

ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПЕРЕСАЖЕННОГО СЕРДЦА И ОЦЕНКА ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ

Мебония Н.З., Морозов Б.Н., Остроумов Е.Н., Куприянова А.Г., Максимова Н.А.

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

В работе представлен опыт применения плазмаферезов в лечении БКА наряду с медикаментозной терапией. 19 реципиентам в разные сроки после трансплантации сердца с БКА, подтвержденной ангиографически, проводили курсы лечебного плазмафереза. Эффективность последнего оценивали радиоизотопными, иммуноморфологическими и лабораторными методами. После проведенного курса отмечались увеличение региональной и локальной сократимости миокарда, рост ФВ левого желудочка, снижение внутрижелудочковой асинхронии, разрешение иммунокомплексного синдрома и отсутствие локального внутрисосудистого свертывания крови. Плазмаферез рассматривается как перспективный метод воздействия на факторы, способствующие ускоренному характеру развития поражения коронарных артерий в трансплантированном сердце.

Ключевые слова: трансплантат сердца, болезнь коронарных артерий (БКА), плазмаферез (ПФ), сцинтиграфия миокарда, иммунокомплексный синдром

THE USE OF PLASMAPHERESIS IN THE TREATMENT OF CORONARY ARTERY DISEASE OF TRANSPLANTED HEART AND EVALUATION OF ITS EFFECTIVENESS

Meboniya N.Z., Morozov B.N., Ostroumov E.N., Kupriyanova A.G., Maksimova N.A.

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

The paper presents the experience with plasmapheresis in the treatment of coronary artery disease with drug therapy. 19 recipients at different time after cardiac transplantation with coronary artery disease confirmed by angiography were treated by therapeutic plasmapheresis courses. The effectiveness was estimated by radioisotope, immunomorphological and laboratory methods. After the course there were increase of regional and local myocardium contractility, increase in left ventricle ejection fraction, reducing intraventricular asynchrony, permission immunocomplex syndrome and lack of local intravascular blood coagulation. Plasmapheresis is considered as a promising method for the impact on the factors contributing to the accelerated nature of the development of coronary arteries lesions in transplanted heart.

Key words: transplanted heart, coronary artery disease, plasmapheresis, myocardium scintigraphy, immunocomplex syndrome

Развитие коронарной ангиопатии сердечного аллотрансплантата – болезнь коронарных артерий, является одной из главных причин повреждения донорского сердца, определяющей степень дисфункции миокарда и прогноз жизни у реципиентов.

Патогенез данного заболевания многофакторный и включает несовместимость по HLA-антигенам в паре «донор–реципиент», острые кризы гуморального и клеточного отторжения, воздействие иммуносупрессивных агентов, обменные нарушения (ги-

Статья поступила в редакцию 2.02.09 г.

Контакты: Мебония Нана Зауровна, врач-кардиолог отд. трансплантационной терапии ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ. Тел. (499) 190-38-67, e-mail: rompi2506@yandex.ru

перлипидемия), нарушение свертывающей системы крови, вирусную инфекцию и т. д. Однако тот факт, что диффузное поражение развивается только в коронарных артериях донорского сердца, говорит в пользу иммунной природы заболевания [2].

В патогенезе хронического отторжения и развития болезни сосудов трансплантата основную роль играют гуморальные атаки, активирующие эндотелий сосудов и перманентно раздражающие свертывающую систему крови, что приводит к диффузным изменениям дистального русла коронарных артерий с последующей дисфункцией миокарда.

Основным методом оценки состояния пересаженного сердца остается коронарная ангиография. Наиболее значимым методом диагностики гуморального отторжения является оценка эндомиокардиальных биоптатов (ЭМБ) с помощью иммуногистохимического метода. Для оценки функционального состояния пересаженного сердца широко применяются радиоизотопные методы исследования. По данным выполненных в институте работ, обнаружена высокая корреляция между региональной асинхронией сердца и клиническими проявлениями сердечной недостаточности [3, 4]. Целью работы является и оценка эффективности применения курса лечебных плазмаферезов в лечении болезни коронарных артерий трансплантата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемая группа состоит из 19 реципиентов в возрасте от 24 до 65 лет, которым выполнена ортотопическая трансплантация сердца. Срок наблюдения – от 1 года до 10 лет. После трансплантации диагностирована болезнь коронарных артерий по данным коронарографии.

Все пациенты находились на трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии, состоящей из преднизолона, неорала, селлсепта. Концентрация циклоспорина в пределах 110–125 нг/мл.

Плазмаферез (ПФ) включен в комплексное лечение данной категории больных с целью снижения иммунной агрессии к трансплантату, улучшения тканевого кровотока и предупреждения развития локального внутрисосудистого свертывания крови.

Обследование проводилось согласно протоколу, включающему: 1) лабораторные анализы – особое внимание уделялось показателям свертывающей системы крови и липидограмме; 2) инструментальные данные – ЭКГ, ЭХО-КГ; стресс-тест и/или холтеровское мониторирование ЭКГ; 3) перфузионную томосцинтиграфию и радионуклидную вентрикулографию – для оценки функциональной способности миокарда; 4) коронаровентрикулографию; 5) эндомиокардиальную биопсию.

Радионуклидные исследования выполняли с помощью гамма-камеры BASICAM (Siemens) и отечественной системы сбора и обработки информации фирмы ГОЛД-РАДА (метка *in vivo*, перфотех и пертехнитат, доза 370 МБк). Определяли конечно-диастолический (КДО), конечно-систолический (КСО) объемы, фракции выброса левого желудочка сердца. Региональную функцию миокарда оценивали с помощью параметрических изображений с выделением 8 сегментов в каждом желудочке. Исследования проводились до и после плазмафереза.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным коронарографии и перфузионной томосцинтиграфии миокарда, до проведения плазмаферезов отмечалось ухудшение функционального состояния трансплантата в сочетании с иммуноморфологическими и иммуногистохимическими признаками отторжения гуморального типа.

По данным иммуноморфологического исследования, в тканях ЭМБ у значительного числа пациентов отмечали набухание эндотелия капилляров и артериол, отек миокарда, лизис части кардиомиоцитов (КМЦ) с гипертрофией ядер. У большинства больных выявляли выраженную фиксацию иммуноглобулинов и компонентов комплемента в зоне сарколеммы кардиомиоцитов и в интимах мелких, интрамуральных артерий. В большинстве случаев выявлено значительное количество фибринового преципитата в просвете капилляров и артериол миокарда, что является признаком дисфункции микроциркуляторного русла и косвенным признаком хронического отторжения. Также по данным лабораторных исследований были выявлены коагулопатические нарушения в виде увеличения количества тромбоцитов с повышением их индуцированной агрегации, увеличения концентрации фибриногена и содержания растворимых комплексов фибринономеров. Следует отметить, что коагулопатические изменения предшествовали появлению клинических симптомов. У 60% пациентов выявлено повышение исходного уровня общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и индекса атерогенности.

До начала лечения, по данным радионуклидной вентрикулографии, отмечалась систолическая внутрижелудочковая асинхрония ЛЖ > 60 мс (при норме ≤ 45), снижение параметров ФВ ЛЖ, увеличение КСО. Проба с нитроглицерином приводила к снижению ФВ и нарастанию (утяжелению степени) асинхронии левого желудочка.

На коронарограммах гемодинамически значимые стенотические поражения коронарных артерий отсутствовали, отмечена извитость и диффузные изменения дистального русла, а также замедление смыва контрастного вещества (6–8 и более циклов),

что является косвенным признаком дисфункции микроциркуляторного звена.

В течение года пациентам выполнялось 2–3 курса ПФ, включающих в среднем 3–4 процедуры. Плазмаферезы выполняли с интервалом 3–4 дня с эксфузией 70–80% должного объема циркулирующей плазмы (ОЦП) за одну операцию. Скорость эксфузии плазмы 15 мл/мин. Замещение осуществлялось 5% раствором альбумина и свежезамороженной донорской плазмой. Курсы ПФ повторялись в среднем через 4–6 мес. и сочетали с антикоагулянтной (низкомолекулярными гепаринами) и дезагрегационной терапией.

Количество плазмаферезов за 1 курс подбиралось индивидуально и определялось динамикой заболевания и эффективностью терапии.

На фоне проводимой терапии обнаружены статистически значимые изменения гемодинамических показателей.

У всех реципиентов исследуемой группы после проведенного курса лечебного плазмафереза на радионуклидной вентрикулографии наблюдалось снижение систолической внутрижелудочковой асинхронии ЛЖ (38 ± 23), уменьшение КСО (32 ± 9), увеличение ФВ ЛЖ (67 ± 6), прирост ФВ ЛЖ в ответ на прием нитроглицерина (достоверный рост ФВ ЛЖ сопровождается уменьшением КСО). Это заставляет думать о том, что в результате плазмафереза повысилась сократимость миокарда ЛЖ (табл. 1). Со стороны локальных изменений функции миокарда выросла региональная ФВ верхушки миокарда и снизилась внутрижелудочковая асинхрония, что, в свою очередь, может объяснять повышение сократимости миокарда ЛЖ.

По данным перфузионной томосцинтиграфии миокарда, до проведения плазмафереза отмечалось снижение локальной перфузии и нарушение диастолической функции миокарда, которая усугублялась после приема нитроглицерина. Фракция выброса варьировала от 44 до 54%.

На контрольной перфузионной томосцинтиграфии миокарда после лечения визуализировалось улучшение региональной перфузии миокарда и восстановление диастолической функции с увеличением фракции выброса ЛЖ.

По данным ЭМБ, фибриновый преципитат выявлен лишь в единичных капиллярах в незначительном

Таблица 1

Показатели функции миокарда у реципиентов, прошедших курс программного плазмафереза ($p < 0,05$, $n = 15$)

Показатели функции миокарда	До	После	p
Фракция выброса левого желудочка (%)	49 ± 6	67 ± 6	0,008
Объем левого желудочка в диастолу (мл)	96 ± 27	98 ± 18	0,27
Объем левого желудочка в систолу (мл)	39 ± 15	32 ± 9	0,018
Фракция выброса верхушки левого желудочка (%)	55 ± 10	68 ± 15	0,045
Асинхрония сегментов левого желудочка (мс)	64 ± 33	38 ± 23	0,035

количестве, в большинстве ЭМБ он отсутствует. Отмечено значительное уменьшение фиксации иммуноглобулинов и компонентов комплимента в тканях миокарда, вплоть до полного их исчезновения.

По данным лабораторных исследований наблюдали уменьшение количества тромбоцитов со сниженной индуцированной агрегацией, нормализацию уровня фибриногена и РКФМ, снижение показателей общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов и индекса атерогенности (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Болезнь коронарных артерий (БКА) следует рассматривать как иммуноопосредованное состояние, суть которого заключается в первичном воздействии иммунных комплексов на сосудистый эндотелий с развитием локального внутрисосудистого свертывания крови, приводящего к нарушению функции трансплантата. Облитерирующий артериосклероз коронарных артерий мелкого и среднего калибров развивается в результате иммунного воспаления с преимущественным поражением внутренней оболочки артерий и ведет к ишемическим изменениям миокарда с высоким риском развития его инфаркта из-за отсутствия стенокардических болей в связи с денервацией сердца и к внезапной смерти [7].

В соответствии с классификацией Gao et al. (1998) изменения коронарных артерий транспланта-

Таблица 2

Лабораторные показатели у реципиентов, прошедших курс программного плазмафереза

	Колич. тромб.	Агрегация тромб. с ринтомицином	V-агрегации, %мин	Фибриноген (мг/л)	РКФМ (мг%)	Об. холестерин, ммоль/л	Триглицериды, моль/л	ХЛПНП, ммол/л	ХЛПВП, ммол/л	Индекс атерогенности
Норма	180–320	25–40%	10–18	2000–4000	3,5–5,0	3,5–5,5	1,7–2,23	3,4–4,1	0,91–2,07	4,0–4,5
До ПФ	315 ± 28	72 ± 13	$28 \pm 7,0$	4600 ± 500	$16,0 \pm 5,5$	$8,5 \pm 1,6$	$5,0 \pm 1,2$	$3,6 \pm 0,8$	$1 \pm 0,6$	$4,6 \pm 1$
После ПФ	200 ± 10	38 ± 3	$14 \pm 2,4$	3600 ± 200	$3,5 \pm 0,5$	$4,7 \pm 1,3$	$2,3 \pm 0,8$	$3,4 \pm 0,6$	$1,9 \pm 0,4$	$3,4 \pm 1,2$

та делятся на 4 типа, где тип А подразумевает дискретные и множественные стенотические поражения проксимальных и средних отделов артерии, а типы В1, В2 и С – диффузные изменения дистального отдела с облитерацией конечных ветвей.

У пациентов с васкулопатией пересаженного сердца чаще встречаются тип В (подтипы В1 и В2) и тип С. Показанием для проведения коронарной ангиопластики является тип А, т. е. поражения с проксимальным стенозированием просвета сосуда более 75% (5).

Учитывая тот факт, что при поражениях коронарных артерий по типу В и С проведение баллонной ангиопластики со стентированием невозможно и медикаментозное лечение малоэффективно, с целью улучшения микроциркуляции и сохранения функциональной способности трансплантата многие зарубежные авторы предлагают применение эфферентных методов лечения, в частности плазмаферез [9].

Учитывая опыт применения плазмафереза при аутоиммунных заболеваниях и при лечении коагулопатий, мы используем этот метод как для лечения кризов отторжения, так и для профилактики и лечения БКА трансплантата.

Удаление из кровотока цитотоксических антител и фибринового преципитата из микроциркуляторного русла, устранение гиперлипидемии, восстановление и нормализация гемокоагуляционных и реологических свойств крови приводит к улучшению микроциркуляции и к снижению степени хронической ишемии сердечного трансплантата. Это позволяет рассматривать плазмаферез как перспективный метод воздействия на факторы, способствующие ускоренному характеру развития поражения коронарных артерий в трансплантированном сердце, и, следовательно, направленный на увеличение сроков его функциональной состоятельности.

У реципиентов сердца после плазмафереза достоверный рост фракции выброса ЛЖ за счет уменьшения прежде всего КСО объясняется увеличением сократимости миокарда. Это происходит на фоне увеличения региональной фракции выброса верхушки ЛЖ и достоверного снижения систолической внутривентрикулярной асинхронии ЛЖ. Программный плазмаферез способствует улучшению сократимости миокарда ЛЖ в результате положительного влияния процедуры на кровообращение в дистальном отделе коронарного русла – основном месте развития иммуноморфологических проявлений гуморальной реакции отторжения.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения курсов ПФ при длительной функции трансплантата с целью предотвращения гуморальных кризов отторжения. Значительная роль гуморального компонента в этиопатогенезе болезни сосудов трансплантата позволяет применять данный метод с целью профилактики развития БКА.

ВЫВОДЫ

Применение плазмаферезов в комплексном лечении хронического отторжения можно рассматривать как эффективный метод воздействия на факторы поражения коронарных артерий в трансплантированном сердце, направленный на увеличение сроков его функциональной состоятельности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Шумаков В.И., Остроумов Е.Н., Сонин С.А. и др.* Радионуклидная вентрикулография в оценке функции миокарда левого и правого желудочков пересаженного сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2002. № 32. С. 3–8.
2. *Шумаков В.И., Хубутия А.Ш., Белецкая Л.В.* Отторжение гуморального типа при аллотрансплантации сердца. М., 2003. С. 108–128.
3. *Найдич А.М.* Механическая активность миокарда трансплантированного сердца в зависимости от течения болезни коронарных артерий: Автореферат дисс. ... к. м. н. М., 2001.
4. *Сонин С.А.* Радионуклидная вентрикулография в оценке функции миокарда левого и правого желудочков пересаженного сердца: Автореферат дисс. ... к. м. н. М., 2001.
5. *Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца /* Под ред. В.И. Шумакова. М., 2008. С. 145–153.
6. *Ventura H.O., Mehra M.R., Smart F.W., Stapleton D.D.* Cardiac allograft vasculopathy: current concepts // *Am Heart J*. 1995. V. 129. P. 791–798.
7. *Wellnhofer E., Bocksch W., Hiemann N. et al.* Remodeling: Study of Cardiac Allograft Coronary Artery Disease as a Model of Diffuse Atherosclerosis // *J Heart Lung Transplant*. 2002. V. 21. P. 405–416.
8. *Crespo-Leiro M.G., Veiga-Barreiro A., Domenech N. et al.* Humoral Heart Rejection (Severe Allograft Dysfunction with no Signs of Cellular Rejection or Ischemia): Incidence, Management, and the Value of C4d for Diagnosis // *Am J of Transplantation*. 2005. V. 5. P. 2560–2564.
9. *Grauhan O., Knosalla C., Ewert R. et al.* Plasmapheresis and cyclophosphamide in the treatment of humoral rejection after heart transplantation // *J Heart Lung Transplant*. 2001. V. 20. P. 316–321.
10. *Ratkovec R., Hammond E., O'Connell J. et al.* Outcome of cardiac transplant recipients with a positive donor-specific crossmatch-preliminary results with plasmapheresis // *Transplantation*. 1992. V. 54. P. 651–655.
11. *Schroeder J.S., Hunt S.A., Stinson E.B. et al.* Accelerated graft coronary artery disease: diagnosis and prevention // *J heart and Lung Transplant*. 1992. V. 11. P. 258–266.
12. *Gao Sh. Z., Alderman E.L., Schroeder J.S. et al.* Accelerated coronarv vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings // *J Am Coll. Cardiol*. 1998. V. 12. P. 334–340.