

ОСЛОЖНЕНИЯ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОРТОТОПИЧЕСКУЮ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ СЕРДЦА

Е.Д. Космачева¹, Н.В. Кижватова¹, Е.В. Гордеева¹, М.Р. Бахчоян²,
К.О. Барбухатти¹, В.А. Порханов², Е.Д. Александрова²

¹ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063 Краснодар;

²ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского», 350086 Краснодар

Представлен анализ осложнений послеоперационного периода у 106 пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию сердца (ТС), по результатам проспективного наблюдения в течение 2 лет. Выживаемость составила 83% (88 человек). Причинами смерти были гнойно-септические осложнения, тромбоэмболия легочной артерии, острый панкреатит, криз отторжения трансплантата, развившийся при нарушении режима иммуносупрессивной терапии, нарушение ритма сердца. Наиболее частыми осложнениями были пневмонии (28,3%), реакция отторжения трансплантата (11,3%), стероидный сахарный диабет (14,6%).

В связи с развитием осложнений пациенты, перенесшие ТС, нуждаются в наблюдении. Специализированный многопрофильный стационар обеспечивает преемственность ведения этой группы больных и низкую летальность. Определены факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов, перенесших ТС.

Ключевые слова: трансплантация сердца; послеоперационный период; осложнения трансплантации сердца.

POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AFTER ORTHOTOPIC HEART TRANSPLANTATION

E.D. Kosmacheva¹, N.V. Kizhvatova¹, E.V. Gordeeva¹, M.R. Bakhchoyan², K.O. Barbukhatti¹,
V.A. Porkhanov², E.D. Aleksandrova²

Kuban State Medical University, Krasnodar; S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russia

We analysed postoperative complications in 106 patients after orthotopic heart transplantation based on the results of prospective observations during 2 year follow-up. Survival was estimated at 83% (88 patients). Deaths were caused by pyoseptic complications, pulmonary thromboembolism, acute pancreatitis, cardiac arrhythmia or transplant rejection due to non-compliance with the immunotherapeutic regime. The most frequent causes of deaths were pneumonia (28.3%), transplant rejection (11.3%), steroid-induced diabetes (14.6%). It is concluded that heart transplantation should be followed by thorough observation of the patients based at a specialized multi-field clinic to ensure continuous treatment and reduce lethality. Risk factors of unfavourable prognosis of heart transplantation are identified.

Key words: heart transplantation; postoperative period; complications.

Частота выполнения операций трансплантации сердца (ТС) в мире, по данным регистра Международного общества трансплантации сердца и легких [1], в течение 10 лет остается стабильной и в 2010 г. составила 3892 операции. В России за последние годы растет частота операций ТС. Так, в 2006 г. было выполнено 11 операций в 2 центрах, в 2010 г. 97 операций в 7 центрах, а в 2012 г. — 132 операции в 9 центрах. При этом на 2 ведущих центра трансплантации — Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова и Краевую клиническую больницу № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар) — приходится 70% от общего числа ТС в Российской Федерации [2, 3].

За последние два десятилетия увеличился и улучшился набор иммуносупрессантов, антибактериальных и противовирусных препаратов, отшлифовывались хирургическая техника забора сердца и пересадки, усовершенствовались методы консервации трансплантатов. Как следствие увеличилась продолжительность жизни пациентов: по данным J. Kobashigawa и соавт.

[4], выживаемость в течение 1, 3 и 5 лет соответственно составила 83, 76 и 72%.

Наиболее частыми причинами смерти в течение 1-го месяца после ТС являются острое отторжение трансплантата (37,2%), полиорганная недостаточность (17,5%) и инфекционные осложнения (1,34%), в течение 1-го года — инфекционные осложнения (30,4%), отторжение трансплантата (16,6%) [1]. В последующие 2 года частота фатальных инфекционных осложнений в структуре причин смерти уменьшается (до 12,4%) и увеличивается частота отторжения трансплантата (24,2%). В настоящее время ведется активная работа по выявлению факторов, влияющих на продолжительность жизни и вероятность развития осложнений, что позволит прогнозировать их возникновение и провести адекватную профилактическую терапию.

Материал и методы

В Центре грудной хирургии Краевой клинической больницы № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар)

с марта 2010 г. по апрель 2013 г. было выполнено 106 операций ортотопической ТС, в том числе у 2 детей в возрасте 14 и 15 лет. Показанием для выполнения ТС являлась терминальная стадия застойной сердечной недостаточности, резистентная к медикаментозной терапии.

Среди пациентов было 86 (81%) мужчин и 20 (19%) женщин, 57 (53,7%) из них страдали дилатационной кардиомиопатией, 43 (40,5%) — ишемической, у 6 (5,7%) пациентов хроническая сердечная недостаточность была связана с другими заболеваниями сердца.

Инфаркт миокарда перенесли 38 человек, острое нарушение мозгового кровообращения — 14. Ранее у 8 пациентов в связи с гемодинамически значимым поражением коронарного русла были выполнены чрескожные коронарные вмешательства, у 8 — аортокоронарное шунтирование, у 1 — аортокоронарное шунтирование в сочетании с пластикой левого желудочка по Дору. У 1 пациента, страдавшего инфекционным эндокардитом митрального клапана с формированием выраженной митральной недостаточности, осложненным Q-позитивным передним распространенным инфарктом миокарда левого желудочка, через 3 мес после инфаркта миокарда по жизненным показаниям выполнена операция: санация левых камер сердца, пластика митрального клапана, тромбэктомия из левого желудочка, эндовентрикулопластика левого желудочка по Дору, обход левого желудочка по схеме «восходящая аорта — левое предсердие». У 7 пациентам ранее было проведено хирургическое лечение по поводу нарушения ритма и проводимости: радиочастотная абляция — у 2, имплантация электрокардиостимулятора — у 2, кардиовертера-дефибриллятора — у 2, ресинхронизирующая терапия проведена у 1 пациентки.

Кандидатам для включения в лист ожидания проводилось расширенное клинико-инструментальное исследование для определения показаний к оперативному вмешательству [5]. При обследовании определялись: цианоз кожи и слизистых оболочек у 25 человек, застойные хрипы в легких у 60, гепатомегалия у 28, отек нижних конечностей у 22, среднее систолическое артериальное давление составляло 112 ± 16 мм рт. ст., диастолическое АД — 73 ± 10 мм рт. ст.; при этом склонность к артериальной гипотонии (систолическое АД менее 100 мм рт. ст., диастолическое АД менее 60 мм рт. ст.) и тахикардии (85 ± 14 в минуту) отмечена у 60 пациентов. Проводился тест с 6-минутной ходьбой, по результатам которого III функциональный класс сердечной недостаточности (от 150 до 300 м) и IV функциональный класс (менее 150 м) были выявлены у 60 и 36 пациентов соответственно. Спирометрию проводили у 28 пациентов, показанием к операции было пиковое потребление кислорода менее 10 мл/кг в минуту с достижением анаэробного порога. Характеристика результатов лабораторных исследований представлена в табл. 1.

Уровень аспаратаминотрансферазы был повышен более чем в 2 раза у 5 пациентов, аланинаминотрансферазы — у 4, общего билирубина (более 34 ммоль/л) —

Таблица 1. *Результаты лабораторных исследований при поступлении реципиентов*

Показатель	Значение показателя (M±SD)
Гемоглобин, г/л	142,36±16,5
Эритроциты, · 10 ¹² /л	4,85±0,64
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л	7,97±2,32
Тромбоциты, · 10 ⁹ /л	235,67±66,28
Холестерин общий, ммоль/л	4,6±1,3
Липопротеины, ммоль/л:	
низкой плотности	2,7±0,95
высокой плотности	1,27±0,25
Триглицериды, ммоль/л	1,27±0,1
Креатинин, мкмоль/л	109,29±21,12
Мочевина, ммоль/л	8,49±2,96
Глюкоза, ммоль/л	5,86±1,42
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	66,6±13,04
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	71,01±13,4
Билирубин общий, мкмоль/л	27,19±3,04
Мочевая кислота, ммоль/л	552,78±233,38
Общий белок, г/л	70,14±10,06
Натрий, ммоль/л	139,3±3,94
Калий, ммоль/л	4,49±0,69
Хлориды, ммоль/л	103,5±4,51

у 11, что является дополнительным фактором неблагоприятного прогноза, согласно шкале, предложенной исследователями Мичиганского университета [6, 7].

Все больные имели выраженную дилатацию левых отделов сердца и систолическую дисфункцию. Данные эхокардиографического исследования представлены в табл. 2.

По результатам коронароангиографии гемодинамически значимый стеноз коронарных артерий выявлен у 34 (32%) пациентов, из них у 22 — поражение трех, у 12 — двух сосудистых бассейнов.

У пациентов, состоящих в листе ожидания, проводили зондирование полостей сердца катетером Сва-на—Ганца. У большинства больных определялась уме-

Таблица 2. *Эхокардиографические показатели у реципиентов до операции*

Показатель	Результат (M±SD)
Конечный диастолический размер, мм	71±9
Конечный диастолический объем, мм ³	274±79
Фракция изгнания, % (по Симпсону)	19±5
Левое предсердие, мм	49±6
Правый желудочек, мм	34±7
Систолическое АД в легочной артерии, мм рт. ст.	53±13
Регургитация на митральном клапане:	
II степени (++)	59
III степени (+++)	41

ренная легочная гипертензия, которая позволяла провести оперативное лечение (табл. 3).

Все больные получали терапию, согласно рекомендациям экспертов Общества по лечению сердечной недостаточности [8], однако, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, их состояние оставалось тяжелым: у 16 больных рецидивировал отек легких. Инотропную поддержку проводили у 6 больных, механическую — у 4; у 3 экстракорпоральную мембранную оксигенацию, у 1 обход левого желудочка по схеме «восходящая аорта—левое предсердие». Таким образом, в соответствии со шкалой UNOS IA классу неотложности соответствовало состояние 4 (3,7%) пациентов, IB классу — 6 (7,54%); II классу — 96 (90,5%).

ТС выполняли по бикавальной методике. Продолжительность операции составляла от 110 до 328 мин (181 ± 46 мин), время искусственного кровообращения — $104,5 \pm 22,76$ мин (66—198 мин). Время операции и искусственного кровообращения было больше у пациентов, ранее перенесших оперативное вмешательство на сердце. Длительность проведения инотропной поддержки в послеоперационном периоде составила от 2 до 7 сут, интенсивную терапию в условиях реанимационного отделения проводили в течение 158 ± 81 ч. Индукция иммуносупрессии включала метилпреднизолон и базиликсимаб (симулект). После ТС пациенты получали комбинированную трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включавшую мофетилмикофенолат, (селлсепт) или микофенолат натрия, такролимус, или циклоспорин, метилпреднизолон. Контроль иммуносупрессивной терапии осуществляли с учетом целевых показателей концентрации прографа (10—15 нг/мл), изменения количества лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови, величины гломерулярной фильтрации, данных эндомикардиальной биопсии и клинической картины [9].

Продолжительность стационарного лечения составила от 31 до 77 сут.

Полученные результаты обрабатывали с помощью стандартных методов медицинской статистики с использованием программ Statistica 6.0 («StatSoft, Inc.»),

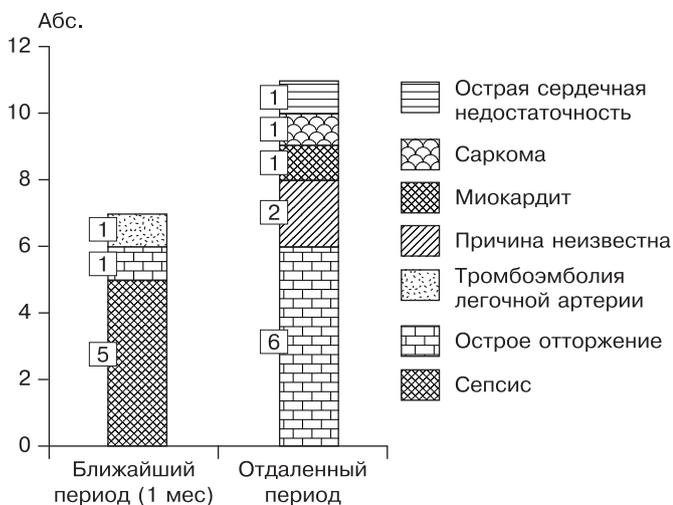


Рис. 1. Причины смерти пациентов.

Таблица 3. Результаты зондирования правых отделов сердца

Показатель	Значение показателя (M±SD)
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	34,12±14,38
Давление заклинивания в легочной артерии, мм рт. ст.	23,64±10,57
Транспульмональный градиент, мм рт. ст.	10,81±7,96
Сердечный индекс, л/мин · м ²	2,01±0,58
Легочно-сосудистое сопротивление, дин · с/см ⁻⁵	262,89±174,43

США) для Windows XP и Microsoft Office Excel 2007. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение. Статистическую значимость различий между группами определяли с помощью t -критерия Стьюдента для показателей, имеющих нормальное распределение. Значимость различий для качественных переменных оценивали с помощью кросс-табуляции с использованием χ^2 . Для анализа взаимосвязи количественных признаков использовали корреляционный анализ по Спирмену.

Результаты и обсуждение

В нашем центре проводится динамическое наблюдение за пациентами, перенесшими ТС; максимальный период наблюдения составил 3 года. За время наблюдения умерли 18 (17%) реципиентов, из них 7 (6,6%) в течение 1 мес после операции. Причинами смерти в ранние сроки были инфекционно-септические осложнения (у 5), острое отторжение трансплантата — ОТ (у 1), тромбоэмболия легочной артерии (у 1). В течение 11 мес 1-го года и на протяжении 2-го года летальность составила соответственно 7,5% (8 пациентов) и 2,8% (3 человека). В отдаленные сроки в структуре причин смерти доминировала реакция ОТ (рис. 1).

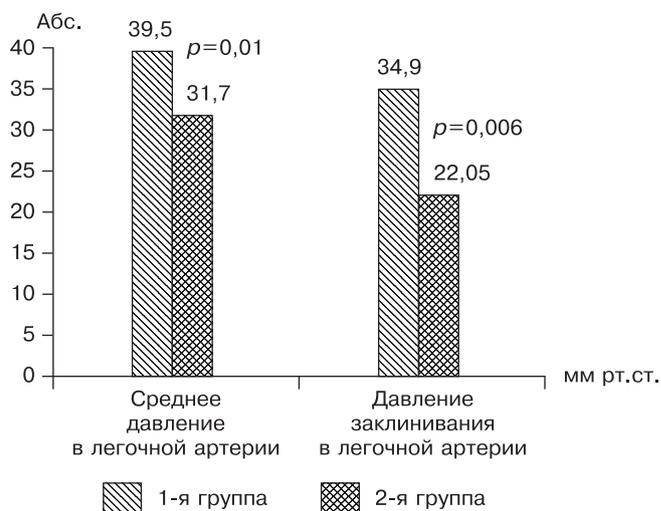


Рис. 2. Сравнительная оценка показателей зондирования катетером Свага—Ганца до операции.

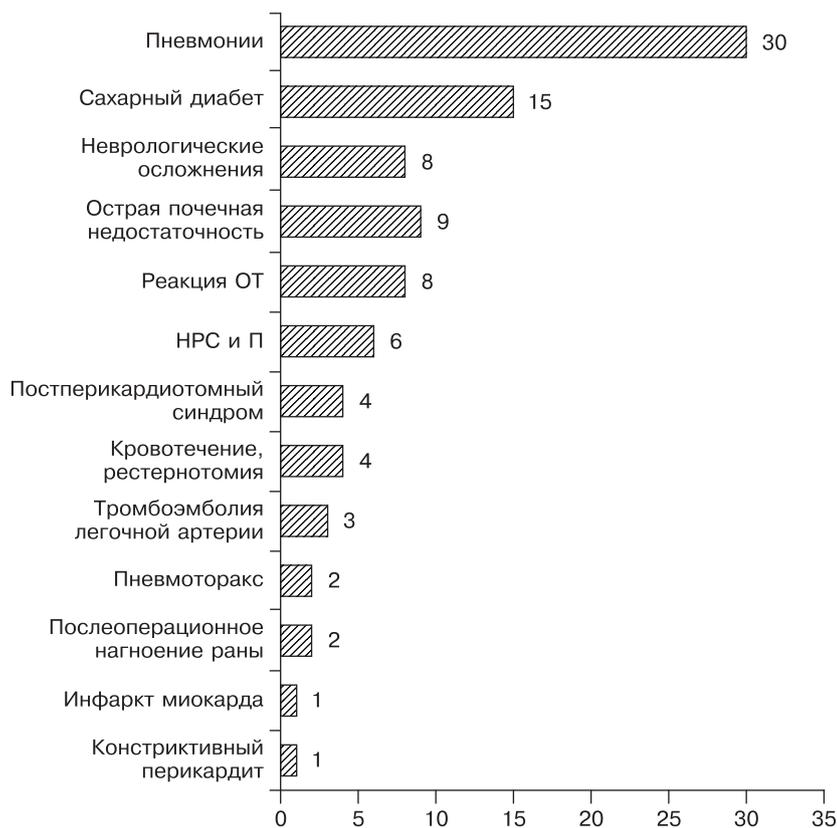


Рис. 3. Послеоперационные осложнения, развившиеся в течение 1-го года после ТС.

При проведении сравнительного анализа выявлено, что умершие больные (1-я группа), по данным зондирования катетером Свана—Ганца, имели более высокий уровень систолического давления в легочной артерии ($p = 0,06$) и давления заклинивания в легочной артерии ($p = 0,01$), чем выжившие пациенты (2-я группа) (рис. 2).

Предшествующий анамнез кардиоваскулярных катастроф был связан с неблагоприятным прогнозом после ТС. Среди перенесших до операции острое нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда умерли 12 (28,6%) из 42 пациентов, в то время как без инсульта в анамнезе умерли 4 (6,%) из 60 пациентов ($\chi^2 = 9,86$, $p = 0,002$).

В течение 1-го года наблюдения в структуре осложнений доминировали инфекционные осложнения, причем в течение 1-го месяца пневмонии развились у 15 больных, частота их снижалась в последующие месяцы, и на 2-м году наблюдения пневмония развилась лишь у 1 пациента. У 7 пациентов возбудителем пневмонии была *Pneumocystis carinii* (рис. 3).

Стероидозависимый сахарный диабет развился у 15 (14,1%) пациентов в течение 1-го месяца наблюдения. В дальнейшем тяжесть сахарного диабета уменьшалась по мере уменьшения дозы кортикостероидов.

По данным ISHLT [1], 40% взрослых пациентов с пересаженным сердцем имеют один или более эпизодов острого клеточного отторжения в 1-й месяц после ТС, в течение первых 6 мес 60% пациентов переносят один или более эпизодов острого отторжения. Реакция ОТ у 37,2% больных является причиной смерти в раннем

послеоперационном периоде, у 24,2% — смерти в течение 1—3-го года наблюдения. Для исключения ОТ в течение 1-го года проводят эндомикардиальные биопсии с последующей гистологической оценкой биоптата. Клинически тяжелая реакция ОТ, требующая пульс-терапии, в госпитальном периоде развилась у 4 пациентов (у 1 — гуморального типа, у 3 — клеточного — 2R), со 2-го по 6-й месяц наблюдения — у 6, во втором полугодии 1-го года — у 1 и на 2-м году — у 1 пациента. Вместе с тем увеличилась роль реакции ОТ среди причин летального исхода: у 6 из 10 пациентов, погибших в отдаленном периоде (из них 2 отказались от приема иммуносупрессивных препаратов).

Частота злокачественных новообразований в структуре причин смерти увеличивается с течением времени после ТС. Так, по данным регистра ISHLT [9, 10], при наблюдении от 6 мес до 1 года их частота составляла 3%, от 1 до 3 лет — 11%, от 3 до 5 лет — 20%. В анализируемой группе у 1 больного на 3-м году наблюдения развилась неходжкинская лимфома, приведшая к смерти.

По данным регистра ISHLT [1], доля васкулопатии трансплантата в структуре причин смерти увеличивалась в течение первых трех лет, составляя в 1-й месяц 1,7%, с 1-го по 12-й месяц 4,2%, достигая к 3-му году наблюдения 13,1% и оставаясь на уровне 14% в течение 15 лет наблюдения. Исходно для исключения поражения коронарного русла у доноров старше 40 лет в нашем центре выполняли коронароангиографию.

В группе наблюдения ($n = 80$) через 12 мес была выполнена коронароангиография, по результатам которой у 2 (2,5%) пациентов была обнаружена болезнь коронарных артерий пересаженного сердца. Через 24 мес у 51 пациента выполнена повторная коронароангиография, поражение коронарного русла выявлено еще у 1 пациента. У 2 пациентов стенозы коронарных артерий были гемодинамически незначимы, у 1 пациента локализация критического стеноза правой коронарной артерии не позволила выполнить ангиопластику и была продолжена медикаментозная терапия. Все пациенты с диагностированной коронарной болезнью трансплантированного сердца продолжают наблюдение в центре.

Заключение

Несмотря на значительный прогресс медикаментозной терапии сердечной недостаточности, потребность в трансплантации сердца остается высокой. Оперативное лечение и дальнейшее ведение пациентов возможны в условиях крупного многопрофильного стационара. Летальность и частота осложнений в послеоперационном периоде в нашем центре соответствуют данным

the international society for heart & lung transplantation. Определены факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов, перенесших трансплантацию сердца:

предшествующий инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения, уровень давления в легочной артерии.

Сведения об авторах:

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

Кафедра терапии № 1 ФПК и ППС

Космачева Елена Дмитриевна — д-р мед. наук, зав. кафедрой.

Кижватова Наталья Владимировна — канд. мед. наук, доцент кафедры.

Гордеева Елена Викторовна, — канд. мед. наук, ассистент кафедры; e-mail: duet76@mail.ru

Бахчоян Мариам Рубеновна — аспирант кафедры.

Кафедра кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС

Барбухатти Кирилл Олегович — д-р мед. наук, зав. кафедрой.

Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского, Краснодар

Порханов Владимир Алексеевич — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАМН, главный врач.

Александрова Елена Демьяновна — врач-кардиолог, зав. кардиологическим отделением № 1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Heart transplantation. Overall. ISHLT. 2012. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31 (10): 1045—95.
2. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Ибрагимова О.С. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2009 году. II сообщение регистра российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2010; 12 (3): 6—16.
3. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М., Ибрагимова О.С. Органное донорство и трансплантация. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2012; 14 (3): 6—19.
4. Kobashigawa J.A. et al. The University of California at Los Angeles heart transplantation experience. *Clin. Transplant.* 2005; 173—85.
5. Хубутия М.Ш., Гиляревский С.Р., Соколов В.В. и др. Современные подходы к отбору больных для трансплантации сердца. *Трансплантология.* 2010; 3—4: 50—63.
6. Matthews J.C., Koelling T.M., Pagani F.D. et al. The right ventricular failure risk score a pre-operative tool for assessing the risk of right ventricular failure in left ventricular assist device candidates. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 2163—72.
7. Stevenson L.W., Pagani F.D., Young J.B. et al. Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS). 2007; 2 (28). <http://www.intermacs.org/membership.aspx> INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J. Heart Lung Transplant.* 2009; 28: 535—41.
8. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur. J. Heart Fail.* 2008; 10: 933—89.
9. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29 (8): 916—56.

REFERENCES

1. Heart transplantation. Overall. ISHLT. 2012. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31 (10): 1045—95.
2. Gautier S.V., Moysyuk Ya.G., Ibragimova O.S. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2009. 2nd report of National Registry. *Vestnik transplantologii i iskusvennykh organov.* 2010; 12 (3): 6—16 (in Russian).
3. Gautier S.V., Moysyuk Y.G., Khomyakov S.M., Ibragimova O.S. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2011. *Vestnik transplantologii i iskusvennykh organov.* 2012; 14 (3): 6—19 (in Russian).
4. Kobashigawa J.A. et al. The University of California at Los Angeles heart transplantation experience. *Clin. Transplant.* 2005: 173—85.
5. Khubutia M., Gilyarevsky S.R., Sokolov V.V. et al. Current approaches to the selection of patients for heart transplantation. *Transplantologiya.* 2010; 3—4: 50—63 (in Russian).
6. Matthews J.C., Koelling T.M., Pagani F.D. et al. The right ventricular failure risk score a pre-operative tool for assessing the risk of right ventricular failure in left ventricular assist device candidates. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 2163—72.
7. Stevenson L.W., Pagani F.D., Young J.B. et al. Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS). 2007; 2 (28). <http://www.intermacs.org/membership.aspx> INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J. Heart Lung Transplant.* 2009; 28: 535—41.
8. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur. J. Heart Fail.* 2008; 10: 933—89.
9. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29 (8): 916—56.

Поступила 19.11.13