

*На правах рукописи*

**ЗОЛотоВА ЕЛИЗАВЕТА НИКОЛАЕВНА**

**ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА У РЕЦИПИЕНТОВ  
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Попцов Виталий Николаевич**

**Официальные оппоненты:**

**Шаталов Константин Валентинович** - доктор медицинских наук, профессор, заместитель Директора по научной работе, руководитель отделения неотложной хирургии врожденных пороков сердца с группой вспомогательного кровообращения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Журавель Сергей Владимирович** - доктор медицинских наук, заведующий научным отделением анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «19» октября 2021 года в 14<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета ДСТИО 001.21 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, дом 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, а также на сайте [www.transpl.ru](http://www.transpl.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета ДСТИО 001.21  
кандидат ветеринарных наук

Елена Алексеевна Волкова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Сахарный диабет является одним из самых часто встречающихся метаболических нарушений. В частности, согласно отечественному многоцентровому исследованию NATION распространённость сахарного диабета 2 типа среди общей популяции населения Российской Федерации составляет 5,4 % [Дедов И.И., 2016]. У пациентов со стабильным течением хронической сердечной недостаточности встречаемость сахарного диабета 2 типа ещё выше [Hinkel R., 2017] и составляет 24%, а госпитализируемых по поводу декомпенсации сердечной деятельности достигает 40% [Снеткова А.А., 2015]. Кроме того, по данным отечественных многоцентровых исследований сам сахарный диабет является одной из ведущих причин возникновения хронической сердечной недостаточности у 15,9% пациентов [Мареев В.Ю., 2017].

Трансплантация сердца является одним из эффективных методов радикального лечения терминальной хронической сердечной недостаточности [Шумаков В.И., 2006]. В листе ожидания на трансплантацию сердца в 2019 году было суммарно 900 реципиентов сердца, и 337 из них впервые попали в лист ожидания в 2019 году [Готьё С.В., 2020]. Выполнение трансплантации сердца реципиентам с сопутствующим сахарным диабетом остается предметом активного обсуждения среди специалистов кардиоторакальной трансплантологии [Lund L., 2013]. Влияние предсуществующего (развившегося до трансплантации) сахарного диабета на течение раннего и отдаленного посттрансплантационных периодов у реципиентов сердца не определена однозначно. Наличие хронических осложнений сахарного диабета у пациентов с терминальной хронической сердечной недостаточностью является причиной для отказа от трансплантации сердца или неудовлетворительных её результатов [Miller L., 2006]. Отдельные трансплантационные центры имеют успешный опыт выполнения трансплантации сердца у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом [Chamarthi V., 2014]. Ранние, а также недавно опубликованные одно- и многоцентровые исследования демонстрируют сопоставимость результатов трансплантации сердца у реципиентов с предтрансплантационным сахарным диабетом и без данного заболевания [Jalowiec A., 2017].

Как писалось ранее в статье Трансплантация сердца у реципиентов с сахарным диабетом [Попцов В.Н., 2018], согласно одним исследованиям, сахарный диабет повышает риск острого отторжения и инфекционных осложнений, вероятность прогрессирования болезни коронарных артерий пересаженного сердца и уменьшает выживаемость реципиентов [Marelli D., 2003]. Другие исследования не подтверждают эти данные. Однако реципиенты с сахарным диабетом осложненного течения имеют выживаемость значительно худшую, чем реципиенты без сахарного диабета [Saraiva J., 2011]. Тем не менее изолированно сахарный диабет не должен рассматриваться как противопоказание к трансплантации сердца [Russo M.J., 2006]. В условиях нехватки донорских органов лучшие результаты в этой области могут быть достигнуты совершенствованием базисной терапии сахарного диабета и использованием

«альтернативного» листа ожидания для пациентов с повышенным периоперационным риском [Chen J.M., 2005].

Также, важным вопросом в посттрансплантационном периоде является выбор иммуносупрессии. Выживаемость среди реципиентов сердца, получающих иммуносупрессивную терапию на основе такролимуса, выше по сравнению с циклоспорином благодаря снижению риска острого клеточного отторжения в течение первого года. К значимому преимуществу такролимуса следует отнести достоверное и значительное снижение частоты развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца по сравнению с циклоспорином [Готье С.В., 2014]. Вместе с тем, такролимус обладает большим диабетогенным эффектом, чем циклоспорин [Velleca A., 2013].

В последние годы развитие трансплантации сердца в Федеральном государственном бюджетном учреждении Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России) также было связано с увеличением количества трансплантаций реципиентам с предтрансплантационным сахарным диабетом (с 2009 г. по настоящее время). Данная тема и накопленный опыт представляет несомненный интерес для современной науки и медицины.

### **Цель исследования**

Оценить результаты трансплантации сердца как радикального метода лечения терминальной сердечной недостаточности у реципиентов с предтрансплантационным сахарным диабетом.

### **Задачи исследования**

1. Изучить распространённость сахарного диабета среди реципиентов сердца и его влияние на их предтрансплантационный статус.
2. Оценить и сравнить тяжесть предтрансплантационного состояния, структуру и выраженность сопутствующей патологии у реципиентов с предтрансплантационным сахарным диабетом 2 типа и без такового.
3. Провести сравнительный анализ характеристик донора сердца при трансплантации реципиентам с и без предтрансплантационного сахарного диабета 2 типа.
4. Выявить влияние предтрансплантационного сахарного диабета 2 типа на характер восстановления первичной функции сердечного трансплантата, состояние центральной гемодинамики, на течение раннего периода после трансплантации сердца, а также структуру и тяжесть ранних послеоперационных осложнений.
5. Выявить влияние предтрансплантационного сахарного диабета 2 типа на выбор схемы иммуносупрессивной терапии, степень прогрессирования трансмиссивного атеросклероза, развитие и тяжесть болезни коронарных артерий пересаженного сердца, структуру и тяжесть отдаленных посттрансплантационных осложнений.
6. Оценить влияние предтрансплантационного сахарного диабета 2 типа на раннюю и отдаленную выживаемость реципиентов сердца.

### **Научная новизна**

Впервые подробно проанализированы ранний и отдаленный посттрансплантационные периоды, частота встречаемости трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий трансплантата, болезни коронарных артерий пересаженного сердца, иммуносупрессивной терапии, характер восстановления насосной функции трансплантата у реципиентов с предтрансплантационным сахарным диабетом 2 типа. На основании собственного опыта доказано, что реципиенты с предтрансплантационным сахарным диабетом 2 типа имеют достоверно более выраженную коморбидность.

### **Практическая значимость**

На основании полученных данных продемонстрирована высокая результативность выполнения трансплантации сердца реципиентам с предтрансплантационным сахарным диабетом 2 типа.

Показана более частая встречаемость у реципиентов с предтрансплантационным сахарным диабетом 2 типа хронической болезни почек и потребность в заместительной почечной терапии в ранние сроки после трансплантации сердца.

Показано, что наличие предтрансплантационного сахарного диабета 2 типа не оказывает отрицательного влияния на характер восстановления начальной функции сердечного трансплантата.

Показано, что у реципиентов с предтрансплантационным сахарным диабетом 2 типа достоверно более часто развивается постперфузионная сосудистая недостаточность, что обуславливает большую потребность в метиленовом синем и норадреналине.

Показано, что у реципиентов с предтрансплантационным сахарным диабетом 2 типа была достоверно больше кровопотеря в послеоперационном периоде и большая частота выполнения рестернотомии.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Результаты госпитальной и отдаленной выживаемости реципиентов с предтрансплантационным сахарным диабетом 2 типа сопоставимы с результатами трансплантации сердца у реципиентов без предтрансплантационного нарушений углеводного обмена.
2. Реципиенты с предтрансплантационным сахарным диабетом 2 типа отличаются от реципиентов без предтрансплантационного нарушения углеводного обмена более выраженной предтрансплантационной коморбидностью.
3. Ранний посттрансплантационный период у реципиентов сердца с предтрансплантационным сахарным диабетом 2 типа характеризуется более частым развитием постперфузионной сердечной недостаточности, более выраженными проявлениями почечной дисфункции, а также более выраженной гипергликемией.

4. Наличие предтрансплантационного сахарного диабета 2 типа не влияет на течение отдаленного посттрансплантационного периода: частоту развития отторжения сердечного трансплантата, инфекционных и неинфекционных осложнений.

### **Методология и методы исследования**

Включение реципиентов в лист ожидания осуществлялось в соответствии с рекомендациями International Society for Heart and Lung Transplantation и Российского трансплантологического общества. Клиническая характеристика реципиентов сердца проводилась посредством лабораторных и инструментальных методов исследования, таких как общий анализ крови, биохимический анализ крови, гликемическая кривая, трансэзофагеальное эхокардиографическое исследование, инвазивное измерение артериального давления, непрерывную термодилуционную волнометрия правого желудочка, катетеризацию легочной артерии. В посттрансплантационном периоде проводили оценку функции сердечного трансплантата, используя инвазивные и неинвазивные методы исследования. Производилась оценка постперфузионной сосудистой недостаточности на основании критериев, предложенных Chan J. L. и соавт., 2018 г. Определение степени поражения коронарных артерий при болезни коронарных артерий пересаженного сердца применяли классификацию, предложенную Gao S.Z. и соавт., 1988 г. Также проводилась статистическая обработка полученных данных.

### **Степень достоверности и апробация**

Достоверность полученных результатов в ходе исследования обоснована объемом выборки: 891 реципиент сердца за анализируемый период, из которых у 80 реципиентов был диагностирован сахарный диабет 2 типа до трансплантации сердца. Использовались современные методы статистической обработки данных. Работа выполнена в рамках государственных заданий Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по теме: «Разработка подходов к улучшению отдаленных результатов трансплантации сердца путем создания персонализированных методов диагностики и лечения острой и хронической дисфункции трансплантата и коморбидных состояний у реципиентов» (2018-2020 гг.).

Апробация работы состоялась 4 июня 2021 года на совместном заседании объединенной научной конференции клинических, экспериментальных отделений и лабораторий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на VIII Национальном конгрессе эндокринологов «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 22-25 мая 2019 г.), IV Всероссийском съезде трансплантологов (17-19 сентября 2018 года, г. Москва).

## **Внедрение в практику**

Основные положения и выводы диссертации внедрены в клиническую практику отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова», отделения анестезиологии и реаниматологии для трансплантации органов Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»), а также в учебный процесс на кафедре трансплантологии и искусственных органов Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

## **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие в постановке задач исследования и разработке концепции, осуществлял сбор материала для исследования, выполнял клинические исследования, участвовал в ведении пациентов в раннем посттрансплантационном периоде после трансплантации сердца, в том числе с предтрансплантационным сахарным диабетом 2 типа. Автором самостоятельно сформирована база данных, проведена статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов.

## **Работы, опубликованные по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Центра, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 статья в зарубежном издании.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, результатам собственных исследований и их обсуждению, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы, включающего 142 источника, в том числе 25 отечественных и 117 зарубежных. Работа изложена на 126 страницах машинописного текста, иллюстрирована 6 рисунками, содержит 41 таблицу.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 891 (785 (88,1%) мужчин и 106 (11,9%) женщины) реципиент, которым была выполнена ортотопическая трансплантация сердца (ТС) возрасте от 10 до 78 (медиана возраста реципиента 49 [36; 56] лет) в период с 01.01.2011 г. по 31.12.2018г. Период наблюдения за пациентами, включёнными в исследование, закончился 31.12.2020. Для умерших пациентов период наблюдения составил интервал от момента выполнения ТС до момента летального исхода, произошедшего в период с 01.01.2011 г. Для пациентов, остающимися живыми, период наблюдения соответствовал интервалу от момента выполнения ТС по 31.12.2020 г.

Включение пациентов с терминальной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в лист ожидания ТС производили в соответствии с рекомендациями International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) от 2016 г.

У 284 (31,9%) реципиентов неотложность выполнения ТС соответствовала 1А статусу UNOS, у 143 (16,0%) - статусу 1В, у 464 (52,1%) статусу II, n=891.

У 266 (29,9%) из 891 реципиентов применили предтрансплантационную механическую поддержку кровообращения (МПК). Использовали методы как краткосрочной (у 255 (95,9%) из 266 реципиентов), так и длительной МПК: вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ВА ЭКМО) (n=246 (92,5%), включая с центральной (n=5) и с периферической (n=241) методикой канюляции; внутриаортальная баллонная контрпульсация (n=8 (3,0%)); имплантируемая система левожелудочкового обхода АВК-Н (Россия) с осевым насосом (n=9 (3,4%)); имплантируемая система левожелудочкового обхода "Incor" с осевым насосом (Германия) (n=1 (0,4%)); имплантируемая система левожелудочкового обхода с центрифужным насосом HeartWare (n=1 (0,4%)); паракорпоральный обход правого желудочка с центрифужным насосом Biopump 80 ml (США) (n=1 (0,4%)).

Наиболее часто встречающейся сопутствующей патологией у реципиентов в предтрансплантационном периоде была артериальная гипертензия 2 ст./3 ст. n=60 (6,7%). 62 (7,0%) реципиентов имели предшествующие оперативные вмешательства на открытой грудной клетке и полости перикарда.

Для описания, диагностики, классификации, терапии сахарного диабета, использовали «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [Дедов И.И., 2019]. Под сахарным диабетом 2 (СД2) типа подразумевали нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее.

В амбулаторном порядке все реципиенты сердца в дотрансплантационном периоде были консультированы штатным эндокринологом на предмет наличия нарушений углеводного обмена и других эндокринологических патологий.

У потенциальных реципиентов сердца с сопутствующим СД2 типа отдавалось предпочтение препаратам с низким риском гипогликемии. Назначение и коррекция

сахароснижающих препаратов до ТС производилась совместно со штатным эндокринологом на этапах амбулаторного или стационарного лечения.

Если исходный показатель гликированного гемоглобина HbA1c превышал индивидуальный целевой уровень более чем на 2,5%, то данная ситуация часто характеризовалась наличием выраженной глюкозотоксичности, для уменьшения которой начинали инсулинотерапию (или комбинацию инсулина с пероральными сахароснижающими препаратами).

В случае декомпенсации СД в дотрансплантационном периоде, интенсифицировалось стационарное лечение с целью стабилизации уровня глюкозы у реципиента сердца. В случае, если пациент поступал на ТС из дома (статус 2 по UNOS), то он экстренно консультировался эндокринологом.

В ряде случаев в предтрансплантационном периоде пациенты с нарушением углеводного обмена по назначению эндокринолога, с учетом персонализированного подхода к лечению, переводились на фоновый режим инсулинотерапии. В раннем посттрансплантационном периоде реципиентам по потребности проводилась продленная внутривенная инфузия инсулина через дозатор лекарственных средств, с последующим переходом на фоновый режим. Дальнейшее назначение сахароснижающей терапии проводилось с учетом приема иммуносупрессивной терапии по назначению эндокринолога.

Были выделены 2 группы реципиентов сердца в зависимости от наличия или отсутствия предтрансплантационного СД 2 типа. Из всей когорты реципиентов сердца (n=891) из последующего анализа были исключены следующие категории реципиентов: (1) реципиенты с нарушениями углеводного обмена по типу нарушения толерантности к глюкозе (n=212); (2) реципиенты с предтрансплантационным СД1 типа (n=4); (3) реципиенты с предтрансплантационным стероидным диабетом (n=1); (4) реципиенты повторной ТС (ретрансплантация сердца) с развившимся посттрансплантационным СД (ПТСД) после первичной ТС (n=11). После исключения из общей когорты вышеописанных категорий реципиентов в исследование были включены оставшиеся 663 (74,4%) из 891 реципиента сердца, которые были разделены на две исследовательские группы в зависимости от наличия или отсутствия предтрансплантационного СД2 типа – соответственно группа с СД2 типа (или основная группа) (n=80) и группа без СД2 типа (или контрольная группа) (n=583).

У всех реципиентов, вошедших в исследовательские группы с и без предтрансплантационного СД2 типа (n=663), ТС была выполнена по методике дистанционного забора донорского сердца. Во всех наблюдениях для последующей трансплантации использовали сердца от доноров с констатированной смертью головного мозга.

При оценке пригодности донорского сердца для пересадки определяли следующие показатели [Jacqueline M.S., 2012]:

- группу крови потенциального донора;
- возраст потенциального донора;
- пол потенциального донора;

- причину смерти мозга потенциального донора;
- наличие при жизни у потенциального донора артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета;
- продолжительность атонической комы;
- продолжительность нахождения потенциального донора на искусственной вентиляции лёгких;
- наличие данных об ушибе или повреждении грудной клетки;
- наличие или отсутствие реанимационных мероприятий;
- наличие и длительность периода нестабильной системной гемодинамики, потребовавшей применения допамина в дозировке более 20 мкг/кг/мин.

Под ранней дисфункцией сердечного трансплантата подразумевали нарушение насосной функции сердечного трансплантата, развившееся впервые 24 часа после ТС вследствие различных неиммунологических и иммунологических причин.

Выделяли первичную и вторичную раннюю дисфункцию сердечного трансплантата.

Диагноз первичной дисфункции сердечного трансплантата устанавливали в соответствии с критериями ISHLT от 2010 г. Для объективизации постановки диагноза первичной дисфункции сердечного трансплантата также использовали её определение, предложенное Segovia J. и соавт., 2011.

Вторичная дисфункция сердечного трансплантата - нарушение насосной функции донорского сердца в раннем посттрансплантационном периоде, обусловленное иммунологическими причинами, неуправляемой лёгочной гипертензией или техническими хирургическими погрешностями.

Постперфузионную сосудистую недостаточность (ППСН), или вазоплегического синдрома, у реципиентов сердца диагностировали на основании критериев, предложенных Chan J. L. и соавт., 2018 г.:

- развитие в течение 48 ч после трансплантации сердца;
- нормальные показатели насосной функции сердечного трансплантата: ФИЛЖ  $\geq 55\%$  (по данным эхокардиографического исследования), СИ  $> 2,0$  л/мин/м<sup>2</sup>;
- необходимость применения вазопрессорных препаратов в течение 24 ч и более с целью поддержания среднего АД на уровне выше 70 мм рт. ст., что достигается применением одного или нескольких лекарственных препаратов с вазопрессорным действием.

Диагноз острого повреждения почек (ОПП) устанавливали в соответствии с критериями AKIN [Thomas M.E., 2015]. ОПП диагностируется при наличии одного из приведенных ниже критериев: (1) повышение креатинина плазмы на 26 мкмоль/л от исходного уровня за 48 ч; (2) повышение креатинина плазмы в 1,5 раза от базового уровня, которое точно или предположительно произошло в течение недели;

(3) выделение мочи  $< 0,5$  мл/кг/ч более 6 ч подряд.

Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Для проведения заместительной терапии (ЗПТ) методом постоянной вено-венозной гемофильтрации (ПВВГФ) использовали аппарат фирмы Multifiltrate.

Диагноз и выраженность хронической болезни почек (ХБП) устанавливали по степени снижения скорости клубочковой фильтрации по классификации KDIGO 2012 [Elnoyan G., 2012].

Для определения степени поражения при болезни коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) применяли классификацию, предложенную Gao S. Z. и соавт., 1988г. Первый тип поражения коронарных артерий при БКАПС характеризуется преимущественно одиночными или множественными локальными стенозами проксимальных, средних и дистальных сегментов крупных коронарных ветвей первого и второго порядка; второй тип - наличием преимущественно диффузного поражения коронарных артерий второго – третьего порядка, характеризующегося постепенным или резким началом стенотического сужения, с облитерацией дистального русла и мелких концевых артерий.

Диагноз БКАПС ставился на основе ISHLT Guidelines for the care of heart transplantation recipients 2010 г.

Статистическую обработку данных исследования выполняли с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и программного обеспечения SPSS Statistics 20. Все исследуемые параметры проверялись на нормальное распределение с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для представления параметрических данных использовалось среднее арифметическое и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), верхние и нижние границы. Для описания непараметрических переменных использовалась медиана и интерквартильный размах (интервал между 25% и 75% процентилями). Достоверность различий количественных параметров в двух группах определялась по точному критерию Фишера. Для сравнения переменных в исследуемых группах использовался U-тест Манна-Уитни, а также t-критерий Стьюдента. Анализ выживаемости проводился методом Каплана-Мейера. Статистически значимыми считали различия, при которых вероятность ошибки составляла менее 0,05 ( $p < 0,05$ ).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В период 2011-2018 г.г. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» было выполнено 891 ТС. За анализируемый период предсуществующий СД 2 типа был выявлен у 80 реципиентов, доля составила 9,0%.

Возраст реципиентов в основной группе (группа с СД2 типа) был от 20 до 78 лет, медиана возраста составила 54 [46; 59] лет. Возраст 19 (23,8%) реципиентов составил 60 лет и старше, включая 2 (2,5%) реципиентов в возрасте 70 лет и старше. В группе с СД2 типа 6 (7,5%) реципиентов - женщины, 74 (92,5%) – мужчины. Рост реципиентов сердца в данной группе составил от 153 до 188, медиана роста 175 [170;180] см, вес – от 59 до 127, медиана веса 85,0 [78,3; 95,0] кг, S поверхности тела – от 1,56 до 2,45, медиана 2,0 [1,9; 2,1] м<sup>2</sup>, ИМТ – от 19,5 до 38,3, медиана 28,3 [25,2; 31,4] кг/ м<sup>2</sup>. Ожирение (ИМТ $\geq$ 30,0, кг/ м<sup>2</sup>) имели 28 (35,0%) реципиентов: ожирение I степени (ИМТ от 30 до 34,9 кг/ м<sup>2</sup>) -24 (30,0%); ожирение II степени (ИМТ от 35 до 39,9 кг/ м<sup>2</sup>) – 5 (6,3%).

При сравнительном анализе было достоверно установлено, что реципиенты “группа с СД2” были старше (54 [46; 59] лет против 48 [35; 56] лет ( $p<0,001$ )), имели бóльший вес (85,0 [78,3; 95,0] против 75,0 [65,0; 89,0] ( $p<0,001$ )), бóльший ИМТ ( $p<0,001$ ) и бóльшую площадь поверхности тела ( $p<0,001$ ). Доля пациентов с ожирением в группе с СД2 типа больше в 1,7 раза, чем в группе без СД2 типа - 35,0% против 20,1% ( $p=0,004$ ). Так же в группе с предтрансплантационным СД2 типа лидирующей причиной развития застойной сердечной недостаточности и необходимости выполнения ТС стала ишемическая кардиомиопатия (65%,  $p <0,001$ ), в контрольной группе – дилатационная кардиомиопатия (57,2%,  $p <0,001$ ).

Подавляющее большинство реципиентов с СД2 типа имели выраженность хронической сердечной недостаточности IIБ (85,2%). 42 (52,5%) реципиентам сердца с предсуществующим СД 2 типа было достаточно традиционной медикаментозной терапии для неосложненного дожития до ТС во внегоспитальных условиях. 18 (22,5%) реципиентов потребовали применения внутривенной кардиотонической симпатомиметической терапии. 20 (25,0%) реципиентам основной группы потребовалось применение механической поддержки кровообращения в предтрансплантационном периоде.

У 20 (25%) из 80 реципиентов основной группы применили предтрансплантационную механическую поддержку кровообращения, в виде периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации. Доля пациентов с предтрансплантационной механической поддержкой кровообращения в основной и контрольной группах достоверно не отличалась. Достоверного различия в частоте применения предтрансплантационной МПК в двух сравниваемых группах получено не было.

В группе с предтрансплантационным СД2 типа выше ( $p <0,05$ ) уровень мочевины и креатинина, что ассоциировано с большей ( $p <0,05$ ) частотой встречаемости предсуществующей хронической болезни почек (ХБП), в сравнении с контрольной группой (таблица 1). Вместе с тем, биохимические проявления дотрансплантационной печеночной дисфункции (общий билирубин, протромбиновый индекс (ПИ) и международное нормализованное отношение (МНО)) были более ( $p <0,05$ ) выражены у реципиентов контрольной группы.

**Таблица 1 - Лабораторные показатели реципиентов сердца основной и контрольной группах (n=663)**

Показатель	Наличие СД2 у реципиента		p
	Группа с СД2 (n=80)	Группа без СД2 (n=583)	
Общий билирубин, мкмоль/л	20,3 [13,3; 36,5]	25,0 [15,6; 50,0]	<b>0,042</b>
Мочевина, ммоль/л	8,3 [6,0; 10,0]	6,7 [5,6; 10,2]	<b>0,036</b>
Креатинин, мкмоль/л	105,2 [82,4; 110,0]	90,0 [77,0; 112,8]	<b>0,042</b>
СКФ, мл/мин	67,5 [62,7; 88,7]	79,9 [60,4; 95,7]	<b>0,046</b>
Общий белок, г/л	72,0 [68,5; 76,3]	71,8 [65,5; 76,3]	<b>0,020</b>
АЛТ, Ед/л	21,0 [14,0; 35,0]	24,0 [15,6; 42,2]	0,147
АСТ, Ед/л	24,0 [19,0; 30,0]	27,0 [20,0; 39,0]	0,145
Протромбиновый индекс, %	84,0 [69,0; 91,5]	78,0 [65,0; 88,0]	<b>0,025</b>
МНО	1,2 [1,0; 1,6]	1,4 [1,1; 1,7]	<b>0,047</b>
Лейкоциты	7,8 [6,7; 9,4]	7,5 [6,0; 8,9]	0,095
Тромбоциты	188,5 [142,0; 237,0]	192,0 [134,0; 243,0]	0,694
Уровень глюкозы (в любой момент времени), ммоль/л	7,9 [6,4; 9,2]	6,1 [5,4; 6,9]	<b>&lt;0,001</b>

Среди реципиентов с предтрансплантационным СД2 типа достоверно выше была встречаемость в дотрансплантационном периоде артериальной гипертензии – 14 (17,5%), дисциркуляторной энцефалопатии – 11 (13,8%), мультифокального атеросклероза – 11 (13,8%), атеросклероза брахиоцефальных артерий – 8 (10%), облитерирующего атеросклероза нижних конечностей – 6 (7,5%), мочекаменной болезни – 3 (3,8%), немедикаментозно-индуцированного клинического /субклинического гипотиреоза – 7 (8,8%), хронической болезни почек – 9 (11,3%), n=663.

Предтрансплантационное инвазивное исследование центральной гемодинамики, включавшее катетеризацию правых отделов сердца и лёгочной артерии термодилуционным катетером типа Swan-Ganz и при наличии высокой лёгочной гипертензии проведение функциональных проб с ингаляционным оксидом азота и/или другими лёгочными вазодилататорами, выявило, что гемодинамические проявления ХСН и предтрансплантационной ЛГ были более выражены у реципиентов основной группы. Гемодинамический статус до ТС у реципиентов основной группы характеризовался более (p<0,05) низким значением СИ и более высокими (p<0,05) значениями давлений (систолического, диастолического, среднего и заклинивающего) лёгочной артерии, транспульмонального градиента (ТПГ) и лёгочного сосудистого сопротивления (ЛСС). Доля пациентов с предтрансплантационной уровнем ЛСС более 4 ед. Вуда также была больше в основной группе (31,3% против 14,9%).

Оперативные вмешательства на открытой грудной клетке (продольная стернотомия) и полости перикарда, предшествовавшие первичной или повторной ТС, были выполнены у 8 (10%) реципиентов основной группы. Доля реципиентов с перенесенными оперативными в основной группе была больше, чем в контрольной: 8 (10%) против 37 (6,5%).

В период до ТС реципиентам сердца с предтрансплантационным СД2 типа проводилась сахароснижающая терапия: 16 (20%) реципиентов придерживались только диетотерапии, 44 (55%) реципиента получали пероральные сахароснижающие препараты, 20 (25%) реципиентам проводилась инсулинотерапия.

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) на момент выполнения ТС составил 7,4%, в том числе у 51 (63,8%) – менее 7,4%, у 29 (36,2%) – более 7,4%.

Во всех наблюдениях использовались сердца для ТС от доноров с констатированной смертью головного мозга. Подавляющее большинство пар донор-реципиент по половой принадлежности были мужчина-мужчина. Медиана возраста сердечного донора в группе с СД2 типа составил 45,0 [34,0; 55,5] лет, медиана веса донора 85 [75; 90] кг. Медиана продолжительности ИВЛ в группе с СД2 типа и в группе без СД2 типа составила 2 [1; 3] дней. Достоверные отличия наблюдались в значениях тропонина Т, потребности в симпатомиметической терапии и отношении «вес донора – вес реципиента».

### **Характер восстановления насосной функции сердечного трансплантата, системной гемодинамики, органной функции и гомеостаза в раннем периоде у реципиентов с предтрансплантационным сахарным диабетом 2 типа**

Ранний посттрансплантационный период характеризовался отсутствием достоверного различия в частоте возникновения тяжелой ранней дисфункции сердечного трансплантата, потребовавшей механической поддержки кровообращения, между реципиентами основной и контрольных групп –соответственно 12,5% против 10,6% ( $p=0,756$ ) (таблица 2). На начальном этапе функционирования сердечного трансплантата реципиенты обеих групп не различались по величине максимальной симпатомиметической поддержки допамином, адреналином и добутамином.

Выявленным гемодинамическим феноменом у реципиентов с предтрансплантационным СД2 типа значимо ( $p<0,05$ ) чаще (в 2,3 раза) наблюдалось развитие постперфузионной сосудистой недостаточности, для коррекции которой потребовалось более ( $p<0,05$ ) частое назначение симпатомиметических препаратов с вазопрессорным действием (допамина, адреналин, норадреналина), а также более ( $p<0,05$ ) частое применение патогенетически-обоснованного метода её коррекции – метиленового синего. Максимальная дозировка норадреналина также была выше ( $p<0,05$ ) у реципиентов в группе с СД2 типа.

Отличительной особенностью реципиентов группы с СД2 типа была в 2,2 раза большая ( $p<0,05$ ) потребность в реторакотомии в связи с большим ( $p<0,05$ ) объёмом послеоперационной кровопотери, чему сопутствовали более ( $p<0,05$ ) выраженная тромбоцитопения, гипопротеинемия и более ( $p<0,05$ ) низкие значения протромбинового индекса у реципиентов с предтрансплантационным СД2 типа.

Клинико-биохимические проявления острого повреждения почек в раннем посттрансплантационном периоде были более ( $p <0,05$ ) выражены у реципиентов основной группе, что обусловило в 1,6 раза большую ( $p<0,05$ ) потребность в заместительной почечной терапии. Продолжительность применения постоянных методов заместительной почечной терапии ЗПТ (продленная вено-венозная гемофильтрация ПВВГФ) была дольше ( $p <0,05$ ) также в основной группе.

**Таблица 2 - Ранний посттрансплантационный период у реципиентов основной и контрольной групп**

Показатель	Наличие СД2 у реципиентов		p
	Группа с СД2 (n=80)	Группа без СД2 (n=583)	
Ишемия трансплантата, мин.	154 [133; 185]	159 [131; 194]	0,597
Продолжительность ИК, мин.	119 [100; 142]	120 [93; 152]	0,878
Допамин п/% мкг/кг/мин (макс.)	76/95,0 6 [4;10]	454/77,9 6 [4; 8]	<b>&lt;0,001</b> 0,184
Добутамин п/% мкг/кг/мин (макс.)	54/67,5 4,0 [3,5; 6,0]	329/56,4 5,0 [4,0; 6,0]	0,079 0,769
Адреналин п/% нг/кг/мин (макс.)	78/97,5 40,0 [60,0; 80,0]	449/77,0 43,0 [20,0; 58,0]	<b>&lt;0,001</b> 0,299
Норадреналин п/% нг/кг/мин (макс.)	26/32,5 89,0 [70,0; 95,0]	81/13,9 61,0 [55,0; 80,0]	<b>&lt;0,001</b> 0,155
Метиленовый синий п/%	28/35,0	88/15,1	<b>&lt;0,001</b>
Постперфузионная сосудистая недостаточность, п/%	30/37,5	93/16,0	<b>&lt;0,001</b>
Первичная дисфункция трансплантата, п/%	17/21,3	130/22,3	0,946
ПостОТС – МПК, п/%	10/12,5	62/10,6	0,756
Посттрансплантационная МПК, сутки	3,5 [1,5; 5,5]	3 [2; 5]	0,524
Периоперационная кровопотеря, мл	1950,0 [700,0; 2500,0]	1350,0 [700,0; 2000,0]	0,467
Послеоперационная кровопотеря, мл	1050,0 [700,0; 2500,0]	550,0 [700,0; 400,0]	<b>0,038</b>
Реторакотомия, п/%	10/12,5	34/5,8	<b>0,045</b>
Послеоперационная ИВЛ, часы	8,5 [6,0; 13,0]	9,0 [6,0; 14,5]	0,831
Продленная ИВЛ, потребовавшая выполнения трахеостомия, п/%	9/11,3	43/7,4	0,324
Общ билирубин (макс.), мкмоль/л	43,0 [31,7; 69,4]	47,0 [30,7; 77,8]	0,888
АЛТ (макс.), Ед/л	42 [30; 54]	42 [31; 81]	0,770
АСТ (макс.), Ед/л	129 [98; 236]	108 [143; 193]	0,585
Мочевина (макс.), ммоль/л	16,7 [12,2; 22,2]	14 [10,1; 18,8]	<b>0,022</b>
Креатинин (макс.), мкмоль/л	151,2 [115,6; 218,7]	133,9 [100,1; 174]	<b>0,019</b>
Общий белок (мин.), г/л	58 [54; 62]	66 [63; 68]	<b>&lt;0,001</b>
ПИ (мин.), %	67,0 [60,0; 74,0]	71,0 [63,0; 77,0]	<b>0,016</b>
Лейкоциты (макс.)	20,2 [17,4; 23]	18,1 [15,2; 22,3]	<b>0,028</b>
С-реактивный белок, мг/л	15,1 [10,0; 19,0]	13,2 [9,0; 17,0]	<b>0,020</b>
Тромбоциты (мин.)	76,0 [56,0; 103,5]	105,5 [51,0; 107,0]	<b>0,041</b>
Прокальцитонин (макс.)	8,8 [2,7; 23,9]	6,4 [2,6; 17,7]	0,159
Постоперационный делирий, п/%	19/23,8	73/12,5	<b>0,011</b>
ЗПТ: ПВВГФ, (п/%)	36/45,0	163/28,0	<b>0,003</b>
Начало ПВВГФ, п/о сутки	1,5 [1,0; 2,0]	4,0 [2,0; 12,0]	<b>0,002</b>
Переход с ПВВГФ на интермиттирующую ГДФ, (п/%)	13/16,3	61/10,5	0,177
Количество пациентов, получающих инсулинотерапию через дозатор после ТС, п/%	80/100	163/28,0	<b>&lt;0,001</b>
В/в введение инсулина, ед/день	66,7 [50; 89,3]	50,0 [33,3; 66,7]	<b>&lt;0,001</b>
В/в введение инсулина, продолжительность дней	2,0 [1,0; 5,0]	1,0 [0,5; 2,0]	<b>&lt;0,001</b>
ОРИТ, сутки	6 [5; 10]	6 [4; 8]	0,098
Госпитальная летальность, п/%	7/8,8	49/8,4	0,913
Госпитальная выживаемость, п/%	73/91,2	534/91,6	0,913

Послеоперационный делирий, потребовавший применения галоперидола в комбинации или без дексмететомидина, почти в 2 раза чаще ( $p < 0,05$ ) развивался у реципиентов с предтрансплантационным СД2 типа (23,8% против 12,5%).

Ведущими инфекционными осложнениями в госпитальном периоде у реципиентов как основной, так и контрольной групп явились пневмония (преимущественно бактериальной этиологии) и гнойный медиастинит, частота возникновения которых составила соответственно 18,8% (группа СД2 типа) против 19,0% (группы без СД2 типа) ( $p = 0,919$ ) и 2,5% (группа СД2 типа) против 2,1% (группа без СД2 типа) ( $p = 0,86$ ). Достоверного различия в частоте развития перечисленных инфекционных осложнений между реципиентами обеих групп не было выявлено.

Вышеперечисленное не повлияло на сроки послеоперационной активизации реципиентов. По продолжительности послеоперационной ИВЛ и потребности в её длительном (более 24 ч) применении различий между двумя анализируемыми когортами реципиентов не было выявлено.

### **Динамика лабораторных показателей у реципиентов сердца в различные сроки после выписки из стационара**

При анализе гликемических кривых и уровня гликированного гемоглобина в разные сроки наблюдений после ТС было выявлено более значимое различие между анализируемыми группами реципиентов сердца. В частности, на всех этапах наблюдения уровень гликированного гемоглобина был достоверно выше у реципиентов с предтрансплантационным СД2 типа. Кроме того, заслуживает особое значение повышение (выше нормальных значений) уровня гликемии у реципиентов сердца без предтрансплантационного СД2 типа, что необходимо учитывать при выборе оптимальной схемы посттрансплантационной иммуносупрессивной и адъювантной терапии, а также при персонализированном подходе к разработке практических рекомендаций по ограничению углеводной пищевой нагрузки (диета).

При анализе динамики основных лабораторных показателей, отражающих состояние гомеостаза в целом, и в частности органную функцию, достоверное различие между анализируемыми группами по отдельным показателям было выявлено только на определенных этапах наблюдения и не носило клинически значимого значения (таблица 3).

**Таблица 3 - Лабораторные показатели у реципиентов основной (n=73) и контрольной (n=534) групп, выписанных из стационара после трансплантации сердца (n=607)**

Параметр	Год после трансплантации сердца			
	1	2	3	4
п, % по отношению к выписанным из стационара				
с СД2 (n=73)	58/79,5	57/78,1	43/58,9	31/42,5
без СД2 (n=534)	417/78,1	410/76,8	315/59,0	228/42,7
Гемоглобин, г/л	p=0,0165			
с СД2	<b>162,5±13,2</b>	137,0±9,5	128,0±25,0	134,5±11,2
без СД2	<b>158,3±14,1</b>	135,0±8,7	130,0±27,0	133,3±9,1
Лейкоциты				
с СД2	6,6±1,8	7,7±1,7	6,0±1,1	6,6±1,8
без СД2	6,8±1,5	7,8±1,9	6,3±1,9	6,8±1,5
Тромбоциты		p=0,0079		
с СД2	164,0±93,9	<b>140,0±26,8</b>	207,0±31,1	164,0±93,9
без СД2	175,0±85,3	<b>149,0±27,1</b>	215,0±41,0	175,0±85,3
АСТ, Ед/л		p=0,0129	p=0,0013	
с СД2	20,9±8,9	<b>17,0±9,9</b>	<b>17,9±3,0</b>	20,9±8,9
без СД2	21,2±7,5	<b>20,0±9,6</b>	<b>19,0±2,7</b>	21,2±7,5
АЛТ, Ед/л		p=0,0001		
с СД2	19,2±5,3	<b>18,1±4,8</b>	18,1±12,6	19,2±5,3
без СД2	19,8±4,2	<b>23,0±5,1</b>	20,0±11,7	19,8±4,2
Билирубин общ., мкмоль/л	p=0,0399			p=0,0399
с СД2	<b>28,6±6,1</b>	21,0±10,7	16,2±14,8	<b>28,6±6,1</b>
без СД2	<b>27,1±5,8</b>	19,0±9,8	17,1±10,1	<b>27,1±5,8</b>
Мочевина, мкмоль/л				
с СД2	11,6±4,3	9,5±8,2	9,2±4,6	11,6±4,3
без СД2	11,4±3,2	10,1±7,5	8,9±7,1	11,4±3,2
Креатинин, ммоль/л		p=0,0233		
с СД2	117,7±19,6	<b>125,5±56,9</b>	109,0±75,0	117,7±19,6
без СД2	118,5±18,1	<b>110,0±54,3</b>	105,0±63,0	118,5±18,1
Общий белок, г/л		p=0,0001	p=0,0001	
с СД2	79,7±4,6	<b>70,8±6,5</b>	<b>71,2±4,0</b>	79,7±4,6
без СД2	78,5±5,3	<b>65,3±5,8</b>	<b>68,0±7,0</b>	78,5±5,3

### Анализ госпитальной и отдаленной летальности

В госпитальном периоде умерло 56 (8,4%) из 663 реципиентов, включенных в исследование. Госпитальная летальность в группе реципиентов с предтрансплантационным СД2 типа составила 7 человек (8,8%), в группе сравнения – 49 человек (8,4%) ( $p>0,05$ ). Ведущими причинами госпитальной летальности являлись полиорганная недостаточность, развившаяся на фоне первичной дисфункции сердечного трансплантата, острого криза отторжения и других причин инфекционного и неинфекционного генеза (таблица 4). Между группами отсутствовало различие в структуре госпитальной летальности.

**Таблица 4 - Причины госпитальной летальности у реципиентов основной и контрольной групп (n=56)**

Причина смерти	Наличие предтрансплантационного СД2 типа у реципиентов, умерших в ранние сроки после ТС		p
	Группа с СД2 (n=7)	Группа без СД2 (n=49)	
Полиорганная недостаточность, не связанная с развитием первичной дисфункции трансплантата	4/57,1	20/40,8	0,684
Полиорганная недостаточность, развившаяся на фоне первичной недостаточности функции трансплантата	2/28,6	13/26,5	0,733
Острый криз отторжения	1/14,3	10/20,4	0,899
Другие причины	0	5/10,2	>0,05

За анализируемый период умерло 107 (17,6%) из 607 реципиентов сердца, выписанных из стационара. В том числе 13 (17,8%) из 73 (группа с СД2 типа) и 95 (17,8%) из 534 (группа без СД2 типа). Структура летальных осложнений реципиентов в отдаленные сроки после ТС представлена в таблице 5. Исследование не выявило достоверного различия в частоте развития летальных осложнений инфекционного и неинфекционного генеза между реципиентами анализируемых групп. Отмечена тенденция к большей частоте инфекционных летальных осложнений у реципиентов с предтрансплантационным СД2 типа (38,5% против 17,0% ( $p=0,147$ )).

**Таблица 5 - Причины отдаленной летальности (n=107) у реципиентов основной и контрольной групп, выписанных из стационара после трансплантации сердца**

Причина смерти	Наличие СД2 у реципиентов		p
	Группа с СД2 (n=13)	Группа без СД2 (n=94)	
Инфекционные осложнения	5/38,5	16/17,0	0,147
Отторжение	3/23,1	22/23,4	0,747
БКАПС	2/15,4	18/19,1	0,958
Внезапная смерть	1/7,6	22/23,4	0,352
Онкология	0	6/6,4	0,769
Причина неизвестна	2/15,4	10/10,7	0,712

Наличие предтрансплантационного СД 2 типа достоверно не повлияло ( $p=0,904$ ) не только на раннюю, но и отдаленную выживаемость реципиентов после ТС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При сравнительном исследовании выявили, что реципиенты с предтрансплантационным СД 2 типа были старше по возрасту, имели более высокий вес и ИМТ по сравнению с реципиентами без дотрансплантационных нарушений углеводного обмена. Закономерно ишемическая болезнь сердца (ИБС) была ведущей причиной развития терминальной ХСН у реципиентов с предтрансплантационным СД 2 типа. Преимущественное нарушение систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) обусловило более выраженные проявления предтрансплантационной ЛГ у данной когорты реципиентов сердца. Почти 1/3 составили реципиенты с предтрансплантационным уровнем ЛСС более 4 ед. Вуда. Кроме того, как показало данное исследование, при подготовке и выполнении ТС у реципиентов с предтрансплантационным СД 2 типа необходимо учитывать более выраженные проявления дооперационной почечной дисфункции и наличие сопутствующей патологии (артериальная гипертензия (АГ), мультифокальный атеросклероз, ХПБ 3 ст. и выше и т. д.), способных негативно повлиять на течение раннего и отдаленного посттрансплантационных периодов.

Почти половина пациентов с предтрансплантационным СД 2 типа нуждалась в неотложном выполнении ТС, включая 23,8% с предтрансплантационной МПК методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВАЭКМО), что могло негативно повлиять на течение периоперационного периода и стать фактором риска неблагоприятного исхода в ранние сроки после трансплантации.

Выявленной особенностью гемодинамического статуса реципиентов с предтрансплантационным СД2 типа явилось достоверно частое (больше в 2,3 раза) развитие постперфузионной сосудистой недостаточности, что потребовало более частого назначения лекарственных препаратов с вазопрессорным действием (допамин, адреналин, норадреналин), а также более частого применения патогенетически-обоснованного метода её коррекции метиленовым синим, как ингибитором гиперпродукции эндогенного оксида азота (NO) путем подавления активности как эндотелиальной, так и индуцибельной изоформ NO-синтазы. Возможным объяснением столь частого развития постперфузионной сосудистой недостаточности у данной категории реципиентов сердца стало наличие предсуществующей эндотелиальной дисфункции и нарушение активности NO-синтазы с дисрегулировкой системного сосудистого тонуса на фоне СД. Кроме того, развитие постперфузионных нарушений системного сосудистого тонуса связывают с наличием ожирения, которое сопровождается персистирующим воспалительным состоянием с повышенной активностью провоспалительных цитокинов и повышенной секрецией печенью воспалительных белков острой фазы (например, С-реактивный белок. В проведенном нами исследовании в группе реципиентов с предтрансплантационным СД2 типа доля реципиентов с ожирением была достоверно больше (35% против 20,1% ( $p=0,004$ )).

Отличительной особенностью реципиентов группы СД2 типа была 2,2 раза большая ( $p=0,045$ ) потребность в реторакотомии в связи с большим ( $p=0,038$ ) объёмом послеоперационной кровопотери, что возможно было связано с более ( $p=0,041$ )

выраженной тромбоцитопений, гипопропротеинемией и более ( $p=0,016$ ) низкими значениями протромбинового индекса, как возможными отражениями более значимых нарушений системы сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза у больных с СД2 типа.

Несмотря на отсутствие различий в частоте применения МПК в раннем посттрансплантационном периоде, напряженности симпатомиметической терапии и длительности послеоперационной ИВЛ, у реципиентов основной группы наблюдались более выраженные проявления полиорганной недостаточности, преимущественно почечно-печеночной, а также в 1,9 раза чаще был послеоперационный делирий и в 1,6 раза чаще применялась заместительная почечная терапия. Вместе с тем, как показало исследование, вышеперечисленные факты не оказали негативного влияния на продолжительность постоперационного лечения реципиентов с СД2 типа в условиях ОРИТ и госпитальную летальность. В обеих исследуемых группах ведущей причиной смерти являлся синдром полиорганной недостаточности.

В исследовании не было выявлено достоверного негативного влияния предтрансплантационного СД 2 типа на прогрессирование трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий в посттрансплантационном периоде также, как и на частоту возникновения и выраженность БКАПС. Наличие предтрансплантационного СД2 типа негативно не повлияло на частоту и выраженность БКАПС, что также выявлено и в других исследованиях.

В посттрансплантационном периоде у реципиентов сердца основной группы были больше выражены проявления полиорганной недостаточности и частота инфекционных осложнений (более высокий уровень билирубина, трансаминаз, прокальцитонина). Этим обусловлено достоверно более частое применение у реципиентов основной группы методов заместительной почечной терапии, а именно продленной вено-венозной гемофильтрации. У скомпрометированной группы реципиентов в посттрансплантационном периоде применялось более раннее в сравнении с контрольной группой начало заместительной почечной терапии.

Достигнутый в настоящем исследовании показатель госпитальной выживаемости (91,2 %) у реципиентов можно считать удовлетворительным и соответствующим среднестатистическим показателям по отдельным трансплантационным центрам или многоцентровым регистрам. Показатели ранней и отдаленной выживаемости у реципиентов с отсутствием и наличием СД 2 типа были сопоставимы, что указывает на то, что при правильном отборе реципиентов и выборе оптимальной тактики их ведения в посттрансплантационном периоде, достигается высокая результативность ТС даже у реципиентов с высоким риском ранних и отдаленных осложнений.

Таким образом, при правильном отборе пациентов и выборе оптимальной тактики их персонализированного ведения в посттрансплантационном периоде наличие предтрансплантационного СД 2 типа не оказывает отрицательного влияния на ранние и отдаленные результаты ТС.

## ВЫВОДЫ

1. В период с 2011 по 2018 гг. в общем числе выполняемых трансплантаций, ежегодная доля трансплантаций сердца у реципиентов с предтрансплантационным сахарным диабетом 2 типа возросла в 2,6 раза (с 4,9% до 12,9% в год) и в среднем составила 9,0%.
2. По сравнению с когортой реципиентов без предтрансплантационного нарушения углеводного обмена реципиенты с сахарным диабетом 2 типа на момент выполнения трансплантации сердца были старше ( $p<0,05$ ) по возрасту и имели больший ( $p<0,05$ ) вес, индекс массы тела и в 1,8 раза чаще ( $p<0,05$ ) ишемическую болезнь сердца (65,0% против 36,5%), как причину терминальной сердечной недостаточности, а также более ( $p<0,05$ ) выраженные гемодинамические проявления предтрансплантационной лёгочной гипертензии. Наличие в 3,2 раза чаще ( $p<0,05$ ) сопутствующей артериальной гипертензии (17,5% против 5,5%), в 5,3 раза - дисциркуляторной энцефалопатии (13,8% против 2,6%), в 11,5 раза – мультифокального атеросклероза (13,8% против 1,2%), в 8,1 раза - хронической болезни почек 3 стадии и более (11,3% против 1,4%), в 5,2 раза – немедикаментозно-индуцированного гипотиреоза (8,8% против 1,7%) явилось отражением более выраженной предтрансплантационной коморбидности данной категории реципиентов сердца.
3. Сердечные доноры при трансплантации сердца реципиентам с предтрансплантационным сахарным диабетом 2 типа и без такового, несмотря на наличие достоверных различий по отдельным характеристикам, не различались.
4. Ранний послеоперационный период у реципиентов сердца с предтрансплантационным сахарным диабетом 2 типа характеризовался более частым развитием постперфузионной сосудистой недостаточности, более выраженными проявлениями почечной дисфункции с большей ( $p=0,003$ ) потребностью в заместительной почечной терапии (45,0% против 27,9%), а также более выраженной гипергликемии и потребностью в более значимой и пролонгированной инсулинотерапии.
5. Наличие предтрансплантационного сахарного диабета 2 типа достоверно не повлияло на частоту развития отторжения сердечного трансплантата, ранних и отдаленных инфекционных и неинфекционных осложнений, включая прогрессирование трансмиссивного атеросклероза и болезнь коронарных артерий пересаженного сердца.
6. У реципиентов с предтрансплантационным сахарным диабетом 2 типа при отсутствии достоверного влияния на частоту развития острого клеточного отторжения протокол иммуносупрессивной терапии, включавшей ингибитор кальциневрина такролимус, обеспечивал в 6,3 раза меньшую частоту развития антитело-обусловленного отторжения по сравнению с ингибитором кальциневрина циклоспорин.

7. Ранняя выживаемость у реципиентов с предтрансплантационным сахарным диабетом 2 типа и без такового составила соответственно 91,2% и 91,6%, отдаленная выживаемость – 75,0% и 75,5%.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Высокая распространённость сахарного диабета 2 типа среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями повышает вероятность его наличия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в том числе нуждающихся в выполнении трансплантации сердца.
2. При планировании трансплантации сердца у пациентов с терминальной сердечной недостаточностью и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа необходимо учитывать риск возникновения инфекционных и неинфекционных диабет-ассоциированных осложнений в ранние и отдаленные сроки после трансплантации, что предъявляет повышенные требования к их предтрансплантационной подготовке и посттрансплантационному ведению.
3. Наличие предсуществующего сахарного диабета 2 типа, в том числе требующего применения инсулинотерапии, не должно являться абсолютным противопоказанием для выполнения трансплантации сердца у пациентов с терминальной сердечной недостаточностью при отсутствии значимого и неподдающегося коррекции необратимого поражения органов-мишеней.
4. В лист ожидания трансплантации сердца следует включать пациентов с сопутствующим сахарным диабетом в отсутствие клинически значимого поражения органов-мишеней и прогнозируемым неосложнённым течением раннего и отдаленного посттрансплантационного периодов.
5. При подготовке и выполнении трансплантации сердца у реципиентов с предтрансплантационным сахарным диабетом 2 типа необходимо учитывать их повышенную коморбидность и более частое наличие клинически значимой сопутствующей патологии: более старший возраст, большая доля реципиентов с ожирением, артериальная гипертензия, мультифокальный атеросклероз со стенотическим поражением брахецефальных артерий и артерий нижних конечностей, дисциркуляторная энцефалопатия, хроническую болезнь почек 3 ст. и выше, мочекаменная болезнь, немедикаментозно-индуцированный гипотиреоз.
6. Частое сочетание предтрансплантационного сахарного диабета с хронической болезнью почек разной степени выраженности обуславливает более высокую потребность в заместительной почечной терапии в ранние сроки после трансплантации сердца, что необходимо учитывать при планировании и организации лечебного процесса.

7. Трансплантация сердца у реципиентов с предтрансплантационным сахарным диабетом 2 типа желательно выполнять от доноров без расширенных критериев с целью уменьшения риска развития ранней дисфункции сердечного трансплантата и осложненного течения послеоперационного периода.
8. Наличие предтрансплантационного сахарного диабета 2 типа не оказывает отрицательного влияния на характер восстановления начальной функции сердечного трансплантата. Более частое развитие постперфузионной сосудистой недостаточности у реципиентов с предтрансплантационным сахарным диабетом 2 типа обуславливает большую потребность в применении метиленового синего и норадреналина.
9. Большая частота выполнения рестернотомии в ранние сроки после трансплантации сердца у реципиентов с предтрансплантационным сахарным диабетом 2 типа повышает требования к хирургическому и медикаментозному гемостазу.
10. В 2 раза более частое развитие острого послеоперационного психоза у реципиентов с предтрансплантационным сахарным диабетом 2 типа требует профилактики его возникновения и своевременного начала лечения.
11. При введении реципиентов сердца с предтрансплантационным сахарным диабетом 2 типа необходимо учитывать более высокую потребность и более длительные сроки применения инсулинотерапии.
12. У реципиентов сердца с плохо контролируемой гликемией и небольшим риском острого отторжения сердечного трансплантата на фоне удовлетворительного иммунологического статуса циклоспорин следует считать препаратом выбора для иммуносупрессивной терапии, как обладающего менее выраженными диабетогенными свойствами.
13. Несмотря на свое диабетогенное действие, у реципиентов сердца с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа и высоким риском отторжения сердечного трансплантата предпочтительнее применение ингибитора кальциневрина такролимуса.
14. Обязательное включение в схему посттрансплантационной медикаментозной поддержки ангиопротективной терапии нивелирует потенциальное негативное влияние предтрансплантационного сахарного диабета 2 типа как на прогрессирование трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий, так и на развитие и тяжесть болезни коронарных артерий пересаженного сердца.

## СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Попцов В.Н., Спирина Е.А., Золотова Е.Н. Результативность трансплантации сердца у реципиентов с предсуществующим сахарным диабетом // Материалы четвертого Всероссийского съезда трансплантологов, 17-19 сентября 2018 года, г. Москва. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018; 20: 6-207.
2. В.Н. Попцов, Е.Н. Золотова. Трансплантация сердца у реципиентов с сахарным диабетом // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018; 22 (1): 120-126.
3. В.Н. Попцов, Е.А. Спирина, С.Ю. Устин, С.А. Масютин, А.А. Догонашева, В.Ю. Воронков, Е.Н. Золотова, А.И. Скокова. Трансплантация донорского сердца с гипертрофией миокарда левого желудочка 1,5 см и более // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019; 21(1): 7-16.
4. Poptsov V.N., Spirina E., Dogonasheva A., Zolotova E. Five years' experience with a peripheral veno-arterial esmo for mechanical bridge to heart transplantation // Journal of Thoracic Disease. 2019; 11 (Suppl 6): 889-901.
5. В. Н. Попцов, Е. А. Спирина, В. В. Пчельников, В. М. Хатуцкий, Э. З. Алиев, В. Ю. Воронков, Л. Р. Насипова, А. С. Епремян, Е. Н. Золотова, А. И. Скокова, П. М. Агасян. Трансплантация сердца от доноров, перенесших сердечно-легочную реанимацию // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019; 21(2): 23-30.
6. Попцов В.Н., Спирина Е.А., Золотова Е.Н., Сибякина А.А. Трансплантация сердца у пациентов с предтрансплантационным сахарным диабетом 2-го типа // Материалы IV Российского национального конгресса «Трансплантация и донорство органов». Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019; 21:5-204.
7. Попцов В.Н., Спирина Е.А., Захаревич В.М., Колоскова Н.Н., Ухренков С.Г., Устин С.Ю., Масютин С.А., Хатуцкий В.М., Воронков В.Ю., Алиев Э.З., Догонашева А.А., Золотова Е.Н., Скокова А.И., Агасян П.М. Трансплантация сердца от доноров с расширенными критериями // Материалы IV Российского национального конгресса «Трансплантация и донорство органов». Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019; 21:5-204.
8. Попцов В.Н., Спирина Е.А., Золотова Е.Н., Сибякина А.А. Влияние дотрансплантационной почечной дисфункции на результативность трансплантации сердца у реципиентов сердца с сахарным диабетом 2-го типа // Материалы IV Российского национального конгресса «Трансплантация и донорство органов». Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019;21:5-204.
9. В.Н. Попцов, Е.А. Спирина, Е.Н. Золотова, В.М. Захаревич, Н.Н. Колоскова, Н.П. Можейко, А.А. Сибякина, Я.Л. Поз, А.И. Скокова, В.В. Боронова, В.Ю. Воронков, В.М. Хатуцкий. Трансплантация сердца у реципиентов с сахарным диабетом 2-го типа // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020; 22(4): 8-19.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

HbA1c – гликированный гемоглобин

ISHLT - International Society for Heart and Lung Transplantation) – Международное общество трансплантации сердца и легких

АД - артериальное давление

БКАПС – болезнь коронарных артерий пересаженного сердца

ВА ЭКМО – вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИМТ – индекс массы тела

ЛГ – легочная гипертензия

ЛСС – легочное сосудистое сопротивление

МНО – международное нормализованное отношение

МПК – механическая поддержка кровообращения

ОПП - острое повреждение почек

ПВВГФ – продленная вено-венозная гемофильтрация

ПИ – протромбиновый индекс

ППСН – постперфузионная сосудистая недостаточность

СД – сахарный диабет

СИ – сердечный индекс

ТПГ – транспульмональный градиент

ТС – трансплантация сердца

ХСН – хроническая сердечная недостаточность