DOI: 10.15825/1995-1191-2015-2-77-79

ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА У ПАЦИЕНТОВ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМ СЕРДЦЕМ

Б.Л. МIRONKOV

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

ENDOVASCULAR INTERVENTIONS IN PATIENTS AFTER HEART TRANSPLANTATION

B.L. Mironkov

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

Интервенционная кардиология существенно улучшила результаты лечения ИБС. В частности, повышение эффективности коронарных вмешательств при остром коронарном синдроме и лечении хронической ИБС явилось причиной снижения доли таких пациентов среди реципиентов сердца в последние годы. Трансплантация сердца (ТС) радикально лечит застойную сердечную недостаточность, но сопряжена с развитием сосудистых осложнений, которые требуют коррекции преимущественно эндоваскулярными методами. В раннем послеоперационном периоде приходится сталкиваться с явлением трансмиссии атеросклеротических изменений коронарных артерий с донорским сердцем к реципиенту. Проблемой отдаленного периода, влияющей на продолжительность жизни реципиентов, является болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС), которая имеет различные проявления, требующие дифференцированного подхода к решению задач диагностики и лечения.

Цель. Представить результаты исследования проблемы БКАПС и возможности лечения различных форм ангиопатии сердечного трансплантата на основании опыта ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова; оценить вклад трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий трансплантата (ТАКАТ) в непосредственный исход трансплантаций и определить перспективы использования трансплантатов с предсуществующим коронарным атеросклерозом.

Материалы. Под наблюдением находились 314 пациентов, которым ТС была выполнена в течение последних 7 лет. В процессе наблюдения коронарографические исследования (КГ) выполняли в течение первых двух недель после операции и позже с периодичностью от 6 месяцев до 1 года. Все трансплантации выполнялись по биатриальной, бикувальной или комбинированной методике.

Результаты. 212 КГ выполнены в период первых двух недель после операции для исключения/подтверждения трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий трансплантата (ТАКАТ) и определения тактики лечения. Частота ТАКАТ в популяции реципиентов, которым была выполнена КГ в раннем периоде после ТС, составила 12% ($n = 25$). В группе пациентов с ТАКАТ ($n = 25$) гендерный состав включал 24 (96,0%) мужчины и 1 (4,0%) женщину. Средний возраст реципиентов с ТАКАТ на момент выполнения ТС составил $48,3 \pm 13,1$ года. Донорами сердца являлись мужчины – 24, женщина – 1 (50 лет). Средний возраст доноров составил $47,28 \pm 5,38$ года. Клиническое состояние реципиентов перед ОТС: UNOS 1A – 4 (возраст доноров от 40 до 53 лет); UNOS 1B – 12 (средний возраст – 47,3 года; от 40 до 57 лет); UNOS 2 – 9 (средний возраст – 43,3 года; от 34 до 49 лет). В группе пациентов, у которых не было выявлено гемодинамически значимого поражения коронарного русла и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) не выполнялось, средний возраст донора составил $42,24 \pm 8,91$ года, в группе с ТАКАТ и последующей ЧКВ – $47,94 \pm 5,38$ года ($p = 0,013$). В 18 случаях потребовалось выполнение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в интервале 1-е сут – 2 мес. после ТС. Баллонная ангиопластика и стентирование 1 коронарной артерии было выполнено 8 (44,5%) реципиентам, 2 артерий – 6 (33,3%), 3 – 3 (16,7%) и 4 – одному (5,5%). Индекс реваскуляризации (количество стентированных артерий на одного пациента) составил $1,7 \pm 0,8$. Результаты наблюдения пациентов с ТАКАТ ($n = 25$) от 2 мес. до 6 лет: 23 пациента живы; 2 пациента погибли через 3 и 11 мес. после ТС в результате инфекционных осложнений. 2 пациентам выполнена ретрансплантация в связи с развитием сердечной недостаточности после перенесенного ОИМ в результате тромбоза

стенотов через 11 дней и через 2,5 года после имплантации стентов. 3 пациентам потребовалось повторное коронарное вмешательство в сроки от 12 до 25 мес. в связи с формированием рестенозов в стенках или *de novo* стенозирующим поражением.

Использование трансплантатов от возрастных доноров сопряжено с повышенным риском ТАКАТ у реципиентов. Выполнение ЧКВ по поводу ТАКАТ не сопровождается коронарогенной летальностью. Актуальная выживаемость пациентов, перенесших ЧКВ по поводу ТАКАТ, сопоставима с таковой в общей популяции реципиентов и на сроке до 5 лет составляет 87,5%.

При определении характера поражения коронарного русла сердечного трансплантата использовали классификацию S.Z. Gao et al. (1987). К первому типу относили поражение А, а ангиографические типы В1, В2 и С определяли как второй тип васкулопатии.

Первый тип подразделяли в зависимости от степени ангиографического поражения:

- 0-я степень – отсутствие ангиографических признаков поражения;
- 1-я степень – ствол <50%, др. сегменты <70%, включая диффузное сужение просвета, без признаков дисфункции трансплантата;
- 2-я степень – ствол >50%, др. сегменты >70%, включая диффузное сужение просвета, без признаков дисфункции трансплантата;
- 3-я степень – ствол >50%, др. сегменты >70%, включая диффузное сужение просвета, с признаками дисфункции трансплантата (ФИ ЛЖ <45%, обычно с региональным нарушением кинетики стенок; диастолическая дисфункция).

Тип поражения коронарного русла определяет выбор методов лечения. Тип I БКАПС позволяет

выполнить реваскуляризацию либо путем ЧКВ, либо АКШ. Тип II БКАПС предполагает ретрансплантацию сердца. При выявлении данного типа поражения на ранних стадиях возможно использовать медикаментозное лечение в сочетании с программным плазмаферезом.

Пропорциональная регрессионная модель Кокса для посттрансплантационных факторов (табл. 1) показала, что достоверное положительное влияние на выживаемость оказывают только ЧКВ на коронарных артериях трансплантата при наличии БКАПС (тип поражения А по Gao S.Z. et al., 1987.) и тип поражения коронарных артерий.

Анализ посттрансплантационных факторов по формуле накопленной вероятности выживаемости Каплана–Майера показал, что достоверное положительное влияние на актуальную выживаемость оказывает только ЧКВ на коронарных артериях пересаженного сердца при типе А артериопатии трансплантата ($p < 0,05$). Клинически существенным результатом ЧКВ является повышение толерантности пациентов к физической нагрузке. ВЭМ-проба выполнялась перед ЧКВ и через 5–10 дней после реваскуляризации.

Изменение показателей нагрузочных тестов до и после выполнения ЧКВ показало достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке, как за счет увеличения мощности выполненной нагрузки, так и продолжительности нагрузки после реваскуляризации миокарда. Значимо увеличивалось потребление кислорода организмом, связанное с ростом максимальных значений ЧСС и АД (табл. 2).

Развитие васкулопатии представляется следствием влияния совокупности факторов. Классические факторы риска атеросклероза: гиперлипидемия, диабет, артериальная гипертензия и др. Неиммун-

Таблица 1

Пропорциональная регрессионная модель Кокса для посттрансплантационных факторов

Зависимая переменная: время дожития, лет, $\chi^2 = 22,3386$, $df = 4$, $p = 0,00017$						
	Beta	Standard	t-value	exponent	Wald	p
Острое клеточное отторжение	0,00007	0,000034	1,99846	1,00007	3,99383	0,045676
БКАПС (Есть / Нет)	2,69416	0,730877	3,68621	14,79315	13,58814	0,000228
БКАПС (Тип В,С / Тип А (ЧКВ))	-5,92836	1,368918	-4,33069	0,00266	18,75488	0,000015
БКАПС (Тип В,С / Нет БКАПС)	-5,72464	1,416293	-4,04199	0,00326	16,33766	0,000053

Таблица 2

Динамика показателей велоэргометрической пробы после реваскуляризации сердечного трансплантата

	Вт	RPP	T	АДсИ	АДдИ	АДсМ	АДдМ	ЧССИ	ЧССМ
До ЧКВ	76,6 ± 8,5	198 ± 15	5,4 ± 2,2	122,5 ± 14,9	82,2 ± 9,7	179 ± 18	87,3 ± 10	105 ± 6,8	127 ± 8,5
После ЧКВ	116,9* ± 9,6	247* ± 24	8,5* ± 4,1	123,3 ± 13,8	82,7 ± 9,5	198* ± 22	91,7 ± 13	102 ± 5,7	140* ± 9,2

Примечание. * – $p < 0,05$; Вт – мощность нагрузки в ваттах; RPP – величина «двойного произведения»; Т – продолжительность нагрузки в минутах; АДсИ – АД систолическое перед ВЭМ-пробой; АДдИ – АД диастолическое перед ВЭМ-пробой; АДсМ – АД систолическое максимальное; АДдМ – АД диастолическое максимальное; ЧССИ – ЧСС перед ВЭМ-пробой; ЧССМ – ЧСС максимальная.

ные: гипергомоцистеинемия, оксидативный стресс и т. д. Иммуные: аллогенный иммунный ответ на антигены эндотелия сосудов трансплантата. Указанные факторы вызывают дисфункцию эндотелия сосудов трансплантата, которая является пусковым моментом в развитии болезни коронарных артерий трансплантированного сердца. Развитию ангиопатии предшествуют нарушения микроциркуляции вследствие иммунного повреждения эндотелия, что проявляется его утолщением, отложением в микроциркуляторном русле компонентов комплемента, фибрина. Иммуногистохимическое исследование биоптатов демонстрирует значительное количество фибринового преципитата в просвете и набухание эндотелия капилляров и артериол. Показана возможность использования оценки коронарного резерва методом термодилуции для диагностики дистального поражения коронарного русла при васкулопатии сердечного трансплантата. Оценка коронарного резерва в диагностике васкулопатии сердечного трансплантата выполнена следующими методами исследования: эндомиокардиальная биопсия с гистологической и иммуногистохимической оценкой реакции отторжения трансплантата, коронарография, однофотонная эмиссионная компьютерная томосцинтиграфия миокарда, синхронизированная с ЭКГ (GATED SPECT), определение коронарного резерва (CFR) методом термодилуции с использованием папаверина (RADI). Обследовали 45 пациентов (40 мужчин, 5 женщин) в возрасте от 19 до 65 лет в сроки от 1 нед. до 20 лет после ТС.

Результаты исследования показали, что нормальные значения коронарного резерва ($CFR > 3$) наблюдали у 23 пациентов. В 22 случаях коронарный резерв был снижен ($CFR < 3$).

Обнаружено, что величина CFR в бассейнах левой коронарной артерии (ЛКА) и правой коронарной артерии (ПКА) у одного пациента могут различаться. В 19 случаях величины CFR ЛКА и CFR ПКА были одинаковыми, в 15 случаях CFR ЛКА вдвое превышала значения CFR ПКА, а у 11 пациентов наблюдали обратное соотношение. При этом коэффициент корреляции значения CFR ЛКА с величиной CFR ПКА составил $r = 0,31$ (при $p < 0,05$). Сравнение результатов биопсии с состоянием дистального сегмента коронарного русла, оцениваемого по величине коронарного резерва, выявило зависимость величины CFR от наличия клеточной реакции отторжения. В 82% случаев $CFR < 3$ был при реакции отторжения 1а–1в ст. Среди пациентов со значением $CFR > 3$ половина имели реакцию отторжения 1а–1в ст., другая половина – 0 ст. При наличии антителоопосредованного отторжения у всех 5 пациентов величина $CFR < 3$ (CFR ЛКА = $1,54 \pm$

$0,3$; CFR ПКА = $2,1 \pm 1,0$). Во всех 9 случаях наличия C3d/C4d в артериолах биоптата величина CFR ЛКА составила $2,38 \pm 1,2$ и CFR ПКА = $2,6 \pm 0,7$. Анализ связи с результатами GATED SPECT позволил выявить слабую зависимость состояния перфузии миокарда в бассейнах ЛКА и ПКА с состоянием коронарного резерва в этих бассейнах: корреляция CFR ЛКА с нарушением перфузии в бассейне ПМЖВ составила $r = -0,24$; CFR ПКА с нарушением перфузии в бассейне ПКА составила $r = -0,18$. Оценка состояния нарушения кинетики миокарда в бассейнах ЛКА и ПКА не выявила значимых связей (CFR ЛКА с нарушением кинетики в бассейне ПМЖВ ($r = -0,1$); CFR ПКА / нарушение кинетики в бассейне ПКА ($r = -0,05$). Не выявлено связи между коронарным резервом и скоростью пассажа контрастного вещества. Оценка связи между величиной CFR и длительностью пассажа контрастного вещества при КГ (CFR ЛКА / смыв по ПМЖВ ($r = -0,0024$); CFR ПКА / смыв по ПКА ($r = -0,23$).

Заключение. Сердца от возрастных доноров (старше 50 лет) могут быть с достаточной степенью безопасности использованы для трансплантации. Ввиду высокого риска ТАКАТ использование таких трансплантатов предпочтительно при выполнении urgentных трансплантаций у реципиентов статуса 1А – В UNOS. Расширение пула доноров сердца за счет увеличения возраста сопряжено с повышением вероятности трансмиссии атеросклеротического поражения коронарных артерий трансплантата (ТАКАТ).

Эндоваскулярные вмешательства позволяют диагностировать и эффективно лечить трансмиссивное повреждение коронарных артерий трансплантата. С целью профилактики ТАКАТ необходимо использовать КГ для выявления поражения коронарных артерий донора.

Коронарная ангиопластика позволяет эффективно купировать развитие ангиопатии сердечного трансплантата первого типа, повышать функциональное состояние сердца и продлевать жизнь реципиентов. Ангиопатия второго типа требует дальнейшего изучения патогенеза и поиска патогенетических средств лечения. Выявлена выраженная связь снижения коронарного резерва трансплантата с проявлениями иммунного ответа преимущественно гуморального типа. Снижение коронарного резерва слабо связано с нарушением перфузии и не влияет на состояние кинетики миокарда. Не обнаружено значимого влияния коронарного резерва на скорость пассажа рентгеноконтрастного препарата в венечных артериях трансплантата. Остается неясной причина различия величины коронарного резерва в бассейнах ЛКА и ПКА.