CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-1-74-81
УДК 616.12-089.319.843.168-089.17:616-089.811

Длительность холодовой ишемии трансплантата в отдаленном прогнозе ортотопической трансплантации сердца

О.В. Каменская, И.Ю. Логинова, А.С. Клинкова, С.А. Альсов, А.В. Фомичев, Д.В. Доронин, В.В. Ломиворотов, А.М. Чернявский

Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации,
630055, Российская Федерация, Новосибирск, Речкуновская ул., 15

Аннотация

Цель: оценить влияние длительности холодовой ишемии трансплантата на долгосрочный прогноз ортотопической трансплантации сердца (ОТС).

Материал и методы. В исследование включены 60 пациентов, которым в период с 2012 г. на базе ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России выполнена ОТС. Проведена оценка влияния длительности холодовой ишемии трансплантата на исход ОТС в отдаленном периоде наблюдения. Оценивали выживаемость, качество жизни по данным опросника SF-36, параметры кардиопульмонального нагрузочного тестирования (КПНТ).

Результаты. Длительность холодовой ишемии трансплантата в изучаемой группе составила 210 (175–340) мин; минимальная длительность – 158 мин, максимальная – 430 мин. Ишемия трансплантата более 240 мин зарегистрирована в 42% случаев. В отдаленном периоде наблюдения выживаемость достигала 87%. Толерантность к физической нагрузке пациентов соответствовала уровню выше среднего или высокому: пиковое потребление кислорода равнялось 17 (14,7–21,0) мл/мин/кг при пороговой мощности нагрузки 100 (90–120) Вт. Уровень качества жизни по физическому компоненту здоровья опросника SF-36 составлял 53 (50–55) балла, по психоэмоциональному компоненту здоровья – 52 (50–56) балла. Значимых ассоциаций длительности холодовой ишемии трансплантата с выживаемостью, уровнем качества жизни и параметрами КПНТ не выявлено.

Заключение. Длительность холодовой ишемии трансплантата не показала отрицательного влияния на результаты ОТС в отдаленном периоде наблюдения. Изучаемая группа реципиентов характеризовалась высокой выживаемостью и высокой толерантностью к физическим нагрузкам в отдаленные сроки после ОТС.

Ключевые слова:	ортотопическая трансплантация сердца, длительность ишемии трансплантата, пиковое потребление кислорода.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 36 от 16.08.2012 г.).
Для цитирования:	Каменская О.В., Логинова И.Ю., Клинкова А.С., Альсов С.А., Фомичев А.В., Доронин Д.В., Ломиворотов В.В., Чернявский А.М. Длительность холодовой ишемии трансплантата в отдаленном прогнозе ортотопической трансплантации сердца. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2021;36(1):74–81. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-1-74-81.

Логинова Ирина Юрьевна, e-mail: i_loginova@meshalkin.ru.

Duration of graft cold ischemia in long-term follow-up of orthotopic heart transplantation

Oksana V. Kamenskaya, Irina Yu. Loginova, Asya S. Klinkova, Sergey A. Alsov, Alexey V. Fomichev, Dmitriy V. Doronin, Vladimir V. Lomivorotov, Alexander M. Chernyavskiy

Meshalkin National Medical Research Center,
15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation

Abstract

Aim. To evaluate the effect of the duration of graft cold ischemia on the long-term prognosis of orthotopic heart transplantation (OHT).

Material and Methods. The study included 60 patients, who had receieved OHT in the Meshalkin National Medical Research Center since 2012. The influence of the duration of graft cold ischemia on the outcome of OHT in the long-term follow-up was evaluated. Survival, quality of life according to the SF-36 questionnaire, and parameters of cardiopulmonary exercise testing (CPET) were assessed.

Results. The duration of graft cold ischemia in the study group was 210 (175–340) minutes. The minimum duration time was 158 minutes; the maximum duration time was 430 minutes. Graft ischemia for more than 240 minutes was registered in 42% of cases. The survival rate was 87% in the long-term follow-up. Exercise capacity of patients corresponded to the level above average or high: peak oxygen consumption was 17 (14.7–21.0) mL/min/kg with a threshold load power of 100 (90–120) W. The levels of quality of life based on the SF-36 questionnaire scoring were 53 (50–55) points for the physical component of health and 52 (50–56) points for the psycho-emotional component of health. No significant associations of graft cold ischemia duration were found with the survival rate, quality of life, and CPET parameters.

Conclusion. The duration of graft cold ischemia did not show any negative effect on the results of OHT in the long-term follow-up. The study group of recipients was characterized by high survival rate and high exercise capacity in the long-term follow-up after OHT.

Keywords:	orthotopic heart transplantation, duration of graft ischemia, peak oxygen consumption.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Local Ethics Committee of Meshalkin National Medical Research Center (protocol No. 36 from 16.08.2012).
For citation:	Kamenskaya O.V., Loginova I.Yu., Klinkova A.S., Alsov S.A., Fomichev A.V., Doronin D.V., Lomivorotov V.V., Chernyavskiy A.M. Duration of graft cold ischemia in long-term follow-up of orthotopic heart transplantation. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(1):74–81. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-1-74-81.

Введение

Развитие информационных технологий в здравоохранении за последние годы, внедрение программы «Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации», утвержденной приказом Минздрава России от 4 июня 2019 г., открыли новые перспективы повышения эффективности органного донорства в Российской Федерации [1]. По данным крупных международных исследований, однолетняя выживаемость после ортотопической трансплантации сердца (ОТС) в настоящее время составляет 85–93%, десятилетняя выживаемость – 69%, что свидетельствует о высоком организационно-методологическом уровне данного вмешательства [2, 3].

В условиях дефицита органов наиболее очевидным и доступным способом увеличения количества донорских органов является использование органов от доноров повышенного риска, дистантного изъятия органов без ущерба для результатов трансплантации [4]. В настоящее время нет единого мнения относительно допустимого времени холодовой ишемии, продолжается изучение особенностей трансплантации сердца с длительной холодовой ишемией трансплантата [3]. По данным некоторых авторов, длительная транспортировка и, соответственно, продленная холодовая ишемия могут стать критическими факторами в сохранении жизнеспособности органа, послеоперационной дисфункции аллографта и смерти реципиента [5–7]. Наиболее оптимальной

считается длительность холодовой ишемии донорского сердца, не превышающая 240 мин [6, 8]. Однако ряд исследований показали, что время холодовой ишемии не оказывает значимого влияния на результаты ОТС, что требует дальнейшего изучения данного вопроса [3, 9, 10].

Цель исследования: оценка влияния длительности холодовой ишемии трансплантата на долгосрочный прогноз ОТС.

Материал и методы

Проанализированы данные 60 пациентов, которым в период с 2012 г. на базе ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России выполнена ОТС. Исследование было проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен локальным этическим комитетом. Критериями исключения из исследования являлись возраст до 18 лет, опорно-двигательные нарушения, затрудняющие выполнение кардиопульмонального нагрузочного теста (КПНТ), отказ от участия в исследовании.

Все пациенты до хирургического лечения были включены в лист ожидания трансплантации сердца, характеризовались терминальной хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA, рефрактерной к медикаментозной терапии. Хирургическое вмешательство выполнено в объеме ОТС по биатриальной и бикавальной методикам. Получение и транспортировка органов осуществлялись в соответствии с действующими нормативно-правовыми актами и клиническими рекомендациями.

После ОТС все пациенты получали комбинированную иммуносупрессивную терапию, включающую ингибитор кальцинейрина (циклоспорин 4–6 мг/кг/день или такролимус 0,05–0,1 мг/кг/день), микофенолат и преднизолон 1 мг/кг/день с постепенным снижением дозы до 0,1–0,2 мг/кг/день. Целевой уровень циклоспорина составлял 250–300 нг/мл, концентрация такролимуса – 15–20 нг/мл с постепенным снижением терапевтической концентрации в отдаленных сроках после ОТС под контролем клинико-биохимических показателей. Эндомиокардиальная биопсия с иммуногистохимическим анализом выполнялась каждые 10 сут первые 2 мес. после ОТС, однократно через 3 мес. после хирургического вмешательства, далее 1 раз в год.

В анализ данного исследования были включены антропометрические и демографические параметры, ФК стенокардии по классификации NYHA, наличие в анамнезе перенесенных инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, предшествующих кардиохирургических операций, показатели сократительной способности миокарда, наличие сопутствующей патологии, интраоперационные и ранние послеоперационные характеристики ОТС, неблагоприятные исходы, включая дисфункцию трансплантата и летальность. До ОТС и в отдаленном периоде наблюдения оценивали параметры КПНТ и качество жизни по данным опросника SF-36 (суммарные шкалы, характеризующие физический компонент здоровья и психоэмоциональный компонент здоровья).

КПНТ с применением системы эргоспирометрии Oxycon Pro (Jaeger, Германия) проводили при включении пациента в лист ожидания трансплантации сердца и в отдаленном периоде после ОТС при контрольных обследованиях в соответствии с международными стандартами [11]. Для выполнения нагрузочного теста применяли RAMP протокол. Тест продолжали до достижения максимального потребления кислорода или возникновения лимитирующих симптомов, с последующим периодом восстановления. Уровень анаэробного порога определяли по методу V-slope. В анализ включали пороговую мощность нагрузки (Вт), пиковое потребление кислорода (мл/мин/кг), вентиляторный эквивалент по углекислому газу (VE/VCO2 slope). С помощью пульсоксиметрии измеряли артериальную сатурацию (%).

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием пакета программ STATISTICA 6.1 (StatSoft, США). Количественные переменные представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (Q_{25};Q_{75})), качественные переменные – в виде частоты встречаемости и/или процентного отношения. Оценку влияния длительности ишемии трансплантата на послеоперационные характеристики определяли с помощью логистической регрессии. Данные представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым для всех видов анализа.

Результаты

Исходная характеристика пациентов, включенных в лист ожидания трансплантации сердца, представлена в таблице 1. Большинство пациентов соответствовали III ФК, преобладали пациенты мужского пола. Причиной критической сердечной недостаточности в 60% случаев явилась дилатационная кардиомиопатия, в 40% – прогрессирование ишемической болезни сердца. Длительность нахождения пациентов в листе ожидания ОТС составила 240 (48–376) сут. По жизненным показаниям 8 пациентам в качестве «моста» к ОТС была выполнена установка системы обхода левого желудочка INCOR.

Таблица 1. Исходная характеристика реципиентов
Table 1. Baseline characteristics of recipients

Параметры Parameters	Значение для изучаемой группы (n = 60) Value for study group (n = 60)
Возраст, лет Age, years	42 (33– 50)
Пол мужской/женский, n (%) Sex male/female, n (%)	50 (83)/10 (17)
Индекс массы тела, кг/м^2 Body mass index, kg/m^2	27 (19–33)
Функциональный класс по классификации NYHA: NYHA class: III, n (%) IV, n (%)	 39 (65) 21 (35)
Сахарный диабет, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	3 (5)
Предшествующая установка INCOR, n (%) Previous INCOR implantation, n (%)	8 (13)
Предшествующие кардиохирургические вмешательства, n (%) Previous cardiac surgical intervention, n (%)	23 (38)
Фракция выброса левого желудочка, % Left ventricular ejection fraction, %	22 (19–25)

Окончание табл. 1
End of table 1

Параметры Parameters	Значение для изучаемой группы (*n* = 60) Value for study group (*n* = 60)
Фракционное изменение площади правого желудочка, % Right ventricle fractional area change, %	30 (20–38)
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст. Pulmonary systolic pressure, mmHg	40 (33–48)
Сердечный индекс, мл/мин/м^2 Cardiac index, mL/min/m^2	1,7 (1,4–2,0)
Длительность нахождения в листе ожидания, сут Length of stay on the waiting list, days	240 (48–376)
Пиковое потребление кислорода, мл/мин/кг Peak oxygen consumption, mL/min/kg	10 (7,2–12,3)
Вентиляторный эквивалент по углекислому газу (VE/VCO_2 slope) Ventilator carbon dioxide equivalent (VE/VCO_2 slope)	40 (36–51)
Артериальная сатурация, % Arterial saturation, %	95 (93–98)

Уровень качества жизни до ОТС был ниже среднего: по физическому компоненту здоровья опросника SF-36 соответствовал 32 (29–48) баллам, по психоэмоциональному компоненту здоровья – 30 (21–50) баллам.

Характеристики интраоперационного и послеоперационного периодов ОТС представлены в таблице 2. Минимальная длительность холодовой ишемии трансплантат составила 158 мин, максимальная – 430 мин. Ишемия трансплантата более 240 мин зарегистрирована в 25 (42%) случаях. Во всех случаях длительная ишемия трансплантата была обусловлена отдаленным регионом изъятия органа (Красноярский край, Кемеровская область, Алтайский край).

В результате первичной дисфункции трансплантата на госпитальном этапе умер один пациент (длительность ишемии трансплантата – 178 мин). Госпитальная летальность зарегистрирована в 5 случаях, в 4 случаях она не была связана с дисфункцией трансплантата.

В отдаленном периоде наблюдения большинство пациентов соответствовали I–II ФК по классификации NYHA. У двух пациентов развился сахарный диабет, в одном случае – болезнь коронарных сосудов трансплантированного сердца, потребовавшая эндоваскулярного хирургического вмешательства.

На фоне улучшения состояния гемодинамики после ОТС у всех пациентов отмечена высокая толерантность к физическим нагрузкам: пиковое потребление кислорода составило в среднем 17 (14,7–21,0) мл/мин/кг при пороговой мощности нагрузки 100 (90–120) Вт.

Реакция отторжения трансплантата 3А–3Б степени зарегистрирована у одного пациента в течение первого года после ОТС, 2А–2Б степени – у 7 пациентов. Во всех случаях отторжение успешно купировано после проведения пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 1000 мг/сут в течение 3 сут с последующим контролем эндомиокардиальной биопсии.

Таблица 2. Интраоперационные характеристики и послеоперационный период ортотопической трансплантации сердца

Table 2. Intraoperative characteristics and postoperative period of orthotopic heart transplantation

Параметры Parameters	Значение для изучаемой группы (*n* = 60) Value for study group (n=60)
Длительность ишемии трансплантата, мин Duration of graft ischemia, min	210 (175–340)
Длительность ишемии трансплантата более 240 мин, *n* (%) Duration of graft ischemia ≥ 240 min, *n* (%)	25 (42)
Длительность искусственного кровообращения, мин Duration of cardiopulmonary bypass, min	191 (165–240)
Длительность окклюзии аорты, мин Duration of aortic occlusion, min	105 (90–130)
Общая длительность операции, мин Total duration of the operation, min	420 (360–525)
Ранний послеоперационный период Early postoperative period	
Длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, сут Duration of ICU stay, days	8 (6–10)
Длительность инотропной поддержки, ч Duration of inotropic support, hours	72 (34–96)
Длительность искусственной вентиляции легких > 24 ч, *n* (%) Mechanical ventilation > 24 h, *n* (%)	9 (15)
Повторные хирургическое вмешательства, *n* (%) Repeated surgical interventions, *n* (%)	8 (13)
Фракция выброса левого желудочка, % Left ventricular ejection fraction, %	59 (45–63)
Фракционное изменение площади правого желудочка, % Right ventricle fractional area change, %	40 (36–45)
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст. Pulmonary systolic pressure, mmHg	30 (26–35)
Первичная дисфункция трансплантата, *n* (%) Primary graft dysfunction, *n* (%)	8 (13)
30-дневная летальность, *n* (%) 30-day mortality, *n* (%)	5 (8)
Отдаленный послеоперационный период Long-term postoperative period	
Длительность наблюдения, лет Duration of observation, years	3,0 (1,9–4,8)
Фракция выброса левого желудочка, % Left ventricular ejection fraction, %	65 (63–67)
Фракционное изменение площади правого желудочка, % Right ventricle fractional area change, %	46 (42–52)
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст. Pulmonary systolic pressure, mmHg	31 (28–35)
Пиковое потребление кислорода, мл/мин/кг Peak oxygen consumption, ml/min/kg	17 (14,7–21,0)
Вентиляторный эквивалент по углекислому газу (VE/VCO_2 slope) Ventilator carbon dioxide equivalent (VE/VCO_2 slope)	30 (29–36)
Артериальная сатурация, % Arterial saturation, %	96 (95–97)
Летальность, *n* (%) Mortality, *n* (%)	8 (13)

Реакция отторжения трансплантата 1А–1Б была зарегистрирована у 6 пациентов и не потребовала радикальной коррекции иммуносупрессивной терапии. Летальность в отдаленном периоде наблюдения не была связана с дисфункцией трансплантата.

Уровень качества жизни по физическому компоненту здоровья опросника SF-36 составил 53 (50–55) балла, по психоэмоциональному компоненту здоровья – 52 (50–56) балла, что соответствует среднему уровню.

При анализе взаимосвязей длительности холодовой ишемии трансплантата с клинико-функциональными характеристиками и исходом ОТС выявлены следующие ассоциации, представленные в таблице 3.

Обращает на себя внимание тот факт, что дистанционное изъятие трансплантата сопровождается увеличением длительности инотропной поддержки в раннем послеоперационном периоде (ОШ 1,15 (1,03–1,34), p = 0,013) без значимого влияния на госпитальную летальность.

Таблица 3. Влияние длительности холодовой ишемии трансплантата на клинико-функциональные характеристики, исход и качество жизни пациентов после ортотопической трансплантации сердца

Table 3. Impact of graft cold ischemia time on the clinical and functional characteristics, outcome and quality of life of patients after orthotopic heart transplantation

Параметры Parameters	Отношение шансов Odds ratio	95% доверительный интервал 95% Confidence interval	*p*
Возраст, лет Age	0,98	0,76–1,12	0,652
Пол Sex	0,99	0,82–1,05	0,543
Ранний послеоперационный период Early postoperative period			
Длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии Duration of ICU stay	1,03	0,83–1,25	0,156
Длительность инотропной поддержки Duration of inotropic support	1,15	1,03–1,34	0,013
Длительность искусственной вентиляции легких > 24 ч Mechanical ventilation > 24 h	1,01	0,94–1,58	0,684
Повторные хирургическое вмешательства Repeated surgical interventions	0,96	0,34–1,12	0,722
Первичная дисфункция трансплантата, *n* (%) Primary graft dysfunction, *n* (%)	0,79	0,63–1,18	0,681
30-дневная летальность, *n* (%) 30-day mortality, *n* (%)	0,89	0,78–1,03	0,382
Отдаленный послеоперационный период Long-term postoperative period			
Фракция выброса левого желудочка Left ventricular ejection fraction	1,07	0,92–1,35	0,501
Фракционное изменение площади правого желудочка Right ventricle fractional area change	1,01	0,90–1,29	0,633
Систолическое давление в легочной артерии Pulmonary systolic pressure	0,88	0,74–1,15	0,745
Пиковое потребление кислорода Peak oxygen consumption	0,72	0,62–1,38	0,322
Вентиляторный эквивалент по углекислому газу (VE/VCO_2 slope) Ventilator carbon dioxide equivalent (VE/VCO_2 slope)	0,94	0,87–1,05	0,387
Летальность Mortality	0,96	0,91–1,12	0,874

Отдаленный период наблюдения в изучаемой группе характеризовался высоким уровнем выживаемости (87%) на фоне нормальной сократительной способности миокарда, высокой толерантности к физической нагрузке и уровне качества жизни выше среднего. Длительная холодовая ишемия трансплантата не показала значимого влияния на клинико-функциональные характеристики, исход и качество жизни пациентов в отдаленном периоде наблюдения после ОТС.

Обсуждение

Длительность холодовой ишемии трансплантата зависит от многочисленных географических, логистических и политических факторов. Увеличение ишемического времени более 240 мин, по мнению многих авторов, влияет на жизнеспособность трансплантата и повышает риск неблагоприятного исхода ОТС [5, 6]. Большую значимость в механизмах повреждения аллотрансплантата при этом играют дестабилизация биологических мембран, генерация активных форм кислорода, нарушения электролитного баланса, энергообеспечения, коагуляционного гемостаза, возникающих при гипоксии и последующей реперфузии тканей [7].

Однако ряд исследований последних лет продемонстрировали, что увеличение времени холодовой ишемии не оказывает значимого влияния на ранние и отдаленные результаты ОТС [9, 10]. В том числе описаны случаи предельно длительной ишемии донорского органа с удовлетворительными результатами ОТС [10, 12].

В нашем исследовании проанализированы результаты долгосрочного наблюдения пациентов после ОТС и влияния на них длительности холодовой ишемии транс-

плантата. Результаты проведенного исследования показали, что длительная холодовая ишемия аллотрансплантата оказывает неблагоприятное влияние на ранний послеоперационный период после ОТС. Повреждение миокарда при длительной холодовой ишемии и его последующее реперфузионное повреждение привели в изучаемой группе к более длительной инотропной поддержке в раннем послеоперационном периоде. Следует отметить, что госпитальная летальность не показала значимой ассоциации с длительностью ишемии трансплантата, включая случаи, ассоциированные с первичной дисфункцией трансплантата. Эти данные сопоставимы с результатами других авторов [13].

Многочисленные работы показывают повышение толерантности к физической нагрузке, эффективности легочной вентиляции и газообмена после ОТС [14–17]. Однако при анализе влияния длительной ишемии аллотрансплантата авторы, как правило, используют только основные характеристики клинических исходов, такие как реакции отторжения трансплантата, выживаемость [5, 12, 13]. В современных международных рекомендациях не анализируются потенциальные взаимодействия между ишемическим временем аллотрансплантата и характеристиками клинико-функционального состояния организма реципиента, не оценивается роль ишемического времени аллотрансплантата в каких-либо конкретных подгруппах [3].

В нашем исследовании пациенты в отдаленные сроки после ОТС соответствовали преимущественно I–II ФК по классификации NYHA, характеризовались нормальной сократительной способностью миокарда. Не было выявлено различий в частоте развития реакций отторжения трансплантата и выживаемости пациентов. Нами не отмечено влияния длительности холодовой ишемии трансплантата на толерантность к физической нагрузке и другие параметры КПНТ. Уровень пикового потребления кислорода, равный в общей группе 17 (14,7–21,0) мл/мин/кг, и VE/VCO2 slope, равный 30 (29–36), в исследуемой группе свидетельствуют о высокой эффективности ОТС вне зависимости от длительности ишемии аллотрансплантата.

Важной характеристикой эффективности любого вида лечения является качество жизни. В нашем исследовании качество жизни в отдаленные сроки после ОТС не показало значимой взаимосвязи с длительностью ишемии трансплантата и соответствовало уровню выше среднего как по физическому, так и психоэмоциональному компонентам здоровья опросника SF-36.

Полученные данные сопоставимы с результатами крупных исследований. Несмотря на то, что традиционно считается, что увеличение длительности ишемии трансплантата более 240 мин приводит к значительному повышению риска его дисфункции, многие авторы считают, что можно безопасно увеличить порог как минимум до 5 ч без ущерба для результатов ОТС [18]. По данным других авторов, отрицательное значение имеет лишь превышение безопасного временного порога только для аллотрансплантата, полученного от донора старшего возраста, так как из-за возрастных изменений сердце пожилого донора может быть особенно восприимчивым к гипоксическому и реперфузионному повреждению и имеет меньшую способность к регенерации [19]. Кроме того, в будущем роль ишемического времени аллотрансплантата может измениться в результате возможного внедрения новых технологий и перфузионных сред для сохранения донорских органов [20].

Заключение

В проведенном исследовании показано, что длительность холодовой ишемии трансплантата не показала отрицательного влияния на результаты ОТС в отдаленном периоде наблюдения. Изучаемая группа реципиентов характеризовалась высокой выживаемостью, высокой толерантностью к физическим нагрузкам в отдаленные сроки после ОТС.

Литература

1. Готье С.В., Стародубов В.И., Габбасова Л.А., Хомяков С.М., Кучерявый А.В., Минина М.Г. Национальный трансплантационный регистр: состояние и перспективы развития. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020;22(S):5–7.
2. Готье С.В. Инновации в трансплантологии: развитие программы трансплантологии в Российской Федерации. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2017;21(3S):61–68. DOI: 10.21688/1681-3472-2017-3s-61-68.
3. Chambers D.C., Yusen R.D., Cherikh W.S., Goldfarb S.B., Kucheryavaya A.Y., Khusch K. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung and Heart-lung Transplantation Report–2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J. Heart Lung Transpl.* 2017;36(10):1047–1059. DOI: 10.1016/j.healun.2017.07.016.
4. Тенчурина Э.А., Минина М.Г. Организационные и медико-эпидемиологические предпосылки пересмотра донорских критериев при трансплантации сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020;22(3):43–52. DOI: 10.15825/1995-1191-2020-3-43-52.
5. Russo M.J., Chen J.M., Sorabella R.A., Martens T.P., Garrido M., Davies R.R. et al. The effect of ischemic time on survival after heart transplantation varies by donor age: An analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2007;133(2):554–559. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.09.019.
6. Fernandez J., Aranda J., Mabbot S., Weston M., Cintron G. Overseas procurement of donor hearts: Ischemic time effect on postoperative outcomes. *Transplant. Proc.* 2001;33(7–8):3803–3804. DOI: 10.1016/s0041-1345(01)02610-0.
7. Yellon D.M., Hausenloy D.J. Myocardial reperfusion injury. *N. Engl. J. Med.* 2007;357(11):1121–1135. DOI: 10.1056/nejmra071667.
8. Erasmus M., Neyrink A., Sabatino M., Potena L. Heart allograft preservation: An arduous journey from the donor to the recipient. *Curr. Opin. Card.* 2017;32(3):292–300. DOI: 10.1097/hco.0000000000000395.
9. Mitropoulos F.A., Odim J., Marelli D., Karandikar K., Gjertson D., Ardehali A. et al. Outcome of hearts with cold ischemic time greater than 300 minutes. A case-matched study. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2005;28(1):143–148. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.01.067.
10. Альсов С.А., Фомичев А.Ф., Доронин Д.В., Шмырев В.А., Осипов Д.Е., Чернявский А.М. Клинический случай трансплантации сердца с предельно длительной холодовой ишемией донорского органа. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2018;20(1):110–113. DOI: 10.15825/1995-1191-2018-1-110-113.
11. Levett D.Z.H., Jack S., Swart M., Carlisle J., Wilson J., Snowden C. et al. Perioperative cardiopulmonary exercise testing (CPET): Consensus clinical guidelines on indications, organization, conduct, and physiological interpretation. *Br. J. Anaesth.* 2018;120(3):484–500. DOI: 10.1016/j.bja.2017.10.020.
12. Currie M.E., Shudo Y., Woo Y.J. Successful outcome following orthotopic heart transplantation with a donor half way across the country. *Transplant. Proc.* 2018;50(10):4062–4063. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.09.014.
13. Marasco S.F., Esmore D.S., Richardson M., Bailey M., Negri J., Rowland M. et al. Prolonged cardiac allograft ischemic time – no impact on long-term survival but at what cost? *Clinical Transplantation.* 2007;21(3):321–329. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2007.00644.x.
14. Guazzi M., Arena R., Halle M., Piepoli M.F., Myers J., Lavie C.J. 2016 Focused Update: Clinical recommendations for cardiopulmonary exer-

cise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation.* 2016;133(24):e694–e711. DOI: 10.1161/cir.0000000000000406.
15. Tsai W.J., Tsai H.Y., Kuo L.Y., Lin Y.S., Chen B.Y., Lin W.H. et al. VE/VCO2 slope and functional capacity in patients post-heart transplantation. *Transplant. Proc*. 2018;50(9):2733–2737. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.05.010.
16. Uithoven K., Smith J., Medina-Inojosa J., Squires R., Van Iterson E., Olson T. Clinical and rehabilitative predictors of peak oxygen uptake following cardiac transplantation. *J. Clin. Med*. 2019;8(1):119. DOI: 10.3390/jcm8010119.
17. Логинова И.Ю., Каменская О.В., Чернявский А.М., Доронин Д.В., Альсов С.А., Ломиворотов В.Н. Динамика парциального давления углекислого газа в конечной порции выдоха при кардиопульмональном нагрузочном тестировании до и после трансплантации сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019;21(2):16–22. DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-16-22.
18. Yeen W., Polgar A., Guglin M., Downes K., Faber C., Roy A. et al. Outcomes of adult orthotopic heart transplantation with extended allograft ischemic time. *Transplant. Proc*. 2013;45(6):2399–2405. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.04.003.
19. Slegtenhorst B.R., Dor F.J., Elkhal A., Rodriguez H., Yang X., Edtinger K. et al. Mechanisms and consequences of injury and repair in older organ transplants. *Transplantation*. 2014;97(11):1091–1099. DOI: 10.1097/tp.0000000000000072.
20. Chew H.C., Macdonald P.S., Dhital K.K. The donor heart and organ perfusion technology. *J. Thorac. Dis.* 2019;11(S6):S938–S945. DOI: 10.21037/jtd.2019.02.59.

References

1. Gautier S.V., Starodubov V.I., Gabbasova L.A., Homyakov S.M., Kucheryavay A.V., Minina M.G. National Transplant Registry: State and development prospects. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2020;22(S):5–7 (In Russ.).
2. Gautier S.V. Innovations in transplantology: heart transplantation program development in Russian Federation. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2017;21(3S):61–68 (In Russ.). DOI: 10.21688/1681-3472-2017-3s-61-68.
3. Chambers D.C., Yusen R.D., Cherikh W.S., Goldfarb S.B., Kucheryavaya A.Y., Khusch K. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung and Heart-lung Transplantation Report–2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J. Heart Lung Transpl*. 2017;36(10):1047–1059. DOI: 10.1016/j.healun.2017.07.016.
4. Tenchurina E.A., Minina M.G. Organizational, medical and epidemiological prerequisites for reviewing donor criteria in heart transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2020;22(3):43–52 (In Russ.). DOI: 10.15825/1995-1191-2020-3-43-52.
5. Russo M.J., Chen J.M., Sorabella R.A., Martens T.P., Garrido M., Davies R.R. et al. The effect of ischemic time on survival after heart transplantation varies by donor age: An analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007;133(2):554–559. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.09.019.
6. Fernandez J., Aranda J., Mabbot S., Weston M., Cintron G. Overseas procurement of donor hearts: Ischemic time effect on postoperative outcomes. *Transplant. Proc.* 2001;33(7–8):3803–3804. DOI: 10.1016/s0041-1345(01)02610-0.
7. Yellon D.M., Hausenloy D.J. Myocardial reperfusion injury. *N. Engl. J. Med.* 2007;357(11):1121–1135. DOI: 10.1056/nejmra071667.
8. Erasmus M., Neyrink A., Sabatino M., Potena L. Heart allograft preservation: An arduous journey from the donor to the recipient. *Curr. Opin. Card.* 2017;32(3):292–300. DOI: 10.1097/hco.0000000000000395.
9. Mitropoulos F.A., Odim J., Marelli D., Karandikar K., Gjertson D., Ardehali A. et al. Outcome of hearts with cold ischemic time greater than 300 minutes. A case-matched study. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2005;28(1):143–148. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.01.067.
10. Alsov S.A., Fomichev A.V., Doronin D.V., Shmyrev V.A., Osipov D.E., Chernyavskiy A.M. Heart transplantation with extremely extended cold ischemia time of the donor heart. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2018;20(1):110–113 (In Russ.). DOI: 10.15825/1995-1191-2018-1-110-113.
11. Levett D.Z.H., Jack S., Swart M., Carlisle J., Wilson J., Snowden C. et al. Perioperative cardiopulmonary exercise testing (CPET): Consensus clinical guidelines on indications, organization, conduct, and physiological interpretation. *Br. J. Anaesth.* 2018;120(3):484–500. DOI: 10.1016/j.bja.2017.10.020.
12. Currie M.E., Shudo Y., Woo Y.J. Successful outcome following orthotopic heart transplantation with a donor half way across the country. *Transplant. Proc*. 2018;50(10):4062–4063. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.09.014.
13. Marasco S.F., Esmore D.S., Richardson M., Bailey M., Negri J., Rowland M. et al. Prolonged cardiac allograft ischemic time – no impact on long-term survival but at what cost? *Clinical Transplantation.* 2007;21(3):321–329. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2007.00644.x.
14. Guazzi M., Arena R., Halle M., Piepoli M.F., Myers J., Lavie C.J. 2016 Focused Update: Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation.* 2016;133(24):e694–e711. DOI: 10.1161/cir.0000000000000406.
15. Tsai W.J., Tsai H.Y., Kuo L.Y., Lin Y.S., Chen B.Y., Lin W.H. et al. VE/VCO2 slope and functional capacity in patients post-heart transplantation. *Transplant. Proc*. 2018;50(9):2733–2737. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.05.010.
16. Uithoven K., Smith J., Medina-Inojosa J., Squires R., Van Iterson E., Olson T. Clinical and rehabilitative predictors of peak oxygen uptake following cardiac transplantation. *J. Clin. Med*. 2019;8(1):119. DOI: 10.3390/jcm8010119.
17. Loginova I.Y., Kamenskaya O.V., Chernyavskiy A.M., Doronin D.V., Alsov S.A., Lomivorotov V.N. Dynamic of end-tidal carbon dioxide pressure during cardiopulmonary exercise testing before and after heart transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2019;21(2):16–22 (In Russ.). DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-16-22.
18. Yeen W., Polgar A., Guglin M., Downes K., Faber C., Roy A. et al. Outcomes of adult orthotopic heart transplantation with extended allograft ischemic time. *Transplant. Proc*. 2013;45(6):2399–2405. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.04.003.
19. Slegtenhorst B.R., Dor F.J., Elkhal A., Rodriguez H., Yang X., Edtinger K. et al. Mechanisms and consequences of injury and repair in older organ transplants. *Transplantation*. 2014;97(11):1091–1099. DOI: 10.1097/tp.0000000000000072.
20. Chew H.C., Macdonald P.S., Dhital K.K. The donor heart and organ perfusion technology. *J. Thorac. Dis.* 2019;11(S6):S938–S945. DOI: 10.21037/jtd.2019.02.59.

Информация о вкладе авторов

Каменская О.В. и Чернявский А.М. – разработка дизайна исследования, протокола исследования, доработка первичной рукописи.

Логинова И.Ю. – статистическая обработка результатов, написание первичного варианта рукописи.

Клинкова А.С. – оценка качества жизни пациентов, интерпретация результатов.

Чернявский А.М., Альсов С.А., Фомичев А.В. – проведение хирургического вмешательства, забор биопсийного материала, формирование выборки пациентов.

Доронин Д.В. – послеоперационное наблюдение пациентов, формирование выборки пациентов, ведение регистра пациентов.

Ломиворотов В.В. – анализ и интерпретация данных, доработка первичной рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Information on author contributions

Kamenskaya O.V. and Chernyavskiy A.M. – development of research design, research protocol, and revision of the primary manuscript.

Loginova I.Yu. – statistical processing of data and writing the primary version of the manuscript.

Klinkova A.S. – assessment of patients' quality of life and interpretation of results.

Chernyavskiy A.M., Alsov S.A., and Fomichev A.V. – surgical intervention, biopsy material sampling, and patient sample formation.

Doronin D.V. – postoperative observation of patients, formation of a sample of patients, and maintaining patients register.

Lomivorotov V.V. – analysis and interpretation of data and revision of the primary manuscript.

All authors have given final approval to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work vouching for their accuracy and perfection.

Сведения об авторах

Каменская Оксана Васильевна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-8488-0858.
E-mail: o_kamenskaya@meshalkin.ru.

Логинова Ирина Юрьевна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-3219-0107.
E-mail: i_loginova@meshalkin.ru.

Клинкова Ася Станиславовна, канд. мед. наук, научный сотрудник группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-2845-930X.
E-mail: a_klinkova@meshalkin.ru.

Альсов Сергей Анатольевич, д-р мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение аорты и коронарных артерий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-3427-8137.
E-mail: s_alsov@meshalkin.ru.

Фомичев Алексей Вячеславович, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение аорты и коронарных артерий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-9113-4204.
E-mail: a_fomichev@meshalkin.ru.

Доронин Дмитрий Владиславович, канд. мед. наук, врач-кардиолог, кардиохирургическое отделение аорты и коронарных артерий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3372-2889.
E-mail: d_doronin@meshalkin.ru.

Ломиворотов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, руководитель Центра анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-8591-6461.
E-mail: vv_lomivorotov@meshalkin.ru.

Чернявский Александр Михайлович, д-р мед. наук, профессор, директор Национального медицинского исследовательского центра имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-9818-8678.
E-mail: a_cherniavsky@meshalkin.ru.

Логинова Ирина Юрьевна, e-mail: i_loginova@meshalkin.ru.

Поступила 28.12.2020

Information about the authors

Oksana V. Kamenskaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Clinical Physiology Group, Center of Anesthesiology and Critical Care, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0001-8488-0858.
E-mail: o_kamenskaya@meshalkin.ru.

Irina Yu. Loginova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Clinical Physiology Group, Center of Anesthesiology and Critical Care, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0002-3219-0107.
E-mail: i_loginova@meshalkin.ru.

Asya S. Klinkova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Clinical Physiology Group, Center of Anesthesiology and Critical Care, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0003-2845-930X.
E-mail: a_klinkova@meshalkin.ru.

Sergey A. Alsov, Dr. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Cardiac Surgery Department of Aorta and Coronary Arteries, Center of Cardiac Surgery, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0002-3427-8137.
E-mail: s_alsov@meshalkin.ru.

Alexey V. Fomichev, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Cardiac Surgery Department of Aorta and Coronary Arteries, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0001-9113-4204.
E-mail: a_fomichev@meshalkin.ru.

Dmitriy V. Doronin, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Cardiac Surgery Department of Aorta and Coronary Arteries, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0003-3372-2889.
E-mail: d_doronin@meshalkin.ru.

Vladimir V. Lomivorotov, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Center of Anesthesiology and Critical Care, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0001-8591-6461.
E-mail: vv_lomivorotov@meshalkin.ru.

Alexander M. Chernyavskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0001-9818-8678.
E-mail: a_cherniavsky@meshalkin.ru.

Irina Yu. Loginova, e-mail: i_loginova@meshalkin.ru.

Received December 28, 2020