

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-1-109-120

УСПЕШНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ВЕНО-АРТЕРИАЛЬНОЙ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ ПРИ КРИЗЕ ОСТРОГО ГУМОРАЛЬНОГО ОТТОРЖЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

В.Н. Попцов, Е.А. Спирина

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

Введение. Гуморальное, или антителообусловленное, отторжение сердечного трансплантата (АООСТ), являющееся одним из грозных осложнений раннего и отдаленного периодов после трансплантации сердца (ТС), развивается у 4–15% реципиентов и характеризуется высокой летальностью (около 55%). При неэффективности медикаментозных методов коррекции дисфункции пересаженного сердца при АООСТ показано применение механической поддержки кровообращения (МПК). **Целью** являлось представление собственного успешного опыта применения периферической вено-артериальной ЭКМО (ВА ЭКМО) у реципиентки сердца с АООСТ, сопровождавшимся развитием кардиогенного шока. **Материалы и методы.** Пациентке К. 60 лет в связи с дилатационной кардиомиопатией была выполнена трансплантация сердца (ТС). Ранний период после ТС протекал без особенностей. Реципиентка сердца была переведена из ОРИТ на 4-е послеоперационные (п/о) сутки. По результатам 1-й эндомикардиальной биопсии (4-е п/о сутки) отторжение сердечного трансплантата отсутствовало. На 11-е п/о сутки отмечено развитие ОШН, что потребовало повторного перевода в ОРИТ. Параметры инвазивного исследования центральной гемодинамики на фоне введения допамина (15 мкг/кг/мин) и адреналина (110 нг/кг/мин): АД – 78/49/38 мм рт. ст., ЧСС – 111 уд./мин, давление правого предсердия (ДПП) – 20 мм рт. ст., давление легочной артерии (ДЛА) – 45/32/22 мм рт. ст., заклинивающее давление легочной артерии (ЗДЛА) – 25 мм рт. ст., СИ – 1,5 л/мин/м². Выявили резкое ухудшение систолической функции левого желудочка (снижение ФИ с 64 до 25%), увеличение толщины МЖП (1,7 см), задней стенки левого желудочка (1,4 см) и толщины стенки правого желудочка (0,8 см), митральную регургитацию 2–3-й ст. Повторная эндомикардиальная биопсия выявила АООСТ. **Результаты.** На фоне механической поддержки кровообращения методом периферической ВА ЭКМО отмечено быстрое улучшение системной гемодинамики, регресс метаболических нарушений. На фоне ВА ЭКМО и проводимых лечебных мероприятий наступила стойкая стабилизация системной гемодинамики: АД – 133/81/54 мм рт. ст., ДПП – 5 мм рт. ст., ДЛА – 31/21/12 мм рт. ст., ЗДЛА – 12 мм рт. ст., СИ – 3,4 л/мин/м², ЧСС – 85 уд/мин в отсутствие потребности в кардиотонической поддержке. Улучшению гемодинамических показателей сопутствовало увеличение ФИ левого желудочка до 53% и уменьшение толщины МЖП и задней стенки левого желудочка до 1,3 см. Контрольная эндомикардиальная биопсия продемонстрировала регресс гистопатологических проявлений антителоопосредованного отторжения сердечного трансплантата. Через 2 суток после окончания применения ВА ЭКМО больная была переведена из ОРИТ, а на 26-е (или 44-е после ТС) сутки выписана из стационара в стабильном состоянии. **Заключение.** Периферическая ВА ЭКМО обеспечивает гарантированное поддержание системного кровообращения и газообмена у реципиентов сердца с выраженными расстройствами гемодинамики, возникшими на фоне острого криза отторжения клеточной или антитело-обусловленной этиологии.

Ключевые слова: трансплантация сердца; отторжение сердечного трансплантата; экстракорпоральная мембранная оксигенация.

Для корреспонденции: Попцов Виталий Николаевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (963) 644 96 39. E-mail: poptsov_vit@mail.ru

For correspondence: Poptsov Vitaliy Nikolaevich. Address: 1, Schukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (963) 644 96 39. E-mail: poptsov_vit@mail.ru

SUCCESSFUL APPLICATION OF PERIPHERAL VENO-ARTERIAL EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION FOR CARDIAC ALLOGRAFT ANTIBODY-MEDIATED REJECTION WITH SEVERE HEMODYNAMIC COMPROMISE

V.N. Poptsov, E.A. Spirina

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

Introduction. Acute antibody-mediated rejection (AMR) is one of the severe complications of early and late period after heart transplantation (HT). Only few case reports and studies presented of mechanical circulatory support (MCS) application for refractory acute rejection causing hemodynamic compromise. **Aim.** We report the case of a woman with cardiogenic shock caused by severe AMR that was successfully treatment by peripheral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA ECMO). **Material and methods.** In december 2014, a 60-year-old woman with dilated cardiomyopathy was operated for HT. The patient had a good initial cardiac allograft function and no and was discharged from ICU on the 4th day after HT. 1st endomyocardial biopsy (EMB) (the 7th day after HT) showed absence of acute cellular and antibody-mediated rejection. On the 11th day after HT patient aggravated and presented clinical signs of life-threatening acute cardiac allograft dysfunction: arterial blood pressure 78/49/38 mm Hg, HR 111 in min, CVP 20 mm Hg, PAP 47/34/25 mm Hg, PCWP 25 mm Hg, CI 1.5 l/min/m², adrenalin 110 ng/kg/min, dopamine 15 mcg/kg/min. ECG showed impairment of systolic left (LVEF 25%) and right (RVEF 15%) ventricle function, left and right ventricle diffuse hypokinesia, thickness of IVS, LV and RV wall 1.7, 1.4 and 0.8 cm, tricuspid and mitral valve regurgitation 2–3 degrees. EMB presented AMR. In conscience peripheral VA ECMO was installed. We used peripheral transcutaneous cannulation technique via femoral vessels – arterial cannula 15 F, venous cannula – 23 F, vascular catheter 14 G for antero-grade leg's perfusion. ACT 130–150 sec. AMR therapy included: methylprednisolon pulse-therapy (10 mg/kg for 5 day), IgG, plasmapheresis (№ 7), rituximab. **Results.** Under MCS by VA ECMO we noted quick improvement of hemodynamic, metabolic homeostasis and organ functions. On the 6th day of VA ECMO (blood flow 1.8 l/min): arterial blood pressure 133/81/54 mm Hg, CVP 5 mm Hg, PAP 31/21/12 mm Hg, PCWP 12 mm Hg, CI 3,4 l/min/m², HR 85 in min, LVEF 53%, IVS 1.3 cm, mitral valve regurgitation <1 degree, inotropic support was discontinued. Control EMB showed resolution of AMR. Duration of VA ECMO was 7 days. Patient was discharged from ICU on the 2nd and 26th day after VA ECMO in stable clinical status. **Conclusion.** VA ECMO should be crucial component of treatment of cardiac allograft antibody-mediated rejection with severe hemodynamic compromise.

Key words: heart transplantation; cardiac allograft rejection; extracorporeal membrane oxygenation.

ВВЕДЕНИЕ

Гуморальное, или антителообусловленное, отторжение сердечного трансплантата (АООТ), являющееся одним из грозных осложнений раннего и отдаленного периодов после трансплантации сердца (ТС), развивается у 4–15% реципиентов и характеризуется высокой летальностью (около 55%) [1–3]. Остро возникающие расстройства системного кровообращения при так называемом АООТ с гемодинамическими нарушениями (antibody-mediated rejection with hemodynamic compromise) требуют проведения неотложных лечебных мероприятий, направленных как на быстрое разрешения иммунологического повреждения миокарда, так и на профилактику или своевременную коррекцию жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма и/или насосной функции сердечного трансплантата [3]. При неэффективности медикаментозных методов

коррекции дисфункции пересаженного сердца при АООТ показано применение механической поддержки кровообращения (МПК) [4, 5]. Отдельные клинические наблюдения и исследования показывают не только эффективность применения МПК при АООТ с гемодинамическими нарушениями, но и на возможность дифференцированного подхода к выбору оптимального метода вспомогательного кровообращения в зависимости от характера, выраженности и длительности расстройств системного кровообращения [6].

В ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова» за последние годы накоплен значительный клинический опыт применения вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВА ЭКМО) как метода вспомогательного кровообращения при тяжелых расстройствах гемодинамики, развившихся при подготовке и выполнении кардио-

хирургических вмешательств и ТС, что создало предпосылки для эффективного применения ВА ЭКМО у реципиентов сердца с нарушениями системного кровообращения, вызванными отторжением сердечного трансплантата [7, 8].

Целью данного клинического наблюдения явилось представление собственного успешного опыта применения периферической вено-артериальной ЭКМО (ВА ЭКМО) у реципиентки сердца с АООСТ, сопровождавшимся развитием кардиогенного шока.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациентка К. 60 лет (рост 159 см, вес 61 кг, индекс массы тела 24,1 кг/м²) поступила в ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» с клиническим диагнозом «дилатационная кардиомиопатия; относительная недостаточность митрального клапана (регургитация II–III ст.); относительная недостаточность трикуспидального клапана (регургитация II ст.); ХСН IIБ ст., ФК IV; предтрансплантационная ЛГ IA ст.».

Неотложность выполнения ТС соответствовала статусу 2 алгоритма UNOS. Пациентке была выполнена ортотопическая ТС по бикавальной методике. Сердечным донором явилась женщина 58 лет (рост 170 см, вес 90 кг, соотношение вес донора/вес реципиента 1,4), у которой смерть головного мозга наступила вследствие острого нарушения мозгового кровообращения. Продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у сердечного донора составила 1 сутки. Основные параметры эхокардиографического исследования у донора: диаметр восходящей аорты – 3,1 см, конечно-диастолический размер правого желудочка – 2,5 см, конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка – 5,1 см, конечно-систолический размер (КСР) – 3,5 см, конечно-диастолический объем (КДО) – 126 мл, конечно-систолический объем (КСО) – 51 мл, ударный объем (УО) – 75 мл, фракция изгнания (ФИ) – 60%, межжелудочковая перегородка (МЖП) – 1,1 см, задняя стенка левого желудочка – 1,2 см. Патологические изменения клапанного аппарата сердца и локальной сократимости левого и правого желудочка отсутствовали. Максимальная симпатомиметическая терапия во время кондиционирования сердечного донора составила 350 нг/кг/мин норадреналина, перед эксплантацией донорского сердца симпатомиметическая терапия не применялась. При пальпаторном и последующем послеоперационном коронарографическом обследовании стенотического поражения коронарных артерий не выявили.

Длительность искусственного кровообращения (ИК) составила 87 мин, время ишемии трансплантата – 122 мин. Кардиотоническая поддержка на

момент перевода из операционной ОРИТ: добутамин 8 мкг/кг/мин, адреналин 30 нг/кг/мин. Продолжительность послеоперационной ИВЛ составила 15 мин. Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. Реципиентка сердца была переведена из ОРИТ на 4-е послеоперационные (п/о) сутки. По результатам 1-й эндомикардиальной биопсии (4-е п/о сутки) отторжение сердечного трансплантата по клеточному (О) и/или гуморальному (AMR) типу отсутствовало.

На 11-е п/о сутки отмечено развитие ОШ, что потребовало повторного перевода в ОРИТ. Параметры инвазивного исследования центральной гемодинамики на фоне введения допамина (15 мкг/кг/мин), адреналина (110 нг/кг/мин): АД – 78/49/38 мм рт. ст., ЧСС – 111 уд/мин, давление правого предсердия (ДПП) – 20 мм рт. ст., давление легочной артерии (ДЛА) – 45/32/22 мм рт. ст., заклинивающее давление легочной артерии (ЗДЛА) – 25 мм рт. ст., СИ – 1,5 л/мин/м². При ЭХОКГ-исследовании выявили резкое ухудшение систолической функции левого желудочка (снижение ФИ с 64 до 25%), диффузный гипокинез стенок левого желудочка, увеличение толщины МЖП (1,7 см), задней стенки левого желудочка (1,4 см) и толщины стенки правого желудочка (0,8 см), регургитацию на МК 2–3-й ст. (табл.).

Учитывая грубые нарушения системной гемодинамики, сопровождающиеся метаболическими нарушениями (рН 7,29, Веа – 9,3 ммоль/л, лактат крови – 10,5 ммоль/л), принято решение о применении периферической ВА ЭКМО как метода механической поддержки кровообращения.

Для осуществления ВА ЭКМО произведена под местной анестезией предварительная катетеризация однопросветными сосудистыми катетерами правой бедренной артерии в ретроградном направлении (16 G), правой бедренной артерии в антероградном направлении (14 G) и правой бедренной вены в ретроградном направлении (16 G) (рис. 1).

Под внутривенной анестезией пропофолом (60 мг) на фоне сохраненного самостоятельного дыхания и ингаляции O₂ (6 л/мин) по методике Seldinger осуществили установку венозной периферической канюли (23 F) в правую бедренную вену, периферической артериальной канюли размером 15 F в правую бедренную артерию в восходящем направлении. С целью обеспечения перфузии нижней конечности использовали однопросветный сосудистый катетер (14 G), проведенный в бедренную артерию в антероградном направлении и соединенный через порт с артериальной канюлей (рис. 2).

Для проведения периферической ВА ЭКМО использовали систему вспомогательного кровообращения RotoFlow Console (производитель Maquet), экстракорпоральный контур с гепариновым по-

Таблица

Динамика изменений параметров центральной гемодинамики, кардиотонической терапии и эхокардиографических показателей реципиентки К. (60 лет) до, во время и после окончания проведения периферической ВА ЭКМО

Этапы исследования	После трансплантации сердца, сутки									
	4	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Параметры	перевод из ОРИТ	перед ВА ЭКМО	1-е сутки ВА ЭКМО	2-е сутки ВА ЭКМО	4-е сутки ВА ЭКМО	5-е сутки ВА ЭКМО	6-е сутки ВА ЭКМО	7-е сутки ВА ЭКМО	1-е сутки после ВА ЭКМО	2-е сутки после ВА ЭКМО
АД, мм рт. ст.	105/74/59	78/49/38	97/82/73	129/90/69	134/92/70	120/76/58	122/78/65	128/81/62	130/78/55	124/69/46
ЧСС, 1/мин	93	111	100	100	90	104	90	85	79	83
ДПП, мм рт. ст.	15	20	9	8	6	7	5	5	5	5
ДЛА, мм рт. ст.	38/25/18	45/32/22	33/27/22	36/26/16	31/21/12	27/16/11	27/19/12	31/21/12	29/19/11	28/19/11
ЗДЛА, мм рт. ст.	16	25	18	16	16	14	11	12	11	10
СИ, л/мин/м ²	3,2	1,5	1,8	2,6	2,6	3,0	2,9	3,4	3,2	3
допамин, мкг/кг/мин	–	15	4,4	6,5	4,5	–	–	–	–	–
добутамин, мкг/кг/мин	4	–	–	–	–	5,5	1,3	–	–	–
адреналин, нг/кг/мин	–	110	33	21	11	–	–	–	–	–
ФИ, %	62	25	35	51	57	56	59	58	62	66
КДО, мл	118	118	92	99	106	101	96	88	82	70
ПЖ, см	2,4	2,8	2,6	2,6	2,6	2,5	2,5	2,4	2,4	2,4
МЖП, см	1,3	1,7	1,7	1,6	1,5	1,5	1,4	1,3	1,3	1,3
ЗСТ, см	1,2	1,4	1,7	1,5	1,6	1,5	1,3	1,3	1,3	1,2
Митральная регургитация, степень	–	3	2	2	2	1	1	1	1	1

Примечания. ДПП – давление правого предсердия; ДЛА – давление легочной артерии; ЗДЛА – заклинивающее давление легочной артерии; СИ – сердечный индекс; ФИ – фракция изгнания левого желудочка; КДО – конечно-диастолический объем левого желудочка; ПЖ – размер правого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка.

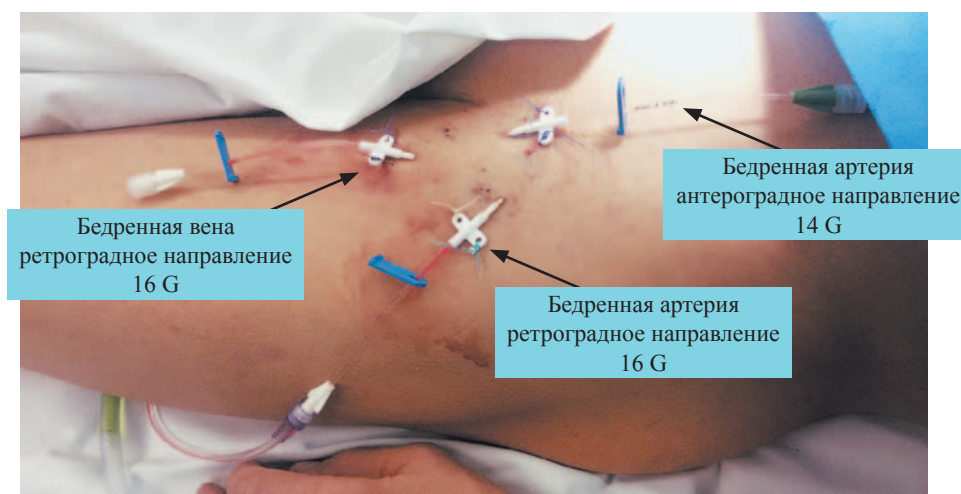


Рис. 1. Предварительная катетеризация бедренных сосудов

крытием (Bioline Coating), состоящий из венозной дренажной канюли, венозной магистрали, насоса крови, мембранного оксигенатора, артериальной магистрали и артериальной возвратной канюли.

Использовали полиметилпептеный мембранный оксигенатор: PLS (площадь поверхности газообмена 1,8 м², площадь поверхности теплообмена 0,4 м², первичный объем заполнения 215 мл, производи-

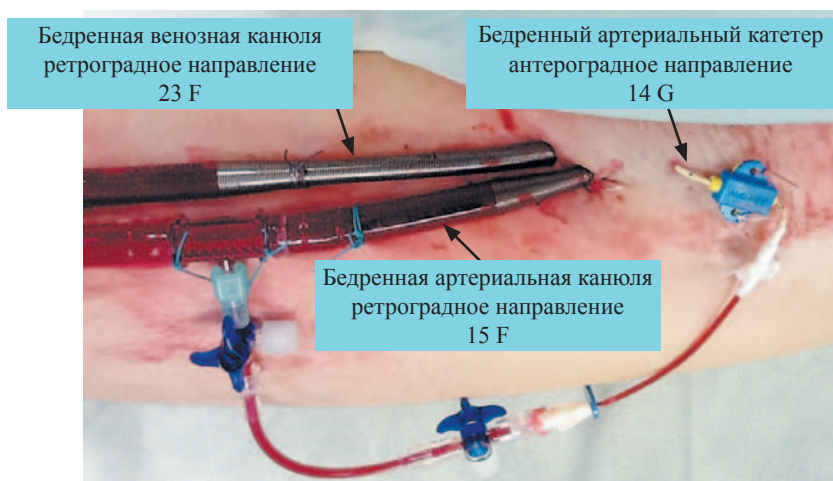


Рис. 2. Периферическая методика канюляции при проведении вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации

тель Maquet). Для заполнения контура применили раствор Plasmalyte (Baxter) с добавлением 2500 Ед нефракционированного гепарина. Общий объем заполнения составил в среднем 585–600 мл.

Для поддержания оптимального температурного режима во время проведения ВА ЭКМО использовали экстракорпоральное теплообменное устройство Heater Unit 35 (производитель Maquet). Для дозирования подачи газовой воздушно-кислородной смеси (л/мин) и содержания в ней O_2 использовали смеситель газов со встроенным ротаметром Blender 1085 (производитель Medin).

Начальные параметры ВА ЭКМО составили: количество оборотов центрифужного насоса – 3020 в минуту, экстракорпоральный кровоток – 3,6 л/мин, газоток – 3,2 л/мин, FiO_2 газовой смеси – 0,8. С целью гипокоагуляции использовали постоянную инфузию нефракционированного гепарина, оптимальным считали уровень активированного свертывания крови (АВСК) 140–150 сек.

На фоне механической поддержки кровообращения методом ВА ЭКМО отмечено быстрое улучшение системной гемодинамики, регресс метаболических нарушений (табл.).

Учитывая острый характер возникновения дисфункции сердечного трансплантата, сопровождавшейся патогномичными ЭХОКГ-признаками (снижение ФИЛЖ, диффузный гипокинез, утолщение стенок левого и правого желудочка), предположили, что причиной возникших расстройств насосной функции пересаженного сердца явился острый криз отторжения. Выполненная повторная эндокардиальная биопсия выявила антителоопосредованное отторжение (AMR1) и острое клеточное отторжение (1B), в связи с чем пациентке проводилась противокризотерапия, включавшая пульс-терапию метилпреднизолоном, усиление базисной иммуносупрессивной терапии, внутривенную

инфузию иммуноглобулина G, сеансы обменного плазмафереза (№ 7), двукратное введение ретуксимаба.

В дальнейшем на фоне ВА ЭКМО и проводимых лечебных мероприятий наступила стойкая стабилизация системной гемодинамики: АД – 133/81/54 мм рт. ст., ДПП – 5 мм рт. ст., ДЛЖ – 31/21/12 мм рт. ст., ЗДЛЖ – 12 мм рт. ст., СИ – 3,4 л/мин/м², ЧСС – 85 уд/мин в отсутствие потребности в кардиотонической поддержке (см. табл.). Улучшению гемодинамических показателей сопутствовало увеличение ФИ левого желудочка до 53% и уменьшение толщины МЖП и задней стенки левого желудочка до 1,3 см. Контрольная эндокардиальная биопсия продемонстрировала регресс гистопатологических проявлений антителоопосредованного отторжения сердечного трансплантата.

Через 2 суток после окончания применения ВА ЭКМО больная была переведена из ОРИТ, а на 26-е (или 44-е после ТС) сутки выписана из стационара в стабильном состоянии и с удовлетворительными показателями функции сердечного трансплантата и разрешением антителоопосредованного отторжения сердечного трансплантата. Перед выпиской из стационара эхокардиографическое исследование не показало проявлений дисфункции сердечного трансплантата: конечно-диастолический объем левого желудочка – 98 мл, ФИ ЛЖ – 78%, диаметр правого желудочка – 2,3 см, толщина МЖП и задней стенки левого желудочка соответственно 1,3 см, митральная регургитация 1-й степени.

ОБСУЖДЕНИЕ

Острое отторжение сердечного трансплантата (клеточное, антителообусловленное или смешанное), сопровождаемое выраженным нарушением насосной функции пересаженного сердца, развивается у 4–6% реципиентов и является причиной

8–13% летальных исходов в разные сроки после трансплантации [9, 10]. У реципиентов с кризом острого клеточного отторжения, рефрактерным к стероидной пульсгормональной терапии, летальность достигает 40% [11]. По сравнению со взрослой популяцией реципиентов сердца острое отторжение сердечного трансплантата с выраженными нарушениями системной гемодинамики чаще развивается у реципиентов сердца детской возрастной группы (11% против 5) [11].

АООСТ является одной из двух возможных причин иммунологического повреждения пересаженного сердца в разные сроки после ТС. Ведущим пусковым механизмом АООСТ является активация и фиксация комплемента на эндотелии под влиянием циркулирующих антител к донор-специфическим лейкоцитарным антигенам (Human Leukocyte Antigen – HLA) с последующими патофизиологическими нарушениями, приводящими к повреждению сердечного трансплантата [12]. Кроме того, причиной АООСТ может явиться образование антигрупповых антител (AB0-изоагглютининов) или антител к антигенам эндотелиальных клеток [3]. АООСТ чаще развивается в первый месяц после трансплантации, что связывают с образованием донор-специфических антител. Более раннее (на 2–7-е сутки после ТС) возникновение АООСТ обусловлено предрасполагающей сенсibilизацией к донорским HLA-антигенам [13]. Описаны случаи АООСТ и в отдаленные сроки (через 5,5 года) после ТС [14].

В соответствии с рекомендациями согласительной конференции ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) от 2010 г. диагноз АООСТ устанавливается на основании гистологического, иммунофлюоресцентного и иммуногистохимического исследования биоптатов сердечного трансплантата [15]. Гистологическими проявлениями АООСТ считают: набухание эндотелиоцитов, накопление в просвете сосудов макрофагов, интерстициальный отек, кровоизлияния и/или накопление нейтрофилов в периваскулярном пространстве [15]. Иммуногистохимические и иммунофлюоресцентные проявления АООСТ включают накопление иммуноглобулина (IgG, IgM и/или IgA), комплемента (C3d, C4d и/или C1q) на поверхности эндотелия, появление CD 68+-макрофагов в капиллярах сердечного трансплантата.

В зависимости от значимости гистопатологических и иммуногистопатологических проявлений выделяют несколько лабораторных степеней выраженности АООСТ (pAMR0, pAMR1 (H+), pAMR1 (I+), pAMR2, pAMR3) [16]. Грубым проявлениям дисфункции сердечного трансплантата при его антителообусловленном отторжении соответствуют значимые гистопатологические нарушения: ин-

терстициальные кровоизлияния, фрагментация и разрушение капилляров, возникновение смешанных воспалительных инфильтратов, сморщивание (пикнозис), распад (кариорексис) клеточного ядра, отек и гибель эндотелиальных клеток (pAMR3), некроз кардиомиоцитов.

Несмотря на совершенствование иммуносупрессивной терапии, которое привело к уменьшению кризов острого клеточного отторжения, выявляемость АООСТ у реципиентов сердца остается высокой и не претерпела существенных изменений за последние десятилетия [17]. По данным различных исследований, АООСТ диагностируется у 4–20% реципиентов сердца [18, 19]. Совершенствование диагностических критериев является одной из возможных причин частого выявления АООСТ в последние годы. Кроме того, участвовавшее развитие АООСТ связывают с увеличением доли (более 30%) реципиентов сердца, нуждавшихся в предтрансплантационной механической поддержке кровообращения (МПК), в частности в использовании имплантируемых систем левожелудочкового обхода [13, 20]. С применением пролонгированных систем МПК связывают увеличение продукции лимфотоксических антител к HLA-антигенам классов I и II [21]. Наличие предрасполагающих (дотрансплантационных) и посттрансплантационных анти-HLA класс I и/или II-антител является фактором риска возникновения различной степени выраженности АООСТ [22]. Кроме МПК, повышенной продукции анти-HLA-антител способствуют предшествующие трансфузии препаратов крови, особенно донорских тромбоцитов, перенесенные инфекционные заболевания, имплантация аллотрансплантатов (реконструктивные операции на сосудах и сердце), перенесенная беременность [12]. С последним фактором связывают более частое развитие АООСТ с выраженными гемодинамическими нарушениями (в 59% наблюдений) у реципиентов женского пола [9, 23].

АООСТ может явиться причиной выраженной дисфункции сердечного трансплантата, ускоренного развития васкулопатии сердечного трансплантата, прогрессирующей необратимой утраты адекватной функции пересаженного сердца и ранней гибели реципиентов сердца, а также «необъяснимых» случаев внезапной смерти [24–26].

Основные лечебные воздействия при АООСТ направлены на десенсибилизацию и уменьшение циркулирующих HLA-антител, а также на устранение расстройств системной гемодинамики, обусловленных систолической и/или диастолической дисфункцией сердечного трансплантата, жизнеугрожающими нарушениями сердечного ритма [12]. При лечении АООСТ используют пульстерапию глюкокортикостероидами (метилпреднизолон 10–15 мг/кг), внутривенное введение иммуноглобули-

на G (до 2 г/кг), курс процедур плазмафереза (6–10 и более сеансов), усиление «традиционной» иммуносупрессивной терапии. В тяжелых случаях требуется применение циклофосфида (противоопухолевый препарат алкилирующего действия) или ритуксимаба (препарат синтетических (генно-инженерных) химерных моноклональных антител мыши/человека, обладающих специфичностью к CD20-антигену, обнаруживаемому на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов), сеансов иммуноадсорбции [27, 28].

При выраженных гемодинамических нарушениях, вызванных АООСТ, показано применение кардиотонической терапии, а при ее неэффективности – механической поддержки кровообращения (МПК) [29, 30]. Учитывая возможность быстрого разрешения расстройств системной гемодинамики после начала «антикризовой» этиотропной терапии, целесообразным является использование временной (temporally) МПК [31].

Гемодинамические и общеклинические показатели для МПК при АООСТ в целом не отличаются от таковых при выраженных гемодинамических нарушениях другой этиологии: систолическое АД <80–90 мм рт. ст.; снижение среднего АД более чем на 30 мм рт. ст. от первоначального уровня; сердечный индекс <1,8 л/мин/м² без применения инотропных препаратов, сердечный индекс <2,0–2,2 л/мин/м² на фоне инотропных препаратов; конечно-диастолическое давление левого желудочка >18 мм рт. ст.; давление правого предсердия >15 мм рт. ст., диурез <0,5 мл /кг/ч; лактат-ацидоз [32]. Высокая частота возникновения (по некоторым исследованиям до 80%) фатальных и внезапных нарушений сердечного ритма при АООСТ является обоснованием превентивного применения МПК у реципиентов сердца с высоким риском их развития [3].

Клинический опыт последних лет демонстрирует предпочтительность и успешность применения у реципиентов сердца с гемодинамическим значимым АООСТ мини-инвазивных, чрескожных методов временной МПК: внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК), чрескожного левожелудочкового обхода с помощью TendemHeartTM Percutaneous Ventricular Assist Device или Impella 2.5 Percutaneous Ventricular Assist Device, бивентрикулярного обхода с помощью периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВАЭЖМО) или комбинации вышеперечисленных вариантов МПК [33]. Наличие повреждения миокарда как левого, так и правого желудочка при АООСТ обосновывает применение бивентрикулярной МПК.

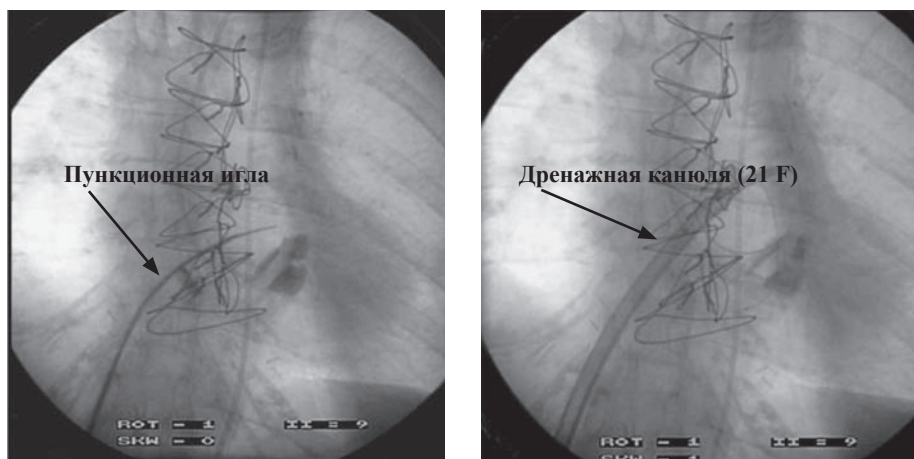
Выполнение МПК на фоне предшествующей иммуносупрессивной терапии и ее усиления в связи с острым кризом отторжения существенно уве-

личивает риск инфекционных осложнений и обосновывает использование мини-инвазивных систем вспомогательного кровообращения, не требующих выполнения оперативного вмешательства на открытой грудной клетке и прямой канюляции полостей сердца и магистральных сосудов (восходящая аорта, ствол легочной артерии).

При умеренно выраженных гемодинамических нарушениях ВАБК может обеспечить стабилизацию и улучшение системной гемодинамики. По данным различных исследований, использование ВАБК приводит к увеличению сердечного выброса на 0,5–1,5 л/мин [32, 33]. Учитывая риск резкого прогрессирования миокардиальной недостаточности вследствие резистентного к противокризовой терапии АООСТ, возможности поддержания системной гемодинамики с помощью ВАБК ограничены [17]. Некоторые авторы считают целесообразным сочетанное применение ВАБК и периферической ВАЭЖМО, в том числе и при коррекции гемодинамических расстройств, обусловленных АООСТ [17]. Применение ВАБК обеспечивает улучшение коронарной и церебральной перфузии, которая может быть снижена на фоне применения периферической ВАЭЖМО и усугублять миокардиальную недостаточность и/или дисциркуляторную энцефалопатию [34, 35].

При более грубых расстройствах системной гемодинамики, вызванных АООСТ, показано использование методов МПК, обеспечивающих большой (>2 л/мин) прирост минутного объема кровообращения. Опубликованы описания успешного применения при остром отторжении сердечного трансплантата, сопровождавшемся развитием кардиогенного шока, мини-инвазивных, чрескожно устанавливаемых пункционным методом систем левожелудочкового обхода TendemHeartTM Percutaneous Ventricular Assist Device, Impella 2.5 и Impella 5.0 [33].

В системе вспомогательного кровообращения TendemHeartTM Percutaneous Ventricular Assist Device экстракорпоральный кровоток обеспечивается с помощью центрифужного насоса (объем заполнения 10 мл) по схеме «левое предсердие – бедренная артерия» (рис. 3). Дренаж крови осуществляется через дренажную канюлю (21 F), устанавливаемую через правую бедренную вену в полость левого предсердия, после предварительной трансвенозной пункции межпредсердной перегородки. Возврат крови производится через артериальную канюлю, устанавливаемую пункционным способом в правую бедренную артерию. Данная система обеспечивает эффективную поддержку системного кровообращения, обеспечивая при необходимости прирост минутного объема кровообращения на 4 и более л/мин. По сравнению с ВАБК левожелудочковый обход с помощью TendemHeartTM Percutaneous



Пункция межпредсердной перегородки

Установка дренажной канюли в полость левого предсердия

- схема «левое предсердие–аорта»
- объем заполнения центрифужного насоса 10 мл
- производительность насоса до 5 л/мин
- время канюляции и инсталляции системы около 20 мин.

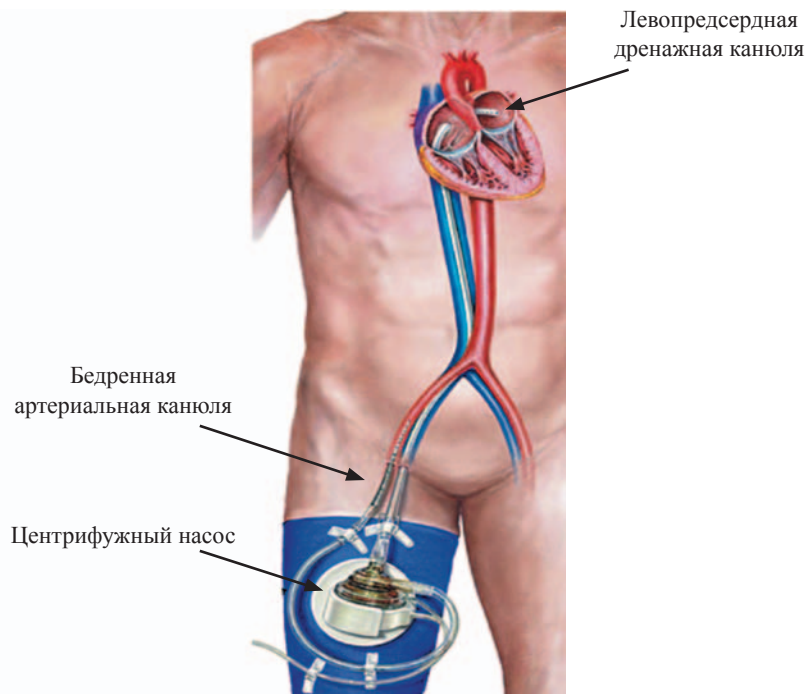


Рис. 3. Чрескожная, пункционно устанавливаемая система левожелудочкового обхода TandemHeart™ Percutaneous Ventricular Assist Device (или TandemHeart pLVAD)

Ventricular Assist Device обеспечивает значимо больший прирост минутного объема кровообращения, среднего артериального давления и большее снижение ЗДЛА [36]. Valez-Martinez М. и соавт. представили свой успешный опыт применения данной системы вспомогательного кровообращения при кризе острого клеточного отторжения сердечного трансплантата (ЗР) с выраженными гемодинамическими нарушениями, потребовавшими проведения ИВЛ и многокомпонентной кардиотонической

терапии [33]. Продолжительность вспомогательного кровообращения с помощью данной системы левожелудочкового обхода с объемной скоростью экстракорпорального кровотока 2,5–3,6 л/мин составила 8 суток.

Другим мини-инвазивным методом экстракорпоральной поддержки кровообращения, который был успешно применен с целью коррекции гемодинамических нарушений, возникших на фоне тяжелого криза отторжения сердечного трансплантата,

явилась система левожелудочкового обхода Impella 2.5 и Impella 5.0 [37, 38]. Данная система представляет собой катетер с интегрированным микроосевым насосом, который проводится под рентгеноскопическим контролем из бедренной артерии в полость левого желудочка и обеспечивает нагнетание крови через аортальный клапан в аорту (рис. 4). Samoukovic G. и соавт. показали, что Impella 5.0 обеспечила прирост минутного объема кровообращения на 3,4–5,0 л/мин у реципиентки сердца с кардиогенным шоком, развившимся вследствие тяжелого криза клеточного отторжения [38]. Продолжительность применения системы составила 7 суток и соответствовала срокам увеличения ФИЛЖ с 10 до 40%. В наблюдении Веуер А.Т. и соавт. применение микроосевого насоса меньшей производительности было достаточным для обеспечения гемодинамической стабильности при кризе гуморального отторжения [37].

Учитывая бивентрикулярный характер дисфункции сердечного трансплантата при гемодинамически значимом кризе острого отторжения, многие авторы считают предпочтительным использование в данной клинической ситуации в качестве метода вспомогательного кровообращения ВА ЭКМО, обеспечивающую гарантируемую поддержку системного кровообращения и при необходимости артериальную оксигенацию [3, 17, 39]. В приведенном нами клиническом наблюдении остро развившиеся, жизнеугрожающие расстройства системной гемодинамики, вызванные тяжелым нарушением насосной функции пересаженного сердца, явились показанием к неотложному применению ВА ЭКМО. На данном клиническом примере представлена успешность пункционной методики установки как дренажной (венозной), так и возрастной (артериальной) канюль, а также катетера (14G) для антеградной перфузии и профилактики ишемии ниж-

ней конечности. Необходимо также отметить, что периферическая канюляция была выполнена без перевода реципиентки на ИВЛ. В последнее время все больше сторонников проведения ВА ЭКМО на фоне сохраненного самостоятельного дыхания, что снижает риск легочных инфекционных осложнений и повышает результативность вспомогательного кровообращения [8]. Применение ВА ЭКМО в представленном наблюдении гарантировало сохранение жизни реципиентки и создало временные условия для разрешения острого криза гуморального отторжения посредством рекомендуемых лечебных мероприятий, включая усиление базовой иммуносупрессивной терапии, проведение пульс-гормональной терапии, сеансов плазмафереза, применения иммуноглобулина и ритуксимаба [12]. Проведение ВА ЭКМО в режиме умеренной гипокоагуляции с уровнем АВСК 130–150 с позволило избежать геморрагических осложнений.

Rajagopal V. и соавт. в качестве мини-инвазивной бивентрикулярной поддержки кровообращения при остром отторжении сердечного трансплантата предложили сочетанное использование Impella 2.5 (обход левого желудочка) и TendemHeart™ Percutaneous Ventricular Assist Device (обход правого желудочка) [40]. Для проведения обхода правого желудочка производилась чрескожная пункционная канюляция правого предсердия через правую бедренную вену (дренажная канюля, 21 F) и легочной артерии через левую подключичную вену (возвратная канюля, 17 F) (рис. 5). Продолжительность бивентрикулярного обхода по предложенной методике составила 5 дней.

Продолжительность МПК при остром отторжении сердечного трансплантата различной этиологии определяется сроками ее разрешения, восстановления адекватной насосной функции пересаженного сердца и может составлять от нескольких дней до

- катетерный осевой насос для ОЛЖ
- пункционная, чрескожная методика постановки
- производительность до 2,5 л/мин

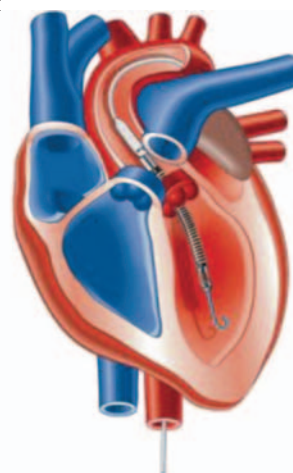


Рис. 4. Катетерный осевой насос Impella Recovery

нескольких недель. По разным данным, средняя продолжительность МПК при остром отторжении сердечного трансплантата, включая АООСТ, составляет 7,5 (3–28) дня [3]. При затянувшемся разрешении гемодинамически значимой дисфункции пересаженного сердца, вызванной его иммунологическим повреждением, требуется длительное применение МПК [31]. Caseras M. и соавт. представили опыт последовательного перехода с ВА ЭКМО продолжительностью 10 дней на пролонгированный МПК паракорпоральным бивентрикулярным обходом с пульсирующим кровотоком The Thoratec PVAD (Paracorporeal Ventricular Assist Device) [6]. Продолжительность бивентрикулярного обхода составила 5 недель и соответствовала срокам стойкого разрешения острого криза отторжения и восстановления насосной функции сердечного трансплантата. ФИЛЖ возросла с 10 до 60%.

Успешное разрешение острого отторжения сердечного трансплантата в 78% наблюдений позволяет прекратить применение МПК [9]. При необратимых нарушениях сократительной способности миокарда пересаженного сердца требуется выполнение ретрансплантации.

Результаты отдаленной выживаемости реципиентов, переживших в ранние сроки после ТС острое отторжение сердечного трансплантата с тяжелыми гемодинамическими нарушениями, потребовавшими применения МПК, значимо уступают аналогичным показателям неосложненной категории

реципиентов сердца. По данным Morales и соавт., 1-летняя выживаемость составила 50%, 3-летняя – 38% [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острое отторжение сердечного трансплантата клеточного или антителообусловленного характера, сопровождаемое выраженными гемодинамическими нарушениями, развивается у 3–5% реципиентов сердца и требует проведения неотложных лечебных мероприятий, направленных не только на устранение причин, приведших к его возникновению, но и на коррекцию расстройств системной гемодинамики.

Своевременное применение механической поддержки кровообращения обеспечивает быструю коррекцию гемодинамических нарушений и связанных с ними расстройств гомеостаза (органный функция, кислотно-основное состояние, газовый состав крови и т. п.).

Выбор метода механической поддержки кровообращения при остром отторжении сердечного трансплантата, сопровождающегося выраженными гемодинамическими нарушениями, определяется характером, выраженностью и продолжительностью расстройств системной гемодинамики.

Периферическая вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация обеспечивает гарантированное поддержание системного кровообращения и газообмена у реципиентов сердца с выраженными расстройствами гемодинамики, возникшими на фоне острого криза отторжения клеточной или антителообусловленной этиологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Белецкая ЛВ, Куприянова АГ.* Антителоопосредованное (гуморальное) отторжение аллотрансплантата сердца в клинике: Очерки клинической трансплантологии / Под ред. *СВ. Готье.* М.–Тверь: Триада, 2009: 285–325. *Beletskaya LV, Kupriyanova AG.* Antitelooposredovannoe (gumoralnoe) ottorzhenie allotransplantata serdtsa v klinike: Ocherki klinicheskoy transplantologii / Pod red. *SV Gotie.* М.–Тверь: Триада, 2009: 285–325.
2. *Шумаков ВИ, Хубутия МШ, Белецкая ЛВ.* Отторжение гуморального типа при аллотрансплантации сердца. Тверь: Триада, 2003. *Shumakov VI, Hubutiya MSh, Beletskaya LV.* Ottorzhenie gumoralnogo tipa pri allotransplantatsii serdtsa. Tver: Triada, 2003.
3. *Hsu CY, Chi NH, Chou NK, Shun CT, Chen YS, Huang SC et al.* Antibody-mediated rejection after orthotopic heart transplantation: a 9-year single-institution experience. *Transplant. Proc.* 2014; 46 (3): 925–928.
4. *Hammond EH, Yowell RL, Nunoda S, Menlove RL, Renlund DG, Bristow MR et al.* Vascular (humoral) rejec-

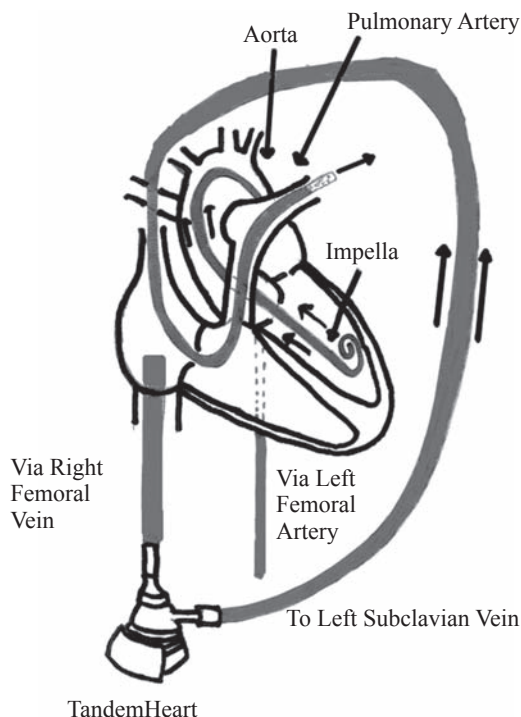


Рис. 5. Сочетанное использование Impella 2.5 (обход левого желудочка) и TandemHeart™ Percutaneous Ventricular Assist Device (обход правого желудочка) [40]

- tion in heart transplantation: pathologic observations and clinical implications. *J. Heart. Transplant.* 1989; 8: 430–443.
5. Michaels PJ, Espejo ML, Kobashigawa J, Alejos JC, Burch C, Takemoto S et al. Humoral rejection in cardiac transplantation: risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease. *J. Heart. Lung Transplant.* 2003; 22: 58–69.
 6. Caceres M, Czer LSC, Esmailian F, Luthringer D, Ramzy D, Moriguchi J. Staged approach to mechanical circulatory support. *Tex. Heart. Inst. J.* 2013; 40: 596–599.
 7. Готье СВ, Поццов ВН, Спирина ЕА. Экстракорпоральная мембранная оксигенация в кардиохирургии и трансплантологии. М.–Тверь: Триада, 2013: 116–123; 138–160. Gotie SV, Poptsov VN, Spirina EA. Ekstrakorporalnaya membrannaya oksigenatsiya v kardiokhirurgii i transplantologii. М.–Tver': Triada, 2013: 116–123; 138–160.
 8. Поццов ВН, Спирина ЕА, Саитгареев РШ, Шумаков ДВ, Захаревич ВМ, Слободяник ВВ и др. Периферическая вено-артериальная мембранная оксигенация как метод механической поддержки кровообращения перед трансплантацией сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2013; 15 (2): 23–35. Poptsov VN, Spirina EA, Saitgareev RSh, Shumakov DV, Zaharevich VM, Slobodyanik VV et al. Perifericheskaya veno-arterialnaya membrannaya oksigenatsiya kak metod mehanicheskoy podderzhki krovoobrascheniya pered transplantatsiyey serdtsa. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov.* 2013; 15 (2): 23–35.
 9. Morales DL, Braud BE, Price JF, Dreyer WJ, Denfield SW, Clunie SK. Use of mechanical circulatory support in pediatric patients with acute cardiac graft rejection. *ASAIO J.* 2007; 53: 701–705.
 10. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report – 2013. *J. Heart. Lung. Transplant.* 2013; 32: 951–965.
 11. Mills RM, Naftel DC, Kirklin JK, Van Bakel AB, Jaski BE, Massin EK et al. Heart transplant rejection with hemodynamic compromise: a multiinstitutional study of the role endomyocardial cellular infiltrate. *J. Heart. Lung. Transplant.* 1997; 16: 813–821.
 12. Chin C. Cardiac antibody-mediated rejection. *Pediatr Transplant.* 2012; 16: 404–412.
 13. Reed EF, Demetries AJ, Hammond E, Itescu S et al. Acute antibody-mediated rejection of cardiac transplants. *J. Heart. Lung Transplant.* 2006; 25: 153–159.
 14. Keren A, Hayes HM, O'driscoll G. late humoral rejection in a cardiac transplant recipient treated with the anti-CD 20 monoclonal antibody rituximab. *Transplant. Proceeding.* 2006; 38: 1520–1522.
 15. Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J. Heart. Lung Transplant.* 2011; 30: 252–269.
 16. Berry GJ, Burke MM, Andersen C et al. The 2013 ISHLT Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J. Heart. Lung Transplant.* 2013; 32: 1147–1162.
 17. Saito S, Matsumiya G, Fukushima N, Sakaguchi T, Fujita T, Ueno T et al. Successful treatment of cardiogenic shock caused by humoral cardiac allograft rejection. *Circ. J.* 2009; 73: 970–973.
 18. Almuti K, Haythe J, Dwyer E, Itescu S, Burke E, Green P et al. The changing pattern of humoral rejection in cardiac transplant recipients. *Transplantation.* 2007; 84: 498–503.
 19. Fishbein MC, Kobashigawa J. Biopsy-negative cardiac transplant rejection: etiology, diagnosis and therapy. *Curr. Opin. Cardiol.* 2004; 19: 166–169.
 20. Joyce D, Southard R, Torre-Amione G, Noon G, Land G, Loebe M. Impact of left ventricular assist device (LVAD)-mediated humoral sensitization on post-transplant outcomes. *J. Heart. Lung Transplant.* 2005; 24: 2054–2059.
 21. Baran D, Gass A, Galin I et al. Lack of sensitization and equivalent post-transplant outcomes with the Novacor left ventricular assist device. *J. Heart. Lung Transplant.* 2005; 24: 1886–1890.
 22. Colvin R, Smith R. Antibody-mediated organ-allograft rejection. *Nat. Rev. Immunol.* 2005; 10: 807–817.
 23. Liets K, John R, Kocher A et al. Increased prevalence of autoimmune phenomena and greater risk for alloreactivity in female heart transplant recipients. *Circulation.* 2001; 104 (1): I177–I183.
 24. Brunner-La Rocca HP, Schneider J, Kunzli A, Turina M, Kiowski W. Cardiac allograft rejection late after transplantation is a risk factor for graft coronary artery disease. *Transplantation.* 1998; 65: 538–543.
 25. Taylor DO, Yowell RL, Kfoury AG, Hammond EH, Renlund DG. Allograft coronary artery disease clinical correlations with circulating anti-HLA antibodies and the immunohistopathologic pattern of vascular rejection. *J. Heart. Lung Transplant.* 2000; 19: 518–552.
 26. Tambur AR, Pamboukian SV, Constanzo MR et al. The presence of HLA-directed antibodies after heart transplantation is associated with poor allograft outcome. *Transplantation.* 2005; 80: 1019–1025.
 27. Grauhan O, Knosalla C, Ewert R et al. Plasmapheresis and cyclophosphamide in the treatment of humoral rejection after heart transplantation. *J. Heart. Lung Transplant.* 2001; 20: 316–321.
 28. Kaczmarek I, Deutsh MA, Sadoni S et al. Successful management of antibody-mediated cardiac allograft rejection with combined immunoabsorption and anti-CD20 monoclonal antibody treatment: case report and literature review. *J. Heart. Lung Transplant.* 2007; 26: 511–517.
 29. Arafa O, Fiane AE, Svennevig JL, Geiran OR. Mechanical circulatory support of heart transplant patients. *Transplant. Proc.* 2001; 33: 1603–1604.
 30. Costello JM, Pahl E. Prevention and treatment of severe hemodynamic compromise in pediatric heart transplant patients. *Paediatr. Drugs.* 2002; 4: 705–715.
 31. Buja LM. Acute pump failure of the transplanted heart. *Texas Heart. Institute J.* 2013; 40: 600–601.

32. Kar B, Sukhdeep SB, Shan NR, Loylka P. Percutaneous circulatory support in cardiogenic shock. *Circulation*. 2012; 125: 1809–1817.
33. Valez-Martinez M, Rao K, Warner J et al. Successful use of the TandemHeart Ventricular Assist Device as a bridge to recovery for acute cellular rejection in cardiac transplant patient. *Transplant. Proceeding*. 2011; 43: 3882–3884.
34. Santise G, Panarello G, Ruperto C et al. Extracorporeal membrane oxygenation for graft failure after heart transplantation: a multidisciplinary approach to maximize weaning rate. *Int. J. Artif. Organs*. 2014; 37: 706–714.
35. Yang F, Jia ZS, Xing JL et al. Effects of intra-aortic balloon pump on cerebral blood flow during peripheral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support. *J. Transl. Med.* 2014; 12: 106. doi: 10.1186/1479-5876-12-106.
36. Cheng JM, Den Uil CA, Hoeks SE et al. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur. Heart. J.* 2009; 30: 2102–2108.
37. Beyer AT, Hui PY, Hausslein E. The Impella 2.5 l for percutaneous mechanical circulatory support in severe humoral allograft rejection. *J. Invasiv. Cardiol.* 2010; 22: E37–39.
38. Samoukovic G, Al-Atassi T, Rosu C, Giannetti N, Cece-re R. Successful treatment of heart failure due to acute transplant rejection with the Impella LP 5.0. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 88: 271–273.
39. Kavarana MN, Sinha P, Naka Y, Oz MC, Edwards NM. Mechanical support for the failing cardiac allograft: a single-center experience. *J. Heart. Lung Transplant.* 2003; 22: 542–547.
40. Rajagopal V, Steahr G, Wilmer CI, Raval NY. A novel percutaneous mechanical biventricular bridge to recovery in severe cardiac allograft rejection. *J. Heart. Lung Transplant.* 2010; 29: 93–95.

Статья поступила в редакцию 12.02.2015 г.