

ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЕ СЕРДЦЕ. ПРАВОЖЕЛУДОЧКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, ОТТОРЖЕНИЕ ИЛИ МИОКАРДИТ?

Остроумов Е.Н.¹, Котина Е.Д.², Саитгареев Р.Ш.¹, Шумаков Д.В.¹, Казаков Э.Н.¹, Попцов В.Н.¹, Полоцкая Т.М.¹, Кормер А.Я.¹, Захаревич В.М.¹, Ильинский И.М.¹, Можейко Н.П.¹, Рябоштанова Е.И.¹, Белецкая Л.В.¹, Куприянова А.Г.¹, Войлокова Р.Я.¹, Пестрецова Т.В.¹, Миронов С.В.¹, Ермоленко А.Е.¹

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

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Дифференцирование причин правожелудочковой недостаточности пересаженного сердца должно быть комплексным. Мужчина 28 лет с дилатационной кардиомиопатией был подвергнут ортотопической трансплантации сердца. После трансплантации развилась прогрессирующая правожелудочковая недостаточность. Биопсия (в количестве 5) не выявила признаков отторжения миокарда. Только при gated SPECT были отмечены признаки воспаления в боковой стенке ПЖ. Правожелудочковая недостаточность нарастала, и спустя 6 месяцев больному успешно была выполнена ретрансплантация сердца. Вирусологическое исследование выявило наличие вируса Эпштейна–Барр в миокарде. Иммуногистохимические исследования эксплантационного сердца исключили лимфопролиферативное заболевание. Заключительный диагноз – миокардит.

Ключевые слова: трансплантация сердца, правожелудочковая недостаточность, миокардит, перфузионная томосцинтиграфия миокарда, синхронизированная с ЭКГ

TRANSPLANTED HEART. RIGHT VENTRICULAR FAILURE, REJECTION OR MYOCARDITIS?

Ostroumov E.N.¹, Kotina E.D.², Saitgareev R.Sh.¹, Shumakov D.V.¹, Kazakov E.N.¹, Poptsov V.N.¹, Polotskaya T.M.¹, Kormer A.Y.¹, Zakharevich V.M.¹, Ilinsky I.M.¹, Mojeiko N.P.¹, Ryaboshtanova E.I.¹, Beletskaya L.V.¹, Kupriyanova A.G.¹, Voilokova R.Y.¹, Pestretsova T.V.¹, Mironov S.V.¹, Ermolenko A.E.¹

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

² Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg

The differentiation of the cases of the right ventricular failure in transplanted heart should be complex and challenging. The 28-year old man with dilated cardiomyopathy underwent orthotopic heart transplantation. After transplantation developed right ventricular failure. The biopsy (n = 5) didn't reveal any signs of myocardial rejection. There were noted some signs of inflammation in lateral right ventricular wall only by gated SPECT. The right ventricular failure increased and 6 months later there was successfully performed the heart retransplantation on the patient. The virusological study revealed the Epstein–Barr virus in myocardium. The explanted heart research excluded lymphoproliferative disease by immunogystochemical tests. The final diagnosis is myocarditis.

Key words: cardiac transplantation, right ventricular failure, myocarditis, gated SPECT

Статья поступила в редакцию 18.01.11 г.

Контакты: Остроумов Евгений Николаевич, д. м. н., профессор лаборатории радиоизотопной диагностики ФГУ «ФНЦТНО им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ. Тел. 8-903-182-62-16, e-mail: oenmagadan@yandex.ru

Несмотря на успехи, достигнутые при пересадке сердца, острая недостаточность правого желудочка (ОНПЖ) трансплантата остается грозным осложнением. В раннем послеоперационном периоде это осложнение встречается у 20% пациентов [1, 2, 3]. Причинами развития ОНПЖ являются легочная гипертензия и патология самого миокарда. Дифференциальная диагностика причин развития ОНПЖ является одной из актуальных задач после трансплантации сердца. Вашему вниманию представляем такое наблюдение.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

15 января 2010 года больному Л. 27 лет выполнена ортотопическая трансплантация сердца. Предтрансплантационный диагноз: дилатационная кардиомиопатия (ДКМП); относительная недостаточность митрального и трехстворчатого клапанов сердца; НК 2Б. ФК 3–4 по NYHA; легочная гипертензия (ЛСС – 10 ед. Вуда, при пробе с оксидом азота уменьшение до 5 ед. Вуда), статус 1Б по UNOS; гепатомегалия; нефроптоз справа.

В послеоперационном периоде развилась острая недостаточность ПЖ, что явилось показанием для подключения обхода правого желудочка, который был отключен через сутки в связи со стабилизацией функции пересаженного сердца.

На 12-е сутки после пересадки сердца выявлена недостаточность трехстворчатого клапана 2-й степени.

27 января 2010 года выполнены ушивание овального окна и пластика трехстворчатого клапана по Бойду.

Однако, несмотря на выполненную операцию, сохранялась правожелудочковая недостаточность (гидроторакс, асцит, отеки, необходимость в использовании инотропных препаратов для поддержания адекватного сердечного выброса). В связи с развитием почечной недостаточности застойного генеза проводили ультрафильтрацию с последующим переходом на программный гемодиализ.

Сцинтиграфия миокарда (методика описана ранее [12]) от 21.02.2010: визуализируется миокард ЛЖ с равномерным распределением перфузии и гипокинезом МЖП. Внутривентрикулярная асинхрония в пределах нормы. Значительное замедление изгнания из ЛЖ. Диастолическая дисфункция по рестриктивному типу. ФВ ЛЖ 74%. Свободная стенка ПЖ гипертрофирована (гипертрофирована?). Внутривентрикулярная патологическая асинхрония ПЖ. Выраженная диастолическая дисфункция ПЖ. ФВ ПЖ 34%.

Центральная гемодинамика 24.03.10 (на фоне добутрекса 3,6 мкг/кг/мин): АД 155/100; ЧСС 81 в мин; ДПП 17 мм рт. ст.; ДЛА 55/34/22; ДЗЛК 23 мм рт. ст.; СВ 4,3 л/мин; СИ 2,3 л/м²/мин; ТПГ

11 мм рт. ст.; ОЛСС 2,6 ед. Вуда. Методом термодилуционной флоуметрии правых отделов сердца оценивали объемы и ФВ ПЖ. КДО ПЖ = 93 мл. ФВ ПЖ = 26%.

ЭКГ от 12.04.10: ритм синусовый, ЧСС 102 в мин. Неполная блокада ПНПГ от 17.05.10: ритм синусовый, ЧСС 96 в мин. PQ – 0,08 мсек, QRS – 0,11 мсек, QT – 0,38 мсек.

ЭХО-КГ от 12.04.10: АО 3,0 см; ЛП 4,1 см; ПЖ 2,9 см; МЖП 1,15 см; ЗСТ 1,1 см; ЛЖ по Тейхольцу: КДР 4,2 см; КДО 79 мл; КСР 2,9 мл; КСО 31 мл; УО 48 мл; ФИ 61%, нормокинез стенок ЛЖ, дискинез МЖП. Клапанный аппарат: АК-створки – б/о. МК – б/о, регургитация в ЛП 0–1 ст. ТК – б/о, регургитация в ПП 0–1 ст. Рсист. ЛА – 35 мм рт. ст. Жидкость в плевральных полостях, около 500 мл. От 17.05.10: АО 2,8 см; ЛП 4,2 см; ПЖ 2,6 см; МЖП 1 см; ЗСТ 1,1 см. ЛЖ по Тейхольцу: КДР 4,1 см; КДО 72 мл; КСР 2,6 см; КСО 25 мл; УО 47 мл; ФИ 65%, нормокинез стенок ЛЖ. Клапанный аппарат: АК-створки – б/о. МК – б/о, регургитация в ЛП 0–1 ст. ТК – б/о, регургитация в ПП 0–1 ст.

В шести эндомиокардиальных биоптатах, полученных по протоколу, диагностирована только легкая степень острого клеточного отторжения. Признаков острого гуморального отторжения ни в одном случае выявлено не было.

Уже через 2 месяца после трансплантации сердца – увеличение перфузии (гиперемия) и увеличение толщины боковой стенки ПЖ без увеличения его полости, региональная асинхрония миокарда в этой же области могли быть признаками воспаления.

Учитывая выраженную сердечную недостаточность, а также неэффективность консервативной терапии, принято решение о ретрансплантации сердца, которая была успешно выполнена 3 июня 2010 года.

После ретрансплантации сердца было проведено детальное морфологическое исследование эксплантowanego первичного трансплантата. Установлено, что масса желудочков сердца 245 г, размеры 10 × 11 × 4 см. Коронарные артерии широкие, чистые, проходимы на всем протяжении, небольшие пристеночные бляшки в передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. Периметр правого желудочка 11,5 см, толщина миокарда – 0,4 см. Периметр левого желудочка 13,5 см, толщина миокарда 1,1 см. В створках МК обнаружены небольшие фиброзные утолщения в месте отхождения хорд. Миокард – дряблой консистенции, темно-коричневого цвета, без видимых очаговых изменений.

При гистологическом исследовании в эпикарде, миокарде и частично в эндокарде были выявлены массивные периваскулярные скопления лимфоидных клеток с примесью бластных форм. Наиболее крупные густые воспалительные инфильтраты,

состоящие из лимфоцитов, лимфобластов, плазматических клеток и многоядерных макрофагов, были найдены в эпикарде. В зонах воспаления отмечена реакция эндотелия микрососудов (рис. 1). В миокарде воспаление локализовалось, в основном, в интерстиции и не распространялось на кардиомиоциты, но наблюдалась значительная белковая дистрофия миоцитов (рис. 2). Кроме того, в миокарде были найдены множественные васкулиты на микроциркуляторном уровне (рис. 3). Воспалительная инфильтрация в артериях мышечного типа, даже в зонах интенсивной инфильтрации, отсутствовала (рис. 4), но имели место флебиты (рис. 5). Выраженная воспалительная инфильтрация отмечалась также в участках очагового склероза и липоматоза миокарда. Здесь же особенно много встречалось многоядерных макрофагов (рис. 6). В эндокарде на большем протяжении воспаление отсутствовало, только местами отмечено распространение

воспалительных клеток с миокарда на эндокард (рис. 7). Встал вопрос о дифференциальной диагностике между лимфопролиферативным заболеванием и миокардитом. Однако после консультации препаратов в Гематологическом научном центре РАМН диагноз лимфомы был снят. (При иммуногистохимическом исследовании в сердце выявляется массивная инфильтрация лимфоидными клетками, большая часть которых CD3+, CD43+, CD5+, среди них есть CD4+ и CD8+ с преобладанием последних. Все они CD10-. В меньшем количестве выявляются CD20+ и CD79a+ В-лимфоидные клетки, они CD5-, CD23-, CD10-. Среди них есть карра+ и lambda+. Рассеяны CD38+ плазматические клетки. Заключение: выявленные в сердце изменения больше укладываются в картину реакции «трансплантат против хозяина». Изменений, характерных для лимфопролиферативного заболевания, не найдено. 07.07.2010 г. И.Б. Капланская.)

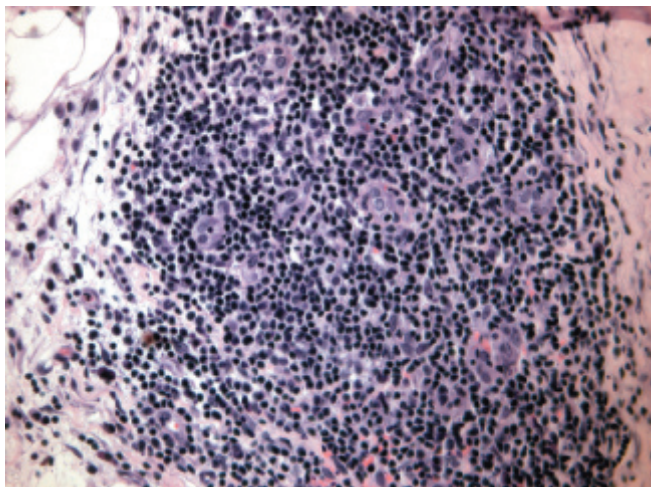


Рис. 1. Эндотелиоз микрососудов в зонах воспаления эпикарда. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

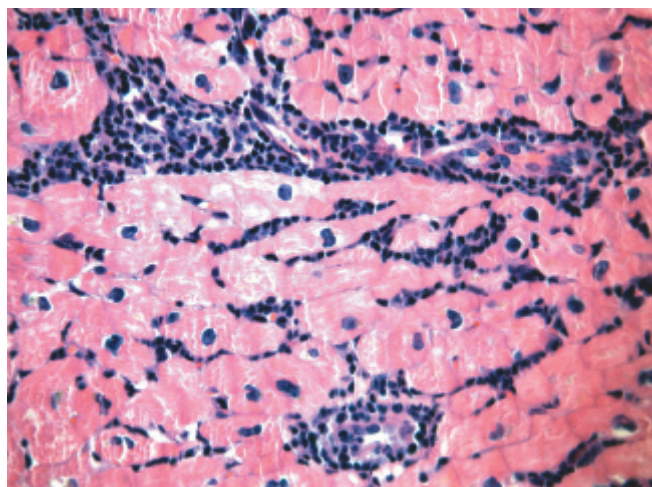


Рис. 3. Воспаление стенки микрососудов миокарда. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

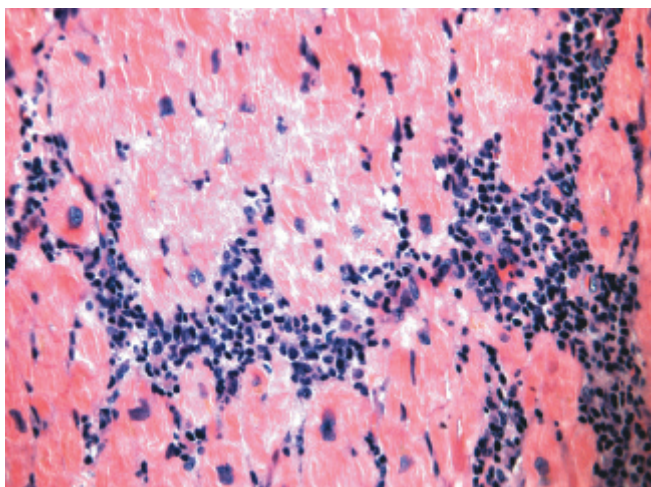


Рис. 2. Интерстициальное воспаление миокарда и белковая дистрофия кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

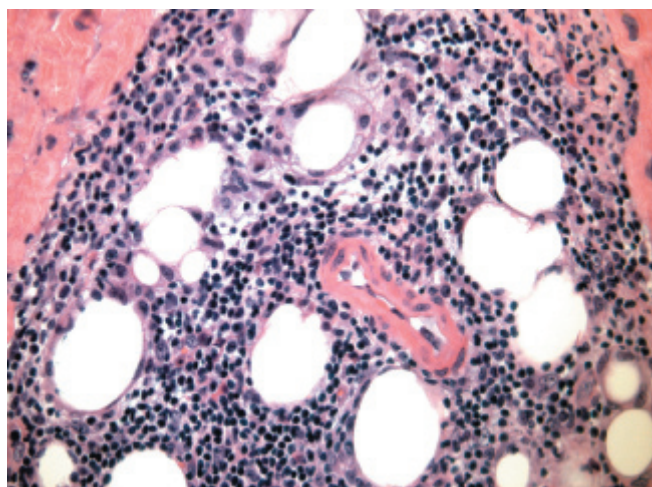


Рис. 4. Интактная артерия мышечного типа в зоне интенсивной воспалительной инфильтрации. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

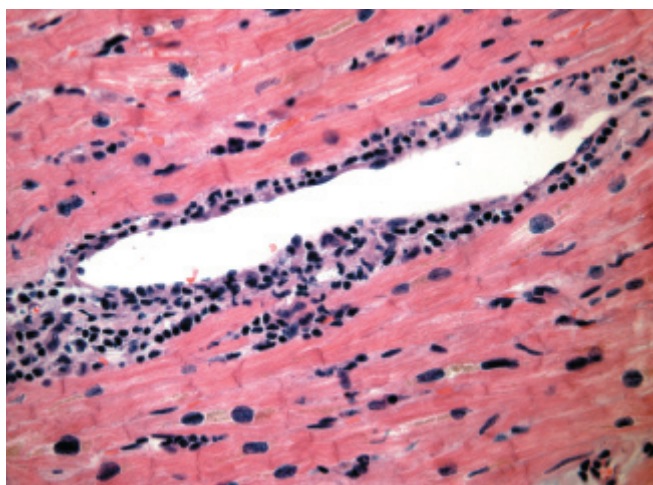


Рис. 5. Воспаление стенки вены миокарда. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

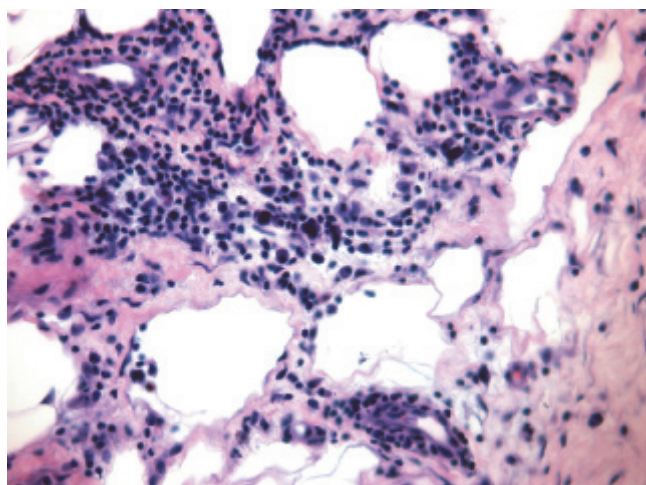


Рис. 6. Многоядерные макрофаги в воспалительном инфильтрате миокарда. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

Окончательный гистологический диагноз: хронический интерстициальный миокардит трансплантированного сердца.

Этот диагноз не противоречит результатам иммуногистохимических исследований миокарда пяти эндомикардиальных биоптатов, проведенных в патолого-анатомическом отделении ФГУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова», руководитель – профессор И.М. Ильинский. В биоптатах отсутствовали признаки гуморального типа острого отторжения – фиксация С4d компонента комплемента была выявлена только в стенке артерий, но отсутствовала в сосудах капиллярного типа. Результаты полимеразной цепной реакции (ПЦР), выявившие наличие вируса Эпштейна–Барр (Э–Б) как в периферической крови, так и в миокарде, дают основание предположить вирусную этиологию миокардита (табл.).

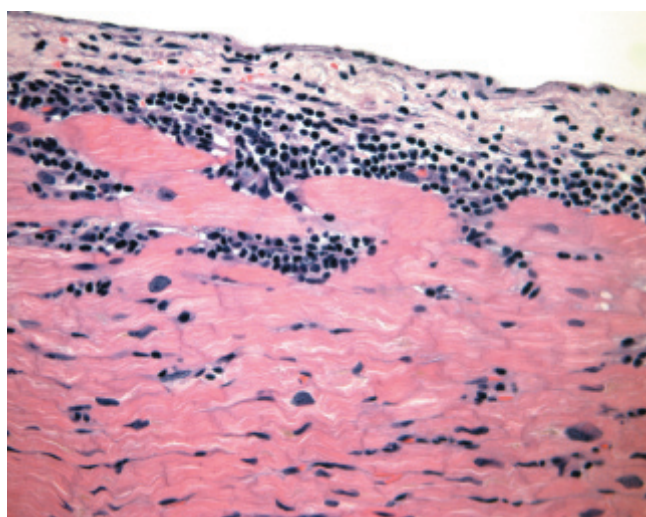


Рис. 7. Парциальное воспаление эндокарда. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

Таблица

Определение ДНК-содержащих вирусов методом ПЦР в миокарде и плазме периферической крови

Результаты томосцинтиграфии	Миокард			Кровь		
	Дата ПЦР	ЦМВ	Э–Б	Дата ПЦР	ЦМВ	Э–Б
15.02.2010	04.02.2010	–	+	09.02.2010	+	–
	03.03.2010	–	+	01.03.2010	–	+
				09.03.2010	–	–
25.03.2010	25.03.2010	–	+	22.03.2010	–	+
				05.04.2010	–	–
				13.04.2010	–	–
11.05.2010	11.05.2010	–	+	11.05.2010	–	–
				03.06.2010	–	+
17.06.2010 (в уже ретрансплан- тированном сердце)	15.06.2010	–	–	15.06.2010	+	+
				28.06.2010	+	+

Примечание. ЦМВ – цитомегаловирус; Э–Б – вирус Эпштейна–Барр.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном наблюдении у пациента в течение первого полугодия после трансплантации сердца имела место правожелудочковая сердечная недостаточность при отсутствии признаков клеточного и гуморального острого отторжения трансплантата. Превалировала правожелудочковая недостаточность, резистивная к терапии.

Какова же причина этого состояния? Учитывая результаты морфологического исследования удаленных желудочков аллотрансплантированного сердца, очень кратко можно заключить:

1) никаких анатомических (макроскопическое исследование препарата) предпосылок правожелудочковой недостаточности не было;

2) воспалительный характер нарушений функции миокарда, и прежде всего правого желудочка, который предполагали по результатам сцинтиграфии миокарда, подтвержден результатами морфологического исследования;

3) очевидно, результаты морфологического исследования не соответствовали результатам биопсий (6 исследований), что говорит о недостатках последних;

4) даже после морфологического исследования изъятых сердца окончательный диагноз миокардита оказался непростым, потребовавшим дифференциальной диагностики между лимфомой и миокардитом.

О способности вируса Э–Б провоцировать лимфопролиферативные заболевания в пересаженных органах известно уже не первое десятилетие [4, 5]. Также давно известна способность вируса Э–Б вызывать миокардиты [6]. Миокардиты, вызванные вирусом Э–Б, могут протекать как хронически [7], так и остро, вплоть до летального исхода [8].

Миокардит, который клинически манифестировался правожелудочковой недостаточностью и был локализован только в правом желудочке, также был описан в литературе [9], но касался не трансплантированного, а собственного сердца. В нашем же случае наблюдался миокардит не собственного, а трансплантированного сердца, и поражал не только правый, но и левый желудочек. В последнем был более выражен воспалительный процесс. Диагноз поставлен на материале исследований эксплантационных желудочков при ретрансплантации сердца.

Сам факт слабой чувствительности биопсии при миокардитах и диагностике отторжения миокарда известен [10, 11]. Недавно и мы опубликовали статью, посвященную биопсия-негативному отторжению трансплантированного сердца [12]

Каким же образом неинвазивному методу визуализации миокарда удалось в значительной степени «предугадать» окончательный диагноз миокардита? Если мы обратимся к результатам радиоизотопно-

го исследования, то оказывается, что увеличение перфузии и патологическая асинхрония свободной боковой стенки ПЖ без увеличения его размеров была отмечена еще при первом исследовании пересаженного сердца (рис. 8). Такие изменения нельзя было объяснить ни незначительным повышением давления в системе легочной циркуляции (размеры полости ПЖ не увеличились), ни морфологическими изменениями в стенке самого ПЖ. Топографическое совпадение зон высокой перфузии и нарушений функции в виде локальной асинхронии можно

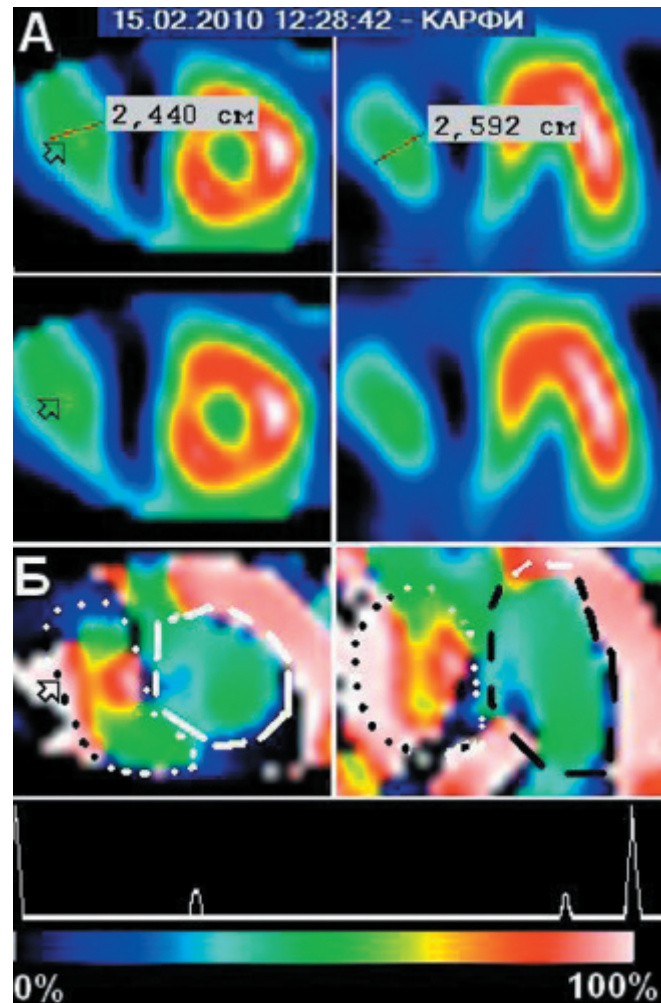


Рис. 8. В верхнем ряду А расположены срединные срезы перфузии миокарда в двух стандартных плоскостях. Слева направо – корональный и трансверсальный. Под ними, в ряду Б, расположены топографически идентичные изображения перфузии фазовые изображения. Под ними – цветовая шкала и схема одного сердечного цикла, соответствующие фазовым изображениям. Для удобства пунктирными контурами обозначена зона ЛЖ, точечными контурами – зона ПЖ. Стрелками указана зона асинхронии в боковой стенке гиперемированного миокарда ПЖ. Цвет на фазовых изображениях и цветовой шкале отражает момент наступления механической систолы в каждой точке изображения. Видно, что все точки ЛЖ достигают момента конечной систолы в первой половине сердечного цикла, а клетки зоны патологической асинхронии в ПЖ – во второй половине цикла

объяснить региональным воспалением. Результаты вирусной полимеразной цепной реакции позволяют полагать, что воспаление связано с наличием в миокарде вируса Э–Б. По мере распространения воспаления на левый желудочек от исследования к исследованию увеличиваются параметры его внутрижелудочковой асинхронии, и в результате – падение фракции выброса ЛЖ в последнем исследовании перед ретрансплантацией (рис. 9).

Клинически важным фактом является локализация воспаления в основном в интерстиции без распространения на кардиомиоциты. Отсутствие признаков некроза миокарда объясняет отсутствие локальных снижений перфузии при сцинтиграфии. С другой стороны, это показывает, что интерстициальный миокардит и в отсутствие некроза кардиомиоцитов способен привести к самым тяжелым последствиям.

Гистологические изменения при миокардитах и отторжении пересаженного сердца частично могут совпадать. Прежде всего это лимфоцитарная инфильтрация при вирусных и аутоиммунных формах миокардитов. Известно, что этиология миокардитов пересаженного сердца разнообразна [13, 14]. Что же касается непосредственно вируса Э–Б, Love K. в главе «Infection in relation of thoracic transplantation» монографии под редакцией Cooper

D.K. с соавторами [15] отмечал, что вирус Эпштейна–Барр может и потенциально переноситься с донорским органом, и реактивироваться в организме реципиента.

Подчеркивая необходимость своевременной диагностики воспалительных заболеваний миокарда, K.L. Vaughman [10] в известной статье «Диагноз миокардитов – смерть Далласовских критериев» призывает клиницистов, патологов, иммунологов и молекулярных кардиологов способствовать разработке новых критериев, которые включали бы клиническую картину, гистопатологию, иммуногистохимию, вирусную полимеразную цепную реакцию и анализ изображений миокарда.

В нашем наблюдении только последние два метода несли информацию о том, что затем было получено при морфологическом исследовании удаленных желудочков трансплантированного сердца.

Развитие методов визуализации миокарда увеличивает возможность выявления признаков поражения трансплантата в отсутствие общепризнанных критериев по результатам исследований материала биопсий. Внедрение таких методов в клинику может способствовать своевременному началу эффективной терапии не только острого отторжения пересаженного сердца, но и миокардитов, а также других видов патологии.

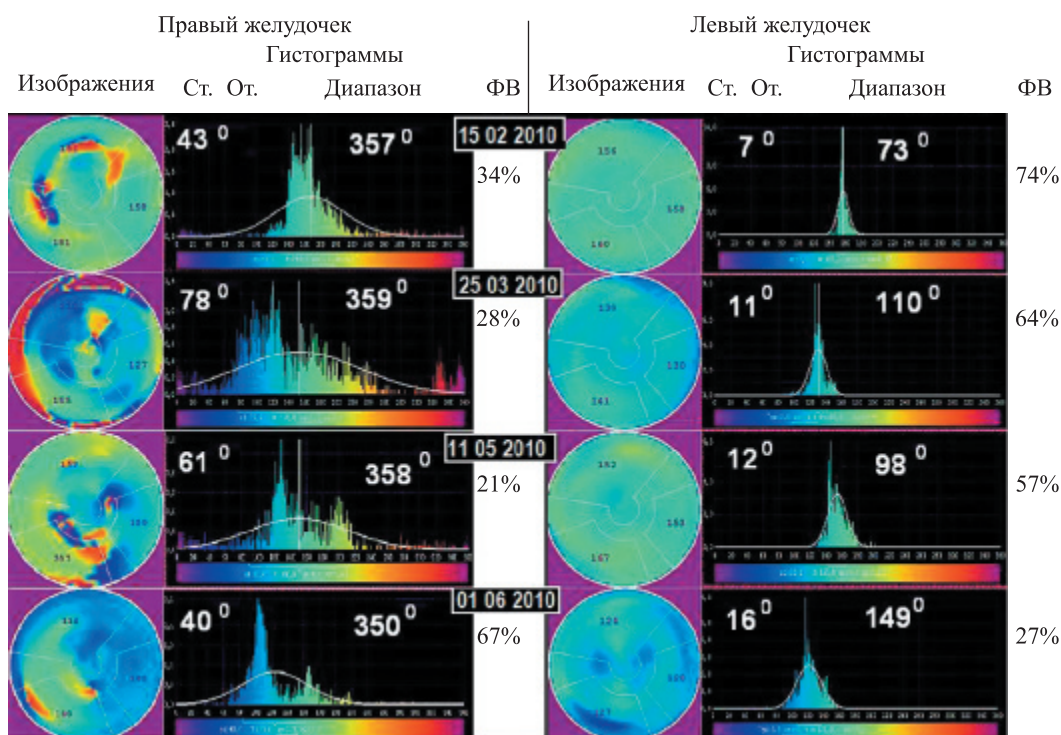


Рис. 9. Фазовые изображения и гистограммы правого и левого желудочков, полученные из всех 4 исследований, выполненных в период наблюдения. Результаты расположены начиная с первого исследования в верхнем ряду последовательно вниз. Видно, что в левом желудочке по мере нарастания внутрижелудочковой патологической асинхронии в виде роста стандартного отклонения пика фазовой гистограммы и диапазона асинхронии снижается и ФВ ЛЖ. При этом само фазовое изображение ЛЖ остается равномерным, без ярких локальных изменений. Достигнув диапазона асинхронии в 149 градусов, ФВ ЛЖ резко падает

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hosenpud J.D., Bennett L.E., Keck B.M. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: seventeenth official report-2000 // J. Heart. Lung Transplant. 2000. Vol. 19. P. 909–931.
2. Stobierska-Dzierzek B., Awad H., Michler R.E. The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients // J. Am. Coll Cardiol. 2001. Vol. 38. P. 923–931.
3. Taylor D.O., Edwards L.B., Boucek M.M. et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report-2007 // J. Heart Lung Transplant. 2007. Vol. 26. P. 769–814.
4. Paya C.V., Fung J.J., Nalesnik M.A. et al. Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders // Transplantation. 1999. Vol. 68. № 10. P. 1517–1525.
5. Hirokawa M., Kawabata Y., Fujishima N. et al. Late-onset post-transplant lymphoproliferative disease presenting as massive occult gastrointestinal haemorrhage // Singapore Med. J. 2008. Vol. 49. № 5. P. e117–e120.
6. Reitman M.J., Zirin H.J., DeAngelis C.J. Complete Heart Block in Epstein-Barr Myocarditis // Pediatrics. 1978. Vol. 62. № 5. P. 847–849.
7. Takano H., Nakagawa K., Ishio N. et al. Active myocarditis in a patient with chronic active Epstein-Barr virus infection // Int. J. Cardiol. 2008. Vol. 130. ISSN: P. 1874–1754.
8. Ishikawa T., Zhu B-Li, Li D-Ri et al. Epstein-Barr virus myocarditis as a cause of sudden death: two autopsy cases // Int. J. Legal Med. 2005. Vol. 119. P. 231–235.
9. McFalls E.O., van Suylen R.J. Myocarditis as a cause of primary right ventricular failure. Chest. 1993. Vol. 103. P. 1607–1608.
10. Baughman K.L. Diagnosis of Myocarditis – Death of Dallas Criteria. Circulation. 2006. Vol. 113. P. 593–595.
11. Fishbein M.C., Kobashigawa J. Biopsy-negative cardiac transplant rejection: etiology, diagnosis, and therapy. Current Opinion in Cardiology. 2004. Vol. 19. P. 166–169.
12. Остроумов Е.Н., Захаревич В.М., Котина Е.Д. и др. Результаты томосцинтиграфии миокарда, синхронизированной с ЭКГ, у больных с биопсия-негативным отторжением пересаженного сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. № 3. С. 62–68.
13. Baumgartner W.A. Heart and Lung Transplantation. 2002.
14. Kirklin J.K., Young J.B., McGiffin D.C. Heart Transplantation. 2002.
15. Cooper D.K.C., Miller L.W., Patterson G.A. The transplantation and replacement of thoracic organs. 1996.