

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСНОВНЫХ ПРОБЛЕМ В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОХИРУРГИИ

Гартунг С.В.¹, Храмых Т.П.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Храмых Татьяна Петровна, д.м.н. доцент, заведующий кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

644099, г. Омск, ул. Партизанская, 20, khramykh@yandex.ru

Резюме

В современной трансплантологии то, что раньше казалось немислимым, на сегодняшний день постепенно становится рутинным. Это произошло и с трансплантацией сердца, которая сегодня стала операцией выбора в ряду методов хирургического лечения терминальных стадий патологии этого органа. Несмотря на бурный рост и развитие трансплантологии, на данный момент остается ряд проблем, начиная с критериев оптимальных донорских сердец и заканчивая юридической стороной этого вопроса. Поскольку исследования в сфере трансплантации сердца не прекращаются, со временем на эти вопросы тоже появятся ответы. В связи с этим появилась необходимость осветить основные проблемы пересадки сердца и возможные пути их решения пока на экспериментальном уровне.

Ключевые слова: сердце, трансплантация сердца, трансплантология, донор сердца, критерии для трансплантации.

Проблема заболеваний сердечно-сосудистой системы остается актуальной. По данным Росстата на 2019-2020 годы болезни сердца занимают первое место среди причин смертности в России. «Омоложение» таких патологий, как кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, декомпенсированные изменения клапанов, а также другие заболевания сердца приводят к существенному ограничению физической активности и к летальному исходу более чем в 50 % случаев [10]. Зачастую консервативного лечения недостаточно, особенно при терминальной стадии хронической сердечной недостаточности, поэтому ведущие специалисты, кардиологи и кардиохирурги пришли к единому мнению - необходимости пересадки сердца как операции последней инстанции, направленной, в первую очередь, на продление жизни таких пациентов. С бурным развитием науки и техники, совершенствованием подходов в современной фармации эта операция стала уже привычной в ведущих федеральных кардиохирургических центрах нашей страны, но остаются нерешенными многие вопросы - начиная с критериев донорских органов и заканчивая осложнениями послеоперационного периода, влияющими на продолжительность жизни пациентов с донорскими сердцами. Поэтому целью нашей работы является информационный поиск современных проблем, связанных с трансплантацией сердца, и на основе этого создание перечня вопросов, ответы на которые можно получить экспериментальным путем.

Трансплантация сердца является единственным радикальным способом лечения застойной сердечной недостаточности, обеспечивающая 5- и 10-летнюю выживаемость на уровне 66 и 52 % соответственно [24, 11]. Несмотря на то, что первую пересадку сердца осуществили достаточно давно, в настоящее время в вопросе трансплантации сердца имеется много нерешенных проблем, а именно: дефицит донорских органов, недостаток донорских органов, подхо-

дящих под утвержденные критерии, геронтологизация пула потенциальных доноров и реципиентов, бурное развитие скорой и неотложной помощи, приводящее к изменению структуры донорства, проблема поиска оптимальных схем иммуносупрессии в связи с изменением нозологической и демографической структур доноров и реципиентов, проблема продления срока функционирования трансплантатов и жизни реципиентов [1], проблема чувствительности донорского сердца, проблема коммерциализации трансплантации органов и т.д. Необходимо подробнее разобрать каждую из данных проблем.

1. Дефицит донорских органов.

Трансплантация органов и тканей представляет собой не просто высокотехнологическое вмешательство в организм пациента. Ей предшествует сложнейшая процедура получения пересаживаемых в тело реципиента органов от живого или умершего донора, заготовки, переработки и хранения донорского материала. Эти этапы, предшествующие самой операции, регламентируются в большинстве стран мира специальным законодательством о трансплантации [2]. Для такого органа как сердце - это наиболее сложная проблема, учитывая, что данный орган можно получить от донора только после его смерти.

2. Недостаток донорских органов, подходящих под утвержденные критерии.

Данная проблема связана с тем, что имеются четкие критерии состояния потенциального донора и его сердца, пригодного для трансплантации. К абсолютным критериям относятся: 1) сердца от доноров моложе 45 лет, обладающие достаточным резервом для адекватного восстановления даже при условии длительной гипоксии; 2) использование сердец от доноров, принимавших или продолжающих принимать кокаин, при условии нормальной функции миокарда и отсутствии гипертрофии левого желудочка; 3) использование сердец от доноров, причиной смерти которых была интоксикация окисью углерода с удовлетворительными показателями

ЭКГ и эхокардиографии, минимальными показателями концентрации сердечных маркеров и невысокой инотропной поддержкой, относительно коротким временем гипоксии, хорошим соотношением веса донора и реципиента и нормальными показателями легочно-сосудистого сопротивления [10].

К относительным критериям, позволяющим использовать донорские сердца при наличии у них нарушения сокращения и проводимости, относятся: 1) донорские сердца с поражением коронарных артерий, если сердце рассматривается для кандидата с ургентными показаниями к ТС; 2) сердца с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) при отсутствии выраженных изменений на ЭКГ и толщине стенки ЛЖ <14 мм [10].

В дополнение к этим критериям имеются рекомендации по подбору пары донор-реципиент по массе тела. Рекомендуется использование сердца от донора, чей вес отличается от веса реципиента не более чем на 30 %. Кроме того, мужчин-доноров со средним весом (70 кг) можно безопасно использовать для реципиентов практически любого веса. К использованию сердец от доноров-женщин, вес которых отличается от веса реципиентов-мужчин более чем на 20 %, следует относиться с большой осторожностью [10]. Особого внимания заслуживают рекомендации по оптимальному времени ишемии трансплантата, которое составляет менее 4 часов. Исключением является использование сердец от доноров молодого возраста с нормальной функцией и небольшой инотропной поддержкой [10].

Но существует проблема трансплантации сердца людям, имеющим пограничные значения для показаний и противопоказаний к пересадке сердца. В современной трансплантологии бытуют разные мнения об этичности предоставления донорского сердца пожилому больному или больному более молодого возраста, но с клинически значимыми сопутствующими заболеваниями, а также по поводу выполнения у них ретрансплантаций, в то время как многие пациенты ожидают выполнения первой

трансплантации сердца. Для таких сомнительных случаев в США действует большая программа, допускающая расширенные критерии для отбора донорского сердца или использование «пограничных» донорских сердец, которые в других случаях не должны были применяться [26, 19]. К ним относятся: возраст донора старше 55 лет, длительное употребление кокаина и злоупотребление алкоголем, выраженная потребность в использовании сосудосуживающих препаратов и ППИД (скорость введения допамина или добутамина > 10 мкг/кг/мин), изменения на ЭКГ, характерные для гипертрофии миокарда левого желудочка, патологических изменений, соответствующих поражению определенных отделов сердца, длительно текущий СД, отравление оксидом углерода или цианидом, длительный период ишемии (> 4 ч), злокачественные опухоли головного мозга, ИБС с поражением одной коронарной артерии, недостаточно большие размеры органа (несоответствие > 30 %), особенно у больных с легочной артериальной гипертензией [14].

3. Геронтологизация доноров и реципиентов.

В последнее время возникло увеличение числа людей, нуждающихся в трансплантации сердца, и параллельно с этим улучшилась помощь неврологических больных, которые, в первую очередь, являются потенциальными донорами сердца и других внутренних органов. При подготовке и выполнении трансплантации сердца от доноров старших возрастных групп необходимо учитывать повышенный риск развития ранней дисфункции сердечного трансплантата, наличие трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий, ускоренное развитие и прогрессирование васкулопатии сердечного трансплантата и других осложнений. Предположение, что сердца от «возрастных» доноров хуже переносят ишемическое и реперфузионное повреждение, обусловленное смертью головного мозга и последующей фармакохолодовой консер-

вацией, является частой причиной отказа от их использования для последующей трансплантации из-за риска развития тяжелой ранней дисфункции сердечного трансплантата. Влияние возраста донора на раннюю и отдаленную летальность реципиентов после трансплантации сердца неоднозначно, что связано с различием в дизайне и полноте проведенных клинических исследований, многие из которых базируются на опыте отдельных трансплантационных центров [17].

Несмотря на вышеизложенные опасения, многие трансплантационные центры активно развивают программу трансплантации от доноров старших возрастных групп, об этом свидетельствует увеличение медианы возраста сердечного донора в европейских странах. В последние годы около 28 % трансплантаций сердца в Европе выполняется от доноров, чей возраст составляет 50 лет и старше. В сложившейся ситуации дефицита донорских органов выполнение трансплантации сердца от «возрастных» доноров является одним из реальных путей повышения доступности и увеличения количества пересадок сердца, прежде всего, у потенциальных реципиентов, нуждающихся в неотложном ее выполнении, эффективном разрешении ранней дисфункции сердечного трансплантата, своевременном применении лечебных мер, направленных на профилактику васкулопатии сердечного трансплантата, а также на коррекцию трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий; ранние и отдаленные результаты ТС от возрастных доноров сопоставимы с результатами трансплантации от доноров не старше 40 лет [21, 9].

4. Бурное развитие скорой и неотложной помощи, приводящее к изменению структуры донорства.

Данная проблема связана с усовершенствованием методов оказания неотложной помощи и успехами в анестезиологии и реаниматологии, что привело к росту выживаемости людей, которые раньше считались потенциальными донорами. По данным Росстата, процент

смертности после крупных дорожно-транспортных происшествий составлял на январь 2016 года 20308 человек, а на январь 2020 года - 1292 человек. Затрагивая данную проблему, мы говорим, с одной стороны, о спасении многих жизней, а с другой, об одной из существенных проблем, возникающих в сфере трансплантологии.

5. Проблема поиска оптимальных схем иммуносупрессии в связи с изменением нозологической и демографической структур доноров и реципиентов.

Применение иммуносупрессивной терапии в послеоперационном периоде направлено на предотвращение развития острого отторжения трансплантата и является краеугольным камнем в ведении этих пациентов. Однако развитие побочных эффектов от приема иммуносупрессивных препаратов является причиной снижения качества и ограничения продолжительности жизни. Задача персонализации иммуносупрессивной терапии, с одной стороны, заключается в сохранении функции трансплантата, а с другой – в минимизации побочных эффектов, возникающих на фоне иммуносупрессии [6].

Иммуносупрессивная терапия условно может быть разделена на индукцию, основанную на применяемых однократно препаратах в периоперационном периоде, и поддерживающую иммуносупрессию. Использование индукционной терапии на ранних сроках позволяет предотвратить развитие острого и сверхострого отторжения трансплантата в периоперационном периоде, а также отсрочить назначение ингибиторов кальциневрина, что позволяет снизить риски развития острой почечной недостаточности на ранних сроках после трансплантации сердца. Однако при анализе статистически значимых различий в частоте острого отторжения в течение года после трансплантации, развития болезни коронарных артерий и выживаемостью пациентов в отдаленном периоде, получавших и не получавших индукционную терапию перед операцией, не получено [28].

По данным Международного регистра

трансплантации сердца и легких (ISHLT), опубликованных в 2015 году, использование индукционной терапии у реципиентов, перенесших трансплантации сердца за период 2009-2014 гг., немного превышало 50 %. Наиболее часто использовались антагонисты рецепторов ИЛ-2 (30 %), поликлональные антилимфоцитарные антитела применялись в 21 % случаев, анти-CD52 антитела – только у 2 % реципиентов, нуждавшихся в трансплантации сердца [27].

Поддерживающая иммуносупрессивная терапия после трансплантации сердца включает в себя различные комбинации следующих групп препаратов: глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина (циклоsporин или такролимус), антиметаболиты (имуран или микофеноловая кислота), ингибиторы пролиферативного сигнала mTOR (эверолимус или сиролимус) [6].

6. Проблема продления срока функционирования трансплантатов и жизни реципиентов. В данной проблеме можно выделить сразу несколько причинных факторов: 1) качество проведенной операции во многом зависит от квалификации и опыта оперирующего хирурга. «Любой хирург, проводящий операцию, идет на риск», - говорил Н.И. Пирогов. Хирург-трансплантолог идет на огромный риск, учитывая, что такой орган, как сердце, незаменим, и без него функционирование организма невозможно; 2) срок функционирования трансплантата зависит от качества оказания реанимационного пособия и коррекции осложнений у пациента в раннем и позднем послеоперационных периодах; 3) состояние организма реципиента, наличие хронических заболеваний других систем организма. Данные заболевания неизбежно сопровождают пациента с тяжелой степенью хронической сердечной недостаточности, что закономерно приводит к развитию декомпенсированных состояний органов и систем организма; 4) особенности транспортировки донорского сердца к реципиенту, строгое соблюдение всех правил его изъятия из тела донора.

7. Проблема чувствительности донорского сердца.

Регуляция насосной функции сердца находится под контролем центральной нервной системы и гуморальных механизмов регуляции (циркулирующие катехоламины), а также метаболических и электролитных изменений. При трансплантации сердца происходит нарушение данных механизмов регуляции, значительно изменяющее характер ответа со стороны сердечно-сосудистой системы на действие стимулирующего фактора. Денервация сердца истощает запасы эpineфрина и норэpineфрина в миокарде ввиду прерывания постганглионарных кардиальных симпатических нервных волокон [23]. В то же время уровень содержания в миокарде допамина незначительно снижается. «Изолированное» сердце характеризуется увеличением чувствительности к катехоламинам. Общее число адренорецепторов не изменяется, но развивается относительное преобладание числа β_2 – адренорецепторов над β_1 -адренорецепторами [20, 22, 25]. Ввиду отсутствия преобладающего ингибирующего вагусного влияния на синусовый узел, частота сердечных сокращений трансплантированного сердца в покое колеблется от 90 до 100 сокращений в минуту. Для иннервируемого сердца ЧСС определяется не только внутренней частотой спонтанной деполяризации в синоатриальном узле, но и воздействием внешних нейрогенных и гуморальных факторов. На фоне физической нагрузки ЧСС возрастает с момента ее начала остается повышенной на протяжении и снижается сразу после прекращения нагрузки. Данные изменения обусловлены влиянием нервных механизмов регуляции (симпатической стимуляции и парасимпатического ингибирования). ЧСС трансплантированного сердца также повышается в ответ на динамическую нагрузку, но характер ответа несколько отличается в сравнении с иннервируемым сердцем. Происходит медленное повышение ЧСС с началом нагрузки, отсутствует достижение пика ЧСС, медленнее снижается после прекращения

нагрузки [18].

Описанные явления обусловлены, прежде всего, влиянием циркулирующих катехоламинов. Изменение ЧСС коррелирует с изменением уровня циркулирующего эпинефрина и может быть ингибировано под влиянием бета-адреноблокаторов. При фармакологической блокаде эффектов циркулирующих катехоламинов отмечается незначительное повышение ЧСС в ответ на физическую нагрузку (до 10 ударов в минуту). Вероятно, это связано с хронотропным эффектом растяжения правого предсердия, обусловленного венозным возвратом. Также у денервированного сердца отсутствует рефлекторный ответ при выполнении пробы Вальсальвы, массаже каротидного синуса, изменении положения тела, введении альфа-холиноблокаторов (атропин). Инвазивное изучение показателей гемодинамики сердечного аллогraftа позволило выявить, что сердечный индекс трансплантированного сердца ниже, чем у иннервируемого сердца, но находится в пределах нормы. Вносят свой вклад в изменение гемодинамики и иммуносупрессивные препараты, в частности, циклоспорин и преднизолон, вызывая системную гипертензию, повышая давление в правом предсердии, легочной артерии, давление заклинивания в левом предсердии, конечно-диастолическое давление в левом желудочке. Данные параметры у пациентов после трансплантации сердца находятся в пределах допустимых значений, однако выше в сравнении с аналогичными параметрами иннервируемого сердца [8].

Трансплантированное сердце, несмотря на отсутствие начального скорого увеличения ЧСС, способно увеличить сердечный выброс в ответ на динамическую физическую нагрузку. В данном случае закон Франка–Старлинга играет важную роль: увеличение конечно-диастолического давления левого желудочка, конечно-диастолического объема, ударного объема, сердечного выброса происходят одновременно, до ка-

ких-либо изменений в частоте сердечных сокращений [18]. При более высоком уровне нагрузки циркулирующие катехоламины увеличивают ЧСС, увеличение фракции выброса и вносят свой вклад в последующее увеличение сердечного выброса [16]. Несмотря на подобные компенсаторные механизмы, сердечный выброс трансплантированного сердца ниже, чем у иннервируемого на 25 %. Если нагрузка увеличивается постепенно, то у пациентов после трансплантации сердца накапливается больше лактата и утилизируется меньше кислорода, что дает возможность сделать предположение о большей выраженности процессов анаэробного метаболизма [15].

Таким образом, трансплантированное сердце кажется полностью лишенным влияния центральной нервной системы реципиента, но ряд исследований позволил выявить признаки частичного восстановления иннервации.

8. Проблема коммерциализации трансплантации органов.

Высокая опасность коммерциализации органного донорства в России является препятствием для внедрения в клиническую практику неродственных пересадок. Правовую базу трансплантологии в нашей стране на сегодняшний день составляют высшие законодательные акты РФ, в том числе и Конституция Российской Федерации [7, 3, 4, 13, 12, 5]. Несмотря на большое количество законов и подзаконных актов, юридическое сопровождение развития и совершенствования трансплантологии в России и других странах остается актуальным и может рассматриваться в рамках законодательного профиля как отдельная проблема требующая поиска путей ее решения.

После изложенного выше становится ясно, что с позиций целого ряда медицинских наук, в том числе и фундаментальных, остаются открытыми вопросы, требующие экспериментального и клинического уточнения, а именно: 1) экспериментально доказать целесообразность использования скомпрометиро-

ванных длительными внешними воздействиями или соматической патологией донорских сердец, таким образом расширив критерии для трансплантации сердца; 2) в ходе эксперимента изучить проблему чувствительности донорских сердец к гипоксии и другим последствиям трансплантации, возможно, разработать органосберегающие технологии, позволяющие производить трансплантацию органов с максимально возможным щадящим режимом; 3) разработать и улучшить имею-

щиеся на данный момент способы хранения и транспортировки донорских органов, например, сердца; 4) подробнее изучить гетеротопическую трансплантацию сердца без изъятия собственного органа пациента с целью уменьшения возможных осложнений, которые неизбежно случаются при классическом варианте трансплантации сердца, и расширить показания к ней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багненко С.М., Резник О.Н. Ключевые проблемы развития трансплантологии и задачи высшего медицинского образования. *Трансплантология* 2017; 3: 65-72.
2. Галева Г.Р. Общая характеристика возникновения и обострения проблемы незаконного транснационального оборота органов человеческого тела. *Вестник Волж. ун-та им. В.Н. Татищева* 2016; 2: 70-77.
3. Гражданский кодекс Российской Федерации (часть вторая) от 26.01.1996 № 14-ФЗ (ред.

от 29.07.2018). Собрание законодательства РФ 1996; 5: ст. 410.

4. Закон РФ от 22 декабря 1992 г. № 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека» Постановление ВС РФ от 22 декабря 1992 г. № 4181-1 «О введении в действие Закона Российской Федерации "О трансплантации органов и (или) тканей человека"».
5. Козьякова Н.С. Правовое регулирование трансплантации органного донорства в России и зарубежных странах (компаративный анализ). *Вестник МГОУ. Серия: Юриспруденция* 2017; 3.
6. Колоскова Н.Н., Попцов В.Н., Шевченко А.О. Персонализированный подход к выбору иммуносупрессивной терапии при трансплантации сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2018; 20(1): 127-137.
7. Конституция Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993) (с учетом поправок, внесенных Законами РФ о поправках к Конституции РФ от 30.12.2008 № 6-ФКЗ, от 30.12.2008 № 7-ФКЗ, от 05.02.2014 № 2-ФКЗ, от 01.07.2020 № 11-ФКЗ). Собрание законодательства РФ, 01.07.2020, № 31, ст. 4398.
8. Лепшокова М.Х., Космачева Е.Д. Реиннервация трансплантированного сердца. *Здоровье и образование в XXI веке* 2018; 1.
9. Масютин С.А. Трансплантация сердца от доноров 50 лет и старше. М.: 2018. с. 95.
10. Национальные клинические рекомендации по трансплантации сердца. Утверждены реше-

нием Координационного Совета общероссийской общественной организации трансплантологов «Российское трансплантологическое общество» 29 ноября 2013 года.

11. Белов Ю.В., Лысенко А.В. Трансплантация сердца. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2017; 10(1): 4-10.
12. Федеральный закон от 12.01.1996г. № 8-ФЗ (Редакция от 01.10.2019 г.) «О погребении и похоронном деле». *Российская газета* 1996; 12.
13. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
14. Хубутия М.Ш., Гиляревский С.Р., Соколов В.В. и соавт. Современные подходы к отбору больных для трансплантации сердца. *Трансплантология* 2010; 3-4: 50-64.
15. Grupper A., Gewirtz H., Kushwaha S. Reinnervation post-Heart transplantation. *Eur. Heart J.* 2017; 2.
16. Beck W., Barnard C.N., Schrire V. Hemodynamic studies in two long-term survivors of heart transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1961; 62: 315.
17. Braunwald E. Regulation of the circulation. *N. Eng. J. Med.* 1974; 290: 1124.
18. Chen J., Russo M., Hammond K. et al. Alternate waiting list strategies for heart transplantation maximize donor organ utilization. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 80: 224-228.
19. Donald D.E., Shepherd J.T. Supersensitivity to L. norepinephrine of the denervated sinoatrial node. *Am. J. Physiol.* 1965; 208: 255.
20. Ebert P.A. The effects of norepinephrine infusion on the denervated heart. *J. Cardiovasc. Surg.* 1968; 9: 414.
21. Frist W.H., Oyer P.E., Shumway N.E. Long-term hemodynamic results after cardiac transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1987; 94: 685.
22. Hassoulas J., Barnard C.N. Heterotopic cardiac transplantation. A 7-year experience at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S. Afr. Med. J.* 1984; 65: 675-682.

23. Helfant R.H., DeVilla, M.A., Meister, S.G. Effect of sustained isometric handgrip exercise on left ventricular performance. *Circulation* 1971; 44: 982.
24. Laks H., Marelli D., Fonarow G. et al. Use of two recipient lists for adults requiring heart transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 125: 49–59.
25. Lars H. Lund, Leah B. Edwards, Anna Y. Kucheryavaya et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report—2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2015; 34(10): 1245–1253.
26. Schweiger M. Immunosuppressive Therapy After Cardiac Transplantation. Medical University Graz, Department for Surgery, Division for Transplantation Surgery, Austria. 4–5.
27. World Health Organization, 15.03.1991 A 44/11. In: *International Digest of Health Legislation* 1991; 42(3): 393–394.
28. Zuckermann A., Schulz U., Deuse T. et al. Thymoglobulin induction in heart transplantation: patient selection and implications for maintenance immunosuppression. *Transpl. Int.* 2015; 28(3): 259–269.