

Баллонная ангиопластика при лечении болезни коронарных артерий трансплантированного сердца

*В.В. Честухин, Э.Н. Казаков, А.Я. Кормер, В.В. Голубицкий, И.Ю. Тюняева, Б.Л. Миронков.
НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ г. Москва*

Проблема: отсутствие болевой симптоматики ишемического повреждения миокарда аллотрансплантата делает коронарографию основным методом диагностики болезни коронарных артерий пересаженного сердца.

Результаты: представлены результаты 124 обследований 46 пациентов в различные сроки после трансплантации сердца. В 41 % случаев выявлено стенозирующее поражение коронарных артерий. Стенозы проксимальных сегментов крупных ветвей выявлены у 44 % пациентов с проявлениями болезни коронарных артерий трансплантата. В тех случаях, когда степень стенозирования превышала 50 % величины просвета артерии, выполняли ЧТКА. Девяти пациентам выполнены коронарные ангиопластики в период от 9 дней до 8 лет после операции ортотопической трансплантации сердца. В большинстве случаев (90 %) стенозы поддавались баллонной ангиопластике и не требовали использования стентов. Частота возникновения рестенозов в сердечных аллотрансплантатах выше аналогичных показателей у пациентов с ИБС, что может объясняться особенностями патогенетических механизмов развития васкулопатии пересаженного сердца и индивидуальной вариабельностью иммунологической активности реципиентов. В остальных случаях (7 пациентов) характер поражения коронарных артерий не позволял выполнить баллонную ангиопластику. В одном случае пациенту была произведена ретрансплантация сердца, в другом – операция аортокоронарного шунтирования. Однако в силу диффузного характера процесса и преимущественно дистальной локализации поражения коронарных артерий, операция АКШ малоэффективна и связана с высокой степенью риска для жизни пациентов. Ретрансплантация сердца характеризуется субоптимальным уровнем выживаемости трансплантата по сравнению с первичной трансплантацией сердца. В этих условиях выполнение коронарной ангиопластики является альтернативным методом терапии у пациентов с поражением крупных субэпикардальных артерий пересаженного сердца.

Ключевые слова: трансплантация сердца, коронарная ангиопластика, болезнь коронарных артерий трансплантата.

Коронарная патология сердечного аллотрансплантата является одной из главных причин повреждения донорского сердца и смертности в отдаленные сроки после трансплантации сердца (3, 34).

Развитие коронарной ангиопатии аллотрансплантата, в силу отсутствия афферентной иннервации, про-

текает без болевой симптоматики, характерной для ишемического повреждения и клинически может проявляться развитием острого инфаркта миокарда, сердечной недостаточностью либо внезапной смертью. В связи с этим, ранняя диагностика поражения коронарных артерий приобретает наибольшую актуальность.

Для выявления признаков коронарной ангиопатии трансплантата в настоящее время используют коронароангиографическое исследование (13, 14, 23).

Большая часть исследователей сходятся во мнении, что наиболее важными факторами, влияющими на развитие болезни коронарных артерий трансплантата, являются иммунологическая несовместимость по HLA – антигенам между парой донор–реципиент и острые кризы клеточного и гуморального отторжения^{1,5,9,18,25,26,27}. Свой вклад в прогрессирование болезни коронарных артерий трансплантата вносят и не иммунологические механизмы. Они включают характеристику донора и реципиента, а также различные варианты иммуносупрессивных режимов терапии. Возраст реципиента, посттрансплантационная артериальная гипертензия, нарушение липидного обмена, предшествующая ишемическая болезнь собственного сердца, цитомегаловирусная и герпетическая инфекции, сахарный диабет – факторы, определяющие вероятность поражения коронарных артерий трансплантированного сердца. Определенная роль принадлежит также предшествующим заболеваниям сердца реципиента, времени ишемии и реперфузионным повреждениям трансплантата.

Патоморфология васкулопатии пересаженного сердца была подробно описана M.E. Billingham в 1987 г. (6). Согласно результатам данной работы, повреждения коронарных артерий трансплантата были разделены на две большие группы: 1) хроническое отторжение и 2) атеросклероз.

Хроническое отторжение проявляется концентрической пролиферацией интимы, равномерно распределенной по всей длине эпикардальных сосудов, включая мелкие ветви. Это утолщение состоит из интимальных клеток, моноцитов и макрофагов, а также небольшого количества лимфоцитов. Средняя оболочка сосудов и внутренняя эластическая мембрана обычно интактны, хотя иногда может наблюдаться фиброз меди. Поскольку утолщение интимы равномерно, больше страдают мелкие эпикардальные артерии. Это отличает хроническое отторжение от атеросклеротических повреждений, которые дискретны, поражают более крупные проксимальные коронарные артерии, эксцентричны, и в этих случаях часто повреждаются внутренняя эластическая мембрана и мышцы меди. Наиболее выразительным признаком коронарного заболевания трансплантата по данным аутопсии и эксплантатов являются канатообразные

(cord-like) оранжево-окрашенные (orange-colored) коронарные сосуды на поверхности органа. Как правило, их легче пропальпировать, чем увидеть (7, 8). Микроскопическое исследование показывает, что ни эластическая мембрана, ни средняя оболочка не участвуют в сужении просвета сосудов. На мембране иногда обнаруживаются мелкие повреждения, но форма ее сохранена, а средняя оболочка утолщена лишь в некоторых сосудах. И только внутренняя оболочка (интима), подвергаясь концентрической пролиферации, частично или полностью закрывает сосудистый просвет. Именно эта пролиферация интимы вызывает уменьшение диаметра сосуда. Это явление наблюдается не только в крупных эпикардиальных артериях, но часто в мелких интрамиокардиальных сосудах (2, 32).

Атерома, обычная при спонтанном атеросклерозе, редко встречается у пациентов с коронарным заболеванием трансплантата (6). Агрегация тромбоцитов также практически не наблюдается. Это объясняется длительным применением дезагрегантов и антикоагулянтов непрямого действия, которые получают все пациенты после пересадки сердца (31).

В противоположность асимметричным бляшкам при атеросклерозе, когда преимущественно поражаются крупные коронарные артерии, для поражения сосудов трансплантата в большей степени характерна симметричная окклюзия по всей длине мелких коронарных сосудов, приводящая к развитию микроинфарктов треугольной формы (19).

Ангиографические изменения, выявляемые при исследовании коронарного русла сердечных аллотрансплантатов, имеют ряд специфических признаков, отличающих их от коронарного поражения, присущего атеросклерозу при ИБС. Gao S.Z. et al. 1988 (15) предложена классификация ангиографических признаков болезни коронарных артерий трансплантированного сердца, выделяющая 4 основных типа поражения:

тип А – характеризуется наличием локального и (или) тубулярного, протяженного стеноза, а также множественных стенозов в проксимальных, средних и дистальных сегментах ветвей;

тип В1 – диффузное концентрическое сужение с нормальным проксимальным диаметром сосуда и резким началом дистального концентрического сужения вплоть до облитерации артерии;

тип В2 – постепенный переход от нормального проксимального участка сосуда с конусообразным концентрическим сужением постепенно нарастающим по тяжести к дистальному концу;

тип С – диффузно-пораженные сосуды неправильной формы, с обрубком и полной обструкцией дистальных сегментов артерии, с окклюзированными ответвлениями и отсутствием коллатеральных сосудов.

Представленные варианты анатомических изменений как проявление болезни коронарных артерий трансплантата с разной степенью выраженности присутствуют в артериях первого, второго и третьего порядка.

Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) в качестве метода устранения облитерирующих атеросклеротических изменений в сосудистой стенке сердечного аллотрансплантата начала применяться в 1985 году (4). К настоящему времени ведущие трансплантологические центры располагают данными об отдаленных результатах 20-30 ЧТКА (20, 29, 33).

Методы и результаты: В исследование включены 41 мужчина и 6 женщин в возрасте от 16 до 54 лет. Было выполнено 124 коронарографических исследования от 9 дней до 11,5 лет после трансплантации сердца. Все пациенты получали 3-компонентную иммуносупрессивную терапию, которая включала: циклоспорин А, азатиоприн и метилпреднизолон. У 19 пациентов, то есть в 41,3% случаев, выявлено стенозирующее поражение коронарных артерий трансплантата, что согласуется с данными исследований (см. список литературы) (6, 11).

К первому типу поражения коронарных артерий были отнесены изменения в виде одиночных или множественных локальных стенозов, расположенных в проксимальных, средних и дистальных сегментах крупных коронарных артерий первого и второго порядка.

Второй тип – поражение коронарных артерий первого, второго и третьего порядка диффузного характера, с постепенным или резким началом стенозирующего сужения, с облитерацией дистального русла и мелких концевых артерий.

Стенозирующее поражение первого типа наблюдали в 47,5 % случаев, второго типа – в 52,5 %. При этом частота поражения, относящегося к первому типу, в артериях первого порядка составляла 69,4 %, в артериях второго порядка – 30,6 %. Поражение дистальных отделов коронарного русла, соответствующее первому типу ангиографических изменений, в наших исследованиях не выявлено. Второй тип поражения в артериях первого порядка составил – 12 %, в артериях второго порядка – 32 % и в артериях третьего порядка – 56 %. Окклюзия коронарных артерий наблюдалась в 19,7 % случаев. При этом, в проксимальных сегментах было локализовано – 50 % таких поражений, в средних – 18,8 %, в дистальных – 31,2 %. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ангиографические изменения первого типа характерны для стенозирующего поражения проксимальных и средних сегментов коронарных артерий первого и второго порядка. Поражения второго типа чаще локализируются в дистальных сегментах, а также в артериях третьего порядка.

Четырнадцать пациентам с поражением коронарных артерий трансплантата типа А, выполнены 21 процедура коронарной ангиопластики. Возраст пациентов от 25 до 65 лет. Период от пересадки сердца до проведения ЧТКА – от 9 дней до 7 лет.

Мы придерживались показаний для проведения ЧТКА, которые основаны на ангиографических признаках поражения коронарных артерий и соответствовали следующим критериям:

- 1) локализация доминирующего стеноза в проксимальном или среднем сегменте коронарных артерий первого или второго порядка,
- 2) поражение, затрагивающее более 50 % свободного просвета сосуда.

Дополнительным показанием для выполнения ЧТКА при наличии ангиографических критериев являлась ишемия миокарда, выявленная и подтвержденная ЭКГ и радиоизотопными методами исследования. В 8 случаях выполнена ангиопластика одной коронарной артерии: ПМЖВ левой коронарной артерии (6 случаев), правая коронарная артерия (2 случая). В 6 случаях выполнена ангиопластика двух коронарных артерий: ПМЖВ и ОВ системы ЛКА (1 случай), ПМЖВ ЛКА и ПКА (3 случая), ОВ и ДВ системы ЛКА (1 случай). Всего баллонной ангиопластике было подвергнуто 17 стенозов: в ПМЖВ ЛКА – 11 стенозов (57 %), в ПКА – 5 (21 %), в ОВ ЛКА – 2 (14 %), в ДВ ЛКА – 1 (8 %). В абсолютном большинстве случаев (14) стенозы легко поддавались дилатации без признаков осложняющей ангиопластику диссекции. Связано это может быть с тем, что в отличие от типичных признаков атеросклероза при ИБС кальцификация в сосудах трансплантированного сердца встречается редко. Только у пациентов, проживших более 10 лет, можно наблюдать некоторую степень кальцификации (28). Во всех случаях перед удалением интродюсеров, через 15-18 часов после ЧТКА, выполняли контрольную коронарографию для определения степени остаточного стеноза. Первичный положительный эффект от проведения ЧТКА пациентам с поражением сосудов пересаженного сердца, по данным ряда авторов, достигается более чем в 90 % случаев, что соответствует результатам ангиопластики у больных с коронарным атеросклерозом при ИБС (10, 21, 22).

Отдаленные результаты оценивали спустя 6–24 месяца после ЧТКА. В семи случаях выявлены рестенозы,

потребовавшие выполнения повторных ангиопластик. В двух других случаях через 1 год выявлены умеренные рестенозы (менее 50 %), которые при дальнейшем наблюдении в течение года не прогрессировали. Двое пациентов погибли дома через три и четыре месяца после ЧТКА и патологоанатомическое исследование не проводилось. У 3 пациентов был отмечен хороший ангиографический эффект коронаропластики, и степень стенозирования дилатированных участков артерий не превышала 25 % в течение двух лет наблюдения. Стентирование потребовалось в четырех случаях.

Определенный интерес представляет случай с пациентом К. 26 лет, которому пересадили сердце 40-летнего донора, без предварительной коронарографии. Тяжелая сердечная недостаточность после трансплантации потребовала использования бивентрикулярного обхода. Для выяснения причин некурабельной сердечной недостаточности на девятые сутки была произведена катетеризация полостей сердца и коронарография, которая выявила стенозирующее поражение коронарных артерий трансплантата (рис. 1, 2). Коронарная ангиопластика со стентированием ПМЖВ и ПКА (рис. 3, 4) дала четкий гемодинамический эффект и позволила отказаться от обхода левого желудочка.

Обсуждение: Согласно результатам, опубликованным в ряде медицинских центров, частота возникновения рестенозов в сердечных аллотрансплантатах достигает 55–61 % уже через 6 месяцев после проведения ЧТКА, что значительно выше аналогичных показателей у пациентов с ИБС (11, 30). Причины более высокого уровня рестенозирования могут заключаться в особенностях патогенетических механизмов развития васкулопатии пересаженного сердца и в индивидуальной вариабельности иммунологической активности (11, 24). В качестве средства, снижающего частоту рестенозов, ряд авторов предлагает шире использовать коронарное стентирование (10, 20, 21, 22, 29).

В одном случае после ЧТКА имело место тяжелое нарушение выделительной функции почек с развитием острой почечной недостаточности, обусловленное, возможно, побочным эффектом рентгеноконтрастного вещества (Omnipaque 350). Потребовалось проведение нескольких сеансов гемофильтрации и шести сеансов гемодиализа для восстановления нормальной функции почек. Осложнений ЧТКА, связанных с деятельностью сердца, мы не наблюдали.

В семи случаях характер поражения коронарных артерий не позволял выполнить баллонную ангиопластику. Одному пациенту была произведена ретрансплантация сердца, другой умер во время операции аортокоронарного шунтирования. Адекватная реваскуляризация путем аортокоронарного шунтирования, в силу диффузного характера процесса и преимущественно дистальной локализации поражения коронарных артерий, не эффективна и связана с высокой степенью риска для жизни пациентов (12). Ретрансплантация сердца характеризуется субоптимальным уровнем выживаемости трансплантата по сравнению с первичной трансплантацией сердца (16). В этих условиях выполнение коронарной ангиопластики является альтерна-

Коронарограмма больного К. 26 лет

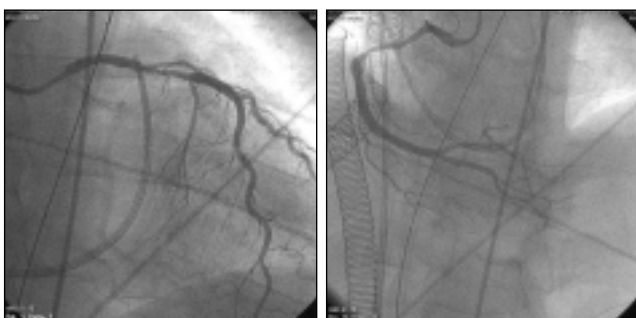


Рис. 1. Стеноз ПМЖВ до ангиопластики. Рис. 2. Стеноз ПКА до ангиопластики.



Рис. 3. Результат анг-ки ПМЖВ. Рис. 4. Результат анг-ки ПКА.

тивным методом паллиативной терапии у пациентов с поражением крупных субэпикардиальных артерий пересаженного сердца (17).

В заключение необходимо отметить, что в диагностике болезни коронарных артерий трансплантированного сердца ведущая роль принадлежит коронарографии. Среди средств лечения наиболее эффективна и безопасна реваскуляризация трансплантата с использованием методики коронарной ангиопластики, вероятно, с более широким применением эндопротезирования коронарных артерий.

Литература

- Белецкая Л.В., Баранова Ф.С., Халимова З.А. и др. Итоги исследования гуморальных иммунопатологических изменений в миокарде при аллотрансплантации сердца (1991-1994). Трансплантология и искусственные органы. 1995. №1. с. 20-24
- Рябоштанова Е.И., Ильинский И.М., Белецкая Л.В. и др. Морфология хронического отторжения трансплантированного сердца. Трансплантология и искусственные органы. 1995. №1. с. 16-19.
- Шумаков В.И., Казаков Э.Н., Хубутя М.Ш. и др. Ортотопическая трансплантация сердца: Результаты 50 операций. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1993. № 1. с. 3-7.
- Avedissian M.G., Bush H.S., Leachman D.R. et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty after cardiac transplantation. Texas Heart Institute J. 1989;16; 288 - 291.
- Balk A. H., Simoon M. L., Linden M.J., et al. Antiendothelial antibodies after heart transplantation: the accelerating factor in transplant - associated coronary artery disease. J. Heart Lung Transplant 1994; 13; 1381 - 1392
- Billingham M. E. Cardiac transplant atherosclerosis. Transplant Proc. 1987;19 (suppl 5); 19 - 25.
- Billingham M. E. Histopathology of graft coronary disease. J. Heart Lung Transplant. 1992;11; S 38 - 44.
- Billingham M. E. Pathology of graft vascular disease after heart and heart-lung transplantation and its relationship to obliterative bronchiolitis. Transplant Proc.1995; 27; 2013 - 2016.
- Billingham M.E. Pathology and etiology of chronic rejection of the heart. Clinical Transplantation 1994;8: 289 - 292
- Butman S.M., Copeland J.G. et al. Coronary stenting for transplant coronary artery disease. Am. Heart J. 1996; 131;1218 - 1221
- Christensen B.V., Meyer S.M., Lacarella C.L. et al. Coronary angioplasty in heart transplant recipients: a quantitative angiographic long-term follow-up study. J. Heart Lung Transplant 1994; 13; 212 - 220.
- Copeland J.G., Butman S.M., Sehti G. et al. Successful coronary artery bypass grafting for high-risk left main coronary artery atherosclerosis after cardiac transplantation. Ann. Thorac. Surg. 1990; 49;106 - 110.
- Costanzo-Nordin M.R., Naftel D.C., Pritzker M.R. et al. Heart transplant coronary artery disease detected by angiography: a multiinstitutional study. J. Heart Lung Transplant 1996;15; S 39.
- Gao S.Z., Schroeder J.S., Alderman E.L. et al. Clinical and laboratory correlates of accelerated coronary artery disease in the cardiac transplant patient. Circulation 1987; 76 (suppl 5); 56 - 61
- Gao S.Z., Alderman E.L., Schroeder J.S. et al. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. Am. Coll. Cardiol. 1988;12; 334 - 340.
- Gao S.Z., Schroeder J.S., Hunt S.A. et al. Retransplantation for severe accelerated coronary artery disease in heart transplant recipients. Am. J. Cardiol. 1988; 62; 876 - 881.
- Halle A.A., Disciascio G., Johnson M.R. et al. Coronary angioplasty, atherectomy and bypass surgery in cardiac transplant recipients. J. Am. Coll. Cardiol. 1995; 26;120 - 128.
- Hammond E.H., Yowell R.L., Price G.D. et al. Vascular rejection and its relationship to allograft coronary artery disease. J. Heart Lung Transplant 1992; 11;111 - 119.
- Hartmann A., Mazzilli N., Weis M. et al. Time course of endothelial function in epicardial conduit coronary arteries add in the microcirculation in the long-term follow-up after cardiac transplantation. Inst. J. Cardiol. 1996; 53;127 - 136.
- Heublein B., Pethig K., Maab Ch., Wahless Th., Haverich A. Coronary artery stenting in cardiac allograft vascular disease. Am. Heart J. 1997, 134, 930-938.
- Heyndrickx G. et al. A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. N. Engl. J. Med. 1994;331; 489 - 495.
- Kimura T., Yokoi H., Nakagawa Y. et al. Three-year follow-up after implantation of metallic coronary-artery stents. Engl. J. Med. 1996; 334;561 - 566. Am. Heart J. 1996;131;1218 - 1221
- Mills R. M., Hill J. A. et al. Serial quantitative coronary angiography in the assessment of coronary disease in the transplanted heart. J. Heart Lung Transplant. 1992;11; 52 - 55
- Mullins P.A., Shapiro L.M., Aravot D.A. et al. Experience of percutaneous transluminal coronary angioplasty in orthotopic cardiac transplant recipients. Eur. Heart J. 1991;12;1205 - 1207.
- Nitenberg A., Aptekar E., Benvenuti C. et al. Effects of time and previous acute rejection episodes on coronary vascular reserve in human heart transplant recipients. J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 20;1333 - 1338.
- Pollack M.S., Ballantyne C.M., Payton-Ross C. et al. HLA match and other immunological parameters in relation to survival, rejection severity, and accelerated coronary artery disease after heart transplant. Clin. Transplant. 1990; Pt 4; 269 - 275
- Pullman M.J., Yamada T., Gibbons G.H. et al. Vascular endothelial cell HLA-DR antigen and myocyte necrosis in human allograft rejection. J. Heart transplant. 1985; 4; 293 - 295.
- Pucci A.M., Forbes R.D.C. et al. Pathologic features in long-term cardiac allograft. J. Heart Lung Transplant. 1990; 9; 339 -345
- Radonnet M., Tron C., Konig R. Coronary angioplasty and stenting in cardiac allograft vasculopathy following heart transplantation. Transpl. Proceedings 2000;32;463-465.
- Scheidt W., Oberfuhr P., Reichart B. et al. The role of PTCA in the management focal critical lesions in transplant coronary artery disease. Transplant Proc. 1995 ; 3: 1936 - 1938.

31. Smith E.B. Fibrinogen, fibrin and fibrin degradation products in relation to atherosclerosis. Atherosclerosis. VI. Amsterdam: Elsevier, 1990; 456 - 462.
32. Ventura H.D., White C.J., Jain S.P. et al. Assessment of intracoronary morphology in cardiac transplant recipients by angioscopy and intravascular ultrasound. Am. J. Cardiol. 1993; 72; 805 - 809.
33. Von Scheidt W., Uberfuhr P., Reichert B., Steinbeck G. The role of PTCA in management of focal critical lesions in transplant coronary artery disease. Transpl. Proceeding 1995, 27, 1936-1938
34. Weis M., Hartmann A., Olbrich H.G. et al. Prognostic significance of coronary flow reserve on left ventricular ejection fraction in heart transplant patients. Circulation 1995, 92 (suppl I): I - 245.