

РЕЗУЛЬТАТЫ ТОМОСЦИНТИГРАФИИ МИОКАРДА, СИНХРОНИЗИРОВАННОЙ С ЭКГ, У БОЛЬНЫХ С БИОПСИЯ- НЕГАТИВНЫМ ОТТОРЖЕНИЕМ ПЕРЕСАЖЕННОГО СЕРДЦА

*Остроумов Е.Н.¹, Захаревич В.М.¹, Котина Е.Д.², Можейко Н.Н.¹, Куприянова А.Г.¹,
Рябоштанова Е.И.¹, Морозов Б.Н.¹, Мебония Н.З.¹, Миронов С.В.¹, Кормер А.Я.¹,
Ильинский И.М.¹, Белецкая Л.В.¹, Казаков Э.Н.¹*

¹ ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития РФ, Москва

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Гуморальное отторжение трансплантированного сердца остается серьезной проблемой, связанной с высокой частотой гибели трансплантата и смертности реципиентов. Случаи такого отторжения часто тяжелее протекают и сложнее лечатся, чем классическое острое клеточное отторжение. Гемодинамические расстройства в отсутствие острого клеточного отторжения, называемые биопсия-негативными кризами отторжения, случаются у 10–20% пациентов с трансплантированным сердцем. Оценка гемодинамических расстройств у пациентов с пересаженным сердцем позволяет получить функциональные данные, которые дополняют биопсию миокарда, если биопсия не позволяет обнаружить признаки отторжения. Мы представляем 3 случая биопсия-негативного отторжения. Всем исследованным больным выполняли перфузионную томосцинтиграфию миокарда, синхронизированную с ЭКГ, с последующим фазовым анализом.

Ключевые слова: трансплантация сердца, гуморальное отторжение, неклеточное отторжение, биопсия-негативное отторжение, сцинтиграфия миокарда

GATED SPECT IN PATIENTS WITH BIOPSY-NEGATIVE CARDIAC TRANSPLANT REJECTION

*Ostroumov E.N.¹, Zakharevich V.M.¹, Kotina E.D.², Mojeiko N.N.¹, Kupriyanova A.G.¹,
Ryaboshtanova E.I.¹, Morozov B.N.¹, Meboniya N.Z.¹, Mironov S.V.¹, Kormer A.Y.¹,
Ilynsky I.M.¹, Beletskaya L.V.¹, Kazakov E.N.¹*

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

² Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg

Humoral rejection of the cardiac allograft is still a challenging problem associated with high incidence of graft loss and patient mortality. These episodes of rejection are often more severe, and more difficult to treat, than classical acute cellular rejection. Hemodynamic compromise, in the absence of acute cellular rejection, called biopsy-negative rejection occurs in 10 to 20% of cardiac allograft recipients. The assessment of hemodynamic compromise can provide functional data in transplant patients that is complementary to myocardial biopsies if the biopsy can miss significant rejection. We present three cases of the biopsy-negative rejection. All patients have studied with gated SPECT phase analysis.

Key words: cardiac transplantation, humoral rejection, non-cellular rejection, biopsy-negative rejection, gated SPECT

Прогресс иммуносупрессивной терапии сделал трансплантацию сердца стандартом лечения конечной стадии сердечной недостаточности. Одна-

ко при снижении частоты клеточного отторжения пересаженного сердца, более часто стали отмечать эпизоды отторжения пересаженного транспланта-

Статья поступила в редакцию 05.06.09 г.

Контакты: Остроумов Евгений Николаевич, д. м. н., профессор, лаборатория радиоизотопной диагностики ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ
Тел. 8-903-182-6216, e-mail: oenmagadan@yandex.ru

та в отсутствие признаков клеточного отторжения (биопсия-негативные кризы отторжения). В отсутствие клеточного отторжения это может быть гуморальное отторжение и/или проблемы с образцами, полученными при биопсии. В таких ситуациях объективным доказательством клинически значимого отторжения трансплантата могут быть расстройства функции трансплантата [12]. Важным методом здесь может быть томосцинтиграфия миокарда, синхронизированная с ЭКГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты томосцинтиграфии у 3 больных, погибших от острого отторжения трансплантата, в отсутствие признаков клеточного отторжения на прижизненной биопсии миокарда представлены вашему вниманию.

Наряду с общепринятыми методами исследования больных с пересаженным сердцем для оценки состояния перфузии, функции и асинхронии трансплантата применили синхронизированную с ЭКГ перфузионную томосцинтиграфию миокарда с разделением изображения ЛЖ на 17 сегментов и по предполагаемым бассейнам коронарных артерий, одобренную АНА АСС и Европейской ассоциацией кардиологов. Также для оценки внутривентрикулярной асинхронии проводили фазовый анализ изображений и рассчитывали ее в градусах с помощью оригинальной программы «Карфи», разработанной доцентом Санкт-Петербургского государственного университета Е.Д. Котиной, по методике, описанной ранее [5].

Отторжение клеточного типа (по возражающей – 0, I ...) оценивали согласно Стенфордской классификации 1990 г. [9]. Отторжение гуморального типа (AMR -0, I...) оценивали согласно рекомендациям от 2004 года [19].

Пациентка С., 1944 г. р., ОТТС от 25.10.05. (табл. 1). Иммуносупрессия – неорал, селлсепт, медрол.

20.03.09 г. появилось чувство дискомфорта в эпигастриальной области, тошнота с последующей рвотой, жидким стулом. Тошнота, рвота неоднократно желчью, от приема пищи отказалась. Назначенную терапию принимала нерегулярно. Периодически принимала регидрон и/или смекту (до 600–750 мл/д). 30.03.09. Состояние пациентки средней тяжести. Кожные покровы бледные, сухие, цианоз губ. Отеки н/конечностей (пастозность голени). Дыхание в легких везикулярное, равномерно проводится во все отделы, хрипов нет, ЧД – 18 в мин. Тоны сердца звучные, ритм правильный, ЧСС – 100 уд. в мин, АД – 90/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Нижний край печени не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Выслушивается перистальтика кишечника.

Мочевыделение свободное, безболезненное, диурез до 400–500 мл/сут. Стул однократный, утром.

ЭХО-КГ: Ao – 2,8 см; ЛП – 3,8 см; ПЖ – 3,2 см, толщина передней стенки ПЖ – 1,0 см; ПП – увеличено, МЖП – 1,4 см; задняя стенка ЛЖ – 1,3 см. По формуле Тейхольца: КДР – 4,7 см; КСР – 3,1 см; УО – 61 мл; ФИ – 60%. Патологических образований, жидкости в полости перикарда не выявлено. Локальная сократимость ЛЖ: дискинезия МЖП. На аортальном, митральном и трикуспидальном клапанах степень регургитации 0–1, давление в легочной артерии 28 мм рт. ст; УЗИ брюшной полости – контуры печени ровные, размеры – нормальные.

В 18.00 пожаловалась на сильную слабость, холодный пот, одышку, отсутствие мочи на введение лазикса. ЧД – 22 в мин. Сердечные тоны приглушены, ЧСС – 100 уд./мин, пульс нитевидный, АД – 80/60 мм рт. ст. В 18.50 больная переведена в отделение реанимации для динамического наблюдения и лечения. В отделении реанимации диагностирован синдром малого выброса (СВ – 2,8 л/мин, СИ – 1,6 л/м²/мин), лактат – ацидоз (лактат – 7,2, рН – 7,36, ВЕ – (-) 10), проводилась терапия, направленная на коррекцию нарушений гомеостаза: инсуффляция увлажненного кислорода, катехоламины, вазопрессоры, антибиотики, гастропротекторы, гидрокарбонат Na, свежесзамороженная плазма. 19.45 – начата вено-венозная гемофильтрация (скорость 180 мл/мин, УФ – 400 мл/ч), 20.00 – Солу-медрол – 1 г, в/в, кап.

31.03.09 г. Солу-медрол – 1 г, в/в, кап.; ЭХО-КГ: КДР – 4,6, КСР – 3,3, КДО – 101, КСО – 44, УО – 67, ФИ – 49%. Диффузный гипокинез миокарда, парадоксальные движения МЖП, ТК – степень регургитации 1–2 ст. На фоне ухудшения состояния больной – сознание сонор, артериальная гипотензия, нечувствительность к увеличению доз катехоламинов и вазопрессоров, усугубление метаболических расстройств – проведена интубация трахеи, начата ИВЛ, газообмен удовлетворительный.

23.30 – сохраняется артериальная гипотония, АД – 80/40 мм рт. ст., СИ не более 1,5 л/мин, ЧСС 100–105 уд./мин, анурия, CVVHF, прогрессирования ацидоза не отмечено, лактат – 10,1, АсТ – 2236, АлТ – 1228.

1.04.09. 2.00 – состояние больной прогрессивно ухудшается, усугубление артериальной гипотензии, увеличение доз вводимых катехоламинов безрезультатно, СИ – до 1, ритм навязан ЭКС. В 2.10 ввиду нарастающей артериальной гипотензии кровообращение неэффективно, реанимационные мероприятия в полном объеме, эффект слабый, кратковременный. В 2.30 констатирована биологическая смерть.

Патологоанатомический диагноз

Тяжелое острое отторжение пересаженного сердца: диффузно-очаговая лимфоидно-клеточная

Таблица 1

Результаты исследований б-ой С.

Результаты прижизненной биопсии			Томосцинтиграфия				ЭХО
Дата	Клеточное	Гуморальное	ФВ ЛЖ	НДС	НСИ	ДА	ФВ ЛЖ
31.10.05 г.	0	AMR-0	73%	6	0	70	75%
06.12.05 г.	0	AMR-0	–	–	–	–	–
22.03.07 г.	0	AMR-I	64%	0	0	58	75%
10.04.08 г.	1A	AMR-0	–	–	–	–	–
22.08.08 г.	1B	AMR-I	63%	10	1	222	80%
03.09.08 г.	1A	AMR-0	–	–	–	–	–
29.01.09 г.	1B	AMR-0	46%	27	14	192	74%
31.03.09 г.	–		–	–	–	–	49%
01.04.09 г.	Дата смерти						

ДА – диапазон асинхронии (в градусах), НСИ – нарушения систолического утолщения в *score*, НДС – нарушения движения стенки в *score*. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка. Клеточное – клеточное отторжение (по степеням – 0, 1A, 1B...). Гуморальное – гуморальное отторжение (по степеням – AMR-0, AMR-I...)

инфильтрация миокарда (задняя стенка левого желудочка), острые васкулиты, полнокровие, стазы крови и свежие тромбы в микроциркуляторном русле (задняя стенка левого желудочка), лейкоцитарные тромбы в венах трансплантата, очаговые некрозы миокарда с моноклеарной или полинуклеарной инфильтрацией (передняя стенка левого желудочка). Состояние после ОТТС от 25.10.2005 г. (3 г. 6 мес.) по поводу ДКМП. Состояние после постановки постоянного водителя ритма ЭКС Sensia от 05.11.08 г. Замена электрода ЭКС от 03.02.09 г.

Пищевая токсикоинфекция (по данным истории болезни).

Старые реканализированные тромбы в мелких артериях и артериолах. Диффузно-очаговый кардиосклероз миокарда. Склероз и очаговая инфильтрация эпикарда. Отек и полнокровие головного мозга. Полнокровие сосудов легких и отек верхних долей легких. Венозное полнокровие печени и селезенки.

Атеросклероз коронарных артерий трансплантированного сердца без гемодинамически значимых стенозов. Артериальная гипертензия I–II ст. (по клиническим данным). Хронический гастрит. Тревожно-депрессивный синдром (по клиническим данным). Состояние после холецистэктомии в 1995 г. Смерть больной С. последовала от острой сердечной недостаточности миокардиального генеза в связи с развитием тяжелого острого отторжения пересаженного сердца.

Необходимо отметить, что при последней госпитализации прижизненной биопсии провести не удалось. Однако, судя по результатам аутопсии, признаки клеточного отторжения были отмечены только в свободной стенке ЛЖ. То есть собственно МЖП была свободна от типичных признаков именно клеточного отторжения. Отсюда следует,

что последняя прижизненная биопсия этой больной, вероятно, не дала бы признаков типично клеточного отторжения. В то же время по результатам томосцинтиграфии резкое снижение ФВ ЛЖ было отмечено более чем за 2 месяца до гибели больной, а диапазон внутривентрикулярной асинхронии в ЛЖ вырос с 58 до 222 градусов (более половины сердечного цикла!) еще 22.08.08 (рис. 1), то есть за 5 месяцев до резкого снижения ФВ ЛЖ. На нижнем изображении, выполненном 29.01.2009, видно расширение зон патологической асинхронии практически по всем стенкам ЛЖ и, соответственно, расширение пика фазовой гистограммы.

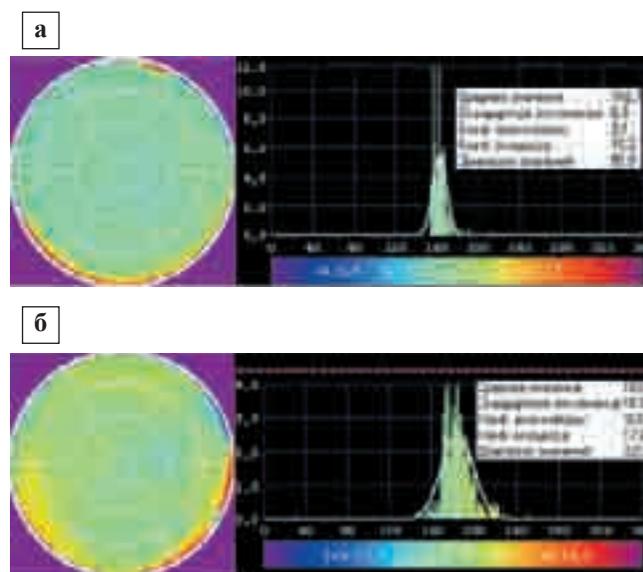


Рис. 1. Результаты томосцинтиграфии больной С. от 22.08.08 г. (а) и от 29.01.09 г. (б): слева – карта фазового изображения ЛЖ, справа – гистограмма. Видно значительное расширение патологической асинхронии на сцинтиграмме от 29.01.09 г.

Больной Ш., 51 год. ОТС выполнена 01.02.06 (табл. 2). Иммуносупрессия – циклоспорин, метилпреднизолон, селсепт. 5.04.06 г. поступил с жалобами на одышку при небольшой физической нагрузке, отеки нижних конечностей. Выраженная бледность кожных покровов. В легких везикулярное дыхание, ослабленное в нижних отделах слева, АД – 100/90 мм рт. ст., ЦВД – 240 мм вод. столба. ЧСС – 120 уд./мин. Печень увеличена, +6 см, выраженные отеки стоп и голеней. На ЭКГ – синусовая тахикардия с ЧСС 128 уд./мин. На ЭХО-КГ: КДР – 5,4 см, КСР – 4,6 см, КДО – 143 мл, КСО – 96 мл, УО – 48 мл, ФИ – 31%. По формуле S-L: КДО – 110 мл, КСО – 74 мл, УО – 36 мл, ФИ – 33%. Выраженная гипокинезия ЛЖ, регургитация на МК II ст, на ТК – III ст. При УЗИ свободная жидкость в брюшной полости. 5.04.06 г. выполнена биопсия миокарда (ЭМБ): клеточное отторжение – 1А, гуморальное отторжение AMR-I. Коронарография: стенотического поражения не выявлено, замедление смыва контраста до 10 циклов. Инотропная поддержка – допамин до 2 мкг/кг/мин, пульсгормональная терапия метилпреднизолоном в дозе 1000 мг в сутки. Проведены сеансы плазмафереза с удалением плазмы от 1300 до 1500 мл с замещением свежесзамороженной плазмой в сочетании с альбумином. При контрольном ЭХО-КГ ФИ – 35%, по данным томосцинтиграфии, ФИ ЛЖ – 27%. 18.04.2006 г. была выполнена повторная ЭМБ: КО – 1А-В, ГО – AMR-1 средней тяжести.

26.04. 2006 г. повторно выполнена ЭМБ: КО – 1А-В, ГО – AMR-1. Катетеризация полостей сердца – ДПП 12 мм рт. ст., в ЛА 43/25 ср. 31 мм рт. ст., ЛК – 27 мм рт. ст. Доза допамина увеличена до 3 мкг/кг/мин. В 16.00 произошла остановка кровообращения. Реанимационные мероприятия в полном объеме были неэффективны. В 16.38 констатирована биологическая смерть больного.

Несмотря на нормальные величины ФВ ЛЖ по ультразвуковому исследованию, по результатам томосцинтиграфии ФВ ЛЖ была снижена более чем за месяц до гибели больного. О возможном расхождении в оценке фракции выброса этими методами мы писали ранее [4]. Этому снижению ФВ ЛЖ соответствовало увеличение диапазона внутрижелудочковой асинхронии до 113 градусов (примерно треть сердечного цикла!) (рис. 2). На изображениях, выполненных 14.03.06 и 18.04.06, видно расширение зон патологической асинхронии практически по всем стенкам ЛЖ и, соответственно, расширение пика фазовой гистограммы.

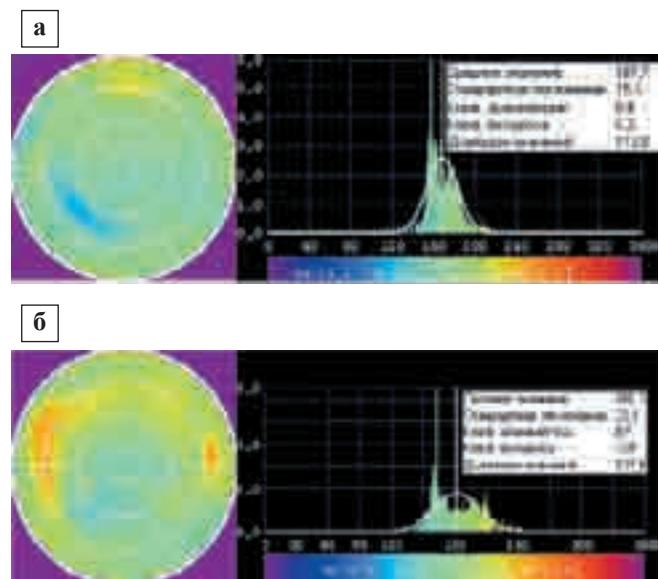


Рис. 2. Результаты томосцинтиграфии больного Ш. от 14.03.06 г. (а) и от 18.04.06 г. (б): слева – карта фазового изображения ЛЖ, справа – гистограмма. Видна зона патологической асинхронии в передней стенке ЛЖ (верхние сегменты изображения). Значительное расширение патологической асинхронии на изображении и гистограмме от 18.04.06 г.

Таблица 2

Результаты исследований б-го Ш.

Результаты прижизненной биопсии			Томосцинтиграфия				ЭХО
Дата	Клеточное	Гуморальное	ФВ ЛЖ	НДС	НСИ	ДА	ФВ ЛЖ
06.02.06 г.	0	AMR-0	–	–	–	–	–
14.02.06 г.	1А	AMR-0	–	–	–	–	–
28.02.06 г.	3А	–	–	–	–	–	–
07.03.06 г.	3А	AMR-0	–	–	–	–	–
14.03.06 г.	1В	AMR-1	38%	31	18	113	60%
05.04.06 г.	1В	AMR-1	–	–	–	–	31%
18.04.06 г.	1В	AMR-1	27%	41	33	127	31%
26.04.06 г.	Дата смерти		–	–	–	–	–

ДА – диапазон асинхронии (в градусах), НСИ – нарушения систолического утолщения в score, НДС – нарушения движения стенки в score. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка. Клеточное – клеточное отторжение (по степеням – 0, 1А, 1В...). Гуморальное – гуморальное отторжение (по степеням – AMR-0, AMR-I...)

Больной Б., 28 лет (табл. 3). Трансплантация сердца выполнена 19.11.06 г.

Иммуносупрессия – програф, метилпреднизолон, селлсепт.

12.01.08 г. Одышка в покое, тяжесть в области печени. ЭХО-КГ: ПЖ – 3,1 см, КДО – 118 мл, ФИ – 35%. Диффузный гипокинез, на митральном клапане – регургитация II ст., на трикуспидальном клапане – регургитация II–III ст. УЗИ органов брюшной полости: асцит. Коронарография: стенотического поражения коронарных артерий не выявлено. Терапия преднизолоном 1000 мг/сутки. В течение 3 дней введение допамина 2 мкг/кг мин.

18.01.08 г. ДПП – 24 мм рт. ст., КД ЛЖ – 16 мм рт. ст., СИ – 1,6 л/мин/м². В течение двух суток выполняли непрерывную ультрафильтрацию.

22.01.08 г. ЭМБ – клеточное отторжение – 0–1А, гуморальное отторжение – AMR-I. С 18.01.08 г. по 8.02.08 г. проводили терапию АТГ, выполнено 3 сеанса плазмафереза с удалением плазмы от 1300

до 1500 мл и замещением свежесзамороженной плазмой в сочетании с альбумином.

18.02.08 г. Повторная ЭМБ: КО – 1В, ГО – AMR-I. Больной зависим от терапевтических доз инотропной поддержки добутрексом. 7.02.08 г. – остановка сердца.

Важной особенностью сцинтиграмм этого больного явилось появление зоны глубокой патологической асинхронии на верхушке (рис. 3). Этот феномен как признак неблагоприятного исхода у больных с пересаженным сердцем был отмечен нами ранее при выполнении радионуклидной вентрикулографии [7].

ОБСУЖДЕНИЕ

После применения циклоспорина частота гистологических и гемодинамических доказательств отторжения снижается [6]. Однако сегодня наблюдение значительного гуморального отторжения в отсутствие значимого клеточного отторжения не является необычным [1–3, 7]. Mills et al. в многоцентровом исследовании подтвердили, что гемодинамические нарушения, связанные с отторжением, будучи нечастыми (5% пациентов), указывают на плохой прогноз [17]. Кроме того, пациенты с нарушениями гемодинамики с «негативными» результатами биопсии клинически оказались гораздо тяжелее больных с позитивными, клеточными вариантами отторжения. То есть помимо лимфоцитарной инфильтрации в отторжении могут участвовать другие, более важные иммунологические механизмы. Такие варианты отторжения существуют, поэтому важно грамотно оценить и интерпретировать соответствующие им нарушения гемодинамики.

Для обозначения криза отторжения миокарда без признаков клеточного отторжения необходимы ответы на два вопроса: «Как определить негативность

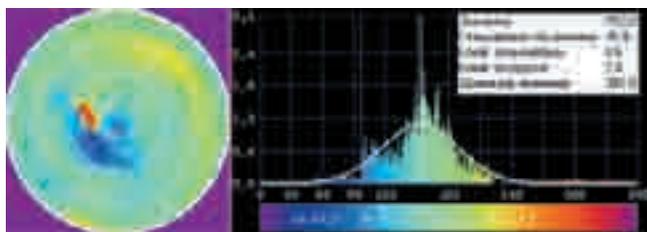


Рис. 3. На сцинтиграммах представлены карта фазового изображения ЛЖ (слева) и гистограмма фазового изображения (справа) от 18.02.08 г. По сравнению с двумя предыдущими случаями патологическая асинхрония выражена здесь гораздо сильнее, что видно при сравнении величин показателей «Стандартное отклонение» и «Диапазон значений» фазовой гистограммы. Кроме этого, видна зона глубокой патологической асинхронии, ограниченная верхушкой

Таблица 3

Результаты исследований б-го Б.

Результаты прижизненной биопсии			Томосцинтиграфия				ЭХО
Дата	Клеточное	Гуморальное	ФВ ЛЖ	НДС	НСИ	ДА	ФВ ЛЖ
27.11.06 г.	0	AMR-0	–	–	–	–	68
15.12.06 г.	0	AMR-0	–	–	–	–	–
20.12.06 г.	0	AMR-0	–	–	–	–	–
16.01.07 г.	1А	AMR-0	–	–	–	–	–
25.12.07 г.	Недостаток материала	AMR-1	–	–	–	–	–
22.01.08 г.	1А–В	AMR-1	–	–	–	–	–
18.02.08 г.	1А–В	AMR-1	39%	31	22	127	48%
03.03.08 г.	Дата смерти		–	–	–	–	–

ДА – диапазон асинхронии (в градусах), НСИ – нарушения систолического утолщения в score, НДС – нарушения движения стенки в score. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка. Клеточное – клеточное отторжение (по степеням – 0, 1А, 1В...). Гуморальное – гуморальное отторжение (по степеням – AMR-0, AMR-I...)

биопсии миокарда?» и «Как определить эпизод отторжения?». Сегодня на эти вопросы ответить можно лишь косвенно.

Существуют различные недостатки нынешней системы градуирования острого отторжения. Во-первых, у больных с нарушениями гемодинамики при биопсии иногда находят только отторжение низких градаций или даже отсутствие отторжения [16, 17]. После добавления к стандартной иммуносупрессии плазмафереза, стероидной пульстерапии и т. д. у таких пациентов часто восстанавливается гемодинамика, несмотря на отрицательные результаты биопсии. Объяснением ложнонегативной биопсии может быть ошибка в выборе образца: малое количество материала в образце, взятом из большого органа. Во вторых, высокая градация отторжения может быть выявлена у клинически нормальных пациентов с пересаженным сердцем. В третьих, нынешняя система не подчеркивает значения гуморального (модулированного антителами) отторжения, которое может быть причиной большинства биопсия-негативного отторжения [12].

В начале эры трансплантации сердца более 50% пациентов страдали хотя бы от одного значительного эпизода клеточного отторжения в течение первого года [8]. Сегодня только у 3% взрослых пациентов отмечают эпизоды клеточного отторжения 3–4-й градации, тогда как у 10–20% реципиентов сердца эпизодически возникают нарушения гемодинамики без доказательств клеточного отторжения по результатам биопсии.

Hammond et al. были первыми, кто придал серьезное значение отторжению трансплантата, вызванного только антителами [13]. Используя световую микроскопию и иммунофлюоресценцию, группа Utah показала, что у пациентов с нарушениями гемодинамики, не связанными с клеточным отторжением по результатам эндомикардиальной биопсии, отмечается набухание эндотелия и отложение в стенках капилляров иммуноглобулинов и комплемента. В этих случаях отмечали высокую летальность, связанную с гибелью трансплантата [16].

Saito S. et al. успешно лечили пациента, у которого развился кардиогенный шок, требовавший экстракорпоральной поддержки на восьмой день после трансплантации сердца, а эндомикардиальная биопсия не показала клеточного отторжения, но показала накопление компонента комплемента C4d в эндотелии капилляров. Этого пациента успешно лечили плазмаферезом и введением анти-CD20 моноклональных антител, rituximab и стероидной пульстерапией в сочетании со стандартной иммуносупрессивной терапией [18].

Клиническими проявлениями отторжения могут быть слабость, недомогание или симптомы вирусной инфекции, такие как желудочно-кишечные рас-

стройства, тошнота и рвота, которые и наблюдались у нашей больной. Большинство объективных доказательств клинически значимого отторжения трансплантата документированы гемодинамическими расстройствами, которые отвечают на иммуносупрессию. Гемодинамические расстройства можно определить по изменению сердечного выброса, фракции выброса, давлению в полостях сердца и в легочной артерии. В большом многоцентровом исследовании гемодинамические расстройства были определены наличием хотя бы одного из следующих признаков: 1) снижение ФВ ЛЖ до 30% и ниже или снижение ФВ ЛЖ на 25% от исходного значения по результатам эхокардиографии; 2) снижение скорости укорочения до 20% и менее или снижение от исходного значения на 25% и ниже по результатам эхокардиографии; 3) потребность в инотропной поддержке [10].

Методы сцинтиграфии также широко использовали при наблюдении за больными с пересаженным сердцем. Так, Lee et al., исследовав 247 больных с пересаженным сердцем методом радионуклидной вентрикулографии, отметили, что снижение ФВ ЛЖ в случаях отторжения оказалось значительно более чувствительным критерием, чем результаты биопсии [14]. Ранее мы наблюдали 38 пациентов с пересаженным сердцем методом радионуклидной вентрикулографии, и помимо фракции выброса, важным показателем прогноза оказалась патологическая асинхрония миокарда левого желудочка [8]. Выполнив более 100 радионуклидных вентрикулограмм, мы нашли, что с развитием клинических признаков сердечной недостаточности и гибелью больных с пересаженным сердцем наиболее плотно коррелировала развивающаяся патологическая асинхрония верхушки левого желудочка. Именно этот феномен и был отмечен у последнего из представленных нами пациентов. Правда, асинхрония была выявлена уже новым методом – перфузионной томосцинтиграфией, синхронизированной с ЭКГ. Но, как мы видим, от перемены методов результат не изменился. Воспроизводимость – важнейшая черта любого показателя.

В нашем наблюдении резкое снижение ФВ ЛЖ по результатам перфузионной томосцинтиграфии, синхронизированной с ЭКГ, отмечалось у всех больных не менее чем за несколько недель, а у первой больной – месяцев, до гибели. Более того, параллельно отмечалось увеличение диапазона патологической асинхронии миокарда пересаженного сердца, рост нарушений систолического утолщения и подвижности стенки левого желудочка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эти результаты еще раз подтверждают, что расстройства функции левого желудочка могут быть

объективным признаком начинающегося отторжения трансплантата, независимо от наличия признаков клеточного отторжения при биопсии миокарда у больных с пересаженным сердцем, независимо от метода, выявляющего эти расстройства.

С другой стороны, при высокой чувствительности нарушения функции миокарда не являются специфичными только для отторжения пересаженного сердца [15]. Однако при наблюдении за больными с пересаженным сердцем врач в первую очередь должен думать об исключении наиболее часто встречающегося осложнения – отторжения трансплантата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Beletskaya L.V., Baranova F.S., Kupriyanova A.G.* C4d-complement component as one of the humoral rejection markers // *Heart Lung. Transplant.* 2005. Vol. 24 (Issue 8). P. 1125–1126.
2. *Kormer A.Y., Kazakov E.N., Shumakov V.I.* Heart allograft rejection of the humoral type is a continuing «rheum-like» process // *Heart Lung. Transplant.* 2006. Vol. 25. № 8. P. 998–1000.
3. *Куприянова А.Г., Белецкая Л.В.* Антителоопосредованное (гуморальное) отторжение аллотрансплантата сердца // *Материалы IV Всероссийского съезда трансплантологов. М., 2008. С. 22–23.*
4. *Миронков А.Б., Честухин В.В., Миронков Б.Л. и др.* Сопоставление значений фракции выброса и объемов левого желудочка, исследованных методом перфузионной томосцинтиграфии миокарда, синхронизированной с ЭКГ (gated SPECT), с результатами рентгеноконтрастной вентрикулографии и эхокардиографии у больных ишемической кардиомиопатией // *Вестник трансплантол. и искусственных органов.* 2006. № 2. С. 56–59.
5. *Остроумов Е.Н., Котина Е.Д., Слободяник В.В. и др.* Синхронизированная с ЭКГ перфузионная томосцинтиграфия в оценке перфузии, функции и асинхронии миокарда левого желудочка при ресинхронизирующей терапии // *Вестник трансплантол. и искусственных органов.* 2009. № 2. С. 37–42.
6. *Трансплантация сердца: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Шумакова. М., 2006. С. 247–255.*
7. *Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Белецкая Л.В.* Отторжение гуморального типа при аллотрансплантации сердца. Тверь: Триада, 2003. 183 с.
8. *Шумаков В.И., Остроумов Е.Н., Сонин С.А. и др.* Радионуклидная вентрикулография в оценке функции миокарда левого и правого желудочков пересаженного сердца // *Вестник трансплантол. и искусственных органов.* 2002. № 2. С. 3–8.
9. *Billingham M.E., Gary R.B., Hammond E.N. et al.* A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection study group // *J. Heart. Transplant.* 1990. Vol. 9. № 6. P. 587–593.
10. *Cogert G.A., Subherwal S., Wu G. et al.* Incidence of non-cellular (humoral) rejection unchanged in the 1990 decade despite a decrease in cellular rejection // *Heart Lung. Transplant.* 2003. Vol. 22. Issue 1. P. S119–S142.
11. *Eison H.J., Tuzcu E.M., Dorent R. et al.* Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac transplant recipients // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. № 9. P. 847–858.
12. *Fishbein M.C., Kobashigawa J.* Biopsy-negative cardiac transplant rejection: etiology, diagnosis, and therapy // *Current Opinion in Cardiology.* 2004. Vol. 19. Issue 2. P. 166–169.
13. *Hammond E.H., Yowell R.L., Nunoda S. et al.* Vascular (humoral) rejection in heart transplantation: pathologic observation and clinical complications // *J. Heart. Transplant.* 1989. Vol. 8. P. 430–443.
14. *Lee K.J., Wallis J.W., Miller R.T. et al.* The Clinical Utility of Radionuclide Ventriculography in Cardiac Transplantation // *J. Nucl. Med.* 1990. Vol. 31. P. 1933–1939.
15. *McGovern P.C., Blumberg E.A.* Differentiation Between Infection and Rejection in the Management of Cardiac Transplant Patients // *Current Infectious Disease Reports.* 2001. Vol. 3. P. 328–332.
16. *Michaels P.J., Espejo M., Kobashigawa J. et al.* Humoral rejection in cardiac transplantation: risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease // *J. Heart. Lung. Transplant.* 2003. Vol. 22. P. 58–69.
17. *Mills R.M., Naftel D.C., Kirklin J.K. et al.* Heart transplant rejection with hemodynamic compromise: a multi-institutional study of the role of endomyocardial cellular infiltrate // *J. Heart. Lung. Transplant.* 1997. Vol. 16. P. 813–821.
18. *Saito S., Matsumiya G., Fukushima N. et al.* Successful Treatment of Cardiogenic Shock Caused by Humoral Cardiac Allograft Rejection // *Circ. J.* 2009. Vol. 73. P. 970–973.
19. *Stewart S., Winters G.L., Fishbein M.C. et al.* Revision of the 1990 Working Formulation for the standardization of nomenclature of the diagnosis of the heart rejection // *J. Heart. Lung. Transplant.* 2005. 24. № 11. P. 1710–1720.