



Оригинальная статья

О возможности повышения информативности диагностики необратимой легочной гипертензии у кандидатов на трансплантацию сердца

Борцова М.А.¹ • Баутин А.Е.¹ • Яковлев А.С.¹ • Федотов П.А.¹ • Сазонова Ю.В.¹ • Маричев А.О.¹ • Ташханов Д.М.¹ • Сухова И.В.¹ • Визер Р.В.¹ • Моисеева О.М.¹ • Ситникова М.Ю.¹ • Гордеев М.Л.¹

Борцова Мария Александровна – заведующая кардиологическим отделением № 8¹

Баутин Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией анестезиологии и реаниматологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5031-7637>; Researcher ID: A-4795-2017
✉ 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, Российская Федерация. Тел.: +7 (921) 753 91 10. E-mail: abautin@mail.ru

Яковлев Андрей Сергеевич – заведующий отделением анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии № 1, лечебно-реабилитационный комплекс¹

Федотов Петр Алексеевич – канд. мед. наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности¹

Сазонова Юлия Вячеславовна – мл. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории торакальной хирургии, врач-кардиолог кардиологического отделения № 8¹

Маричев Александр Олегович – заведующий отделением анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии № 7, главный клинический комплекс¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7753-118X>

Ташханов Дмитрий Маратович – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии № 2, главный клинический комплекс¹

Сухова Ирина Валентиновна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории клинической ангиологии¹

Визер Рината Вячеславовна – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии № 1, главный клинический комплекс¹

Моисеева Ольга Михайловна – д-р мед. наук, заместитель директора института сердца и сосудов, заведующая научно-исследовательским отделом некоронарогенных заболеваний сердца¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-3847>

Ситникова Мария Юрьевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая научно-исследовательской лабораторией хронической сердечной недостаточности¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0139-5177>

Гордеев Михаил Леонидович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней¹

Актуальность. Необратимая легочная гипертензия (ЛГ) у кандидатов на трансплантацию сердца – фактор риска развития правожелудочковой недостаточности в послеоперационном периоде и ранней летальности. Пациентов с необратимой ЛГ не включают в лист ожидания трансплантации сердца. Таким образом, корректность оценки состояния малого круга кровообращения до операции влияет не только на тактику лечения, но и на прогноз. **Цель** – снизить риск ошибочного невключения пациентов в лист ожидания трансплантации сердца путем сокращения числа ложноотрицательных результатов тестов на обратимость ЛГ. **Материал и методы.** В ретроспективное когортное описательное одноцентровое исследование включили 14 кандидатов на трансплантацию сердца, у которых при катетеризации легочной артерии (ЛА) и выполнении теста на обратимость ЛГ была обнаружена необратимая ЛГ с легочным сосудистым сопротивлением (ЛСС), превышающим 3,5 ед. Вуда. Первоначально этим пациентам было отказано во включении в лист ожидания трансплантации сердца. Катетеризацию ЛА выполняли в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии с применением катетера Swan-Ganz и метода препульмональной термодилуции. Для выполнения теста на обратимость ЛГ применяли ингаляцию илопроста (у 12 человек) или оксида азота (у 2). В дальнейшем всем больным была назначена инфузия левосимендана в дозе 12,5 мг со скоростью 0,05–0,2 мкг/кг/мин, через 72 часа после которой провели повторную катетеризацию ЛА и тесты на обратимость ЛГ. По их результатам 13 пациентов были включены в лист ожидания. Трансплантация сердца была выполнена 8 реципиентам, в послеоперационном периоде оценивали гемодинамические данные и показатели клинического течения. Данные представлены как медиана [25-й; 75-й процентиля]. **Результаты.** После инфузии левосимендана

отмечено снижение среднего давления в ЛА с 45 [36; 47] до 29,5 [23; 37] мм рт. ст. ($p < 0,01$), ЛСС уменьшилось с 6,9 [4,9; 8,9] до 3,6 [2,9; 5,9] ед. Вуда ($p < 0,01$). У 7 пациентов ЛСС снизилось до показателя менее 3,5 ед. Вуда, остальным больным был выполнен повторный тест на обратимость ЛГ. В итоге 13 из 14 пациентов продемонстрировали обратимый характер ЛГ и были включены в лист ожидания трансплантации сердца. На момент подготовки публикации трансплантация сердца была выполнена 8 пациентам. ЛСС через 6 ч после трансплантации сердца составило 2,2 [2; 3,1] ед. Вуда, случаев необратимой ЛГ и правожелудочковой недостаточности отмечено не было. Единственный летальный исход был связан с развитием геморрагического инсульта на 6-е сутки после операции. Чувствительность дооперационной диагностики обратимости ЛГ при назначении левосимендана составила 87,5%. **Заключение.** Инфузия левосимендана может повысить чувствительность теста на обратимость ЛГ перед включением пациентов в лист ожидания трансплантации сердца.

Ключевые слова: трансплантация сердца, легочная гипертензия, катетеризация легочной артерии, тест на обратимость легочной гипертензии, левосимендан

Для цитирования: Борцова МА, Баутин АЕ, Яковлев АС, Федотов ПА, Сазонова ЮВ, Маричев АО, Ташханов ДМ, Сухова ИВ, Визер РВ, Моисеева ОМ, Ситникова МЮ, Гордеев МЛ. О возможности повышения информативности диагностики необратимой легочной гипертензии у кандидатов на трансплантацию сердца. Альманах клинической медицины. 2019;47(3):212–20. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-030.

Поступила 06.12.2018; принята к публикации 18.03.2019; опубликована 10.07.2019

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, Российская Федерация



Успешная реализация программы трансплантации сердца в кардиохирургических центрах демонстрирует высокий уровень хирургических технологий, методов искусственного кровообращения, анестезиологического обеспечения и послеоперационной интенсивной терапии. Вместе с тем стоит подчеркнуть, что эффективное оперативное лечение становится закономерным итогом длительной работы по отбору реципиентов, дальнейшей настойчивой консервативной терапии и предоперационной подготовки. При этом важнейшей задачей дооперационного периода представляется оценка факторов риска развития осложнений и определение противопоказаний к выполнению трансплантации сердца [1].

Одной из наиболее актуальных проблем раннего послеоперационного периода этих вмешательств остается острая правожелудочковая недостаточность, возникающая после 6% трансплантаций сердца и ассоциированная с 19% ранних летальных исходов [2, 3]. Это осложнение вызвано перегрузкой правого желудочка донорского сердца высоким сопротивлением сосудов легких реципиента, поэтому состояние малого круга считается критическим фактором при решении вопроса о возможности выполнения трансплантации сердца [1, 4].

Повышение давления в малом круге кровообращения, характерное для кандидатов на трансплантацию сердца, относится ко 2-му типу легочной гипертензии (ЛГ, ассоциированная с патологией левых отделов сердца) [5]. Увеличение конечно-диастолического давления при систолической дисфункции левого желудочка закономерно сопровождается левопредсердной и легочной венозной гипертензией. Изначально возникшая как пассивная и посткапиллярная, эта ЛГ индуцирует дисфункцию эндотелия артериального русла малого круга, что постепенно приводит к появлению активного вазоспастического прекапиллярного компонента, а с течением времени и к развитию морфологических изменений, которые делают ЛГ необратимой [6]. Выполнение трансплантации сердца на этой далеко зашедшей стадии сопровождается развитием тяжелой правожелудочковой недостаточности [2, 3, 7].

В руководстве Международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT) по критериям отбора кандидатов на трансплантацию (2016) катетеризация правых камер сердца рекомендуется всем потенциальным реципиентам (класс рекомендаций IC) [1]. Цель проводимого исследования – обнаружение повышенного легочного

сосудистого сопротивления (ЛСС). В случае выявления признаков активной прекапиллярной ЛГ для определения ее фиксированного характера рекомендуется проведение теста на обратимость ЛГ (класс рекомендаций IC).

Необходимо отметить, что методика теста на обратимость ЛГ у кандидатов на трансплантацию сердца не регламентирована в международных и национальных клинических рекомендациях [1, 8]. Ввиду этого обстоятельства в кардиохирургических центрах индивидуально выбирают методики проведения этих тестов, в качестве вазодилаторов применяют оксид азота (NO), внутривенные и ингаляционные формы простаноидов, нитраты, ингибиторы фосфодиэстеразы III типа [1, 9, 10].

Отрицательные результаты тестов на обратимость ЛГ свидетельствуют о высоком риске развития правожелудочковой недостаточности в послеоперационном периоде трансплантации сердца, что служит поводом для отказа от включения пациента в лист ожидания и означает продолжение консервативной терапии, менее эффективной, чем оперативное лечение. Таким образом, от способности теста выявить обратимый характер ЛГ зависит не только тактика лечения, но и прогноз для пациента. В этой связи исследования, направленные на повышение эффективности дооперационной оценки состояния малого круга кровообращения у кандидатов на трансплантацию сердца, остаются крайне актуальными.

Цель настоящего исследования – снизить риск ошибочного невключения пациентов в лист ожидания трансплантации сердца путем сокращения числа ложноотрицательных результатов тестов на обратимость ЛГ. Гипотеза исследования – предварительная инфузия левосимендана позволяет повысить чувствительность теста на обратимость ЛГ у кандидатов на трансплантацию сердца.

Материал и методы

Проведено ретроспективное когортное описательное одноцентровое исследование. Протокол его проведения одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (протокол № 06-16 от 17 мая 2016 г.). Мы определили следующие критерии включения: 1) пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III или IV функционального класса (ФК) по NYHA, рассматриваемые для включения в лист ожидания трансплантации сердца; 2) возраст более 18 лет; 3) ЛСС, превышающее 3,5 ед. Вуда после выполнения теста на обратимость ЛГ с использованием ингаляции NO или илопроста; 4) наличие показаний для инфузии левосимендана; 5) выполненная



после инфузии левосимендана повторная катетеризация легочной артерии (ЛА) с проведенным при необходимости тестом на обратимость ЛГ. Критерии невключения: 1) наличие абсолютных противопоказаний для катетеризации ЛА; 2) наличие противопоказаний для применения левосимендана.

В соответствии с указанными выше критериями в исследование были включены 14 кандидатов на трансплантацию сердца (2 женщины и 12 мужчин). Медиана возраста реципиентов составила 49,5 [29; 58] года. Причиной ХСН III–IV ФК была ишемическая (у 12 человек) или некоронарогенная (у 2) дилатационная кардиомиопатия. Медиана фракции выброса левого желудочка составляла 21 [18; 26]%. В 11 случаях (78,6%) пациенты нуждались в инфузии допамина ($n=4$) или добутамина ($n=7$) в дозах от 2,5 до 7 мкг/кг/мин.

Перед включением пациентов в лист ожидания трансплантации сердца в соответствии с утвержденным в нашем учреждении внутренним протоколом, разработанным на основе международных клинических рекомендаций [1], всем пациентам была проведена катетеризация ЛА. Показанием для выполнения теста на обратимость была ЛГ (уровень среднего давления в легочной артерии (ДЛАср) ≥ 25 мм рт. ст.) с ЛСС более 3,5 ед. Вуда. Процедуры катетеризации ЛА и теста на обратимость ЛГ проводились в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) при сохраненном сознании и спонтанном дыхании атмосферным воздухом, седативные препараты и анальгетики не применялись. Последовательно выполняли катетеризацию правой лучевой артерии для инвазивного мониторинга артериального давления (АД) и забора проб крови и правой внутренней яремной вены для установки катетера Swan-Ganz. Мониторное наблюдение, манометрия и расчет показателей центральной гемодинамики осуществляли с помощью системы Datex Ohmeda S/5 (“GE Healthcare”, США). Для измерения сердечного выброса использовали метод препульмональной термодилуции, при наличии у пациентов недостаточности трикуспидального клапана более II ст. применяли метод Фика.

Поскольку у всех включенных в исследование пациентов ЛСС было выше 3,5 ед. Вуда, в соответствии с международными рекомендациями [1] и внутренним протоколом во всех случаях был выполнен тест на обратимость ЛГ с применением вазодилататоров малого круга кровообращения. Для выполнения теста на обратимость ЛГ у 12 пациентов применили ингаляцию 20 мкг илопроста (препарат Вентавис, “Bayer”). Использовали

ультразвуковой ингалятор Omron NE-U22-E (“Omron”, Япония) или Aerogen Solo (“Aerogen”, Ирландия), показатели гемодинамики оценивали через 15 мин после окончания ингаляции илопроста. У 2 пациентов для теста на обратимость ЛГ использовали NO. В этих случаях, руководствуясь внутренним протоколом, отказались от ингаляции илопроста вследствие наличия у пациентов артериальной гипотонии с уровнем систолического АД менее 95 мм рт. ст. Проводили 20-минутную ингаляцию NO через герметичную лицевую маску с концентрацией в дыхательной смеси 80 ppm. NO подавали в дыхательный контур аппарата Drager Savina (“Drager”, Германия) с помощью установки NOxBOX (“Bedfont”, Великобритания), во время ингаляции сохранялось спонтанное дыхание с FiO_2 0,21, положительное давление в контуре не использовали. На фоне продолжения ингаляции повторно измеряли показатели гемодинамики. Во всех 14 случаях тест на обратимость ЛГ был отрицательным, после ингаляции илопроста или NO легочное сосудистое сопротивление превышало 3,5 ед. Вуда. Это не позволяло включить пациентов в лист ожидания трансплантации сердца ввиду высокого риска развития в послеоперационном периоде тяжелой правожелудочковой сердечной недостаточности.

У всех включенных в исследование пациентов были показания для назначения левосимендана в соответствии с инструкцией по применению этого препарата. Инфузию начинали после выполнения теста на обратимость ЛГ, проводили ее в условиях ОРИТ под контролем инвазивного мониторинга гемодинамики. Принимая во внимание состояние пациентов, возможность снижения АД и развития тахикардий, мы не назначали нагрузочной дозы. Все пациенты получили 12,5 мг левосимендана, скорость введения варьировала в диапазоне 0,05–0,2 мкг/кг/мин в зависимости от влияния на АД.

Через 72 часа после окончания инфузии левосимендана выполняли повторную катетеризацию ЛА с измерением показателей гемодинамики и расчетом ЛСС по описанной выше методике. В тех случаях, когда ЛСС превышало 3,5 ед. Вуда, проводили повторный тест на обратимость ЛГ с ингаляцией илопроста. В соответствии с международными рекомендациями [1] и внутренним протоколом в лист ожидания трансплантации сердца включали пациентов с ЛСС, не превышающим 3,5 ед. Вуда, а также больных, у которых ЛСС снизилось менее 3,5 ед. Вуда при ингаляции илопроста (положительный результат теста на обратимость ЛГ).



На момент обработки материалов настоящего исследования ортотопическая трансплантация сердца по бикавальной методике была выполнена 8 из 14 пациентов. Вмешательства проводили в условиях общей комбинированной анестезии на основе севофлурана. Искусственное кровообращение осуществляли с применением аппарата Stockert S III–V (“Sorin Group”, Германия) в нормотермическом режиме с поддержанием центральной температуры $36,0 \pm 0,5$ °С. Объемная скорость перфузии составляла 2,4–2,6 л/мин/м². Для консервации донорского сердца и последующей кардиopleгии использовали раствор Кустодиол. После завершения операции оценка показателей гемодинамики большого и малого кругов кровообращения проводилась с помощью катетера Swan-Ganz на основе манометрии и препульмональной термодилуции. Измерения выполнялись каждые 4 часа. В работе в качестве послеоперационных указаны данные, полученные через 6 часов после поступления пациента в ОРИТ. Общая схема дизайна исследования представлена на рис. 1.

Статистический анализ проведен с помощью пакета Statistica 7.0 (Statsoft Inc., США). Для оценки результатов назначения вазодилататоров и левосимендана использовали непараметрический критерий Уилкоксона для связанных выборок, в случае сравнения несвязанных выборок применяли критерий Манна – Уитни. При множественном сравнении использовали поправку Бонферрони. Учитывая малое число наблюдений и отличный от нормального характер распределения, данные представлены в виде медианы [25-й; 75-й процентиль]. Критическим уровнем значимости считали $p = 0,05$.

Результаты

Данные, полученные при исходной катетеризации легочной артерии и тесте на обратимость легочной гипертензии

Были подтверждены тяжелые нарушения производительности сердца и формирование у пациентов ЛГ с выраженным прекапиллярным компонентом (табл. 1). Во всех наблюдениях ЛСС превышало 3,5 ед. Вуда, что требовало проведения теста на обратимость ЛГ с ингаляцией вазодилатора малого круга.

Как следует из данных табл. 1, на фоне введения вазодилаторов было отмечено значимое снижение сопротивления малого круга кровообращения и давления в ЛА. Однако при этом ЛСС у всех пациентов превышало 3,5 ед. Вуда, что было расценено как отрицательный результат теста на обратимость ЛГ. Согласно международным клиническим рекомендациям [1], у этих больных



Рис. 1. Схема дизайна исследования

был высокий риск развития послеоперационной правожелудочковой недостаточности, что не позволяло включить их в лист ожидания трансплантации сердца.

Данные, полученные при катетеризации легочной артерии, выполненной после назначения левосимендана

Выполненная через 72 часа после инфузии левосимендана повторная катетеризация ЛА выявила

Таблица 1. Данные, полученные при исходной катетеризации легочной артерии и при катетеризации после назначения левосимендана, $n = 14$

Показатель	Исходная катетеризация ЛА		Катетеризация ЛА после назначения левосимендана
	до назначения вазодилатора	после назначения вазодилатора	
ДЛА _{ср} , мм рт. ст.	45 [36; 47]	42,5 [35; 47]	29,5 [23; 37] ^{†,‡}
ДЗЛА, мм рт. ст.	22 [17; 25]	21,5 [16; 24]	14 [9; 17] ^{†,‡}
ЛСС, ед. Вуда	6,9 [4,9; 8,9]	5,9 [4,1; 7,2] [*]	3,6 [2,9; 5,9] ^{†,‡}
ЦВД, мм рт. ст.	6 [4; 8]	5 [2; 7] [*]	0,5 [0; 2] ^{†,‡}
СИ, л/м ²	1,69 [1,6; 1,89]	1,77 [1,65; 2,18] [*]	2,03 [2; 2,35] [*]
ОПСС, дин × с × см ⁻⁵	1967 [1775; 2158]	1631 [1524; 1851] [*]	1387 [1349; 1468] ^{†,‡}
АД _{ср} , мм рт. ст.	79 [70; 86]	72 [64; 80]	72 [67; 78]

АД_{ср} – среднее артериальное давление, ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, ДЛА_{ср} – среднее давление в легочной артерии, ЛА – легочная артерия, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление, СИ – сердечный индекс, ЦВД – центральное венозное давление

^{*} $p < 0,05$ при сравнении с исходными данными до назначения вазодилатора

[†] $p < 0,01$ при сравнении с исходными данными до назначения вазодилатора

[‡] $p < 0,05$ при сравнении с исходными данными после назначения вазодилатора

снижение сопротивления сосудов малого круга и ДЛА. Обращало на себя внимание, что различия были статистически значимыми при сравнении не только с исходными показателями, но и с данными, полученными после назначения илопроста или NO (см. табл. 1). Только у половины пациентов ЛСС превышало 3,5 ед. Вуда, что требовало выполнения повторного теста на обратимость ЛГ (рис. 2). После ингаляции илопроста отмечено значимое снижение сопротивления малого круга и ДЛА (табл. 2), при этом у 6 пациентов тест на обратимость оказался положительным (см. рис. 2). Таким образом, после инфузии левосимендана и выполнения повторного теста на обратимость ЛГ лишь у 1 из 14 пациентов, включенных в исследование, ЛСС превышало 3,5 ед. Вуда. Тринадцать пациентов, у которых ЛГ по результатам исходной катетеризации ЛА и теста на обратимость считалась необратимой, после инфузии левосимендана продемонстрировали снижение сопротивления малого круга менее 3,5 ед. Вуда.

Изменения в клинической тактике, последовавшие после назначения левосимендана

При использовании традиционной методики оценки состояния малого круга (катетеризация ЛА и тест на обратимость ЛГ с ингаляцией NO или илопроста) у всех пациентов ЛГ была расценена как необратимая. Именно поэтому, следуя современным рекомендациям [1], первоначально мы не включили этих больных в лист ожидания трансплантации сердца и выбрали консервативную тактику. Однако достигнутое на фоне инфузии левосимендана выраженное снижение сосудистого сопротивления малого круга позволило пересмотреть тактику и, в соответствии с современными международными рекомендациями [1], включить в лист ожидания трансплантации сердца 13 из 14 пациентов.

Впоследствии 2 пациента были выведены из листа ожидания по причине обнаружения у одного из них злокачественного новообразования (меланомы), а у второго – выраженного ухудшения течения сопутствующей хронической обструктивной болезни легких. Один пациент скончался от фатальной декомпенсации ХСН. Три пациента на момент подготовки публикации продолжают ожидать донорские органы. Всего трансплантация сердца была выполнена 7 реципиентам из 13 включенных в лист ожидания. Кроме того, пересадку сердца провели пациенту, которому после инфузии левосимендана было отказано от включения в лист ожидания ввиду сохраняющегося высокого ЛСС (4,9 ед. Вуда после ингаляции илопроста).

Таблица 2. Данные, полученные при катетеризации легочной артерии после назначения левосимендана в подгруппе пациентов, которым потребовалось выполнение теста на обратимость легочной гипертензии, n = 7

Показатель	До назначения вазодилатора	После назначения вазодилатора
ДЛАСр, мм рт. ст.	37 [29; 42]	25 [22; 36]*
ДЗЛА, мм рт. ст.	13 [8; 16]	12 [8; 19]
ЛСС, ед. Вуда	5,9 [4,4; 8]	3,2 [2,2; 3,3]*
ЦВД, мм рт. ст.	1 [0; 3]	1 [-1; 3]
СИ, л/м ²	2 [1,9; 2,1]	2,3 [2,2; 2,7]*
ОПСС, дин·с×с×см ⁵	1428 [1357; 1495]	1153 [1038; 1378]*
АДср, мм рт. ст.	75 [68; 84]	71,5 [63; 76]

АДср – среднее артериальное давление, ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, ДЛАСр – среднее давление в легочной артерии, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление, СИ – сердечный индекс, ЦВД – центральное венозное давление

*p < 0,05 при сравнении с данными до назначения вазодилатора

При плановой повторной катетеризации ЛА через 3 месяца (уже третьей у этого больного) и выполнении теста на обратимость ЛГ было обнаружено снижение ЛСС до 4,2 ед. Вуда. Это позволило включить пациента в лист ожидания, учитывая при этом высокий риск развития правожелудочковой недостаточности. В итоге пересадка сердца была проведена 8 из 14 пациентов, включенных в настоящее исследование (рис. 3).

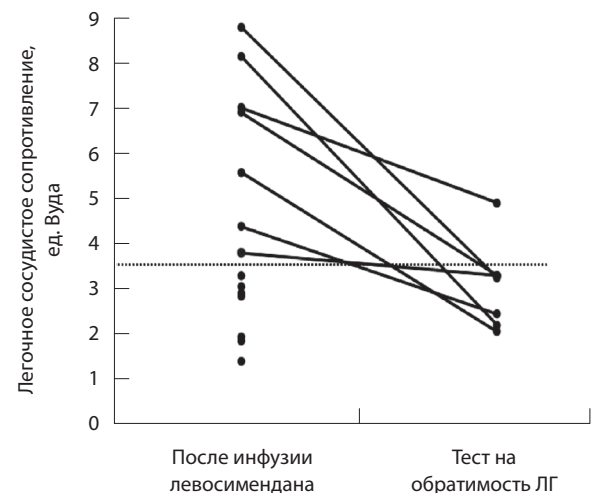


Рис. 2. Легочное сосудистое сопротивление после инфузии левосимендана у 7 пациентов не превышало 3,5 ед. Вуда, остальным больным потребовалось выполнение теста на обратимость легочной гипертензии (ЛГ)



Рис. 3. Основные этапы клинического течения трансплантации сердца у пациентов, включенных в исследование

Основные результаты выполненных операций ортотопической трансплантации сердца

Бесспорно то, что именно показатели гемодинамики и клинического течения в послеоперационном периоде трансплантации сердца имели ключевое значение для определения эффективности и безопасности исследуемой методики оценки состояния малого круга реципиентов. По нашему мнению, данные об ЛСС и ДЛА в послеоперационном периоде были критерием правильности оценки обратимости ЛГ у реципиентов,

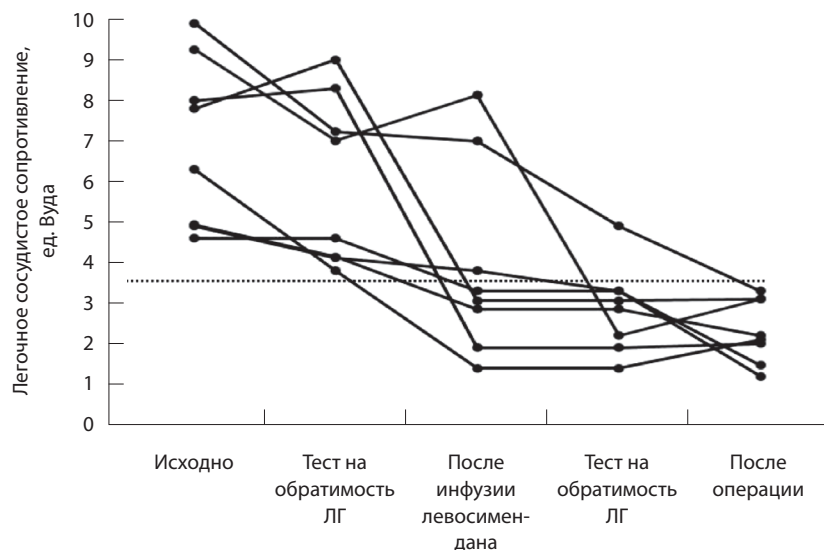


Рис. 4. Легочное сосудистое сопротивление на этапах лечения пациентов, которым была выполнена трансплантация сердца, n = 8; ЛГ – легочная гипертензия

а отсутствие правожелудочковой недостаточности после трансплантации сердца – критерием принятия правильного решения о включении пациентов в лист ожидания.

Медиана ЛСС через 6 ч после трансплантации составила 2,2 [2; 3,1] ед. Вуда, что было значительно меньше 5,6 [4,9; 8,5] ед. Вуда, измеренных у этих больных до включения в лист ожидания ($p < 0,001$), и свидетельствует о правильной оценке обратимого характера ЛГ у реципиентов. На рис. 4 показаны индивидуальные данные ЛСС у пациентов, перенесших трансплантацию сердца. Обращает на себя внимание то, что ни у одного из них после операции ЛСС не превышало 3,5 ед. Вуда.

Представленные в табл. 3 данные демонстрируют достаточно длительные сроки респираторной поддержки и пребывания в ОРИТ у перенесших трансплантацию сердца реципиентов. Эти показатели значимо превосходили таковые в общей выборке кардиохирургических пациентов НМИЦ им. В.А. Алмазова (продолжительность респираторной поддержки 10 [5,5; 17] ч, пребывания в ОРИТ – 22 [19; 44] ч). Однако, имея в виду исходное состояние пациентов (тяжелая ХСН с необходимостью инотропной поддержки, выраженная ЛГ), продленные сроки респираторной поддержки и лечения в ОРИТ представляются вполне закономерными. Для подтверждения эффективности и безопасности исследуемого метода предоперационной оценки состояния малого круга крайне важен тот факт, что после трансплантации сердца в изученной группе пациентов не было случаев выраженной правожелудочковой дисфункции. Это говорило об отсутствии перегрузки правого желудочка донорского сердца чрезмерной постнагрузкой и о правильном определении обратимого характера ЛГ до операции. Единственный летальный исход был связан с геморрагическим инсультом на 6-е сутки после операции.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что при первоначально выполненных тестах на обратимость ЛГ медиана снижения ЛСС составила только 16 [0; 24,2]%, без случаев падения менее 3,5 ед. Вуда. Вместе с тем назначение левосимендана снизило ЛСС на 29 [19; 61]%, при этом у 7 пациентов показатель был менее 3,5 ед. Вуда. Эти данные позволяют нам утверждать, что при применении у кандидатов на трансплантацию сердца вазодилатирующие свойства левосимендана более выражены, чем у илопроста или NO. Возможно,

**Таблица 3.** Показатели клинического течения послеоперационного периода трансплантации сердца, n = 8

Показатель	Значение
Период от введения левосимендана до трансплантации, мес.	2 [2; 3,5]
Продолжительность респираторной поддержки, ч	24,5 [18; 38]
Продолжительность пребывания в ОРИТ, сут.	8,5 [6; 11]
Случаи выраженной дисфункции правого желудочка*	0
Летальность, n (%)	1 (12,5)

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

*Клинические случаи с необходимостью инфузии эпинефрина в дозе более 0,1 мкг/кг/мин и/или использования устройств вспомогательного кровообращения

это объясняется наличием у левосимендана двух механизмов снижения сопротивления малого круга – прямым вазодилатирующим эффектом, а также увеличением диаметра сосудов легких, опосредованным ростом минутного объема кровообращения и транспульмонального кровотока.

Прямой вазодилатирующий эффект левосимендана на сосуды малого круга индуцирован открытием АТФ-зависимых калиевых каналов и снижением активности фосфодиэстеразы III типа в гладких мышцах стенки сосудов легких [11], что подтверждено в клинических исследованиях [12, 13]. Второй механизм снижения сопротивления связан с тем, что эластичное сосудистое русло малого круга, в отличие от большого, может увеличивать поперечное сечение в ответ на рост объемной скорости кровотока, как это было продемонстрировано в экспериментальных и клинических работах [14–16]. В нашем исследовании медиана прироста сердечного индекса на фоне введения левосимендана составила 29,5 [21,7; 57,8]%, что, вероятно, играло роль дополнительного механизма снижения сопротивления малого круга.

Поскольку в исследовании использовали два метода диагностики обратимости ЛГ (традиционный с применением илопроста или NO и метод с предварительной инфузией левосимендана), закономерно вставал вопрос о критерии истинной обратимости ЛГ. Благодаря выполненным трансплантациям сердца мы смогли принять за этот показатель снижение ЛСС менее 3,5 ед. Вуда через 6 ч после операции. Среди 8 пациентов, которым была проведена операция, данный критерий был достигнут во всех случаях. У 7 из этих пациентов после инфузии левосимендана ЛГ была расценена как обратимая (истинно положительный результат теста), у 1 больного ЛСС

составило 4,9 ед. Вуда, гипертензию расценили как необратимую (ложноотрицательный результат). Таким образом, чувствительность оценки обратимости ЛГ после инфузии левосимендана составила 87,5%. Оценка специфичности оказалась невозможной, так как вследствие малого объема выборки в исследуемой послеоперационной группе не было случаев истинной необратимой ЛГ (ЛСС более 3,5 ед. Вуда после трансплантации сердца).

Проведенное пилотное исследование позволяет сделать еще одно осторожное предположение. Принимая во внимание отсутствие случаев необратимой ЛГ у пациентов, получивших инфузию левосимендана после того, как традиционные тесты на обратимость оказались отрицательными, а также учитывая комплексное влияние этого препарата на снижение ЛСС, можно думать об использовании данного подхода как метода подготовки малого круга реципиентов к трансплантации сердца. Конечно, это предположение требует продолжения исследования с набором значительной выборки пациентов.

Ограничения исследования

Серьезным ограничением выполненного пилотного исследования является незначительный объем выборки реципиентов с высоким ЛСС, получивших левосимендан. Не менее важным ограничением надо считать пока еще малое число трансплантаций сердца, проведенных у таких больных, ведь именно показатели течения послеоперационного периода позволяют оценить безопасность и эффективность предложенной методики.

Необходимо обратить внимание на то, что описанное в исследовании свойство левосимендана значительно снижает сопротивление малого круга обнаружено в выборке пациентов с тяжелой ХСН и венозной ЛГ. Возможно, такой эффект будет менее выражен при ЛГ другого типа.

Выводы

1. Выполненное пилотное исследование позволяет полагать, что инфузия левосимендана может повысить чувствительность теста на обратимость ЛГ перед включением пациентов в лист ожидания трансплантации сердца.
2. Возможно, учитывая длительные комплексные положительные эффекты левосимендана на сосудистое русло легких, этот препарат имеет перспективы фармакологического средства подготовки малого круга реципиентов к трансплантации сердца. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

М.А. Борцова – автор концепции применения левосимендана для подготовки малого круга реципиента перед трансплантацией

сердца, формулировка гипотезы и цели исследования; А.Е. Баутин – анализ результатов, написание текста; А.С. Яковлев, П.А. Федотов, Ю.В. Сазонова, А.О. Маричев, Д.М. Ташханов, И.В. Сухова, Р.В. Визер – формирование групп пациентов, набор клинического материала; О.М. Моисеева, М.Ю. Ситникова, М.Л. Гордеев – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

- Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semi-gran MJ, Uber PA, Baran DA, Danziger-Isakov L, Kirklín JK, Kirk R, Kushwaha SS, Lund LH, Potena L, Ross HJ, Taylor DO, Verschuuren EA, Zuckermann A; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases Council; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Pediatric Transplantation Council; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Heart Failure and Transplantation Council. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(1): 1–23. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.023.
- Klima U, Ringes-Lichtenberg S, Warnecke G, Lichtenberg A, Strüber M, Harverich A. Severe right heart failure after heart transplantation. A single-center experience. *Transpl Int.* 2005;18(3):326–32. doi: 10.1111/j.1432-2277.2004.00059.x.
- Tallaj JA, Pamboukian SV, George JF, Kirklín JK, Brown RN, McGiffin DC, Acharya D, Loyaga-Rendon R, Melby SJ, Bourge RC, Nafteel DC. Have risk factors for mortality after heart transplantation changed over time? Insights from 19 years of Cardiac Transplant Research Database study. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(12):1304–11. doi: 10.1016/j.healun.2014.08.014.
- Vakil K, Duval S, Sharma A, Adabag S, Abidi KS, Taimeh Z, Colvin-Adams M. Impact of pre-transplant pulmonary hypertension on survival after heart transplantation: a UNOS registry analysis. *Int J Cardiol.* 2014;176(3): 595–9. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.08.072.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67–119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
- Guazzi M, Galiè N. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Eur Respir Rev.* 2012;21(126): 338–46. doi: 10.1183/09059180.00004612.
- Wagner F. Monitoring and management of right ventricular function following cardiac Transplantation. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology.* 2011;15:220–9.
- Трансплантация сердца и механическая поддержка кровообращения. Национальные клинические рекомендации (2016) [Интернет]. Доступно на: http://transpl.ru/files/rto/transpl_serdc.pdf. [National clinical guidelines for heart transplantation and mechanical circulatory support (2016) [Internet]. Available from: http://transpl.ru/files/rto/transpl_serdc.pdf. Russian.]
- Sablitzki A, Hentschel T, Hofmann S, Simm A, Mühling J, Czeslick E. Inhaled aerosolized iloprost in the evaluation of heart transplant candidates – experiences with 45 cases. *J Clin Anesth.* 2006;18(2):108–13. doi: 10.1016/j.jclinane.2005.08.018.
- Баутин АЕ, Федотов ПА, Николаев ГВ, Моисеева ОМ, Ситникова МЮ, Яковлев АС, Даченко СВ, Ташханов ДМ. Выбор вазодилататора малого круга для выполнения теста на обратимость легочной гипертензии у кандидатов на трансплантацию сердца. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014;18(3):43–7. doi: 10.21688/1681-3472-2014-3-43-47. [Bautin AYe, Fedotov PA, Nikolaev GV, Moiseeva OM, Sitnikova MYu, Yakovlev AS, Datsenko SV, Tashkhanov DM. About choosing a vasodilator for vasoreactivity tests in heart transplant candidates. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2014;18(3):43–7. Russian. doi: 10.21688/1681-3472-2014-3-43-47.]
- Farmakis D, Alvarez J, Gal TB, Brito D, Fedele F, Fonseca C, Gordon AC, Gotsman Y, Grossini E, Guarracino F, Harjola VP, Hellman Y, Heunks L, Ivancan V, Karavidas A, Kivikko M, Lomivorotov V, Longrois D, Masip J, Metra M, Morelli A, Nikolaou M, Papp Z, Parkhomenko A, Poelzl G, Pollesello P, Ravn HB, Rex S, Riha H, Ricksten SE, Schwinger RHG, Vrtovec B, Yilmaz MB, Zielinska M, Parisis J. Levosimendan beyond inotropy and acute heart failure: Evidence of pleiotropic effects on the heart and other organs: An expert panel position paper. *Int J Cardiol.* 2016;222:303–12. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.202.
- Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, Vieillard-Baron A, Rocco M, Conti G, De Gaetano A, Picchini U, Orecchioni A, Carbone I, Tritapepe L, Pietropaoli P, Westphal M. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Crit Care Med.* 2006;34(9):2287–93. doi: 10.1097/01.CCM.0000230244.17174.4F.
- Kleber FX, Bollmann T, Borst MM, Costard-Jäckle A, Ewert R, Kivikko M, Pettersson T, Pohjanjousi P, Sonntag S, Wikström G. Repetitive dosing of intravenous levosimendan improves pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary hypertension: results of a pilot study. *J Clin Pharmacol.* 2009;49(1):109–15. doi: 10.1177/0091270008325150.
- Newman JH, Cochran CP, Roselli RJ, Parker RE, King LS. Pressure and flow changes in the pulmonary circulation in exercising sheep: evidence for elevated microvascular pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147(4):921–6. doi: 10.1164/ajrccm/147.4.921.
- Bshouty Z. Vascular compromise and hemodynamics in pulmonary arterial hypertension: Model predictions. *Can Respir J.* 2012;19(3): 209–15. doi: 10.1155/2012/764545.
- Ryan D, Frohlich S, McLoughlin P. Pulmonary vascular dysfunction in ARDS. *Ann Intensive Care.* 2014;4:28. doi: 10.1186/s13613-014-0028-6.



On the possibility to increase sensitivity of diagnostic tests for fixed pulmonary hypertension in heart transplant candidates

M.A. Bortsova¹ • A.E. Bautin¹ • A.S. Yakovlev¹ • P.A. Fedotov¹ • Yu.V. Sazonova¹ • A.O. Marichev¹ • D.M. Tashkhanov¹ • I.V. Sukhova¹ • R.V. Vizer¹ • O.M. Moiseeva¹ • M.Yu. Sitnikova¹ • M.L. Gordeev¹

Background: Fixed pulmonary hypertension (PH) in heart transplant candidates is a risk factor for right ventricular failure in the postoperative period and early mortality. Patients with fixed PH are not included in the waiting list. Thus, the correct assessment of the pulmonary circulation before the operation affects both clinical management and prognosis. **Aim:** To reduce the risk of incorrect patient non-inclusion to the waiting list by reduction of false negative test results for PH reversibility. **Materials and methods:** Fourteen heart transplant candidates were included in this retrospective cohort single center study. Fixed PH with pulmonary vascular resistance (PVR) exceeding 3.5 Wood's units was found in all these patients using right heart catheterization and pulmonary vasoreactivity tests. Initially, these patients had not been put into the waiting list. Pulmonary catheterization was performed in the intensive care unit with a Swan-Ganz catheter and pre-pulmonary thermodilution technique. To perform pulmonary vasoreactivity tests, inhaled iloprost (n=12) or nitric oxide (n=2) were used. Subsequently all patients received levosimendan infusion at a dose of 12.5 (0.05–0.2) mg/kg/min, with repeated pulmonary artery catheterization and pulmonary vasoreactivity tests at 72 hours after the infusion. Pulmonary vasoreactivity tests results allowed 13 patients to be included into the waiting list. Heart transplantation was performed in 8 recipients, with postoperative assessment of their hemodynamic and clinical parameters. Data are presented as median [25th percentile;

75th percentile]. **Results:** After the levosimendan infusion, there was a decrease in the pulmonary artery mean pressure from 45 [36; 47] to 29.5 [23; 37] mm Hg (p<0.01), and in PVR from 6.9 [4.9; 8.9] to 3.6 [2.9; 5.9] Wood's units (p<0.01). In 7 patients, PVR decreased to less than 3.5 Wood's units: the rest of the patients underwent pulmonary vasoreactivity tests. As a result, 13 of 14 patients showed reversible PH and were included into the waiting list. By the date of the manuscript submission, heart transplantation has been performed in 8 patients. Their PVR 6 hours after surgery was 2.2 [2; 3.1] Wood's units; there were no cases of fixed PH and right heart failure. There was a single death associated to a hemorrhagic stroke at day 6 after heart transplantation. The sensitivity of pre-operative pulmonary vasoreactivity tests with the use of levosimendan was 87.5%. **Conclusion:** Levosimendan infusion may increase the sensitivity of the pulmonary vasoreactivity tests before patients' inclusion into the waiting list for heart transplantation.

For citation: Bortsova MA, Bautin AE, Yakovlev AS, Fedotov PA, Sazonova YuV, Marichev AO, Tashkhanov DM, Sukhova IV, Vizer RV, Moiseeva OM, Sitnikova MYu, Gordeev ML. On the possibility to increase sensitivity of diagnostic tests for fixed pulmonary hypertension in heart transplant candidates. Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(3):212–20. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-030.

Received 6 December 2018; accepted 18 March 2019; published 10 July 2019

Maria A. Bortsova – MD, Head of the Cardiology Department No. 8¹

Andrey E. Bautin – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Research Laboratory of Anesthesiology and Resuscitation¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5031-7637>; Researcher ID: A-4795-2017
✉ 2 Akkuratova ul., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation. Tel.: +7 (921) 753 91 10. E-mail: abautin@mail.ru

Andrey S. Yakovlev – MD, Head of the Department of Anesthesiology-Resuscitation No. 1, Rehabilitation Clinic¹

Petr A. Fedotov – MD, PhD, Head of the Research Laboratory of High-Tech Methods for Heart Failure Treatment¹

Yulia V. Sazonova – MD, Junior Research Fellow, Laboratory for Thoracic Surgery; Cardiologist of the Cardiology Department No. 8¹

Aleksandr O. Marichev – MD, Head of the Department of Anesthesiology-Resuscitation No. 7, Main Clinical Complex¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7753-118X>

Dmitry M. Tashkhanov – MD, Anesthesiologist of the Department of Anesthesiology-Resuscitation No. 2, Main Clinical Complex¹

Irina V. Sukhova – MD, PhD, Senior Research Fellow, Research Laboratory of Clinical Angiology¹

Rinat V. Vizer – MD, Anesthesiologist of the Department of Anesthesiology-Resuscitation No. 1, Main Clinical Complex¹

Olga M. Moiseeva – MD, PhD, Deputy Director of Institute of Heart and Vessels, Head of the Non-Coronary Heart Disease Research Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-3847>

Maria Yu. Sitnikova – MD, PhD, Professor, Head of the Research Department for Heart Failure¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0139-5177>

Mikhail L. Gordeev – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases¹

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

M.A. Bortsova conceived the original idea to use levosimendan for pulmonary hypertension management in recipients before heart transplantation, formulated the research hypothesis and aim; A.E. Bautin performed the analysis of study results and wrote the manuscript; A.S. Yakovlev, P.A. Fedotov, Yu.V. Sazonova, A.O. Marichev, D.M. Tashkhanov, I.V. Sukhova, and R.V. Vizer formed the patient group and collected clinical data; O.M. Moiseeva, M.Yu. Sitnikova, and M.L. Gordeev created the concept and design of the article, edited the text, approved the final version of the manuscript. All authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

¹Almazov National Medical Research Center; 2 Akkuratova ul., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation