

Результати проведення ортотопічної трансплантації серця за бікавальною методикою

Б. М. Тодуров^{ID1,2,A,E,F}, Г. І. Ковтун^{ID1,A,E,F}, О. А. Лоскутов^{ID*2,A,D,E}, С. Р. Маруняк^{ID1,B,D},
Д. О. Лоскутов^{ID2,B,C,D}, А. Ю. Мельник^{ID1,C,D}

¹ДУ «Інститут серця МОЗ України», м. Київ, ²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

трансплантація серця,
хронічна серцева
недостатність.

Key words:

heart transplantation, chronic
heart failure.

Надійшла до редакції /
Received: 04.05.2023

Після доопрацювання /
Revised: 18.05.2023

Схвалено до друку /
Accepted: 22.05.2023

Конфлікт інтересів:
відсутній.

Conflicts of interest:
authors have no conflict
of interest to declare.

*E-mail:

doclosk@gmail.com

Недостатність кровообігу, яка виникає на кінцевих етапах перебігу більшості захворювань серця, є ланкою процесу, що прогресує та супроводжується істотним зниженням якості життя, високою інвалідизацією та летальністю.

Трансплантація серця збільшує виживаність пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, підвищує толерантність до фізичного навантаження, покращує якість життя хворих та дає змогу більшості з них повернутися до активної діяльності.

Мета роботи – аналіз результатів ортотопічної трансплантації серця в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, що має прогресивний перебіг і не піддається лікуванню консервативним шляхом.

Матеріали та методи. Проаналізували клінічний перебіг трансплантацій серця у 55 пацієнтів. Серед реципієнтів було 46 (83,6 %) чоловіків і 9 (16,4 %) жінок. Середній вік становив $46,0 \pm 10,0$ року.

Результати. У результаті ретроспективного дослідження виявили, що госпітальна (рання) та однорічна (віддалена) виживаність у пацієнтів становила 92,7 % і 81,8 % відповідно.

Висновки. Трансплантація серця – найефективніший метод лікування термінальної серцевої недостатності. Якість життя пацієнтів, яким здійснили трансплантацію серця, значно покращується після операції та є провідним чинником розвитку цього методу.

Основні причини летальних випадків – гостра дисфункція трансплантата, реакції відторгнення та ішемічна хвороба трансплантованого серця. Проблеми, пов'язані з дисфункцією трансплантата серця та відторгненням у ранньому та віддаленому періоді, потребують продовження вивчення.

Сучасні медичні технології. 2023. № 2(57). С. 5-11

The results of orthotopic heart transplantation using the bicaval technique

B. M. Todurov, H. I. Kovtun, O. A. Loskutov, S. R. Maruniak, D. O. Loskutov, A. Yu. Melnyk

Circulatory failure, which develops in the final stages of the course of the most heart diseases, is a link in the progressive process. This process is accompanied by a significant decrease in the quality of life, as well as high disability and mortality.

Heart transplantation increases the survival of patients with chronic heart failure, increases tolerance to physical exertion, improves the quality of life of patients and allows most of them to return to vigorous activity.

Aim. The work is devoted to the analysis of the results of orthotopic heart transplantation in patients with a progressive course of chronic heart failure that cannot be treated conservatively.

Materials and methods. We analyzed the clinical course of heart transplants in 55 patients. There were 46 (83.6 %) men and 9 (16.4 %) women among the recipients. The average age was 46.0 ± 10.0 years.

Results. The result of the conducted retrospective study revealed that in-hospital (early) and one-year (long-term) survival among patients in our study was 92.7 % and 81.8 %, respectively.

Conclusions. Heart transplantation is the most effective method of treatment for terminal heart failure. The quality of life of heart transplant patients improves significantly after surgery and is the main factor in the development of heart transplantation nowadays.

The main causes of death were acute graft dysfunction, rejection reactions, and coronary heart disease of the transplanted heart. Problems related to cardiac graft dysfunction and rejection in the early and long-term period still need to be definitively resolved.

Modern medical technology. 2023;(2):5-11

Недостатність кровообігу, яка виникає на кінцевих етапах перебігу більшості захворювань серця, є ланкою процесу, що прогресує та супроводжується істотним зниженням якості життя, високою інвалідизацією та летальністю [1]. Смертність хворих протягом одного року з клінічно вираженою хронічною серцевою недостатністю (ХСН) (III–IV ФК) сягає 29,0 % [2]. Єдиний радикальний метод лікування при серцевій недостатності, рефрактерній до консервативної терапії, – трансплантація серця (ТС).

Трансплантація серця збільшує виживаність пацієнтів із ХСН, підвищує толерантність до фізичного навантаження, покращує якість життя хворих і дає змогу більшості з них повернутися до активної діяльності. За даними реєстру Міжнародного товариства серцево-легеневих трансплантологів (ISHLT), у світі здійснюють близько 5000 ТС на рік, а їхня загальна кількість з 1982 року перевищує 110 000 випадків [3].

Використання сучасних протоколів імуносупресивної терапії [3] дало змогу покращити прогноз життя пацієнтів після трансплантації. Так, річна виживаність після пересадки серця становить 85,0 %, середня тривалість життя – 10,7 року, а серед пацієнтів, які пережили перший рік після трансплантації, – 13,5 року [3,4].

Мета роботи

Аналіз результатів ортотопічної трансплантації серця в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, що має прогресивний перебіг і не піддається лікуванню консервативним шляхом.

Матеріали і методи дослідження

Донори. Відповідно до загальноприйнятих критеріїв [5,6], у більшості випадків для ТС використовували серця донорів, молодших за 50 років, без серйозних травм грудної клітки чи відомого кардіологічного захворювання. Найявністю вираженої нестабільності гемодинаміки з епізодами гіпотонії більше ніж 15 хв, високі дози катехоламінової підтримки, тяжкі порушення систолічної функції лівого шлуночка (ФВ <45,0 %), вроджені та набуті вади клапанів серця – абсолютні протипоказання до використання донорського органа. Крім того, виключали потенційних донорів із позитивними результатами тестів на ВІЛ, гепатити В і С, системними злоякісними новоутвореннями. Серед донорів переважали чоловіки (84,0 %), середній вік становив $38,0 \pm 11,0$ року, основна причина смерті – великий геморагічний інсульт (95,0 %) або тяжка черепно-мозкова травма без виражених пошкоджень грудної клітки (5,0 %).

Найважливіший фактор, що обмежує виконання ТС, – відсутність достатньої кількості донорських органів, тому до уваги брали донорів із розширеними критеріями: більш старшої вікової групи (старших за 50 років), з наявністю вираженої гіпертрофії міокарда (понад 1,4 см). Для виключення ураження коронарних артерій

усім потенційним донорам серця, старшим за 45 років, здійснили діагностичну коронарографію.

При визначенні пари «донор – реципієнт» враховували масу тіла, зокрема різницю між ними дещо більше ніж 30 % [7,8].

Реципієнти. Загалом до листа очікування ТС включали хворих із термінальною стадією ХСН, рефрактерною до оптимальної медикаментозної терапії.

Для формування листа очікування на трансплантацію серця на амбулаторному етапі обстежили 456 пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю різних ступенів вираженості. Більшість пацієнтів (254 (55,7 %) особи) мали помірні прояви ХСН, отримували оптимальну медикаментозну терапію або мали імплантовані пристрої електроімпульсної терапії (CRT, CRT-D). У 43 (9,4 %) пацієнтів виявлено абсолютні протипоказання для виконання ТС.

Обрали 159 (34,9 %) пацієнтів (124 чоловіки (78,0 %), 35 жінок (22,0 %), середній вік – $43,0 \pm 12,0$ року), які госпіталізовані та додатково обстежені в стаціонарних умовах для уточнення показань і протипоказань до ТС. Серед них 50 хворих (31,5 %) страждали на ішемічну хворобу серця з ішемічною кардіоміопатією, 80 (50,3 %) мали дилатаційну кардіоміопатію, 11 (6,9 %) – неревматичні вади серця, 14 (8,8 %) – гіпертрофічну кардіоміопатію, 4 (2,5 %) – тяжкі первинні порушення серцевого ритму.

Усім потенційним реципієнтам виконали рентгенографію грудної клітки, спіро-ергометрію з визначенням максимального споживання кисню (VO_2), гематологічні та біохімічні тести, серологічні дослідження на наявність інфекційних захворювань, визначення людського лімфоцитарного антигену (HLA).

Для виключення незворотної легеневої гіпертензії здійснили зондування серця з вимірюванням тиску в правих відділах серця й легеневої артерії.

Прогноз однорічної виживаності без трансплантації становив <50,0 %. Об'єктивні критерії такого прогнозу – фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) <20,0 %, тиск заклинювання в легеневої артерії >25,0 мм рт. ст., пікове споживання кисню (VO_2) <12,0 мл/кг/хв або VO_2 <50,0 % від належного на тлі максимальної медикаментозної підтримки.

Основне протипоказання до включення до листа очікування – виявлення високого судинного опору малого кола кровообігу. Таких пацієнтів визначали як кандидатів на механічну підтримку серця або на трансплантацію комплексу «серце – легені». Середній час перебування в листі очікування становив 386 ± 97 днів. 3-поміж обраних потенційних реципієнтів у процесі очікування ТС померли 57 осіб. Основна причина летальності – прогресування ХСН без технічної можливості виконання трансплантації серця.

У період з 2019 року і до сьогодні в ДУ «Інститут серця МОЗ України» здійснили 55 ортотопічних трансплантацій серця хворим із термінальною ХСН. Причиною серцевої недостатності у 36 (65,5 %) випадках була дилатаційна кардіоміопатія, в 19 (34,5 %) – ішемічна кардіоміопатія.

Під час аналізу анамнезу захворювання виявили його відносно коротку давність – у середньому $22,10 \pm 0,84$ місяця. У 27 (49,1 %) випадках вона не перевищувала 2 роки, у 28 (50,1%) пацієнтів захворювання мало перебіг понад 2 роки.

За опитувальником Університету Міннесоти, що опублікований J. Cohn et al. [9], 40 (72,7 %) пацієнтів оцінили якість свого життя як низьку ($27,5 \pm 10,1$ бала), решта 15 (27,3 %) – як середню ($54,4 \pm 6,2$ бала).

До надходження у відділення всі пацієнти багаторазово перебували на лікуванні в терапевтичних стаціонарах, можливості медикаментозного лікування майже вичерпані.

Серед реципієнтів 46 (83,6 %) чоловіків і 9 (16,4 %) жінок, середній вік становив $46,0 \pm 10,0$ року. Усі хворі мали виражену дилатацію лівих відділів серця: кінцево-діастолічний об'єм (КДО) ЛШ – $280,0 \pm 127,0$ мл, кінцево-систолический (КСО) ЛШ – $233,0 \pm 116,0$ мл, систолічна дисфункція ЛШ – ФВ ЛШ становила $17,0 \pm 5,0$ % (табл. 1).

Під час надходження в клініку стан усіх хворих тяжкий: скарги на задишку при мінімальному фізичному навантаженні та в спокої мали 48 (87,3 %) пацієнтів, тахікардію – 44 (80,0 %), периферичні набряки – 43 (78,2 %), хронічну втому – 39 (70,9 %) хворих. Біль у ділянці серця, що мав характер неінтенсивної кардіалгії, зазначили 26 (47,3 %) пацієнтів. На перебої в роботі серця мали скарги 32 (58,2 %) хворих, гіпотензивні стани діагностували в 15 (27,3 %) осіб.

У деяких хворих декомпенсація кровообігу супроводжувалася набряком легень (4 (7,3 %) пацієнти), асцитом (19 (34,5 %)) і гідротораксом (17 (30,9 %) випадків).

На час встановлення діагнозу всі хворі мали III–IV ФК за NYHA: 17 пацієнтів (30,9 %) мали III ФК за NYHA, 38 (69,1 %) – IV ФК за NYHA. Проба з 6-хвилинною ходьбою підтвердила низьку толерантність до фізичного навантаження ($237,2 \pm 60,3$ м).

У всіх хворих виявили супутню мітральну недостатність від II до IV ступеня: мітральна регургітація від площі лівого передсердя (ЛП) становила в середньому $40,9 \pm 13,4$ % і була зумовлена анулоектазією та збільшенням глибини коаптації стулок мітрального клапана в результаті дилатації ЛШ. У результаті анулоектазії трикуспідального клапана і збільшення порожнини правого шлуночка (ПШ) на фоні дисфункції ЛШ і мітральної недостатності у 39 (70,9 %) пацієнтів спостерігали трикуспідальну недостатність.

У 2 (3,6 %) реципієнтів ТС здійснили як другий етап після попередньої механічної підтримки серця, а саме імплантації лівошлуночкового допоміжного пристрою (Left Ventricular Assist Device – LVAD): по одному випадку – систем «INCOR» та Heartmate II.

Трансплантація серця. Усі трансплантації серця здійснили за бікавальною методикою. Для протишлемічного захисту донорського серця здійснили перфузію кустодіолом (3,0–4,0 л), охолодженим до температури $+4,0$ °С.

Таблиця 1. Основні характеристики реципієнтів під час трансплантації серця (n = 55)

| Показник, одиниці вимірювання | Значення |
|--------------------------------------|------------------|
| Вік, роки | $46,0 \pm 10,0$ |
| Чоловіки, n (%) | 46 (83,6 %) |
| Жінки, n (%) | 9 (16,4 %) |
| Зріст, см | $175,0 \pm 8,0$ |
| Маса тіла, кг | $77,5 \pm 21,0$ |
| Площа поверхні тіла, м ² | $1,9 \pm 0,3$ |
| Вихідний систолічний АТ, мм рт. ст. | $93,0 \pm 6,0$ |
| Вихідний діастолічний АТ, мм рт. ст. | $69,0 \pm 8,0$ |
| Тиск у легеневій артерії, мм рт. ст. | $42,9 \pm 7,3$ |
| Опір малого кола, од. Вуда | $3,3 \pm 1,8$ |
| Серцевий індекс, л/хв/м ² | $1,5 \pm 0,3$ |
| КДО лівого шлуночка, мл | $283,0 \pm 58,0$ |
| ФВ ЛШ, % | $17,0 \pm 5,0$ |
| КДО правого шлуночка, мл | $68,0 \pm 19,0$ |
| Білірубін, ммоль/л | $28,2 \pm 16,4$ |
| Креатинін, мкмоль/л | $102,9 \pm 23,5$ |

АТ: артеріальний тиск; **КДО:** кінцево-діастолічний об'єм.

Після закінчення основного хірургічного етапу операції та контролю гемостазу вжили заходів із відключення від апарата штучного кровообігу (АШК). При зниженні об'ємної швидкості перфузії та припинення штучного кровообігу оцінювали параметри гемодинаміки термодилуційним способом.

Для запобігання перерозтягненню та зменшення напруження стінок правого та лівого шлуночків здійснили зовнішню електрокардіостимуляцію (ЕКС) через епікардіальні електроди в режимі передсердної або передсердно-шлуночкової стимуляції з частотою серцевих скорочень у середньому 100 уд./хв. Якщо серцевий індекс (СІ) був меншим за $2,2$ л/хв/м², центральний венозний тиск (ЦВТ) перевищував 10,0 мм рт. ст., тиск заклинювання в легеневій артерії (ТЗЛА) становив понад 12,0 мм рт. ст. (у 24 випадках), починали інфузію добутаміну в дозі 5,0 мкг/кг/хв. Якщо зростання СІ не відбувалося, збільшували дозування добутаміну. Усім пацієнтам додатково здійснили інфузію мілринону. При зменшенні загального периферичного судинного опору нижче за 1200 дин·с·см⁻⁵ починали інфузію норадреналіну (у 27 випадках). При стабілізації гемодинамічних показників пацієнта переводили до післяопераційної палати спостереження.

Принципи підтримки гемодинаміки в післяопераційній палаті відповідали інтраопераційним. У разі появи ознак недостатності правого шлуночка (ЦВТ понад 12 мм рт. ст., ТЗЛА менше ніж 14,0 мм рт. ст., збільшення КДО ПШ і зниження скорочувальної здатності, за даними ультразвукового дослідження) знижували опір у малому колі кровообігу. Для цього підтримували нормакапнію,

нормооксію, здійснили інфузію мілринону з добутаміном (у 17 випадках).

Пацієнти після трансплантації серця, як правило, не потребували тривалої ШВЛ, тому при стабільній гемодинаміці, нормальній температурі тіла, ясній свідомості, відсутності ознак внутрішньогрудної кровотечі, що триває, адекватних показників респіраторної функції хворих екстубували (у середньому через $10,5 \pm 2,8$ год).

Темп діурезу підтримували на рівні 1,2–1,5 мл/кг/год. Добовий баланс підтримували на нульових значеннях, або він був помірно негативним, якщо пацієнт до операції мав ознаки застійної серцевої недостатності та перевантаження об'ємом. Після екстубації пацієнтів переводили на пероральний прийом рідини.

Для профілактики тромбоемболічних ускладнень, коли не було ознак внутрішньогрудної кровотечі, з другої доби пацієнтам призначали низькомолекулярні гепарини в профілактичній дозі. Для оцінювання динаміки лікування та необхідності її корекції, виключення формування згустків у порожнині перикарда та у плевральній порожнині не менше ніж двічі на добу проводили ультразвукове оцінювання стану серця та плевральних порожнин.

Імуносупресивна терапія. Індукція імуносупресії передбачала інфузію метилпреднізолону («Солумедрол») 500,0 мг до операції та 500,0 мг інтраопераційно (перед відновленням коронарного кровотоку), антимоноцитарного імуноглобуліну («Тимоглобулін») у розрахунку 1,25 мг/кг маси тіла (перед початком штучного кровообігу). Після ТС хворі отримували трикомпонентну схему імуносупресивної терапії, що включала інгібітор кальциневрину (циклоспорин, такролімус), мікофенолат (мікофенолат натрію або мікофенолату мофетил) і кортикостероїд (преднізолон, метилпреднізолон).

У першу добу після ТС пацієнти отримували інфузії метилпреднізолону по 125,0 мг кожні 8 годин з часу відключення АШК. На другу добу пацієнта переводили на пероральний прийом метилпреднізолону з розрахунку 0,8 мг/кг маси тіла на добу, дозу розділяли на 2 приймання. Надалі її знижували на 4,0 мг/добу кожні 3 дні до досягнення 16,0 мг/добу з наступним зниженням на 2,0 мг/добу кожні 5–7 днів до дози 4 мг/добу. Приймання інгібіторів кальциневрину починали одразу після екстубації під контролем ниркової функції, поступово підвищуючи дозу препарату до цільових значень.

Після призначення імуносупресивних препаратів у всіх хворих оцінювали концентрацію інгібіторів кальциневрину в крові за схемою з визначенням її перед прийманням чергової (ранкової) дози препарату. У перший місяць її оцінювали не менше ніж двічі на тиждень. Концентрацію такролімусу тримали 10,0–15,0 нг/мл протягом першого місяця після операції. Через рік після трансплантації серця дозу такролімусу підбирали так, щоб концентрація препарату в крові становила 5,0–10,0 нг/мл. Інгібітори кальциневрину призначали в поєднанні з препаратами мікофенолової кислоти – мікофенолату мофетил («Селлсепт») у дозі 2000,0 мг на добу або натрію мікофенолат («Майфортик») у дозі 1440,0 мг на добу.

Для виявлення ранніх ознак дисфункції та відторгнення трансплантата здійснювали регулярні ехоскопії серця з вивченням об'ємних показників і скоротливості, а також за показаннями визначали маркери некрозу міокарда.

Першу ендоміокардіальну біопсію (ЕМБ) виконували через 1 тиждень після операції, потім через 2 тижні протягом 2 місяців, надалі – через 4 місяці, потім – щорічно.

Результати

Після трансплантації 51 (92,7 %) пацієнта виписали з відділення; госпітальна летальність становила 7,3 % (4 реципієнти). Причиною госпітальної смертності у 2 (3,6 %) випадках стала гостра дисфункція трансплантата. Основна причина цього ускладнення, на нашу думку, – тривала інотропна підтримка донорів високими дозами катехоламінів, що була неадекватно оцінена на етапі кондиціювання донора. В 1 (1,8 %) пацієнта виник гострий катехоламіновий некроз трансплантата з розвитком тотальної дисфункції пересаженого серця вже під час операції. Ще в 1 (1,8 %) реципієнта спостерігали значне зниження насосної функції трансплантата без ефекту від інотропної підтримки та допоміжної механічної підтримки (ЕКМО, ВАБК).

Серед нефатальних ускладнень у пацієнтів після ТС найчастіше діагностували правошлуночкову недостатність пересаженого серця. Так, дисфункцію правого шлуночка виявили в 7 (12,7 %) пацієнтів. Причина її виникнення пов'язана насамперед із вихідними вираженими змінами судинного опору малого кола кровообігу. Корекцію правошлуночкової недостатності здійснили за допомогою мілринону та добутаміну. На тлі терапії насосна функція правого шлуночка поступово відновлювалася.

Післяопераційну ниркову дисфункцію виявили у 5 (9,1 %) пацієнтів. Із них у 2 (3,6 %) реципієнтів це ускладнення супроводжувалося олігурією, значним збільшенням концентрацій калію, сечовини, креатиніну, внаслідок чого призначили замісну ниркову терапію. В усіх реципієнтів функція нирок повністю відновилася.

У ранні терміни (до 1 місяця) після трансплантації у 4 (7,2 %) пацієнтів зафіксували епізоди гострого відторгнення трансплантата, підтверджені результатами контрольної ендоміокардіальної біопсії. Для усунення гострого кризу відторгнення призначили пульс-терапію метилпреднізолоном (у дозі 1000,0 мг 1 раз на добу протягом 3 днів). Під час повторної ЕМБ ознаки відторгнення трансплантата не виявили.

У 5 (9,1 %) реципієнтів визначали виражену хронотропну недостатність трансплантата з частотою власного ритму менше ніж 70 хв, тому їм було імплантовано постійний двокамерний ЕКС. Після виписки з клініки пацієнти перебували під спостереженням за місцем проживання з обов'язковим щорічним контрольним обстеженням в умовах нашого центру. Крім рутинних обстежень, усім пацієнтам здійснили обов'язкову ЕМБ і контрольну коронароангіографію (КАГ).

У 3 (5,5 %) реципієнтів під час контрольного обстеження на різних термінах після ТС виявили ішемічну хворобу трансплантованого серця, що потребувало стентування уражених сегментів коронарних артерій.

Реакції відторгнення у віддаленому періоді (впродовж 1 року після трансплантації серця) зафіксували в 6 (10,9 %) пацієнтів. Це зумовило необхідність пульс-терапії кортикостероїдами та посилення імуносупресивної терапії. У 2 (3,6 %) випадках під час контрольних ЕМБ виявлено купірування реакції відторгнення трансплантата.

У віддалений період загинули 6 (10,9 %) реципієнтів. Основна причина смертей у пізній період – реакція відторгнення, зареєстрована в 4 (7,3 %) пацієнтів; від ішемічної хвороби серця, що прогресувала, 2 (3,6 %) хворих померли через 2 роки після ТС.

Обговорення

Оцінивши результати ТС, зробили висновок, що основна причина ранньої післяопераційної загибелі пацієнтів пов'язана з гострою дисфункцією трансплантата, на виникнення якої суттєво можуть вплинути кілька факторів. Одним із таких значущих чинників можуть бути високі дози катехоламінової підтримки гемодинаміки на етапі прекондиціонування донора, що можуть спричинити загибель кардіоміоцитів.

Крім того, під час смерті мозку в донорів головний аспект системного реагування описаний як «катехоламіновий шторм» із масивним випуском ендогенних катехоламінів, що може призводити до пошкодження кардіоміоцитів, насамперед у субендокардіальних шарах, викликаючи інфарктоподібні зміни [10–13]. Доведено, що дисфункція донорського серця, спричинена смертю мозку, показала свою оборотність після трансплантації, і таке серце може бути обране для трансплантації з ретельним доопераційним прекондиціонуванням і виконанням контрольної ехокардіографії [14,15].

Важливі фактори, що також впливають на функціонування трансплантата, – вік донора та час ішемії. У низці робіт показано: використання серця від донорів віком від 50 років підвищує періопераційний ризик порівняно з молодими донорами [16,17]. Втім, інші дослідники показали: цей ризик менший, ніж ризик смерті під час перебування в черзі на ТС [18,19]. Загалом якщо орган добре функціонує, то вік не є обмеженням на його використання, а отже особи старшого віку можуть бути донорами для пацієнтів із підвищеним ризиком кардіальної смерті. Необхідно враховувати також підвищену небезпеку ранньої дисфункції органа від донора старшого віку при тривалій ішемії та розраховувати час транспортування [20,21].

Іншою значущою причиною ранньої летальності пацієнтів може бути тяжка періопераційна кровотеча. В усіх пацієнтів із ХСН визначають виражені зміни функції печінки, а отже порушення в системі гемостазу [16].

Крім того, багато пацієнтів постійно отримують непрямі антикоагулянти для профілактики тромбоемболічних інсультів, а пацієнти на фоні механічної підтримки (LVAD)

постійно приймають і дезагреганти, й антикоагулянти. Під час цього дослідження спостерігали всі «несприятливі» фактори, але жоден із пацієнтів, які перенесли трансплантацію, не загинув від кровотечі під час ТС.

Відторгнення серцевого трансплантата нині є найбільш значущим фактором, що визначає прогноз хворих після трансплантації серця. Гостре клітинне відторгнення найчастіше виникає протягом перших місяців після ТС та зумовлене здебільшого активованими Т-лімфоцитами. Протягом першого року після трансплантації серця гостре клітинне відторгнення виникає в 20,0–40,0 % реципієнтів [22,23]. У більшості пацієнтів відторгнення трансплантата на ранніх стадіях не має клінічних проявів. Єдиний достовірний спосіб виявлення цього загрозливого ускладнення – ЕМБ. Це зумовлює необхідність здійснення регулярних планових біопсій міокарда для раннього виявлення ознак відторгнення і своєчасного початку лікування. Раннє виявлення гострого відторгнення трансплантата під час нашого дослідження дало змогу своєчасно призначити пульс-терапію кортикостероїдами та скоригувати імуносупресивну терапію.

Інший фактор, що обмежує функцію трансплантата, – ішемічна хвороба трансплантованого серця (ІХТС). Цей процес є одним із найтяжчих ускладнень після ТС та основною причиною смерті реципієнтів, які прожили більше ніж 1 рік після цієї хірургічної процедури [24,25]. ІХТС є третьою причиною смерті після ТС, а її виникнення пов'язане зі зростанням ризику летальності у 10,0–15,0 % випадків [26]. ІХТС характеризується дисфункцією ендотелію та множинними осередками гіперплазії інтими. Залучення до патологічного процесу коронарних артерій після ТС протягом 1 року виявляють у 8 % випадків, протягом 3 років – у 20,0 %, протягом 5 років – у 30,0 %, через 10 років – більше ніж у 50,0 % осіб [26–28]. Помірне та тяжке ураження проксимальних і середніх відділів коронарних артерій є предиктором 50,0 % смертності реципієнтів протягом наступних двох років [27]. Небезпека цього захворювання посилюється тим, що через відсутність аферентної іннервації трансплантата воно найчастіше має перебіг без характерної для ішемічного пошкодження больової симптоматики. Єдиний метод виявлення цього ускладнення – регулярна діагностична коронароангіографія [27]. В обстежених пацієнтів виконання КАГ дало змогу виявити ІХТС і своєчасно здійснити коронарне втручання.

На тлі постійної імуносупресивної терапії збільшується ризик онкологічних захворювань [29]. У реципієнтів нерідко виникає лімфопроліферативний синдром [30], який здебільшого опосередкований реактивацією вірусу Епштейна–Барр. Збільшується частота розвитку раку шкіри [31]. Через 8 років після трансплантації в 25 % пацієнтів діагностують карциноми епітелію [28]. Провідна теорія виникнення подібних патологій – тривале приймання імуносупресивних препаратів. Так, в одного з реципієнтів (1,8 %) виник тяжкий лімфопроліферативний синдром із ураженням шкіри.

Втім, незважаючи на різноманітність ускладнень після ТС, ця хірургічна процедура дає змогу продовжити життя пацієнтам із ХСН та суттєво покращити її якість.

Висновки

1. Трансплантація серця – найбільш ефективний метод лікування термінальної серцевої недостатності. Госпітальна (рання) й однорічна (віддалена) виживаність пацієнтів у дослідженні становила 92,7 % та 81,8 % відповідно.

2. Якість життя пацієнтів, які перенесли трансплантацію серця, значно покращується після операції, є основним чинником розвитку цієї хірургічної процедури.

3. Основні причини летальних випадків – гостра дисфункція трансплантата, реакції відторгнення й ішемічна хвороба трансплантованого серця. Проблеми, пов'язані з дисфункцією трансплантата серця та відторгненням у ранньому та віддаленому періоді, потребують продовження вивчення.

4. Активне здійснення ТС протягом 3 років дало змогу виявити слабкі ланки цього процесу та вдосконалити етапи підготовки, взяття й транспортування донорського серця, а також уникнути низки ускладнень у ранньому й віддаленому періодах. Це дасть змогу покращити результати цієї хірургічної процедури в майбутньому.

Фінансування

Дослідження здійснене в рамках НДР Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Мультидисциплінарний підхід до хірургічного лікування патології серця та магістральних судин», держреєстрація № 0121U113336 (2021–2025).

Відомості про авторів:

Тодуров Б. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. кардіохірургії, рентгеноваскулярних та екстракорпоральних технологій, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; генеральний директор ДУ «Інститут серця МОЗ України», м. Київ, член-кореспондент НАМН України.

ORCID ID: 0000-0002-9618-032X

Ковтун Г. І., канд. мед. наук, зав. відділення хірургічного лікування патології міокарда і трансплантації органів і тканин людини № 6, ДУ «Інститут серця МОЗ України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0001-9689-2055

Лоскутов О. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-7646-9193

Маруняк С. Р., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу кардіорадіології, ДУ «Інститут серця МОЗ України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0001-7538-2443

Лоскутов Д. О., аспірант каф. кардіохірургії, рентгеноваскулярних та екстракорпоральних технологій, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-9115-1036

Мельник А. Ю., трансплант-координатор відділення хірургічного лікування патології міокарда і трансплантації органів і тканин людини № 6, ДУ «Інститут серця МОЗ України», м. Київ.

ORCID ID: 0009-0001-9307-7298

Information about authors:

Todurov B. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Cardiac Surgery, X-ray Endovascular and Extracorporeal Technologies, Shupyk National Healthcare University of Ukraine; General Director of the State Institution "Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Kovtun H. I., MD, PhD, Head of the Department of Surgical Treatment of Myocardial Pathology and Transplantation of Human Organs and Tissues No. 6, State Institution "Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv.

Loskutov O. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Maruniak S. R., MD, PhD, Senior Researcher, Department of Cardioradiology, State Institution "Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv.

Loskutov D. O., MD, Postgraduate Student of the Department of Cardiac Surgery, X-ray Endovascular and Extracorporeal Technologies, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Melnik A. Yu., MD, Transplant Coordinator of the Department of Surgical Treatment of Myocardial Pathology and Transplantation of Human Organs and Tissues No. 6, State Institution "Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv.

References

- [1] Shah KS, Kittleson MM, Kobashigawa JA. Updates on Heart Transplantation. *Curr Heart Fail Rep.* 2019;16(5):150-6. doi: 10.1007/s11897-019-00432-3.
- [2] Vieira JL, Mehra MR. Heart transplantation candidacy. *Curr Opin Organ Transplant.* 2021;26(1):69-76. doi: 10.1097/MOT.0000000000000828.
- [3] Khush KK, Potena L, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D Jr, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 37th adult heart transplantation report-2020; focus on deceased donor characteristics. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(10):1003-15. doi: 10.1016/j.healun.2020.07.010.
- [4] Khush KK, Hsieh E, Potena L, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult heart transplantation report - 2021; Focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant.* 2021;40(10):1035-49. doi: 10.1016/j.healun.2021.07.015.
- [5] Scheuer SE, Jansz PC, Macdonald PS. Heart transplantation following donation after circulatory death: Expanding the donor pool. *J Heart Lung Transplant.* 2021;40(9):882-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.03.011>.
- [6] Quader M, Toldo S, Chen Q, Hundley G, Kasirajan V. Heart transplantation from donation after circulatory death donors: Present and future. *J Card Surg.* 2020;35(4):875-885. doi: 10.1111/jocs.14468.
- [7] Vokshi I, Large S, Berman M, Tsui S. Heart transplantation from an extended criteria donation after circulatory death donor. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2022 11;62(2):ezac083. doi: 10.1093/ejcts/ezac083.

- [8] Khush KK. Donor selection in the modern era. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018;7(1):126-134. doi: 10.21037/acs.2017.09.09.
- [9] Cohn JN, Rector TS. Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. *Am J Cardiol.* 1988;62(2):25A-30A. doi: 10.1016/s0002-9149(88)80081-x.
- [10] Jeevanandam V. Improving the metrics for donor heart sizing. *J Card Surg.* 2021;36(9):3250. doi: 10.1111/jocs.15752.
- [11] Patel MS, Abt PL. Current practices in deceased organ donor management. *Curr Opin Organ Transplant.* 2019;24(3):343-50. doi: 10.1097/MOT.0000000000000638.
- [12] Yan M, Shang H, Hao L, Guo X, Zheng H, Li H, et al. A preliminary study of dobutamine myocardial flow reserve on 99mTc-Sestamibi CZT-SPECT. *Annals of Nuclear Medicine.* 2023;37(6):349-59. doi: 10.1007/s12149-023-01829-w.
- [13] Goel R, Johnson F, Mehra MR. Brain injury and ventricular dysfunction: insights into reversible heart failure. *Congest Heart Fail.* 2005;11(2):99-101. doi: 10.1111/j.1527-5299.2005.04178.x.
- [14] Nguyen VP, Mahr C, Mokadam NA, Pal J, Smith JW, Dardas TF. The Benefit of Donor-Recipient Matching for Patients Undergoing Heart Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(13):1707-14. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.038.
- [15] Zheng S, Tang H, Zheng Z, Song Y, Huang J, Liao Z, et al. Validation of existing risk scores for mortality prediction after a heart transplant in a Chinese population. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2022;34(5):909-18. doi: 10.1093/icvts/ivab380.
- [16] Shudo Y, Wang H, Lingala B, He H, Kim FY, Hiesinger W, et al. Evaluation of Risk Factors for Heart-Lung Transplant Recipient Outcome: An Analysis of the United Network for Organ Sharing Database. *Circulation.* 2019;140(15):1261-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040682.
- [17] Sorabella RA, Guglielmetti L, Kantor A, Castillero E, Takayama H, Schulze PC, et al. Cardiac donor risk factors predictive of short-term heart transplant recipient mortality: an analysis of the United Network for Organ Sharing Database. *Transplant Proc.* 2015;47:2944-51. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.10.021.
- [18] Chen Q, Kobashigawa J, Emerson D, Singer-Englar T, Megna D, Ramzy D, et al. Heart Transplantation With Older Donors: Should There Be an Age Cutoff? *Transplant Proc.* 2022;54(8):2088-96. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.07.004.
- [19] Prieto D, Correia P, Baptista M, Antunes MJ. Outcome after heart transplantation from older donor age: expanding the donor pool. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;47(4):672-8. doi: 10.1093/ejcts/ezu257.
- [20] Del Rizzo DF, Menkis AH, Pflugfelder PW, Novick RJ, McKenzie FN, Boyd WD, et al. The role of donor age and ischemic time on survival following orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18(4):310-9. doi: 10.1016/s1053-2498(98)00059-x.
- [21] Sunjaya AF, Sunjaya AP. Combating Donor Organ Shortage: Organ Care System Prolonging Organ Storage Time and Improving the Outcome of Heart Transplantations. *Cardiovasc Ther.* 2019;2019:9482797. doi: 10.1155/2019/9482797.
- [22] Zinn MD. Is it time to change the routine for surveillance endomyocardial biopsy after pediatric heart transplantation? *Pediatr Transplant.* 2021;25(7):e14080. doi: 10.1111/ptr.14080.
- [23] Piening BD, Dowdell AK, Zhang M, Loza BL, Walls D, Gao H, et al. Whole transcriptome profiling of prospective endomyocardial biopsies reveals prognostic and diagnostic signatures of cardiac allograft rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2022;41(6):840-8. doi: 10.1016/j.healun.2022.01.1377.
- [24] Kourek C, Karatzanos E, Nanas S, Karabinis A, Dimopoulos S. Exercise training in heart transplantation. *World J Transplant.* 2021;11(11):466-79. doi: 10.5500/wjt.v11.i11.466.
- [25] Bockus L, Kim F. Coronary endothelial dysfunction: from pathogenesis to clinical implications. *Open Heart.* 2022;9(2):e002200. doi: 10.1136/openhrt-2022-002200.
- [26] Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report--2012. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(10):1052-64. doi: 10.1016/j.healun.2012.08.002.
- [27] Langstraat M, Musters KJS, Manintveld O, Masetti M, Potena L. Coronary artery disease in heart transplantation: new concepts for an old disease. *Transpl Int.* 2018;31(8):787-827. doi: 10.1111/tri.13141.
- [28] Narang A, Blair JE, Patel MB, Mor-Avi V, Fedson SE, Uriel N, et al. Myocardial perfusion reserve and global longitudinal strain as potential markers of coronary allograft vasculopathy in late-stage orthotopic heart transplantation. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2018;34(10):1607-17. doi: 10.1007/s10554-018-1364-7.
- [29] Heil KM, Helmschrott M, Darche FF, Bruckner T, Ehlermann P, Kreusser MM, et al. Risk Factors, Treatment and Prognosis of Patients with Lung Cancer after Heart Transplantation. *Life (Basel).* 2021;11(12):1344. doi: 10.3390/life11121344.
- [30] Asleh R, Alnsasra H, Habermann TM, Briasoulis A, Kushwaha SS. Post-transplant Lymphoproliferative Disorder Following Cardiac Transplantation. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:787975. doi: 10.3389/fcvm.2022.787975.
- [31] Albayati A, Ozkan B, Eyuboglu AA, Uysal AC, Markal Ertas N, Haberal M. Nonmelanoma Skin Cancers in Solid-Organ Transplant Recipients: A Single Center Experience. *Exp Clin Transplant.* 2018;16(Suppl 1):95-100. doi: 10.6002/ect.TOND-TDTD2017.036.