

Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца и системный атеросклероз – сходства и различия

Т. С. Воронина, В. В. Раскин, Ю. В. Фролова, С. Л. Дземешкевич

ФГБУ «Российский Научный Центр Хирургии имени акад. Б.В. Петровского» РАМН, Москва

Абстракт

Представлены современные положения об этиологии, патогенезе, клинических особенностях, принципах профилактики и лечения болезни коронарных артерий пересаженного сердца в сравнении с системным атеросклерозом.

Ключевые слова: *болезнь коронарных артерий пересаженного сердца, васкулопатия, атеросклероз.*

Cardiac allograft vasculopathy and system atherosclerosis – similarities and differences

T. S. Voronina, V. V. Raskin, J. V. Frolova, S. L. Dzemeshkevich

Petrovsky Russian Research Centre of Surgery RAMS, Moscow, Russia

Abstract

The current situation on the etiology, pathogenesis, clinical features, principles of prevention and treatment of cardiac allograft vasculopathy in comparison with systemic atherosclerosis is presented.

Keywords: *cardiac allograft vasculopathy, atherosclerosis.*

Трансплантация сердца (ТС) является в настоящее время наиболее радикальным и эффективным методом лечения больных в терминальной стадии хронической сердечной недостаточности, резистентной к медикаментозной терапии. По данным официального отчета Международного общества трансплантации сердца и легких от октября 2012 г. в мире выполнено более 96 000 ТС. К настоящему времени годовая выживаемость пациентов после операции составляет 83,7%, пятилетняя – 68,8%, 10 лет – 51,7%, а 22,3% пациентов наблюдаются более двадцати лет [1]. Максимальный срок жизни с пересаженным сердцем пациента, оперированного в ФГБУ "РНЦХ имени академика Б. В. Петровского" РАМН, превысил 23 года.

Однако успешный клинический опыт пересадки сердца заставил трансплантологов столкнуться с такой проблемой послеоперационного периода, как болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС), или васкулопатия трансплантата. Это уникальная форма прогрессирующего коронарного синдрома, характеризующегося дисфункцией эндотелия и множественными очагами гиперплазии интимы сосудистой стенки, результатом чего является нарастающая обструкция коронарных артерий трансплантата и, как следствие – ишемическое повреждение миокарда [2]. Стоит отметить, что проблема васкулопатии трансплантата характерна

не только для сердца, это осложнение является общим для сосудов всех паренхиматозных органов-трансплантатов [3]. Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в борьбе с такими осложнениями, как реакция отторжения и инфекции, попытки решения проблемы БКАПС оставляют желать лучших результатов. В настоящее время васкулопатия трансплантата диагностируется у 30,4% реципиентов, переживших 5 лет, и у 49,7% – спустя 10 лет после операции [1]. Разработка методов профилактики и лечения васкулопатии трансплантата является одной из главных задач современной трансплантологии.

Впервые ускоренное стенозирование коронарных артерий пересаженного сердца в результате концентрической пролиферации интимы было выявлено у животных при экспериментальных ТС, а позднее подтверждено после первых операций в клинике. Этот феномен повреждения трансплантата получил в те годы название «хроническое отторжение» [4]. Однако в настоящее время в научной литературе используют другие термины для описания данной патологии: васкулопатия сердечного аллотрансплантата, артериопатия аллотрансплантата, болезнь коронарных артерий трансплантата, ускоренный атеросклероз трансплантата, посттрансплантационная окклюзивная болезнь сосудов, вторичная атероматозная болезнь,

облитеративный артериит, интимальное пролиферативное заболевание, иммунооблитеративная болезнь сосудов и ангиопатия коронарных артерий пересаженного сердца. Обилие терминов еще раз подтверждает отсутствие единой точки зрения мирового сообщества трансплантологов и точной информации о патогенезе заболевания.

Синергизм иммунных и неиммунных механизмов развития БАПС доказан многочисленными клиническими и экспериментальными исследованиями (D. O. Taylor, et al., 2000; M. Weis, J. P. Cooke, 2003; H.A. Valantine, 2004). Разбирая причины возникновения и развития данной патологии, можно выделить несколько групп факторов:

- иммунные – факторы клеточного (аллореактивные Т-лимфоциты) и гуморального (медиаторы воспаления) иммунитета;
- неиммунные, обусловленные особенностями организмов донора и реципиента: возраст и пол, наличие сопутствующих заболеваний до операции: артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, атеросклеротическая болезнь и др., смерть мозга донора и сопровождающие ее нейроэндокринные процессы, ишемические и реперфузионные повреждения, степень совпадения по главному комплексу гистосовместимости (HLA) и системе ABO;
- побочные эффекты иммуносупрессивной терапии: нефротоксичность, развитие инфекционных осложнений, в первую очередь – цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции, эндокринные нарушения, пролиферативные эффекты циклоспорина и др.

Несмотря на то что патогенез развития васкулопатии трансплантата сложен и пока недостаточно изучен, значительная роль в числе доказанных причин ее возникновения отводится иммунным механизмам повреждения сосудистой стенки. Имеются весомые доказательства первичности иммунологически опосредованного повреждения интимы, в результате чего развивается эндотелиальная дисфункция, запуская каскад патологических процессов, в которых принимают участие цитокины, медиаторы воспаления, система комплемента и молекулы адгезии лейкоцитов. Эти изменения провоцируют развитие дальнейшей воспалительной реакции в сосудистой стенке, миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) медиа, отложение депозитов белков экстрацеллюлярного матрикса, констрикцию сосуда и последующий тромбоз.

Первичное повреждение эндотелия также может быть следствием реперфузионного синдрома или реакции «трансплантат против хозяина». Активированные в результате воздействия повреждающих факторов эндотелиоциты демонстрируют повышенный уровень потребления циркулирующих цитокинов и становятся более проницаемыми для липидов. Также активированные эндотелиоциты и макрофаги продуцируют свободные радикалы,

которые реагируют с липопротеинами низкой плотности, увеличивают адгезионные возможности моноцитов и активируют Т-лимфоциты. Этот «воспалительный» ответ закрепляется секрецией лимфоцитами интерлейкина-2, который стимулирует пролиферацию аллореактивных лимфоцитов и интерферона С, что, в свою очередь, способствует увеличению количества молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), привлекающих еще большее количество лимфоцитов и макрофагов к поврежденной сосудистой стенке. Макрофаги продуцируют пул цитокинов и факторов роста: интерлейкины-1, II, трансформирующий фактор роста-β, фактор роста фибробластов и др., которые активируют митогены ГМК сосудистой стенки. В результате происходит их пролиферация и, как следствие – циркулярное утолщение интимы сосудистой стенки [5].

Стремление понять вклад неиммунных факторов в развитие васкулопатии трансплантата побудило к изучению возможной связи смерти головного мозга и эндотелиального повреждения, инициирующего дальнейшее развитие васкулопатии трансплантата, это стремление воплощается в условиях экспериментальной трансплантологии. Каково процентное соотношение вклада неврологических и гормональных изменений, инициирующих эндотелиальную дисфункцию после смерти головного мозга – до настоящего времени точно неизвестно, однако достоверно известно, что активация эндотелиоцитов ассоциирована с конечной органной дисфункцией. При изучении биоптатов трупных почек до трансплантации наблюдался более высокий уровень концентрации ICAM-1, Е-селектина, других воспалительных цитокинов в сравнении с органами живых доноров [6], что может во многом объяснить более успешные отдаленные результаты трансплантации почек от живых доноров в сравнении с пересадкой трупных органов.

Ряд клинических исследований демонстрирует прямую связь между развитием цитомегаловирусной инфекции и ростом темпа прогрессирования васкулопатии трансплантата. Возможный механизм данного повреждения раскрыт лишь частично: цитомегаловирус имеет возможность инфицирования эндотелиоцитов, в результате повреждения клеток увеличивается их способность к адгезии гранулоцитов, возрастает уровень экспрессии воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин I (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли бета (ФНО-β), инициирующих миграцию и пролиферацию ГМК, и фактора роста тромбоцитов-В [7]. В 2004 г. в исследовании H.A. Valantine и соавторы показали снижение темпа развития васкулопатии трансплантата у пациентов, получавших лечение ганцикловиром в послеоперационном периоде [8].

БАПС – это наиболее быстро прогрессирующая форма обструктивного поражения коронарных артерий трансплантированного сердца. В отличие от атеросклероза, ее развитие до фатального уровня

может занять от нескольких месяцев до нескольких лет. Вследствие отсутствия иннервации трансплантированного органа ишемия и инфаркты миокарда, развивающиеся на фоне прогрессирующей васкулопатии трансплантата, являются безболевыми. Что касается застойной сердечной недостаточности, желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС), то каждое из этих осложнений может стать первым и единственным клиническим проявлением васкулопатии трансплантата.

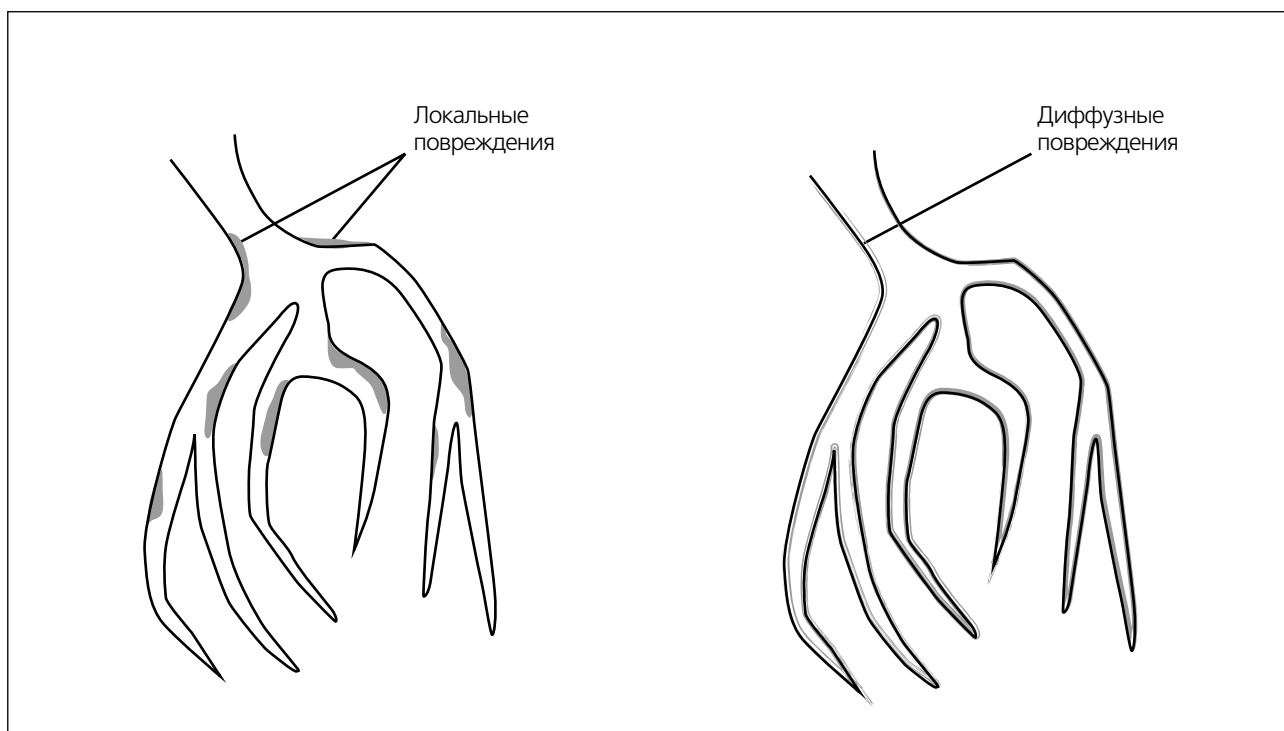
Несмотря на то что БКАПС схожи с атеросклерозом, между ними имеются определенные важные отличия. Так, в случае посттрансплантационной васкулопатии утолщение интимы является концентрическим и диффузным, вследствие чего быстрее развивается окклюзия артерий мелкого калибра [9] (рис. 1). При этом первичные атеросклеротические

повреждения имеют вид локальных утолщений стенки артерий – бляшек.

В то же время выраженный кальциноз артерий не является патогномичным признаком БКАПС, а эластическая мембрана сосудов остается интактной. Однако обнаруживаемая липидная инфильтрация и кальциноз стенок сосудов могут быть следствием развивавшейся в течение жизни донора атеросклеротической болезни, а также проявлением хронически протекающей реакции «трансплантат против хозяина» [10].

Характерно, что, в отличие от системного атеросклероза, васкулопатия трансплантата поражает исключительно сосуды пересаженного органа, оставляя интактными артерии органов реципиента, что еще раз подтверждает первичность иммунной природы заболевания [11].

Рисунок 1. Локальные повреждения (бляшки) сосудистой стенки коронарных артерий при типичном атеросклерозе и диффузные изменения интимы при БКАПС



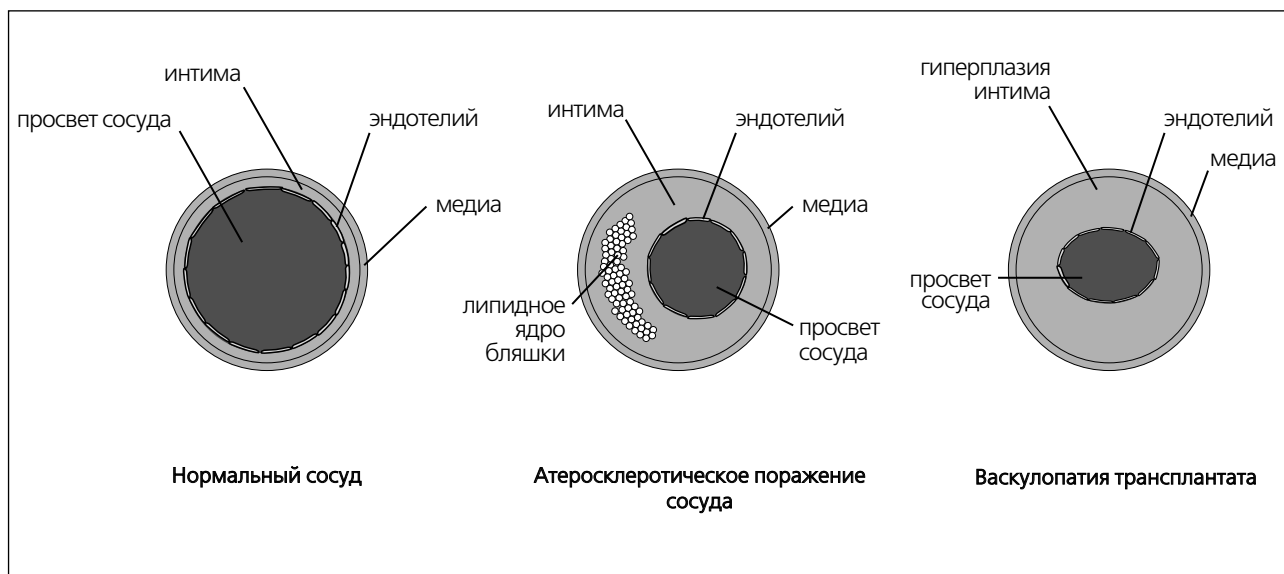
При сравнении двух патологических процессов – системного атеросклероза и васкулопатии трансплантата – наблюдается отчетливая разница в составе измененной сосудистой стенки: наличие обширного липидного ядра характерно именно для атеросклеротических бляшек, эксцентрично сужающих просвет сосуда, в то время как при БКАПС отмечается равномерное концентрическое сужение сосуда за счет гиперплазии интимы (рис. 2).

Распространенность васкулопатии трансплантата среди пациентов возрастает на 5–10 % в каждый последующий год посттрансплантационного периода. Через 5 лет после пересадки диагноз БКАПС имеет около половины от общего количества реципиентов [1]. Умеренное и тяжелое поражение

проксимальных и средних отделов коронарных артерий является предиктором 50 % смертности реципиентов в течение последующих двух лет.

Опасность данного заболевания усугубляется тем фактом, что в силу отсутствия афферентной иннервации трансплантата оно протекает наиболее часто без характерной для ишемического повреждения болевой симптоматики. В связи с тем, что большая часть пациентов являются асимптомными, решение вопросов ранней диагностики и прогнозирования течения заболевания приобретает наибольшую актуальность. Важнейшим методом диагностики БКАПС является коронарная ангиография и внутрисосудистое ультразвуковое исследование коронарных артерий. Также большое

Рисунок 2. Строение сосудистой стенки коронарной артерии в норме и при двух видах повреждений: атеросклероз и посттрансплантационная васкулопатия



значение в диагностике ишемии традиционно имеют неинвазивные методы функциональной диагностики: сцинтиграфия миокарда, стрессовые тесты с физической и фармакологической нагрузкой с оценкой электрокардиограммы и эхокардиографии. В настоящее время в клиническую практику диагностики БКАПС широко внедряется и мультиспиральная компьютерная томография, позволяющая наряду с коронарной ангиографией, оценить степень стенозирования коронарных артерий [12].

Современные методы профилактики и лечения БКАПС, по рекомендациям Международного общества трансплантации сердца и легких (International Society of Heart and Lung Transplantation, ISHLT) 2010 г., включают в первую очередь борьбу с факторами риска: цитомегаловирусной инфекцией, курением, артериальной гипертензией, дислипидемией, сахарным диабетом, ожирением. Ни одна группа лекарственных препаратов не доказала своей эффективности в борьбе с БКАПС в крупных рандомизированных исследованиях. Помимо стандартной иммуносупрессивной терапии в рекомендациях ISHLT упоминаются только статины, но и их роль в решении данного вопроса пока не уточнена мировой общественностью [13].

По данным отдельных коллективов отечественных трансплантологов, в литературе имеются сведения о положительном влиянии в вопросе профилактики васкулопатии трансплантата таких групп препаратов, как блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, сартаны, антиагреганты [14]. Плазмаферез пациентам после трансплантации сердца в РНЦХ им. академика Б.В. Петровского РАМН начали выполнять с 1996 г. и с 1997 г. впервые в мире включили в плановый обязательный протокол ведения реципиентов с целью коррекции

реологических свойств крови, дислипидемии и удаления циркулирующих иммунных комплексов [15].

С 1985 г. в качестве метода устранения облитерации артерий сердечного аллотрансплантата начали применяться чрескожные транслюминальные коронарные вмешательства (ЧТКВ) [16].

При выявлении по данным коронарной ангиографии гемодинамически значимых стенозов выполняется коронарная реваскуляризация: баллонная ангиопластика, стентирование и крайне редко – аортокоронарное шунтирование. При тяжелом многососудистом диффузном поражении венечных артерий с развитием инкурабельной сердечной недостаточности показана только ретрансплантация сердца [13–17].

В РНЦХ им. Б.В. Петровского у пациентов, наблюдавшихся после операции трансплантации сердца, при наличии гемодинамически значимых стенозов проводилась баллонная ангиопластика, в том числе, при необходимости – повторные вмешательства в сочетании с регулярными – не менее четырех раз в год – сеансами плазмафереза и лекарственной терапией. В связи с удовлетворительными результатами данной лечебной тактики, персистирующими нарушениями реологических свойств крови и гиперлипидемией, опасностью появления новых стенозов, стентирование коронарных артерий, а тем более аорто-коронарное шунтирование у трансплант-пациентов в отдаленном периоде после операции не проводилось [15].

В настоящее время единственным радикальным, доказанным методом лечения БКАПС является ретрансплантация, однако использование этого метода ограничено постоянным дефицитом донорских органов и неблагоприятным прогнозом выживаемости пациентов после ретрансплантации сердца.

Отсутствие достаточного количества необходимой информации о патогенезе васкулопатии трансплантата не позволяет разработать принципы эффективной профилактики и терапии, предотвращающей или в значительной степени замедляющей развитие облитерации коронарных артерий. Однако в свете данных об активном участии воспаления в развитии ишемической болезни сердца стало возможным по-новому взглянуть и на концепцию патогенеза БКАПС. Изучение маркеров

воспаления и связанных с ним процессов у реципиентов сердца является актуальным направлением, имеющим перспективы реализации в практической трансплантологии и клинической лабораторной диагностике, в области прогнозирования и оценки эффективности лечения БКАПС. Некоторые из этих факторов поддаются коррекции, что может оказаться перспективным в поисках методов профилактики и лечения васкулопатии трансплантированного сердца.

Список литературы

1. *The Registry of The International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th annual report. J. Heart Lung Transplant. 2012; 31 (10): 1045-95.*
2. *Hollenberg S.M., Klein L.W., Parrillo J. E. et al. Coronary endothelial dysfunction after heart transplantation predicts allograft vasculopathy and cardiac death. Circulation. 2001; 104: 3091-6.*
3. *Azuma H., Tilney N. Immune and nonimmune mechanisms of chronic rejection in allografts. J. Heart Lung Transplantation. 1995; 14 (6 part 2): 136-142.*
4. *Billingham M. E. Pathology and etiology of chronic rejection of the heart. Clinical Transplantation. 1994; 8: 289-92.*
5. *Dong C., Redenbach D., Wood S. et al. The pathogenesis of cardiac allograft vasculopathy. Curr Opin Cardiol. 1996; 11 (2): 183-90.*
6. *Takada M., Nadeau K.C., Hancock W.W. et al. Effects of explosive brain death on cytokine activation of peripheral organs in the rat. Transplantation. 1998 Jun 27; 65 (12): 1533-42.*
7. *Lemstrom K., Koskinen P., Krogerus L. et al. Cytomegalovirus antigen expression, endothelial cell proliferation, and intimal thickening in rat cardiac allografts after cytomegalovirus infection. Circulation. 1995; 92: 2594-604.*
8. *Valantine H.A. The role of viruses in cardiac allograft vasculopathy. American J. Transplant. 2004; 4. 2: 169-77.*
9. *Ventura H.D., White C.J., Jain S. P. et al. Assessment of intracoronary morphology in cardiac transplant recipients by angiography and intravascular ultrasound. American Journal of Cardiology. 1993; 72: 805-9.*
10. *Billingham M.E. Cardiac transplant atherosclerosis. Transplant Proc. 1987; 19 (suppl 5): 19-25.*
11. *Mitchell R.N., Libby P. Vascular remodeling in transplant vasculopathy. Circulation Rec. In Press. 2007: 135-48.*
12. *Iyengar S., Feldman D.S., Cooke G. E. et al. Detection of coronary artery disease in orthotopic heart transplant recipients with 64-detector row computed tomography angiography. J. Heart Lung Transplantation. 2006; 25, 11: 1363-6.*
13. *Hunt S., Burch M. The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. TASK FORCE 3: Long-term Care of Heart Transplant Recipients. (Aug. 6, 2010); 6-7.*
14. *Coronary artery disease after heart transplantation. Edited by Shumakov VI. Moscow: MIA; 2008: 147-50. Russian (Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца / под ред. В. И. Шумакова. М. : МИА; 2008. С. 147-150).*
15. *Dzemesbkeovich S.L., Stevenson D.R. Myocardial dysfunction and cardiac surgery. Moscow: Geotar-Media; 2009: 257-62. Russian (Дземешкевич С.Л., Стивенсон Л.У. Дисфункция миокарда и сердечная хирургия. М. : Гэотар-Медиа, 2009. С. 257-262).*
16. *Avedissian M.G., Bush H.S., Leachman D.R. et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty after cardiac transplantation. Texas Heart Institute J. 1998; 16: 288-91.*
17. *Kirklin J.K., Yong J.B., McGiffin J.B. Heart transplantation. Churchill Livingstone, 1st edition; 2002: 883.*