зависимости от длительности ишемии составила соответственно 10,6 лет (<3,49 ч), 9,9 лет (3,5-6,24 ч), 7,3 лет ( $\geq 6,25$  ч), после ТС от доноров  $\geq 34$  лет – соответственно 9,1 лет (<3,49 ч), 8,5 лет (3,5-5,49 ч), 6,3 лет ( $\geq 5,50$  ч). Авторы сделали заключение, что влияние длительности ишемии донорского сердца на выживаемость реципиентов зависит от возраста донора, и что сердца от молодых доноров более толерантны к длительной ишемии. В одноцентровом исследовании (Cedars-Sinai Heart Institute, США), включившем данные 745 ТС, выполненных в период 1994-2010 г. г., были выделены 6 групп в зависимости от комбинации длительности ишемии (< 120 мин, 120-240 мин, > 240 мин) и возраста донора (< 50 лет и  $\geq 50$  лет) [Reich H. J. et al., 2018]. 5-летняя выживаемость при ТС с длительностью ишемии > 240 мин была достоверно ниже при возрасте донора  $\geq 50$  лет по сравнению с возрастом донора < 50 лет при той же длительности ишемии (69,8% против 87,6%). При ТС с длительностью ишемии > 240 мин возраст донора не оказал достоверного негативного влияния на частоту возникновения эпизодов отторжения и васкулопатии сердечного трансплантата. По мнению Kjellman U. W. и соавт. возраст донора более критичен для развития первичной дисфункции и снижения результативности ТС по сравнению с длительностью ишемии сердечного трансплантата [Kjellman U. W. et al., 2002]. На основании результатов одноцентрового исследования Immohr M. B. и соавт. пришли к заключению, что решение о выполнении ТС от доноров в возрасте 50 лет и старше с предполагаемой продолжительностью ишемии сердечного трансплантата более 240 мин должна быть обосновано клинической целесообразностью [Immohr M. B. et al., 2021]. 30-дневная и 1-летняя выживаемость после ТС от доноров 50 лет и старше и длительности ишемии  $\geq 240$  мин составила соответственно 75% и 63% и была наименьшей по сравнению с другими сочетаниями возраста донора и реципиента (< 50 лет и < 240 мин, < 50 лет и  $\geq 240$  мин,  $\geq 50$  лет и < 240 мин) [Попцов В. Н. и соавт., 2019 г.]. Частота развития первичной дисфункции, потребовавшей посттрансплантационного применения ВАЭЖМО, была существенно выше при сочетании возраста донора  $\geq 50$  лет и

длительности ишемии  $\geq 240$  мин по сравнению с другими сочетаниями возраста донора и длительности ишемии (67% против 26-44%) [Immohr M. V. et al., 2021].

В США в связи с внедрением в 2018 г. новой системы распределения донорских сердец отмечено увеличение ( $p < 0,05$ ) времени ишемии сердечного трансплантата с 3,03 до 3,43 ч, чтобы стало результатом увеличения расстояния от донорского центра [Siddiqi U. et al., 2022]. При отсутствии достоверного негативного влияния увеличения продолжительности транспортировки и соответственно ишемии сердечного трансплантата в условиях новой системы распределения донорских органов указывается на необходимость соблюдения рекомендуемых сроков консервации донорского сердца [Siddiqi U. et al., 2022]. При более детальном анализе влияния новой системы распределения донорских сердец на результаты ТС было установлено, что время ишемии  $\geq 4$  ч сопряжено со снижением ( $p = 0,02$ ) 6-месячной выживаемости с 93,7% до 91,4% по сравнению с ишемией  $< 4$  ч [Nordan T. et al., 2022]. Интересно, что в группе доноров старше 39 лет увеличение продолжительности ишемии сердечного трансплантата свыше 4 ч достоверно не оказывало негативного влияния на результаты ТС. Среднесрочная (6-месячная) выживаемость составила соответственно 91,1 % ( $< 4$  ч) против 90,4 % ( $\geq 4$  ч).

В соответствии с данными ISHLT медиана времени ишемии в период с 1992 г. по 06.2017 г. достоверно увеличилась с 3.0 (1992-2003 г. г.) до 3.3 (2004-2008 г. г.) и 3.2 (2009-06.2017 г. г.) [Khush K. K. et al., 2018]. Установлено, что доля ТС с длительностью ишемии сердечного трансплантата 4-6 ч была существенно больше в трансплантационных центрах Европы по сравнению со Северной Америкой и другими географическими регионами – соответственно 37,9% против 18,7% и 24,4%, также как и доля ТС с длительностью ишемии более 6 ч – соответственно 3,5% против 1,3% и 3,1%. По данным одного из последних регистров ISHL (2020 г.) доля ТС у взрослых реципиентов с длительностью ишемии  $\geq 4$  ч составила 21,1% (или 5623 из 26595) [Khush K. K. et al., 2020]. При этом в 0,3% ( $n=91$ ) наблюдений длительность ишемии  $\geq 4$  ч, сочетавшаяся с ФИЛЖ  $< 50\%$ , не оказало достоверного негативного влияния на 1-5 летнюю выживаемость реципиентов, переживших 1 год после ТС, по сравнению с другими сочетаниями длительности ишемии и ФИЛЖ ( $< 4$  ч



и  $\geq 50\%$ ,  $< 4$  ч и  $< 50\%$ ,  $\geq 4$  ч и  $< 50\%$ ). 1-5 летняя выживаемость реципиентов сердца со сроками ишемии  $\geq 4$  ч от доноров  $\geq 50$  лет была достоверно хуже по сравнению с когортами реципиентов с такой же продолжительностью ишемии, у которых доноры были младше по возрасту ( $< 35$  лет и 35-49 лет).

### **1.7 Международные рекомендации по выполнению трансплантации с ожидаемой длительной ишемией донорского сердца**

На основании накопленного опыта подготовки и выполнения ТС, а также по посттрансплантационному лечению реципиентов сердца ISHLT в 2010 г. были сформулированы международные рекомендации по ведению периоперационного периода (The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients), в которых отдельными пунктами даны рекомендации по выполнению ТС при наличии критериев расширенного донорства, включая длительную ишемию [Costanzo M. R. et al., 2010]. В соответствии с этими рекомендациями (класс А, уровень доказательности С) время ишемии сердечного трансплантата не должно превышать 4 ч. ТС при ожидаемой длительности ишемии более 4 ч возможна, когда другие параметры донора сердца являются идеальными, включая молодой возраст донора, нормальную систолическую функцию левого желудочка и отсутствие инотропной поддержки. В 2022 г. ISHLT были представлены обновленные международные рекомендации по ведению периоперационного периода у реципиентов сердца, в соответствии с которыми донорские сердца с ишемией более 4 ч могут быть использованы, когда идеальными являются другие факторы: оптимальное соответствие по возрасту и антропометрическим параметрам между донором и реципиентом, нормальная функция, отсутствие значительной инотропной или вазопрессорной поддержки [Velleca A. et al., 2023].

## **1.8 Пути повышения результативности трансплантации сердца при ожидаемой длительной ишемии**

Несмотря на повышенный риск развития первичной дисфункции пересаженного сердца и других осложнений (клеточное отторжение, васкулопатия), при сроках ишемии более 4 ч количество ТС с более длительным сроком консервации донорского сердца увеличивается с целью сокращения дефицита пересадок сердца и частым клиническим сценарием, когда необходимо выполнить жизнеспасающую трансплантацию при значительном территориальном удалении трансплантационного центра от донорской базы [Kim H. R. et al., 2020; Lund L. H. et al., 2017]. В этой связи предложено несколько мер, направленных на повышение результативности ТС при ожидаемой длительной ишемии сердечного трансплантата.

Дополнительное введение консервирующего раствора непосредственно перед началом пришивания донорского сердца может способствовать органопroteкции сердечного трансплантата [Teveaarai Stahel H. T. et al., 2014]. Однако в исследовании Kim H. R. и соавт. (2020 г.) не было достоверного положительного влияния дополнительно введено 1 л раствора НТК непосредственно перед началом пришивания сердечного трансплантата на частоту развития ранней дисфункции, ранних посттрансплантационных осложнений, ЭХОКГ-параметров функционирования пересаженного сердца, 1- и 5- летнюю выживаемость [Kim H. R. et al., 2020]. Также было предложено выполнение холодной кровяной кардиopleгии до и по окончании имплантации сердечного трансплантата с методикой перфузии кардиopleгического раствора через лейкоцитарный фильтр [Jernryd V. et al., 2020].

Также было предложено для улучшения результатов ТС с длительным сроком ишемии использовать фармакологические добавки в кардиopleгические консервирующие растворы с целью ингибирования апоптоза (кластерин, эритропоэтин, рекомбинантный фактор роста гепатоцитов) подавления

воспалительного ответа (ингибитор рокиназы), коронарной вазодилатации (карпорида, нитроглицерин) и соответственно уменьшения степени ишемическо-реперфузионного повреждения [Nakamura Y. et al., 2019].

Удлинение времени реперфузии сердечного трансплантата по мере увеличения продолжительности его реперфузии является общепринятой практикой. Исследование Jernryd V. и соавт. продемонстрировало влияние времени реперфузии на результаты ТС, в том числе с продолжительной ишемией сердечного трансплантата [Jernryd V. et al., 2019]. Учитывая негативный эффект длительного искусственного кровообращения (ИК), предложено сокращать период реперфузии сердечного трансплантата [Madhavan S. et al., 2017].

Внедрение в клиническую практику специализированных транспортных перфузионных систем (например, organ care system) было направлено на сокращение сроков фармакохолодовой консервации и профилактики развития выраженного ишемическо-реперфузионного повреждения при длительных сроках ишемии сердечного трансплантата [Gardia Saez D. et al., 2014]. Длительная ex-vivo аппаратная перфузии со сохранением коронарного кровоснабжения и насосной функции изъятых донорских органов методом непрерывной перфузии теплой, оксигенированной, обогащенной питательными веществами донорской кровью поддерживает жизнеспособность миокарда при длительной транспортировке со сроками значительно превышающими допустимые временные параметры фармакохолодовой консервации [Chan J. L. et al., 2017].

## 1.9 Заключение

Таким образом, ТС с предполагаемой экстремально длительной ишемией сердечного трансплантата вследствие удаленности трансплантационного центра от донорской базы, нарушения временной логистики в работе донорской и трансплантационных бригад или других клинико-организационных причин (например, длительный кардиолит при ТС как повторном оперативном вмешательстве) остается трансплантационным хирургическим вмешательством высокого риска развития ранней тяжелой дисфункции сердечного трансплантата, вероятность возникновения которого повышается при сочетании с другими факторами расширенного донорства. Наилучшую выживаемость после ТС с длительной ишемией сердечного трансплантата демонстрируют центры с регулярным опытом выполнения пересадок сердца от доноров с расширенными критериями. Увеличение доли ТС со сроком ишемии более 4-6 ч требует накопления клинического опыта подобных пересадок, скрупулёзного анализа их результатов, повышение эффективности лечебных мероприятий, направленных на профилактику тяжелого ишемическо-реперфузионного повреждения и ранней дисфункции сердечного трансплантата, и других лечебно-организационных мероприятий с целью достижения высоких показателей выживаемости после ТС.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Клиническая характеристика реципиентов сердца

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])) м<sup>2</sup>, индекс массы тела - от 12,1 до 44,4 ( $26,0 \pm 5,9$  (24,39 [22,65; 29,27])) кг/м<sup>2</sup>. Группа крови реципиентов: 0(I) – 425 (28,3), А (II) – 624 (41,6%), В (III) – 301 (20,1%), АВ (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].

Всем пациентам перед включением в лист ожидания было выполнено инвазивное исследование **центральной гемодинамики** термодилуционным катетером, устанавливаемым в лёгочную артерию через правые отделы сердца. В соответствии с рабочей классификацией НИИТИО выраженность **предтрансплантационной лёгочной гипертензии** на момент выполнения первичной или повторной ТС соответствовала 1А степени в 1254 (83,6%) из 1500 наблюдений, 1Б степени – в 232 (15,5%), 2 степени – в 14 (0,9%). Результаты предтрансплантационного лабораторно-инструментальных исследований представлены в **таблице 1**.

Таблица 1 - Результаты лабораторного и инструментального обследования реципиента перед трансплантацией сердца (n=1500)

Показатель	Значение (M±σ, (Me [Q1; Q3]))
<i>Лабораторное исследование</i>	
Нв, г/л	12,8±2,6 (13,1 [11,0; 14,8])
Эритроциты,	4,4±0,8 (4,5 [3,9; 5,0])
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	194,8±77,1 (195,0 [144,0; 240,0])
Тромбоциты < 100,0 x 10 <sup>9</sup> /л	168/11,2
Лейкоциты,	7,59±2,42 (7,10 [6,0; 9,6])
Мочевина, ммоль/л	8,3±4,2 (7,3 [6,0; 9,6])
Мочевина > 20 ммоль/л, п/%	18/12,0
Креатинин, мкмоль/л	98,7±46,2 (91,0 [76,0; 110,0])
Глюкоза, ммоль/л	6,4±2,4 (6,2 [5,3; 7,0])
Общий билирубин, мкмоль/л	30,7±24,1 (23,1 [15,9; 37,6])
Общий билирубин > 60 мкмоль/л, п/%	104/6,9
АЛТ, Ед./л	46,4±178,1 (25,5 [17,2; 38,5])
АСТ, Ед./л	46,3±211,5 (27,6 [21,0; 37,0])
ПИ, %	80,0±14,1 (82,0 [72,0; 89,0])
МНО	1,34±0,42 (1,20 [1,10; 1,5])
МНО > 2,5, п/%	30/2,0
Фибриноген, г/дл	3,5±1,7 (3,4 [3,0; 4,0])
рН <sub>в</sub>	7,40±0,07 (7,40 [7,32; 7,40])
ВЕ <sub>в</sub> , ммоль/л	0,22±2,9 (0,10 [-1,60; 1,80])
Р <sub>в</sub> СО <sub>2</sub> , мм рт. ст.	41,3±6,6 (41,3 [37,0; 45,1])
Р <sub>в</sub> О <sub>2</sub> , мм рт. ст.	39,8±17,1 (38,0 [33,6; 43,3])
Лактат, ммоль/л	1,23±1,9 (1,00 [0,80; 1,30])
К <sup>+</sup> , ммоль/л	3,7±0,5 (3,6 [3,4; 3,9])
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	135,1±30,2 (135,0 [132,0; 137,0])
Na <sup>+</sup> < 130 ммоль/л, п/%	30/2,0
<i>Эхокардиографическое исследование</i>	
аорта на уровне восходящего отдела, см	3,16±0,52 (3,20 [2,80; 3,50])
ЛП, см	5,1±0,5 (4,9 [4,4; 5,5])
ПЖ, см	3,3±0,7 (3,25 [2,80; 3,70])
КДОЛЖ, мл	256,5±94,9 (245,0 [199,0; 305,0])
КСОЛЖ, мл	198,0±85,2 (190,0 [147,0; 240,0])
УО, мл	58,5±32,1 (55,0 [41,0; 72,0])
ФИЛЖ, %	22,8±9,9 (22,0 [19,0; 28,0])
МЖП, см	0,97±0,24 (1,00 [0,90; 1,00])
ЗСТ, см	0,94±0,20 (2,00 [0,80; 1,00])
митральная регургитация, степень	2,3±0,7 (2,3 [2,2; 2,3])
трикуспидальная регургитация, степень	2,2±0,7 (2,0 [2,0; 2,3])

Продолжение Таблицы 1 - Результаты предтрансплантационного лабораторно-инструментального обследования реципиента сердца (n=1500).

Показатель	Значение (M±σ, (Me [Q1; Q3]))
<i>Инвазивное исследование центральной гемодинамики</i>	
АДср., мм рт. ст.	79,8±12,5 (79,0 [71,0; 88,0])
ЧСС, 1/мин	82,7±19,5 (80,0 [68,0; 95,0])
ДПП, мм рт. ст.	8,9±5,2 (8,0 [5,0; 11,0])
ДПП > 20 мм рт. ст., (n/%)	46/3,1
СДЛА, мм рт. ст.	41,7±15,2 (40,0 [30,0; 52,0])
ДДЛА, мм рт. ст.	23,0±9,5 (29,0 [23,0; 35,0])
ДЛАСр., мм рт. ст.	29,4±11,0 (28,0 [21,0; 37,0])
ЗДЛА, мм рт. ст.	20,6±8,9 (20,0 [14,0; 27,0])
ЗДЛА > 30 мм рт. ст., (n/%)	187/12,5
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	1,81±0,49 (1,80 [1,50; 2,10])
ТПГ, мм рт. ст.	8,9±4,3 (8,0 [6,0; 11,0])
ТПГ > 15 мм рт. ст., (n/%)	129/8,6
ЛСС, ед. Вуда.	2,78±1,59 (2,50 [1,70; 3,50])
ЛСС 4,1-6,0 ед. Вуда, (n/%)	151/10,1
ЛСС>6,0 ед. Вуда, (n/%)	43/2,9

\*ЛП – левое предсердие; ПЖ – правый желудочек; КДОЛЖ – конечно-диастолический объём левого желудочка; КСОЛЖ – конечно-систолический объём левого желудочка; УО – ударный объём; ФИЛЖ – фракция изгнания левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСТ – задняя стенка левого желудочка; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АДср. – среднее артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ДПП – давление правого предсердия; СДЛА – систолическое давление лёгочной артерии; ДДЛА – диастолическое давление лёгочной артерии; ДЛАСр. – среднее давление лёгочной артерии; ЗДЛА – заклинивающее давление лёгочной артерии; СИ – сердечный индекс; ТПГ – транспульмональный градиент; ЛСС – лёгочное сосудистое сопротивление

**Неотложность выполнения ТС** устанавливали в соответствии с предыдущим алгоритмом UNOS (использовался на территории США до 18.10.2018 г.). 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 (ВАЭКМО) (n=439), имплантируемая система левожелудочкового обхода (n=14), внутриаортальная



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.

## **2.2 Клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика мультиорганного донора**

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 (**таблица 2**).

*Таблица 2 - Причины смерти головного мозга донора сердца (n=1500)*

<b>Причина смерти головного мозга</b>	<b>Количество (n/%)</b>
Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому или геморрагическому типу	1047/69,80
Закрытая черепно-мозговая травма	351/23,40
Открытая черепно-мозговая травма	94/6,27
Отравление метанолом	4/0,27
Опухоль головного мозга	3/0,20
Асфиксия	1/0,06

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%)) -  $153,6 \pm 125,2$  ( $100,0$  [ $90,0$ ;  $160,0$ ]).

Для оценки пригодности донорского сердца использовали по общепринятой методике следующие анамнестические данные:

- группа крови
- возраст,
- пол,
- причина смерти мозга,
- наличие при жизни артериальной гипертензии, ИБС, сахарного диабета,
- продолжительность атонической комы,
- продолжительность ИВЛ,
- наличие указаний на ушиб или повреждение грудной клетки; наличие или отсутствие реанимационных мероприятий,
- наличие и длительность периода нестабильной системной гемодинамики, потребовавшей применения допамина в дозировке более 20 мкг/кг/мин)

Согласно общепринятым положениям клинико-инструментальное обследования сердечного донора включало:

- инвазивное или неинвазивное измерение АД
- мониторирование ЭКГ,
- пульсоксиметрию
- ЭКГ с акцентом на выявление возможного ишемического повреждения миокарда, признаков гипертрофии миокарда ЛЖ

- измерение ЦВД (мм рт. ст.) и при необходимости определение параметров центральной гемодинамики с помощью термодилуционного катетера типа Сван-Ганза: давление правого предсердия (ДПП, мм рт. ст.), систолическое давление легочной артерии (СДЛА, мм рт. ст.), диастолическое давление лёгочной артерии (ДДЛА, мм рт. ст.), среднее давление лёгочной артерии (ДЛАСр., мм рт. ст.), сердечного выброса (СВ, л/мин), сердечный индекс (л/мин/м<sup>2</sup>)

- с помощью трансторакального и/или транспищеводного эхокардиографического исследования определяли: размер аорты на уровне фиброзного кольца и в восходящем отделе (см); размер левого предсердия (ЛП, см); размер правого желудочка (ПЖ, см) конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ, см), конечно-систолический ЛЖ (КСР ЛЖ, см); конечно-диастолический объём ЛЖ (КДО ЛЖ, мл); конечно-систолический объём ЛЖ (КСО ЛЖ, мл); ударный объём (УО, мл); фракция изгнания ЛЖ (ФИ ЛЖ, %); толщина передней стенки ПЖ (мм), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП, мм), толщина задней стенки ЛЖ (ЗСТ, мм); оценка клапанного аппарата сердца; отсутствие или наличие зон нарушений локальной сократимости (гипокинез, акинез, дискинез)

- общий анализ крови: гемоглобин (Нв, г/л), общий белок (г/л)

- биохимический анализ крови

- анализ электролитного состава крови: K<sup>+</sup> (ммоль/л), Na<sup>+</sup> (ммоль/л)

- определение маркёров повреждения миокарда: тропонин I (нг/мл)

Результаты лабораторно-инструментальных исследований донора сердца представлены в **таблице 3.**

Таблица 3 - Результаты лабораторно-инструментального исследования донора сердца (n=1500)

Показатель	Значение (M±σ, (Me [Q1; Q3]))
<i>Лабораторное исследование</i>	
Нв, г/л	11,7±2,9 (12,0 [9,5; 14,0])
Общий белок, г/л	63,1±12,1 (65,0 [55,0; 70,0])
Альбумин, г/л	36,9±9,2 (37,0 [30,0; 44,0])
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	146,1±11,2 (144,0 [138,0; 152,5])
Na <sup>+</sup> >160 ммоль/л, n/%	154/10,3
Лейкоциты,	14,5±9,0 (13,3 [10,2; 17,1])
Тромбоциты,	193,4±94,1 (187,0 [123,0; 252,8])
pH <sub>a</sub>	7,44±0,08 (7,44 [7,40; 7,50])
BE <sub>a</sub> , ммоль/л	2,94±4,81 (3,01 [0,48; 5,60])
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	39,5±9,2 (38,7 [35,2; 42,7])
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> , мм рт. ст.	244,0±130,8 (179,0 [136,0; 299,0])
Мочевина, ммоль/л	7,6±5,5 (6,1 [4,5; 8,8])
Креатинин, мкмоль/л	105,3±71,0 (85,0 [65,0; 119,5])
Общий билирубин, мкмоль/л	15,3±12,0 (11,5 [7,6; 18,6])
АЛТ, Ед./л	46,7±65,9 (26,1 [17,0; 47,5])
АСТ, Ед./л	62,7±72,4 (33,2 [23,9; 73,8])
Глюкоза, ммоль/л	10,6±5,0 (9,2 [6,9; 12,6])
<i>Эхокардиографическое исследование</i>	
Аорта на уровне восходящего отдела, см	3,2±0,4 (3,2 [2,1; 2,7])
Левое предсердие, см	3,8±0,7 (3,7 [3,4; 3,5])
Правый желудочек, см	2,5±0,3 (2,5 [2,3; 2,7])
Межжелудочковая перегородка, см	1,23±0,26 (1,20 [1,00; 1,30])
Межжелудочковая перегородка > 1,4 см, (n/%)	244/16,3
Задняя стенка, см	1,17±0,21 (1,10 [1,00; 1,30])
Конечно-диастолический объём ЛЖ, мл	97,8±26,1 (96,0 [80,0; 114,0])
Конечно-систолический объём ЛЖ, мл	36,6±15,3 (33,0 [26,0; 43,0])
Ударный объём, мл	61,2±17,6 (60,0 [48,0; 72,0])
Фракция изгнания ЛЖ, %	62,6±8,6 (65,0 [60,0; 68,0])
Фракция изгнания ЛЖ 41-50 %, (n/%)	93/6,2
Фракция изгнания ЛЖ < 40 %, (n/%)	34/2,3
Аортальный клапан, регургитация (степень)	1,1±0,7 (1,0 [1,0; 1,0])
Митральный клапан, регургитация (степень)	1,1±0,3 (1,0 [1,0; 1,0])
Трикуспидальный клапан, регургитация (степень)	1,2±0,3 (1,0 [1,0; 1,0])

\*Нв – гемоглобин, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ЛЖ – левый желудочек

**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** (таблица 4) [Smith J. M. et al, 2012], **Donor Risk Index Model** (таблица 5) [Weiss E. S. et al., 2012], **RADIAL score** (таблица 6) [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 (таблица 7) [Segovia J. et al. et al., 2011].

Таблица 4 - Шкала оценки степени маргинальности донора сердца  
Eurotransplant Donor Heart Score [Smith J. M. et al., 2012]

<b>Фактор</b>	<b>Балл</b>
<b>Возраст донора (лет)</b>	
<45	1
45-54	2
55-59	5
60+	11
<b>Причина смерти мозга</b>	
доброкачественная опухоль мозга	2
злокачественная опухоль мозга	3
гемодинамические нарушения	3
Разрыв аневризмы сосуда головного мозга	2
Отравления лекарственными препаратами	1
Инттоксикация	3
Отравление СО	7
менингит	1
Респираторные расстройства	2
Субарахноидальное кровоизлияние	2
сепсис	1
<b>Анамнез донора</b>	
Отягощён	19
Не отягощён	1
<b>Артериальная гипертензия</b>	
Да	2
Нет	1
Нет данных	1
<b>Остановка кровообращения</b>	
Да	2
Нет	1
Нет данных	1
<b>Фракция изгнания левого желудочка (данные ЭХОКГ)</b>	
>55%	1
45-55%	4
<45%	22
Нет данных	1
<b>Функция клапанов</b>	
Нормальная	1
Нарушена	7

Продолжение Таблицы 4 - Шкала оценки степени маргинальности донора сердца Eurotransplant Donor Heart Score [Smith J. M. et al., 2012]

<b>Фактор</b>	<b>Балл</b>
<b>Гипертрофия левого желудочка</b>	
10 мм	1
11-12 мм	1
13-14 мм	2
>14 мм	4
Нет данных	1
<b>Результаты коронароангиографии</b>	
Норма	1
Гемодинамически незначимые стенозы	3
1 стеноз (<50 %)	10
1 стеноз (>50 %)	13
>1 стеноз (<50 %)	11
>1 стеноз (>50 %)	70
Нет данных	4
<b>Na<sup>+</sup> крови (ммоль/л)</b>	
<130	1
130-139	1
140-149	1
150-159	1
160-164	1
165-169	3
170 <sup>+</sup>	3
Нет данных	1
<b>Инотропная/вазопрессорная поддержка</b>	
<b>Норадреналин (мкг/кг/мин)</b>	
<0,1	1
0,1-0,4	1
0,41-0,8	3
>0,8	5
Нет данных	1
<b>Допамин/Добутамин (мкг/кг/мин)</b>	
<5	1
5-7,5	1
7,51-10	2
>10	2
Нет данных	1

Таблица 5 - Шкала Donor Risk Index Model [Weiss E. S. et al., 2012]

Параметр	Балл
<b>Время ишемии донорского сердца:</b>	
< 2 ч	1
2-3,9 ч	2
4-5,9 ч	3
6-7,9	4
≥8 ч	5
<b>Возраст донора:</b>	
< 40 лет	0
40-49 лет	3
≥ 50 лет	5
<b>Расхождение по расовой принадлежности</b>	2
<b>Азот мочевины (мг/дл)/креатинин крови (мг/дл)</b>	3
<b>Суммарный балл</b>	15

Таблица 6 - Шкала RADIAL score [Segovia J. et al., 2011]

Параметр	Балл
<b>Фактор реципиента</b>	
Центральное венозное давление $\geq 10$ мм рт. ст.	1
Возраст реципиента $\geq 10$ мм рт. ст.	1
Сахарный диабет	1
Инотропная поддержка	1
<b>Фактор донора</b>	
Возраст донора $\geq 30$ лет	1
<b>Фактор оперативного вмешательства</b>	
Время ишемии донорского сердца	1

Таблица 7 - Прогнозируемая частота (%) развития ранней дисфункции сердечного трансплантата в соответствии со шкалой RADIAL score [Segovia J. et al., 2011]

<b>RADIAL SCORE, балл</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
Прогнозируемая частота развития первичной дисфункции сердечного трансплантата, %	2,1	4,1	8,1	15,2	27,4	44,2



В 100% наблюдений (n=1500) изъятие донорского сердца выполняли по методики дистанционного забора.

### **2.3 Фармакохолодовая консервация сердечного трансплантата**

Консервацию сердечного трансплантата осуществляли методом фармакохолодовой кардиopleгии раствором Bretschneider-НТК (Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate, “Кустадиол” 3000-4000 мл), водимого в корень аорты после её пережатия. При времени ишемии донорского сердца более 3 ч на момент его доставки в операционную производили дополнительное введение 1000 мл консервирующего раствора непосредственно перед началом пришивания сердечного трансплантата.

### **2.4 Хирургическая методика трансплантации сердца**

Трансплантацию сердца производили по следующим хирургическим методикам: предсердная [Shumway N.N. et al., 1966], кава-кавальная [Yacoub M., 2017; Dreyfus G. et al., 1991] или комбинированная (формирование тканевого “мостика” из стенки правого предсердия, соединяющего верхнюю и нижнюю полые вены).

### **2.5 Методика анестезиологического пособия и искусственного кровообращения при трансплантации сердца**

Все пациенты основной и контрольной групп были оперированы в условиях многокомпонентной общей анестезии.

Индукцию анестезии производили пропофолом ( $0,85 \pm 0,19$  мг/кг), (фентанилом  $2,6 \pm 1,7$  мкг/кг), рокурония бромидом ( $1,15 \pm 0,13$  мг/кг). В предперфузионном периоде поддержание анестезии осуществлялось пропофолом (целевая концентрация  $1,6 \pm 0,4$  мкг/мл), фентанилом. При необходимости

дополнительно применяли ингаляционный анестетик севофлуран. Для поддержания анестезии во время ИК использовали пропофол, фентанил и рокурония бромид, после ИК – пропофол (целевая концентрация  $1,3 \pm 0,4$  мкг/кг), фентанил и рокурония бромид.

ИК проводили в непьюльсирующем или пьюльсирующем режиме с перфузионным индексом 2,4-2,5 л/мин/м<sup>2</sup>.

## 2.6 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.

Напряженность кардиотонической терапии рассчитывали с помощью Wernowsky Inotropic Score (IS) = dopamine dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) + dobutamine dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) + 100 x epinephrine dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) [Wernovsky G. et al., 1995].

Согласно протоколу периоперационного ведения реципиента сердца, принятому в нашем Центре, показателями **умеренного нарушения** насосной

функции сердечного трансплантата считали потребность в допамине и/или добутамине  $< 7,5$  мкг/кг/мин без или в комбинации с адреналином ( $< 75$  нг/кг/мин); **значимого нарушения** - допамин и/или добутамин  $7,5-20$  мкг/кг/мин и адреналин ( $75-200$  нг/кг/мин); **выраженного нарушения** - допамин и/или добутамин  $> 20$  мкг/кг/мин и адреналин  $> 200$  нг/кг/мин с необходимостью применения различных методов вспомогательного кровообращения [Шумаков В. И. и соавт., 2007].

## 2.7 Периоперационный мониторинг

Согласно принятому в нашем Центре протоколу периоперационного ведения реципиента сердца периоперационный мониторинг включал регистрацию: АД ср. - среднее артериальное давление (мм рт. ст.); ЧСС - частоту сердечных сокращений (уд./мин); ДПП - давление правого предсердия (мм рт. ст.); СДЛА - систолическое давление легочной артерии (мм рт. ст.); ДЛА ср. - среднее давление легочной артерии (мм рт. ст.); ДДЛА - диастолическое давление легочной артерии (мм рт. ст.); ЗДЛА - заклинивающее давление легочной артерии (мм рт. ст.) [Шумаков В. И. и соавт., 2007]. Сердечный выброс (СВ, л/мин) определяли методом непрерывной термодилуции и непрерывную термодилуционную волнометрию правого желудочка.

Лабораторное исследование газового состава артериальной и смешанной венозной крови включало определение:  $P_{aO_2}$  – парциальное напряжение  $O_2$  в артериальной крови (мм рт. ст.);  $P_{vO_2}$  – парциальное напряжение  $O_2$  в смешанной венозной крови (мм рт. ст.);  $SaO_2$  – насыщение  $O_2$  артериальной крови (%);  $SvO_2$  – насыщение  $O_2$  смешанной венозной крови (%);  $P_{aCO_2}$  – парциальное напряжение  $CO_2$  в артериальной крови (мм рт. ст.);  $pH_a$  – pH артериальной крови;  $AB_a$  – (ммоль/л) – стандартный бикарбонат артериальной крови;  $BE_a$  – (ммоль/л) – избыток/недостаток оснований артериальной крови; лактат крови (ммоль/л).

## **2.8 Диагностика острого повреждения почек и методы заместительной почечной терапии**

Острое повреждение почек (ОПП) диагностировали в соответствии с критериями AKIN (2007 г.) при наличии одного из представленных критериев: (1) повышение креатинина плазмы на 26 мкмоль/л от исходного уровня за 48 ч; (2) повышение креатинина плазмы в 1,5 раза от базового уровня, которое точно или предположительно произошло в течение недели; (3) выделение мочи < 0,5 мл/кг/ч более 6 ч подряд. [Thomas M. E. et al., 2015].

## **2.9 Диагностика васкулопатии сердечного трансплантата**

Для выявления и установления выраженности поражения при васкулопатии или болезни коронарных артерий пересаженного сердца, применяли классификацию, предложенную Gao S. Z. и соавт. в 1988г., на основании которой диагностировали следующие типы поражения коронарных артерий: 1-й тип – локальное поражение преимущественно проксимальных, средних и дистальных сегментов крупных коронарных ветвей первого и второго порядка; 2-й тип – диффузное поражение коронарных артерий второго и третьего порядка с облитерацией дистального русла и мелких концевых артерий. [Gao S. Z. et al., 1988]

## **2.10 Эндомиокардиальная биопсия и диагностика клеточного и антитело- обусловленного отторжения сердечного трансплантата**

Согласно общепринятым подходам первую эндомиокардиальную биопсию (ЭМБ) выполняли на 5-7 день после трансплантации, далее в течение 1 года – каждые три месяца; в последующем 1 раз в год, либо в случае ухудшения клинического состояния. Выраженность острого клеточного отторжения (0R, 1R, 2R и 3R степень) определяли в соответствии со стандартизированной морфологической классификацией ISHLT (2004 г.) - Cardiac biopsy grading of cellular rejection revised

and standardized International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), 2004 [Stewart S. et al., 2005].

Диагностирование и определение иммуногистохимической степени (pAMR 0, pAMR 1 (H+), pAMR 1 (I+), pAMR 2, pAMR 3) антитело-обусловленного (гуморального) отторжения трансплантата осуществляли в соответствии с классификацией ISHLT (2013 г.) - The 2013 ISHLT working formulation for pathology diagnosis of cardiac antibody-mediated rejection [Berry G. J. et al., 2013].

### **2.11 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 ВАЭКМО 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 ВАЭКМО зависела от характера и выраженности нарушения его насосной функции.

## **2.12 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 [Q1 (25%)] и верхним [Q3 (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.

### **ГЛАВА 3. 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].

#### **3.1 Предтрансплантационная характеристика реципиента сердца с экстремально длительной (более 6 ч) продолжительностью ишемии сердечного трансплантата**

Основной патологией сердца, приведшей к развитию терминальной ХСН и необходимости выполнения ТС, явились: дилатационная кардиомиопатия ( $n=20$  (52,6%)), ИБС ( $n=16$  (42,1%)), рестриктивная кардиомиопатия ( $n=1$  (2,6%)), отдаленная необратимая дисфункция сердечного трансплантата ( $n=1$  (2,6%)). Выраженность ХСН соответствовала ПА ( $n=2$  (5,3%)), ПБ ( $n=25$  (65,8%)) и ПШ ( $n=11$  (28,9%)) стадии по классификации Страженско-Василенко или 3 ( $n=4$  (10,5%)) и 4 ( $n=34$  (89,5%)) функциональному классу ( $3,8 \pm 0,4$ ) по классификации NYHA. Неотложность ТС соответствовала статуса IA ( $n=18$  (47,4%)), IB ( $n=5$  (13,2%)) или 2 ( $n=15$  (39,4%)) в соответствии с алгоритмом UNOS.

Нарушения сердечного ритма в виде постоянной формы мерцательной аритмии имели 11 (28,9%) пациентов. У 8 (21,1%) реципиентов была имплантирована система кардиовертор-дефибриллятор. 5 (13,2%) реципиента ранее перенесли кардиохирургические вмешательства на открытой грудной клетке и полости перикарда: имплантация системы длительного левожелудочкового обхода (n=3); аортокоронарное шунтирование (n=1); первичная ТС (n=1).

Сопутствующая патология включала: ожирение 2 ст. и более (n=8 (21,1%)), артериальную гипертензию (n=7 (18,4%)); мультифокальный атеросклероз с поражением брахицефальных артерий и/или артерий нижних конечностей (n=7 (18,4%)), хронический бронхит (n=5 (13,2%)); язвенную болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки (n=5 (13,2%)); дисциркуляторную энцефалопатию (n=4 (10,5%)); подагру (n=4 (10,5%)); субклинический гипотиреоз (n=3 (7,9%)); желчнокаменную болезнь (n=3 (7,9%)); мочекаменную болезнь (n=3 (7,9%)); хроническую болезнь почек 2 ст. и выше (n=3 (7,9%)); состояние после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (n=2 (5,3%)); сахарный диабет 2 тип (n=2 (5,3%)); состояние после перенесенной ТЭЛА (n=1 (2,6%)).

У 5 (13,2%) пациентов для коррекции расстройств системной гемодинамики достаточно было применения кардиотонической терапии допамином (3-6 (3,9±1,6) мкг/кг/мин (n=4)) или добутамином (4 мкг/кг/мин (n=1)), продолжительность которой перед ТС составила 4-30 (7,1±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±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].



Данные инструментального предтрансплантационного инструментального и лабораторного обследования реципиентов, включая результаты инвазивного исследования центральной гемодинамики на момент включения в лист ожидания ТС, представлены в **таблицах 8, 9 и 10.**

*Таблица 8 - Данные неинвазивное и инвазивное (катетеризация правых отделов сердца) исследование гемодинамики на момент включения в лист ожидания реципиентов сердца, которым была выполнена трансплантация с длительностью ишемии донорского сердца более 6 ч (n=38)*

<b>Параметр</b>	<b>Среднее значение, медиана с нижним [Q1 (25%)] и верхним [Q3 (75%)] квантилями</b>
ЧСС, ед./мин M±σ Медиана [Q1; Q3]	79,3±17,1 79,0 [66,0; 99,0]
АД систолическое, мм рт. ст. M±σ Медиана [Q1; Q3]	106,0±14,1 105,0 [98,0; 112,0]
АД диастолическое, мм рт. ст. M±σ Медиана [Q1; Q3]	69,6±11,8 68,0 [60,0; 75,0]
АД среднее, мм рт. ст. M±σ Медиана [Q1; Q3]	78,2±11,7 78,0 [68,0; 84,0]
ДПП, мм рт. ст. M±σ Медиана [Q1; Q3]	4-19 (8,8±4,5) 8,0 [6,0; 13,0]
ДЛА систолическое, мм рт. ст. M±σ Медиана [Q1; Q3]	29-51 (36,9±12,1) 38,0 [32,0; 45,0]
ДЛА диастолическое, мм рт. ст. M±σ Медиана [Q1; Q3]	10-35 (20,4±7,5) 19,0 [16,0; 26,0]

*Продолжение Таблицы 8 - Данные неинвазивное и инвазивное (катетеризация правых отделов сердца) исследование гемодинамики на момент включения в лист ожидания реципиентов сердца, которым была выполнена трансплантация с длительностью ишемии донорского сердца более 6 ч (n=38)*

<b>Параметр</b>	<b>Среднее значение, медиана с нижним [Q1 (25%)] и верхним [Q3 (75%)] квантилями</b>
ДЛА диастолическое, мм рт. ст. M±σ Медиана [Q1; Q3]	10-35 (20,4±7,5) 19,0 [16,0; 26,0]
ДЛА среднее, мм рт. ст. M±σ Медиана [Q1; Q3]	15-44 (25,1±8,1) 26,0 923,0; 32,0]
ЗДЛА, мм рт. ст. M±σ Медиана [Q1; Q3]	11-32 (18,9±6,6) 18,0 [14,0; 22,0]
СИ, л/мин/м <sup>2</sup> M±σ Медиана [Q1; Q3]	1,82±0,41 (1,2-2,3) 1,8 [1,5; 2,1]
ТПГ, мм рт. ст. M±σ Медиана [Q1; Q3]	2-12 (7,0±2,8) 7,0 [6,0; 9,0]
ЛСС, ед. Вуда M±σ Медиана [Q1; Q3]	0,6-5,9 (2,3±1,2) 2,3 [1,5; 3,1]

*\*ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, ДПП – давление правого предсердия, ДЛА – давление лёгочной артерии, ЗДЛА – заклинивающее давление лёгочной артерии, СВ – сердечный выброс, СИ – сердечный индекс, ТПГ – транспульмональный градиент, ЛСС – лёгочное сосудистое сопротивление*

Таблица 9 - Данные лабораторного обследования в пределах 24 ч до трансплантации сердца реципиентов, которым была выполнена трансплантация с длительностью ишемии донорского сердца более 6 ч (n=38)

Параметр	Значение (минимальное, максимальное, среднее), медиана с нижним [Q1 (25%)] и верхним [Q3 (75%)] квантилями
Гемоглобин, г/дл M±σ Медиана [Q1; Q3]	11,0-16,7 (13,3±2,5) 129,0 [111,5; 150,0]
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л M±σ Медиана [Q1; Q3]	5,7-13,6 (7,8±2,7) 7,0 [6,1; 8,9]
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л M±σ Медиана [Q1; Q3]	74-396 (173,2±70,5) 173,5 [135,5; 221,5]
мочевина, ммоль/л M±σ Медиана [Q1; Q3]	6,0-16,7 (8,1±3,3) 7,5 [6,4; 9,6]
креатинин, мкмоль/л M±σ Медиана [Q1; Q3]	48-152 (100,7±31,2) 72,0 [67,3; 76,5]
общий билирубин, мкмоль/л M±σ Медиана [Q1; Q3]	11-95 (33,1±23,3) 23,7 [14,9; 42,2]
АЛТ, Ед./л M±σ Медиана [Q1; Q3]	22-175 (30,7±31,8) 23,5 [16,0; 33,0]
АСТ, Ед./л M±σ Медиана [Q1; Q3]	16-146 (35,7±32,9) 27,2 [20,0; 35,9]
Общий белок, г/л M±σ Медиана [Q1; Q3]	59-87 (72,2±6,5) 72,0 [67,3; 42,2]

Продолжение Таблицы 9- Данные лабораторного обследования в пределах 24 ч до трансплантации сердца реципиентов, которым была выполнена трансплантация с длительностью ишемии донорского сердца более 6 ч (n=38)

Параметр	Значение (минимальное, максимальное, среднее), медиана с нижним [Q1 (25%)] и верхним [Q3 (75%)] квантилями
Глюкоза, ммоль/л M±σ Медиана [Q1; Q3]	4,4-8,6 (5,9±1,2) 6,0 [5,3; 6,7]
ПИ, % M±σ Медиана [Q1; Q3]	48-97 (83,3±10,2) 86,0 [76,8; 90,3]
МНО M±σ Медиана [Q1; Q3]	1,1-2,4 (1,38±0,40) 1,2 [1,1; 1,3]
K+, ммоль/л M±σ Медиана [Q1; Q3]	3,2-4,9 (3,6±0,4) 3,5 [3,3; 3,7]
Na+, ммоль/л M±σ Медиана [Q1; Q3]	126-140 (134,5±3,5) 134,5 [133,0; 137,8]
pH M±σ Медиана [Q1; Q3]	7,30-7,49 (7,41±0,08) 7,40 [7,39; 7,40]
BEa, ммоль/л M±σ Медиана [Q1; Q3]	(-) 3,5-3,6 (0,59±3,0) 0,9 [-1,1; 3,4]
Лактат, ммоль/л M±σ Медиана [Q1; Q3]	0,6-1,7 (1,1±0,4) 1,1 [0,8; 1,3]

\*АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ПИ – протромбиновый индекс, МНО – международное номенклатурное отношение

Таблица 10 - Данные трансторакального эхокардиографического исследование в пределах одной недели до трансплантации сердца у реципиентов, которым была выполнена трансплантация с длительностью ишемии донорского сердца более 6 ч (n=38)

Параметр	Значение (минимальное, максимальное, среднее), медиана с нижним [Q1 (25%)] и верхним [Q3 (75%)] квантилями
Восходящая аорта, см M±σ Медиана [Q1; Q3]	1,8-3,5 (3,1±0,6) 3,1 [2,9; 3,5]
Левое предсердие, см M±σ Медиана [Q1; Q3]	4,2-6,6 (5,1±0,7) 5,1 [4,5; 5,6]
Правый желудочек, см M±σ Медиана [Q1; Q3]	1,8-4,4 (3,2±0,7) 3,0 [2,8; 3,6]
КДОЛЖ, мл M±σ Медиана [Q1; Q3]	88-360 (231,1±82,4) 238,0 [176,8; 278,5]
КСОЛЖ, мл M±σ Медиана [Q1; Q3]	48-221 (177,9±77,1) 185,0 [137,0; 234,5]
УО, мл M±σ Медиана [Q1; Q3]	18-71 (54,4±23,1) 50,0 [38,0; 64,0]
ФИЛЖ, % M±σ Медиана [Q1; Q3]	10-33 (26,2±14,1) 22,0 [16,0; 27,3]
ЗС, см M±σ Медиана [Q1; Q3]	0,95±0,17 1,0 [0,8; 1,0]
МЖП, см M±σ Медиана [Q1; Q3]	0,96±0,17 0,9 [0,8; 1,0]
Митральная регургитация, степень M±σ Медиана [Q1; Q3]	1,5-3,0 (1,9±0,8) 2,0 [1,0; 2,0]
Трикуспидальная регургитация, степень M±σ Медиана [Q1; Q3]	1,0-3,0 (2,1±0,6) 2,0 [2,0; 3,0]

КДРЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСРЛЖ – конечно-систолический размер, КСОЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка, КДОЛЖ – конечно-диастолический размер, УО – ударный объём, ФИЛЖ – фракция изгнания левого желудочка, ЗС – задняя стенка, МЖП – межжелудочковая перегородка

### 3.2 Анализ результатов клинического, инструментального и лабораторного обследования донора при трансплантации с экстремально длительной (более 6 ч) продолжительностью ишемии сердечного трансплантата

Забор сердца от донора с констатированной смертью головного мозга (n=38), вследствие его нетравматического (n=30 (78,9%)) или травматического (n=8 (21,1%)), поражения осуществляли на донорских базах, расположенных в следующих населенных пунктах: г. Воронеж (n=10 (26,3%)), г. Тула (n=5 (13,2%)), г. Архангельск (n=4 (10,5%)), г. Рязань (n=4 (10,5%)), г. Волгоград (n=3 (7,9%)), г. Самара (n=3 (7,9%)), г. Тюмень (n=3 (7,9%)), г. Ростов-на-Дону (n=2 (5,3%)), г. Иваново (n=1 (2,6%)), г. Казань (n=1 (2,6%)), г. Челябинск (n=1 (2,6%)), г. Уфа (n=1 (2,6%)). В 28 (73,7%) наблюдениях междугородняя транспортировка донорского сердца осуществлялась авиатранспортом, в 10 (26,3%) - автомобильным транспортом.

Возраст донора сердца (29 (76,3%) мужчин и 9 (23,7%) женщин) составил 22-60 (41,6±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±12,1) кг, продолжительность ИВЛ – 1-9 (2,2±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 (**таблица 11**). Для поддержания системной гемодинамики использовали норадреналин (у 36,8-50,0% реципиентов) или комбинацию норадреналина и допамина (у 10,5%-18,4% реципиентов). На этапе кондиционирования у 3-х (7,9%) доноров требовалось применение норадреналина в

дозировке свыше 800 нг/кг/мин, у 3-х (7,9%) доноров допамин – в дозировке свыше 10 мкг/кг/мин. Непосредственно перед началом операции по изъятию донорских органов только у 1 донора сохранялась потребность в применении норадреналина в дозировке свыше 800 нг/кг/мин, ни одному из доноров не требовалось применение допамина в дозировке свыше 10 мкг/кг/мин.

*Таблица 11 - Инотропная и вазопрессорная симпатомиметическая поддержка системной гемодинамики у донора сердца при трансплантации с чрезмерно (более 6 ч) длительной продолжительностью ишемии сердечного трансплантата (n=38)*

<b>Параметр</b>	<b>Значение (минимальное, максимальное, среднее), медиана с нижним [Q1 (25%)] и верхним [Q3 (75%)] квартилями</b>
<i>Этап “кондиционирование”</i>	
Инотропная/вазопрессорная поддержка	
Да, n/%	24/63,2
Нет, n/%	14/36,8
Только норадреналин, n (%)	14 (36,8%)
Норадреналин и допамин, n (%)	7 (18,4%)
Норадреналин, нг/кг/мин, (n=24)	
M±σ	50-1000 (363,0±294,8)
Me	278,0
[Q1; Q3]	[142,3;592,5]
Норадреналин > 800 нг/кг/мин	
n/%	3/7,9
Допамин, мкг/кг/мин, (n=7)	
M±σ	3-18 (8,7±6,3)
Me	8,5
[Q1; Q3]	[3,5;12,0]
Допамин > 10 мкг/кг/мин,	
n/%	3/7,9
ВИИ, балл	
этап “кондиционирование”	
M±σ	38,5±31,6
Me	27,8
[Q1; Q3]	[18,8;59,3]

*Продолжение Таблицы 11 - Инотропная и вазопрессорная симпатомиметическая поддержка системной гемодинамики у донора сердца при трансплантации с чрезмерно (более 6 ч) длительной продолжительностью ишемии сердечного трансплантата (n=38)*

<b>Параметр</b>	<b>Значение (минимальное, максимальное, среднее), медиана с нижним [Q1 (25%)] и верхним [Q3 (75%)] квантилями</b>
<i>Этап “перед изъятием”</i>	
Инотропная/вазопрессорная поддержка	
Да, n/%	23/60,5
Нет, n/%	15/39,5
Только норадреналин, n (%)	19/50,0
Норадреналин и допамин, n (%)	4/10,5
Норадреналин, нг/кг/мин, (n=23)	
M±σ	100-800 (248,8±185,5)
Me	200,0
[Q1; Q3]	[100,0;300,0]
Норадреналин > 800 нг/кг/мин	
n/%	1/ 2,6
Допамин, мкг/кг/мин, (n=4)	
M±σ	2-5 (3,7±2,7)
Me	3,5
[Q1; Q3]	[2,3;4,8]
Допамин > 10 мкг/кг/мин,	
n/%	0/0,0
ВИИ, балл	
этап “перед изъятием”	
M±σ	26,8±18,5
Me	26,0
[Q1; Q3]	[11,0;32,5]

*\*ВИИ – вазоактивный/инотропный индекс*

Основные параметры лабораторного обследования донора сердца представлены в **таблице 12**. В целом исследование не выявило грубых нарушений содержания Нв, общего белка, глюкозы, электролитного и кислотно-основного состава крови и лактата.



Таблица 12 - Данные лабораторного исследования донора при трансплантации с длительностью ишемии сердечного трансплантата более 6 ч (n=38)

Параметр	Значение (минимальное, максимальное, среднее), медиана с нижним [Q1 (25%)] и верхним [Q3 (75%)] квантилями
Гемоглобин, г/дл M±σ Me [Q1; Q3]	11,0-16,7 (12,3±2,5) 12,0 [95,5;137,0]
Общий белок, г/л M±σ Me [Q1; Q3]	59-87 (62,5±11,9) 66,0 [56,0;70,0]
Глюкоза, ммоль/л M±σ Me [Q1; Q3]	4,4-8,6 (5,9±1,2) 6,0 [5,5;6,5]
K <sup>+</sup> , ммоль/л M±σ Me [Q1; Q3]	2,7-5,9 (3,8±0,6) 3,6 [3,2;4,0]
Na <sup>+</sup> , ммоль/л M±σ Me [Q1; Q3]	126-140 (145,1±9,3) 143,0 [139,0;150,0]
pH M±σ Me [Q1; Q3]	7,29-7,56 (7,41±0,25) 7,40 [7,35;7,45]
BEa, ммоль/л M±σ Me [Q1; Q3]	(-) 3,3-2,5 (0,9±1,3) 1,0 [0,0;1,5]
Лактат крови, ммоль/л M±σ Me [Q1; Q3]	0,8-6,9 (1,8±0,7) 2,0 [1,5;2,5]

Эхокардиографическое исследование на этапе кондиционирования продемонстрировало наличие у донорского сердца оптимальных значений объёмных характеристик правых и левых отделов сердца, отсутствие нарушений глобальной систолической функции левого желудочка и клапанной патологии сердца (таблица 13). 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.

Таблица 13 - Данные эхокардиографического обследования донора сердца при трансплантации сердца с длительностью ишемии сердечного трансплантата более 6 ч (n=38)

Параметр	Значение (минимальное, максимальное, среднее), медиана с нижним [Q1 (25%)] и верхним [Q3 (75%)] квартилями
Восходящая аорта, см M±σ Me [Q1; Q3]	2,4-4,7 (3,2±0,7) 3,2 [3,0;3,4]
Левое предсердие, см M±σ Me [Q1; Q3]	2,4-5,7 (3,7±0,8) 3,6 [3,4;3,9]
Правый желудочек, см M±σ Me [Q1; Q3]	2,1-3,5 (2,5±0,4) 2,5 [2,3;2,7]
КДОЛЖ, мл M±σ Me [Q1; Q3]	56-130 (99,8±23,9) 97,0 [85,5;112,0]
КСОЛЖ, мл M±σ Me [Q1; Q3]	20-58 (36,9±14,9) 43,5 [32,0;47,3]
УО, мл M±σ Me [Q1; Q3]	35-105 (62,9±20,4) 64,0 [59,3;65,8]
ФИЛЖ M±σ Me [Q1; Q3]	50-70 (62,8±5,2) 64,0 [59,3;65,8]
ЗС, см M±σ Me [Q1; Q3]	0,9-1,4 (1,2±0,2) 1,2 [1,1;1,3]
МЖП, см M±σ Me [Q1; Q3]	0,9-1,5 (1,2±0,2) 1,2 [1,1;1,3]
МЖП ≥ 1,4 см, n (%)	6 (15,8%)
Митральная регургитация, степень M±σ Me [Q1; Q3]	0,0-1,5 (1,1±0,3) 1,0 [1,0;1,0]
Трикуспидальная регургитация, степень M±σ Me [Q1; Q3]	1,0-1,5 (1,2±0,2) 1,0 [1,0;1,0]

КДОЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, КСОЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка, УО – ударный объем, ФИЛЖ – фракция изгнания левого желудочка, ЗС – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка

Таблица 14 - Факторы расширенного донорства при трансплантации сердца с чрезмерно длительной (более 6 ч) продолжительностью ишемии сердечного трансплантата

Фактор расширенного донорства сердца	Значение
Только ишемия > 6 ч n/%	24/63,2
2 фактора расширенного донорства: n/%	11/28,9
ишемия > 6 ч + возраст > 55 лет n/%	2/5,3
ишемия > 6 ч + ГЛЖ $\geq$ 1,4 см n/%	3/7,8
ишемия > 6 ч + высокая вазопрессорная/инотропная поддержка (норадреналин > 800 нг/кг/мин и/или допамин > 10 мкг/кг/мин) n/%	6/15,8
3 фактора расширенного донорства: n/%	3/7,8
ишемия > 6 ч + возраст > 55 лет + ГЛЖ $\geq$ 1,4 см n/%	3/7,8

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

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%) (таблица 14). 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  $16,4 \pm 10,6\%$ .

### **3.3 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 ( $148 \pm 25$ ) мин, продолжительность пришивания сердечного трансплантата -  $43 \pm 8$  мин, интервал “снятие зажима с аорты - окончание ИК” -  $48 \pm 20$  мин.

Продолжительность ишемии сердечного трансплантата (n=38) составила от 362 (6 ч 2 мин) до 571 (9 ч 31 мин) или  $407 \pm 52$  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/м<sup>2</sup>, 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 добутамином –  $4,9 \pm 0,8$  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 10 (26,3%) зарегистрирован синусовый ритм с момента восстановления начальной функции сердечного трансплантата. В связи с брадиаритмическим вариантом нарушения сердечного ритма пересаженного сердца 28 (73,7%) реципиентов нуждались во временной электрокардиостимуляции в режиме VOO (n=6), AOO (n=13) или VOO с переходом на режим AOO (n=9) с генерируемой ЧСС от 100 до 120 в мин.

У 5 (13,1%) реципиентов развилась тяжелая первичная дисфункция сердечного трансплантата, потребовавшая посттрансплантационного применения ВАЭЖМО (n=4 (10,5%)) или пролонгирования предтрансплантационной ВАЭЖМО 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 ВАЭЖМО на 4-8 ( $6,1 \pm 1,6$ ) сутки от начала МПК.

По данным первого коронароангиографического исследования трансмиссивный атеросклероз коронарных артерий, потребовавший чрескожного коронарного вмешательства, был выявлен у 3-х (7,9%) из 38 реципиентов и включал гемодинамически значимое (более 50%) сужение 1-й (n=2) и 3-х (n=1) коронарных артерий.

По результатам 1-ой эндомикардиальной биопсии ни в одном из наблюдений не было диагностировано острое клеточное отторжение 2R степени и выше и/или антитело-обусловленное отторжение rAMR 2 степени и выше.

Госпитальная летальность составила 7,9% (n=3). Во всех наблюдениях причиной летального исхода явилась прогрессирующая полиорганная недостаточность, развившаяся на фоне тяжелой первичной дисфункции сердечного трансплантата (n=1) и гнойно-септических осложнений (бактериальная пневмония (n=1), панкреонекроз (n=1)). Госпитальная летальность в когорте реципиентов с тяжелой первичной дисфункцией составила 20% (1 из 5).

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  $1053 \pm 174$  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).

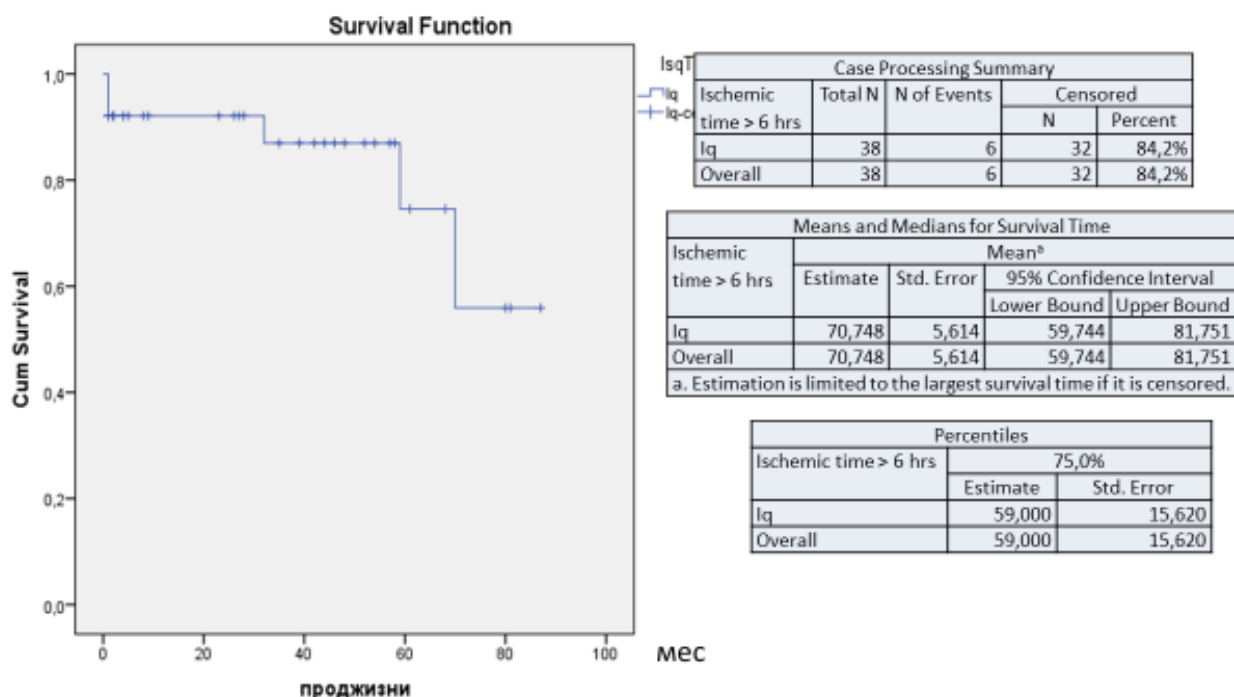


Рисунок 1 - Продолжительность жизни (кривая выживаемости Каплан-Мейера) реципиентов с длительностью ишемии сердечного трансплантата > 6 ч

### 3.4 Обсуждение

Предполагаемая длительная ишемия донорского сердца, является одним из “традиционных” критериев расширенного донорства сердца [Mitropoulos F. A. et al. 2005]. 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 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 [Wittwer T., Wahler T., 2008].

В представленном нами исследовании в период с 01.01.2011 по 31.12.2021 г. г. доля трансплантаций с ишемией донорского сердца более 6 ч составила 2,5%. Практически половина пациентов (47,4%), нуждались в неотложном выполнении ТС, включая 39,5% (n=15) с краткосрочной предтрансплантационной МПК и 5,3% (n=2) с жизнеугрожающими осложнениями длительной МПК (имплантируемые системы левожелудочкового обхода), что и предопределило необходимость выполнения этим пациентам ТС со столь длительным ожидаемым сроком ишемии сердечного трансплантата. По данным многоцентрового, международного регистра ISHLT (2017 г.) в период 01.2009 – 06.2015 г. г. было выполнено 18772 ТС, из которых 1,8% (n=337) с продолжительностью ишемии сердечного трансплантата > 6 ч [Lund L. H. et al., 2017].

Длительная консервация донорского сердца может быть обусловлена как продолжительностью его транспортировки от донорской базы до трансплантационного центра, так и задержкой пришивания донорского сердца в связи с длительностью выделения (кардиолиз) собственного сердца реципиента при повторном характере оперативного вмешательства (например, эксплантация вместе с удалением имплантируемой системы вспомогательного кровообращения) или другими причинами, приводящими к удлинению временного интервала между изъятием и началом пришивания донорского сердца

[Khoshbin E., Schueler S., 2018]. В нашем исследовании в 100% наблюдений причиной чрезмерно длительной (более 6 ч) ишемии сердечного трансплантата была территориальная удаленность донорской базы от трансплантационного центра.

Средний возраст донора сердца составил  $41,6 \pm 9,7$  лет (медиана 44,0 [36,0;47,8]), что соответствует возрастным показателям донора сердца в трансплантационных центрах Европейского региона по данным международных регистров и отражает общую тенденцию повышения возраста доноров сердца за последние годы [Hsich E. et al. 2022]. Соответственно повышенные значения толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки явились отражением возраста донора и нетравматического характера повреждения его головного мозга, как ведущей причины его смерти, и соответственно наличия прижизненной артериальной гипертензии у большей (83,2%) части доноров сердца.

Длительная консервация повышает риск возникновения тяжелой первичной дисфункции пересаженного сердца, ведущей причиной которой является сочетание необратимого и обратимого ишемическо-реперфузионного повреждения миокарда сердечного трансплантата [Singh S. S. A. et al., 2019]. Первичная дисфункция сердечного трансплантата остается наиболее частой причиной летальных исходов в ранние сроки после ТС [Buchan T. A. et al., 2021]. Риск развития тяжелой первичной дисфункции возрастает при сочетании длительной ишемии с другими факторами расширенного донорства сердца (например, возраст донора) [Rustad L. A. et al., 2013]. Сердца от молодых доноров (возраст < 34 лет) более толерантны к длительной ишемии по сравнению с сердцами от старших по возрасту доноров (> 34 лет), что предопределяет лучшую раннюю и отдаленную выживаемость после ТС [Russo M. J. al. 2007]. Выявлена взаимосвязь между продолжительностью ишемии и риском острого отторжения сердечного трансплантата, а также ускоренного развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца и хронической дисфункции в отдаленные сроки после ТС [Jernryd V. et al., 2020].



Выраженная ранняя дисфункция сердечного трансплантата, потребовавшая применения МПК, развилась в 13,1% наблюдений и соответствовала прогнозируемой частоте её возникновения по шкале RADIAL ( $16,4 \pm 4,6\%$ ). По данным мета-анализа, проведенного Buchan T. A. et al (2021 г.), частота развития первичной дисфункции пересаженного сердца составляет 20,5%, в том числе тяжелой степени по классификации ISHLT (2010 г.), требующей применения МПК, - 7,7% [Buchan T. A. et al., 2021]. Увеличение продолжительности ишемии донорского сердца свыше 240 мин повышает в 3 раза риск развития первичной дисфункции сердечного трансплантата [Sabatino M. et al. 2017]. Начиная с порогового значения 240 мин, дальнейшее увеличение продолжительности ишемии приводит к линейному возрастанию частоты развития первичной дисфункции пересаженного сердца [Buchan T. A. et al., 2021]. В более раннем исследовании Marasco S. F. et al (2007 г.) увеличение времени ишемии с 240 мин до 360 мин и более увеличило частоту возникновения ранней дисфункции сердечного трансплантата в 2,9 раза (с 17% до 50%), частоту применения посттрансплантационной МПК – в 4,4 раза (с 7% до 31%) и увеличило медиану продолжительности лечения в условиях ОРИТ в 3,3 раза (с 3 дней до 10 дней) [Marasco S. F. et al., 2007]. Таким образом по данным Marasco S. F. et al (2007 г.) у каждого второго реципиента развивается первичная дисфункция при увеличении времени ишемии пересаженного сердца свыше 6 ч, а каждый 3 реципиент нуждается в МПК при данных сроках ишемии сердечного трансплантата [Marasco S. F. et al., 2007]. Buchan T. A. et al (2021 г.) установили, что увеличение длительности ишемии донорского сердца на 1 ч увеличивает частоту возникновения первичной дисфункции на 1%, в то время как повышение возраст донора сердца на 10 лет – на 65% [Buchan T. A. et al., 2021]. Предтрансплантационное применение ВАЭМО сопряжено с 10-кратным увеличением частоты развития первичной дисфункции сердечного трансплантата [Sing S. S. A. et al., 2019].

Показатели госпитальной летальности у реципиентов с первичной дисфункцией варьируются в большом диапазоне (от 19% до 37%) и в большинстве

исследований зависят от выраженности её гемодинамических проявлений [Isaac D., 2013]. В проведенном исследовании госпитальная летальность реципиентов с первичной дисфункцией сердечного трансплантата, потребовавшей МПК, составила 20% (1 из 5) или 33,3% от всех случаев (1 из 3) госпитальной летальности при трансплантации с длительностью ишемии донорского сердца > 6 ч.

Госпитальная выживаемость реципиентов с экстремально (> 6 ч) длительной ишемией сердечного трансплантата составила 92,1%, что сопоставимо со значениями данного показателя (93%) при ТС в пределах рекомендованной продолжительности (<240 мин) ишемии пересаженного сердца [Marasco S. F. et al., 2007].

Таким образом, проведенное исследование установило:

1. 2,53% трансплантаций сердца было выполнено с длительностью ишемии более 6 ч, что во всех наблюдениях было обусловлено территориальной удаленностью донорского базы от трансплантационного центра.
2. При трансплантации с чрезмерно длительной (более 6 ч) ишемией сердечного трансплантата частота развития тяжелой ранней дисфункции пересаженного сердца, потребовавшей применения механической поддержки кровообращения (вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация), составила 13,1% [Попцов В. Н. и соавт., 2022]
3. Госпитальная выживаемость реципиентов при трансплантации с чрезмерно длительной (более 6 ч) ишемией сердечного трансплантата составила 92,1%.

## **ГЛАВА 4. 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**

### **4.1 Введение**

Превентивная методика применения ВАЭКМО при кардиохирургических вмешательствах рассматривается в качестве одного из перспективных направлений улучшения результатов оперативного вмешательства у пациентов высокого операционного риска [Dobrilovich N. et al., 2019; Kim T. S. et al., 2011]. Предпосылкой к проведению данного исследования явилось предположение, что выполнение ТС с предполагаемым длительным сроком ишемии сердечного трансплантата в условиях непосредственно перед операцией начатой ВАЭКМО (превентивная или профилактическая методика) будет способствовать поддержанию системной гемодинамики в предперфузионном периоде, сокращению времени реперфузии (временной интервал между снятием зажима с аорты и окончанием ИК), общей длительности искусственного кровообращения (ИК), 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 МПК методом периферической ВАЭКМО 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).

## 4.2 Результаты исследования

У реципиентов группы “превентивная ВАЭЖМО” непосредственно перед началом операции по ТС после индукции анестезии производили пункцию и катетеризацию бедренных сосудов и по описанной ранее методике, принятой в нашем центре, выполняли канюляцию бедренных сосудов с последующим подключением к контуру ЭЖМО [Попцов В.Н. и соавт., 2017].

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”) (**таблица 15**). Соответственно неотложность выполнения ТС у реципиентов групп “преТС ВАЭЖМО” и “превентивная ВАЭЖМО” соответствовала UNOS 1А.

Таблица 15 - Предтрансплантационная клиническая характеристика 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
n	23	9	6			
Возраст, лет M±σ Me [Q1; Q3]	49,0±9,9 48,0 [46,0; 57,0]	48,8±11,9 52,0 [39,5; 57,0]	50,5±8,7 49,0 [45,0;54,0]	0,962	0,738	0,770
Пол женщины (n/%)	1/ 4,3	2/22,2	2/33,3	0,184	0,100	1,000
Вес, кг M±σ Me [Q1; Q3]	81,4±15,6 79,5 [70,0; 88,3]	84,8±18,6 91,0 [74,8;97,5]	84,8±20,5 88,5 [74,5;98,8]	0,603	0,659	1,000
Поверхность тела, м <sup>2</sup> M±σ Me [Q1; Q3]	1,92±0,23 1,90 [1,79; 2,10]	2,01±0,26 2,1 [1,90;2,10]	1,95±0,28 2,0 [1,89;2,10]	0,345	0,787	0,678
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> M±σ Me [Q1; Q3]	26,7±4,4 26,4 [24,2; 28,4]	28,5±6,7 28,5 [23,9; 31,8]	28,8±7,4 28,9 [23,1;34,7]	0,378	0,376	0,936
Основное заболевание: ДКМП, (n/%) ИБС, (n/%)	10/43,5 11/47,8	4/44,4 5/55,6	2/33,3 4/66,7	1,000 1,000	1,000 0,651	1,000 1,000
Ф. К. по NYHA M±σ Me [Q1; Q3]	3,1±0,3 3,0 [3,0;3,0]	3,8±0,5 4,0 [3,8;4,0]	3,9±0,2 4,0 [4,0;4,0]	0,001	0,001	0,652
Неотложность трансплантации по алгоритму UNOS: Статус 1А, (n/%) Статус 1В, (n/%) Статус 2, (n/%)	3/13,0 5/21,7 15/65,3	9/100 0/0,0 0/0,0	6/100 0/0,0 0/0,0	0,001	0,001	

\*А – различие (p) “без ВАЭКМО” и “преТС ВАЭКМО”, Б - различие (p) “без ВАЭКМО” и “превентивная ВАЭКМО”, В - различие (p) “преТС ВАЭКМО” и “превентивная ВАЭКМО”, ИМТ – индекс массы тела, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, Ф. К. – функциональный класс, UNOS – United Network for Organ Sharing.

Предтрансплантационные нарушения системной и центральной гемодинамики перед началом МПК у реципиентов группы “преТС ВАЭКМО” были более выражены, что выражалось достоверно низкими значениями АДср., ЛСС, СИ и достоверно высокими значениями ДПП, ДЛАСр., ЗДЛА по сравнению с группой “без ВАЭКМО” или с обеими группами “без ВАЭКМО” и “превентивная ВАЭКМО” (таблица 16).

Таблица 16 - 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 <sup>2</sup> 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.

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 (таблица 17).

Таблица 17 - Результаты предтрансплантационного эхокардиографического исследования у реципиентов с и без предтрансплантационной ВАЭЖМО при трансплантации с ишемией сердечного трансплантата > 6 ч (n=38)

Показатель	Ишемия сердечного трансплантата > 6 ч (n=38)			Достоверность различия (p) между		
	Без ВАЭЖМО	преТС ВАЭЖМО	Превентивная ВАЭЖМО	А	Б	В
Количество наблюдений	23	9	6			
ЛП, см M±σ, Me [Q1; Q3]	5,0±0,7 5,0 [4,5;5,5]	5,3±0,7 5,6 [5,4;5,7]	5,1±0,5 5,4 [5,0;5,4]	0,284	0,746	0,558
ПЖ, см M±σ, Me [Q1; Q3]	3,2±0,6 3,0 [2,9;3,4]	3,3±0,7 3,2 [2,8;3,8]	3,3±0,6 3,3 [2,9;3,7]	0,688	0,719	1,000
КДОЛЖ, мл M±σ, Me [Q1; Q3]	249,6±64,3 251,0 [220,0;295,0]	220,3±95,4 230,0 [144,5;262,0]	197,8±52,6 191,0 [169,3;219,0]	0,321	0,081	0,610
ФИЛЖ, % M±σ, Me [Q1; Q3]	25,7 ±8,1 24,0 [18,0;29,0]	20,1±8,9 18,0 [13,0;22,5]	17,5±7,0 18,8 [12,3;23,5]	0,097	0,032	0,559
Митральная регургитация, степень M±σ, Me [Q1; Q3]	1,9±0,7 2,0 [1,7;2,3]	2,8±0,3 2,7 [2,4;2,9]	2,3±0,5 2,3 [2,2;2,6]	0,001	0,202	0,030
Трикуспидальная регургитация, степень M±σ, Me [Q1; Q3]	1,8±0,5 2,0 [1,0;2,0]	2,7±0,5 2,6 [2,3;3,0]	2,2±0,3 2,2 [2,1;2,7]	0,001	0,074	0,048

А – различие (p) “без ВАЭЖМО” и “преТС ВАЭЖМО”, Б - различие (p) “без ВАЭЖМО” и “превентивная ВАЭЖМО”, В - различие (p) “преТС ВАЭЖМО” и “превентивная ВАЭЖМО”, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, КДОЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, ФИЛЖ – фракция изгнания левого желудочка.

Результаты предтрансплантационного лабораторного исследования продемонстрировали достоверно низкие значения предоперационного уровня Hb, тромбоцитемии, общего белка и более высокие значения мочевины, общего билирубина, АСТ, МНО у реципиентов группы “преТС ВАЭКМО” по сравнению с реципиентами группы “без ВАЭКМО” или с обеих групп “без ВАЭКМО” и “превентивная ВАЭКМО” (таблица 18).

Таблица 18 - Результаты предтрансплантационного лабораторного обследования 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			
Hb, г/дл M±σ, Me [Q1; Q3]	13,4±3,4 13,7 [12,1;15,9]	11,0±1,8 11,0 [9,8;11,8]	14,9±4,1 14,8 [14,5;15,3]	0,055	0,487	0,024
Тромбоциты, х 10 <sup>9</sup> /л M±σ, Me [Q1; Q3]	202,2±73,5 194,0 [144,0;240,0]	77,6±36,4 74,0 [60,2;85,4]	221,8±39,7 232,0 [204,5;249,3]	0,001	0,538	0,001
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л M±σ, Me [Q1; Q3]	7,9±2,5 7,2 [6,8;8,5]	8,9±2,1 8,5 [7,5;10,5]	6,3±2,8 5,6 [4,6;7,2]	0,317	0,174	0,082
Общий белок, ммоль/л M±σ Me [Q1; Q3]	74,7±6,0 76,3 [70,9;78,5]	68,2±5,5 66,0 [65,1;72,0]	73,3±2,5 73,1 [71,6;74,7]	0,009	0,585	0,055
Мочевина, ммоль/л M±σ, Me [Q1; Q3]	8,2±2,5 7,5 [6,3;9,2]	10,5±2,6 10,0 [8,2;13,0]	8,1±1,3 7,9 [7,2;8,7]	0,028	0,926	0,058
Креатинин, мкмоль/л M±σ, Me [Q1; Q3]	99,5±29,9 91,9 [80,2;121,8]	106,8±25,2 103,5 [84,3;125,4]	84,9±23,7 85,7 [75,7;94,9]	0,523	0,279	0,115



Продолжение Таблицы 18 - Результаты предтрансплантационного лабораторного обследования реципиентов с и без предтрансплантационной ВАЭЖМО при трансплантации с ишемией сердечного трансплантата > 6 ч (n=38)

Показатель	Ишемия сердечного трансплантата > 6 ч (n=38)			Достоверность различия (p) между		
	Без ВАЭЖМО	преТС ВАЭЖМО	Превентивная ВАЭЖМО	А	Б	В
количество наблюдений	23	9	6			
О. билирубин, мкмоль/л M±σ Me [Q1; Q3]	26,9±20,2 20,7 [13,7;35,0]	46,5±18,9 41,2 [20,8;62,0]	23,1±7,9 20,8 [17,1;26,7]	0,018	0,659	0,014
АЛТ, ед./л M±σ Me [Q1; Q3]	28,9±15,7 27,4 [16,7;35,3]	33,8±25,6 30,0 [24,3;45,7]	25,0±13,8 24,4 [16,9;32,5]	0,514	0,584	0,458
АСТ, ед./л M±σ Me [Q1; Q3]	27,0±10,2 25,2 [18,8;31,5]	47,7±24,8 35,0 [28,4;49,5]	31,2±12,2 33,9 [27,6;37,5]	0,002	0,395	0,158
МНО M±σ Me [Q1; Q3]	1,19±0,11 1,20 [1,10;1,30]	1,46±0,48 1,40 [1,20;1,64]	1,25±0,23 1,30 [1,10;1,40]	0,015	0,359	0,340
рНв M±σ Me [Q1; Q3]	7,37±0,05 7,40 [7,30;7,40]	7,47±0,08 7,50 [7,40;7,50]	7,43±0,05 7,40 [7,40;7,43]	0,001	0,014	0,298
BE <sub>v</sub> , ммоль/л M±σ Me [Q1; Q3]	0,16±2,0 0,6 [-1,5;1,2]	3,40±4,72 3,8 [-1,2;6,8]	3,31±1,93 3,5 [2,2;4,6]	0,010	0,001	0,966
Лактат крови, ммоль/л M±σ Me [Q1; Q3]	1,06±0,29 1,0 [0,8;1,4]	1,13±0,33 1,2 [0,98;1,30]	1,30±0,42 1,20 [1,00;1,45]	0,559	0,111	0,396
Na <sup>+</sup> крови, M±σ, ммоль/л Me [Q1; Q3]	134,6±3,3 134,0 [133,0;136,8]	136,5±4,2 135,5 [134,0;139,0]	137,5±9,1 134,0 [132,5;139,0]	0,994	0,209	0,776

\*А – различие (p) “без ВАЭЖМО” и “преТС ВАЭЖМО”, Б - различие (p) “без ВАЭЖМО” и “превентивная ВАЭЖМО”, В - различие (p) “преТС ВАЭЖМО” и “превентивная ВАЭЖМО”, Нв – гемоглобин, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, МНО – международное номенклатурное отношение, BE<sub>v</sub> – дефицит/избыток оснований смешанной венозной крови, P<sub>v</sub>O<sub>2</sub> – парциальное напряжение кислорода в смешанной венозной крови, S<sub>v</sub>O<sub>2</sub> – насыщение кислородом смешанной венозной крови

Исследование установило, что **доноры** при выполнении ТС реципиентам группы “превентивная ВАЭКМО” были достоверно старше по сравнению донорами групп “без ВАЭКМО” и “преТС ВАЭКМО” (**таблица 19**). Кроме того, 83,3% доноров при ТС реципиентам “превентивная ВАЭКМО” были женского пола и имели достоверно меньшие значения веса тела и отношение “вес донора – вес реципиента”. Доноры группы “без ВАЭКМО” имели меньшую продолжительность ИВЛ по сравнению с группой “преТС ВАЭКМО”. По характеру причин смерти головного мозга, потребности и дозировках инотропной/вазопрессорной поддержки, глобальным эхокардиографическим показателям (за исключением толщины МЖП), количеству факторов расширенного донорства, балльной оценке степени маргинальности (оценочные шкалы Eurotransplant Donor Heart Score, Donor Risk Index Model, RADIAL score) группы достоверно не различались (**см. таблицу 19, таблица 20, таблица 21, таблица 22**).

Таблица 19 - Результаты антропометрического и анамнестического исследований донора при трансплантации с ишемией донорского 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	Превентив- ная ВАЭКМО	А	Б	В
Количество наблюдений	23	9	6			
Возраст, лет M±σ Me [Q1; Q3]	42,6±7,5 44,0 [37,8;51,8]	41,0±6,2 43,5 [35,5;46,3]	49,0±6,3 48,0 [44,5;52,5]	0,575	0,066	0,030
Пол Женщины, (n/%)	0,0/0,0	0/0,0	5/83,3	-	0,001	0,002
Вес, кг M±σ Me [Q1; Q3]	81,5±12,0 80,0 [71,3;89,3]	77,9±10,8 77,5 [70,0;86,3]	66,5±15,8 60,0 [59,0;67,5]	0,440	0,016	0,085
Отношение “вес донора – вес реципиента” M±σ Me [Q1; Q3]	1,00±0,16 1,00 [0,92;1,10]	0,92±0,26 1,0 [0,70;1,06]	0,80±0,19 0,8 [0,70;0,93]	0,297	0,014	0,351
Причины смерти головного мозга: ОНМК,	20/87,0	8/77,8	6/100,0	1,000	1,000	1,000
ОРИТ/ИВЛ, M±σ, сутки Me [Q1; Q3]	1,9±0,9 2,0 [1,0;2,0]	3,7±2,7 3,0 [2,0;4,5]	2,3±0,9 2,5 [1,8;3,0]	0,007	0,343	0,351
СЛР n/%	0/0,00	0/0,00	0/0,0			

\*А – различие (p) “без ВАЭКМО” и “преТС ВАЭКМО”, Б - различие (p) “без ВАЭКМО” и “превентивная ВАЭКМО”, В - различие (p) “преТС ВАЭКМО” и “превентивная ВАЭКМО”, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЧМТ – черепно-мозговая травма, СЛР – сердечно-лёгочная реанимация, этап “К.” – этап кондиционирования донора, этап “И.” – этап перед началом оперативного вмешательства по изъятию донорских органов, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких

Таблица 20 - Кардиологическая и вазопрессорная симпатомиметическая поддержка у донора при трансплантации с ишемией сердечного трансплантата > 6 ч у реципиентов с и без предтрансплантационной ВАЭЖМО при (n=38)

Показатель	Ишемия сердечного трансплантата > 6 ч (n=38)			Достоверность различия (p) между		
	Без ВАЭЖМО	преТС ВАЭЖМО	Превентивная ВАЭЖМО	А	Б	В
Количество наблюдений	23	9	6			
Инотропная/вазопрессорная поддержка (этап "К.")				0,704	0,362	0,604
Да, n/%	13/56,5	6/66,7	5/83,3			
Нет, n/%	10/43,5	3/33,3	1/16,7			
Инотропная /вазопрессорная поддержка (этап "И.")				1,000	0,362	0,580
Да, n/%	13/56,5	5/55,6	5/83,3			
Нет, n/%	10/43,5	4/44,4	1/39,5			
ВИИ, балл (max)						
M±σ	35,4±27,6	29,9±32,3	36,7±16,3	0,632	0,914	0,644
Me	29,8	24,0	35,0			
[Q1; Q3]	[20,0;59,8]	[11,4;29,0]	[22,5;47,5]			
ВИИ, балл (min)						
M±σ	28,3±19,4	22,6±16,5	27,1±12,1	0,444	0,887	0,576
Me	29,6	24,0	20,0			
[Q1; Q3]	[12,0;35,0]	[11,5;29,0]	[17,5;30,5]			

\*А – различие (p) "без ВАЭЖМО" и "преТС ВАЭЖМО", Б - различие (p) "без ВАЭЖМО" и "превентивная ВАЭЖМО", В - различие (p) "преТС ВАЭЖМО" и "превентивная ВАЭЖМО", ВИИ – вазоактивный инотропный индекс.

Таблица 21 - Результаты эхокардиографического и лабораторного исследований донора 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			
ПЖ, см M±σ, Me [Q1; Q3]	2,6±0,4 2,5 [2,3;2,7]	2,4±0,3 2,4 [2,2;2,5]	2,4±0,9 2,4 [2,3;2,5]	0,186	0,417	1,000
МЖП, см M±σ Me [Q1; Q3]	1,20±0,24 1,20 [1,00;1,30]	1,29±0,21 1,2 [1,0;1,5]	1,10±0,08 1,1 [1,0;1,1]	0,332	0,329	0,056
КДОЛЖ, мл M±σ, Me [Q1; Q3]	103,0±27,6 100,0 [87,3;121,0]	95,6±18,3 91,0 [82,5;101,5]	94,8±15,4 92,5 [85,8;101,5]	0,465	0,494	0,931
ФИЛЖ, % M±σ Me [Q1; Q3]	63,2±6,3 64,0 [59,0;67,0]	61,5±3,7 61,0 [59,8;64,3]	64,0±1,2 64,0 [63,0;65,0]	0,456	0,786	0,137
Na <sup>+</sup> , ммоль/л M±σ Me [Q1; Q3]	144,8±8,6 140,0 [139,0;150,0]	145,8±11,9 144,0 [138,5;150,0]	144,5±4,9 145,5 [142,8;146,3]	0,793	0,915	0,806
Hb, г/дл M±σ Me [Q1; Q3]	12,4±2,8 12,3 [10,5;14,0]	11,9±2,4 11,8 [9,7;13,6]	9,7±1,9 9,7 [9,1;10,3]	0,641	0,035	0,083
Общий белок, г/л M±σ Me [Q1; Q3]	61,5±13,4 66,5 [55,0;67,8]	63,8±9,6 66,0 [56,6;70,0]	60,5±13,8 65,5 [60,8;70,3]	0,643	0,702	0,592

\*А – различие (p) “без ВАЭКМО” и “преТС ВАЭКМО”, Б - различие (p) “без ВАЭКМО” и “превентивная ВАЭКМО”, В - различие (p) “преТС ВАЭКМО” и “превентивная ВАЭКМО”, ПЖ – правый желудочек, МЖП – межжелудочковая перегородка, КДОЛЖ – конечно-диастолический объём левого желудочка, КСОЛЖ – конечно-систолический объём левого желудочка, УО – ударный объём, ФИЛЖ – фракция изгнания левого желудочка, Hb – гемоглобин.

Таблица 22 - Факторы расширенного донорства сердца и степень субоптимальности донора 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			
фактор расширенного донорства сердца (n), M±σ, Me [Q1; Q3]	2,1±0,3 2,0 [1,8;2,1]	2,1±0,4 2,0 [1,9;2,1]	2,2±0,5 2,1 [1,8;2,3]	1,000	0,534	0,674
Eurotransplant Donor Heart Score, балл M±σ, Me [Q1; Q3]	18,6±5,6 18,0 [16,3;20,5]	19,7±6,2 19,1 [17,3;22,0]	22,8±7,4 20,6 [18,2;23,5]	0,631	0,429	0,395
Donor Risk Index Model, балл M±σ, Me [Q1; Q3]	6,4±1,9 6,0 [5,0;7,2]	6,9±2,5 6,5 [5,2;8,0]	7,4±2,7 7,2 [5,8;8,5]	0,545	0,302	0,719
RADIAL score, балл M±σ, Me [Q1; Q3]	2,7±0,7 2,6 [2,4;3,0]	2,8±0,9 2,6 [2,5;3,2]	3,1±0,7 3,0 [2,6;3,4]	0,740	0,223	0,504

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 23). 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. Соответственно в связи с развитием тяжелой первичной дисфункции у 4 реципиентов группы “без ВАЭКМО” потребовалось подключение к системе периферической ВАЭКМО в раннем постперфузионном периоде. У всех реципиентов (n=9) группы “преТС ВАЭКМО” и у 5 из 6 реципиентов группы “превентивная ВАЭКМО” в посттрансплантационном периоде МПК продолжили применять в страховочном режиме. Объемная скорость экстракорпорального кровотока и продолжительность посттрансплантационного применения ВАЭКМО была достоверно меньше у реципиентов группы “превентивная ВАЭКМО”. По объему интра- и послеоперационной кровопотери и потребности в трансфузионной терапии реципиенты группы “превентивная ВАЭКМО” не отличались от реципиентов группы “без ВАЭКМО”. Соответственно значения данных показателей были достоверно больше у реципиентов группы “преТС ВАЭКМО” по сравнению с реципиентами групп “превентивная ВАЭКМО” и “без ВАЭКМО”. Продолжительность послеоперационной ИВЛ была достоверно меньше у реципиентов групп “преТС ВАЭКМО” и “превентивная ВАЭКМО”. Потребность в ЗПТ была достоверно больше у реципиентов группы “преТС ВАЭКМО” и составила 66,7%. Реципиенты групп “без ВАЭКМО” и “превентивная ВАЭКМО” не различались по потребности в послеоперационной ЗПТ, частота применения которой составила соответственно 21,7% и 16,7%. Группы статистически не различались по длительности послеоперационного лечения в условиях ОРИТ и госпитальной летальности. Летальность в группе “превентивная ВАЭКМО” отсутствовала.

Таблица 23 - 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
допамин (max), мкг/кг/мин M±σ Me [Q1; Q3]	9,6±2,9 8,5 [7,5; 10,3]	7,1±2,4 7,0 [5,5; 9,0]	6,9±1,0 8,0 [7,5; 8,0]	0,029	0,035	0,851
адреналин (max), мкг/кг/мин M±σ Me [Q1; Q3]	73,8±25,9 65,0 [50,0; 80,0]	47,6±17,8 40,0 [35,0; 55,0]	46,5±15,2 42,5 [38,3; 60,0]	0,009	0,021	0,903
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



Продолжение Таблицы 23 - 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			
ПостТС ВАЭКМО, n/%	4/14,5	9/100,0	6/100,0			
ПостТС ВАЭКМО, л/мин М±σ Ме [Q1; Q3]	3,3±0,4 3,1 [3,3;3,5]	2,3±0,2 2,2 [2,0;2,4]	1,8±0,4 2,1 [1,6;2,0]	0,001	0,001	0,007
ВАЭКМО, ч М±σ Ме [Q1; Q3]	116,6±23,5 110 [105; 130,0]	63,6±13,5 55,0 [50,0; 65,7]	47,4±8,9 42,7 [38,7;52,1]	0,001	0,001	0,023
ВАЭКМО, > 3 суток n/%	4/14,5	0/0,00	1/0,00	0,303	1,000	0,400
Кровопотеря, мл М±σ Ме [Q1; Q3]	1081,3±324,5 1010 [860,0; 1350,0]	3671,4±849,8 3200 [2750,0; 5200,0]	835,0±448,0 555,0 [465,0; 825,0]	0,001	0,137	0,001
Эритромаcса, мл М±σ Ме [Q1; Q3]	570,4±181,3 500,0 [350,0; 825,0]	1847,3±643,2 1800,0 [1016,0; 3160,0]	610,5±98,3 380,4 [320,3; 550,5]	0,001	0,609	0,001
СЗП, мл М±σ Ме [Q1; Q3]	1020,4±427,1 950,0 [700,0; 1300,0]	3040,8±744,3 2830,0 [2450,0; 4270,0]	960,7±340,5 880,3 [800,5; 1150,4]	0,001	0,756	0,001
ЗПТ, %	5/21,7	6/66,7	1/16,7	0,035	1,000	0,119
ОРИТ, сутки М±σ Ме [Q1; Q3]	5,3±3,2 5,0 [4,2;6,0]	6,5±3,8 6,0 [5,5;7,8]	5,0±2,9 4,7 [4,1;6,2]	0,372	0,837	0,426
Госпитальная летальность, n/%	2/8,7	1/11,1	0/0,00	1,000	1,000	1,000

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

### 4.3 Обсуждение

ТС с длительным сроком ишемии сердечного трансплантата характеризуется увеличенной продолжительностью периода реперфузии (до 1 ч и более) и соответственно длительности ИК, что связано с постепенным, медленным восстановлением сократительной способности миокарда и насосной функции пересаженного сердца. Продолжительное ИК является важным фактором развития полиорганных нарушений и причиной осложнённого течения послеоперационного периода у реципиентов сердца [Jernryd V. et al., 2019]. Кроме того, ТС с прогнозируемой экстремально длительной ишемией трансплантата сердца сопряжена с повышенным риском нарушения насосной функции сердечного трансплантата на ранних этапах его функционирования вплоть до развития тяжелой первичной дисфункции, в связи с выраженными проявлениями ишемическо-реперфузионного повреждения [Nakamura Y. et al., 2019]. Постепенное, замедленное восстановление сократительной способности миокарда трансплантата сердца делает необходимым использование симпатомиметических препаратов в больших дозировках, что негативно влияет на раннюю и отдаленную выживаемость реципиентов [Bianco J. C. et al., 2014]. При отсутствии восстановления насосной функции сердечного трансплантата показан переход с ИК на различные варианты вспомогательного кровообращения. Чрезмерное пролонгирование ИК в попытке дождаться быстрого разрешения дисфункции пересаженного сердца и соответственно запаздывание со своевременным окончанием ИК и началом применения вспомогательного кровообращения повышает риск летального исхода после ТС [Marasco S. F. et al., 2005; Noly P. E. et al., 2021]. Периферическая ВАЭКМО в настоящее время рассматривается в качестве ведущего метода МПК у реципиентов с тяжёлой первичной дисфункцией сердечного трансплантата [Truby L. K. et al., 2019].

Предшествующий опыт нашего центра по применению ВАЭКМО как краткосрочной предтрансплантационной МПК показал универсальность и результативность применения данного метода вспомогательного кровообращения как до, так и после ТС в случае развития тяжелой первичной дисфункции пересаженного сердца [Готье С.В. и соавт., 2016; Попцов В.Н. и соавт., 2017].

В связи с этим было предположено, что выполнение ТС в условиях превентивной МПК методом периферической ВАЭКМО обеспечит гемодинамическую стабильность не только в предперфузионном периоде, но и в раннем посттрансплантационном периоде на этапе восстановления насосной функции пересаженного сердца. “Плановый” переход с ИК на посттрансплантационную МПК методом периферической ВАЭКМО может способствовать сокращению времени реперфузии и длительности ИК, использованию симпатомиметических кардиотоников в меньших дозировках и поддержанию адекватного уровня системного кровообращения в случае грубого нарушения насосной функции сердечного трансплантата вследствие его тяжелой первичной дисфункции.

Исследование продемонстрировало, что пациенты, у которых применили ВАЭКМО в предтрансплантационном периоде, независимо от её методики (лечебная (мост к ТС) или превентивная), имели более выраженные проявления ХСН, нарушения центральной и системной гемодинамики, что и обосновало использование предоперационной МПК. Соответственно наиболее выраженные предтрансплантационные расстройства гемодинамики были у пациентов, у которых была использована ВАЭКМО в качестве механического краткосрочного моста к ТС [Hébert M. et al., 2021]. Трансплантационные центры с большим объёмом ТС имеют клиничко-организационные возможности применения ВАЭКМО как метода краткосрочной МПК перед ТС с гарантированным дожитием до пересадки сердца в оптимальные сроки (до 10-14 дней) [Попцов В.Н. и соавт., 2017]. Однако, необходимо учитывать, что пациенты с предтрансплантационной ВАЭКМО относятся к наиболее тяжелой

категории реципиентов сердца с высоким риском периоперационных осложнений и показателями ранней посттрансплантационной выживаемости, уступающими реципиентам без дооперационной МПК [Cohen W. G. et al., 2022; Eduardo Barge-Caballero E. et al., 2018].

Одним из разрабатываемых направлений периоперационной МПК в кардиохирургии является стратегия профилактического или превентивного применения ВАЭКМО у пациентов высокого риска интраоперационных жизнеугрожающих нарушений гемодинамики различного генеза или развития посткардиотомной ОСН [Abdul-Rahman T. et al., 2023; van den Brink F. S. et al. et al., 2020; Kmiec L. et al., 2020]. В международных рекомендациях по профилактике и лечению посткардиотомной ОСН превентивное или профилактическое применение ВАЭКМО рассматривается как одна из высокоэффективных мер своевременной коррекции гемодинамических нарушений, обусловленных развитием данного критического осложнения [Lorusso R., et al., 2021].

Нами было предположено, что превентивное подключение пациента к контуру ВАЭКМО непосредственно перед началом операции по ТС обеспечит гарантированное поддержание системной гемодинамики, как в предперфузионном, так и в раннем посттрансплантационном периодах. При этом учитывался повышенный риск дестабилизации гемодинамики у пациентов с выраженными проявлениями ХСН вследствие прогрессирования миокардиальной недостаточности и/или жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма на наиболее критических этапах хирургического вмешательства, предшествующих началу ИК – стернотомия, выделение и наложение кисетных швов на полые вены, канюляция полых вен. Повышенный риск такого неблагоприятного сценария имеют пациенты, у которых ТС является повторным оперативным вмешательством, и требуется выполнения продолжительного и травматичного кардиолиза вследствие выраженного спаечного процесса в полости перикарда.

Так как ТС с ожидаемой длительной ишемией может сопровождаться развитием выраженного ишемическо-реперфузионного повреждения и развитием первичной дисфункции сердечного трансплантата, то превентивное применение ВАЭКМО гарантирует поддержание системной гемодинамики в случае развития данного осложнения.

Предоперационное подключение пациента к контуру ВАЭКМО обеспечивает быстрый и своевременный переход на вспомогательное кровообращение, сокращая время реперфузии и ИК, а также напряженность симпатомиметической кардиотонической терапии в постперфузионном периоде [Bulnes J. F. et al., 2023]. Тем самым уменьшается риск развития тяжелой полиорганной недостаточности в случае возникновения тяжелой первичной дисфункции сердечного трансплантата

Исследование продемонстрировало, что при превентивном начале применения ВАЭКМО непосредственно перед ТС само трансплантационное кардиохирургическое вмешательство протекает с достоверно меньшим объёмом кровопотери и трансфузионной терапии по сравнению с реципиентами, у которых ВАЭКМО применили в качестве предтрансплантационной МПК (мост к трансплантации). Кроме того, по этим показателям реципиенты с превентивной ВАЭКМО и без его предоперационного применения не отличались друг от друга. Также отмечено, что реципиенты с послеоперационным ВАЭКМО характеризовались меньшей продолжительностью послеоперационной ИВЛ, что можно объяснить возможностью безопасного перевода на самостоятельное дыхание под контролем экстракорпорального кровообращения и газообмена [Youn T. et al., 2020].

Таким образом, исследование продемонстрировало возможность результативного применения ВАЭКМО как профилактической меры, направленной на предупреждение развития интра- и послеоперационных жизнеугрожающих расстройств гемодинамики при выполнении ТС с чрезмерно длительным (более 6 ч) сроком ишемии сердечного трансплантата.

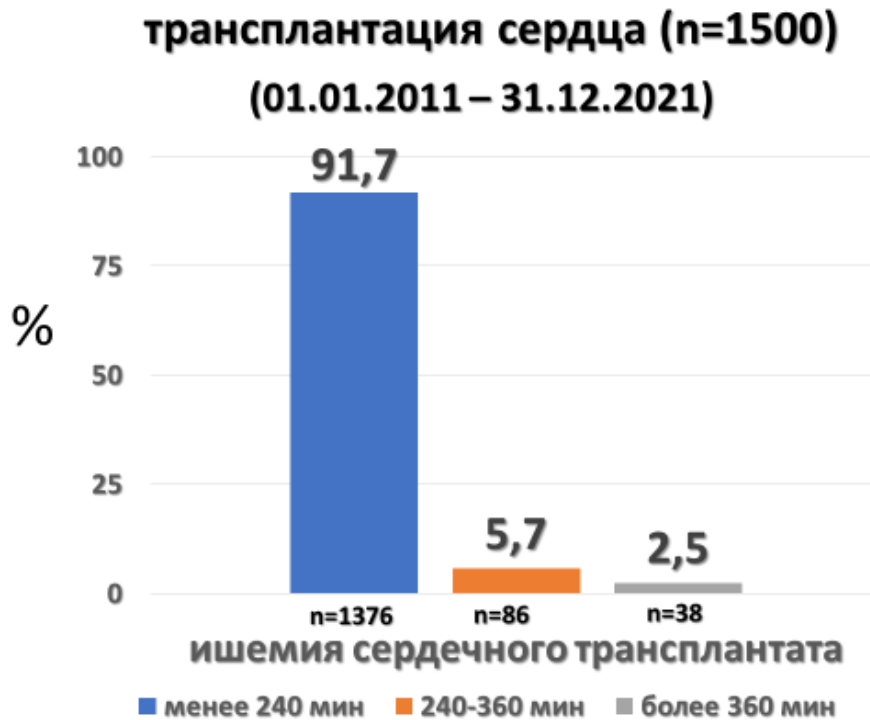
## ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ИШЕМИИ НА РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

### 5.1 Введение

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 (n=1500), результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования доноров сердца, течения перитрансплантационного периода, ранней и отдаленной выживаемости 3-х когорт реципиентов в зависимости от продолжительности ишемии сердечного трансплантата: < 4 ч, 4-6 ч и > 6 ч (**таблица 24, рисунок 2**). Таким образом, целью исследования явилось сравнение результатов ТС у реципиентов с разной продолжительностью ишемии донорского сердца.

*Таблица 24 - Количество и доля трансплантаций в год с разной длительностью ишемии сердечного трансплантата, выполненных в ФГБУНМИЦТНО им. академика В. И. Шумакова (2011-2021 г. г.).*

Год	Количество трансплантаций			
	Общее количество	Ишемия трансплантата, мин		
		<240	240-360	>360
2011 n/%	37	37/100	0/0,0	0/0,0
2012 n/%	62	61/98,4	1/1,6	0/0,0
2013 n/%	102	95/93,1	6/5,9	1/0,9
2014 n/%	96	85/88,5	9/9,5	2/2,0
2015 n/%	103	93/90,3	8/8,6	2/2,1
2016 n/%	132	122/92,4	7/5,3	3/2,3
2017 n/%	161	149/92,6	6/3,7	6/3,7
2018 n/%	194	175/90,2	13/6,7	6/3,1
2019 n/%	212	192/90,6	11/5,2	9/4,2
2020 n/%	190	180/94,7	10/5,3	0/0,0
2021 n/%	211	187/88,6	15/7,1	9/4,3



*Рисунок 2 - Доля трансплантаций с разной продолжительностью ишемии сердечного трансплантата, выполненных в ФГБУ НМИЦТИО им. академика В. И. Шумакова (2011-2011 г. г.).*

## **5.2 Сравнительная характеристика реципиентов при трансплантации сердца с разной продолжительностью ишемии сердечного трансплантата**

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 (**таблица 25**).

Таблица 25 - Предтрансплантационные антропометрические параметры реципиентов при трансплантации 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			
Возраст, лет M±σ Me [Q1; Q3]	46,2±13,3 49,0 [37,0; 56,0]	46,5±12,8 48,0 [36,0; 56,0]	44,7±12,0 48,0 [42,0;57,0]	0,839	0,495	0,463
Возраст 60-69 лет, n/% ≥70 лет, /%	195/14,2 7/0,5	10/11,6 1/1,2	7/18,4 0/0,0	0,618 0,965	0,615 0,464	0,465 0,673
Пол женщины (n/%) мужчины (n/%)	203/14,8 1054/76,6	11/12,8 75/87,2	5/13,2 33/86,8	0,502 0,502	0,787 0,787	0,815 0,815
Рост, см M±σ Me [Q1; Q3]	174,2±10,3 175,0 [170,0;180,0]	175,0±7,9 176,0 [172,0;180,0]	174,4±9,2 175,0 [170,0;177,0]	0,479	0,906	0,712
Вес, кг M±σ Me [Q1; Q3]	79,7±18,4 79,0 [68,0; 90,5]	77,4±17,2 76,0 [70,0;85,0]	82,8±16,4 80,5 [70,0;95,8]	0,259	0,304	0,105
Поверхность тела, м <sup>2</sup> M±σ Me [Q1; Q3]	1,92±0,23 1,90 [1,79; 2,10]	1,90±0,22 1,90 [1,80;2,05]	1,97±0,22 2,0 [1,83;2,09]	0,433	0,186	0,105
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> M±σ Me [Q1; Q3] ≥ 30,0 кг/м <sup>2</sup> , (n/%)	26,0±6,0 25,5 [22,7; 29,2] 271/19,7	25,0±4,9 24,5 [21,9; 28,1] 12/14,0	27,5±5,4 26,8 [23,8;31,7] 11/28,9	0,130 0,243	0,128 0,229	0,012 0,084

\*ИМТ – индекс массы тела

Доля реципиентов с предтрансплантационным основным заболеванием ДКМП была (p<0,033; группа “< 4 ч” против группы “4-6 ч”) или имела тенденцию (p<0,060; группа “< 4 ч” против группы “> 6 ч”) быть больше у реципиентов с продолжительностью ишемии < 4 ч (таблица 26). Клинические проявления ХСН (Ф. К. по классификации NYHA) были более выраженными (p<0,05) 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” по сравнению с группой “< 4 ч”. Доля реципиентов с предтрансплантационной МПК также имела тенденцию быть большей ( $p=0,089$ ) в группе “> 6 ч” по сравнению с группой “< 4 ч”.

Таблица 26 - Предтрансплантационная клиническая характеристика реципиентов при трансплантации 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			
Основное заболевание:						
ДКМП, (n/%)	747/53,3	36/41,9	16/42,1	<b>0,033</b>	0,186	0,864
ИБС, (n/%)	500/36,3	39/45,3	20/52,6	0,118	<b>0,060</b>	0,580
РКМП, (n/%)	16/1,2	2/2,3	1/2,6	0,657	0,948	0,595
ГКМП, (n/%)	25/1,8	1/1,2	0/0,0	0,980	0,830	0,673
Пороки сердца, (n/%)	44/3,2	3/3,5	0/0,0	0,868	0,518	0,595
Дисфункция, (n/%)	36/2,6	4/4,7	1/2,6	0,434	0,611	0,975
ранняя, (n/%)						
...поздняя, (n/%)	9/0,7	2/2,3	0/0,0	0,273	0,593	0,861
Аритмогенная дисплазия, (n/%)	27/2,0	2/2,3	1/2,6	0,870	0,766	0,595
Другое, (n/%)	8/0,6	0/0,0	0/0,0	0,965	0,532	-
	0/0,0	1/1,2	0/0,0	0,061	-	0,673
Ф. К. по NYHA						
M±σ	3,3±0,5	3,4±0,5	3,8±0,4	0,072	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
Me	3,0	3,0	4,0			
[Q1; Q3]	[3,0;4,0]	[3,0;4,0]	[4,0;4,0]			
Неотложность трансплантации по алгоритму UNOS:						
Статус 1А, (n/%)	449/32,6	33/38,4	18/47,4	0,376	<b>0,084</b>	0,459
Статус 1В, (n/%)	223/16,2	17/19,8	5/13,2	0,475	0,779	0,527
Статус 2, (n/%)	704/51,1	36/41,9	15/39,4	<b>0,018</b>	0,766	0,709
МПК						
n/%	419/30,5	27/27,6	17/44,7	0,949	<b>0,089</b>	0,174
ВАЭКМО, (n/%)	399/29,0	25/29,1	15/39,5	0,914	0,223	0,350
ЛЖО/БВО, (n/%)	11/0,8	2/2,3	2/5,3	0,384	<b>0,045</b>	0,762
ВАБК, (n/%)	9/0,7	-	-			

\*ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, РКМП – рестриктивная кардиомиопатия, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, Ф. К. – функциональный класс, UNOS – United Network for Organ Sharing, МПК – механическая поддержка кровообращения, ВАЭКМО – вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация, ЛЖО – левожелудочковый обход, БВО – бивентрикулярный обход, ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация.

Предтрансплантационные показатели лёгочной гипертензии (ТПГ и ЛСС) были достоверно ниже у реципиентов групп “4-6 ч” и “> 6 ч” по сравнению с группой “< 4 ч” (таблица 27).

Таблица 27 - Предтрансплантационные параметры системной и лёгочной гемодинамики 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			
АДср., мм рт. ст. M±σ, Me [Q1; Q3]	79,9±12,6 79,0 [0,71;0,88]	79,5±11,9 78,5 [70,5;87,8]	78,2±11,7 78,0 [68,0;84,0]	0,775	0,411	0,574
ЧСС, в мин M±σ, Me [Q1; Q3]	82,9±19,3 80,0 [68,0;95,0]	81,3±24,6 76,0 [66,0;91,0]	79,3±17,1 79,0 [66,0;99,0]	0,464	0,256	0,181
ДПП, мм рт. ст. M±σ, Me [Q1; Q3]	8,8±5,3 8,0 [5,0;11,0]	8,8±4,6 8,0 [5,0;11,0]	9,2±4,8 8,0 [6,0;13,0]	1,000	0,646	0,660
ДЛАСр., мм рт. ст. M±σ, Me [Q1; Q3]	29,6±11,0 29,0 [21,0;37,0]	27,3±10,4 26,0 [20,0;34,8]	25,1±8,1 26,0 [23,0;33,0]	0,059	0,012	0,249
ЗДЛА, мм рт. ст. M±σ, Me [Q1; Q3]	20,7±9,0 20,0 [14,0;28,0]	19,4±8,6 18,0 [12,5;25,0]	18,9±6,6 18,0 [14,0;22,0]	0,193	0,221	0,750
СИ, л/мин/м <sup>2</sup> M±σ, Me [Q1; Q3]	1,80±0,50 1,8 [1,4;2,1]	1,86±0,46 1,8 [1,6;2,1]	1,82±0,41 1,8 [1,5;2,1]	0,278	0,807	0,646
ТПГ, мм рт. ст. M±σ, Me [Q1; Q3]	8,9±4,4 8,0 [6,0;11,0]	7,9±4,1 8,0 [5,5;10,5]	6,2±2,8 7,0 [6,0;9,0]	0,024	0,001	0,022
ЛСС, ед. Вуда M±σ, Me [Q1; Q3]	2,8±1,6 2,5 [1,7;3,6]	2,5±1,3 2,4 [1,5;3,2]	2,3±1,2 2,3 [1,5;3,1]	0,089	0,056	0,421

\*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, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, КДОЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, ФИЛЖ – фракция изгнания левого желудочка.

Клинически значимого различия в значениях предтрансплантационных параметрах эхокардиографического исследования не выявлено (таблица 28).

Таблица 28 - Результаты эхокардиографического исследования перед трансплантацией сердца 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			
ЛП, см M±σ, Me [Q1; Q3]	5,1±1,8 4,9 [4,4;5,5]	5,0±1,1 4,9 [4,3;5,4]	5,1±0,7 5,1 [4,5;5,6]	0,611	1,000	0,607
ПЖ, см M±σ, Me [Q1; Q3]	3,3±0,7 3,3 [2,8;3,7]	3,2±0,7 3,2 [2,6;3,8]	3,2±0,7 3,0 [2,8;3,6]	0,199	0,385	1,000
КДОЛЖ, мл M±σ, Me [Q1; Q3]	256,6±95,3 245,0 [194,0;305,0]	268,3±73,3 258,0 [200,0;320,0]	231,1±82,4 238,0 [176,8;278,5]	0,264	0,103	0,013
ФИЛЖ, % M±σ, Me [Q1; Q3]	22,9 ±9,8 22,0 [19,0;28,0]	22,4±10,6 22,0 [19,0;29,0]	23,0±14,1 22,0 [16,0;27,3]	0,648	0,951	0,794
Митральная регургитация, степень M±σ, Me [Q1; Q3]	2,0±0,7 2,0 [2,0;2,0]	2,1±0,7 2,0 [2,0;3,0]	1,9±0,8 2,0 [1,0;2,0]	0,199	0,387	0,163
Трикуспидальная регургитация, степень M±σ, Me [Q1; Q3]	2,2±0,8 2,0 [2,0;2,0]	2,1±0,6 2,0 [2,0;3,0]	2,1±0,6 2,0 [2,0;3,0]	0,255	0,445	1,000

\*ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, КДОЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, ФИЛЖ – фракция изгнания левого желудочка

Дооперационное лабораторное исследование выявило сниженное количество уровня тромбоцитов в группе “> 6 ч” по сравнению с другими группами (таблица 29). По основным лабораторным показателям функции почек и печени группы достоверно не различались, за исключением повышенного ( $p < 0,05$ ) уровня АЛТ и АСТ у реципиентов группы “< 4 ч” по сравнению с реципиентами групп “4-6 ч” и “> 6 ч”. Группы не различались по предтрансплантационному статусу кислотно-основного состояния и газового состава смешанной венозной крови, за исключением более ( $p < 0,05$ ) высокого уровня ВЕв у реципиентов группы “> 6 ч” по сравнению с реципиентами групп “< 4 ч” и “4-6 ч”.

Таблица 29 - Результаты дотрансплантационного лабораторного исследования 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			
Hb, г/дл M±σ, Me [Q1; Q3]	12,9±2,7 13,1 [11,0; 14,8]	12,5±2,7 13,0 [10,8;14,5]	13,3±2,5 12,9 [11,2;15,0]	0,183	0,367	0,123
Эритроциты, х 10 <sup>12</sup> /л M±σ, Me [Q1; Q3]	4,51±0,92 4,5 [3,9;5,0]	4,43±0,81 4,5 [3,8;4,9]	4,40±0,71 4,4 [4,2;4,9]	0,431	0,465	0,844
Тромбоциты, х 10 <sup>9</sup> /л M±σ, Me [Q1; Q3]	194,6±76,4 194,0 [144,0;240,0]	200,2±89,4 202,5 [155,5;246,0]	173,2±70,5 173,5 [135,5;221,5]	0,514	0,088	0,001
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л M±σ, Me [Q1; Q3]	7,6±2,4 7,1 [6,0;9,5]	7,4±2,4 7,1 [6,0;8,5]	7,8±2,7 7,0 [6,1;8,9]	0,454	0,614	0,412
Общий белок, ммоль/л M±σ Me [Q1; Q3]	71,5±7,9 72,0 [66,0;76,3]	72,3±7,9 72,0 [66,9;76,3]	72,4±6,2 72,0 [67,3;76,5]	0,349	0,486	0,945
Мочевина, ммоль/л M±σ, Me [Q1; Q3]	8,2±3,7 7,3 [6,0;9,5]	7,9±3,9 7,0 [4,8;12,3]	8,1±3,3 7,5 [6,4;9,6]	0,467	0,869	0,783

Продолжение Таблицы 29 - Результаты дотрансплантационного лабораторного исследования 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			
Креатинин, мкмоль/л M±σ, Me [Q1; Q3]	99,29±47,5 91,1 [76,4;110,0]	90,4±29,4 87,5 [70,8;108,0]	100,7±31,2 89,5 [80,0;117,1]	0,087	0,856	0,080
О. билирубин, мкмоль/л M±σ Me [Q1; Q3]	30,8±24,4 23,2 [16,0;37,3]	27,3±17,3 22,0 [15,4;37,8]	33,1±23,3 23,7 [14,9;42,2]	0,191	0,566	0,126
АЛТ, ед./л M±σ Me [Q1; Q3]	49,3±41,2 25,8 [17,5;38,5]	38,9±28,0 23,0 [15,9;41,0]	30,7±31,8 23,5 [16,0;33,0]	0,021	0,006	0,415
АСТ, ед./л M±σ Me [Q1; Q3]	47,4±39,5 27,4 [21,0;37,0]	36,2±26,4 26,0 [20,0;35,3]	33,9±27,5 27,2 [20,0;35,9]	0,010	0,037	0,812
МНО M±σ Me [Q1; Q3]	1,35±0,41 1,20 [1,10;1,46]	1,32±0,31 1,20 [1,10;1,41]	1,29±0,32 1,20 [1,11;1,33]	0,505	0,656	0,367
pH <sub>в</sub> M±σ Me [Q1; Q3]	7,40±0,08 7,40 [7,30;7,40]	7,40±0,07 7,40 [7,38;7,42]	7,40±0,08 7,40 [7,39;7,40]	1,000	1,000	1,000
BE <sub>в</sub> , ммоль/л M±σ Me [Q1; Q3]	0,16±2,9 0,1 [-1,6;1,7]	0,47±2,38 0,5 [-0,7;2,1]	1,5±3,4 0,9 [-1,1;3,4]	0,332	0,005	0,055
P <sub>в</sub> O <sub>2</sub> , мм рт. ст. M±σ Me [Q1; Q3]	39,8±17,6 38,0 [33,6;43,4]	39,1±14,8 36,4 [38,0;42,6]	39,5±8,0 41,5 [35,0;45,7]	0,718	0,917	0,876
S <sub>в</sub> O <sub>2</sub> , % M±σ Me [Q1; Q3]	68,6±13,4 69,3 [61,6;76]	67,1±12,2 67,2 [58,7;76,0]	69,8±12,9 72,8 [65,0;76,9]	0,312	0,586	0,266
Лактат крови, ммоль/л M±σ Me [Q1; Q3]	1,17±0,67 1,0 [0,8;1,3]	1,04 ±0,38 1,0 [0,8;1,2]	1,1±0,4 1,1 [0,8;1,3]	0,075	0,234	0,389
Na <sup>+</sup> крови, ммоль/л M±σ, Me [Q1; Q3]	134,4±4,5 135,0 [132,0;137,0]	133,7±4,2 134,0 [131,0;136,0]	135,5±4,4 134,5 [133,0;137,8]	0,160	0,137	0,032

\*Hb – гемоглобин, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, МНО – международное номенклатурное отношение, BE<sub>в</sub> – дефицит/избыток оснований смешанной венозной крови, P<sub>в</sub>O<sub>2</sub> – парциальное напряжение кислорода в смешанной венозной крови, S<sub>в</sub>O<sub>2</sub> – насыщение кислородом смешанной венозной крови.

### 5.3 Сравнительная характеристика доноров при трансплантации сердца с разной продолжительностью ишемии сердечного трансплантата

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<sup>+</sup> крови, общего белка и тропонина I (таблица 30, таблица 31, таблица 32). В группах “4-6 ч” и “> 6 ч” причиной смерти головного мозга чаще (p<0,05) было острое нарушение мозгового кровообращения по сравнению с группой “< 4 ч”.

Таблица 30 - Результаты антропометрического и анамнестического исследований донора сердца при трансплантации 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			
Возраст, лет M±σ Me [Q1; Q3]	43,8±11,6 45,0 [35,0;53,0]	42,3±12,7 45,0 [32,0;53,0]	42,9±9,2 44,0 [36,0;47,8]	0,248	0,635	0,794
Пол Женщины, (n/%) Мужчины, (n/%)	322/23,4 1014/73,6	11/12,8 75/87,2	5/13,2 33/86,8	0,023 0,023	0,171 0,171	0,815 0,815
Вес, кг M±σ Me [Q1; Q3]	79,7±18,4 80,0 [70,0;90,0]	77,4±17,2 76,0 [70,0;85,0]	82,8±16,4 79,0 [70,0;89,3]	0,259	0,304	0,105
Отношение “вес донора – вес реципиента” M±σ Me [Q1; Q3]	1,05±0,30 1,0 [0,8;1,2]	1,05±0,35 1,0 [0,8;1,2]	0,96±0,21 1,0 [0,8;1,1]	1,00	0,66	0,144
Причины смерти головного мозга: ОНМК, ЧМТ, Другая	946/68,8 422/30,7 8/0,5	67/77,9 19/22,1 0/0,0	34/89,5 4/10,5 0/0,0	0,096 0,111 0,965	0,011 0,001 0,532	0,202 0,202 -
ОРИТ/ИВЛ, M±σ, сутки Me [Q1; Q3]	2,6±1,9 2,0 [1,0;3,0]	2,7±1,7 2,0 [1,0;3,0]	2,5±1,8 2,0 [1,0;3,0]	0,634	0,749	0,554
СЛР n/%	39/2,8	1/1,2	0/0,0	0,561	0,582	0,673

\*ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЧМТ – черепно-мозговая травма, СЛР – сердечно-лёгочная реанимация, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких

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” по сравнению с группами “< 4 ч” и “4 - 6 ч” (см. таблица 31).

Таблица 31 - Вазопрессорная и инотропная симпатомиметическая поддержка донора сердца при трансплантации 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			
Инотропная/вазопрессорная поддержка (этап “кондиционирование”)						
Да, n/%	1200/87,3	72/83,7	24/63,2	0,64	0,001	0,022
Нет, n/%	126/12,7	14/16,3	14/36,8	0,64	0,001	0,022
Инотропная/вазопрессорная поддержка (этап “перед изъятием”)						
Да, n/%	1054/76,6	68/79,1	23/60,5	0,693	0,036	0,053
Нет, n/%	322/23,4	18/20,9	15/39,5	0,693	0,036	0,053
ВИИ, балл этап “кондиционирование”				0,055	0,157	0,769
М±σ	49,2±36,7	40,7±31,8	38,5±31,6			
Me	30,5	30,0	27,8			
[Q1; Q3]	[15,0;60,0]	[17,5;60,0]	[18,8;59,3]			
ВИИ, балл этап “перед изъятием”				0,544	0,657	0,909
М±σ	30,4±38,8	27,5±27,3	26,8±18,5			
Me	20,0	20,0	26,0			
[Q1; Q3]	[10,0;40,0]	[9,5;37,8]	[11,0;32,5]			

\*ВИИ – вазоактивный инотропный индекс

Таблица 32 - Результаты эхокардиографического и лабораторного исследований донора сердца при трансплантации 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			
ПЖ, см M±σ, Me [Q1; Q3]	2,5±0,3 2,5 [2,4;2,7]	2,5±0,4 2,4 [2,3;2,7]	2,5±0,4 2,5 [2,3;2,7]	1,000	1,000	1,000
МЖП, см M±σ Me [Q1; Q3]	1,24±0,26 1,2 [1,04;1,3]	1,22±0,27 1,2 [1,0;1,4]	1,22±0,23 1,2 [1,1;1,3]	0,490	0,639	1,000
КДОЛЖ, мл M±σ, Me [Q1; Q3]	97,6±25,9 96,0 [80,0;114,0]	99,7±29,2 97,0 [78,5;122,3]	99,8±23,8 97,0 [85,5;118,0]	0,469	0,605	0,985
КСОЛЖ, мл M±σ Me [Q1; Q3]	32,8±16,3 33,0 [26,0;43,0]	35,5±15,1 34,0 [26,0;46,5]	36,9±14,9 43,5 [32,0;47,3]	0,135	0,126	0,634
УО, мл M±σ, Me [Q1; Q3]	64,8±17,5 60,0 [48,0;68,0]	64,2±18,9 62,0 [47,0;73,0]	62,9±20,4 67,5 [56,5;75,5]	0,759	0,504	0,388
ФИЛЖ, % M±σ Me [Q1; Q3]	63,3±8,7 65,0 [60,0;68,0]	64,1±7,8 65,0 [60,0;68,5]	62,8±5,2 64,0 [59,3;65,8]	0,406	0,725	0,350
Na <sup>+</sup> , ммоль/л M±σ Me [Q1; Q3]	146,1±11,1 144,0 [138,0;152,5]	147,2±11,3 145,0 [139,0;153,5]	145,1±9,3 143,0 [139,0;150,0]	0,373	0,582	0,317
Hb, г/дл M±σ Me [Q1; Q3]	11,8±2,9 12,0 [9,5;14,0]	11,8±2,7 11,5 [9,8;13,9]	12,0±2,7 12,0 [9,6;13,7]	0,950	0,613	0,673
Общий белок, г/л M±σ Me [Q1; Q3]	63,1±12,1 65,0 [54,9;71,0]	62,2±10,6 65,0 [55,5;67,0]	62,5±12,0 66,0 [56,0;70,0]	0,501	0,763	0,889
Тропонин I, пг/мл M±σ, Me [Q1; Q3]	0,18±0,12 0,14 [0,04;0,40]	0,19±0,15 0,15 [0,02;0,30]	0,17±0,14 0,13 [0,03;0,31]	0,461	0,614	0,486

\*ПЖ – правый желудочек, МЖП – межжелудочковая перегородка, КДОЛЖ – конечно-диастолический объём левого желудочка, КСОЛЖ – конечно-систолический объём левого желудочка, УО – ударный объём, ФИЛЖ – фракция изгнания левого желудочка, Hb – гемоглобин



Количество факторов расширенного донорства сердца ТС с длительностью ишемии сердечного трансплантата 4-6 и более 6 ч было больше ( $p < 0,05$ ), чем при ТС со значением данного показателя менее 4 ч (**таблица 33**). 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.

*Таблица 33 Факторы расширенного донорства и оценка степени субоптимальности донора при трансплантации 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			
фактор расширенного донорства сердца (n), M±σ, Me [Q1; Q3]	1,4±0,3 1,3 [1,2;1,5]	2,3±0,4 2,2 [2,0;2,5]	2,1±0,4 2,1 [1,9;2,2]	<0,001	<0,001	0,011
Eurotransplant Donor Heart Score, балл M±σ, Me [Q1; Q3]	14,2±2,2 14,0 [13,5;14,5]	18,4±4,3 18,3 [17,8;20,6]	19,2±8,2 19,0 [15,8;23,4]	<0,001	<0,001	0,806
Donor Risk Index Model, балл M±σ, Me [Q1; Q3]	6,1±0,4 6,0 [5,5;6,5]	6,5±0,9 6,3 [6,1;7,0]	6,7±2,1 6,6 [5,7;7,5]	<0,001	<0,001	0,458
RADIAL score, балл M±σ, Me [Q1; Q3]	2,2±0,3 2,1 [1,7;2,5]	2,7±0,7 2,6 [2,3;3,5]	2,9±1,0 2,8 [2,2;3,8]	<0,001	<0,001	0,203

#### **5.4 Сравнительная характеристика течения периоперационного периода при трансплантации с разной продолжительностью ишемии сердечного трансплантата**

В соответствии с характером распределения когорты реципиентов различались по длительности ишемии сердечного трансплантата (таблица 34). Продолжительность ИК у реципиентов с ишемией сердечного трансплантата в пределах от 4 до 6 ч и  $\geq 6$  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”). 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 [Попцов В. Н. и соавт., 2019 г.; Попцов В. Н. и соавт., 2022]. 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. Госпитальная выживаемость 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 3).

Таблица 34 - Периоперационный период у реципиентов с разной продолжительностью ишемий 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 сердечного 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
Ккардиотоническая 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
Госпитальная летальность, % (n)	7,2 (99)	8,1 (7)	7,9 (3)	0,910	0,878	0,755
Госпитальная 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

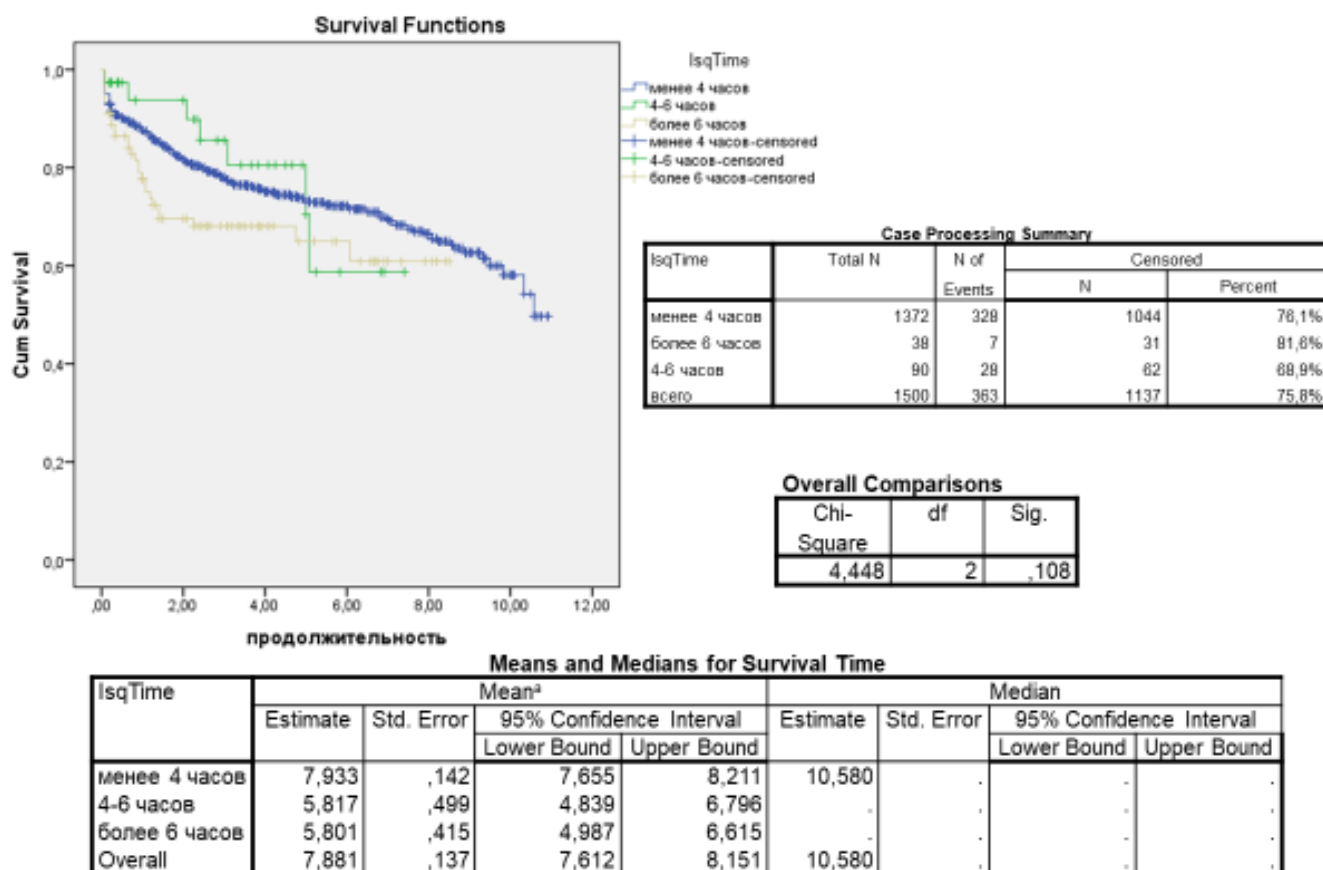


Рисунок 3 - Выживаемость реципиентов после трансплантации с разной продолжительностью (< 4 ч, 4-6 ч и > 6 ч) ишемии сердечного трансплантата (метод Каплана-Мейера)

## 5.5 Обсуждение

Влияние длительной ишемии сердечного трансплантата, как одного из ведущих критериев расширенного донорства сердца, на выживаемость реципиентов неоднозначно. Исследования демонстрируют как негативное влияние длительной ишемии сердечного трансплантата, так и его отсутствие на посттрансплантационную выживаемость. В исследовании Mitropoulos F. A. и соавт. (2005 г.) при сравнении двух групп реципиентов с длительностью ишемии трансплантата сердца > 300 мин (n=46) и < 240 мин (n=46) отсутствовало различие в 30-дневной и отдалённой выживаемости, в частоте возникновения острого клеточного отторжения и болезни коронарных артерий

пересаженного сердца [Mitropoulos F. A. et al. 2005;]. В исследовании Marasco S. L. и соавт. (2007 г.) доля ТС с длительностью ишемии сердечного трансплантата более 6 ч составило 10 % (42 из 420) [Marasco F. S. et al., 2007]. Госпитальная летальность в данной когорте реципиентов отсутствовала при достоверно большей потребности в посттрансплантационной МПК, заместительной почечной терапии, рестернотомии, длительности лечения в условиях ОРИТ по сравнению с реципиентами с меньшей длительностью ишемии донорского сердца. Авторы не выявили достоверного различия в 5- и 10-летней выживаемости между 4 когортами реципиентами с разной длительностью ишемии сердечного трансплантата (<240 мин; 241-300 мин; 301-360 мин; > 360 мин). Исследование Russo M. J. и соавт. (2007 г.) показало, что выживаемость реципиентов ниже при сочетании более старшего возраста донора с длительной ишемией сердечного трансплантата [Russo M. J. et al., 2007]. Медиана выживаемости после ТС от доноров в возрасте 20-33 лет в зависимости от длительности ишемии составила соответственно 10,6 лет (<3,49 ч), 9,9 лет (3,5-6,24 ч), 7,3 лет ( $\geq 6,25$  ч), после ТС от доноров  $\geq 34$  лет – соответственно 9,1 лет (<3,49 ч), 8,5 лет (3,5-5,49 ч), 6,3 лет ( $\geq 5,50$  ч). Авторы сделали заключение, что влияние длительности ишемии донорского сердца на выживаемость реципиентов зависит от возраста донора, и что сердца от молодых доноров более толерантны к длительной ишемии. Rustad L. A. и соавт. (2013 г.) при эхокардиографическом исследовании, выполненном в отдаленные сроки после ТС (1-8 (4,0) лет), выявили меньшие значения ФИЛЖ и скоростных характеристик миокарда левого и правого желудочков у реципиентов с длительностью ишемии донорского сердца > 200 мин по сравнению с реципиентами с меньшей продолжительностью ишемии сердечного трансплантата [Rustad L. A. et al., 2013]. Многоцентровое исследование Lund L. H. и соавт. (2017 г.), основанное на анализе данных регистра ISHLT, продемонстрировало наихудшие показатели выживаемости реципиентов после ТС с длительностью ишемии сердечного трансплантата  $\geq 6$  ч по сравнению с другими когортами реципиентов с меньшими значениями

данного показателя (0 - < 2 ч; 2 - < 4 ч; 4 - < 6 ч ) [Lund L. H. et al., 2017]. Исследование выявило почти двукратное увеличение частоты развития острого отторжения сердечного трансплантата в когорте реципиентов с длительностью ишемии  $\geq 6$  ч по сравнению с когортой реципиентов с длительностью ишемии < 2 ч при отсутствии влияния на частоту развития васкулопатии трансплантата сердца [Lund L. H. et al., 2017]. В проведенном нами исследовании не было выявлено достоверного различия в ранней и отдаленной выживаемости реципиентов с разной продолжительностью ишемии сердечного трансплантата (< 4 ч, 4-6 ч и > 6 ч).

Таким образом, исследование продемонстрировало, что непосредственные и отдаленные 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. Несмотря на это, необходимо учитывать, что ТС с длительной ишемией сердечного трансплантата, обусловленной территориальной удаленностью донорской базы от трансплантационного центра, нарушением временной логистики в работе донорской и трансплантационных бригад или другими перитрансплантационными причинами (например, длительный кардиолиз при ТС как повторном оперативном вмешательстве), остаётся кардиохирургической операцией высокого риска развития тяжелой ранней дисфункции пересаженного 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. В этой связи 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” [Russo M. J. et al., 2010]. При ТС с экстремально длительной ишемией сердечного трансплантата следует рекомендовать в трансплантационных центрах с опытом выполнения пересадок сердца от доноров с расширенными критериями и результативного лечения реципиентов с первичной дисфункцией [Yeen W. et al., 2013]. При выполнении ТС с длительной ишемией сердечного трансплантата необходимо учитывать повышенный риск развития острого клеточного отторжения, что может потребовать модификации схемы иммуносупрессивной терапии у данной категории реципиентов сердца [Scheeberger S. al., 2010]. Использование нормотермических аппаратных перфузионных систем и дальнейшее совершенствование консервирующих кардиоплегических растворов должно способствовать сокращению сроков ишемии и повышению эффективности фармакохолодовой консервации донорского сердца [Beuth J. et al., 2019].

## ВЫВОДЫ

1. За период с 01.01.2011 по 31.12.2021 г. г. в ФГБУ НМИЦТЮ 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 СОКРАЩЕНИЙ**

АФК – активные формы кислорода

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

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

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абаленихина Ю. В. / Пероксинитрит: токсический агент и сигнальная молекула. Ю. В. Абаленихина, О. В. Космачевская, А. Ф. Топунов // Прикладная биохимия и микробиология. - 2020. – Т. 56. - 523-535.
2. Алабовский В. В. Влияние кардиотропных веществ на Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> обмен в интактной сердечной мышце / В. В. Алабовский, А. А. Винокуров, О. В. Маслов // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. – 17. - № 2. – С. 98-101.
3. Альсов С.А. Клинический случай трансплантации сердца с предельно длительной холодовой ишемией донорского органа / С.А. Альсов, А.Ф. Фомичев, Д.В. Доронин и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. 20- № 1. - С. 110-113.
4. Бунятян А. А., Мизиков В. М. Анестезиология: национальное руководство: краткое издание / М.: ГЭОТАР – Медиа, 2017. – 656 С.
5. Волыхина В. Е. Супероксиддисмутазы: структура и свойства / В. Е. Волыхина, Е. В. Шафрановская // Вестник ВГМУ. – 2009. – Т. 8. - № 4. – С. 1-11.
6. Готье С. В. Научно-технологические и организационные решения по повышению эффективности и своевременности выполнения трансплантации сердца / С. В. Готье, В. Н. Попцов, Р. Ш. Сайтгареев и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. 16. - № 3. – С. 14-22.
7. Готье С. В. Новая практика организации лечения критической сердечной недостаточности / С. В. Готье, В. Н. Попцов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2015. – Т. 17. - №2.- С. 74-76.
8. Готье С. В. Пятилетний опыт применения периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации как метода механической поддержки кровообращения у потенциальных реципиентов

- сердца / С. В. Готье, В. Н. Попцов, В. М. Захаревич и др. //Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. 18. - №4. – С. 16-25.
9. Дадали В. А. Патогенез нитрозативного стресса и подходы к модуляции уровней NO в органах и тканях / В. А. Дадали // Терапевт. – 2023. - № 4.
  10. Деев З. В. Современные представления о клеточной гибели / З. В. Деев, А. И. Билялов, Е. М. Жампеисов // Гены и клетки 2018. – Т. 13. - №1. – С. 6-19.
  11. Долгих В. Т. Патогенетическая значимость перегрузки кардиомиоцитов  $Ca^{2+}$  в развитии постреанимационной недостаточности сердца / В. Т. Долгих // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – Т. 117. - № 3. – С. 7-13.
  12. Донцов В. И. Активные формы кислорода как система: значение в физиологии, патологии и естественном старении / В. И. Донцов, В. Н. Крутько, Б. М. Мрикаев, С. В. Уханов // Труды ИСА РАН 2006. – Т. 19. – С. 50-69.
  13. Зарубина И. В. Современные представления о патогенезе гипоксии и её фармакологической коррекции / И. В. Зарубина // Обз. по клин. фармакол. и лек. Терапии. – 2011. – Т. 9. - № 3. – С. 31-48.
  14. Калинина Е. В. Роль системы тиоредоксин/тиоредоксинредуктазы в редокс-зависимых процессах формирования лекарственной устойчивости опухолевых клеток / Е. В. Калинина, М. М. Башаров, М. Д. Новичкова, Н. К. Нурмурадов // Здоровье и образование в XXI веке. – 2015. – Т. 17. - №4. – С. 1-2.
  15. Лобачев В. Л. Химия пероксинитрита. Кинетика и механизмы реакций / В. Л. Лобачев, Е. С. Рудаков //Успехи химии. – 2006. – Т. 75. - № 5. -С. 422-444.
  16. Новиков В. Е. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция / В. Е. Новиков, О. С. Левченкова, Е. В. Пожилова // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т. 12. - №4. – С. 13-21.

17. Пешева О. В. Проблемы диагностики и эпидемиологии хронической сердечной недостаточности. / О. В. Пешева, М. Г. Полтавская, И. Ю. Гиверц и соавт. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 4. - № 1. - С. 75 – 83.
18. Пожилова Е. В. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности её фармакологической модуляции / Е. В. Пожилова, О. С. Левченкова, В. Е. Новиков // Обз. по клин. фармакол. и лек. Терапии. - 2014. – Т. 12. - №3. – С. 13-19.
19. Попцов В. Н. Трансплантация сердца у реципиентов с сахарным диабетом / В. Н. Попцов, Е. Н. Золотова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. 20. - №1. – С. 120-126.
20. Попцов В. Н. Трансплантация донорского сердца с гипертрофией миокарда левого желудочка 1,5 см и более / В. Н. Попцов, Е. А. Спирина, С. Ю. Устин и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2019. – Т. 21. - № 1. – С. 7-16.
21. Попцов В. Н. Трансплантация сердца от доноров с расширенными критериями / В. Н. Попцов, Е. А. Спирина, В. М. Захаревич // Материалы IV Российского национального конгресса “Трансплантация и донорство органов”. Москва 7-9 октября 2019 г. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21 (приложение). – С. 28-32.
22. Попцов В.Н. Трансплантация сердца у реципиентов с сахарным диабетом 2-го типа. / В. Н. Попцов, Е. А. Спирина, Е. Н. Золотова и соавт. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. - № 4. – С. 8-19.
23. Попцов В. Н. Результативность и факторы риска механической поддержки кровообращения методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации у потенциальных реципиентов, нуждающихся в неотложной трансплантации сердца / В. Н. Попцов, В. М. Захаревич, Е. А. Спирина и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19. - № 4. – С. 54-60.

24. Попцов В. Н. Факторы риска первичной дисфункции и неблагоприятного исхода при трансплантации сердца от доноров с расширенными критериями / В. Н. Попцов, Е. А. Спирина, В. В. Пчельников и др. // Материалы V Российского национального конгресса “Трансплантация и донорство органов”. Москва 27-29 сентября 2021 г. // Вестник трансплантологии и искусственных органов 2021; 23 (приложение): 35.
25. Попцов В. Н. Периоперационный период при трансплантации с экстремально длительным (более 6 часов) ишемии донорского сердца / В. Н. Попцов, В. М. Захаревич, Е. А. Спирина и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24 (3): 64-73.
26. Попцов В. Н. Результативность трансплантации сердца с экстремально длительным (более 6 ч) сроком ишемии донорского сердца / В. Н. Попцов, Е. А. Спирина, В. М. Захаревич и др. // Материалы V Российского национального конгресса “Трансплантация и донорство органов”. Москва 27-29 сентября 2021 г. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23 (приложение). – С. 31.
27. Соловьева А. Г. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления / А. Г. Соловьева, В. Л. Кузнецова, С. П. Перетягин и др. // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2016. – Т. 53. - №1. – С. 228-233.
28. Судаков Н. П. Роль митохондрий в реализации механизмов запрограммированной гибели клеток. / Н. П. Судаков, С. Б. Никифоров, Ю. М. Константинов, С. А. Лепехова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2007. – Т. 53. - № 1. – С. 103-107.
29. Сукоян Г. В. Сигнальные механизмы кардиопротекции и новые стратегии превенции и лечения сердечной недостаточности / Г. В. Сукоян, З. Г. Оганов // Профилактическая медицина. – 2012. – Т. 23. - № 2. – С. 23-32.
30. Толпыгина О. А. Роль глутатиона в системе антиоксидантной защиты / О. А. Толпыгина // Бюллетень ВСНЦ СЦ РАМН. – 2012. – Т. 84. - №2. – С. 177-180.

31. Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны сделать / И. В. Фомин // Российский кардиологический журнал 2016. -Т. 136. - № 8. – С. 7-13.
32. Фомин И. В. Распространённость хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН / И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев и др. // Сердечная недостаточность. – 2006. – Т. 7. - № 3. – С. 112-115.
33. Шахристова Е. В. Комплексное исследование роли системы тиоредоксина в пролиферации клеток аденокарциномы молочной железы / Е. В. Шахристова., Е. А. Степовая, О. Л. Носарёва и др. // Бюллетень сибирской медицины 2018. – Т. 17. - №4. – С. 180-186.
34. Шляхто Е. В. Ограничение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда с помощью пре- и посткондиционирования: молекулярные механизмы и мишени для фармакотерапии / Е. В. Шляхто, Е. М. Нифонтов, М. М. Галагудза // Креативная кардиология. - 2007. - № 2. – С. 75-101.
35. Шумаков В. И. Кардиотоническая терапия в раннем периоде после ортотопической трансплантации сердца / В. И. Шумаков, В. Н. Попцов, О. В. Воронина и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2007. – Т. 9. - № 3. – С. 3-9.
36. Ягудин Т. А. Новые аспекты в механизмах ишемического и реперфузионного повреждения миокарда / Т. А. Ягудин, А. Т. Шабанова, Л. Хонг—Ю. // Креативная хирургия и онкология – 2018. – Том 8. - № 3. – Р. 216-224.
37. Abdul-Rahman T. The Use of Cardioprotective Devices and Strategies in Patients Undergoing Percutaneous Procedures and Cardiac Surgery / T. Abdul-Rahman, I. Lizano-Jubert, N. Garg // Healthcare (Basel) – 2023. – Vol. 11. - № 8. – Р. 1094.



38. Adeghate E. Molecular and cellular basis of the etiology and management of diabetic cardiomyopathy: short review / E. Adeghate // *Mol. Cell Biochem.* – 2004. – Vol. 261. - № 2 - P. 187-191.
39. Alexander J. W. The use of “marginal” donors for organ transplantation. The influence of donor age on outcome / J. W. Alexander, W. K Vaughn // *Transplantation* – 1991. – Vol. 51. - № 1. – P. 135-141.
40. Antoni C. Side effect of anti-TNF therapy: current knowledge / C. Antoni, J. Braun // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 20. - № 6 (Suppl. 28). – P. S152-S157.
41. Arkin I. T. Mechanism of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiporting / I. T. Arkin, H. Xu, M. O. Jensen [et al] // *Science* – 2007. - Vol. – 317. – № 5839. - P. 799-803.
42. Audibert G. Improvement of donor myocardial function after treatment of autonomic storm during brain death / G. Audibert, C. Charpentier, C. Segun-Devaux [et al] // *Transplantation* 2006. – Vol. 82. - № 8. – P. 1031-1036.
43. Awad M. A. Current status and outcomes in heart transplantation: a narrative review / M. A. Awad, A. Shah, B. P. Griffith // *Rev. Cardiovasc. Med.* – 2022. – Vol. 23. - № 1. – P. 011.
44. Barge-Caballero E. Clinical outcomes of temporary mechanical circulatory support as a direct bridge to heart transplantation: a nationwide Spanish registry / E. Barge-Caballero, L. Almenar-Bonet, F. Gonzalez-Vilchez [et al] // *Eur. J. Heart Fail.* - 2018. – Vol. 20. - № 1. – P. 178-186.
45. Banner N. R. The importance of cold and warm cardiac ischemia for survival after heart transplantation / N. R. Banner, H. L. Thomas, E. Curnow [et al] // *Transplantation* 2008. – Vol. – 86. - №4. – P. 542-547.
46. Barnard C. N. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town / C. N. Barnard // *S. Afr. Med. J.* 1967. – Vol. 41. - № 48. – P. 1271-1274.
47. Bellisarii F. L. Tumor necrosis factor-alpha and cardiovascular disease / F. L. Bellisarii, S. Gallina, R. De Caterina // *Ital. Heart* 2001. – Vol. 2. - № 6. – P. 408-417.

48. Benke K. Pharmacological preconditioning with gemfibrozil preserves cardiac function after heart transplantation / K. Benke, C. Matyas, A. A. Sayour [et al] // *Sci. Rep.* 2017. – Vol. 7. -№ 1. – P. 14232.
49. Berman M. Is stress cardiomyopathy the underlying cause of ventricular dysfunction associated with brain death / M. Berman, A. Ali, E. Ashley [et al] // *J. Heart Lung Transplant.* - 2010. – Vol. 29. - №9. – P. 957-965.
50. Bernhardt A. M. High-risk donors: extending our criteria in times of organ storage / A. M. Bernhardt, H. Reichenspurner // *Curr. Opin. Transplant.* 2014. – Vol. 19. – № 5. - P. 494-499.
51. Berry G. J. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation / G. J. Berry, M. M. Burke, C. Andersen [et al] // *J. Heart Lung Transplant.* - 2013. – Vol. 32. - № 12. – P. 1147-1162.
52. Beuth J. New strategies to expand and optimize heart donor pool: ex vivo heart perfusion and donation after circulatory death: a review of current research and future trends / J. Beuth, F. Falter, R. V. Pinto Ribeiro [et al] // *Anesth. Analg.* – 2019. – Vol. 128. - № 3. – P. 406-413.
53. Bianco J. C. Intraoperative use of several inotropes is associated with increased mid-term mortality in patients undergoing orthotopic heart transplantation / J. C. Bianco, P. I. Rossi, C. A. Belziti [et al] // *Transplant. Proc.* – 2014. – Vol. 46. - № 9. – P. 3054-3059.
54. Billingham M. E. The postsurgical heart. The pathology of cardiac transplantation / M. E. Billingham // *Am. J. Cardiovasc. Pathol.* – 1988. – Vol. 1. - № 3. – P. 319-334.
55. Bolling S. F. Prolongation of cardiac allograft survival in rats by anti-TNF and cyclosporine combination therapy / S. F. Bolling, S. L. Kunkel, H. Lin [et al] // *Transplantation* 1992. – Vol. 53. - № 2. – P. 283-286.
56. Boucek M. Pediatric heart transplantation after declaration of cardiocirculatory death mark for the Denver children's pediatric heart transplant team / M.

- Boucek, C. Mashburn, S. M. Dunn [et al] //N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359. - № 2. – P. 709-714.
57. Bresciani G. Manganese superoxide dismutase and oxidative stress modulation / G. Bresciani, I. B. da Cruz, J. Gonzales-Gallego //Adv. Clin. Chem. – 2015. – Vol. 68. - № 1.– P. 87-130.
58. Brieke A. Influence of donor cocaine use on outcome after cardiac transplantation: analysis of the United Network for Organ Sharing Thoracic Registry / A. Brieke, R. Krishnamani, M. J. Rocha [et al] //J. Heart Lung Transplant. – 2008. – Vol. 27. - № 12.– P.1350-1352.
59. Brigelius-Flohe R. Glutathione peroxidases / R. Brigelius-Flohe, M. Maiorino //Biochim. Biophys. Acta. – 2013. – Vol. – 830. - № 5. – P. 3289-3303.
60. Brookes P. S. Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle / P. S. Brookes, Y. Yoon, J. L. Robotham [et al] // Am. J. Physiol. Cell Physiol. - 2004. – Vol. 287. - № 4. – P. C 817-C833.
61. Buja L. M. Myocardial ischemia and reperfusion injury / L. M. Buja // Cardiovasc. Pathol. – 2005. Vol. 14. - № 4. – P. 170-175.
62. Carafoli E. The release of calcium from heart mitochondria by sodium / E. Carafoli, R. Tiozzo, G. Lugli [et al] //J. Mol. Cell. Cardiol. – 1974. – Vol. 6. - № 4. – P. 361-371.
63. Chan J. L. Intermediate outcomes with ex vivo allograft perfusion for heart transplantation / J. L. Chan, J. A. Kobashigawa, H. J. Reich [et al] // J. Heart Lung Transplant. - 2017. – Vol. 36. - № 3. -P. 258-263.
64. Chen M. Calpain and mitochondria in ischemia/reperfusion injury / M. Chen, D. J. Won, S. Krajewski, R. A. Gottlieb // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. -№ 32. – P. 29181-29186.
65. Cohen W. G. Lack of volume-outcome association in ECMO bridge to heart transplantation / W. G. Cohen, J. Han, M. Shin [et al]. // J. Card. Surg. – 2022. - Vol. 37 - № 12. – P. 4883-4890.
66. Constanzo M. R. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients / M. R. Constanzo, A.

- Dipchand, H. Ross et al. // *J. Heart Lung Transplant.* - 2010. – 29. -№ 11. – P. 914-956.
67. Copeland J. G. Human heart transplantation / J. G. Copeland, E. B. Stinson // *Curr. Probl. Cardiol.* – 1979. – Vol. 4. - №8 – P. 1-5.
68. Crompton M. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death / M. Crompton // *Biochemical J.* – 1999. – Vol. 34 (Pt 2). – P. 233-249.
69. D’Alessandro C. Predictive risk factors for primary graft failure requiring temporary extra-corporeal membrane oxygenation support after cardiac transplantation in adults / C. D’Alessandro, J.–L. Golnard, E.Barreda [et al] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2011. – Vol. 40. - №4. – P. 962-969.
70. D’Amico T. A. Desensitization of myocardial B-adrenergic receptors and deterioration of left ventricular function after brain death / T. A. D’Amico, C. H. Meyers, T. C. Koutlas [et al] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1995. – Vol. 110. - №3. – P. 746-751.
71. De La Zerda D. J. Alcohol use in donors is a protective factor on recipient’s outcome after heart transplantation / D. J. De La Zerda, O. Cohen, R. E. Beygui [et al] // *Transplantation.* – 2007. – Vol. 83. - № 9. – P. 1214-121.
72. De Santo L. S. Perioperative myocardial injury after adult heart transplant: determinants and prognostic value / L. S.De Santo, M. Torella, G. Romano [et al] // *PloS One* – 2015. – Vol. 10: e0120813.
73. Del Rizzo D. F. The role of donor age and ischemic time on survival following orthotopic heart transplantation / D. F. Del Rizzo, A. H. Menkis, P. W.Pflugfelder [et al] // *J. Heart Lung Transpl.* - 1999. – Vol. 18. - №4. – P. 310-319.
74. Dobrilovich N. Extracorporeal membrane oxygenation bridges inoperable patients to definitive cardiac operation / N. Dobrilovich, O. Lateef, L. Michalak [et al] // *ASAIO J.* – 2019. – Vol. 65. - №1. – P. 43-48.
75. Dreyfus G. Total orthotopic heart transplantation: an alternative to the standard technique / G. Dreyfus, V. Jebara, S. Mihaileanu, A. F. Carpentier // *Ann. Thorac. Surg.* - 1991. – Vol. 52. - №5. – P. 1181-1184.

76. Dujardin K. S. Myocardial dysfunction associated with brain death: clinical, echocardiographic, and pathologic features / K. S. Dujardin, R. B. McCully, E. F. Wijdicks [et al] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2001. – Vol. 20. - №3. - P. 350-357.
77. Edwards N. M. Cardiac transplantation in over 1000 patients: a single institution experience from Colombia University / N. M. Edwards, H. A. Rajasinghe, R. John [et al] // *Clin. Transplant.* - 1999. – P. 249-261.
78. Engman L. Thioredoxin reductase and cancer cell growth inhibition by organogold (III) compounds / L. Engman., M. McNaughton, M. Gajewska [et al] // *Anticancer Drug.* – 2006. – Vol. 7. - № 5. – P. 539-544.
79. Erasmus M. Heart allograft preservation: an arduous journey from the donor to recipient / M. Erasmus, A. Neyrink, M. Sabatino, L. Potena // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2017. – Vol. 32. - № 3. – P. 292-300.
80. Fernandez J. Overseas procurement of donor heart: ischemic time effect on postoperative outcomes / J. Fernandez, J. Aranda, S. Mabbot [et al] // *Transplant. Proc.* – 2001. – Vol. 33. - №7-8. -P. 3803-3804.
81. Foll D. Cold ischemic time and time after transplantation alter segmental myocardial velocities after heart transplantation / D. Foll, M. Markl, M. Menza [et al] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2014. – Vol. 45. - № 3. – P. 502-508.
82. Furahashi M. New insights into purine metabolism in metabolic diseases: role of xanthine oxidoreductase activity / M. Furahashi // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* - 2020. – Vol. 19. - №5. – P. E827-E834.
83. Gao L., Hicks M., McDonald P. S. Improved preservation of the rat heart with Celsior solution supplemented with cariporide plus glyceryl trinitrate / L. Gao, M. Hicks, P. S. McDonald // *Am. J. Transplant.* - 2005. – Vol. 5. - № 8. – P. 1820-1860.
84. Gao S. Z. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic finding / S. Z. Gao, E. L. Alderman, J. S. Schroeder, S. A. Hunt // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1988. – Vol. 12. - № 2. – P. 334-340.

85. Gardia Saez D. Evaluation of the organ care system in heart transplantation with an adverse donor/recipient profile / D. Gardia Saez, B. Zych, A. Sabashnikov [et al] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2014. – Vol. 98. - № 6. – P. 2099-2105.
86. Gasink L. B. Hepatitis C virus seropositivity in organ donors and survival in heart transplant recipients / L. B. Gasink, E. A. Blumberg, A. R. Localio [et al] // *JAMA* / - 2006. – Vol. 296. - № 15. – P. 843-1850.
87. Gimpel J. A. Reduction of reperfusion injury of human myocardium by allopurinol: a clinical study / J. A. Gimpel, J. R. Lahpor, A. J. van der Molen [et al] // *Free Radic. Biol. Med.* – 1995. – Vol. 19. - № 2. – P. 251-255.
88. Guan Q. Decrease in donor heart injury by recombinant clusterin protein in cold preservation with University of Wisconsin solution / Q. Guan, S. Li, G. Yip [et al] // *Surgery*. - 2012. – Vol. 151. № 3. – P. 364-371.
89. Gurevitch J. Anti-tumor necrosis factor-alpha improves myocardial recovery after ischemia and reperfusion / J. Gurevitch, I. Frolkis, Y. Yuhas [et al] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1997. – Vol. 30. - №6. -P. 1554-1561.
90. Gurevitch J. Tumor necrosis factor-alpha is released from the isolated heart undergoing ischemia and reperfusion / J. Gurevitch, I. Frolkis, Y. Yuhas [et al] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 28. - №1. – P. 247-252.
91. Haddad F. The right ventricle in cardiac surgery, a perioperative perspective: 1. Anatomy, physiology, and assessment / F. Haddad, P. Couture, C. Tousignant, A. Y. Denault // *Anesth. Analg.* – 2009. – Vol. 108. - № 2. – P. 407-421.
92. Haji S. A. Donor hepatitis-C seropositively ia an independent risk factor for the development of accelerated coronary vasculopathy and predicts outcomes after cardiac transplantation / S. A. Haji, R. C. Starling, R. K. Avery [et al] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2006. – Vol. 23. -№ 3. - P. 277-283.
93. Halestrap A. P. What is the mitochondrial permeability transition pore / A. P. Halestrap // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2009. – Vol. 46. - № 6. – P. 821-831.
94. Hare J. M. NO/redox disequilibrium in the failing heart and cardiovascular system / J. M. Hare, J. S. Stamler // *J. Clin. Invest.* - 2005. – Vol. 115. - № 3. – P. 509-517.

95. Hausenloy D. J., Yellon D. M. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target / D. J. Hausenloy, D. M. Yellon // *J. Clin. Invest.* - 2013. – Vol. 123. - № 1. – P. 92-100.
96. Hébert M. Early and al. Long-term Outcomes after direct bridge-to-Transplantation with extracorporeal membrane oxygenation / M. Hébert, P. E. Noly, Y. Lamarche et [et al] // *Heart Surg. Forum.* - 2021. – Vol. 24. - № 6ю – P. E1033-E1042.
97. Heidenreich P. A., Bozkurt B., Aguilar D. et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for Management of heart failure: a report of American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines / P. A. Heidenreich, B. Bozkurt, D. Aguilar [et al] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2022. – Vol. 79. - № 17. – P. e263-421.
98. Hertz M. I. Scientific registry of International Society for Heart and Lung Transplantation: Introduction to the 2011 annual report / M. I. Hertz, P. Aurora, C. Benden [et al] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2011. – Vol. 30. - № 10. – P. 1071-1077.
99. Hiks M. Organ preservation / M. Hiks, A. Hing, L. Gao et al. // *Methods in Molecular Biology.* – 2006. – Vol. 333. – P. 331-374.
100. Hsich E. The International thoracic organ registry of International society for heart and lung transplantation: Thirty-ninth adult heart transplantation report – 2022; focus on transplant for restrictive heart disease. / E. Hsich, T. Singh, W. Cherikh [et al] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2022. – Vol. 41. – P. 1366-1375.
101. Imagawa D. K. The role of tumor necrosis factor in allograft rejection / D. K. Imagawa, J. M. Millis, P. Seu [et al] // *Transplantation.* – 1991. – Vol. 51. - №1. – P. 57-62.
102. Imamura T. An elevated ration of early to late diastolic filling velocity after heart transplantation in a time-dependent manner / T. Imamura, K. Kinugawa, T. Shiga [et al] // *J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60. - №:4. – P. 295-300.

103. Immohr M. B. Effects of donor age and ischemia time on outcome after heart transplant: a 10-year single-center experience / M. B. Immohr, P. Akhyari, C. Boettger [et al] // *Exper. Clin. Transplant.* – 2021. – Vol. 19. - № 4. -P. 351-358.
104. Jahania M. S. Acute allograft failure in thoracic organ transplantation / M. S. Jahania, T. W. Mullett, J. A. Sanchez [et al] // *J. Card. Surg.* – 2000. – Vol. 15. – P. 122-128.
105. Jernryd V. The influence of ischemia and reperfusion time on outcome in heart transplantation / V. Jernryd, C. Metzsch, B. Andersson [et al] // *Clin. Transplant.* – 2020. – Vol. 34: e13840.
106. Kajihara N. The UW solution has greater potential for longer preservation periods than the Celsior solution: comparative study for ventricular and coronary endothelial function: after 24-h heart preservation / N. Kajihara, S. Morita, Y. Tanoue [et al] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*- 2006. – Vol. 29. - №5. – P. 784-789.
107. Karter K. T. The effect of cardiac preservation solution on heart transplant survival / K. T.Karter, S. T. Lirette, D. A. Baran [et al] // *J. Surg. Research.* - 2019. – Vol. 242. – P. 152-165.
108. Kaur K. Interplay of TNF- $\alpha$  and IL-10 in regulating oxidative stress in isolated adult cardiac myocytes / K. Kaur, A. K. Sharma, S. Dhingra [et al] // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2006. – Vol. 41. - №6. – P. 1023-1030.
109. Kerendi F. Remote postconditioning: brief renal artery ischemia and reperfusion applied before coronary artery reperfusion reduces myocardial infarct size via endogenous activation of adenosine receptors / F. Kerendi, H. Kin, M. E. Halkos [et al] // *Basic Res. Cardiol.* – 2005. – Vol. 100. -№5. – P. 404-412.
110. Khush K. K. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 35<sup>th</sup> adult heart transplantation report -2018; Focus Theme: multiorgan transplantation / K. K. Khush, W. D. Cherikh, D. C. Chambers [et al] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2018. – Vol. 37. - № 10Ю – P. 1155-1168.



111. Khush K. K. The International Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report – 2019 / K. K. Khush, W. D. Cherikh, D. C. Chambers [et al] // *J. Heart Lung Transpl.* – 2019. – 38. - № 10. – P. 1056-1066.
112. Khush K. K. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 37<sup>th</sup> adult heart transplantation report -2020; focus on deceased donor characteristics / K. K. Khush, L. Potena, W. S. Cherikh [et al] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2020. – Vol. 39. - № 10. – P. 1003-1015.
113. Kim H. R. The effect of supplemental cardioplegia infusion before anastomosis in patients undergoing heart transplantation / H. R. Kim, S.-H. Jung, J. Yang [et al] // *Korean J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2020. – Vol. 53. - № 6. – P. 375-380.
114. Kim T. S. Preoperative extracorporeal membrane oxygenation for severe ischemic mitral regurgitation – 2 case reports. / T. S. Kim, C. Y. Na, J. H. Baek [et al] // *Korean J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 44. – 3. – P. 236-239.
115. Kin H. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes after reperfusion / H. Kin, Z. Q. Zhao, H. Y. Sun [et al] // *Cardiovasc. Res.* – 2004. – Vol. 62. - № 1. – P. 74-85.
116. Kjellman U. W. Predictors of allograft ischemic injury in clinical heart transplantation / U. W. Kjellman, A. Shariari, G. Svenson [et al] // *Scand. Cardiovasc. J.* – 2002. – Vol. 36. - №2. – P. 313-318.
117. Kmiec L. Protected complex percutaneous coronary intervention and transcatheter aortic valve replacement using extracorporeal membrane oxygenation in a high-risk frail patient: a case report / L. Kmiec, A. Holzamer, M. Fischer [et al] // *J. Med. Case Rep.* – 2020. – Vol. 14. - №1. – P. 163.
118. Kobashigawa J. Report from the American Society of Transplantation Conference on Donor Heart Selection in Adult Cardiac Transplantation in the United State / J. Kobashigawa, K. Khush, M. Colvin [et al] // *Am. J. Transplant.* – 2017. – Vol. 17. – 10. – P. 2559-2566.

119. Kobayashi M. A Rhokinase inhibitor improves cardiac function after 24-hour heart preservation / M. Kobayashi, Y. Tanoue, M. Eto [et al] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2008. – Vol. 136. - №6. – P. 1586-1592.
120. Konstantinov I. E. Remote ischemic preconditioning of the recipient reduces myocardial ischemia-reperfusion injury of the enervated donor heart via a Kapt channel-dependent mechanism / I. E. Konstantinov, M. M. Cheung, M. Shimizu [et al] // Transplantation. – 2005. – Vol. 79. - №12. – P. 1691-1695.
121. Krychtiuk K. A. Mitochondrial DNA and toll-like receptor-9 are associated with mortality in critically ill patients / K. A. Krychtiuk, S. Ruhittel, P. J. Hohensinner [et al] // Crit. Care Med. – 2015. – Vol. 43. - № 12. – P. 2633-2641.
122. Kuzemchak M. D. Impact of implantation time on early function of cardiac transplant / M. D. Kuzemchak, N. M. Foley, J. M. Colazo [et al] // J. Card. Surg. – 2021. – Vol. 36. - №2. – P. 457-465.
123. Laks H. The alternate recipients list for heart transplantation: a model for expansion of the donor pool / H. Laks, D. Marelli // Adv. Card. Surg. – 1999. – Vol. 11. – P. 243-244.
124. Laks H. Use two recipients lists for adults requiring heart transplantation / H. Laks, D. Marelli, G. C. Fonarow [et al] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2003. – Vol. 125. - № 1. – P. 49-59.
125. Laks H. The alternate recipients list for heart transplantation. Does it work? / H. Laks, F. G. Scholl, D. C. Drinkwater et al. // J. Heart Lung Transplant. – 1997. – Vol.16. - № 7. – P. 735-742.
126. Latchana N., Peck J. R., Whitson B., Black S. M. Preservation solutions for cardiac and pulmonary donor grafts: a review of current literature / N. Latchana, J. R. Peck, B. Whitson, S. M. Black // J. Thorac. Dis. – 2014. – Vol. 6. - № 8. – P. 1143-1149.
127. Levrant S. Peroxynitrite is a major trigger of cardiomyocyte apoptosis in vitro and in vivo. / S. Levrant, C. Vannay-Bouchiche, B. Pesse [et al] // Free Radic. Biol. Med. – 2006. – Vol. 15. - № 6. – P. 886-.895.

128. Liosa J. C. Celsior, a novel cardioplegic solution for arrest and storage in heart transplantation / J. C. Liosa, J. L. Rodriguez Lambert, J. L. Naya [et al] // *Transplant. Proc.* – 2000. – Vol. 32. - № 6. – P. 2589-2590.
129. Lorusso R. 2020 EACTS/ELSO/STS/AATS expert consensus on post-cardiotomy extracorporeal life support in adult patients / R. Lorusso, G. Whitman, M. Milojevic [et al] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2021. – Vol. 161. - № 6. – P. 1287-1331.
130. Loukogerakis S. P. Transient limb ischemia induces remote preconditioning and remote postconditioning in humans by a K(ATP)-channel dependent mechanism / S. P. Loukogerakis, R. Williams, A. T. Panagiotidou et al. // *Circulation* 2007, - Vol. 116. - № 12. – P. 1386-1395.
131. Lu J. The thioredoxin antioxidant system / J. Lu, A. Holmgren // *Free Radic. Biol. Med.* – 2014. – Vol. 66. - № 1. – P. 75-87.
132. Lund L. H. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fourth adult heart transplantation – 2017; Focus Theme: Allograft ischemic time / L. H. Lund, K. Khush, W. S. Cherikh [et al] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2017. – 36. - № 10. – P. 1047-1059.
133. Ma A., Chen H. Antioxidant therapy for prevention of inflammation? Ischemic reperfusion injury and allograft rejection / A. Ma, H. Chen // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* – 2008. – Vol. 6. - № 1. – P. 20-42.
134. Madhavan S. Cardiopulmonary bypass time: every minute counts / S. Madhavan, S. P. Chan, W. C. Tan [et al] // *J. Cardiovasc. Surg.* – 2017. – Vol. 59. - № 1. – P. 274-281.
135. Marasco F. S. Prolonged cardiac allograft ischemic time – no impact on long-term survival but at what cost? / F. S. Marasco, D. S. Esmore, M. Richardson [et al] // *Clin. Transplant.* – 2007. – Vol. 21. - № 3. – P. 321-329.
136. Marasco S. F. Early institution of mechanical support improves outcomes in primary cardiac allograft failure / S. F. Marasco, D. S. Esmore, J. Negri [et al] // *J. Heart Lung Transplant.* - 2005. – Vol. 24. - № 12. – P. 2037-2042.

137. Marasco S. Impact of warm ischemia time on survival after heart transplantation / Marasco S., Kras A., Schulberg E. [et al] // *Transplant. Proc.* – 2012. – Vol. 44. - № 5. – P. 1385-1389.
138. Marelli D. Sixteen-year experience with 1000 heart transplants at UCLA / D. Marelli, H. Laks, J. Bresson [et al] // *Clin Transpl.* – 2000. – P. 297-310.
139. Marelli D. Results after transplantation using donor hearts with preexisting coronary artery disease / D. Marelli, H. Laks, J. Bresson [et al] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2003. – Vol. 126. - № 3. – P. 821-825.
140. Marelli D. The use of donor hearts with left ventricular hypertrophy / D. Marelli, H. Laks, D. Fazio [et al] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2000. – Vol. 19. - № 5. – P. 496-503.
141. Marshall H. E. S-nitrosylation: physiological regulation of NF-kappaB / H. E. Marshall, D. T. Hess, J. S. Stamper // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101. - № 24. – P. 8841-8842.
142. Massad M. Bench repair of donor mitral valve before heart transplantation / M. Massad, N. G. Smedira, R. Hobbs [et al] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1996. – Vol. 61. - № 6. – P. 1833-1835.
143. McKeown D. W. Management of heart beating brain-dead donor / D. W. McKeown, Bonser R. S., Kellum J. A. // *British J. Anesth.* – 2012. Vol. 108. - № 1. – P. i96-i107.
144. Mehra M. R. The 2016 International Society for Heart and Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update / M. R. Mehra, C. E. Canter, M. M. Hannan [et al] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2016. – Vol. 35. - № 1. – P. 1-23.
145. Messer S. Outcome after heart transplantation from donation after circulatory-determined death donors / S. Messer, A. Page, R. Axell [et al] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2017. – Vol. 36. - № 12. – P. 1311-1318.
146. Miano A. Influence of marginal donors on early results after heart transplantation / A. Miano, U. Livi, R. Casula [et al] // *Transplant. Proc.* – 1993. – Vol. 25. - № 6. – P. 3158-3159.

147. Mitropoulos F. A. Outcome of hearts with cold ischemic time greater than 300 minutes. A case-matched study / F. A. Mitropoulos, J. Odum, D. Marelli et al. // *Eur J. Cardiothorac. Surg.* - 2005. – Vol. 28. - № 1. P. 143-148.
148. Mohamedali B. Neurogenic stress cardiomyopathy in heart donors / B. Mohamedali, G. Bhat, A. Tatoes, A. Zelinger // *J. Cardial. Fail.* – 2014. – Vol. 20. - № 3. – P. 207-211.
149. Morgan J. A. Successful outcomes with extending allograft ischemic time in pediatric heart transplantation / J. A. Morgan, R. John, Y. Park [et al] // *J. Heart Lung Transplant.* - 2005. – Vol. 24. - № 1. – P. 58-62.
150. Mulvagh S. L. The older cardiac transplant donor. Relation to graft function and recipient survival longer than 6 years / S. L. Mulvagh, B. Thorntom, O. H. Frazier [et al] // *Circulation.* – 1989. – Vol. 89. - №5 (Pt 2). – P. 126-132.
151. Murgia M. Controlling metabolism and cell death: at the heart of mitochondrial calcium signaling / M. Murgia, C. Giorgia, P. Pinton, R. Rizzuto // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2009. – Vol. 46. - № 6. – P. 781-788.
152. Nakamura Y. Perioperative ischemic reperfusion injury and allograft function in early post-transplantation period / Y. Nakamura, S. Saito, S. Miyagawa [et al] // *Interactive CardioVasc. Thorac. Surg.* – 2019. – Vol. 29. - № 2. – P. 230-236.
153. Neuhof C. Calpain system and its involvement in myocardial ischemia and reperfusion injury / C. Neuhof, H. Neuhof // *World J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 6. - №7. – P. 638-652.
154. Noda K. A novel method of preserving cardiac graft using a hydrogen-rich water bath / K. Noda, N. Shigemura, Y. Tanaka [et al] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2013. -Vol. 32. - № 2. – P. 241-250.
155. Noly P. E. Use of extracorporeal membrane oxygenation for heart graft dysfunction in adults: incidence, risk factors and outcomes in a multicentric study. / P. E. Noly, M. Hébert, Y. Lamarche [et al] // *Can. J. Surg.* – 2021. – Vol. 64. - № 6. – P. E567-E577.
156. Nordan T., Mahrokhain S., Liang C. J. et al. Interaction between ischemic time and donor age under the new donor heart allocation system: effect on post-

- transplant survival / T. Nordan, S. Mahrokhain, C. J. Liang [et al] // Clin. Transplant. – 2022. – Vol. 34. - № 4: e14584.
157. Novitzki D. Hormonal therapy of the brain-dead organ donor: experimental and clinical studies / Novitzki D., Copper D. K., Rosentale J. D., Kauffman H. M. // Transplantation. – 2006. – Vol. 82. - № 11. – P. 1396-1401.
158. Page A. A. Early results using donation after circulatory death (DCD) donor hearts / A. A. Page, S. Messer, S. S. Tsui [et al] // Curr. Transpl. Rep. – 2016. – Vol. 3. – P. 199-206.
159. Pascher A. Biologics in the treatment of transplant rejection and ischemia/reperfusion injury. New applications for TNF-  $\alpha$  inhibitors? / A. Pascher, J. Klupp //Biodrugs. – 2005. – Vol. 19. - № 4. – P. 211-231.
160. Perez-Torres I. Nitrosative stress and its association with cardiometabolic disorders / I. Perez-Torres, L. Manzano-Pech, M. E. Rubio-Ruiz [et al] // Molecules. - 2020. – Vol. 25. - № 11. – P. 2555.
161. Pettersson G. Are older donors acceptable for heart transplantation? / G. Pettersson, E. Berglin, W. O. Berggren [et al] //Transplant. Proc. – 1990. – Vol. 22. - № 1. – P. 247.
162. Pflugfelder P. W. Extending cardiac allograft ischemic time and donor age: effect on survival and long-term cardiac function / P. W. Pflugfelder, N. R. Singh, F. N. McKenzie [et al] // J. Heart Lung Transplant. – 1991. – Vol. 10. - № 3. – P. 394-400.
163. Pflugfelder P. W. Cardiac allograft ischemic time. Relation to graft survival and cardiac function / P. W. Pflugfelder, D. Thomson, N. R Singh et al. //Circulation 1989; 80 №5 (Pt2). – P. III116-III121.
164. Pratschke J. Brain death and its influence on donor organ quality and outcome after transplantation / J. Pratschke, M. J. Wilhelm, M. Kusaka [et al] // Transplantation. – 1999. – Vol. 67. – №3. - P. 343-348.
165. Pulis R. P. Conservation of phosphorylation state of cardiac phosphofructokinase during in vitro hypothermic hypoxia / R. P. Pulis, B. M.

- Wu, N. M. Kneteman, T. A. Churchill // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2000. – Vol. 279. - № 5. - H2151-H2158.
166. Quader M. A. Heart transplantation outcomes from cardiac arrest-resuscitated donor / M. A. Quader, L. G. Wolfe, V. Kasirajan // *J Heart Lung Transplant.* – 2013. – Vol. 32. - № 11. – P. 1090-1095.
167. Redondo J. Hypothermic storage of coronary endothelial cells reduces nitric oxide synthase activity and expression / J. Redondo, A. M. Manso, M. E. Pacheco [et al] // *Cryobiology.* – 2000. – 41. - № 4. – P. 292-300.
168. Reich H. J. Effects of older donor age and cold ischemic time on long-term outcomes of heart transplantation / H. J. Reich, J. A. Kobashigawa, T. Aintablian [et al] // *Tex. Heart Inst. J.* – 2018. – Vol. 45. - № 1. – P. 17-22.
169. Russo M. J. The effect of ischemic time on survival after heart transplantation varies by donor age: an analysis of the United Network for Organ Sharing database / M. J. Russo, J. M. Chen, R. A. Sorabella [et al] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2007. – Vol. 133. - № 2. – P. 554-559.
170. Russo M. J. Factors associated with primary graft failure after heart transplantation / M. J. Russo, A. Iribarne, K. N. Hong [et al] // *Transplant.* – 2010. – Vol. – 90. - № 4. – P. 444-450.
171. Rustad L. A., Nytroen K., Andreassen A. et al. Heart transplant systolic and diastolic function is impaired by prolonged graft ischaemic time and high donor age: an echocardiographic study / L. A. Rustad, K. Nytroen, A. Andreassen [et al] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2013. – Vol. 44. - № 2. – P. e97-e104.
172. Rylsky B. Reducing the ischemic time of donor hearts will decrease morbidity and costs of cardiac transplantations. / B. Rylsky, M. Berchtold-Herz, M. Olschewski [et al] // *Interact. CardioVasc. Thorac. Surg.* – 2010. – Vol. 10. - № 6. – P. 945-947.
173. Ryugo M. Myocardial protective effect of human recombinant hepatocyte growth factor for prolonged heart graft preservation in rats / M. Ryugo, Y. Sawa, M. Ono [et al] // *Transplantation* 2004. – Vol. 78. - № 8. – P. 1153-1158.

174. Saeed S. A. Myocardial ischemia and reperfusion injury: reactive oxygen species and the role of neutrophil. / S. A. Saeed, M. A. Wagar, A. J. Zubairi [et al] // J. Coll. Physicians Surg. Pak. – 2005. – Vol. 15. - № 8. – P. 507-514.
175. Salim A., Velmahas G. C., Brawn C., Belzberg H. et al. Aggressive organ donor management significantly increases the number of organs available for transplantation / A. Salim, G. C. Velmahas, C. Brawn et al // J. Trauma. -2005. – Vol. 58. - № 5. – P. 991-994.
176. Schneeberger S. Cold ischemia contributes to the development of chronic rejection and mitochondrial injury after cardiac transplantation / S. Schneeberger, A. Amberger, J. Mandi [et al] // Transpl. Int. 2010. – Vol. 23. -№ 12. – P. 1282-1292.
177. Schipper D. A. The critical role of bioenergetics in donor cardiac allograft preservation / D. A. Schipper, K. M. Marsh, A. S. Ferg [et al] // J. Cardiovasc. Trans. Res. – 2016. – Vol. 9. - № 3. – P. 176-183.
178. Schumer E. M. Early outcomes with marginal donor hearts compared with left ventricular assist device support in patients with advanced heart failure / E. M. Schumer, M. S. Ising, J. R. Trivedi [et al] // Ann. Thorac. Surg. – 2015. – Vol. 100. - № 2. – P. 522-527.
179. Segovia J. RADIAL: a novel primary graft failure risk score in heart transplantation / J. Segovia, M. D. Cosio, J. M. Barcelo [et al] // J. Heart Lung Transplant. - 2011. – Vol. 30. - № 6. – P. 644-651.
180. Shea K. J. The effect of a donor's history of active substance on outcomes following orthotopic heart transplantation / K. J. Shea, N. A. Sopko, K. Ludrosky [et al] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2007. – Vol. 31. - № 6. – P. 452-456.
181. Shivalkar B. Variable effects of explosive or gradual increase of intracranial pressure on myocardial structure and function / B. Shivalkar, J. Van Loon, W. Wieland et al. // Circulation 1993. - Vol. 83. - № 1. – P. 230-239.
182. Shumway N.N. Transplantation of the heart / N.N. Shumway, R.R. Lower, R.S. Stofer // Adv. Surg. – 1966. – Vol. 2. – P. 265-284.



183. Siddiqi U., Lirette S., Cruz J. et al. Hoang R. et al. Ischemic time and patient outcomes after the 2018 UNOS donor heart allocation system change / U. Siddiqi, S. Lirette, J. Cruz [et al] // J. Card. Surg. 2022. – Vol. 37. - №9. – P. 2685-2690.
184. Slegtenhorst B. R. Mechanisms and consequences of injury and repair in older organ transplants / B. R. Slegtenhorst, F. J. Dor, A. Elkhal [et al] //Transplantation 2014; 97 №11. -P. 1091-1099.
185. Smith J. M., De Pauw M., de Vries E. et al. Donor scoring system for heart transplantation and the impact on patient survival / J. M. Smith, M. De Pauw, E. de Vries [et al] //J. Heart Lung Transplant. – 2012. – Vol. 31. - № 4. – P. 387-397.
186. Smith M. Physiologic changes during brain stem death – lessons for management of the organ donor / M. Smith // J. Heart Lung Transplant. – 2004. – Vol. 23. – Suppl. 9. – P. S217-S222.
187. Stehlik J. Interactions among donor characteristics influence post-transplant survival: a multi-institutional analysis. / J. Stehlik, D. S. Feldman, R. N. Brown [et al] //J. Heart Lung Transplant. – 2010. – Vol. 29. - № 3. – P. 291-298.
188. Stewart S. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection / S. Stewart, G. L. Winters, Fishbein M. C. [et al] // J. Heart Lung Transplant. – 2005. – Vol. 24. - №11. – P. 1710-1720.
189. Stoica S. C., Satchitharanda D. K., White P. A., et al. Noradrenaline use in the human donor and relationship with load-independent right ventricular contractility / S. C. Stoica, D. K. Satchitharanda, P. A. White [et al] // Transplantation. - 2004. - Vol. 78. - №8. – P. 1193-1197.
190. Szabb G. Modulation of coronary perfusion pressure can reverse cardiac dysfunction after brain death / G. Szabb, T. Hackert, C. Sebening et al. //Ann. Thorac. Surg. – 1999. – Vol. 67. - № 1. - P. 18-25.

191. Tang Y. Postconditioning and remote postconditioning of ischemic rat cardiac graft. / Y. Tang, A. Mennander, N. Oksada [et al] / *Eur. Surg. Res.* – 2020. – Vol. 45. - № 1. – P. 1-8.
192. Taylor D.O. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult heart transplant report – 2004 / D. O. Taylor, L. B. Edwards, M. M. Boucek [et al] // *J. Heart Lung Transplant.* - 2004. – Vol. 23. - № 10. – P. 796-803.
193. Tevæarai Stahel H. T. Supplemental cardioplegia immediately before graft implantation may improve early post-transplantation outcome / H. T. Tevæarai Stahel, D. Unger, J. Schmidli [et al] // *Front. Surg.* - 2014. – Vol. 1. – P. 46.
194. Thomas M. E. The definition of acute kidney injury and its use in practice / M. E. Thomas, C. Blaine, A. Dawnay [et al] // *Kidney Int.* – 2015. – Vol. 87. - № 1. – P. 62-73.
195. Thomas S. Epidemiology, pathophysiology, and prognosis of heart failure in the elderly / S. Thomas, M. W. Rich // *Heart Fail. Clin.* – 2007. – Vol. 4. – P. 381-387.
196. Truby L. K. Management of primary graft failure after heart transplantation: preoperative risks, perioperative events, and postoperative decisions. / Truby L. K., DeRoo S., Spellman J. [et al] // *Clin. Transplant.* – 2019. – Vol. 33. - № 6: e13557.
197. van den Brink F. S. Prophylactic veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention / F. S. van den Brink, T. A. Meijers, S. H. Hofma et al. // *Neth. Heart. J.* – 2020. – Vol. 28. - № 3. – P. 139-144.
198. Velleca A. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. / A. Velleca, M. A. Shullo, K. Dhital [et al] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2023. – Vol. 42. - № 5. – P. E1-E141.

199. Venkateswaran R. V. Echocardiography in the potential heart donor / R. V. Venkateswaran, J. R. Townend, J. C. Wilson et al // *Transplantation* 2010. – Vol. 89. - № 7. – P. 894-901.
200. Vieira J. L. Mechanical circulatory support devices in advanced heart failure: 2020 and beyond / J. L. Vieira, H. C. Ventura, M. R. Mehra // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2020. – Vol. 63. - № 5. – P. 630-639.
201. Vishram-Nielsen J.K. K. Contemporary Drug Treatment of Advanced Heart Failure with Reduced Ejection Fraction / J.K. K. Vishram-Nielsen, D. Tomasoni, F. Gustafsson [et al] // *Drugs.* - 2022. – Vol. 82. - № 4. – P. 375-405.
202. Wang T. N-acetylcysteine and allopurinol synergistically enhance cardiac adinopectin content and reduce myocardial reperfusion injury in diabetic rats / Wang T., S. Qiao, S. Lei [et al] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6. - №8: e23967.
203. Watson A. J. Enhanced preservation of the rat after prolonged hypothermic ischemia with erythropoietin-supplemented Celsior solution / A. J. Watson, L. Gao, L. Sun [et al] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2013. – Vol. 32. - №6. – P. 633-640.
204. Weiss E. S. Development of a quantitative donor risk index to predict short- term mortality in orthotopic heart transplantation / E. S. Weiss, J. G. Allen, A. Kilic [et al] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2012. – Vol. 31. - № 3. – P. 266- 273.
205. Wernovsky G. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest / G. Wernovsky, D. Wypij, R. Jonas [et al] // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92. - № 8. – P. 2226-2235.
206. Wittwer T., Wahler T. Marginal donor grafts in heart transplantation: lessons learned from 25 years of experience / T. Wittwer, T. Wahler // *Transplant. International.* – 2008. – Vol. 21. - № 2. – P. 113-125.
207. Yacoub M. Heart Transplants, Reflections, & Expectations: Sir Magdi Yacoub reviews the history of heart transplantation and discusses expectations / M. Yacoub // *Eur Heart J* 2017; 38. - № 46. – P. 3420-3422.

208. Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines / C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128. - № 16. – P. e240-e327.
209. Yeen W. Outcomes of adult orthotopic heart transplantation with extended allograft ischemic time. / W. Yeen, A. Polgar, M. Guglin [et al] // *Transplant. Pro.* – 2013. – Vol. 45. - № 6. – P. 2399-2405.
210. Yoon S. Nitrosative stress and human disease: therapeutic potential of denitrosylation / S. Yoon., G. H. Eom, G. Kang // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. – Vol. 22. - №18: 9794.
211. Youn T. Clinical Outcomes of Early Extubation Strategy in Patients Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation as a Bridge to Heart Transplantation / T. Youn , D. Kim , T. K. Park [et al] // *J. Korean Med. Sci.* – 2020. – Vol. 35. - № 42: e346.
212. Zaroff J. G. Consensus conference report: Maximizing use of organ recovered from the cadaver donor: cardiac recommendation. / J. G. Zaroff, B. R. Rosengard, W. F. Armstrong [et al] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. - № 7. – P. 836-841.
213. Zhang Q. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory response to injury / Q. Zhang, M. Raouf, Y. Chen [et al] // *Nature*. - 2010. – Vol. 464. - № 7285. – P. 104-107.
214. Zhao Z. Q. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning / Z. Q. Zhao, J. S. Corvera, M. E. Halkos [et al] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 285. - № 2. – P. H2579-H588.