

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Рядовой И.Г., Честухин В.В., Томилина Н.А., Ким И.Г., Гонтуар М.Г., Миронков А.Б.
ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, г. Москва

Выполнено 75 стентирований коронарных артерий у реципиентов почечного трансплантата. У пациентов имело место множественное, диффузное поражение и выраженный кальциноз сосудов сердца, что создавало определенные трудности в проведении процедур. В результате эндоваскулярного лечения (ЭВЛ) отмечалась выраженная положительная динамика клинического состояния в ближайшем послеоперационном периоде, заметно увеличивалась толерантность к физической нагрузке, и соответственно этому снижался функциональный класс стенокардии. Кардиальная и общая летальность после лечения при сопоставлении с данными зарубежных авторов была несколько ниже и оказалась сопоставимой с демографической смертностью населения для лиц того же пола и возраста.

Ключевые слова: коронарная ангиопластика, трансплантация почек, ишемическая болезнь сердца, хроническая почечная недостаточность.

PERFORMANCE EVALUATION OF ENDOVASCULAR MYOCARDIUM REVASCULARIZATION IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

Ryadovoy I.G., Chestukhin V.V., Tomilina N.A., Kim I.G., Gontuar M.G., Mironkov A.B.
Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs,
Moscow

Coronary artery stenting was performed at 75 renal transplant recipients. Diffuse multiple and expressed calcified coronary artery disease took place that created many difficulties during the procedures. In result of endovascular treatments positive dynamics of clinical condition in the nearest postoperative period was marked, tolerance to physical exercise was increased and according to this the functional class of angina was reduced. Cardiac and general mortality after treatment in comparison to the data of foreign authors was lower and comparable with demographic death rate of the population for persons of the same sex and age.

Key words: percutaneous coronary intervention, renal transplantation, ischemic heart disease, chronic renal insufficiency.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты обследованы по принятой в кардиохирургической практике программе, которая включала ЭКГ, ЭхоКГ, нагрузочный тест для определения толерантности к физической нагрузке, коронарографию, а также клинико-лабораторные исследования. Ряду больных делали внутрисосудистое ультразвуковое исследование, а также однофотонную

эмиссионную компьютерную томографию. Всем пациентам была выполнена коронарная ангиопластика со стентированием в максимально возможном объеме.

Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда была выполнена 56 пациентам (48 мужчин и 8 женщин в возрасте от 31 до 71 года, средний возраст $54,5 \pm 7,3$ года). У 15 из них в связи с рестеноза-

Статья поступила в редакцию 13.04.12 г.

Контакты: Рядовой Иван Григорьевич, врач отделения лучевой диагностики и рентгенохирургических методов лечения.

Тел. 8 903 670 54 61, **e-mail:** ryadovoy@pochta.ru.

ми стентов и/или развитием стенозов коронарных артерий *de novo* сделаны повторные ангиопластики со стентированием (19 процедур). Всего выполнено 75 процедур рентгеноэндоваскулярного вмешательства. Период от пересадки почки до эндоваскулярного вмешательства составлял от 1 года до 15 лет. Аллотрансплантация трупной почки выполнялась в ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова. Среднее время жизни трансплантата – $84,2 \pm 52$ мес. У 7 пациентов (12,5%) в связи с потерей функции пересаженной почки трансплантация выполнялась повторно. Эпизоды дисфункции трансплантата наблюдались у 45% пациентов. Они были скорректированы медикаментозной терапией. Креатинин крови перед процедурой эндоваскулярного вмешательства был в среднем $160,3 \pm 64,5$ мкм/л, что свидетельствовало в целом об умеренном снижении функции почечного трансплантата (ПТ). В 13 случаях (17,3% от числа всех вмешательств) имела место выраженная дисфункция ПТ в исходе ($Cr > 200$ мкм/л). Функция почечного трансплантата к моменту проведения ангиопластики была стабильной.

У ряда пациентов были сопутствующие заболевания: сахарный диабет у 11 больных (19,6%), который у части из них появился в посттрансплантационном периоде. У 26 пациентов (46,4%) в анамнезе был гепатит В и/или С.

Ишемическую болезнь сердца диагностировали на основе данных клиники, инструментальных методов исследования и результатов коронарографии. Значительная часть пациентов имела длительный анамнез ИБС до и после трансплантации почки с типичными ангинозными жалобами. Один пациент поступил на ангиопластику с нестабильной стенокардией и еще один – с острым инфарктом миокарда (ОИМ). До ангиопластики инфаркт миокарда (ИМ) перенесли 34 пациента (60,7%). Причем 22 из них (39,3%) перенесли по одному ИМ, 8 пациентов (14,3%) – дважды, у двоих было три ИМ и еще у двух пациентов – 4. В среднем на одного больного перед первой ангиопластикой приходилось 0,95 ИМ. В процессе ангиопластики у двух больных с выраженной сердечной недостаточностью проводили внутриаортальную баллонную контрпульсацию (ВАБК). Более чем у 80% пациентов стенокардия имела 3–4-й функциональный класс по классификации Канадской ассоциации кардиологов.

Длительный анамнез артериальной гипертензии, резистентной к медикаментозной терапии, отмечался у 24 пациентов (42,9%). Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) имела место у всех больных. Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) по данным ЭХОКГ составляла в среднем $1,35 \pm 0,28$ см, задней стенки – $1,27 \pm 0,21$ см. При этом асимметрич-

ный тип гипертрофии ЛЖ был у 19% пациентов, у остальных (81%) – симметричный.

У 18,9% пациентов имело место расширение полости ЛЖ (увеличение КДО от 157 до 272 мл, в среднем 202,6 мл). Фракция изгнания (ФИ) при этом варьировала от 21 до 66%, в среднем – 46,9%. У остальных больных (81,1%) полость ЛЖ была близка к норме, а ФИ – в диапазоне 45–76% (в среднем 63,5%). Средние значения для КДО и ФИ по всем наблюдениям составили $147,8 \pm 43,4$ мл и $57,9 \pm 11,9\%$ соответственно. Глобальную диастолическую функцию ЛЖ оценивали на основе ЭХОКГ по характеру трансмитрального кровотока показателем Е/А. Последний до ангиопластики в среднем равнялся $0,787 \pm 0,051$. У 20,6% пациентов с увеличенной полостью ЛЖ (КДО $201,4 \pm 14$ мл) и низкой фракцией изгнания ($40,2 \pm 2,4\%$), т. е. с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка, Е/А был еще ниже – в пределах $0,72 \pm 0,04$, что свидетельствовало о нарушении диастолической функции ЛЖ. У больных с нормальными размерами ЛЖ и фракцией изгнания более 60% показатель Е/А был выше – $0,89 \pm 0,08$. Следовательно, диастолическая дисфункция была наиболее выражена у пациентов со сниженной глобальной систолической функцией ЛЖ.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного лечения у реципиентов почечного трансплантата (РПТ) отмечалась выраженная положительная динамика клинического состояния в ближайшем послеоперационном периоде – приступы стенокардии прекращались либо беспокоили значительно реже (как правило, при большей, не свойственной ранее для пациентов физической нагрузке). Заметно увеличивалась толерантность к физической нагрузке и соответственно этому снижался функциональный класс стенокардии. Последний снизился в среднем для всего массива наблюдений на 1,2–1,5, что видно из табл. 1 (общая группа наблюдений). На рис. 1 представлена частота встречаемости различных классов стенокардии до и после вмешательства. Налицо существенное снижение функционального класса в результате вмешательства.

Достоверная динамика показателей функционального состояния миокарда в общем массиве наблюдений не была выявлена (рис. 2–4). Причем небольшие изменения ФИ зависели от ее исходной величины (рис. 4); чем ниже была в исходе ФИ, тем больше она увеличивалась в результате ЭВЛ.

В этой связи мы проанализировали изменение функции левого желудочка при лечении в зависимо-

Таблица 1

Изменение тяжести коронарной недостаточности и функции левого желудочка после ЭВЛ (общая группа пациентов)

Группы		ФК стен		КДО		ФИ		Е/А	
		до	после	до	после	до	после	до	после
Общая группа	среднее	2,90	1,70	147,82	140,06	57,93	61,34	0,787	0,763
	ошибка среднего	0,07	0,10	6,25	9,40	1,66	2,07	0,051	0,063
	р – значение для разности (после–до) n = 75		<0,001			0,25		0,10	0,349

Примечание. ФК – функциональный класс стенокардии по классификации канадской ассоциации кардиологов; КДО – конечный диастолический объем левого желудочка; Е/А – отношение пика Е (максимальная скорость раннего диастолического наполнения) к пику А (максимальная скорость позднего диастолического наполнения).

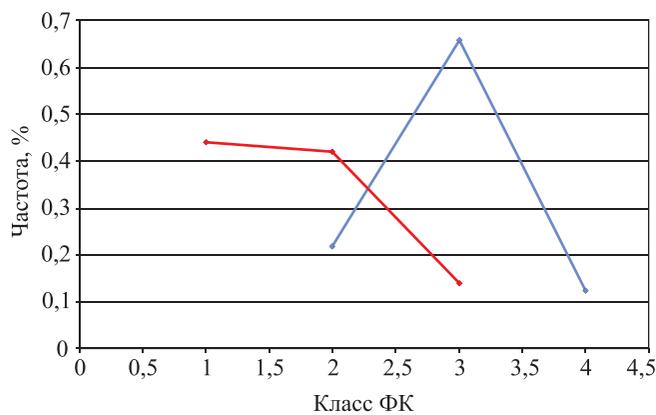


Рис. 1. Частоты ФК стенокардии до операции (синий цвет) и после нее (красный цвет)

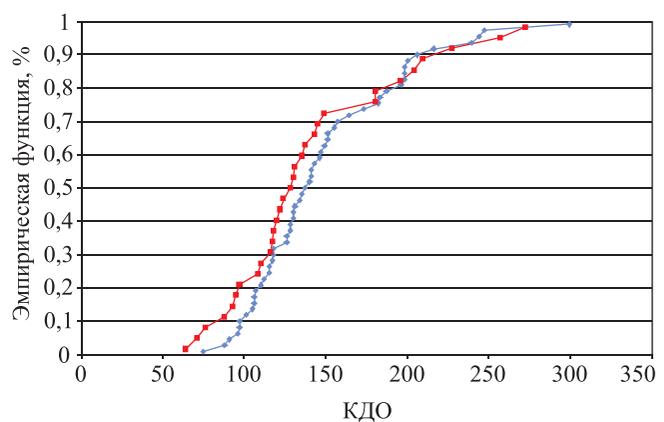


Рис. 2. КДО до операции (синий цвет) и после нее (красный цвет)

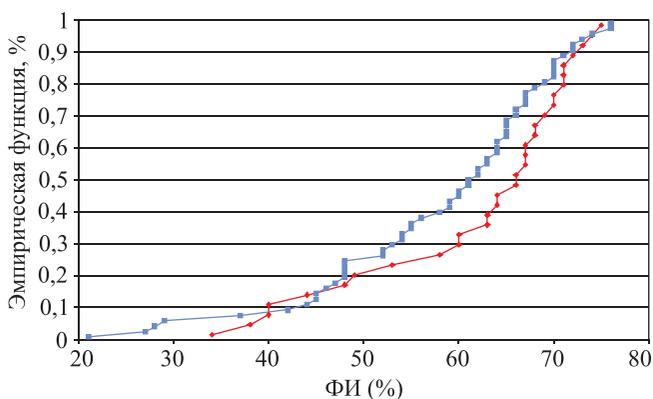


Рис. 3. Эмпирическая функция ФИ до операции (синий цвет) и после нее (красный цвет)

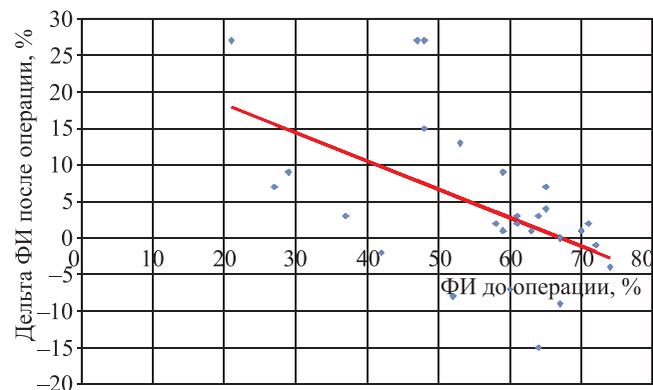


Рис. 4. Изменения ФИ в зависимости от ее значений в исходе ($y = 26,07 - 0,389x$, $p = 0,0024$)

сти от тяжести течения ИБС (табл. 2). Были сформированы две группы пациентов. В группу 1 вошли пациенты со среднетяжелым течением ИБС (поражение не более двух коронарных артерий (КА), отсутствие в анамнезе инфарктов миокарда, отсутствие кальциноза и диффузных изменений КА, а также нормальные значения ФИ и КДО). Группу 2 составили пациенты с тяжелым и крайне тяжелым

течением ИБС (поражение более двух коронарных артерий, выраженный кальциноз и диффузные изменения КА, наличие одного и более инфарктов миокарда в анамнезе).

Как видно из табл. 2, ФИЛЖ увеличивалась после вмешательства только у пациентов с более тяжелым в исходе течением ИБС (группа 2) в отличие от пациентов контрольной группы 1. Так, в груп-

Таблица 2

Результаты ЭВЛ у пациентов с разной степенью тяжести ИБС в исходе

Группы		ФК стен ДО	ФК стен ПОСЛЕ	КДО до	КДО после	ФИ до	ФИ после
Группа 1	среднее	2,44	2,00	142,13	140,60	60,56	57,33
	ошибка среднего	0,18	0,22	16,21	23,11	4,75	5,45
	р – значение для разности (после–до) n = 35		0,07		0,48		0,33
Группа 2	среднее	3,11	1,76	161,67	133,29	55,38	64,36
	ошибка среднего	0,10	0,16	9,85	15,26	2,37	2,69
	р – значение для разности (после–до) n = 15		<0,001		0,07		0,01
Группа 3	среднее	2,67	1,43	125,05	114,60	67,24	66,70
	ошибка среднего	0,11	0,14	3,49	6,68	0,92	1,29
	р – значение для разности (после–до) n = 22		<0,001		0,35		0,19
Группа 4	среднее	3,08	1,55	201,90	183,71	39,23	51,50
	ошибка среднего	0,14	0,21	15,47	28,86	2,68	5,91
	р – значение для разности (после–до) n = 8		<0,001		0,30		0,05

пе 1 ФИ после вмешательства не изменилась ($60,6 \pm 4,75\%$ до вмешательства и $57,33 \pm 5,45\%$ после), в то время как в группе 2 соответствующие показатели были $55,38 \pm 2,37$ и $64,36 \pm 2,69\%$ ($p < 0,01$).

Кроме того, из общего массива данных были выделены еще две группы пациентов – 3 и 4 – по состоянию сократительной функции миокарда в исходе. Группу 3 составили пациенты с нормальной ФИ (60% и более), а группу 4 – пациенты с ФИ менее 50%. При этом оказалось, что у больных группы 3 размеры ЛЖ были также нормальными, тогда как у пациентов с низкой ФИ конечно-диастолические размеры ЛЖ были значительно выше нормы. После вмешательства ФИ в группе 3 практически не изменилась (67,24 и 66,70% соответственно). В то же время в группе 4 этот показатель значительно увеличился (с $39,23 \pm 2,68$ до $51,5 \pm 5,91\%$, при $p < 0,05$).

Аналогичную зависимость можно отметить и в отношении размеров левого желудочка. По мере увеличения тяжести ИБС КДО левого желудочка снижался более выражено в результате лечения в сравнении с пациентами контрольной группы 1. Так, в последней среднее снижение КДО составило от $142,13 \pm 16,21$ мл в исходе до $140,6 \pm 23,11$ по-

сле вмешательства (практически не изменилось), в группах 2, 3 и 4 также не было получено достоверной динамики КДО.

Следует также отметить, что влияние ЭВЛ на систолическую функцию левого желудочка проявляется уже в ближайшем послеоперационном периоде (в течение первой недели). Это явно прослеживается на рис. 4, где обнаруживается очевидная зависимость увеличения ФИ от ее значения в исходе: чем менее была ФИ в исходе, тем более выражен прирост ФИ в результате эндоваскулярного лечения.

Иная картина наблюдается в отношении параметров диастолической функции ЛЖ. Пик «Е» до вмешательства в среднем для всех наблюдений равнялся $0,641 \pm 0,047$ м/с, а после вмешательства – $0,578 \pm 0,031$ м/с. Пик «А» соответственно равнялся $0,690 \pm 0,032$ м/с до и $0,813 \pm 0,054$ м/с после. Отношение Е/А в общем массиве наблюдений до операции было в среднем $0,787 \pm 0,051$, а после операции – $0,763 \pm 0,063$ ($p = 0,349$). Это указывает на отсутствие изменений глобальной диастолической функции ЛЖ. В наглядном виде полученные данные представлены на рисунках 5–6. На рис. 5 даны эмпирические функции распределения пика «Е» до и после лечения. На рис. 6 то же самое представ-

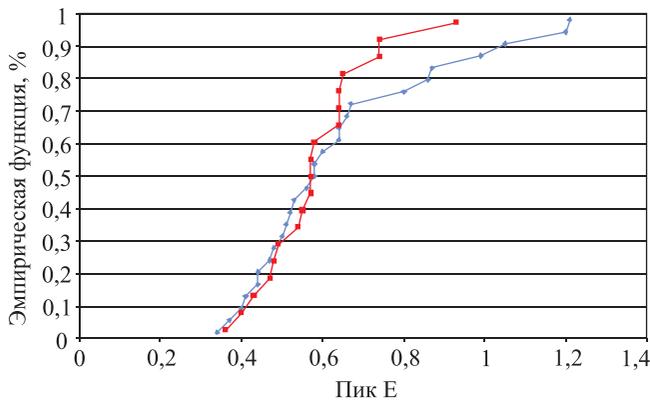


Рис. 5. Пик Е до операции (синий цвет) и после нее (красный цвет)

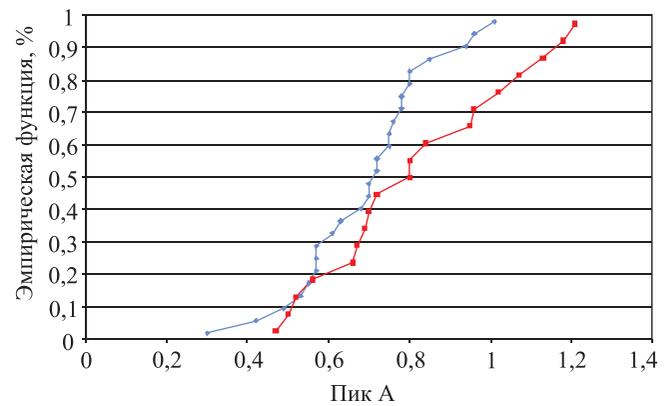


Рис. 6. Пик А до операции (синий цвет) и после нее (красный цвет)

лено для пика «А» (предсердного компонента диастола ЛЖ). Из рис. 6 видно явное увеличение предсердного вклада в диастолическое наполнение ЛЖ.

Что же касается степени гипертрофии ЛЖ, то она не изменялась в ближайшем периоде после ЭВЛ. Для общего массива наблюдений толщина МЖП в исходе была в среднем $1,347 \pm 0,036$ см, а после лечения $1,329 \pm 0,051$, т. е. изменение статистически незначимо ($p = 0,387$). Толщина ЗС в исходе была в среднем $1,266 \pm 0,032$ см, а после лечения $1,232 \pm 0,039$ см ($p = 0,252$, изменение статистически незначимо). Этого и следовало ожидать, поскольку структурная перестройка миокарда (гипертрофии и кардиофиброза) вряд ли могла произойти в течение нескольких дней после вмешательства.

Важнейшим критерием эффективности лечения является повышение выживаемости больных, а также снижение вероятности тяжелых осложнений, и прежде всего развития острого инфаркта миокарда. После эндоваскулярного лечения мы не наблюдали у наших пациентов ни одного случая ОИМ за все время наблюдения (с 1999-го по 2011 год).

Через год после операции умерло двое из 55 пациентов (3,6%): один от сердечно-легочной недостаточности, у второго была скоропостижная смерть, по-видимому, обусловленная сердечно-сосудистой катастрофой. Через 6 лет после операции умер еще один больной от сердечной недостаточности. До настоящего времени кардиальной летальности больше не наблюдалось.

В то же время за все время наблюдения имели место пять летальных случаев некардиального генеза. Один пациент умер от двусторонней крупозной пневмонии через три недели после ангиопластики. Через год наблюдалась смерть одного пациента от онкологического заболевания и еще одного – от инсульта. Через два года после ЭВЛ умерло еще два пациента от онкологических заболеваний.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Оценка эффективности эндоваскулярного лечения базируется прежде всего на трех основных показателях: 1) снижении летальности больных по сравнению с аналогичными пациентами, которым проводилась только медикаментозная терапия; 2) улучшении клинического состояния, повышении работоспособности и снижении ФК стенокардии; 3) динамике показателей деятельности сердца, полученных на основе инструментальных методов исследования.

Целесообразно сопоставить наблюдаемую нами общую летальность после ЭВЛ (в общей сложности 8 случаев за все время наблюдения больных) с демографическими данными о летальности среди всего населения. Согласно данным [1], зависимость летальности от возраста среди всего населения (начиная с 20 лет) приблизительно описывается кривой Гомперца–Мейкема: интенсивность смертности задается функцией $\lambda(t) = a + b \exp(ct)$, причем параметры a, b, c подбираются по данным демографической статистики. Вероятность $P(t, T)$ смерти человека в интервале времени $[t, T]$ задается формулой

$$P(t, T) = 1 - \exp\left\{-\int_t^T \lambda(s) ds\right\}.$$

Для определения параметров мы воспользовались таблицей смертности в России в 2009 году по данным Роскомстата. Значения параметров получились следующие: для мужчин $a = 0; b = 0,00066, c = 0,065$; для женщин $a = 0,00047, b = 0,000041, c = 0,095$ (в единицах 1/год).

Вычисляя по вышеуказанной формуле с этими значениями параметров вероятность смерти каждого наблюдаемого нами пациента в интервале времени от проведенного ему ЭВЛ до конца 2011 года и суммируя эти вероятности, получаем следующий результат: математическое ожидание числа летальных случаев составляет 8,17. Фактическое число

случаев смерти равно 8. Это означает, что у реципиентов ПТ, которым проведена эндоваскулярная реваскуляризация миокарда, вероятность смерти в среднем примерно равна таковой для всего населения. В то же время у почечных больных, которым проводилось только консервативное (медикаментозное) лечение ИБС, смертность, по данным разных авторов, намного выше [7–10].

При сопоставлении полученных нами данных с данными других авторов частота общей летальности после стентирования у реципиентов ПТ через один год составила 3,6% против 11% в работе [6]; летальность через два года – 8% против 17,5% в работе [8]; через три года – 14% у наших пациентов против 23% в работе [6]; и наконец через пять лет – 18,9% у наших пациентов против 35% в работе [6]. Таким образом, показатели летальности у наблюдаемых нами пациентов были в общем и целом заметно меньше, чем по данным зарубежных авторов.

Одной из основных причин значительного повышения выживаемости после ЭВЛ (по данным [2–5] до 76% по сравнению с 36% в группе медикаментозного лечения) мы считаем снижение риска возникновения ОИМ, нарушений проводимости и возбудимости миокарда (аритмии, блокады и др.) ишемического генеза. Уменьшение ишемии миокарда ведет к клиническому улучшению состояния пациентов, что проявляется, в частности, снижением функционального класса коронарной стенокардии (в среднем на 1,2 единицы: с 2,9 до 1,7).

Инструментальные методы оценки (ЭхоКГ) не выявили достоверной динамики насосной функции сердца в ближайшем послеоперационном периоде. При этом чем более были выражены нарушения систолической функции ЛЖ в исходе, тем более заметным был положительный эффект реваскуляризации миокарда.

Следует отметить, что для пациентов общей популяции ИБС характерно отсутствие динамики объемных показателей и ФИ ЛЖ после реваскуляризации миокарда. Возможно, это обусловлено тем, что локальное выпадение или снижение активности ишемизированного участка миокарда компенсируется гиперфункцией нормально кровоснабжаемых участков. Это обеспечивает в конечном счете нормальные или близкие к ним значения ФИ левого желудочка при нормальных показателях его объемных характеристик. К тому же ишемия миокарда у пациентов общей популяции ИБС, как правило, не приводит к увеличению размеров ЛЖ. Улучшение кровоснабжения исходного ишемизированного миокарда ЛЖ увеличивает коронарный и функциональный резерв, что выражается в повышении работоспособности пациентов.

Нарушение диастолической функции ЛЖ является на более ранних стадиях ИБС и связано с

изменениями миокарда, в частности, со снижением его эластичности, и соответственно, способности к расслаблению во время диастолы в результате ишемической контрактуры. У больных ИБС обычной популяции после стентирования и восстановления кровоснабжения диастолическая функция ЛЖ нормализуется. Это происходит вследствие улучшения эластичности миокарда и его способности к растяжению во время диастолы за счет повышения активности исходно ишемизированного, гипо- или акинетичного миокарда. У РПТ этого, как правило, не происходит, что можно связать с выраженным кардиофиброзом, характерным для больных, прошедших стадии хронической почечной недостаточности и программного гемодиализа, а также вследствие гипертрофии миокарда ЛЖ.

Таким образом, поражение миокарда у РПТ с ИБС является результатом органического процесса (кардиофиброза), а также функционального – снижения механической активности (той или иной выраженности) жизнеспособного миокарда. Поэтому в результате его реваскуляризации и улучшения перфузии исходно ишемизированного, но жизнеспособного миокарда происходит улучшение клинического состояния больных. Однако эластические характеристики миокарда остаются сниженными вследствие имеющегося в исходе кардиофиброза.

Учитывая хорошие непосредственные результаты ЭВЛ, уменьшение или полное прекращение приступов стенокардии, улучшение систолической функции ЛЖ, отсутствие случаев ОИМ после ангиопластики за весь период наблюдения, и наконец, снижение показателей летальности больных, можно с определенностью заключить, что ангиопластика и стентирование являются эффективными и безопасными методами реваскуляризации миокарда у реципиентов ПТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. М.: Наука, 1986.
2. Ким И.Г., Жидкова Д.А., Честухин В.В. и др. Эпидемиология, факторы риска и хирургические подходы к лечению ишемической болезни сердца после трансплантации почки // Нефрология и диализ. 2007. Т. 9. № 2. С. 159–168.
3. Ким И.Г., Честухин В.В., Казаков Э.Н. и др. Эффективность хирургического лечения ишемической болезни сердца у реципиентов почечного аллотрансплантата // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2007. Т. 6 (38). С. 17–24.
4. Ким И.Г., Честухин В.В., Казаков Э.Н. и др. Эффективность реваскуляризации миокарда у больных с ишемической болезнью сердца после трансплантации почки // Материалы IV Всероссийского съезда трансплантологов. М. 9–10 ноября 2008 г. С. 126–127.

5. *Шумаков В.И., Томилина Н.А., Ким И.Г. и др.* Ишемическая болезнь сердца после трансплантации почки: эпидемиология, факторы риска и хирургические подходы к лечению // Вестник Российской академии медицинских наук. 2006. Т. 11. С. 31–37.
6. *De Meyer M., Wyns W., Dion R. et al.* Myocardial revascularization patients on renal replacement therapy // Clin. Nephrol. 1991. Vol. 36. P. 147–151.
7. *Herzog C.A., Ma J.Z., Collins A.J.* Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. P. 799–805.
8. *Herzog Ch.A., Ma J.Z., Collins A.J.* Long-Term Outcome of Renal Recipients in the United States After Coronary Revascularization Procedure // Circulation. 2004. V. 109. P. 2866–2871. Vol. 37. P. 64–72.
9. *Herzog Ch.A.* Kidney disease in cardiology // Nephrol. Dial. Transplant. 2007. Vol. 22. P. 43–46.
10. *Herzog Ch.A., Strief J.W., Collins A.J., Gilbertstone A.M.* Case-specific mortality of dialysis patients after coronary revascularization: why don't dialysis patients have better survival after coronary intervention? // Nephrol. Dial. Transpl. 2008. Vol. 23 (8). P. 2629–2633.