

**Наиболее часто встречающиеся сопутствующие заболевания
сердечно-сосудистой системы и методы периоперационной
оценки у кандидатов на трансплантацию печени**

Ф. Хэкл*¹, А.В. Копылов¹, М.Д. Кауфман^{1,2}

¹*Клиника и медицинский центр Lahey (Лакхея),*

41 Берлингтон Молл Роуд, Берлингтон, Массачусетс 01805 США;

²*Школа медицины Университета Тафтс,*

145 Харрисон Авеню, Бостон, Массачусетс 02111 США

*Контактная информация: Флориан Хэкл, доктор медицины, штатный анестезиолог по трансплантации, отделение анестезиологии клиники и медицинского центра Lahey (Лакхея),
e-mail: florian.hackl@lahey.org

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Хэкл Ф., Копылов А.В., Кауфман М.Д. Наиболее часто встречающиеся сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы и методы периоперационной оценки у кандидатов на трансплантацию печени. *Трансплантология*. 2020;12(1):49–60.
<https://doi.org/10.23873/2074-0506-2020-12-1-49-60>

В настоящее время осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы являются основной причиной ранней смертности после трансплантации печени. Рекомендации по кардиологическому обследованию перед трансплантацией печени представлены в ограниченном объеме. В данном обзоре мы рассматриваем общие методы, используемые для оценки сердечно-сосудистой системы у кандидатов на пересадку печени.

Ключевые слова: трансплантация печени, сердечно-сосудистые осложнения, предоперационная подготовка

АнП – анаэробный порог
АБП – алкогольная болезнь печени
АС – аортальный стеноз
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
КПНТ – кардиопульмональный нагрузочный тест
ЛЖ – левый желудочек
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НМК – недостаточность митрального клапана
НТК – недостаточность трикуспидального клапана
ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПАК – протезирование аортального клапана
ПСМ – перфузионная сцинтиграфия миокарда
ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата
СМ – сцинтиграфия миокарда
СН – сердечная недостаточность
СЭД – стресс-эхокардиограмма с добутамином
ТП – трансплантация печени
тПН – терминальная стадия печеночной недостаточности
ТТЭ – трансторакальная эхокардиография
ЦКМП – цирротическая кардиомиопатия
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФП – фибрилляция предсердий
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ – электрокардиография
AASLD – Американская ассоциация изучения болезней печени
ACC – Американская коллегия кардиологов

АНА – Американская ассоциация кардиологов

FFR – фракционный резерв потока

GLS – глобальная продольная деформация

MACE – основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события

TR – регургитация крови при недостаточности трикуспидального клапана

Введение

Пациенты, проходящие обследование перед трансплантацией печени (ТП) представляют собой уникальную группу больных со специфическим набором сопутствующих заболеваний, вторичных по отношению к терминальной стадии печеночной недостаточности (тПН) [1]. Одна из обязанностей анестезиолога, как неотъемлемого участника мультидисциплинарной программы трансплантации, состоит в обеспечении адекватного скрининга и подготовки пациента до внесения его в лист ожидания с целью достижения высокой послеоперационной выживаемости, а также эффективного распределения донорских органов [2]. Результаты предыдущих исследований показали, что высокий профессионализм анестезиологов-трансплантологов приводит к улучшению результатов ТП [3].

Потребность в донорских органах продолжает значительно превышать их доступность. В 2013 г. во всем мире было проведено более 25 000 ТП, при этом пул донорских органов остается на прежнем уровне. В настоящее время в Соединенных Штатах каждый год проводят около 7 000 операций по пересадке печени, однако более 14 000 пациентов остаются в листе ожидания и 22 пациента ежедневно умирают в ожидании донорского органа. Несмотря на

достижения в области хирургической техники, анестезии, послеоперационном ведении больных и иммуносупрессии, ТП по-прежнему считается операцией высокого риска с общей однолетней летальностью до 10% [4], что подчеркивает важность тщательного предоперационного скрининга и стратификации. Ранняя заболеваемость и смертность после ТП обычно связаны с сердечно-сосудистыми причинами [5]. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной не связанной с трансплантатом причиной краткосрочной (менее 1 года) и третьей по частоте причиной поздней (более 1 года) смертности [5–7]. Сердечно-сосудистая система подвергается стрессовому воздействию в условиях гемодинамической нестабильности и часто вазодилатационного шока во время реперфузии трансплантата. Длительный сердечно-сосудистый стресс может отрицательно повлиять и усугубить существующую сердечную дисфункцию.

В данном обзоре обсуждаются основные патологии сердечно-сосудистой системы, связанные с тПН, а также современная информация о наиболее часто используемых диагностических методах и их возможностях прогнозировать осложнения и смертность у пациентов, ожидающих ТП.

Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности

Сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной заболеваемости в отдаленном периоде и смертности у пациентов с тПН, особенно после ТП [8]. Крупное исследование показало, что основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (МАСЕ) и связанные с ними госпитализации произошли у 8% и 11% пациентов через 30 суток и 90 суток после

трансплантации соответственно. Увеличение количества МАСЕ также было связано с предшествующим анамнезом неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), алкогольного цирроза печени, инфаркта миокарда (ИМ), сердечной недостаточности (СН), инсульта, фибрилляции предсердий и хронической болезни почек [7].

Сердечно-сосудистые патологические изменения, ассоциированные с циррозом, описаны более 50 лет назад, и с той поры большое число исследований было направлено на улучшение понимания последствий печеночной недостаточности для сердечно-сосудистой системы [9].

Ишемическая болезнь сердца

Ранее считалось, что распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с тПН ниже по сравнению с общей популяцией, однако недавние исследования показывают, что данная популяция пациентов представляет группу высокого риска [10]. Была обнаружена связь с текущими демографическими изменениями. Увеличение возраста, приводящее к более высокому уровню традиционных факторов риска развития атеросклероза, в сочетании с ускорением атеросклероза, связанным с иммуносупрессией, неуклонно растущей заболеваемостью НАЖБП и состоянием хронического воспаления повышает риск отрыва атеросклеротической бляшки [11]. Общая распространенность ИБС у пациентов с хроническим заболеванием печени описывается от 3 до 36,8%. Причиной большого разброса результатов, вероятно, являются применяемые противоречивые определения и методы диагностики, а также разнородность выборки [10].

В исследовании, проведенном у 161 пациента в возрасте старше 45 лет без установленной ИБС, S.D. Tiukinhoy-Laing et al. [12] использовали коронарную ангиографию в качестве золотого стандарта для оценки ИБС в дополнение к трансторакальной эхокардиографии. Они обнаружили, что у 60% пациентов была ИБС, и у 24% из них – от средней до тяжелой степени. В этой группе 50% пациентов имели два или более факторов риска ИБС, также пациенты с ИБС чаще были мужского пола и имели гипертоническую болезнь и сахарный диабет 2 типа в анамнезе. Пациенты старше 50 лет имели более высокие показатели значимой ИБС: у 27% выявили умеренную и у 16,2% – тяжелую степень ИБС. Из 17 442 реципиентов, оцененных по базе данных UNOS США в период между 2004 и 2006 гг., выявляемость ИБС составила 7,4% у пациентов с НАЖБП, 2,7% – у пациентов с хроническим гепатитом «С» и 2,9% – у пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП) [13]. В другом исследовании у 420 пациентов с тПН тяжелая ИБС (более 70% стеноза) была обнаружена у 2% пациентов с АБП и 13% в группе с НАЖБП. В обеих группах отсутствие факторов риска было в значительной степени предиктором отсутствия значимой ИБС с чувствительностью 97% в группе НАЖБП и 100% – в группе АБП [10]. Постоянно растущая заболеваемость НАЖБП [14–16], которая в настоящее время считается независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [15, 17], составляет более 75% всех хронических заболеваний печени и является второй по значимости причиной попадания в лист ожидания на ТП в США [18]. S.S. Patel et al. показали, что ИБС с критическим (более 70%) стенозом диагностируется у 52,8% пациентов с декомпенсированной НАЖБП, которым проводили избирательную коронарографию как часть обследования перед ТП [19].

Кандидаты на ТП с сопутствующей ИБС продемонстрировали худшие результаты по сравнению с пациентами без ИБС [9, 20, 21] – уровень смертности в течение одного года достиг 40% [22]. В группе реципиентов ТП с выживаемостью более 3 лет сердечно-сосудистые заболевания составляли 21% смертей и были третьей по частоте причиной смерти после рецидивов основного заболевания печени (24%) и злокачественных новообразований (24%) [20]. 10-летний риск развития сердечных осложнений среди трансплантированных пациентов составил 14%, что представляет собой увеличение на 64% в когорте после трансплантации по сравнению с контрольной группой [5]. В другом одноцентровом исследовании с 775 реципиентами ТП, в течение 3-летнего периода наблюдения было зарегистрировано 10% случаев сердечных осложнений [5]. В недавнем исследовании J. Valogh et al. было показано, что 16% имели предтрансплантационный диагноз ИБС (стеноз одного сосуда > 50% или заболевание нескольких сосудов, инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, стентирование или шунтирование коронарной артерии). Пациенты с ИБС были значительно старше и чаще страдали ожирением (индекс массы тела – ИМТ более 30), сахарным диабетом, гипертонией и почечной недостаточностью. Не было существенной разницы в 1, 3 и 5-летней выживаемости реципиентов ТП с ИБС (91,6%, 88,1% и 64,1% соответственно) по сравнению с пациентами без ИБС (90,3, 83,3 и 73,7%) [21].

В посттрансплантационном периоде эффект иммуносупрессии способствует появлению диабета или утяжелению имеющегося, развитию гипертонии, гиперхолестеринемии и увеличению ИМТ, что приводит к увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений [23]. Метаболический синдром имеет распространенность до 60% и связан со значительным сердечно-сосудистым риском [24]. Было

показано, что встречаемость гипертонии увеличилась с 5% до трансплантации до 77% после ТП, гиперхолестеринемия увеличилась с 16 до 60%, а диабет увеличился с 9 до 13% [24].

Реваскуляризация уместна в тех случаях, когда бремя обструктивной ИБС было бы непосильным для ТП у подходящего в другом случае хирургического кандидата. Реваскуляризация, обуславливающая необходимость двойной антиагрегантной терапии, может быть выполнена безопасно и тем самым может улучшить исходы после ТП, аналогичные тем, которые были у кандидатов ТП без значительной ИБС. У пациентов, которым требуется некардиохирургическое оперативное вмешательство, такое как ТП, в настоящее время рекомендуется отложить операцию минимум на 1 месяц после установки непокрытого металлического стента и на 6 месяцев после установки стента с лекарственным покрытием. Непокрытые металлические стенты более предпочтительны для кандидатов на ТП, чтобы минимизировать продолжительность двойной антиагрегантной терапии. Тяжелый неваскуляризованный мультифокальный коронарный атеросклероз является абсолютным противопоказанием для ТП [25].

Цирротическая кардиомиопатия

Гипердинамическая циркуляция крови в сочетании с повышением сердечного выброса и снижением сосудистого сопротивления являются отличительными признаками у пациентов с тПН. Эти гемодинамические изменения являются следствием нарушения функции печени, портальной гипертензии и висцеральной вазодилатации [26]. Данные патофизиологические изменения сердца, связанные с тПН, называют цирротической кардиомиопатией (ЦКМП) [27], которая, как было показано,

присутствует у 40–50% пациентов с тПН [28]. Систолическая функция часто нормальная или повышенная в состоянии покоя, однако сердечная дисфункция часто не маскируется при воздействии физического или хирургического стресса, кровоизлияний и инфекции. Первоначальные критерии ЦКМП, установленные Всемирным конгрессом гастроэнтерологов в 2005 г., включают систолическую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ), определяемую как снижение фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) менее 55% в состоянии покоя и / или неспособность ФВ ЛЖ увеличиваться при стресс-тестировании на более 5% [29]. Кроме того, диастолическая дисфункция, определяемая как отношение E/A менее 1 и/или продолжительное время митрального замедления более 200 мс. Эти данные в отсутствие сердечно-легочной болезни были определены как ЦКМП. Совсем недавно, в 2019 г., Консорциум по ЦКМП предложил обновленную информацию об этих критериях, поскольку у пациентов с тПН часто ухудшается оценка нарушения сократительной реакции на стресс-тестирование [29]. Консорциум предлагает включить эхокардиографическую оценку глобальной продольной деформации (GLS) для более объективной количественной оценки региональной сократительной функции миокарда, а также значения менее -18% или более -22% считать ненормальными. Для оценки диастолической дисфункции было рекомендовано применять критерии, предложенные Американским эхокардиографическим обществом, а именно: скорость перегордки e' менее 7 см/сек, отношение E/ e' более 15, индекс объема LA более 34 мл/м² и TR скорость более 2,8 м/с. Наличие более трех этих параметров принято считать диагностическим [29].

Смертность от СН после ТП оценивается в 15%, и имеют место клинические или рентгенологические свидетельства отека легких у 56% пациентов в течение первой недели после операции [30]. В крупном недавнем анализе более чем 32 000 реципиентов ТП в Соединенных Штатах, СН привела к почти 25% госпитализаций в течение 90 суток после трансплантации [7].

Лечение ЦКМП сопряжено с трудностями, так как она длительное время никак не проявляет себя в стабильных условиях. Однако следует подозревать ее у пациентов с циррозом, у которых нет известных ранее заболеваний сердца и непереносимости физических нагрузок. Как только СН становится очевидной, лечение должно следовать тем же рекомендациям, что и у пациентов без цирроза, хотя методы лечения для снижения сердечной постнагрузки плохо переносятся пациентами с тПН, которые часто имеют значительную вазодилатацию, и поэтому их следует избегать. На сегодняшний день нет доступных клинических исследований по ведению больных с ЦКМП [31]. Неселективные бета-адреноблокаторы, как показано в исследованиях, уменьшают длительность интервала QT, а также уменьшают гипердинамическую нагрузку, однако положительный долгосрочный эффект не доказан, и использование бета-адреноблокаторов у пациентов с рефрактерным асцитом имеет риск повышенной летальности [32]. ТП показала обратимость систолической и диастолической дисфункции и удлинения интервала QT и поэтому считается окончательным лечением [33].

Нарушения ритма сердца

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной формой нарушения ритма сердца у пациентов,

готовящихся к ТП, с распространенностью около 5,6% [34–36], что выше, чем в общей популяции с 2,5% [34]. После ТП было показано, что ФП увеличивает вероятность повышения центрального венозного давления, потенциально приводящего к плохому венозному оттоку трансплантата [35]. Также было показано, что ФП увеличивает послеоперационную сердечную заболеваемость и ассоциируется с более плохими отдаленными результатами [7, 35]. В одноцентровой серии из 757 кандидатов на ТП однолетняя выживаемость после трансплантации у пациентов с ФП была ниже по сравнению с пациентами без ФП (68,4% против 90,4%). Послеоперационная ФП связана с повышенной смертностью, почечной недостаточностью, инфекцией и когнитивной дисфункцией в общей популяции [36]. В одноцентровом исследовании у реципиентов печени частота встречаемости впервые выявленной ФП в первые 30 суток после трансплантации составляла 7,4% и была самой высокой в течение первой недели. Предоперационные факторы риска развития послеоперационной ФП включали в себя предоперационную пароксизмальную ФП в анамнезе, пожилой возраст, повышенную массу тела, высокий MELD, необходимость предоперационного диализа и инотропной поддержки. Развитие впервые выявленной ФП у реципиентов печени, вероятно, представляет собой проявление прогрессирующей ЦКМП и отсутствие сердечного резерва [7, 25]. Предоперационное развитие впервые выявленной ФП у кандидатов на ТП является значительным фактором риска снижения выживаемости после ТП.

Пороки клапанов сердца

Нарушения работы клапанов сердца, особенно недостаточность митрального (НМК) и трикуспидального (НТК)

клапанов, встречаются у 27,5% пациентов, ожидающих ТП, и могут значительно влиять на периоперационное лечение и послеоперационные результаты [25, 37]. НМК и НТК обычно связаны с повышенной нагрузкой, особенно в условиях портальной гипертензии и гепаторенального синдрома. Тяжелая НТК также должна наводить врача на мысль, что у пациента имеют место порто-пульмонарная гипертензия и потенциальная недостаточность правого желудочка.

Тяжелый аортальный стеноз (АС) сопряжен со значительной периоперационной заболеваемостью и смертностью у пациентов, не перенесших операции на сердце. Нарушения гемодинамики при циррозе, лежащие в основе ЦКМП и периоперационный стресс, связанный с ТП, тяжело переносятся пациентами с АС, и это остается абсолютным противопоказанием для ТП. Дооперационное обнаружение АС и количественная оценка его тяжести имеют решающее значение для кандидатов на ТП. Полноценная коррекция АС перед ТП представляет серьезную клиническую проблему. Оперативные вмешательства на сердце у пациентов с тПН осложняют послеоперационное течение в 50–100% [37] и сопровождаются летальностью до 29% [38]. В одноцентровом исследовании нескольких случаев был отмечен незначительный успех замены аортального клапана у пациентов с высоким MELD [39]. Тем не менее, успешное восстановление клапана до ТП было описано в небольшой серии случаев [40]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что предтрансплантационное протезирование аортального клапана (ПАК) может благоприятно сказаться только у кандидата с показателем MELD менее 13 [41]. Одновременные ПАК и ТП также были описаны в клинических случаях [42]. Транскатетерная имплантация аортального клапана

является новой технологией для пациентов, которые не являются кандидатами на операцию на открытом сердце, и может быть применена в контроле АС у кандидатов на ТП. Недавние публикации результатов ряда клинических наблюдений показали неплохие результаты [43–45]. Как упомянуто выше, тяжелый АС остается противопоказанием для ТП, однако решение о внесении в лист ожидания на ТП пациентов с умеренным АС (площадь отверстия аортального клапана более 1 см²) представляет собой клиническую дилемму, которой должна заниматься команда трансплантологов индивидуально в зависимости от каждого конкретного случая.

Проведение интраоперационной транспищеводной эхокардиографии начинает входить в стандарт лечения пациентов с пороками клапанов сердца, которым собираются выполнить ТП [25].

Предоперационная оценка сердца у кандидата на трансплантацию печени

Предоперационный кардиологический скрининг проводят для того, чтобы в конечном итоге минимизировать риск послеоперационных осложнений и летальности и, следовательно, улучшить распределение органов. Недавний ретроспективный анализ 64 977 пациентов, которые перенесли ТП, показал, что процент 90-дневной и 1-летней смертности составил 5% и 10% соответственно. Наиболее частой причиной смерти в течение первой недели после трансплантации были сердечно-сосудистые заболевания (18,5%), за этим следовали инфекционные осложнения (12,9%) и дисфункция трансплантата (5%) [46]. Исследование, проведенное в Великобритании, показало, что у реципиентов печени с застойной СН был самый высокий 90-дневный уровень смертности

– 20,2% и 5-летний уровень смертности – 37,5% [47]. Совсем недавно N.S. Khurmi et al. показали, что у пациентов, перенесших пересадку печени, которые были госпитализированы в связи с сердечно-сосудистым заболеванием, уровень смертности составил 3,9% [8]. По сравнению с общей популяцией в целом, риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается на 64% у пациентов с пересаженной печенью [48].

В настоящее время нет стандартизированных рекомендаций, которые бы описывали оптимальную оценку риска сердечно-сосудистых заболеваний для кандидатов на ТП [11]. В руководстве Американской коллегии кардиологов/ Американской ассоциации по проблемам сердца (ACC/AHA) рекомендуется оценивать всех кандидатов на ТП на предмет любого активного заболевания сердца, выполняя подробный сбор анамнеза и физикальный осмотр [49]. Неинвазивное тестирование может рассматриваться у кандидатов на ТП без активных сердечных заболеваний на основании наличия множества факторов риска развития ИБС (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, гипертрофия левого желудочка, возраст более 60 лет, курение, гипертония и гиперлипидемия), независимо от функционального статуса [50]. Американская ассоциация изучения болезней печени (AASLD) и Американское трансплантологическое общество рекомендовали в своих практических руководствах 2013 г. проводить неинвазивное кардиологическое тестирование (тест с физической нагрузкой или фармакологический стресс-тест) для всех взрослых, проходящих обследования в лист ожидания ТП [49]. Нарушения, выявленные при неинвазивном тестировании, требующие дальнейшего изучения, обычно обследуются на индивидуальной основе и в соответствии с индивидуальным протоколом учреждения.

Электрокардиография

Электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях является частью рутинной кардиологической оценки у кандидатов на ТП. Удлиненный интервал QTc (более 440 мс) является распространенным нарушением, обнаруживаемым у 30–60% пациентов с циррозом печени [9, 51], и ранее считалось одним из дополнительных критериев для диагностирования ЦКМП [29]. Удлинение QTc может привести к электромеханической диссоциации, что, в свою очередь, может привести к внезапной сердечной смерти в условиях хирургического стресса [52]. Вместе с тем, удлиненный интервал QTc уменьшается у 50% пациентов после ТП [51]. Раньше считалось, что уменьшение интервала от пика зубца T до конца зубца T (менее 50 мс), отражающего реполяризацию желудочков, приводит к плохим результатам [53].

Эхокардиография

Трансторакальная эхокардиография (ТТЭ) является полезным, неинвазивным методом оценки риска при выявлении структурных и функциональных нарушений сердца, таких как размеры камер, гипертрофия, систолическая и диастолическая функция, функция клапанов и стеноз аорты. С помощью пузырькового контрастирования могут быть измерены систолическое давление в правом желудочке и давление в легочной артерии, а также оценено наличие гепатопульмонального синдрома [54]. AASLD рекомендует использовать ТТЭ как часть рутинной кардиологической оценки у каждого кандидата на ТП. Однако конкретные изменения по данным ТТЭ, которые предсказывают плохие результаты после ТП, в настоящий момент точно не определены [55]. Использование ТТЭ у

пациентов с тПН может быть затруднено из-за наличия асцита большого объема, так как ограничивается визуализация изображения из подреберья [56].

Кардиологический стресс-тест

Кандидаты на ТП весьма часто находятся в плохой физической форме и не могут переносить или выполнять тест с нагрузкой, что делает фармакологическое стресс-тестирование более распространенным методом. Стресс-эхокардиограмма с добутамином (СЭД) не диагностирует ИБС, но позволяет выявить наличие нарушения сократимости миокарда в ситуациях повышенной потребности в кислороде. Остаются вопросы о тяжести ишемической болезни, которая требует лечения, и какой вид лечения предпочтительнее.

В литературе имеются данные о противоречивых результатах в отношении чувствительности и специфичности СЭД при прогнозировании развития ИБС у кандидатов на ТП [57]. Негативная СЭД является полезной для исключения пациентов, проходящих обследование в лист ожидания, имеющих риск периоперационных сердечных осложнений, связанных с обструктивной ИБС [30].

В исследовании 80 кандидатов на ТП с известными или подозреваемыми ИБС половина пациентов, перенесших коронарную ангиографию, продемонстрировала 5-процентную распространенность ИБС, связанной, в первую очередь, с диабетом [58]. Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) СЭД для обнаружения ИБС составила 100%. Несколько последующих исследований не показали аналогичной корреляции. В исследовании 165 кандидатов на ТП [30] СЭД имел

чувствительность – 75% и специфичность – 57%. Индуцированная ишемия присутствовала в 7% исследований СЭД. У 9 пациентов с ишемией из 11 была произведена катетеризация левых отделов сердца; у 3 была выявлена ИБС, в результате чего ПЦПР составила 33%. У 5,6% пациентов, которым была выполнена трансплантация, диагностировали дисфункцию. Ни один из этих случаев не был спрогнозирован СЭД [57]. В другом исследовании наблюдалась корреляция между повышением уровня тропонина Т после ТП с предоперационными результатами СЭД, и не было обнаружено различий в распространенности повышенного тропонина у пациентов с ненормальными и нормальными результатами СЭД; однако прогностическая ценность отрицательного результата СЭД была высокой. В этом исследовании повышение уровня тропонина было связано с интраоперационной гемодинамической нестабильностью, но гемодинамическая нестабильность не была связана с положительным СЭД [59]. В исследовании 105 кандидатов на ТП, которые прошли СЭД и которым была выполнена катетеризация левых отделов сердца, СЭД имел низкую чувствительность (13%), высокую специфичность (85%) и низкую ПЦПР (22%). Низкая чувствительность может быть вызвана неспособностью достичь целевой частоты сердечных сокращений, особенно у пациентов, принимавших бета-блокаторы для профилактики кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. Тем не менее, неинвазивное стресс-тестирование может быть рассмотрено у бессимптомных кандидатов с множественными сердечными факторами риска. Хотя точное количество факторов риска, которые требуют проверки, неизвестно, наличие трех или более представляется разумным. Пациенты с признаками ишемических изменений стенки обычно направляются на

коронарографию и для решения вопроса о чрескожной реваскуляризации до трансплантации.

SPECT однофотонная эмиссионная компьютерная томография

Кандидаты на ТП, которые не могут достичь целевой частоты сердечных сокращений с помощью СЭД, часто дополнительно оцениваются с помощью перфузионной сцинтиграфии миокарда (ПСМ) с использованием различных радиоактивных индикаторов. Поглощение радиоактивного индикатора указывает на области перфузии и жизнеспособных тканей во время нагрузки и отдыха. ПСМ по сравнению с коронарной ангиографией для сердечно-сосудистого скрининга кандидатов на ТП демонстрирует высокую чувствительность, но низкую специфичность [60, 61]. С.Л. Davidson *et al.* показали, что у 39% кандидатов на ТП выявлялись ложноположительные перфузионные сканы, а последующая коронарография не выявила обструкции коронарных артерий [60].

Другое исследование показало, что однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) после введения дипиридамола может быть положительным у 12,5% кандидатов на ТП, и предполагается, что изменения в тоне сердечно-сосудистой системы являются причиной ложноположительных результатов [62]. ОЭКТ после применения дипиридамола, аденозина или физической нагрузки имеет 99% прогностической ценности отрицательного результата для оценки сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших ТП. Наличие асцита и спленомегалии может привести к ложноположительным результатам. Двухлетняя выживаемость после ТП не показала каких-либо существенных

различий у пациентов, обследованных с помощью ОЭКТ, по сравнению с пациентами, которым ОЭКТ не выполняли [63].

A. Ayudinalp et al. показали, что обратимые дефекты перфузии на ПСМ имеют низкую специфичность (61%), но высокую чувствительность (более 90%) к тяжелой ИБС по сравнению с коронарной ангиографией. Около 68,8% сканирований сцинтиграфия миокарда (СМ) были с патологией с 37,5% необратимых дефектов и 62,5% – обратимых. Только 9,4% патологий, выявленных при СМ, могут продемонстрировать тяжелую ИБС с помощью коронарной ангиографии. Пациенты с необратимыми дефектами или нормальной СМ обычно не показывают тяжелой ИБС на коронарной ангиографии [61]. В другом исследовании S. Bhutani et al. пришли к выводу, что и аденозин, и регаденозон обладали низкой чувствительностью, но высокой специфичностью для диагностики ИБС. Тем не менее, поскольку чувствительность теста низкая, имеет место вероятность диагностической ошибки. Авторы заявили, что стандартный анализ факторов риска в качестве предиктора для ИБС у пациентов с тПН является менее дорогостоящим, не подвергается радиационному воздействию и является таким же точным как ОЭКТ [64].

S.M. Bradley et al. показали, что в популяции из 772 кандидатов на ТП при использовании стресс-теста с дипиримадолом примерно 93% пациентов демонстрировали ПСМ низкого риска, 5% – имели средний риск и 2% – высокий [65], обнаружив несоответствие с распространенностью ИБС, продемонстрированной в других исследованиях. Кроме того, они сообщили о значительно меньшей частоте сердечно-сосудистых осложнений, что было недостаточно хорошо предсказано в предоперационном исследовании. G.J. Zoghbi et al. изучили

полезность ОЭКТ для прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений и обнаружили, что в нормальном исследовании прогностическая ценность отрицательного результата равнялась 99% для периоперационных сердечных осложнений в группе пациентов с низким риском [63].

Совсем недавно в исследовании, оценивающем 389 пациентов и направленном на выявление ранних стадий заболеваний сердечно-сосудистой системы, прогнозируемых с помощью СЭД или ОЭКТ, была выявлена соответствующая чувствительность – 9% против 57%, специфичность – 98% против – 75% и ПЦПР – 33% против 28% [66]. Недавнее ретроспективное исследование, проведенное W.L. Duvall et al. [67] с участием 2500 кандидатов на ТП показало аномальные результаты перфузии при СМ у 7,8% кандидатов на ТП по сравнению с 34% всех других пациентов. Более того, авторы пришли к выводу, что повторное тестирование кандидатов на ТП после первоначальных нормальных результатов может иметь незначительную ценность.

В основном исследовании Orrea-Lager et al. было показано, что даже наличие единственного обратимого дефекта перфузии в значительной степени было связано с увеличением частоты смертности от различных причин в течение 1 года после ортотопической ТП.

Коронарная ангиография

Окончательным тестом диагностики ИБС является коронарная ангиография. Тем не менее, его инвазивность и предполагаемый риск развития почечной недостаточности, коагулопатии и инфекционных осложнений делают этот тест менее пригодным в качестве первоначального диагностического теста и его проведение

часто откладывают у пациентов с декомпенсированным циррозом печени [68–70]. Положительная прогностическая ценность выше для коронарной ангиографии по сравнению с коронарной компьютерной томографией или медикаментозным стресс-тестом [19]. Чрескожные вмешательства обычно выполняют при тяжелом стенозе (более 70%), в то время как при умеренном (от 50% до 70%) стенозе проводят лечение по индивидуальному протоколу центра. Распространенность тяжелого стеноза у кандидатов на ТП, проходящих скрининг на ИБС, варьирует от 4 до 15%. [12, 43, 70]. Недавнее исследование, проведенное N.Q. Pang et al., показало, что диабет, дислипидемия, ИБС, возраст более 65 лет и гипертрофия левого желудочка являются факторами риска отклонений на коронарной ангиографии у кандидатов на ТП [71].

Некоторые центры изучают фракционный резерв потока (FFR, отношение дистального к проксимальному коронарному давлению; патологическое $<0,75-0,80$) во время ангиографии, чтобы определить значимость отдельных поражений. Этот метод считается золотым стандартом для диагностики ИБС во время ангиографии. При выполнении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) обычно используют непокрытые металлические стенты и применяют двойную дезагрегантную терапию на определенный период времени. При поражениях, не поддающихся ЧКВ, сообщалось об одновременной операции на сердце и ТП. Данный опыт представлен незначительным количеством работ. Кардиохирургические операции после ТП, по-видимому, являются безопасным вариантом с 5-летней выживаемостью, аналогичной у пациентов, перенесших обычные кардиохирургические операции. В одной из первых зарегистрированных серий ЧКВ у кандидатов на ТП, 16 пациентов благополучно прошли ЧКВ без внутрибольничной

смертности или развития ИМ [72]. Непокрытые металлические стенты были установлены 15 пациентам, и только в одном случае была выполнена ангиопластика. ЧКВ были успешными в 94% наблюдений; 3 из них успешно перенесли ТП в течение отчетного периода [72].

Кардиопульмональный нагрузочный тест

Кардиопульмональный нагрузочный тест (КПНТ) одновременно оценивает сердечно-сосудистую и дыхательную системы во время физической нагрузки. Предоставленная диагностическая и прогностическая информация может выявить пациентов, для которых до- или периоперационная оптимизация будет полезна и поможет предсказать ранние и долгосрочные хирургические перспективы. КПНТ считается функциональной оценкой, которая измеряет максимальную аэробную емкость (макс. VO_2), определяемую как способность организма потреблять и использовать кислород во время физических упражнений [73], и в конечном итоге указывает на способность сердечно-легочной системы доставлять кислород к периферическим тканям. Другим оцениваемым параметром является анаэробный порог (АнП), являющийся собой физиологическую точку, при которой поступление кислорода в мышцы не удовлетворяет потребности, что приводит к переключению на анаэробный гликолиз [74]. КПНТ включает измерения поглощения кислорода дыхательными путями (VO_2), продукции углекислого газа (VCO_2) и измеряет вентиляцию легких во время симптом-ограниченного теста [75].

Интеграция анализа вдыхаемого газа (концентрации кислорода и углекислого газа) с измерениями потока вентилятора позволяет рассчитывать поглощение кислорода (VO_2) и выход углекислого

газа (VCO_2) в условиях прогрессивного увеличения физиологического стресса. Тест обычно проводят на велотренажере или беговой дорожке [76] с непрерывным мониторингом частоты сердечных сокращений, насыщением крови кислородом (SpO_2), артериального давления и ЭКГ в 12 отведениях [74]. Было показано, что КПНТ-тестирование является безопасным без каких-либо значительных побочных эффектов у пациентов с хроническим заболеванием печени, однако дорогостоящим и часто недоступным за пределами территориальных центров [77].

В одном из исследований в популяции пациентов с циррозом печени было показано, что только 32% пациентов могут достичь максимального VO_2 , но почти все могут достичь АнП [78]. Показано, что VO_2 max и АнП связаны с 90-дневным и 100-дневным исходами после ТП [73, 74]. J.M. J.M. Prentis et al. были первыми, кто показал, что низкий АнП (менее 9 мл/мин/кг) в значительной степени связан с сокращением 90-дневной выживаемости и длительностью лечения [77]. В другом исследовании авторы отметили, что АнП менее 9,2 мл/мин/кг был связан со значительно увеличенной продолжительностью госпитализаций после трансплантации [73, 77]. В мета-анализе M. Ney et al. группа исследователей показала, что пациенты, внесенные в лист ожидания на ТП, имеют значительные снижения толерантности к физической нагрузке. Средний пиковый базовый уровень VO_2 в разных исследованиях составлял 17,4 мл/кг/мин, что коррелирует с ожидаемыми уровнями VO_2 у малоподвижных женщин в возрасте 80 лет и ниже порогового уровня 18 мл/кг/мин, необходимого для полноценной независимой жизни. Они пришли к выводу, что КПНТ является многообещающим объективным тестом для прогнозирования смертности до и после трансплантации [75].

Недавнее исследование Wallen et al. показало, что слабая кардиореспираторная способность оценивалась с помощью СРЕТ как независимый фактор риска развития сепсиса у кандидатов на ЛТ [79].

Тем не менее, оценка с помощью КПНТ нередко затруднена в связи с ухудшением состояния пациента и невозможностью качественно выполнить тест.

Обсуждение

Предоперационная оценка сердечно-сосудистой системы кандидата на ТП остается важным и столь же спорным вопросом, так как кардиологические осложнения являются наиболее частой причиной ранней смертности и третьей наиболее распространенной причиной смертности в отдаленном периоде. Стандартизация процесса выявления пациентов с риском периоперационных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы остается сложной задачей из-за различий в распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, большого количества бессимптомных пациентов и часто длительного периода между постановкой в лист ожидания и самой трансплантацией. Неинвазивные тестирования, такие как эхокардиография и фармакологическое стресс-тестирование, показали противоречивые результаты с точки зрения чувствительности и специфичности, и ЦКМП часто не выявляется на ранних стадиях и может быть выявлена только в условиях стресса [80].

Имеет место большой объем литературных данных по широкому спектру методов предоперационного тестирования, используемых для оценки сердечно-сосудистой системы у кандидатов на ТП, однако общепринятые рекомендации

представлены в ограниченном объеме. Документ АНА/АСС признает проблемы, связанные с проведением скрининга сердечно-сосудистых заболеваний перед трансплантацией. Отсутствие сердечных симптомов может иметь меньшую прогностическую ценность у кандидатов на трансплантацию по сравнению с общей популяцией [50]. Тем не менее, рекомендации по оценке ИБС у пациентов, не перенесших кардиохирургические операции, сфокусированы на функциональных возможностях и толерантности к физической нагрузке [81]. Однако рекомендации AASLD и Американского трансплантологического общества предусматривают, что оценка сердца должна включать оценку факторов риска для сердца с помощью стресс-эхокардиографии в качестве первоначального скринингового теста. Кроме того, консультация кардиолога и реваскуляризация миокарда должны рассматриваться у кандидатов на ТП со значительным стенозом коронарной артерии до трансплантации [82]. Абсолютные противопоказания к ТП включают ИБС с клиническими проявлениями, тяжелую недостаточность клапанов сердца, тяжелую дисфункцию желудочков, тяжелую легочную гипертензию и тяжелую кардиомиопатию, несмотря на оптимальное медикаментозное, интервенционное или хирургическое лечение [83].

КПНТ как метод функциональной оценки является новым методом, который уже является частью рутинной оценки пациентов, ожидающих трансплантации сердца. Было показано, что VO_2 max превосходит в прогнозировании послеоперационной выживаемости клинические факторы или даже катетеризацию правых отделов сердца [76]. Ряд исследований показал потенциал в прогнозировании послеоперационной выживаемости при ТП, однако полезность часто бывает ограничена стоимостью, доступностью или плохим

функциональным статусом кандидатов на ТП, которые часто ослаблены, и оценить толерантность к физической нагрузке становится затруднительно. Все еще имеет место необходимость в проведении больших многоцентровых испытаний.

Заключение

Идеальный неинвазивный скрининговый тест с высокой чувствительностью у бессимптомных пациентов со скрытой ишемической болезнью сердца на данный момент недоступен, и команда внимательных междисциплинарных трансплантологов по-прежнему играет решающую роль в выявлении рисков у кандидатов на трансплантацию печени.

References

1. Farrar DJ, Holman WR, McBride LR, Kormos RL, Icenogle TB, Hendry PJ, et al. Long-term follow-up of Thoratec ventricular assist device bridge-to-recovery patients successfully removed from support after recovery of ventricular function. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21(5):516–521. PMID: 11983540 [https://doi.org/10.1016/S1053-2498\(01\)00408-9](https://doi.org/10.1016/S1053-2498(01)00408-9)
2. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, et al. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med.* 2007;357(9):885–896. PMID: 17761592 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067758>
3. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med.* 2009;361(23):2241–2251. PMID: 19920051 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909938>

4. Müller J, Wallukat G, Weng Y, Dandel M, Spiegelsberger S, Semrau S, et al. Weaning from mechanical cardiac support in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1997;96(2):542–549. PMID: 9244223 <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.2.542>
5. Hetzer R, Müller J, Weng Y, Wallukat G, Spiegelsberger S, Loebe M. Cardiac recovery in dilated cardiomyopathy by unloading with a left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(2):742–749. PMID: 10475481 [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(99\)00542-1](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(99)00542-1)
6. Dandel M, Weng Y, Sinawski H, Potapov E, Lehmkuhl H B, Hetzer R. Long-term results in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy after weaning from left ventricular assist devices. *Circulation*. 2005;112(9Suppl):37–45. PMID: 16159848 <https://doi.org/10.1055/s-2005-861953>
7. Frazier OH, Benedect CR, Radovancevic B, Bick RJ, Capek P, Springer WE, et al. Improved left ventricular function after chronic left ventricular unloading. *Ann Thorac Surg*. 1996;62(3):675–682. PMID: 8783992 [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(96\)00437-7](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(96)00437-7)
8. Hall JL, Fermin DR, Birks EJ, Barton PJ, Slaughter M, Eckman P, et al. Clinical, molecular, and genomic changes in response to a left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):641–652. PMID: 21292124 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.11.010>
9. Akhter SA, D'Souza KM, Malhotra R, Staron ML, Valeroso TB, Fedson SE, et al. Reversal of impaired myocardial beta-adrenergic receptor sig-naling by continuous-flow left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(6):603–609. PMID: 20202864 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2010.01.010>
10. Saito S, Matsumiya G, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yamauchi T, Kuratani T, et al. Cardiac fibrosis and cellular hypertrophy decrease the degree of reverse remodeling and improvement in cardiac function during

left ventricular assist. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(6):672–679. PMID: 20188595 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2010.01.007>

11. Ogletree ML, Sweet WE, Talerico C, Klecka ME, Young JB, Smedira NG, et al. Duration of left ventricular assist device support: Effects on abnormal calcium cycling and functional recovery in the failing human heart. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(5):554–561. PMID: 20044278 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2009.10.015>

12. Maybaum S, Mancini D, Xydas S, Starling RC, Aaronson K, Pagani FD, et al. Cardiac improvement during mechanical circulatory support: a prospective multicenter study of the LVAD Working Group. *Circulation*. 2007;115(19):2497–2505. PMID: 17485581 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.633180>

13. Ambardekar AV, Walker JS, Walker LA, Cleveland JC Jr, Lowes BD, Buttrick PM. Incomplete recovery of myocyte contractile function despite improvement of myocardial architecture with left ventricular assist device support. *Circ Heart Fail*. 2011;4:425–432. PMID: 21540356 <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.961326>

14. Ferrar DJ, Holmann WR, McBride LR, Kormos RL, Icenogle TB, Hendry PJ, et al. Long-term follow up of Thoratec ventricular assist device bridge-to-recovery patients successfully removed from support after recovery of ventricular function. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21(5):516–521. PMID: 11983540 [https://doi.org/10.1016/S1053-2498\(01\)00408-9](https://doi.org/10.1016/S1053-2498(01)00408-9)

15. Simon MA, Kormos RL, Murali S, Nair P, Heffernan M, Gorcsan J, et al. Myocardial recovery using ventricular assist devices: prevalence, clinical characteristics, and outcomes. *Circulation*. 2005;112(9Suppl):132–136. PMID: 16159839 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.524124>

16. Birks E J, Tansley P D, Hardy J, George R S, Bowles C T, Burke M, et al. Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med*. 2006;355(18):1873–1884. PMID: 17079761 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa053063>

17. Dandel M, Weng Y, Siniawski H, Potapov E, Drews T, Lehmkuhl HB, et al. Prediction of cardiac stability after weaning from ventricular assist devices in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;118(14Suppl):S94–105. PMID: 18824777 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.755983>

18. Hetzer R, Dandel M, Knosalla C. Left ventricular assist devices and drug therapy in heart failure. *N Engl J Med*. 2007;356(8):869–870. PMID: 17314351 <https://doi.org/10.1056/NEJMc063394>

19. Dandel M, Weng Y, Siniawski H, Stepanenko A, Krabatsch T, Potapov E, et al. Heart failure reversal by ventricular unloading in patients with chronic cardiomyopathy: criteria for weaning from ventricular assist devices. *Eur Heart J*. 2011;32(9):1148–1160. PMID: 20929978 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq353>

20. Dandel M, Weng Y, Siniawski H, Potapov E, Krabatsch T, Lehmkuhl HB, et al. Pre-explant stability of unloading promoted cardiac improvement predicts outcome after weaning from ventricular assist devices. *Circulation*. 2012;126(11Suppl):S9–19. PMID: 22965998 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084640>

21. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev*. 1999;79(1):215–262. PMID: 9922372 <https://doi.org/10.1152/physrev.1999.79.1.215>

22. van Empel V, Bertrand AT, Hofstra L, Crijns HJ, Doevendans PA, De Windt LJ. Myocyte apoptosis in heart failure. *Cardiovasc Res*. 2005;67(1):21–29. PMID: 15896727 <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.04.012>

23. van Empel V, De Windt LJ. Myocyte hypertrophy and apoptosis: a balancing act. *Cardiovasc Res.* 2004;63(3):487–499. PMID: 15276474 <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.02.013>
24. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: A combinatorial approach. *Circulation.* 1999;100(9):999–1008. PMID: 10468532 <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.9.999>
25. Hughes SE. The pathology of hypertrophic cardiomyopathy. *Histopathology.* 2004;44(5):412–427. PMID: 151399989 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2004.01835.x>
26. Catena E, Milazzo F. Echocardiography and cardiac assist devices. *Minerva Cardioangiol.* 2007;55(2):247–265. PMID: 17342042
27. Scheinin SA, Capek P, Radovancevic B, Duncan JM, McAllister HA Jr, Frazier OH. The effect of prolonged left ventricular support on myocardial histopathology in patients with end-stage cardiomyopathy. *ASAIO J.* 1992;38(3):M271–M274. PMID: 1457863 <https://doi.org/10.1097/00002480-199207000-00035>
28. Levin HR, Oz MC, Chen JM, Packe-r M, Rose EA, Burkhoff D. Reversal of chronic ventricular dilation in patients with end-stage cardiomyopathy by prolonged mechanical unloading. *Circulation.* 1995;91(11):2717–2720. PMID: 7758175 <https://doi.org/10.1161/01.cir.91.11.2717>
29. Razeghi P, Bruckner BA, Sharma S, Youker KA, Frazier OH, Taegtmeier H. Mechanical unloading of the failing human heart fails to activate the protein kinase B/Akt/glycogen synthase kinase-3beta survival pathway. *Cardiology.* 2003;100(1):17–22. PMID: 12975541 <https://doi.org/10.1159/000072387>
30. Baba HA, Grabellus F, August C, Plenz G, Takeda A, Tjan TD, et al. Reversal of metallothionein expression is different throughout the human myocardium after prolonged left-ventricular mechanical support. *J*

Heart Lung Transplant. 2000;19(7):668-674. PMID: 10930816
[https://doi.org/10.1016/S1053-2498\(00\)00074-7](https://doi.org/10.1016/S1053-2498(00)00074-7)

31. Nag AC, Zak R. Dissociation of adult mammalian heart into single cell suspension: an ultrastructural study. *J Anat.* 1979;129(Pt3):541–559. PMID: 120352

32. Yacoub MH. A novel strategy to maximize the efficacy of left ventricular assist devices as a bridge to recovery. *Eur Heart J.* 2001;22(7):534–540. PMID: 11259141
<https://doi.org/10.1053/euhj.2001.2613>

33. Zafeiridis A, Jeevanandam V, Houser SR, Margulies KB. Regression of cellular hypertrophy after left ventricular assist device support. *Circulation.* 1998;98(7):656–662. PMID: 9715858
<https://doi.org/10.1161/01.cir.98.7.656>

34. Razeghi P, Taegtmeier H. Hypertrophy and atrophy of the heart: the other side of remodeling. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1080:110–119. PMID: 17132779 <https://doi.org/10.1196/annals.1380.011>

35. Wohlschlaeger J, Sixt SU, Stoeppler T, Schmitz KJ, Levkau B, Tsagakis K, et al. Ventricular unloading is associated with increased 20s proteasome protein expression in the myocardium. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(1):125–132 PMID: 19837610
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2009.07.022>

36. Soppa GK, Barton PJ, Terracciano CM, Yacoub MH. Left ventricular assist device-induced molecular changes in the failing myocardium. *Curr Opin Cardiol.* 2008;23(3):206–18. PMID: 18382208
<https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e3282fc7010>

37. Terracciano CM, Hardy J, Birks EJ, Khaghani A, Banner NR, Yacoub MH. Clinical recovery from end-stage heart failure using left-ventricular assist device and pharmacological therapy correlates with increased sarcoplasmic reticulum calcium content but not with regression

of cellular hypertrophy. *Circulation*. 2004;109(19):2263–2265. PMID: 15136495 <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000129233.51320.92>

38. Hall JL, Birks EJ, Grindle S, Cullen ME, Barton PJ, Rider JE, et al. Molecular signature of recovery following combination left ventricular assist device (LVAD) support and pharmacologic therapy. *Eur Heart J*. 2007;28(5):613–627. PMID: 17132651 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl365>

39. Vatta M, Stetson SJ, Perez-Verdia A, Entman ML, Noon GP, Torre-Amione G, et al. Molecular remodelling of dystrophin in patients with end-stage cardiomyopathies and reversal in patients on assistance-device therapy. *Lancet*. 2002;359(9310):936–941. PMID: 11918913 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08026-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08026-1)

40. Birks EJ, Hall JL, Barton PJ, Grindle S, Latif N, Hardy JP, et al. Gene profiling changes in cytoskeletal proteins during clinical recovery after left ventricular assist device support. *Circulation*. 2005;112(9Suppl):I57–I64. PMID: 16159866 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.526137>

41. Latif N, Yacoub MH, George R, Barton PJ, Birks EJ. Changes in sarcomeric and non-sarcomeric cytoskeletal proteins and focal adhesion molecules during clinical myocardial recovery after left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(3):230–235. PMID: 17346624 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2006.08.011>

42. de Jonge N, van Wichen DF, Schipper ME, Lahpor JR, Gmelig-Meyling FH, Robles de Medina EO. Left ventricular assist device In end-stage heart failure: persistence of structural myocyte damage after unloading: An immunohistochemical analysis of the contractile myofilaments. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(6):963–969. PMID: 11897437 [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01713-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01713-8)

43. Ambardekar AV, Walker JS, Walker LA, Cleveland JC Jr, Lowes BD, Buttrick PM. Incomplete recovery of myocyte contractile function despite improvement of myocardial architecture with left ventricular assist device support. *Circ Heart Fail*. 2011;4(4):425–432. PMID: 21540356 <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.961326>

44. Lee SH, Doliba N, Osbakken M, Oz M, Mancini D. Improvement of myocardial mitochondrial function after hemodynamic support with left ventricular assist devices in patients with heart failure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116(2):344–349. PMID: 9699589 [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(98\)70136-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(98)70136-9)

45. Mital S, Loke KE, Addonizio LJ, Oz MC, Hintze TH. Left ventricular assist device implantation augments nitric oxide dependent control of mitochondrial respiration in failing human hearts. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(6):1897–1902. PMID: 11092662 [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00948-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00948-7)

46. Heerdt PM, Schlame M, Jehle R, Barbone A, Burkhoff D, Blanck TJ. Disease-specific remodeling of cardiac mitochondria after a left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg*. 2002;73(4):1216–1221. PMID: 11996266 [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(01\)03621-9](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(01)03621-9)

47. Cullen ME, Yuen AH, Felkin LE, Smolenski RT, Hall JL, Grindle S, et al. Myocardial expression of the arginine: glycineamidinotransferase gene is elevated in heart failure and normalized after recovery: potential implications for local creatine synthesis. *Circulation*. 2006;114(1Suppl):I16–I20. PMID: 16820567 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000448>

48. Doenst T, Abel ED. Spotlight on meta-bolic remodelling in heart failure. *Cardiovasc Res*. 2011;90(2):191–193. PMID: 21429943 <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr077>

49. Kassiotis C, Ballal K, Wellnitz K, Vela D, Gong M, Salazar R, et al. Markers of autophagy are down regulated in failing human heart after mechanical unloading. *Circulation*. 2009;120(11Suppl):S191–S197. PMID: 19752367 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.842252>

50. Baba HA, Grabellus F, August C, Plenz G, Takeda A, Tijan TD, et al. Reversal of metallothionein expression is different throughout the human myocardium after prolonged left-ventricular mechanical support. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19(7):668–674. PMID: 10930816 [https://doi.org/10.1016/S1053-2498\(00\)00074-7](https://doi.org/10.1016/S1053-2498(00)00074-7)

51. Grabellus F, Schmid C, Levkau B, Breukelmann D, Halloran PF, August C, et al. Reduction of hypoxia-inducible heme oxygenase-1 in the myocardium after left ventricular mechanical support. *J Pathol*. 2002;197(2):230–237. PMID: 12015748 <https://doi.org/10.1002/path.1106>

52. Drakos SG, Kfoury AG, Hammond EH, Reid BB, Revelo MP, Rasmusson BY, et al. Impact of mechanical unloading on microvasculature and associated central remodeling features of the failing human heart. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(5):382–391. PMID: 20650360 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.04.019>

53. Manginas A, Tsiavou A, Sfyarakis P, Giamouzis G, Tsourelis L, Leontiadis E, et al. Increased number of circulating progenitor cells after implantation of ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(7):710–717. PMID: 19560700 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2009.04.006>

54. Wohlschlaeger J, Levkau B, Broc-koff G, Schmitz K J, von Winterfeld M, Takeda A, et al. Hemodynamic support by left ventricular assist devices reduces cardiomyocyte DNA content in the failing human heart. *Circulation*. 2010;121(8):989–996. PMID: 20159834 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.808071>

55. Klotz S, Foronjy RF, Dickstein ML, Gu A, Garrelds IM, Danser AH, et al. Mechanical unloading during left ventricular assist device support increases left ventricular collagen cross-linking and myocardial stiffness. *Circulation*. 2005;112(3):364–374. PMID: 15998679 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.515106>

56. Blaxall BC, Tschannen-Moran BM, Milano CA, Koch WJ. Differential gene expression and genomic patient stratification following left ventricular assist device support. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(7):1096–1106. PMID: 12679207 [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00043-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00043-3)

57. Margulies KB, Matiwala S, Cornejo C, Olsen H, Craven WA, Bednarik D. Mixed messages: transcription patterns in failing and recovering human myocardium. *Circ Res*. 2005;96(5):592–599. PMID: 15718504 <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000159390.03503.c3>

58. Matkovich SJ, VanBooven DJ, Youker KA, Torre-Amione G, Diwan A, Eschenbacher WH, et al. Reciprocal regulation of myocardial microRNAs and messenger RNA in human cardiomyopathy and reversal of the microRNA signature by biomechanical support. *Circulation*. 2009;119(9):1263–1271. PMID: 19237659 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.813576>

59. de Weger RA, Schipper ME, Sierade Koning E, van der Weide P, Quadir R, Lahpor JR, et al. Proteomic profiling of the human failing heart after left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(5):497–506. PMID: 21211997 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2010.11.011>

60. Ramani R, Vela D, Segura A, McNamara D, Lemster B, Samarendra V, et al. A micro-ribonucleic acid signature associated with recovery from assist device support in 2 groups of patients with severe

heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(22):2270–2278. PMID: 22093502 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.041>

61. Bruggink AH, de Jonge N, van Oosterhout MF, van Wichen DF, de Koning E, Lahpor JR, et al. Brain natriuretic peptide is produced both by cardiomyocytes and cells infiltrating the heart in patients with severe heart failure supported by a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(2):174–180. PMID: 16446217 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2005.09.007>

62. Torre-Amione G, Stetson SJ, Youker KA, Durand JB, Radovancevic B, Delgado RM, et al. Decreased expression of tumor necrosis factor- α in failing human myocardium after mechanical circulatory support: a potential mechanism for cardiac recovery. *Circulation*. 1999;100(11):1189–1193. PMID: 10484539 <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.11.1189>

63. Hall JL, Grindle S, Han X, Fermin D, Park S, Chen Y, et al. Genomic profiling of the human heart before and after mechanical support with a ventricular assist device reveals alterations in vascular signaling networks. *Physiol Genomics*. 2004;17(3):283–291. PMID: 14872006 <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00004.2004>

64. James KB, McCarthy PM, Thomas JD, Vargo R, Hobbs RE, Sapp S, et al. Effect of implantable left ventricular assist device on neuroendocrine activation in heart failure. *Circulation*. 1995;92(9Suppl):II191–II195. PMID: 7586406 <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.9.191>

65. Drakos SG, Athanasoulis T, Malliaras KG, Terrovitis JV, Diakos N, Koudoumas D, et al. Myocardial sympathetic innervation and long-term left ventricular mechanical unloading. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):64–70. PMID: 20129533 <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.10.008>

66. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation*. 2005;111(21):2837–2849. PMID: 15927992 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.500546>

67. Mann DL, Burkhoff D. Myocardial expression levels of micro-ribonucleic acids in patients with left ventricular assist devices signature of myocardial recovery, signature of reverse remodeling, or signature with no name? *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(22):2279–81. PMID: 22093503 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.007>

68. Koitabashi N, Kass DA. Reverse remodeling in heart failure-mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol*. 2011;9(3):147–157. PMID: 22143079 <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2011.172>

69. Drakos SG, Kfoury AG, Selzman CH, Verma DR, Nanas JN, Li DY, et al. Left ventricular assist device unloading effects on myocardial structure and function: current status of the field and call for action. *Curr Opin Cardiol*. 2011;26(3):245–255. PMID: 21451407 <https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e328345af13>

Информация об авторах

Флориан Хэкл, доктор медицины, штатный анестезиолог по трансплантации, отделение анестезиологии клиники и медицинского центра Lahey (Лакхея), <https://orcid.org/0000-0001-9080-6806>

Андрей В. Копылов, доктор медицины, штатный анестезиолог по трансплантации, директор Научного сообщества трансплантационной анестезии, отделение анестезиологии и лечения боли клиники и медицинского центра Lahey (Лакхея), <https://orcid.org/0000-0002-2442-1534>

Майкл Д. Кауфман, доктор медицины, доцент кафедры клинической медицины, Школа медицины Университета Тафтса, заведующий отделением анестезиологии клиники и медицинского центра Lahey (Лакхея), <https://orcid.org/0000-0003-1325-5849>

Дата поступления статьи: 4.12.2019

Принята в печать: 18.12.2019