

ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА В РАЗНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА ПО ДАННЫМ ЭНДОМИОКАР- ДИАЛЬНОЙ БИОПСИИ

Суджаева О.А.¹, Островский Ю.П.¹, Юдина О.А.², Смоленский А.З.²

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

²УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро», Минск

Выполнение трансплантации сердца (ТС) у пациентов с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности (ХСН) способствует не только улучшению выживаемости, но и повышению качества жизни, переносимости нагрузок и возврату к труду [1]. При адекватной иммуносупрессивной терапии годовая выживаемость после ТС достигает 90%, около 50% прооперированных переживает 11 летний рубеж после ТС [2]. Однако, эффективность ТС лимитирует целый ряд факторов: инфекционные осложне-

ния, реакция отторжения трансплантата (РОТ), артериальная гипертензия, хроническая почечная недостаточность, онкологические заболевания и болезнь артерий трансплантированного сердца (БАТС [3]. При этом БАТС развивается скрыто, типичные симптомы стенокардии отсутствуют. Манифестировать БАТС может «немым» ИМ, внезапной смертью, появлением и/или ухудшением течения ХСН. Сроки и темпы развития БАТС по данным разных авторов различны. Так, по данным Howard J.E. в течение первого года после ТС васкулопатия выявляется у 2-28% пациентов, достигая 40-70% в течение 5 лет после ТС [4].

По данным многоцентрового ангиографического мониторинга Cardiac Transplant Research Database, включающего данные 2609 пациентов, у которых ТС была проведена в период 1990-1995 гг., ангиографические доказательства поражения коронарных артерий выявлены у 42% в течение 5-ти летнего периода наблюдения. Гемодинамически значимые (>70%) стенозы одной или нескольких коронарных артерий выявлены лишь у 7% обследованных [5].

Специфическая васкулопатия трансплантата, заключающаяся в развитии сужения эпикардальных артерий и артериол, хорошо изучена и подробно описана [6].

Выявляемые с помощью коронароангиографии (КАГ) и/или внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) стенозы коронарных артерий имеют место у 35% пациентов через 3 года после ТС и у 50% пациентов – через 5 лет [6].

Распространенность БАТС имеет экспоненциальный характер роста: через 5 лет после ТС распространенность данной патологии каждые 2 года увеличивается на 10% [7]. В патогенезе БАТС ведущее место принадлежит иммунологическим нарушениям: исследование клеточных инфильтратов сосудистой стенки у лиц с БАТС позволило выявить большое количество Т-лимфоцитов, локализованных в неоинтимае и адвентиции артериол [7]. Клинически БАТС проявляется в возникновении микро- и макроИМ, нарушений

ритма, внезапной сердечной смерти, развитии и прогрессировании ХСН вследствие развития специфической рестриктивной кардиопатии трансплантированного сердца [8].

Наряду с развитием хорошо изученной БАТС в миокарде реципиента после ТС развивается целый ряд других микроструктурных изменений, которые изучены не так хорошо, как БАТС, и описаны недостаточно, и зачастую носят противоречивый характер.

В работе Neish и соавт. (1992) описаны ультраструктурные изменения, характерные для ишемии миокарда: вакуолизация субэндокардиальных и перинфарктных кардиомиоцитов, коагуляционные некрозы, развитие грануляционной ткани и замена кардиомиоцитов фиброзной тканью в сроки от 8 до 59 месяцев после ТС [7]. Однако, о состоянии микроциркуляторного русла в работе не сказано.

В работе Дземешкевич С.Л. и соавт. (2012) описаны ультраструктурные изменения в миокарде и микроциркуляторном русле через 10-21 год после ТС у 6 реципиентов [10]. Изучение биоптатов показало, что у всех пациентов изменения кардиомиоцитов носили неравномерный мозаичный характер, состояние микроциркуляторного русла также не было одинаковым. В одном случае отмечалась выраженная редукция микроциркуляторного русла, которая с течением времени прогрессировала. Немногочисленные капилляры были окружены соединительнотканной «муфтой». Электронномикроскопически отмечалось резкое расширение базальной мембраны капилляров. В другом случае выявлена извилистость стенок капилляров, их истончение, неравномерное расширение. Мелкие интрамуральные артерии и артериолы имели утолщенные гомогенизированные стенки, иногда их просвет практически не определялся.

Кроме вышеописанных изменений авторы также описывают целые поля миокарда, где отдельные гибернированные кардиомиоциты были замурованы среди масс фиброзной ткани. Другие участки биоптатов представляли собой резко гипертрофированные кардиомиоциты, среди которых в прослой-

ках соединительной ткани обнаруживались единичные капилляры. Однако, в ряде случаев напротив, описаны резкое расширение капиллярного русла, полнокровие микрососудов, сохранявшееся в течение всего времени наблюдения [10].

При исследовании данных биоптатов у 40 пациентов через 3 года после ТС R.A. Rowan et al. (1990) отмечают нарастание гипертрофии кардиомиоцитов и отсутствие изменений в плотности сосудов микроциркуляторного русла в течение всего времени наблюдения. Кроме того, авторы отмечают, что гипертрофия миокарда не связана со временем ишемии во время оперативного вмешательства, а также с приемом циклоспорина после операции и является типичной для всех пациентов после ТС [7].

По данным Seipelt и соавт. (2005) неоангиогенез после ТС у детей коррелирует с неоинтимальным воспалением и, как следствие, со степенью выраженности васкулопатии аллографта. Плотность сосудов микроциркуляторного русла повышалась у лиц с выраженным иммунным воспалением в стенке сосудов и была больше у лиц с 4 степенью васкулопатии, чем у лиц с 1 степенью [7].

В то же время H. Geissler et al. установили, что в разные сроки после ТС существенно меняется число и плотность капилляров, а также число лимфатических сосудов в биоптате. При исследовании данных 16 пациентов через 0,5, 1, 1,5, 6 и 12 месяцев после ТС число лимфатических сосудов уменьшилось в течение 12 месяцев от $48 \pm 20 / \text{мм}^2$ до $10 \pm 7 / \text{мм}^2$ ($p < 0,01$). Число капилляров в течение первых 6 месяцев уменьшилось от $51 \pm 16 / \text{мм}^2$ до $33 \pm 13 / \text{мм}^2$, затем в течение последующих 6 месяцев несколько возросло до $45 \pm 24 / \text{мм}^2$, не достигнув количества, выявленного сразу после операции - $51 \pm 16 / \text{мм}^2$ [7].

Таким образом, в отношении морфологических изменений кардиомиоцитов и сосудов микроциркуляторного русла в различные сроки после ТС единого мнения нет, исследований в этой области также недостаточно. О взаимосвязи между развивающимися морфологическими изменениями в сосудах микроциркуляторного русла и величиной аэробной физической рабо-

тоспособности, а также о влиянии мероприятий физической реабилитации на число и структуру кардиомиоцитов и состояние микроциркуляторного русла в доступной литературе данных нет.

Вышеизложенное обуславливает актуальность проведения дальнейших исследований в этой области. Одним из возможных механизмов влияния на эффективность ТС может являться КР. Однако, в литературе данных о воздействии КР у лиц после ТС недостаточно, исследования проведены на небольшом клиническом материале и являются одноцентровыми, что затрудняет экстраполяцию их результатов на все центры, занимающиеся ТС.

В исследовании С.Kugler. et al (2005) описан положительный эффект самостоятельных ФТ на велоэргометре у 21 пациента, еще 9 составили группу контроля. Пациенты через $5,2 \pm 2,1$ года после ТС в течение 1 года самостоятельно тренировались в домашних условиях ($2,1 \pm 0,7$ ФТ в неделю с мощностью, на 10% ниже мощности достижения анаэробного порога).

В исследовании M.Thottam et al. опубликованы данные ретроспективного анализа данных наблюдения за 164 пациентами, прооперированными в период с 1991 по 2011 год, прошедших программу КР и данные еще 233 прооперированных в этот же период пациентов, не проходивших реабилитационную программу. Установлено, что у проходивших программу КР отсутствие васкулопатии трансплантата имело место у 86% обследованных и у 76% не проходивших программу КР ($p=0,024$). Однако, в столь длительный период времени существенно изменились используемые во всем мире схемы иммуносупрессии, данному факту авторы внимания не уделили. Кроме того, не описано, какого рода КР проходили включенные в исследование пациенты.

Таким образом, в отношении морфологических изменений кардиомиоцитов и сосудов микроциркуляторного русла в различные сроки после ТС единого мнения нет, исследований в этой области также недостаточно. О взаимосвязи между развивающимися морфологическими изменениями в сосудах микроциркуляторного русла и величиной аэробной физической рабо-

тоспособности, а также о влиянии мероприятий физической реабилитации на число и структуру кардиомиоцитов и состояние микроциркуляторного русла в доступной литературе данных нет.

Цель исследования: изучить взаимосвязь между состоянием сосудов микроциркуляторного русла и показателей физической работоспособности в различные сроки после ТС.

Материал и методы. Обследовано 38 пациентов в возрасте от 21 до 61 года (в среднем $44,6 \pm 12,1$ года) в сроки от 1 недели до 42 месяцев после ТС. Обследования (тесты) включали как проведение эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ), так и выполнение спировелоэргометрической пробы. У каждого пациента проведено от 2 до 7 ЭМБ (в среднем $2,4 \pm 1,6$ биопсий). I биопсия проведена в срок <1 месяца после ТС (через 1-41 день после ТС, в среднем через $15,1 \pm 8,8$ дней, $n=33$); II – через 6 месяцев после ТС (от 5 до 10 месяцев, в среднем через $6,4 \pm 2,1$ месяцев, $n=18$); III – через 1 год после ТС (от 11 до 13 месяцев, в среднем через $12,0 \pm 0,6$ месяцев, $n=6$); IV - от 13 до 47 месяцев после ТС (в среднем через $22,8 \pm 11,8$ месяцев, $n=9$). Реакция отторжения R2 имела место у 3 (9%) из 33 обследованных при I тесте, у 1 (17%) из 6 обследованных при III тесте, при II и IV тестах реакция R2 не выявлялась. Данные, полученные при наличии R2, в общий анализ не включались. Всего проведен анализ данных 105 эндомиокардиальных биопсий. При каждой биопсии забирался миокард из 4 участков (всего проанализировано 420 биоптатов). Толерантность к физической нагрузке (ТФН) и максимальное потребление кислорода (VO_{2max}) определялись при спировЭП, которая проводилась по стандартному протоколу Bruce, начальная мощность нагрузки 25 Вт, увеличивалась каждые 3 минуты на 25 Вт, вплоть до достижения максимально переносимого уровня одышки.

Результаты и обсуждение. Через 1 месяц после ТС у всех включенных в исследование пациентов среднее число сосудов, а также сумма сосудов в 10 полях зрения были сопоставимы; $p > 0,05$. (табл. 1),

Таблица 1 – Динамика васкуляризации миокарда и функционального состояния системы кровообращения в различные сроки после ТС ($M \pm SD$)

Показатель	I тест	II тест	III тест	IV тест
Среднее число сосудов по 10 полям зрения	68,6±15,5	63,8±13,8	68,2±8,8	74,2±11,7
Сумма сосудов по 10 полям зрения	686,3±154,6	637,6±138,1	588,8±135,8	680,3±174,5
Максимально достигнутая мощность нагрузки, Вт	-	90,6±40,4	108,3±23,6	125,0±35,4*
Максимальное потребление кислорода, мл/кг/мин	-	16,7±3,0	18,3±4,4	24,0±5,0*

Примечание. * $p < 0,05$ – достоверность различия показателей при II и IV тестах.

У всех включенных в исследование пациентов через 6 месяцев и через 1 год после ТС имела место недостоверная тенденция к уменьшению среднего числа сосудов и суммы сосудов в 10 полях зрения (табл.1). При обследовании через 22,8±11,8 месяцев отмечалось некоторое увеличение среднего числа сосудов и суммы всех сосудов в 10 полях зрения по сравнению со II и III тестами. Значение данных показателей при IV тесте – 74,2±11,7 и 680,3±174,5 – сопоставимо с выявленными при I тесте – 68,6±15,5 и 686,3±154,6 ($p > 0,05$).

В ранние сроки после ТС (<1 месяца) спироВЭП не проводилась в связи с развитием осложнений, являющихся противопоказанием для выполнения нагрузочных тестов (R2, инфекционные отторжения, посткардиотомный синдром и т.д.). Выполнение спироВЭП стало возможным через 6 месяцев после ТС. ТФН и VO_{2max} при II и III тестах были сопоставимы ($p > 0,05$). При анализе показателей, характеризующих ТФН, установлено, что при IV тесте максимально достигнутая мощность нагрузки и VO_{2max} – 125,0±35,4 Вт и 24,0±5,0 мл/кг/мин, соответственно, – существенно превышали выявленные при II тесте – 108,3±23,6 Вт и 19,9±4,0 мл/кг/мин, соответственно ($p < 0,05$) и не отличались от показателей при III тесте – 108,3±23,6 Вт и 19,9±4,0 мл/кг/мин, соответственно ($p > 0,05$).

При анализе с использованием непараметрических методов оценки корреляции (вычисление R-критерия Spearman) установлено, что между

средним числом сосудов и максимально достигнутой мощностью нагрузки существует отрицательная корреляционная связь ($R=-0,611194$, $p<0,05$). Сумма сосудов по 10 полям зрения с максимально достигнутой мощностью нагрузки связана не была ($R=-0,33$, $p>0,05$).

Еще более сильная отрицательная корреляционная зависимость выявлена между максимальным потреблением кислорода и средним числом сосудов ($R=-0,99469$, $p<0,05$), а также между VO_{2max} и суммой сосудов по 10 полям зрения ($R=-0,91$, $p<0,05$).

Таким образом, в настоящем исследовании выявлена принципиально новая, ранее не описанная закономерность: при благоприятном течении посттрансплантационного периода у лиц, не имеющих выраженной реакции отторжения трансплантата и других специфических осложнений после операции, число сосудов микроциркуляторного русла в отдаленном посттрансплантационном периоде существенно не меняется, что сопровождается улучшением функционального состояния системы кровообращения (ростом толерантности к физической нагрузке и максимального потребления кислорода).

Более того, между числом сосудов микроциркуляторного русла и показателями функционального состояния системы кровообращения (толерантность к физической нагрузке, максимальное потребление кислорода) выявлена обратная зависимость: при уменьшении числа сосудов отмечается рост толерантности к физической нагрузке и максимального потребления кислорода.

«Чрезмерная» васкуляризация миокарда после ТС является неблагоприятным фактором и может свидетельствовать о наличии иммунного воспаления в сосудистой стенке, являясь предиктором развития БАТС в будущем или отражая ее наличие в настоящем. Прием каптоприла по данным S.E. Crawford et al. (2004) способствует уменьшению аутоиммунного воспаления в сосудистой стенке и уменьшению ангиогенеза трансплантата [].

Выводы. 1. Характер васкуляризации миокарда (среднее число сосудов и сумма всех сосудов по 10 полям зрения) находится в обратной зависимости с показателями, характеризующими функциональное состояние системы кровообращения (максимально достигнутой при спирометрии мощностью нагрузки и VO_{2max}) в отдаленном посттрансплантационном периоде. 2. «Чрезмерная» васкуляризация миокарда является отрицательным фактором у лиц после ТС и может косвенно свидетельствовать о развитии болезни артерий трансплантированного сердца в проксимальных отделах коронарного русла. Мероприятия ФР способствуют сохранению достигнутых в результате ТС улучшения ТФН и VO_{2max} при уменьшении числа сосудов микроциркуляторного русла, что является положительным фактором и может свидетельствовать о замедлении прогрессирования болезни артерий трансплантированного сердца.

Литература

1. McMurray J.V. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* 2012;33(14):1787-1847.
2. Mancini D., Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation* 2010;122:173-183.
3. Miller Leslie W. Coronary Microvasculopathy after heart transplantation: A new marker to Guide Future Trials? *Circulation* 2007;116:1224-1225.
4. Howard J.E. Prevention and treatment of cardiac allograft vasculopathy [Electronic resource]. Mode of access: <http://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-cardiac-allograft-vasculopathy> . Date of access 16.07.2015.
5. Costanzo M.R et al Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:744.
6. Miller L. Coronary microvasculopathy after heart transplantation: A new marker to Guide Future Trials? *Circulation* 2007;116:1224-1225.

4. Neish A.S., Loh E., Schoen F.J. Myocardial changes in cardiac transplant-associated coronary arteriosclerosis: potential for timely diagnosis. *JACC* 1992;19(3):586-592.
5. Schmauss D., Weis M. Cardiac Allograft Vasculopathy Recent Developments. *Circulation* 2008;117:2131-2141.
6. Zimmer R.D., Lee M.S. Transplant Coronary Artery Disease. *JACC* 2010;3:4:367-377.
7. Дземешкевич С.Л., Цыпленкова В.Г., Фролова Ю.В. Проблемы второго десятилетия после ортотопической трансплантации сердца: ультраструктурная организация микроциркуляторного русла донорского миокарда. *Сердечно-сосудистая хирургия* 2012;1:64-66.