

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-1-165-168

## ВНУТРИСОСУДИСТЫЕ МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ОЦЕНКЕ ВАСКУЛОПАТИИ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

*С.А. Саховский, Н.Н. Колоскова, А.Ю. Гончарова, Б.Л. Миронков*

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

Одним из патогномичных признаков болезни коронарных артерий пересаженного сердца является концентрическая гиперплазия интимы, которая может оцениваться внутрисосудистыми методами визуализации. Раннее выявление васкулопатии трансплантата и своевременная коррекция иммуносупрессивной терапии могут способствовать замедлению патологического процесса и как следствие увеличивать продолжительность жизни трансплантата сердца. В последнее время все большее применение находит метод внутрисосудистой оптической когерентной томографии, который позволяет повысить точность оценки слоев сосудистой стенки и рассматривается как альтернатива внутрисосудистому ультразвуковому исследованию. Данный обзор посвящен использованию современных методов внутрисосудистой визуализации в ранней диагностике васкулопатии сердечного трансплантата и выявлении предикторов данного заболевания.

*Ключевые слова:* васкулопатия трансплантата сердца, внутрисосудистая визуализация.

## INTRAVASCULAR VISUALIZATION METHODS IN ESTIMATING VASCULOPATHY OF A TRANSPLANTED HEART

*S.A. Sakhovsky, N.N. Koloskova, A.Yu. Goncharova, B.L. Mironkov*

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

One of the pathognomonic signs of cardiac allograft vasculopathy is concentric intimal hyperplasia, which can be assessed by intravascular imaging techniques. Early detection of cardiac graft vasculopathy and timely correction of immunosuppressive therapy can help slow the pathological process and, as a result, increase the functional survival of the heart graft. Recently, the method of intravascular optical coherence tomography, which improves the accuracy of the assessment of the layers of the vascular wall and is considered as an alternative to intravascular ultrasound, is becoming more and more common. This review focuses on the importance of modern methods of intravascular imaging in the early diagnosis of cardiac graft vasculopathy and the identification of predictors of this disease.

*Key words:* cardiac allograft vasculopathy, intravascular imaging techniques.

Трансплантация сердца (ТС) продолжает занимать лидирующее место в лечении терминальной хронической сердечной недостаточности, являясь единственным возможным радикальным методом лечения [1]. За 50 лет с момента первой пересадки сердца было выполнено более 135 тысяч таких операций [2]. Появление и постоянное совершенствование иммуносупрессивной терапии позволило достичь высокой продолжительности жизни реципиентов, которая, согласно данным регистра Международного общества трансплантации сердца и легких, составля-

ет 84,5% в течение первого года после ТС, а 5-летняя выживаемость составляет 72%. Около 20% реципиентов преодолевают 20-летний рубеж [3]. Основными причинами, снижающими продолжительность жизни после ТС, являются такие состояния, как болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС), злокачественные новообразования, инфекционные осложнения, острое отторжение и почечная недостаточность. Одной из наиболее распространенных причин, ограничивающих выживаемость сердечного трансплантата, является БКАПС, появление которой

**Для корреспонденции:** Саховский Степан Анатольевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (915) 166-56-54. E-mail: milifolium@gmail.com

**For correspondence:** Sakhovsky Stepan Anatolievich. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (915) 166-56-54. E-mail: milifolium@gmail.com

приходится на 3–5-й год после операции. Через пять лет после трансплантации сердца БКАПС диагностируется у одной трети пациентов, через 10 лет – более чем у 50% пациентов. Это имеет важное значение для выживания. Через 3 года после ТС от БКАПС ежегодно погибает каждый десятый пациент [4]. Проблема васкулопатии трансплантата остается не менее острой и в нынешнее время, несмотря на наличие современных иммуносупрессивных препаратов. Частота выявления поражения коронарных артерий сердечного трансплантата уменьшилась по сравнению с предыдущим десятилетием лишь на 3% [5]. Раннее выявление васкулопатии трансплантата и своевременная коррекция иммуносупрессивной терапии могут способствовать замедлению патологического процесса и как следствие увеличивать выживаемость трансплантата [6]. Одним из патогномичных признаков БКАПС является концентрическая гиперплазия интимы [7]. Внутрисосудистые методы визуализации существенно повышают эффективность эндоваскулярных вмешательств и позволяют получить прижизненную морфологическую оценку состояния коронарных артерий. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) является «золотым стандартом» при выполнении сложных коронарных вмешательств, поскольку позволяет получать информацию о структуре стенки венечных артерий и оценивать результат имплантации стентов [8]. В последнее время все большее применение находит метод внутрисосудистой оптической когерентной томографии (ОКТ) и в силу ряда преимуществ рассматривается как альтернатива ВСУЗИ [18]. Основные параметры современных методов визуализации представлены в таблице.

Сравнительные исследования ОКТ и ВСУЗИ показали, что все бляшки, идентифицированные ВСУЗИ, были распознаны на ОКТ-изображениях, но

гиперплазия неоинтимы и области со слабой эхогенностью лучше идентифицировались при ОКТ [8, 13].

Имея разрешающую способность 200 нм, ОКТ позволяет не только получить точные количественные данные о толщине неоинтимы, но и дифференцировать изменения в стенке коронарной артерии, полученные реципиентом от донора в результате трансмиссии атеросклероза [9, 10].

В исследовании С.-М. Tissot, S. Guendouz на 10 пациентах сравнивались возможности ВСУЗИ и ОСТ в определении гиперплазии интимы как предиктора БКАПС. Увеличения толщины интима-медиа при васкулопатии трансплантата у обоих методов были сопоставимы. У 4 пациентов с ангиографической БКАПС толщина интима-медиа была больше, чем у здоровых пациентов, и размеры составляли по данным ВСУЗИ  $0,42 \pm 0,16$  и  $0,24 \pm 0,10$  мм соответственно ( $p < 0,001$ ), по ОСТ  $0,41 \pm 0,16$  и  $0,27 \pm 0,12$  мм ( $p < 0,001$ ). Однако только ОСТ позволила изолированное измерение интимы без меди. Толщина интимы была значительно увеличена у пациентов с БКАПС ( $0,28 \pm 0,15$  мм против  $0,16 \pm 0,09$  мм,  $p < 0,001$ ). В результате было показано, что ВСУЗИ и ОСТ по точности сопоставимы при измерении толщины интима-медиа. Вместе с тем только методом ОСТ возможна изолированная оценка утолщения интимы как ключевой особенности начинающейся БКАПС [11].

Другое сравнительное исследование ВСУЗИ и ОСТ в диагностике васкулопатии трансплантата сердца, проведенное на 17 пациентах, подтвердило отсутствие различия методов в определении толщины интима-медиа. Однако авторы указали на то, что при больших бляшках и толщине интима-медиа ограничивается способность ОСТ визуализировать границу наружной эластической мембраны, следствием чего является невозможность точного определения объема бляшки и толщины интима-медиа. Для точ-

Таблица

**Физические характеристики оптической когерентной томографии и ВСУЗИ**  
**Physical characteristics of optical coherence tomography vs. IVUS**

	ОКТ*	ВСУЗИ**
Источник энергии	Ближний инфракрасный свет	Ультразвук (20–45 МГц)
Длина волны, мкм	1,3	35–80
Разрешение, мкм	15–20 (осевая); 20–40 (боковая)	100–200 (осевая); 200–300 (боковая)
Частота кадров, кадров/с	15–20	30
Скорость протяжки, мм/с	1–3	0,5–1
Максимальный диаметр сканирования, мм	7	15
Проникновение в ткань, мм	1–2,5	10

*Примечание.* ОКТ – оптическая когерентная томография; \* – основано на спецификации системы визуализации ОКТ LightLab M2/M3; \*\* – на основе спецификаций современных поколений систем Volcano, Boston Scientific и Terumo IVUS [9].

*Note.* OCT – optical coherence tomography; \* – based on specification of the LightLab M2/M3 time domain OCT imaging system; \*\* – based on specifications of the current generations of Volcano, Boston Scientific, and Terumo IVUS systems [9].

ной оценки объема и толщины бляшки внутрисосудистая ультразвуковая визуализация является более надежной, чем ОКТ, особенно при оценке васкулопатии трансплантата [12].

В исследовании, проведенном уже на молодой популяции пациентов ( $n = 21$ ) в возрасте от 22 до 38 лет со средним сроком после трансплантации сердца  $14,7 \pm 6,8$  года, ОКТ и ВСУЗИ использовали как взаимодополняющие друг друга методы. По ОКТ оценивали объем гиперплазии интимы, а по ВСУЗИ изучали виртуальную гистологию поражения сосудистой стенки. Полученные в результате исследования данные указывали на более сложное поражение и менее стабильные бляшки у пациентов, которые перенесли трансплантацию в детском возрасте [14].

Помимо оценки утолщения интимы внутрисосудистая оптическая когерентная томография позволяет оценивать ультраструктуры стенки коронарной артерии, которые могут быть предикторами начинающейся васкулопатии трансплантата. Выполнение микроскопической оценки *in vivo* стенки коронарных артерий у пациентов с трансплантированным сердцем позволило оценивать связь между неоангиогенезом и пролиферацией интимы [15]. Во время ежегодной госпитализации у 45 пациентов исследовали 115 сосудов. С помощью ВСУЗИ измеряли просвет сосуда, размеры пролиферации интимы. С помощью ОСТ оценивали качественные параметры, наличие признаков неоангиогенеза в виде четко сконструированного микроканала в стенке сосуда, не сообщающегося с его просветом и идущего от адвентиции. Авторами было высказано предположение, что пролиферация интимы требует дополнительного питания, которое обеспечивается новообразованными сосудами (микроканалами) *vasa vasorum*. Также известно, что медиаторы воспаления способствуют неоангиогенезу, наличие или признаки которого могут указывать на прогрессирование васкулопатии трансплантата. Данные предположения подтвердились тем, что микроканалы наблюдались чаще у пациентов, которым пересадка сердца проводилась более чем за год до визуализации по сравнению с более короткими периодами (39,1% против 10,7%,  $p = 0,023$ ). Микроканалы, идентифицированные с помощью ОКТ, резко увеличились в течение первого года и коррелировали с объемом интимы, что может указывать на важную роль неоваскуляризации в развитии васкулопатии сердечного аллотрансплантата.

Особый интерес вызывают исследования, посвященные использованию ОКТ у детей и подростков, перенесших трансплантацию сердца. Изучалась возможность выполнения ОКТ и ее диагностическая ценность у детей с болезнью Кавасаки и перенесших трансплантацию сердца [16]. Результаты исследования показали возможность выполнения ОКТ у детей, а также выявили значительные коронарные

аномалии, которые ангиографически не проявляются у детей с болезнью Кавасаки и реципиентов сердца. Безопасность выполнения ОКТ у детей показана у 37 пациентов, которым была выполнена оптическая когерентная томография [17]. По результатам ОКТ в 26 случаях была обнаружена ранняя БКАПС. Самому молодому пациенту на момент обследования было 4 года, вес 15 кг. За все время наблюдения осложнений при выполнении ОКТ не было. Полученные данные свидетельствуют о том, что ОКТ является безопасным методом внутрисосудистой визуализации, который также может быть использован у детей весом до 15 кг, подвергшихся трансплантации сердца, без увеличения риска процедуры катетеризации.

Представленные исследования демонстрируют высокую диагностическую ценность внутрисосудистой оптической когерентной томографии у пациентов с трансплантированным сердцем. Ее возможности не только не уступают внутрисосудистому ультразвуку, но и позволяют получить данные, которые ранее не были доступны (оценка неоваскуляризации, гиперплазия интимы и т. д.), что делает данный метод перспективным и ценным в ранней диагностике болезни коронарных артерий пересаженного сердца. Доказана безопасность метода, которая позволяет получить данные о состоянии коронарных артерий не только у взрослых пациентов, но и у детей с весом до 15 кг.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lee HY, Oh BH. Heart Transplantation in Asia. *Circulation Journal*. 2017; 81 (5): 617–621. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0162>.
2. Lund LH, Khush KK, Cheriakh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Stehlik J. (Accepted/In press). The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report – 2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.07.019>.
3. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report – 2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014; 33: 996–1008.
4. Wilhelm MJ. Long-term outcome following heart transplantation: current perspective. *Journal of thoracic disease*. 2015; 7 (3): 549–551.
5. Chih S, Chong AY, Mielniczuk LM, Bhatt DL, Beanlands RSB. Allograft Vasculopathy: The Achilles<sup>TM</sup> Heel of Heart Transplantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016; 68 (Issue 1): 80–91. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.033>.

6. Tawakol A, Tardif JC. Early detection of cardiac allograft vasculopathy and long-term risk after heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68 (4): 393–395. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.046>.
7. Baran DA. Shedding Light on Cardiac Allograft Vasculopathy: OCT to Predict Progression of Disease. *JACC: Cardiovascular Imaging*. Jul 2017; 10 (7): 785–786. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.12.017.
8. Гладкова НД, Губарькова ЕВ, Шарабрин ЕГ, Стельмашок ВИ, Бейманов АЭ. Возможности и ограничения внутрисосудистой оптической когерентной томографии. *Современные технологии в медицине*. 2012; 4: 128–141. Gladkova ND, Gubar'kova EV, Shara-brin EG, Stel'mashok VI, Bejmanov AEh. Vozmozhnosti i ogranicheniya vnutrisosudistoj opticheskoy kogerentnoj tomografii. *Sovremennye tekhnologii v medicine*. 2012; 4: 128–141.
9. Prati F, Regar E, Mintz GS, Arbustini E, Di Mario C, Jang I-K et al. For the Expert's OCT Review Document; Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *European Heart Journal*. Feb 2010; 31 (Issue 4, 1): 401–415. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp433>.
10. Imamura T, Kinugawa K et al. Cardiac allograft vasculopathy can be distinguished from donor-transmitted coronary atherosclerosis by optical coherence tomography imaging in a heart transplantation recipient: double layered intimal thickness. *International Heart Journal*. 2014; 55 (Issue 2): 178–180. <https://doi.org/10.1536/ihj.13-279>.
11. Tissot CM, Guendouz S, Mouillet G, Damy T, Couetil JP, Teiger E, Gellen B. Comparison of Optical Coherence Tomography (OCT) and Intravascular Ultrasound (IVUS) for the Early Diagnosis of Cardiac Allograft Vasculopathy in Heart Transplant Patients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2013; 32 (Issue 4, Supplement): S209. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.01.522>.
12. Matsumura K, Gevorgyan R, Suh WM, Tobis J. TCT-641 Comparison of Intravascular Ultrasound (IVUS) and Optical Coherence Tomography (OCT) assessment of Coronary Allograft Vasculopathy (CAV) in patients after orthotopic heart transplantation. *Journal of the American College of Cardiology*. Oct 2013; 62 (18 Supplement 1): B195. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1390.
13. Dong L, Maehara A, Nazif TM, Pollack AT, Saito S, Rabbani LRE, Weisz G. Optical coherence tomographic evaluation of transplant coronary artery vasculopathy with correlation to cellular rejection. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2014; 7 (2): 199–206. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000949>.
14. Tomai F et al. Optical coherence tomography for characterization of cardiac allograft vasculopathy in late survivors of pediatric heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. Jan 2016; 35 (Issue 1): 74–79. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.08.011>.
15. Ichibori Y, Ohtani T, Nakatani D, Tachibana K, Yamaguchi O, Toda K et al. Optical coherence tomography and intravascular ultrasound evaluation of cardiac allograft vasculopathy with and without intimal neovascularization. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 1 Jan 2016; 17 (Issue 1): 51–58. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev110>.
16. Harris KC, Manouzi A, Fung AY, De Souza A, Bezerra HG, Potts JE, Hosking MCK. Feasibility of Optical Coherence Tomography in Children With Kawasaki Disease and Pediatric Heart Transplant Recipients. Originally published – 29 May 2014. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2014; 7: 671–678. doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.001764.
17. Ulrich SM et al. Safety of optical coherence tomography in pediatric heart transplant patients. *International Journal of Cardiology*. 1Feb 2017; 228: 205–208. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.109>.
18. Демин ВВ, Демин ДВ, Сероштанов ЕВ, Долгов СА, Григорьев АВ, Демин АВ и др. Клинические аспекты применения оптической когерентной томографии для диагностики коронарных артерий. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2016; 44. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-aspekty-primeneniya-opticheskoy-kogerentnoy-tomografii-dlya-diagnostiki-koronarnykh-arteriy> (дата обращения: 01.02.2019). Demin VV, Demin DV, Seroshtanov EV, Dolgov SA, Grigor'ev AV, Demin AV i dr. Klinicheskie aspekty primeneniya opticheskoy kogerentnoy tomografii dlya diagnostiki koronarnykh arteriy. *Mezhdunarodnyy zhurnal intervencionnoy kardioangiologii*. 2016; 44. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-aspekty-primeneniya-opticheskoy-kogerentnoy-tomografii-dlya-diagnostiki-koronarnykh-arteriy> (data obrashcheniya: 01.02.2019).

Статья поступила в редакцию 10.01.2019 г.  
The article was submitted to the journal on 10.01.2019