



Оригинальное исследование
УДК 616.12-089.843:616-005.4
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-1-5>

ВЛИЯНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ХОЛОДОВОЙ ИШЕМИИ ТРАНСПЛАНТАТА НА СТЕПЕНЬ КЛЕТОЧНОГО ОТТОРЖЕНИЯ И ИСХОД ОПЕРАЦИИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Владислав Евгеньевич Кливер¹, Александр Петрович Надеев^{2✉}, Алексей Вячеславович Фомичев³,
Александр Михайлович Волков⁴, Дмитрий Андреевич Сирота⁵, Евгений Эдуардович Кливер⁶,
Максим Олегович Жульков⁷

^{1,2}Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

¹kliverngmu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2245-1251>

^{2✉}nadeevngma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0400-1011>

^{3,4,5,6,7}Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина, Новосибирск, Россия

³a_fomichev@meshalkin.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9113-4204>

⁴a_volkov@meshalkin.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9697-7091>

⁵d_sirota@meshalkin.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9940-3541>

⁶ee_kliver@meshalkin.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3915-3616>

⁷medicus-maligna@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7976-596X>

Аннотация. Изучали влияние времени холодовой ишемии донорского сердца на степень клеточного отторжения и выживаемость после операции трансплантации сердца (ТС). По длительности времени холодовой ишемии донорского сердца 54 пациента были разделены на 2 группы по 27 человек в каждой: 1-я группа (холодовая ишемия менее 240 минут); 2-я группа (холодовая ишемия более 240 минут). В соответствии с Международной классификацией общества трансплантации сердца и легких (The International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT, 2004) проводили исследование биоптатов миокарда в течение первого месяца после операционного периода. К 30-дневному послеоперационному периоду длительность временного промежутка холодовой ишемии донорского сердца не повлияла на результаты ТС: показатели легкой степени отторжения G1R были преобладающими у пациентов обеих исследуемых групп, а выживаемость составила 92,5 % пациентов в обеих группах (умерли по 2 пациента – 7,5 %).

Ключевые слова: трансплантация сердца, длительность ишемии трансплантата, эндомикардиальная биопсия, клеточное отторжение

Для цитирования: Влияние продолжительности холодовой ишемии трансплантата на степень клеточного отторжения и исход операции трансплантации сердца / В.Е. Кливер, А.П. Надеев, А.В. Фомичев и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2023. – № 1. – С. 31-36. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-1-5>.

IMPACT OF THE GRAFT COLD ISCHEMIA TIME ON SEVERITY OF CELLULAR REJECTION AND THE OUTCOME OF HEART TRANSPLANTATION

Vladislav E. Kliver¹, Alexandr P. Nadeev^{2✉}, Alexei V. Fomichev³, Alexander M. Volkov⁴, Dmitry A. Sirota⁵,
Evgeniy E. Kliver⁶, Maksim O. Zhulkov⁷

^{1,2}Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

¹kliverngmu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2245-1251>

^{2✉}nadeevngma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0400-1011>

^{3,4,5,6,7}Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia

³a_fomichev@meshalkin.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9113-4204>

⁴a_volkov@meshalkin.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9697-7091>

⁵d_sirota@meshalkin.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9940-3541>

⁶ee_kliver@meshalkin.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3915-3616>

⁷medicus-maligna@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7976-596X>



Abstract. The effect of cold ischemia time of a donor heart on the degree of cellular rejection and survival after heart transplantation (HT) was studied. According to the duration of cold ischemia of the donor heart, 54 patients were divided into 2 groups of 27 people each: group 1 (cold ischemia less than 240 minutes); group 2 (cold ischemia for more than 240 minutes). In accordance with the International Classification of the Heart and Lung Transplantation Society (The International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT, 2004), myocardial biopsy specimens were studied during the first month of the postoperative period. By the 30-day postoperative period, the duration of the time period of cold ischemia of the donor heart did not affect the results of HT: mild G1R rejection rates were predominant in patients of both study groups, and survival was 92,5% of patients in both groups (2 patients died – 7,5%).

Keywords: heart transplantation, duration of graft ischemia, rejection of the transplanted heart, endomyocardial biopsy, cellular rejection

For citation: Impact of the graft cold ischemia time on severity of cellular rejection and the outcome of heart transplantation / V.E. Kliver, A.P. Nadeev, A.V. Fomichev, et al. // Far Eastern medical journal. – 2023. – № 1. – P. 31-36. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-1-5>.

Несмотря на достигнутые на сегодняшний день успехи в методах комплексного лечения сердечно-сосудистых заболеваний, трансплантация сердца (ТС) остается для части пациентов с хронической сердечной недостаточностью единственным методом лечения, существенно влияющим на прогноз и качество жизни.

По данным ведущих межцентровых исследований однолетняя выживаемость после ТС составляет 85-93%, десятилетняя – 68-70%, что указывает на высокий организационно-методологический уровень данного вмешательства [1, 2]. Увеличение количества изъятий органов у доноров высокого риска станет вероятным решением проблемы нехватки донорских органов, без риска отрицательного влияния на последующие результаты ТС[3]. В настоящее время нет общей позиции по временным критериям холодо-

вой ишемии донорского сердца. Длительная доставка и увеличение времени холодовой ишемии являются негативными факторами в поддержке жизнеспособности трансплантата на до-, и послеоперационном этапах [2, 4, 6]. Большинство исследователей длительность холодовой ишемии, не превышающая 240 минут, считается оптимальной для донорского сердца и его трансплантации [5, 7]. Вместе с тем, анализ результатов ряда исследований указывает на то, что длительность холодовой ишемии не оказывает существенного воздействия на итог ТС, что требует дополнительных исследований настоящей проблемы [2, 8, 9].

Цель исследования – изучить степень клеточного отторжения и исхода операции в первый месяц после трансплантации сердца при длительности холодовой ишемии донорского сердца более 240 минут.

Материалы и методы

В исследование вошли 54 пациента с хронической сердечной недостаточностью, которым с 2012 по 2022 годы в ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск) выполнена операция ТС. В зависимости от длительности холодовой ишемии донорского сердца пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (холодовая ишемия менее 240 минут, контрольная) – 27 человек (25 мужчин и 2 женщины, возраст $42,16 \pm 5,7$ лет); 2-я группа (холодовая ишемия более 240 минут) – 27 человек (19 мужчин и 8 женщин, возраст $42,03 \pm 6,20$ лет).

Эндомиокардиальная биопсия после операции ТС выполнялась еженедельно в течение первого месяца. Биопсию миокарда из межжелудочковой перегородки со стороны полости правого желудочка проводили в кабинете рентгенфункциональных методов диагностики в ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск). За одну процедуру брали 4–6 образцов. Образцы миокарда фиксировали в 10% нейтральном формалине («Биовитрум», Россия). Далее осуществляли гистологическую проводку материала в гистопроцессоре «Leica TP 1020» (Германия), заливали в парафин. На микротоме «НМ 350» (Германия) получали срезы толщиной 4–5 мкм,

окрашивали гематоксилином и эозином (автомат окраски «HMS740», Германия). Изучение биоптатов выполняли с использованием микроскопа AxioScore A1 («Zeiss», Германия), оснащенного цифровой фотокамерой AxioCamHRc и компьютерной программой ZEN blue («Zeiss», Германия).

Оценку степени клеточного отторжения проводили по критериям Международного общества трансплантации сердца и легких (The International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT, 2004) (S. Stewart, et al., 2005): G0R (клеточная инфильтрация отсутствует или представлена единичными элементами, признаков повреждения кардиомиоцитов нет); легкая – G1R (единичные локусы повреждения кардиомиоцитов, связанные с одним очагом лимфомакрофагальной инфильтрации); умеренная – G2R (множественные локусы эндомиокардиального повреждения в ассоциации с очагами лимфомакрофагальной инфильтрации); выраженная – G3R (диффузная инфильтрация лимфоцитами и макрофагами, присутствие нейтрофильных гранулоцитов, очаги кровоизлияний).

Анализ статистических данных осуществлялся с применением пакета программ STATISTICA 6.1 (StatSoft, США). Достоверность различий средних



величин вычисляли с помощью t-критерия Стьюдента при нормальном распределении признаков. Достовер-

ными считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

У пациентов 1-й группы длительность холодовой ишемии составила $175,48 \pm 19,43$ мин.; минимально – 135 мин., максимально – 230 мин., у пациентов 2-й группы – $344,25 \pm 60,93$ мин. ($p < 0,05$); минимально – 240 мин., максимально – 456 мин.

Результаты еженедельной эндомикардиальной биопсии у пациентов 1-й группы показали преобладание легкой степени (G1R) – от 25 пациентов (92,5%) в 1-ю неделю к 22 пациентам (88%) на 4-й недели после операции ТС. У пациентов 1-й группы степень G3R была отмечена однократно у 1 (11,1%) больного после 1 биопсии. К 30-дневному сроку наблюдения (4-я биопсия) у пациентов 1-й группы степень отторжения G0R была выявлена у 3 пациентов (11,1%) (рис. 1), G1R – у 22 пациента (81,5%). Степени G2R и G3R не встречались. Умерли 2 (7,4%) пациента 1-й группы к 30 суткам после ТС при степени отторжения, не превышающей G1R (табл. 1).

Таблица 1 – Степень клеточного отторжения и летальность пациентов 1-й группы (холодовая ишемия сердца до 240 минут) в течение 30 дней после трансплантации сердца по результатам еженедельной эндомикардиальной биопсии (n (%))

Степень клеточного отторжения	1 биопсия	2 биопсия	3 биопсия	4 биопсия
G 0R	1 (3,71%)	3 (11,1%)	4 (14,8%)	3 (12%)
G 1R	25 (92,6%)	23 (85,2%)	23 (85,2%)	22 (88%)
G 2R	0	1 (3,71%)	0	0
G 3R	1 (3,71%)	0	0	0
Итого	27	27	27	25
Летальность	0	0	0	2 (92,5%)

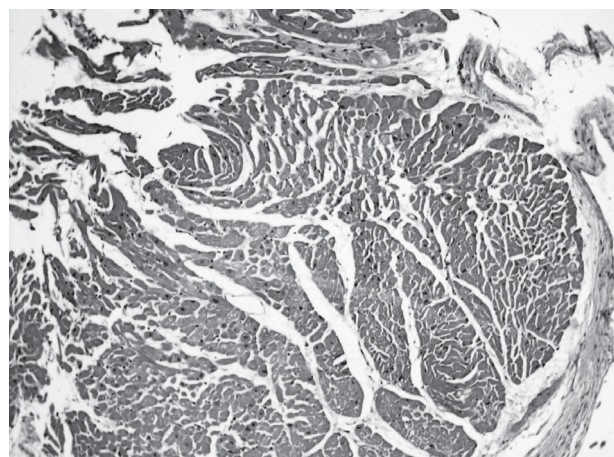


Рис. 1. Степень G0R. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 100$

Результаты еженедельной эндомикардиальной биопсии у пациентов 2-й группы показали преобладание легкой степени отторжения (G1R) – 21 пациент (77,8%) при 1-й биопсии и 21 пациент (84%) при 4-й биопсии после операции ТС (рис. 2). Вместе с тем,

у пациентов 2-й группы степень G2R встречались при 1-й биопсии в 3 случаях (11,1%) и к 4-й биопсии – в 2 случаях (8%) (рис. 3). Степень G3R не была диагностирована ни в одном случае. Умерли 2 (7,4%) пациента к 30 суткам после ТС при степени отторжения, не превышающей G1R (табл. 2).

Таблица 2 – Степень клеточного отторжения и летальность пациентов 2-й группы (холодовая ишемия сердца более 240 минут) в течение 30 дней после трансплантации сердца по результатам еженедельной эндомикардиальной биопсии (n (%))

Степень клеточного отторжения	1 биопсия	2 биопсия	3 биопсия	4 биопсия
G 0R	3 (11,1%)	4 (14,8%)	4 (14,8%)	2 (8%)
G 1R	21 (77,8%)	22 (81,5%)	22 (81,5%)	21 (84%)
G 2R	3 (11,1%)	1 (3,71%)	1 (3,71%)	2 (8%)
G 3R	0	0	0	0
Итого	27	27	27	25
Летальность	0	0	0	2 (92,5%)

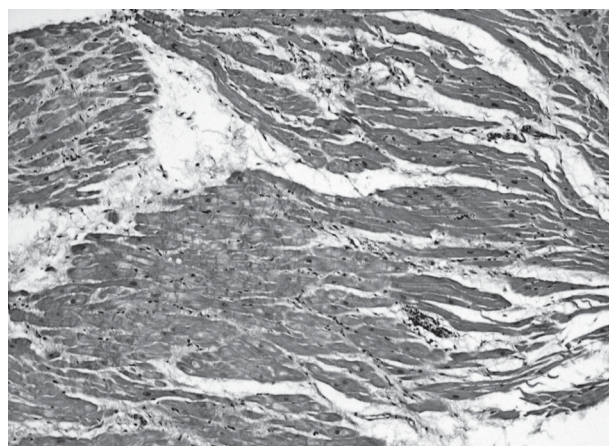


Рис. 2. Легкая степень G1R. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 100$

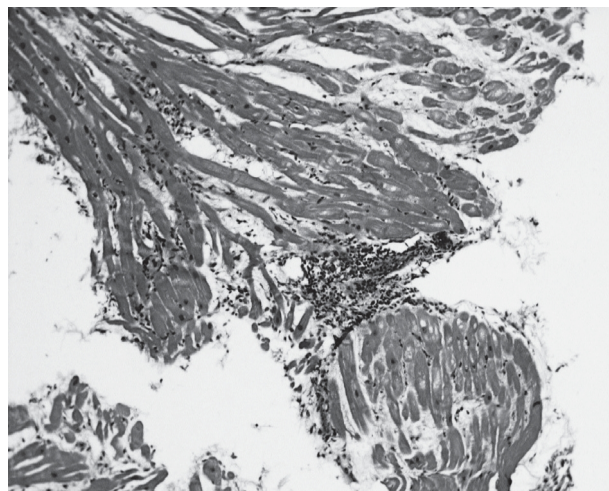


Рис. 3. Умеренная степень G2R. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 100$



Таким образом, в течение 30 дней в динамике изменения степени клеточного отторжения у больных как 1-й, так и 2-й исследуемых групп, несмотря на двухкратное различие во времени холодовой ишемии, наблюдались одинаковые изменения в миокарде при ТС – преобладала легкая степень клеточного отторжения G1R.

Временной период холодовой ишемии донорского сердца зависит от многих причин, в том числе удаленности медицинских учреждений друг от друга, дорожной доступности и других. Увеличение времени холодовой ишемии более 240 мин. демонстрирует отрицательное воздействие на состояние трансплантата и увеличивает возможность негативных последствий ТС [10, 11]. Возникающие изменения, связанные с нарушением оксигенации и последующей реперфузией тканей, приводящих к дестабилизации биологических мембран, нарушению коагуляционного гемостаза электролитного баланса, энергообеспечению клеток, значимо влияют на механизмы повреждения аллотрансплантата [12]. Тем не менее, ряд исследований, выполненных

в последнее время, показал, что повышение времени холодовой ишемии не оказывает существенного влияния на ранние и отдаленные результаты ТС [13, 14]. Даже в ситуациях с максимально длительной ишемией донорского органа операции ТС выполнялись с благополучными итогами [14, 15]. Полученные нами результаты показали, что длительность времени холодовой ишемии не влияла на степень клеточного отторжения трансплантата и исход хирургического лечения в послеоперационном периоде после ТС. В обеих группах в большинстве случаев степень клеточного отторжения соответствовала степени G1R – у 22 (88%) пациентов 1-й группы и 21 (84%) пациента во 2-й группе. Вероятно, что постишемические повреждения миокарда при холодовой ишемии донорского сердца более 240 минут носили кратковременный и обратимый характер и проявлялись миоцитоллизом отдельных кардиомиоцитов, легкими контрактурами без развития некроза сократительного пучка. Выживаемость в обеих группах пациентов составила по 25 (92,5%) больных.

Выводы

1. Длительность холодовой ишемии донорского сердца через 30 дней после операции ТС не влияет на степень клеточного отторжения: пациенты с длительностью холодовой ишемии сердца до 240 минут и более 240 минут имели преимущественно легкую степень (G1R) клеточного отторжения (88% и 84% соответственно).

2. Через 30 дней после операции ТС пациенты с длительностью холодовой ишемии сердца до 240 минут и более 240 минут имели одинаково высокую выживаемость – 92,5%.

Список источников

1. Готье С.В. Инновации в трансплантологии: развитие программы трансплантологии в Российской Федерации // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21, № 3S. – С. 61-68.
2. Каменская О.В., Логинова И.Ю., Клинова 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. – Т. 36, № 1. – С. 74-81.
3. Ставенчук Т.В., Космачева Е.Д., Славинский А.А., Чуприненко Л.М., Шелестова И.А., Барбухатти К.О., Порханов В.А. Роль методики speckle-tracking echocardiography на стадии субклинического отторжения сердечного трансплантата // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2015. – Т. 17, № 4. – С. 24-32.
4. Тенчурина Э.А., Минина М.Г. Организационные и медико-эпидемиологические предпосылки пересмотра донорских критериев при трансплантации сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 43-52.
5. Фролова Э.Б., Яушев М.Ф. Современное представление о хронической сердечной недостаточности // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 2. – С. 87-92.
6. Чумарная Т.В., Алуева Ю.С., Кочмашева В.В., Климушева Н.Ф., Иофин А.И., Быков А.Н. Функциональная геометрия левого желудочка у пациентов после ортотопической трансплантации сердца в раннем послеоперационном периоде // Трансплантология. – 2016. – № 2. – С. 9-15.
7. Aharinejad S., Krenn K., Zuckermann A., Schäfer R., Gmeiner M., Thomas A., et al. Serum matrix metalloproteinase-1 and vascular endothelial growth factor- α predict cardiac allograft rejection // Am J Transplant. – 2009. – Vol. 9, № 1. – P. 149-59.
8. Barnard C.N. Comments on the first human-to-human heart transplant. 1993 // Cardiovasc J S Afr. – 2001. – Vol. 12, № 4. – P. 192-194.
9. Behr T.M., Feucht H.E., Richter K., et al. Detection of humoral rejection in human cardiac allografts by assessing the capillary deposition of complement fragment C4d in endomyocardial biopsies // J Heart Lung Transplant. – 1999. – Vol. 18, № 9. – P. 904-912.



10. 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 Heartlung Transplantation Report – 2017; Focus Theme: Allograft ischemic time // *J. HeartLungTranspl.* – 2017. – Vol. 36, № 10. – P. 1047-1059.
11. Erasmus M., Neyrink A., Sabatino M., Potena L. Heart allograft preservation: An arduous journey from the donor to the recipient // *Curr. Opin. Card.* – 2017. – Vol. 32, № 3. – P. 292-300.
12. Fernandez J., Aranda J., Mabbot S., Weston M., Cintron G. Overseas procurement of donor hearts: Ischemic time effect on postoperative outcomes // *Transplant. Proc.* – 2001. – Vol. 33, № 7-8. – P. 3803-3804.
13. Mitropoulos F.A., Odum 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. – Vol. 28, № 1. – P. 143-148.
14. 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. – Vol. 133, № 2. – P. 554-559.
15. Yellon D.M., Hausenloy D.J. Myocardial reperfusion injury // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, № 11. – P. 1121-1135.

References

1. Gautier S.V. Innovations in transplantology: heart transplantation program development in Russian Federation. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya* // *Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* – 2017. – № 21 (3S). – P. 61-68.
2. 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). – P. 74-81.
3. Stavenchuk T.V., Kosmachova E.D., Slavinsky A.A., Chuprinenko L.M., Shelestova I.A., Barbuhaty K.O., Porkhanov V.A. The role of speckle-tracking echocardiography technique at the stage of subclinical heart transplant rejection // *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* – 2015. – № 17 (4). – P. 24-32. (In Russ.) <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2015-4-24-32>.
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). – P. 43-52.
5. Frolova E.B., Yaushev M.F. Current understanding of chronic heart failure // *Bulletin of Modern Clinical Medicine.* – 2013. – Vol. 6, № 2. – P. 87-92.
6. Chumarnaya T.V., Alueva Yu.S., Kochmasheva V.V., Klimusheva N.F., Iofin A.I., Bykov A.N., Solov'eva O.E. Functional geometry of the left ventricle in patients after orthotopic heart transplantation in the early postoperative period // *The Russian Journal of Transplantation.* – 2016. – № 2. – P. 9-15.
7. Aharinejad S., Krenn K., Zuckermann A., Schäfer R., Gmeiner M., Thomas A., et al. Serum matrix metalloproteinase-1 and vascular endothelial growth factor-a predict cardiac allograft rejection // *Am J Transplant.* – 2009. – Vol. 9, № 1. – P. 149-59.
8. Barnard C.N. Comments on the first human-to-human heart transplant. 1993 // *Cardiovasc J S Afr.* – 2001. – Vol. 12, № 4. – P. 192-194.
9. Behr T.M., Feucht H.E., Richter K., et al. Detection of humoral rejection in human cardiac allografts by assessing the capillary deposition of complement fragment C4d in endomyocardial biopsies // *J Heart Lung Transplant.* – 1999. – Vol. 18, № 9. – P. 904-912.
10. 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 Heartlung Transplantation Report – 2017; Focus Theme: Allograft ischemic time // *J. HeartLungTranspl.* – 2017. – Vol. 36, № 10. – P. 1047-1059.
11. Erasmus M., Neyrink A., Sabatino M., Potena L. Heart allograft preservation: An arduous journey from the donor to the recipient // *Curr. Opin. Card.* – 2017. – Vol. 32, № 3. – P. 292-300.
12. Fernandez J., Aranda J., Mabbot S., Weston M., Cintron G. Overseas procurement of donor hearts: Ischemic time effect on postoperative outcomes // *Transplant. Proc.* – 2001. – Vol. 33, № 7-8. – P. 3803-3804.
13. Mitropoulos F.A., Odum 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. – Vol. 28, № 1. – P. 143-148.



14. 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. – Vol. 133, № 2. – P. 554-559.
15. Yellon D.M., Hausenloy D.J. Myocardial reperfusion injury // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357, № 11. – P. 1121-1135.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 10.12.2022.

The article was accepted for publication 10.12.2022.

