

DOI: 10.15825/1995-1191-2014-4-5-10

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА ПРИ ВАСКУЛОПАТИИ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Миронков Б.Л.¹, Честухин В.В.¹, Тюняева И.Ю.¹, Рядовой И.Г.¹, Остроумов Е.Н.¹, Шевченко А.О.^{1, 2}, Миронков А.Б.², Кормер А.Я.¹

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва Российская Федерация

Цель исследования – показать патогенетическую значимость реваскуляризации миокарда и количественно оценить эффективность лечения васкулопатии сердечного трансплантата. **Материалы и методы.** 30 процедур коронарной ангиопластики выполнили 15 реципиентам сердечного трансплантата (8 мужчин и 7 женщин, возраст от 18 до 56 лет), у которых с помощью коронарографии в сроки от 1,5 до 12 лет после трансплантации сердца была диагностирована болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС). Определяли толерантность к физической нагрузке, объемные характеристики левого желудочка и оценивали диастолическую функцию сердца исходно и через неделю после реваскуляризации. Средний срок наблюдения после стентирования составил $35,5 \pm 5,5$ месяца. **Результаты.** Увеличилась толерантность к физической нагрузке за счет мощности выполняемой нагрузки (с $76,6 \pm 8,5$ до $116,9 \pm 9,6$ Вт), ее продолжительности (с $5,4 \pm 2,2$ до $8,5 \pm 4,1$ мин) и величины двойного произведения (со 198 ± 15 до 247 ± 24 ; $p < 0,05$). Происходило восстановление показателей диастолической функции (Ve/Va с $0,57 \pm 0,18$ до $1,15 \pm 0,2$; $p < 0,05$). В зависимости от возраста пациентов значимо различались сроки развития васкулопатии, частота и причины повторных вмешательств. В группе пациентов моложе 30 лет (7 пациентов) интервал времени между трансплантацией сердца и развитием васкулопатии вдвое короче, чем в возрастной группе старше 45 лет (8 пациентов). Молодые пациенты проявляли выраженную склонность к развитию рестенозов в стентах (20 коронарных вмешательств). **Заключение.** Динамика показателей функционального состояния левого желудочка сердца в результате реваскуляризации подтверждает ведущую роль ишемии миокарда в патогенезе страдания трансплантата при васкулопатии. Значимым фактором, влияющим на отдаленный результат коронарного вмешательства, является возраст пациента.

Ключевые слова: васкулопатия трансплантата, коронарная ангиопластика, рестеноз стента.

CLINIC EFFICIENCY OF MYOCARDIAL REVASCULARIZATION FOR CARDIAC ALLOGRAFT VASCULOPATHY

Mironkov B.L.¹, Chestukhin V.V.¹, Tyunyaeva I.Yu.¹, Ryadovoy I.G.¹, Ostroumov E.N.¹, Shevchenko A.O.^{1, 2}, Mironkov A.B.², Kormer A.Ya.¹

¹ V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Aim of the study is to show the pathogenetic importance of myocardial revascularization and to estimate quantitatively efficiency of the treatment of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. **Materials and methods.** 30 percutaneous coronary interventions (PCI) were performed to recipients of heart transplant (8 men and 7 women, aged from 18 to 56 years), who were diagnosed with cardiac allograft vasculopathy by coronary angiography within the time period from 1,5 to 12 years after heart transplantation. Before revascularization and one week after tolerances to physical activity, volume characteristics of the left ventricle were defined and diastolic function of heart was estimated. Average term of observation after stenting was $35,5 \pm 5,5$ months. **Results.**

Для корреспонденции: Миронков Борис Леонтьевич. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. 8 (499) 158-01-13. E-mail: mironkov@rambler.ru.

For correspondence: Mironkov Boris. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. 8 (499) 158-01-13. E-mail: mironkov@rambler.ru.

Tolerance to physical activity (from $76,6 \pm 8,5$ to $116,9 \pm 9,6$ W), its duration (from $5,4 \pm 2,2$ to $8,5 \pm 4,1$ min) and rate pressure product – RPP (from 198 ± 15 to 247 ± 24 P < 0,05) increased. There was a restoration of diastolic function (Ve/Va from $0,57 \pm 0,18$ to $1,15 \pm 0,2$ P < 0,05). Significant distinction in time frames of vasculopathy development, frequency and reasons of repeated interventions depending on age of patients is revealed. In the group of patients younger than 30 years of age (7 patients), the time interval between heart transplantation and vasculopathy development is twice shorter, than in more senior patient group, over 45 years old (8 patients). Young patients showed the expressed tendency to develop stent restenosis (20 coronary interventions). **Conclusion.** Dynamics in functional condition of the left ventricle as a result of revascularization confirms the leading role of myocardial ischemia in pathogenesis of transplant insufficiency due to vasculopathy. The significant factor influencing upon long-term result of coronary intervention is the age of the patient.

Key words: cardiac allograft vasculopathy, coronary intervention, stent restenosis.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) – наиболее значимый посттрансплантационный фактор, достоверно влияющий на прогноз отдаленной выживаемости реципиента. Выделяют два типа поражения коронарного русла при БКАПС: локальное формирование стенозов в проксимальных и средних сегментах эпикардальных артерий и диффузное сужение просвета с облитерацией дистального русла [1]. Показано, что выполнение чрескожной транслумиальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) при наличии БКАПС оказывает достоверное положительное влияние на выживаемость. Коронарная ангиопластика позволяет практически уравнивать степень риска для этой группы и для группы реципиентов без БКАПС относительно прогноза выживаемости [2].

Современная классификация БКАПС предусматривает использование функциональных критериев состояния миокарда левого желудочка сердечного трансплантата наряду с анатомической оценкой поражения коронарного русла [3]. Анализ динамики функциональных показателей при развитии васкулопатии позволил выявить нарушение диастолической функции, характерное для ишемического поражения сердечной мышцы [4]. Дополнительным и важным аргументом значимости ишемического повреждения миокарда при болезни коронарных артерий трансплантата является динамика функциональных критериев работы левого желудочка после устранения причин, вызывающих дефицит коронарного кровотока, в результате реваскуляризации трансплантата.

Цель настоящего исследования – показать патогенетическую значимость реваскуляризации миокарда и количественно оценить эффективность лечения васкулопатии сердечного трансплантата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлен анализ результатов выполнения 30 процедур ЧТКА 15 реципиентам сердечного трансплантата (8 мужчин и 7 женщин), у которых в

сроки от 1,5 до 12 лет после операции трансплантации сердца с помощью коронарографии была диагностирована БКАПС типа А по Gao S.Z. [5]. Возраст в момент трансплантации составлял от 18 до 56 лет, в период выполнения ЧТКА – от 20 до 65 лет.

Для оценки состояния коронарных артерий пересаженного сердца выполняли селективную коронарографию бедренным доступом по Сельдингеру. Видеорегистрацию изображения левой коронарной артерии (ЛКА) осуществляли в 6–8 проекциях, правой коронарной артерии (ПКА) – в 3 проекциях. Коронарографии и ЧТКА выполняли на цифровых ангиографических установках Axiom Artis (Siemens, Германия) и Integris 5000H (Philips, Голландия) с использованием неионных рентгеноконтрастных препаратов.

Поражение коронарного русла оценивали по классификации Gao S.Z. в модификации НИИТИО [1], выделяющей два основных типа ангиопатии трансплантата. Первый тип включает преимущественно локальные стенозы проксимальных, средних и дистальных сегментов крупных коронарных ветвей первого и второго порядка и соответствует типу А. Второй тип подразумевает наличие преимущественно диффузного поражения коронарных артерий второго-третьего порядка, характеризующегося постепенным или резким началом стенотического сужения с облитерацией дистального русла и мелких концевых артерий, что соответствует поражениям типов В1, В2 и С по Gao S.Z. Такое определение типов в большей степени соответствует клинической ситуации.

Показанием для проведения ЧТКА служило поражение коронарных артерий первого типа при сужении просвета сосуда более 75%. При выполнении стентирования коронарных артерий пересаженного сердца использовали металлические стенты BMS и стенты с лекарственным покрытием DES, преимущественно содержащие сиролимус.

Диагностику функционального состояния сердечного трансплантата осуществляли при динамическом наблюдении до появления ангиографических признаков БКАПС, в течение первой недели после ЧТКА и в дальнейшем с периодичностью 6–12 месяцев (максимальный срок наблюдения око-

ло 9 лет) с использованием электрокардиографических, ультразвуковых, нагрузочных и радиоизотопных методов исследования.

Электрокардиографическое исследование осуществляли в состоянии покоя на аппарате Megacart фирмы Siemens (Германия) с регистрацией ЭКГ в 12 стандартных отведениях.

Велоэргометрическая проба (ВЭМП). Для определения толерантности к физической нагрузке всем пациентам проводили пробы на кардиокомплексе Cardiosys фирмы Marquette – Hellige (Германия). Исследование проводилось на велоэргометре в сидячем положении, при скорости вращения педалей 60 оборотов/мин, по протоколам VEMP и ВОЗ: со ступенчатым, непрерывно возрастающим на 25 Вт в течение 2–3 мин уровнем мощности нагрузки с регистрацией ЭКГ в 12 стандартных отведениях и измерением АД в конце каждой ступени. В ряде случаев использовался тредмил-тест (протоколы Bruce и M-mode). Для оценки физической работоспособности определяли следующие показатели: интенсивность нагрузки в ваттах (Вт), время нагрузки в минутах, двойное произведение – произведение максимальной величины ЧСС на максимальную величину систолического АД (RPP – в условных единицах) как критерий потребления кислорода миокардом.

Эхокардиография (ЭхоКГ). Трансторакальные ЭхоКГ-исследования проводили на аппаратах Power Vision – 380А фирмы Toshiba (Япония) и Sonos-4500 и 5500 фирмы Agilent Tec. Inc., США. Определяли объемные характеристики левого желудочка и оценивали диастолическую функцию сердца с использованием доплерографических показателей трансмитрального диастолического потока: максимальная скорость потока в период раннего (V_e , м/с) и позднего (V_a , м/с) наполнения левого желудочка, а также их отношение (V_e/V_a), отражающее структуру наполнения желудочка.

Радионуклидная вентрикулография. Осуществляли с помощью гамма-камеры BASICAM (Siemens) и отечественной системы сбора и обработки информации ГОЛД – РАДА с использованием препаратов пирфотех и пертехнетат (доза 370 мБк). Определяли ФИ ЛЖ, предсердный вклад, амплитуду движения, максимальные скорости изгнания и наполнения.

Статистическую значимость полученных результатов оценивали с использованием t-критерия Стьюдента при величине $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ ангиографических признаков васкулопатии позволил выделить 15 пациентов с первым типом поражения коронарных артерий трансплантата.

Этим пациентам было выполнено 30 процедур коронарной ангиопластики преимущественно проксимальных и средних сегментов коронарного русла. В 14 случаях выполнили ангиопластику одной коронарной артерии: передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) ЛКА (12 случаев) и правой коронарной артерии (2 случая). В 10 процедурах выполняли ангиопластику двух коронарных артерий: ПМЖВ ЛКА и ПКА, в остальных – различные комбинации ветвей второго-третьего порядка системы ЛКА. В общей сложности имплантировали 24 стента (20 DES и 4 BMS). Во всех случаях вмешательства были выполнены без осложнений с положительным ангиографическим результатом. Средний срок наблюдения после стентирования составил $35,5 \pm 5,5$ мес.

Оценка эффективности коронарной ангиопластики проводилась с использованием тех же методов, что и оценка влияния БКАПС на функциональное состояние сердечного трансплантата. Клинически существенным результатом ЧТКА является повышение толерантности пациентов к физической нагрузке. ВЭМ-проба выполнялась перед коронарным вмешательством и через 5–10 дней после реваскуляризации.

Изменение показателей нагрузочных тестов после выполнения ЧТКА свидетельствует о достоверном увеличении толерантности к физической нагрузке, как за счет мощности выполняемой нагрузки, так и ее продолжительности. Значимо увеличивалось потребление кислорода миокардом, определяемое по величине двойного произведения, связанное с ростом максимальных значений ЧСС и АД (рис. 1).

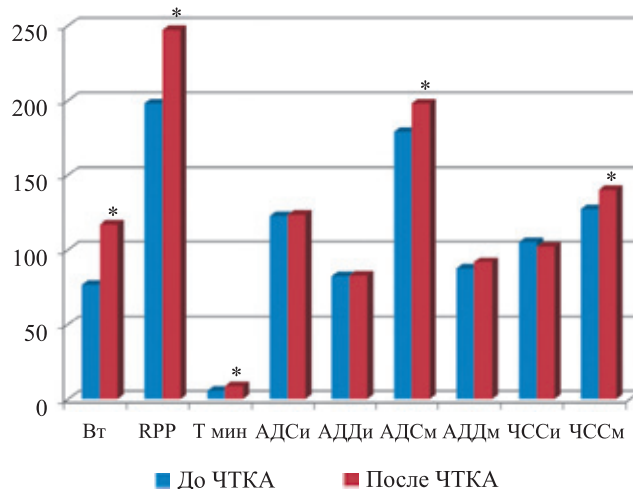


Рис. 1. Динамика показателей велоэргометрической пробы после реваскуляризации сердечного трансплантата (n = 30). * – $p < 0,05$; Вт – мощность нагрузки в ваттах; RPP – величина «двойного произведения»; Т – продолжительность нагрузки; АДСи – АД систолическое исходное – перед ВЭМ-пробой; АДДи – АД диастолическое исходное – перед ВЭМ-пробой; АДСм – АД систолическое максимальное; АДДм – АД диастолическое максимальное; ЧССи – ЧСС исходная перед ВЭМ-пробой; ЧССм – ЧСС максимальная

В результате коронарной ангиопластики происходило восстановление показателей, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ по результатам доплеровского измерения трансмитральных потоков (рис. 2). Важно отметить, что величина V_e/V_a нормализуется за счет увеличения скорости раннего диастолического наполнения и является проявлением повышения эластичности миокарда вследствие уменьшения степени его ишемии. Показатели систолической и диастолической функций ЛЖ, полученные радиоизотопными методами, также свидетельствуют об улучшении функционального состояния левого желудочка. Кроме того, радиоизотопная вентрикулография позволяет одновременно оценивать скоростные и объемные параметры как диастолической, так и систолической фаз деятельности сердца (рис. 3).

Длительное наблюдение пациентов после реваскуляризации позволило выявить влияние возраста реципиента на отдаленные результаты коронарной ангиопластики. В результате можно выделить две группы пациентов, различные по возрасту. В одной 8 человек, возраст которых на момент трансплантации сердца превышал 45 лет, в другой 7 пациентов в возрасте до 30 лет (преимущественно женщины). Эти группы демонстрировали значимое различие также по срокам развития васкулопатии, частоте повторных вмешательств и причинам повторных ангиопластик (табл.).

Таблица

Зависимость частоты повторных вмешательств от возраста пациентов

Параметры	Группа 1 (6 муж.; 2 жен.)	Группа 2 (2 муж.; 5 жен.)	p
Возраст на момент ТС (лет)	45,5 ± 3,7	25,8 ± 2,8	0,007
Интервал ТС – ЧТКА (лет)	7,5 ± 2,3	3,2 ± 1,4	0,021
ЧТКА/пациенты	1,25	2,9	
Причина повторных вмешательств	Стенозы <i>de novo</i> – 2	Рестенозы в стентах – 10. Стенозы <i>de novo</i> – 3	

В группе молодых пациентов интервал времени между трансплантацией сердца и развитием гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях был вдвое короче, чем в старшей возрастной группе. Молодые пациенты проявляли выраженную склонность к развитию рестенозов в стентах (у 7 пациентов 20 коронарных вмешательств с использованием 15 стентов с лекарственным покрытием и 2 металлических стентов). Такой характер

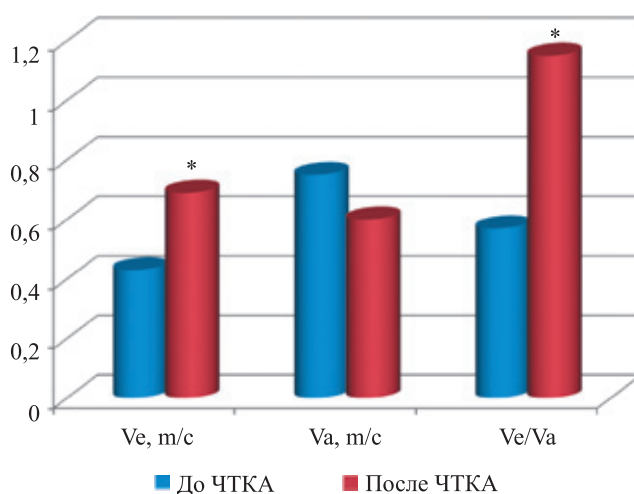


Рис. 2. Динамика изменения показателей диастолической функции ЛЖ по данным доплерографии (n = 28). * – p < 0,05; V_e – скорость раннего диастолического наполнения; V_a – скорость позднего диастолического наполнения

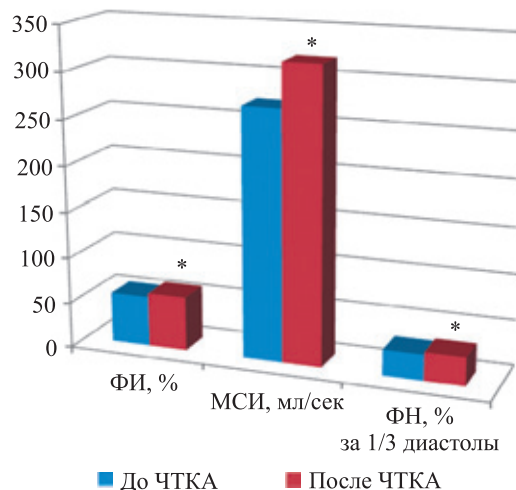


Рис. 3. Изменение показателей систолической и диастолической функций ЛЖ после реваскуляризации по данным радиоизотопной вентрикулографии (n = 22). * – p < 0,05; ФИ – фракция изгнания левого желудочка; МСИ – максимальная скорость изгнания; ФН – фракция наполнения в начальную треть диастолы

васкулопатии определил более чем двукратное различие в количестве коронарных вмешательств на одного пациента.

Интересно отметить, что у большинства пациентов (80%) старше 45 лет наблюдали стойкий ангиографический эффект баллонной дилатации стеноза, и потребность в использовании стентов была существенно ниже.

Динамика критериев, отражающих степень ишемии миокарда, показывает, что восстановление функциональных характеристик ЛЖ после реваскуляризации достигает практически того же уровня, который наблюдали у наших пациентов до развития

васкулопатии трансплантата. Величина отношения V_e/V_a увеличивается в два раза и приближается к значению, которое было до развития БКАПС ($1,7 \pm 0,23$). Наблюдается аналогичная динамика величины фракции наполнения ЛЖ за первую 1/3 диастолы ($36,56 \pm 5,4\%$) и фракции изгнания ($65,16 \pm 8,2\%$), максимальная скорость изгнания достоверно не отличается от значений, наблюдаемых у реципиентов сердечного трансплантата без проявлений васкулопатии ($340,71 \pm 94,4$ мл/сек).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты позволяют считать, что коронарная ангиопластика при первом типе васкулопатии восстанавливает основные функциональные показатели, чувствительные к степени ишемии миокарда, иными словами, является патогенетическим методом лечения [6]. Данный факт позволяет использовать динамику показателей диастолической функции и скоростных критериев систолы для количественной оценки состояния сердечного трансплантата при выявлении васкулопатии и определения эффективности лечения данного состояния. Это хорошо согласуется с современными представлениями о том, что при оценке и прогнозе васкулопатии сердечного трансплантата важно характеризовать выраженность как анатомических изменений коронарных артерий, так и функциональное состояние миокарда [3]. Представленные данные обращают внимание на то, что в диагностике БКАПС возможно использовать критерии, получаемые рутинными, неинвазивными, кардиологическими методами. Значимость ЧТКА при васкулопатии первого типа убедительно подтверждается сведениями о том, что устранение гемодинамически значимых стенозов коронарного русла сердечного трансплантата значительно улучшает прогноз выживаемости и выводит его на уровень, близкий к реципиентам без БКАПС [2]. Существенно повышается качество жизни пациентов, определяемое объективными критериями. Сообщается, однако, что необходимость повторной реваскуляризации, обусловленная прогрессированием БКАПС, сохраняется почти у половины пациентов [7]. Данная оценка результатов коронарных вмешательств, вероятно, справедлива для проблемы в целом. Анализ отдаленных результатов коронарной ангиопластики показал существенное влияние возраста реципиентов на прогноз стентирования и рецидивирующий характер течения васкулопатии. Такие особенности атероматозной бляшки при БКАПС, как выраженный фиброз интимы с образованием прочной покрышки, отсутствие атероматозной язвы и редкие проявления кальциноза, объясняют причины благоприятного результата баллонной ангиопластики у пациентов

старшей возрастной группы [8]. Пациенты в возрасте до 30 лет имеют больший риск повторных вмешательств, связанных преимущественно с высокой частотой развития рестенозов даже в стентах, имеющих современные лекарственные покрытия. Аналогичная значимость возрастного фактора показана в исследовании влияния предтрансплантологических факторов на выживаемость реципиентов [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность лечения ангиопатии трансплантата определяется типом поражения коронарных артерий, при котором возможно выполнение коронарной ангиопластики. Реваскуляризация миокарда является патогенетическим методом лечения БКАПС с прогнозируемым результатом. Динамика показателей функционального состояния левого желудочка сердца в результате реваскуляризации подтверждает ведущую роль ишемии миокарда в патогенезе страдания трансплантата при васкулопатии. Значимым фактором, влияющим на отдаленный результат коронарного вмешательства, является возраст пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Казаков ЭН, Кормер АЯ, Честухин ВВ, Голубицкий ВВ. Патология коронарных артерий пересаженного сердца по данным коронарографии. *Трансплантология и искусственные органы*. 1996. 4: 74–77. Kazakov EN, Kormer AY, Chestukhin VV, Golubitskiy VV. Patologiya koronarnykh arteriy peresazhennogo serdtsa po dannym koronarografii. *Transplantologiya i iskusstvennye organy*. 1996. 4: 74–77.
2. Честухин ВВ, Остроумов ЕН, Тюняева ИЮ, Захаревич ВМ и др. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца. Возможности диагностики и лечения. *Очерки клинической трансплантологии* / Под ред. С.В. Готье. М., 2009. Chestukhin VV, Ostroumov EN, Tyunyaeva IYu, Zakharevich VM i dr. Bolezn' koronarnykh arteriy peresazhennogo serdtsa. Vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya. *Ocherki klinicheskoy transplantologii* / Pod red. S.V. Gautier. M., 2009.
3. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Heimann NE, Kobashigawa JA et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy—2010. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29: 717–727.
4. Честухин ВВ, Миронков АБ, Тюняева ИЮ, Рядовой ИГ, Захаревич ВМ, Миронков БЛ. Оценка диастолической дисфункции левого желудочка сердечного трансплантата при развитии его васкулопатии. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013; 1: 6–11. Chestukhin VV, Mironkov AB, Tyuniaeva IY, Ryadovoy IG, Zakharevich VM, Mironkov BL. Estimation of diastolic dysfunction of the left ventricle at development coronary allograft vasculopa-

- thy. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian journal of transplantology and artificial organs*. 2013; 1: 6–11. [English abstract].
5. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol*. 1988; 12: 334–340.
 6. Ageev ФТ, Овчинников АГ. Давление наполнения левого желудочка: механизмы развития и ультразвуковая оценка. *Сердечная недостаточность*. 2012; 13, 5 (73): 287–309. Ageev FT, Ovchinnikov AG. Davlenie napolneniya levogo zheludochka: mekhanizmy razvitiya i ul'trazvukovaya otsenka. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2012; 13, 5 (73): 287–309.
 7. Tarantini G, Favaretto E, Gardin A, Napodano M, Isabella G, Panfili M et al. Drug-eluting stents for the treatment of coronary lesions in cardiac transplant vasculopathy: acute and mid-term clinical and angiographic outcomes. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008 Apr; 9 (4): 396–402.
 8. Ильинский ИМ, Белецкая ЛВ, Рябоштанова ЕИ, Куприянова АГ, Можейко НП. Патоморфология. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца. М.: МИА, 2008: 74–97. Il'inskiy IM, Beletskaya LV, Ryaboshstanova EI, Kupriyanova AG, Mozheyko NP. Patomorfologiya. Bolezni' koronarnykh arteriy peresazhenno-go serdtsa. М.: МИА, 2008: 74–97.
 9. Шумаков ВИ, Казаков ЭН, Хубутия МШ, Кормер АЯ, Шумаков ДВ, Козлов ИА и др. Результаты трансплантации сердца при статусе 1А-В и 2 по UNOS у больных с дилатационной кардиомиопатией. *Сердечная недостаточность*. 2002; 3, 6 (16): 284–285. Shumakov VI, Kazakov EN, Khubutiya MSh, Kormer AY, Shumakov DV, Kozlov IA i dr. Rezul'taty transplantatsii serdtsa pri statuse 1A-B i 2 po UNOS u bol'nykh s dilyatatsionnoy kardiomiopatiey. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2002; 3, 6 (16): 284–285.

Статья поступила в редакцию 27.10.2014 г.