

## ОЦЕНКА ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА ПРИ РАЗВИТИИ ЕГО ВАСКУЛОПАТИИ

Честухин В.В.<sup>1</sup>, Миронков А.Б.<sup>1</sup>, Тюняева И.Ю.<sup>1</sup>, Рядовой И.Г.<sup>1</sup>, Захаревич В.М.<sup>1, 2</sup>,  
Миронков Б.Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова»  
Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», кафедра трансплантологии и искусственных  
органов, г. Москва

**Цель исследования:** показать возможность использования функциональных критериев состояния миокарда левого желудочка сердечного трансплантата в оценке выраженности его васкулопатии. **Методы и результаты.** Оценивали диастолическую функцию ЛЖ путем определения скоростей трансмитрального потока эхокардиографическим методом и состояние коронарного русла с помощью коронарографии у 57 реципиентов в процессе динамического ежегодного наблюдения в сроки от 9 дней до 15 лет после трансплантации сердца (ОТТС). Выявлена связь между выраженностью диастолической дисфункции ЛЖ и наличием ангиографических признаков болезни коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС). **Заключение.** Показатели диастолической дисфункции ЛЖ могут быть использованы в определении выраженности патологических изменений сердечного трансплантата, вызванных васкулопатией.

**Ключевые слова:** диастолическая дисфункция, васкулопатия трансплантированного сердца.

## ASSESSMENT OF LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION IN CARDIAC ALLOGRAFT VASCULOPATHY DEVELOPMENT

Chestukhin V.V.<sup>1</sup>, Mironkov A.B.<sup>1</sup>, Tyunyaeva I.Y.<sup>1</sup>, Ryadovoy I.G.<sup>1</sup>, Zakharevich V.M.<sup>1, 2</sup>,  
Mironkov B.L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

**Aim.** The study was aimed to show a possibility of using functional criteria of the allograft left ventricle to assess severity of cardiac vasculopathy. **Methods and results.** 57 recipients (9 days–15 years after heart transplantation) underwent annual follow-up. Left ventricle diastolic function was assessed by determining the velocities of transmitral flow according to echocardiography, coronary state was assessed by coronary angiography. The relationship between the severity of left ventricle diastolic dysfunction and the presence of angiographic evidence of cardiac allograft vasculopathy was revealed. **Conclusion.** Parameters of left ventricle diastolic dysfunction can be used to determine the severity of pathological changes in myocardium of transplanted heart caused by cardiac allograft vasculopathy.

**Key words:** diastolic dysfunction, cardiac allograft vasculopathy.

Статья поступила в редакцию 24.01.13 г.

**Контакты:** Миронков Борис Леонтьевич, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник.

Тел. 8 499 158 01 13, e-mail: mironkov@rambler.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Международное общество трансплантации сердца и легких (ISHLT) в 2010 году опубликовало результаты обсуждения проблемы васкулопатии сердечного трансплантата на основе глубокого анализа проведенных к этому времени исследований [5]. Проблемой остается отсутствие общепринятых стандартов в номенклатуре болезни коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС). Первые классификации, созданные на основе ангиографической картины, не получили общего признания из-за недостаточной прогностической ценности и были оттеснены появлением более продвинутого инструмента визуализации – внутрисосудистого ультразвука. Недостатки стандартизации, в свою очередь, привели к неточной интерпретации результатов различных исследований данной проблемы и возникновению вопросов, не имеющих ответов по сей день. К нерешенным вопросам проблемы БКАПС ISHLT относит, в частности, следующие. Васкулопатию какой выраженности нужно считать значимой? А также какую роль играет выраженность дисфункции трансплантата в создании классификации БКАПС и какова ценность новых неинвазивных методов исследования?

В ФНЦТИО им. академика В.И. Шумкова накоплен определенный опыт наблюдения пациентов, перенесших операцию ортотопической трансплантации сердца (ОТТС), который позволяет представить собственные результаты для обсуждения поставленных вопросов.

**Цель работы:** показать возможность использования функциональных критериев состояния миокарда левого желудочка сердечного трансплантата в оценке выраженности болезни коронарных артерий пересаженного сердца.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 47 мужчин и 10 женщин в возрасте от 16 до 65 лет, которые регулярно, с интервалом 6–12 месяцев, обследовались функциональными (электрокардиография – ЭКГ, эхокардиография с доплеровской оценкой трансмитрального потока – ЭХОКГ), радиоизотопными (радиоизотопная вентрикулография) и инвазивными (коронарография – КГ, эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) методами в сроки от 9 дней до 15 лет после ОТТС. В процессе наблюдения пациентов были проанализированы 187 коронарограмм, полученных в результате комплексного обследования, включающего функциональные исследования. Все пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (циклоsporин А или такролимус, препараты

микофеноловой кислоты или азатиоприн и глюкокортикоиды). У 23 пациентов (40,4%) по данным коронарографии на различных этапах после ОТТС выявлено стенозирующее поражение коронарных артерий пересаженного сердца. В 19 случаях изменения были отнесены к А-типу по классификации Gao et al. [4] (стенозы 70% и более преимущественно проксимальных сегментов коронарного русла), который позволяет выполнить эндоваскулярную реваскуляризацию миокарда (рис. 1), в 4 случаях наблюдали С-тип, который характеризовался распространенным окклюзирующим поражением преимущественно дистального русла (рис. 2 и 3).

Интервал времени между ОТТС и ангиографическими проявлениями болезни коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) колебался от 12 до 180 месяцев (в среднем  $63,4 \pm 8$  месяцев). Динамическое многолетнее наблюдение позволило выявить изменения функциональных показателей левого желудочка сердечного трансплантата при развитии ангиографических признаков васкулопатии. Сформированы две группы данных: одна объединяет результаты обследования пациентов до появления ангиографических признаков БКАПС, вторая представляет данные функциональных и радиоизотопных исследований при наличии ангиографических признаков БКАПС. В данное исследование не включали результаты обследования при наличии признаков реакции отторжения трансплантата клеточного или гуморального типов.

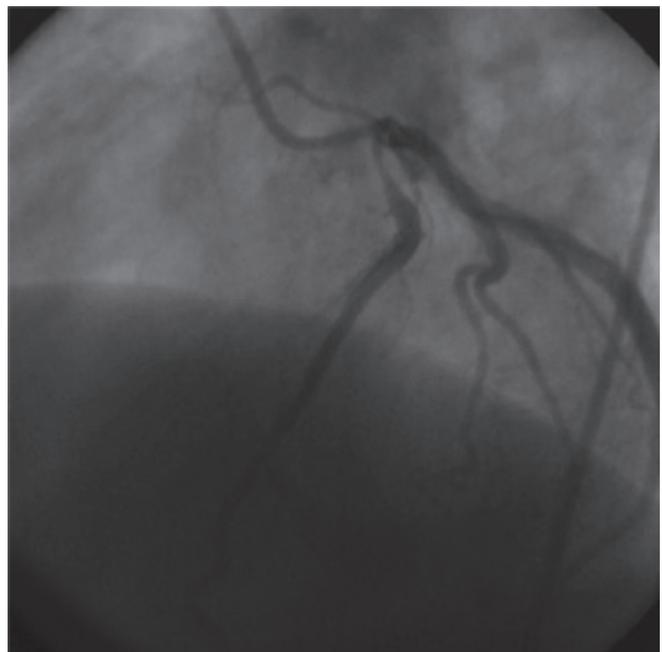


Рис. 1. Больная Ж., 24 года. Через 3 года после ОТТС. Стеноз 90% проксимального сегмента передней межжелудочковой ветви

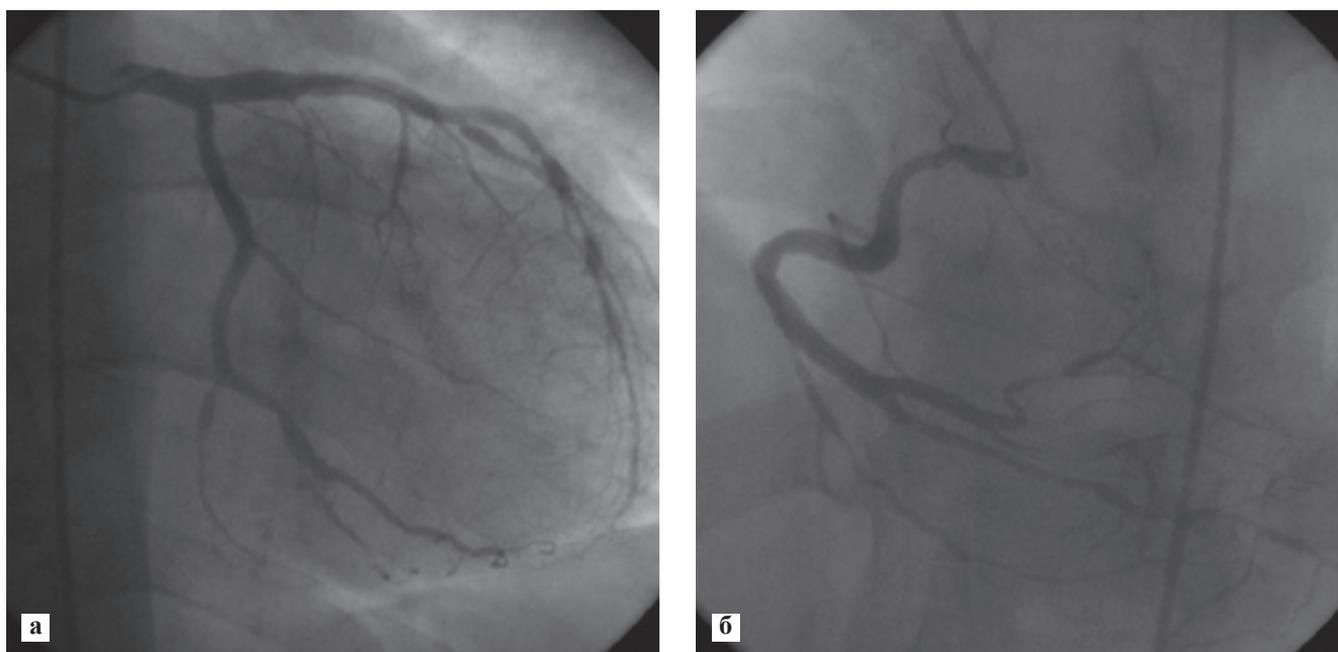


Рис. 2. Больной С., 30 лет. Через 3 года после ОТТС: а – выраженное стенозирование дистального сегмента передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии; б – выраженное стенозирование дистальных сегментов правой коронарной артерии

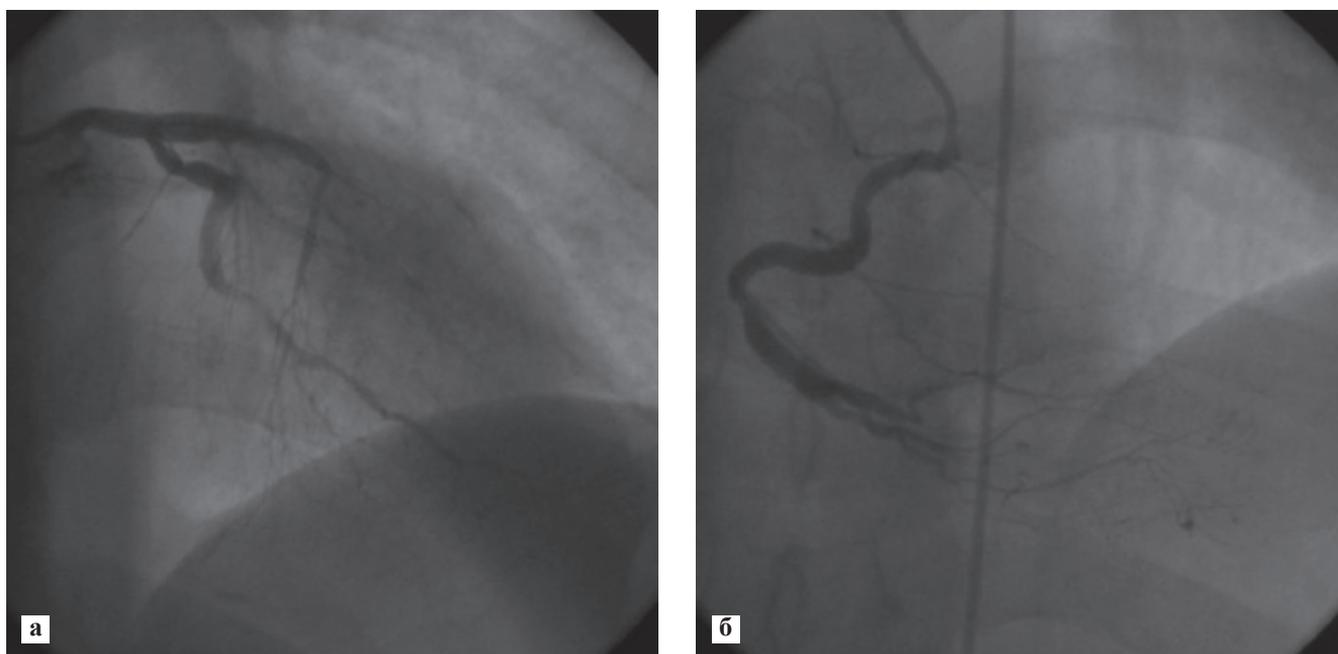


Рис. 3. Больной С., 33 года. Через 4,5 года после ОТТС. а – облитерация дистального сегмента передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии; б – облитерация дистальных сегментов правой коронарной артерии

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представленные в табл. 1 данные показывают отсутствие специфических ЭКГ признаков васкулопатии сердечного трансплантата.

Следует отметить, что у пациентов с пересаженным сердцем и наличием поражения коронарных артерий трансплантата ишемические, очаговые изменения ЭКГ (депрессия сегмента ST и форми-

рование патологических зубцов Q) наблюдаются в единичных случаях. Примерно в 60% случаев в обеих группах практически невозможно анализировать ЭКГ из-за наличия блокады ножек пучка Гиса (БНПГ) или электрокардиостимуляции (ЭКС). В тех случаях, когда ЭКГ можно анализировать, частота ишемических изменений в виде депрессии ST-сегмента или динамики T-зубца не различалась в

обеих группах. Таким образом, из представленных данных следует, что ЭКГ при оценке кровоснабжения миокарда у пациентов после трансплантации сердца является малоинформативным методом. Высокая частота БНАПГ или ЭКС существенно ограничивают использование функциональных проб для оценки кровоснабжения сердечного трансплантата.

Анализ результатов эхокардиографических исследований показал увеличение конечно-систолических объемов (КСО) при развитии БКАПС и умеренное снижение фракции изгнания левого желудочка (ФИ ЛЖ) (табл. 2).

Снижение ФИ ЛЖ выявлено и методом радиоизотопной вентрикулографии при обнаружении гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях трансплантата (табл. 4). Более информативными в выявлении особенностей деятельности ЛЖ трансплантированного сердца при развитии коронарной ангиопатии оказались ультразвуковые и радиоизотопные методы, отражающие механическую активность миокарда и скоростные параметры диастолической фазы сердечного цикла (табл. 3 и 4).

Показатели систолической и диастолической функции ЛЖ, полученные радиоизотопными ме-

тодами, полностью совпадают с данными ультразвуковых исследований и демонстрируют более высокую достоверность значений. Кроме того, радиоизотопная вентрикулография позволяет одновременно оценивать скоростные и объемные параметры как диастолической, так и систолической фазы деятельности сердца (табл. 4).

Изучение механической активности трансплантированного сердца с признаками БКАПС ультразвуковыми методами выявило значительно более выраженные изменения диастолической функции левых отделов сердца (уменьшение VE на 50%) по сравнению с систолической (снижение ФИ ЛЖ на 8%). При БКАПС патологическим фактором является дефицит кислорода, связанный со стенотическим поражением коронарных артерий. Учитывая, что диастола – энергозависимый процесс, недостаточное поступление кислорода препятствует полноценному диастолическому расслаблению ЛЖ. При этом повышается жесткость миокарда ЛЖ в целом. Как следует из данных табл. 3 и 4, при БКАПС происходит снижение скорости кровотока через митральный клапан в начальную треть диастолы примерно на 50% и увеличение скорости кровотока в конечную часть диастолы – систолу предсердий. В здоровом

Таблица 1

**Сравнительная оценка ЭКГ в зависимости от наличия ангиографических признаков БКАПС**

ЭКГ	Пациенты без БКАПС (n = 42)	Пациенты с БКАПС (n = 23)
Без изменений	13 (30,9%)	5 (21,7%)
Блокада ножек пучка Гиса	16 (38,1%)	11 (47,8%)
ЭКС-стимуляция	6 (14%)	3 (13,2%)
Динамика Т-зубца	5 (12,9%)	2 (8,7%)
Динамика ST-интервала	2 (4,8%)	1 (4,3%)
Q-ИМ	нет	1 (4,3%)

Таблица 2

**Динамика объемных показателей ЛЖ при поражении коронарных артерий трансплантата**

Показатели ЭхоКГ	До выявления изменений в КАПС (n = 42)	При поражении КАПС (n = 23)	P
КДО, мл	90,1 ± 24,1	99,2 ± 33,4	>0,05
КСО, мл	25,3 ± 8,2	36,1 ± 10,8	<0,05
ФИ, %	71,7 ± 8,1	64,1 ± 10,9	<0,05

*Примечание.* КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ФИ – фракция изгнания; КАПС – коронарные артерии пересаженного сердца.

Таблица 3

**Изменения диастолической функции ЛЖ при поражении коронарных артерий трансплантата, по данным доплеровского метода исследования митрального потока**

Показатели ЭхоКГ	До изменений в КАПС (n = 42)	При поражении КАПС (n = 23)	p
VE, м/с	0,89 ± 0,31	0,42 ± 0,28	<0,05
VA, м/с	0,51 ± 0,27	0,73 ± 0,23	>0,05
Отношение VE/VA	1,7 ± 0,23	0,56 ± 0,19	<0,05

*Примечание.* VE – скорость раннего диастолического наполнения; VA – скорость позднего диастолического наполнения; КАПС – коронарные артерии пересаженного сердца.

Таблица 4

**Изменения показателей систолической и диастолической функции ЛЖ, по данным радиоизотопной вентрикулографии**

Показатели	До изменений в КАПС (n = 35)	При поражении КАПС (n = 20)	p
ФИ, %	65,16 ± 8,2	54,35 ± 7,6	<0,05
МСИ, мл/с	340,71 ± 94,4	282,65 ± 81,8	<0,05
ФН, % за 1/3 диастолы	36,56 ± 5,4	27,6 ± 4,2	<0,05

*Примечание.* ФИ – фракция изгнания; МСИ – максимальная скорость изгнания; ФН – фракция наполнения ЛЖ; КАПС – коронарные артерии пересаженного сердца.

сердце высокая скорость заполнения ЛЖ в начальную часть диастолы (60% от всего диастолического объема) и обусловлена активным расправлением эластического каркаса ЛЖ, сжатого подобно пружине во время систолы. То есть энергия сокращения ЛЖ частично аккумулируется в эластическом каркасе и реализуется во время диастолы для быстрого расправления полости с созданием градиента отрицательного давления между предсердием и желудочком, обеспечивающим присасывающую функцию ЛЖ [1]. При БКАПС ФИ ЛЖ снижается, т. е. уменьшается степень сжатия эластического каркаса и снижается скорость расправления ЛЖ, уменьшается градиент давления между левым предсердием и левым желудочком сердца в раннюю диастолу и соответственно падает скорость заполнения ЛЖ в этот период, что отражается снижением величины волны «Е» примерно на 50%. Увеличение скорости заполнения ЛЖ в конце диастолы осуществляется за счет компенсаторного повышения механической активности левого предсердия.

Из представленных данных следует, что вызванная БКАПС ишемия миокарда изменяет скоростные характеристики потока крови в различные фазы диастолы, однако сохраняет при этом главный показатель диастолы – объем заполнения ЛЖ. Тип трансмитрального диастолического спектра соответствует нарушению расслабления ЛЖ, характерному для ишемии миокарда [6]. Функциональные критерии, определяющие состояние миокарда ЛЖ трансплантата, достоверно показывают нарушение диастолической функции ЛЖ в процессе развития васкулопатии. Характер этих изменений отражает, по современным представлениям, выраженность ишемии миокарда [3].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Первый консенсус, достигнутый советом и комитетом образования ISHLT, гласит: коронарная ангиография в совокупности с оценкой функции трансплантата обладают на сегодняшний день самым высоким уровнем доказательности для включения этих данных в разрабатываемую классификацию. Несомненным достоинством ангиографии является ее универсальность, как для взрослых пациентов, так и для детей, и применимость на любом этапе после трансплантации (как при длительном, динамическом наблюдении, так и для разовой оценки).

Консенсус 2. Определенное с помощью ВСУЗИ утолщение интимы может быть наиболее полезным прогностическим критерием на любом этапе после ТС. Данная находка позволяет предположить дальнейшее развитие васкулопатии с формированием ангиографически значимых изменений и влиять на тактику лечения, однако рекомендовать рутинно

использовать ВСУЗИ всем пациентам на сегодняшний день представляется нецелесообразным. Если же принято решение использовать ВСУЗИ для обнаружения субклинических изменений, следует выполнять поиск утолщения интимы эпикардиальных артерий в сегментах протяженностью более 40–50 мм в 1 и более сосудах.

Консенсус 3. Неинвазивная ангиография при помощи компьютерного томографа не может являться полноценной заменой стандартной инвазивной коронарной ангиографии при оценке БКАПС. Недостаточная точность оценки всех ветвей коронарного русла, более низкая чувствительность и специфичность метода не позволяет рекомендовать его в качестве рутинного. Основным преимуществом компьютерной ангиографии остается более низкая лучевая нагрузка на пациента, что может быть немаловажным в отдельных клинических ситуациях.

Консенсус 4. Эндомиокардиальная биопсия, иммунологические маркеры, генетические и другие биомаркеры (натрийуретический пептид, тропонины, С-реактивный белок), исследования функции микроциркуляторного русла, получение изображений с использованием нагрузочных проб не рекомендованы к использованию в создании данной классификации БКАПС. Это решение основано на отсутствии стандартизованных подходов к интерпретации полученных результатов, недостаточной специфичности и проблеме низкой воспроизводимости данных показателей в различных клиниках.

Перечисленные консенсусы легли в основу предлагаемой ISHLT классификации БКАПС [5]. Внедрение данной классификации подразумевает использование следующих критериев.

1. Классификация основывается на комбинации полученных ангиографических данных и результатах измерений функции трансплантата.
2. Описание ангиографических данных должно включать описание наиболее выраженного стеноза на уровне ствола ЛКА, основных артерий, ветвей второго порядка.
3. Для оптимальной оценки необходимо купировать возможный спазм коронарного русла.
4. Функция трансплантата должна быть оценена путем измерения фракции изгнания левого желудочка (ФИЛЖ) в сочетании с оценкой внутрисердечной гемодинамики (рестриктивный тип диастолической дисфункции).

Рестриктивный тип диастолической дисфункции сердечного трансплантата является конечной стадией поражения миокарда ЛЖ и определяется как клинически выраженная симптоматическая сердечная недостаточность с эхокардиографически измеренным соотношением скорости потоков Е к А более 2 (>1,5 для детей), укорочением времени изволюционного расслабления (<60 мсек), укорочением

времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (<150 мсек) или рестриктивными гемодинамическими показателями (давление в правом предсердии >12 мм рт. ст., давление заклинивания легочного капилляра >25 мм рт. ст., сердечный индекс <2 л/мин/м<sup>2</sup>).

### Рекомендованная ISHLT классификация БКАПС

ISHLT CAV<sub>0</sub> (васкулопатия сердечного трансплантата не значимая): Ангиографических изменений не выявлено.

ISHLT CAV<sub>1</sub> (легкая): Стеноз ствола ЛКА <50%, основных ветвей <70%, или любой ветви <70% (включая диффузное сужение) без дисфункции трансплантата.

ISHLT CAV<sub>2</sub> (умеренная): Стеноз ствола ЛКА ≥50%, основных ветвей ≥70%, или любой ветви второго порядка ≥70% без дисфункции трансплантата.

ISHLT CAV<sub>3</sub> (выраженная): Стеноз ствола ЛКА ≥50%, двух и более основных ветвей ≥70%, или любой ветви второго порядка ≥70% во всех трех основных бассейнах; или ISHLT CAV<sub>1</sub>, или ISHLT CAV<sub>2</sub> в сочетании с дисфункцией трансплантата (определяемая как ФИЛЖ ≤45%, обычно в сочетании с нарушением локальной сократимости ЛЖ), или признаки значимой рестриктивной диастолической дисфункции [5].

Однако между стадией выраженных нарушений диастолической функции ЛЖ и сохранной диастолической функции есть промежуточные состояния, которые возможно количественно оценивать неинвазивными методами диагностики и получать таким образом динамическую картину патологического процесса или, что может быть еще важнее, определять эффективность лечения.

На наш взгляд, умеренная стадия васкулопатии коронарных артерий (CAV<sub>2</sub>) может быть дополнена результатами оценки диастолической функции левого желудочка трансплантата с помощью эхокардиографии и импульсно-волнового доплеровского исследования трансмитрального потока. Предлагаемые ISHLT критерии дисфункции трансплантата соответствуют рестриктивной фазе нарушения диастолической функции, которая проявляется необратимыми клиническими симптомами сердечной недостаточности [2]. Выявление признаков стадии диастолической дисфункции ишемического типа, определяемой как нарушение расслабления ЛЖ, свидетельствующее о наличии ишемии миокарда, является продуктивным моментом диагностики

патологического процесса в коронарном русле и сердечной мышце и позволяет на данном этапе применить эндоваскулярную реваскуляризацию как метод лечения данного состояния. Кроме того, оценка диастолической дисфункции может быть инструментом оценки эффективности лечения БКАПС. Для практического использования критериев выраженности диастолической дисфункции в оценке болезни коронарных артерий пересаженного сердца предстоит масштабная работа по определению параметров чувствительности и специфичности используемых показателей.

ISHLT CAV<sub>3</sub> стадия БКАПС, представляющая собой сочетание тяжелого поражения коронарного русла и рестриктивной формы поражения миокарда, ограничивает возможности реваскуляризации не только в силу тяжести поражения артерий сердца, но и в силу необратимых изменений миокарда. Данная стадия БКАПС в большинстве случаев ставит вопрос о необходимости ретрансплантации сердца.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатели диастолической дисфункции ЛЖ могут быть использованы в определении выраженности патологических изменений сердечного трансплантата, вызванных васкулопатией.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Методические аспекты применения доплер-эхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка // Сердечная недостаточность. 2000. Т. 1, № 2. С. 3–14.
2. Bonow R.O., Udelson J.E. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. Ann. Intern. Med. 1992. Vol. 117. P. 502–510.
3. Brutsaert D.L., Sys S.U. Systolic and diastolic heart function // J. Cardiovasc. Pharm. 1996. Vol. 28 (2). P. 1–8.
4. Gao S.Z., Alderman E.L., Schroeder J.S. et al. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings // J. Am. Coll. Cardiol. 1988. Vol. 12. P. 334–340.
5. Mehra M.R., Crespo-Leiro M.G., Dipchand A. et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy–2010 // J. Heart Lung Transplant. 2010. Vol. 29. P. 717–727.
6. Thomas J.D., Weyman A.E. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function: Physics and physiology. Circulation. 1991. Vol. 84. P. 977–990.