

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ ОТТОРЖЕНИЯ ПЕРЕСАЖЕННОГО СЕРДЦА

Шемакин С.Ю.<sup>1, 2</sup>, Кормер А.Я.<sup>1, 2</sup>, Халилулин Т.А.<sup>1, 2</sup>, Честухин В.В.<sup>1</sup>,  
Ильинский И.М.<sup>1, 2</sup>, Куприянова А.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

<sup>2</sup> Кафедра трансплантологии и искусственных органов Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

В настоящем исследовании рассматриваются особенности клинических проявлений и структурных изменений миокарда при острой реакции отторжения у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию сердца. Результаты ретроспективного исследования базируются на изучении результатов 1119 эндомиокардиальных биопсий в сочетании с клиническими проявлениями, данных инвазивных и неинвазивных методик диагностики, полученных у 62 реципиентов сердца за более чем 10 лет наблюдения. Характер изменений толщины стенок ЛЖ, массы миокарда, конечно-диастолического размера, а также степень нарушения насосной функции позволяют охарактеризовать различия в клинических проявлениях и структурных изменениях острого клеточного и гуморального отторжения.

*Ключевые слова:* трансплантация сердца, острое клеточное отторжение, острое гуморальное отторжение

## FEATURES OF CLINICAL DISPLAYS OF THE TRANSPLANTED HEART ACUTE REJECTION

Shemakin S.J.<sup>1, 2</sup>, Kormer A.J.<sup>1, 2</sup>, Khalilulin T.A.<sup>1, 2</sup>, Chestuhin V.V.<sup>1</sup>,  
Iljinsky I.M.<sup>1, 2</sup>, Kuprijanova A.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

<sup>2</sup> Dept of Transplantology and artificial organs of Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

In the present research features of current of clinical and structural changes are considered at acute rejection at the patients who have carried orthotopic transplantation of heart. Results of retrospective research are based on studying 1119 endomyocardial biopsy in a combination to clinical displays, given invasive and the noninvasive techniques of diagnostics used at 62 recipients of heart recipients before 10-years period of supervision. Character of changes of wall thicknes of LV, mass of a myocardium, ventricular end diastolic volume, and also a degree of infringement of pump function allow to characterize distinctions in clinical displays acute cellular and humoral rejection.

*Key words:* heart transplantation, acute cellular rejection, acute humoral rejection

Морфологическое исследование эндомиокардиальных биоптатов пересаженного сердца, как в научном, так и в практическом плане имеет решающее значение, позволяя своевременно изучить и предупредить развитие патологических процессов в

миокарде, способных возникать в различные сроки после операции и ограничивать срок жизни пациентов в посттрансплантационном периоде. Одним из таких осложнений является острое отторжение (ОО) пересаженного сердца, которое по своей при-

Статья поступила в редакцию 05.06.09 г.

**Контакты:** Шемакин Сергей Юрьевич, в. н. с. отделения коронарной хирургии и трансплантации сердца ФГУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова». **Тел.** 8-903-519-99-22, **e-mail:** transpl@list.ru

роде подразделяется на клеточное и гуморальное [4, 5]. Накоплен достаточный опыт в понимании патофизиологических основ клеточного ОО, чего нельзя сказать в отношении его гуморальной формы [2, 10, 11].

В настоящей работе освещаются особенности клинических проявлений и структурных изменений миокарда при острой клеточной и гуморальной реакциях отторжения пересаженного сердца.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

У 62 пациентов, находящихся под наблюдением в сроки до 10 лет после трансплантации сердца (ТС), выполнено 1119 эндомикардиальных биопсий (ЭМБ). После изучения результатов световой микроскопии и иммуногистохимического исследования биоптатов определяли характер острого отторжения аллотрансплантированного сердца, который подразделялся на три типа: клеточное отторжение, гуморальное или смешанное, объединяющее черты отторжения как клеточного, так и гуморального типов.

Анализ результатов проводился как по рекомендованной классификации ОО ISHLT-WF 2004 года (International Society for Heart and Lung Transplantation – working formulation, 2004), подразделяющей клеточное отторжение на легкое, умеренное и тяжелое, так и используемой ранее Стенфордской классификации, принятой в 1990 году (ISHLT-WF, 1990). Соответствие используемых классификаций представлено в табл. 1.

Таблица 1

**Соответствие классификаций ISHLT-WF (1990) и ISHLT-WF (2004) по степени выраженности острого клеточного отторжения**

ISHLT-WF (1990)	ISHLT-WF (2004)
Нет отторжения	<b>Степень 0</b>
Соответствует 1А и 1В стандартной классификации	<b>Степень 1R</b> (легкое отторжение)
Соответствует степени 2 и 3А стандартной классификации	<b>Степень 2R</b> (умеренное отторжение)
Соответствует степени 3В и 4 стандартной классификации	<b>Степень 3R</b> (тяжелое отторжение)

В свою очередь, острое гуморальное отторжение в соответствии с международной классификацией (ISHLT-WF, 2004) рекомендовано подразделять на две степени: AMR-0 (отсутствие признаков гуморального отторжения) и AMR-1 (наличие признаков гуморального отторжения). В клинической практике Федерального научного центра транс-

плантологии и искусственных органов (до 2009 г. НИИ трансплантологии и искусственных органов) с 1994-го по 2004 год использовали собственную классификацию выраженности острого гуморального отторжения, соответствующего процентному отношению фиксированных иммуноглобулинов в стенках капилляров [1]. Анализ результатов острого гуморального отторжения в настоящей работе проводился как в соответствии с разработанной классификацией НИИТиО, так и рекомендованной в 2004 году классификацией ISHLT-WF.

Соответствие классификаций острого гуморального отторжения НИИТиО и международной классификации представлено в табл. 2.

Таблица 2

**Соответствие классификаций НИИТиО и ISHLT-WF (2004) по степени выраженности острого гуморального отторжения**

Классификация НИИТиО (1994)		ISHLT-WF (2004)
<b>Степень 0</b>	Отсутствие фиксации иммуноглобулинов	<b>AMR-0</b>
<b>Степень 1</b> (легкое отторжение)	Фиксация иммуноглобулинов в стенках до 15% капилляров	<b>AMR-1</b>
<b>Степень 2</b> (умеренное отторжение)	Фиксация иммуноглобулинов в стенках 16–25% капилляров	
<b>Степень 3</b> (тяжелое отторжение)	Фиксация иммуноглобулинов в стенках > 25% капилляров	

Кроме определения выраженности реакции отторжения трансплантированного сердца оценивали клиническое состояние больных, результаты электрокардиографических, ультразвуковых исследований, показатели центральной гемодинамики.

Электрокардиографическое (ЭКГ) исследование выполняли на аппарате Megacart фирмы Siemens (Германия).

Оценку объемных характеристик сердца и механической активности ЛЖ проводили при трансторакальном ЭхоКГ исследовании на аппаратах Power Vision-380А фирмы Toshiba и Aloka 870 (Япония) с определением фракции изгнания левого желудочка по алгоритму Тейхольц и по формуле «площадь–длина». Скорость транстрикуспидального и трансмитрального потоков оценивали с помощью цветной доплерэхокардиографии.

Регистрация параметров центральной гемодинамики выполнялась при катетеризации правых отделов сердца. Определяли давление в правом предсердии, правом желудочке, легочной артерии, давление заклинивания легочного капилляра и сердечный выброс методом термодилуции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При легкой степени острого клеточного отторжения клиническая симптоматика, как правило, отсутствовала. Больные не предъявляли жалоб, а данные инструментальных методов исследований (электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ)) не выявляли каких-либо нарушений функции трансплантата.

Легкая степень отторжения выявлялась, как правило, при гистологическом исследовании эндомиокардиальных биоптатов во время планового обследования пациента, перенесшего ТС.

При умеренном остром клеточном отторжении клинические проявления нередко отсутствовали либо могли проявляться умеренным недомоганием, повышенной утомляемостью, необъяснимым изменением настроения, у некоторых больных регистрировалась субфебрильная температура тела.

При ЭКГ-исследовании в некоторых случаях выявляли непостоянную, редкую наджелудочковую и/или желудочковую экстрасистолию. В большинстве случаев ЭКГ не отличалась от таковой при нормально функционирующем трансплантированном сердце без ОО и других кардиальных осложнений.

Данные ультразвуковых методов исследования также не отличались от аналогичных показателей нормально функционирующего трансплантированного сердца (табл. 3).

Таблица 3

### Динамика эхокардиографических показателей пересаженного сердца при легкой и умеренной степени острого клеточного отторжения (М ± m)

	Отсутствие ОО (n = 40)	Легкое и умеренное ОО (n = 40)	Межгрупповые различия (p)
КДОлж	109,1 ± 16,2	111 ± 15,4	> 0,05
КСОлж	39,9 ± 9,1	32 ± 8,6	> 0,05
КДРлж	4,5 ± 0,4	4,6 ± 0,3	> 0,05
КСРлж	2,9 ± 0,4	2,7 ± 0,3	> 0,05
МЖП + ЗСЛЖ	23,5 ± 0,9	23 ± 0,7	> 0,05
ММлж	223,2 ± 12,2	221 ± 9,1	> 0,05
ФИлж	66,1 ± 3,4	67 ± 5,2	> 0,05
КДРпж	2,6 ± 0,2	2,6 ± 0,2	> 0,05

Примечание. КДОлж – конечно-диастолический объем левого желудочка, мл; КСОлж – конечно-систолический объем левого желудочка, мл; КДРлж – конечно-диастолический размер левого желудочка, см; КСР – конечно-систолический размер левого желудочка, см; ММлж – масса миокарда левого желудочка, г; МЖП + ЗСЛЖ – сумма толщин задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, см; КДРпж – конечно-диастолический размер правого желудочка, см; ФИлж – фракция изгнания левого желудочка, %.

При легком и умеренном отторжении и отсутствии клиники сердечной недостаточности достоверных изменений ЭхоКГ-показателей пересаженного сердца не выявлено.

Пульсгормональная терапия при умеренном ОО, подтвержденном данными ЭМБ, выполненной на основании описанных выше жалоб реципиента, давала положительный клинический результат.

**Тяжелая форма острого клеточного отторжения** в нашем исследовании выявлена у 13 больных. Во всех случаях имели место достаточно яркие клинические проявления: одышка в покое и при минимальных физических нагрузках, общая слабость, ощущение сердцебиений, перебоев в работе сердца и нередко чувство страха. При осмотре у больного выявлялись признаки повышенного центрального венозного давления, при аускультации выслушивались приглушенные тоны, часто систолический шум над верхушкой сердца и в точке Боткина, определялась артериальная гипотензия, увеличение печени, отеки на ногах, снижение диуреза вплоть до анурии. Нередко повышалась температура тела до фебрильных значений.

В качестве иллюстрации приводим клинический пример динамики развития острого тяжелого клеточного отторжения.

*Больной С., 60 лет, поступил в отделение 30.08.95 с диагнозом: состояние после ортотопической трансплантации сердца от 17.11.92 (2 года 9 месяцев). НК 2Б ст. ФК IV NYHA.*

*Состояние ближе к тяжелому. Жалобы на одышку в покое и при незначительной физической нагрузке, сухой кашель, тяжесть в области правого подреберья, увеличение живота, отеки стоп, голени.*

*Ухудшение состояния начал отмечать с 10.08.95, когда впервые появились жалобы на недомогание, усталость, подавленное настроение. В последующем, в течение 20 дней до настоящей госпитализации, отмечал постепенное ухудшение состояния с нарастанием признаков сердечной недостаточности.*

*При поступлении кожные покровы бледные, цианоз губ, набухшие шейные вены. Одышка в покое. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. АД – 120/80 мм рт. ст. ЧСС – 92 уд. мин. Тоны ритмичные. Живот мягкий, увеличен в размерах, болезненный в правом подреберье. Печень выступает на 4 см из под правого подреберья. Отеки стоп и голени.*

*ЭКГ – ритм синусовый. ЧСС – 120 уд. в мин. PQ – 0,15 с, QRS – 0,1 с, QT – 0,36–0,413 с. Положение электрической оси сердца (ЭОС) нормальное. Диффузное снижение питания миокарда ЛЖ. Единичные желудочковые экстрасистолы.*

*ЭхоКГ: ЛП – 4,4 см, ПЖ – 3,6 см, КДР – 5,7 см, КСР – 4,0 см, КДО – 160 мл, КСО – 70 мл, УО –*

90 мл, ФИ – 53%, МЖП – 1,5 см, ЗСЛЖ – 1,3 см. Увеличение всех камер, гипертрофия ЛЖ, жидкость в полости перикарда до 300 мл.

Выполнена ЭМБ – 3В ISHLT. 30.08.95, 1.09.95 и 2.09.95 проведена пульсгормональная терапия метилпреднизолоном по 1000 мг/сут. Состояние больного полностью восстановилось только через 3 недели после проведения пульсгормональной терапии. Перед выпиской из клиники у больного нет одышки, печень у края реберной дуги, нормализовались ЭхоКГ-показатели: КДР – 5,2 см, ПЖ – 2,5 см, ЛП – 4,0 см, КДО – 129 мл, ФИ – 72%, МЖП – 1,2 см, ЗСЛЖ – 1,2 см, положительная динамика на ЭКГ – уменьшение диффузных нарушений коронарного кровоснабжения миокарда, отсутствие желудочковых экстрасистол.

В крайне тяжелых случаях ОО возможно развитие клиники быстро прогрессирующей тотальной сердечной недостаточности в течение одних-двух суток. Приводим клинический пример быстро прогрессирующего тяжелого острого отторжения в отдаленном периоде после ТС, который удалось успешно купировать своевременно начатым лечением.

У больного К., 49 лет, на 3-м году после ТС дома развилась клиника острой сердечной недостаточности, сопровождавшаяся отеком легких. Бригадой скорой помощи больной экстренно госпитализирован в клинику.

При осмотре сознание больного спутанное, в контакт вступает с трудом. Температура тела до 39°. Над всеми легочными полями влажные хрипы. Артериальное давление не определяется, пульс не прощупывается. Анурия. Начата интенсивная терапия допамином до 15 мкг/кг/мин. ЭхоКГ: КДР – 4,9 см, КСР – 2,5 см, ПЖ – 3,2 см, МЖП – 1,5 см, ЗСЛЖ – 1,3, ФИ – 60%. Учитывая клиническую картину и данные ЭхоКГ, характерные для острого клеточного криза отторжения, начата пульсгормональная терапия без предварительного выполнения ЭМБ. В течение 3 суток проводили терапию метилпреднизолоном по 1000 мг/сут, в сочетании с внутривенным капельным введением допамина до 3 мкг/кг/мин. Состояние больного улучшилось, в сознании, адекватен. В легких дыхание везикулярное, единичные сухие хрипы в нижних отделах слева. АД – 140/70 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений – 92 уд. в мин. Тоны сердца ритмичные, шумов нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах, печень не пальпируется. Отеков нет. Диурез положительный.

Перед выпиской из клиники:

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 100 уд. в мин, поворот ЭОС влево, PQ – 0,12 с, QRS – 0,13 с, QT – 0,38 с. Полная блокада ПНПГ.

ЭхоКГ: ЛП – 3,1 см, ПЖ – 3,4 см, КДР – 4,5 см, КСР – 2,7 см, КДО – 91 мл, КСО – 20 мл, УО – 71 мл,

ФИ – 78%, МЖП – 1,3 см, ЗСЛЖ – 1,0 см. Регургитация на МК 0, ТК 1 ст.

ГЕМОДИНАМИКА: ДПП – 13 мм рт. ст., ДПЖ – 42/0 мм рт. ст., КДД ПЖ – 13 мм рт. ст., ДЛЖ – 180/0 мм рт. ст., КДД ЛЖ – 14 мм рт. ст.

ЭМБ – 0 степени.

Больной выписан из клиники в удовлетворительном состоянии под наблюдение кардиолога по месту жительства. К настоящему времени длительность наблюдения данного пациента составила более 7 лет после ТС.

Однако даже при своевременно начатом лечении тяжелое ОО может закончиться летальным исходом, являясь одним из факторов, ограничивающих выживаемость в посттрансплантационном периоде [2, 3, 5]. В качестве иллюстрации приводим клинический пример.

Больной К., 33 лет, поступил в клинику 25.08.98 с диагнозом «состояние после ОТТС по бикавальной методике от 16.02.98» (6 месяцев после ТС).

Жалобы при поступлении на общую слабость, перебои в работе сердца, эпизоды гипотензии (АД – 80/60 мм рт. ст.), одышка в покое, боли в области печени, отеки на ногах.

Состояние тяжелое. Кожные покровы бледные, цианоз губ. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. АД – 80/60 мм рт. ст., ЧСС – 104 уд. в мин. Тоны сердца приглушены. Печень выступает из-под реберной дуги на 2 см. Определяется пастозность стоп и голеней.

ЭКГ: предсердная тахикардия, ЧСС – 114 уд. в мин, резкое отклонение ЭОС вправо; блокада задненижней ветви левой ножки пучка Гиса; повышение электрической активности обоих желудочков сердца.

ЭхоКГ: КДР – 4,8 см, КСР – 3,5 см, ЛП – 5,0 см, ПЖ – 3,0 см, КДО – 108 мл, КСО – 49 мл, ФИ – 54%, ЗСЛЖ – 1,4 см, МЖП – 1,5 см. Заключение: гипертрофия миокарда, увеличение ПЖ, выраженный гипокинез МЖП.

ЭМБ-3В ISNT.

25–26–27 августа 1998 года проведена терапия метилпреднизолоном по 1000 мг/сут с одновременным переводом больного с азатиоприна на селлсепт 2000 мг в сут. Концентрация циклоспорина А 263 нг/мл по RIA. После проведенной терапии состояние значительно улучшилось. Жалоб больной не предъявлял. В легких везикулярное дыхание. АД – 130/90 мм рт. ст. ЧСС – 96 уд. в мин. Печень не пальпируется. Однако 30.08.98 состояние больного вновь прогрессивно ухудшилось, переведен в отделение реанимации. 31.08.98 произошла остановка сердца, реанимационные мероприятия эффекта не дали. Констатирована смерть больного.

При умеренных и тяжелых эпизодах ОО трансплантата каких-либо характерных изменений ЭКГ

не выявлено, хотя у большинства больных регистрировалась синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС), превышающей 100 уд. в мин. В некоторых случаях наблюдались суправентрикулярные (экстрасистолия, мерцание и трепетание предсердий) и желудочковые (экстрасистолия) нарушения ритма.

Трепетание предсердий (3:1) длительностью от 3 до 7 суток с переходом в мерцательную аритмию длительностью от 5 до 13 дней и последующим восстановлением синусового ритма наблюдали у трех больных в первые две-три недели после ТС. У двух больных нарушения ритма совпали с наличием острого умеренного отторжения трансплантата и купировались при сочетанном применении пульсгормональной (метилпреднизолон по 500–750 мг/сут в течении трех дней) и антиаритмической терапии (кинелентин по 250 – 750 мг/сут в сочетании с дигоксином – 0,25 мг/сут) и не отражались на гемодинамике. Еще у одного пациента с мерцательной аритмией ЭМБ не показала наличия ОО.

Таким образом, электрокардиографическое исследование не выявило специфических изменений при ОО. Нарушения ритма сердца в виде тахикардии, наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии встречаются также и у пациентов без признаков ОО.

Более показательными при тяжелом остром отторжении пересаженного сердца оказались изменения его эхокардиографических параметров (табл. 4).

Таблица 4

**Динамика эхокардиографических показателей пересаженного сердца при тяжелой степени острого клеточного отторжения (M ± m)**

	Отсутствие ОО (n = 40)	Тяжелое ОО (n = 13)	Межгрупповые различия (p)
КДОлж	109,1 ± 16,2	90,7 ± 11,7	0,001
КСОлж	39,9 ± 9,1	35,9 ± 7,8	> 0,05
КДРлж	4,5 ± 0,4	3,7 ± 0,7	0,003
КСРлж	2,9 ± 0,4	2,4 ± 0,5	0,02
МЖП + ЗСЛЖ	23,5 ± 0,9	26,8 ± 3,1	0,014
ММлж	223,2 ± 12,2	257,6 ± 36,8	0,011
ФИлж	66,1 ± 3,4	72,5 ± 7,7	0,003
КДРпж	2,6 ± 0,2	2,9 ± 0,4	0,03

Примечание. КДОлж – конечно-диастолический объем левого желудочка, мл; КСОлж – конечно-систолический объем левого желудочка, мл; КДРлж – конечно-диастолический размер левого желудочка, см; КСРлж – конечно-систолический размер левого желудочка (см), ММлж – масса миокарда левого желудочка, г; МЖП + ЗСЛЖ – сумма толщин задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, см; КДРпж – конечно-диастолический размер правого желудочка, см; ФИлж – фракция изгнания левого желудочка, %.

Так, при ультразвуковом исследовании как на ранних, так и поздних сроках после ТС при остром тяжелом отторжении, как правило, диагностировалось увеличение суммарной толщины задней стенки и межжелудочковой перегородки, массы миокарда, уменьшение конечно-диастолического размера и объема левого желудочка, несколько повышалась фракция изгнания левого желудочка, отмечалась дилатация правого желудочка сердца.

Полное восстановление ультразвуковых показателей после разрешения ОО определялось через 2–3 недели после проведения курса лечения.

При тяжелом ОО у больных увеличивалось давление в правом предсердии и легочных капиллярах до 15–20 мм рт. ст., повышалось давление в легочной артерии со снижением сердечного выброса и сердечного индекса менее 2 л/мин/м<sup>2</sup> (табл. 5).

Таблица 5

**Показатели центральной гемодинамики пересаженного сердца на фоне острого тяжелого клеточного отторжения (M ± m)**

	ДПП	ДЛАС	ЛКД	СВ	СИ
(n = 11)	18,0 ± 1,4	43,0 ± 5,2	15,0 ± 2,1	3,9 ± 0,9	1,9 ± 1,1

Примечание. ДПП – давление в правом предсердии, мм рт. ст.; ДЛАС – давление в легочной артерии систолическое, мм рт. ст.; ЛКД – легочно-капиллярное давление, мм рт. ст.; СВ – сердечный выброс, л/мин; СИ – сердечный индекс, л/мин/м<sup>2</sup>.

**Персистирующее острое гормонально-резистентное клеточное отторжение** является серьезным осложнением посттрансплантационного периода, которое в нашем исследовании наблюдалось у двух пациентов (М., 28 лет, и В., 26 лет).

*Больной М., 28 лет, поступил в клинику 13.06.90 с диагнозом: ДКМП, НК 2Б. Обследован по программе потенциального реципиента, поставлен в лист ожидания на ТС, и 4.09.90 больному выполнена ортотопическая трансплантация сердца.*

*Послеоперационный период осложнился некупируемым тяжелым стероидно-резистентным острым клеточным кризом отторжения с диагностированным гуморальным компонентом. В течение 3 месяцев после ТС проведено четыре сеанса пульсгормональной терапии, два курса АТГ, два сеанса плазмафереза без положительного эффекта. С 8.11.90 для коррекции признаков недостаточности кровообращения (высокое ЦВД, увеличение печени, пастозность голеней, задержка выделительной функции) требовалось применение не прямых инотропных препаратов. На фоне НК появились сложные нарушения ритма сердца (наджелудочковая тахикардия, би-тригемения), купируемые флиоптином. В течение 45 дней требовалось использование временной ЭКС от эндомикардиальных*

Таблица 6

**Динамика показателей центральной гемодинамики и толщин стенок ЛЖ  
на фоне персистирующего гормонально-резистентного клеточного ОО**

Дата	ДПП	КДДпж	ДЛАС	ЛКД	ЗСЛЖ	МЖП	ОО
10.09.90	7	10	28	17	–	–	3
14.09.90	13	14	38	15	1,3	1,8	3–4
20.09.90	15	16	33	13	1,2	1,4	3
26.09.90	11	–	33	13	1,2	1,4	3
3.10.90	12	18	43	20	1,6	1,6	3–4
11.10.90	12	12	30	19	1,3	1,2	4
17.10.90	18	17	30	19	1,3	1,3	3
23.10.90	14	16	35	19	1,6	1,6	3
30.10.90	14	–	31	19	1,8	1,5	4
5.11.90	16	–	30	18	1,9	1,7	3
12.11.90	18	–	27	17	1,5	1,4	4

Примечание. ДПП – давление в правом предсердии, мм рт. ст.; КДДпж – конечно-диастолическое давление в правом желудочке, мм рт. ст.; ДЛАС – давление в легочной артерии систолическое, мм рт. ст.; ЛКД – легочно-капиллярное давление, мм рт. ст.; ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, см; МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, см; ОО – степень острого клеточного отторжения (ISHLT-WF, 1990).

электродов. Во время выполнения ЭМБ исследовалась центральная гемодинамика (табл. 6).

Учитывая течение посттрансплантационного периода, осложненного тяжелым персистирующим стероидно-резистентным острым отторжением пересаженного сердца, рассматривался вопрос о выполнении больному ретрансплантации сердца. Однако к шестому месяцу после ТС появились признаки разрешения отторжения, что сопровождалось регрессией признаков сердечной недостаточности, восстановлением ЭХО КГ и гемодинамических показателей. При ЭМБ – легкая степень реакции отторжения.

В последующем больной был выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение кардиолога по месту жительства.

Нормализация конечно-диастолического объема левого желудочка, уменьшение суммарной толщины задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, сопровождающееся восстановлением гемодинамических параметров, являются предикторами благоприятного прогноза посттрансплантационного периода. После купирования персистирующего острого отторжения срок жизни пациента М. составил более 7,5 года.

В то же время при сохраняющемся персистирующем остром отторжении отмечается дальнейшая декомпенсация сердечной деятельности. В качестве иллюстрации приводим клинический пример больного В.

Больной В., 26 лет, поступил в клинику 10.07.90 с диагнозом «состояние после ортотопической трансплантации сердца от 14.02.90, персистирующий криз отторжения». НК 2Б. Госпитализация повторная, первая госпитализация до ортотопической ТС.

Посттрансплантационный период протекал тяжело. Переведен из отделения реанимации на 14-й день после операции. В последующем отмечались сложные нарушения ритма сердца: наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, синусовая и узловая брадикардия, артериальная гипотензия, по данным ЭхоКГ, утолщение стенок левого желудочка, уменьшение его полости. На 28-й день – гидроперикард (удалено 300 мл геморрагической жидкости). Все время сохранялась клиника сердечной недостаточности 2А – 2Б ст. Больной практически не реабилитировался в физическом плане, двигательная активность ограниченная.

Течение послеоперационного периода сопровождалось повторяющимися умеренными, ближе к тяжелым, кризами острого клеточного отторжения, не купирующимися пульсгормональной терапией в сочетании с АТГ. По данным иммуноморфологического исследования – гуморальный криз отторжения (AMR-I).

С апреля 1990 г. неоднократно предлагалась ретрансплантация сердца, от которой больной отказывался.

С 14.07.90 в связи с нарастающей сердечной недостаточностью начата терапия возрастающими дозами инотропных препаратов. На фоне прогрессирующей сердечной недостаточности появились признаки печеночно-почечной дисфункции. 28.07.90 констатирована смерть больного.

Таким образом, у обоих пациентов острое тяжелое персистирующее стероидно-резистентное отторжение характеризовалось сложными наджелудочковыми и желудочковыми нарушениями ритма, брадикардией, что служило показанием к использованию временного водителя ритма и сопровождалось гемодинамическими изменениями:

повышением ДПП и ДЛАС, ЛКД, ЛСС, снижением СВ и дилатацией правого желудочка, ФИлж при уменьшенном КДОлж оставалась высокой (табл. 7 и 8). При купировании персистирующего острого отторжения гемодинамические показатели нормализовались.

**Острое гуморальное отторжение** в качестве самостоятельной формы встречалось у 16 пациентов. По своим клиническим проявлениям острое гуморальное отторжение не имело четкой зависимости от степени тяжести последнего, как это наблюдается у пациентов с картиной острого клеточ-

ного отторжения. Так, например, из 16 пациентов с изолированным умеренным острым гуморальным отторжением у 9 были жалобы на одышку, высокую ЧСС, иногда перебои в работе сердца, в то время как у 7 реципиентов каких-либо жалоб и отклонений показателей инструментальных методов исследований выявлено не было.

Результаты исследования эхокардиографических и гемодинамических показателей у реципиентов после ТС на фоне острого изолированного гуморального криза отторжения представлены в табл. 9 и 10.

Таблица 7

**Гемодинамика при персистирующем остром клеточном отторжении пересаженного сердца больных М. и В.**

Время после ТС, мес.	ДПП		ДЛАС		ЛКД		СВ		ЛСС		ОО	
	М	В	М	В	М	В	М	В	М	В	М	В
1	17	13	43	35	20	19	4,3	4,2	2,09	0,95	3В	3В
2	16	16	30	42	18	20	4,0	3,0	0,75	3,66	3А	3В
3	13	15	31	40	15	20	7,1	3,4	0,14	2,05	3А	3В
6	9	15	29	46	16	12	6,8	4,1	0,44	2,68	1А	3В

Примечание. М и В – пациенты, ДПП – давление в правом предсердии, мм рт. ст.; ДЛАС – давление в легочной артерии систолическое, мм рт. ст.; ЛКД – легочно-капиллярное давление, мм рт. ст.; СВ – сердечный выброс, л/мин, ЛСС – легочно-сосудистое сопротивление, ед. Вуда; ОО – степень острого клеточного отторжения (ISHLT-WF, 1990).

Таблица 8

**Эхокардиографические показатели при персистирующем остром отторжении пересаженного сердца больных М. и В.**

Время после ТС, мес.	КДОлж		ММлж		ЗСЛЖ + МЖП		КДРпж		ФИлж		ОО	
	М	В	М	В	М	В	М	В	М	В	М	В
1	66	70	418	372	32	35	2,4	2,0	84	82	3В	3В
3	88	47	232	372	23	38	2,9	2,5	82	81	3А	3В
6	107	54	210	392	22	41	2,8	3,0	76	83	1А	3В

Примечание. М и В – пациенты, КДОлж – конечно-диастолический объем левого желудочка, мл; ММлж – масса миокарда левого желудочка, г; ЗСЛЖ + МЖП – сумма толщин задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, см; КДРпж – конечно-диастолический размер правого желудочка, см; ФИлж – фракция изгнания левого желудочка, %; ОО – степень острого клеточного отторжения (ISHLT-WF (1990)).

Таблица 9

**Динамика эхокардиографических показателей пересаженного сердца при остром гуморальном отторжении (M ± m)**

	Отсутствие ОО (n = 40)	Наличие ОО (n = 16)	Межгрупповые различия, p
КДОлж	109,1 ± 16,2	112,8 ± 14,7	> 0,05
КСОлж	39,9 ± 9,1	47,4 ± 8,02	0,01
КДРлж	4,5 ± 0,35	5,04 ± 0,4	0,002
КСРлж	2,9 ± 0,4	3,8 ± 0,3	0,001
МЖП + ЗСЛЖ	23,5 ± 0,9	23,5 ± 1,01	> 0,05
ММлж	223,2 ± 12,2	234,9 ± 19,6	> 0,05
ФИлж	66,1 ± 3,4	53,7 ± 9,6	0,013
КДРпж	2,6 ± 0,2	2,88 ± 0,35	0,04

Примечание. КДОлж – конечно-диастолический объем левого желудочка, мл; КСОлж – конечно-систолический объем левого желудочка, мл; КДРлж – конечно-диастолический размер левого желудочка, см; КСРлж – конечно-систолический размер левого желудочка, см; ММлж – масса миокарда левого желудочка, г; МЖП + ЗСЛЖ – сумма толщин задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, см; КДРпж – конечно-диастолический размер правого желудочка, см; ФИлж – фракция изгнания левого желудочка, %.

Таблица 10

**Гемодинамические показатели при развитии ОО гуморального типа**

	ДПП	ДЛАС	ЛКД	СВ	СИ
(n = 14)	16,0 ± 2,1	40,0 ± 4,2	17,0 ± 1,2	4,0 ± 0,3	2,0 ± 1,9

Примечание. ДПП – давление в правом предсердии, мм рт. ст.; ДЛАС – давление в легочной артерии систолическое, мм рт. ст.; ЛКД – легочно-капиллярное давление, мм рт. ст.; СВ – сердечный выброс, л/мин; СИ – сердечный индекс, л/мин/м<sup>2</sup>.

Из представленной таблицы видно, что достоверные различия между основными эхокардиографическими показателями пересаженного сердца без признаков ОО и с наличием признаков острого гуморального отторжения существуют только между величинами КСО, КСР и ФИлж. Характерным для гуморального криза отторжения является нарушение систолической функции левого желудочка.

Гемодинамические показатели при остром гуморальном отторжении были схожи с таковыми при остром клеточном отторжении и характеризовались увеличением давления в правом предсердии и легочном капилляре до 15–20 мм рт. ст., повышением давления в легочной артерии, снижением сердечного выброса и сердечного индекса.

Приводим наиболее типичный клинический пример успешно разрешенного острого тяжелого гуморального криза отторжения.

*Больной С., 26 лет, поступил 2.10.2000. Выписан 31.10.2000.*

*Диагноз при поступлении: состояние после ортотопической трансплантации сердца от 6.06.2000. НК 0–1.*

*Состояние при поступлении средней тяжести. Жалобы на одышку при ходьбе и подъемах в гору. Настоящие жалобы появились 15 сентября 2000 года. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. АД – 120/90, ЧСС – 120 уд. в мин, нарушений ритма нет. Тоны сердца ясные, шумов нет. Печень не увеличена, периферических отеков нет.*

*ЭКГ от 2.10.2000: синусовая тахикардия с ЧСС 120 уд. в мин, ЭОС отклонена вправо; полная блокада ПНПГ; инверсия зубца Т (–) во 2, 3, AVF, V2–4 отведениях.*

*ЭхоКГ от 2.10.2000: КДР – 5,4 см, КСР – 4,2 см, КДО – 146 мл, КСО – 79 мл, УО – 67 мл, ФИ – 45%, ЛП – 3,5 см, ПЖ – 3,0 см, ЗСЛЖ – 1,1 см, МЖП – 1,1 см. Регургитация на МК и ТК – 1–2-я ст. Жидкости в полости перикарда до 50 мл.*

*ЭМБ от 4.10.2000 показала клеточное отторжение 1А–В ст. (ISHLT-WF (1990). Иммунофлюоресцентное исследование – гуморальное острое отторжение 3-й ст. по классификации НИИТиЮ. При выполнении коронароангиографии отмечается замедление смыва контрастного вещества.*

*6, 7, 8 октября 2000 года проведена пульсгормональная терапия метилпреднизолоном по 500 мг/сут. 16, 18, 20 октября 2000 года проведено три сеанса плазмафереза.*

*Состояние значительно улучшилось и перед выпиской из клиники удовлетворительное. Жалоб не предъявляет. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. АД – 120/90, ЧСС – 96–104. Нарушений ритма нет. Тоны ясные, шумов нет. Печень не пальпируется. Отеков нет.*

*ЭхоКГ от 30.10.2000: КДР – 5,3 см, КСР – 3,8 см, КДО – 140 мл, КСО – 61 мл, УО – 79 мл, ФИ – 56%, ЛП – 3,4 см, ПЖ – 3,1 см, ЗСЛЖ – 1,2 см, МЖП – 1,3 см. Регургитация на ТК – 1-я ст. Жидкости в полости перикарда нет.*

*Заключительный клинический диагноз: состояние после ОТТС от 6.06.00; состояние после острого гуморального криза отторжения.*

*При контрольном обследовании через 7 мес. после ОТТС состояние удовлетворительное, при ЭхоКГ КДР – 5,6 см, КСР – 3,6 см, КДО – 151 мл, КСО – 56 мл, УО – 95 мл, ФИ – 63%, ЛП – 3,6 см, ПЖ – 3,1 см, ЗСЛЖ – 1,2 см, МЖП – 1,3 см. Регургитация на МК и ТК – 0–1-я ст. Жидкости в полости перикарда нет. ЭМБ от 23.01.2001 показала 1А ст. клеточного отторжения (ISHLT-WF (1990). Гуморальное отторжение – 0 баллов.*

*И через год после трансплантации при ЭхоКГ от 22.05.2001 КДР – 5,4 см, КСР – 3,4 см, КДО – 143 мл, КСО – 46 мл, УО – 97 мл, ФИ – 68%, ЛП – 4,2 см, ПЖ – 2,6 см, ЗСЛЖ – 1,3 см, МЖП – 1,3 см. Регургитация на МК и ТК – 0–1.*

*ЭМБ – от 22.05.01 – 1А ст. клеточного отторжения (ISHLT-WF (1990). Гуморальное отторжение – 0 баллов.*

Положительная динамика ультразвуковых показателей после разрешения криза отторжения выявлялась через месяц после проведения лечения. Нормализация конечно-систолических размеров левого и правого желудочков сердца, восстановление ФИ левого желудочка свидетельствовали о восстановлении насосной функции сердца с нормализацией параметров центральной гемодинамики и являлись предиктором благоприятного прогноза посттрансплантационного периода.

При ЭКГ-исследовании у двоих из 16 пациентов отмечалась мерцательная аритмия, в некоторых случаях выявлены признаки снижения питания миокарда левого желудочка, суправентрикулярная или желудочковая экстрасистолия. В целом типичной ЭКГ-картины при гуморальном ОО не выявлено, сходные ЭКГ-нарушения выявлялись и у пациентов с отсутствием каких-либо диагностированных дисфункций пересаженного сердца.

Наиболее опасно развитие **персистирующей формы острого гормонально-резистентного гу-**



**морального отторжения**, которое, несмотря на максимальную проводимую терапию, направленную на купирование даже своевременно диагностированного ОО, способно приводить к летальному исходу и явилось в нашем исследовании причиной смерти трех больных в посттрансплантационном периоде. В качестве иллюстрации приводим клинический пример.

*Больной Ш., 51 год, поступил в отделение 5.04.06 с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, отеки нижних конечностей.*

*Состояние больного при осмотре тяжелое. Выраженная бледность кожных покровов. В легких дыхание везикулярное, ослабленное в задненижних отделах. АД – 100/90 мм рт. ст. ЦВД – 240 мм вод. столба. ЧСС – 120 уд. в мин. Печень на 6 см выступает из под реберной дуги, отмечаются выраженные отеки стоп и голеней.*

*ЭКГ: синусовая тахикардия с ЧСС 128 уд. в мин. ЭхоКГ: КДР – 5,4 см, КСР – 4,6 см, КДО – 143 мл, КСО – 96 мл, УО – 47 мл, ФИ – 31%. Выраженная диффузная гипокинезия ЛЖ, регургитация на МК – 2-я ст., на ТК – 3-я ст.*

*Диагноз при поступлении: состояние после ОТТС от 01.02.06 НК 2Б. Острое отторжение?*

*5.04.06 выполнена ЭМБ. Клеточное отторжение 1А (ISHLT-WF (1990). Сосуды малого калибра с умеренным набуханием и пролиферацией эндотелиальных клеток. Вокруг мелких артерий круглоклеточная инфильтрация с примесью плазматических клеток. Гуморальное отторжение средней степени тяжести по классификации НИИТиЮ.*

*При коронароангиографическом исследовании стенотического поражения коронарных артерий не выявлено, отмечается резкое замедление смыва контраста. Регургитация в ЛП 2–3-й степени.*

*Начата инотропная терапия – допамин до 2 мкг/кг/мин. Больной переведен в отделение реанимации.*

*5.04.06 проведена пульсгормональная терапия метилпреднизолоном в дозе 1000 мг в сутки. 6.04.06 больной переведен в профильное отделение. При контрольном ЭхоКГ ФИлж менее 35%.*

*10, 12, 14.04.06 проведены сеансы плазмафереза.*

*17.04.06, по данным радиоизотопной скintiграфии, ФИлж – 27%.*

*18.04.2006 была выполнена повторная ЭМБ. Острое отторжение 1А–В (ISHLT-WF (1990), гуморальное отторжение средней тяжести по классификации НИИТиЮ. Лечение АТГ.*

*Несмотря на проводимое лечение, сохранялась низкая фракция изгнания ЛЖ, ниже 35%, сохранялась зависимость от мочегонных препаратов и инотропной поддержки. Состояние больного прогрессивно ухудшалось, появилась одышка в покое, снижение темпа диуреза, тенденция к венозной гипертензии с подъемами ЦВД до 170–190 мм водн. столба. 26.04. 2006 года повторно выполнена ЭМБ. Острое клеточное отторжение 1 А–В (ISHLT-WF (1990). На основании иммунофлуорисцентных исследований подтверждена легкая степень гуморального отторжения по классификации НИИТиЮ.*

*Гемодинамика: ДПП – 14 мм рт. ст, ЛА – 43/25 ср. 31 мм рт. ст., ЛК – 27 мм рт. ст.*

*В 16.00 произошла остановка кровообращения. Реанимационные мероприятия в полном объеме были неэффективны. В 16.38 констатирована биологическая смерть больного.*

Характерные изменения эхокардиографических показателей при гуморальном отторжении наиболее ярко выражены при его персистирующей форме и в отличие от острого гуморального криза выявлены у всех исследуемых больных. Динамика изменений основных эхокардиографических показателей при персистирующим гуморальном отторжении представлена в табл. 11.

Таблица 11

**Динамика эхокардиографических показателей пересаженного сердца при персистирующем гуморальном отторжении**

	КДРпж	МЖП	ЗСЛЖ	КДРлж	КСРлж	КДОлж	КСОлж	ФИлж
А-ов. 4.07.07	2,9	1,3	1,25	5,2	3,2	126	42	67
31.10.07	2,7	1,5	1,3	5,8	4,5	167	88	42
Г-ев 30.05.06	3,9	1,3	1,3	5,1	3,7	123	59	55
6.07.06	3,5	1,2	1,2	5,4	4,2	138	76	45
Ш-ов 24.03.06	3,0	1,5	1,4	4,1	2,8	76	30	61
5.04.06	–	–	–	5,4	4,6	143	96	31

Примечание. КДОлж – конечно-диастолический объем левого желудочка, мл; КСОлж – конечно-систолический объем левого желудочка, КДРлж – конечно-диастолический размер левого желудочка, мм; КСР – конечно-систолический размер левого желудочка, мм; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка, мм; КДРпж – конечно-диастолический размер правого желудочка, см; ФИлж – фракция изгнания левого желудочка, %.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острое отторжение пересаженного сердца остается одним из факторов, лимитирующих выживаемость после ТС, несмотря на постоянный поиск новых лекарственных средств и совершенствование схем иммуносупрессивной терапии [2, 3, 5].

К сожалению, к настоящему времени так и не найдено оптимального способа неинвазивной диагностики и мониторинга ОО [6–9]. Выявить и оценить повреждение миокарда возможно лишь при выполнении ЭМБ.

Тем не менее, опираясь на знания о клинических проявлениях, сопровождающих течение ОО, и понимание сути патофизиологических механизмов, приводящих к определенным структурным изменениям миокарда, в подавляющем числе случаев можно распознать на ранних стадиях не только сам факт развития, но и определить тип ОО пересаженного сердца.

Увеличение толщины стенок левого желудочка сердца, увеличение массы миокарда, нормальная фракция изгнания при уменьшенном конечно-диастолическом размере и объеме левого желудочка, сопровождающиеся дилатацией правого желудочка сердца, выявляемые при ультразвуковом исследовании, являются характерными изменениями миокарда при остром клеточном отторжении и объясняются повреждением миоцитов с развитием агрессивной воспалительной клеточной полиморфной инфильтрации и наличием внутритканевого отека [5].

В свою очередь, острое гуморальное отторжение, неизбежно сопровождаемое активацией эндотелия, его пролиферацией, отеком, васкулитом с фиксацией иммуноглобулинов в стенках капилляров, приводит к нарушению питания миокарда, что проявляется нарушением его насосной функции [1]. В нашем исследовании у трех больных на фоне острого гуморального криза отторжения было выполнено коронароангиографическое исследование. Во всех случаях отмечено значительное замедление смыва контрастного вещества по коронарным артериям, подтверждающее нарушение проходимости микроциркуляторного русла. Для острого гуморального отторжения при ультразвуковом исследовании характерны увеличение конечно-диастолического размера и объема, снижение фракции изгнания левого желудочка, дилатация правого желудочка сердца.

Наиболее значимы результаты ультразвуковых исследований у пациентов с персистирующим острым отторжением трансплантата.

Показатели центральной гемодинамики при гуморальном кризе отторжения в целом не отличаются от таковых при остром клеточном отторжении.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *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.
2. *Кормер А.Я.* Острое отторжение пересаженного сердца // Трансплантация сердца: Руководство для врачей. Под ред. В.И. Шумакова. М., 2006. С. 211–222.
3. *Кормер А.Я., Казаков Э.Н., Морозов Б.Н., Пестрецова Т.В., Шемакин С.Ю. и др.* Острое отторжение с нарушением насосной функции пересаженного сердца // Тезисы докладов. IV Всероссийский съезд трансплантологов. 9–10 ноября 2008. Москва. С. 21.
4. *Шумаков В.И., Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Хубутия М.Ш., Шемакин С.Ю., Честухин В.В.* Трансплантация сердца // Трансплантология: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Шумакова. М., 2006. С. 187–251.
5. *Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Шевченко О.П.* Отторжение трансплантированного сердца. М.: Реафарм, 2005. С. 65–90.
6. *Belgi A., Başarici I. et al.* Noninvasive methods for the diagnosis of rejection after heart transplantation. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2003. № 3 (3). P. 245–251.
7. *Burgess M.I.* The role of echocardiography in evaluation of the cardiac transplant recipient // *Minerva Cardioangiol.* 2003. Vol. 51 (6). P. 677–987.
8. *Mankad S., Murali S., Kormos R.L. et al.* Evaluation of the potential role of color-coded tissue Doppler echocardiography in the detection of allograft rejection in heart transplant recipients // *Am Heart J.* 1999. Vol. 138 (4Pt1). P. 721–730.
9. *Mondillo S., Maccherini M., Galderisi M.* Usefulness and limitations of transthoracic echocardiography in heart transplantation recipients. *Cardiovasc Ultrasound.* 2008. Vol. 11. P. 2–6.
10. *Nunoda S.* Diagnosis of rejection after heart transplantation // *J. Kyobu Geka.* 2007. Vol. 60 (8 Suppl). P. 685–691.
11. *Sade L.E., Sezgin A., Uluçam M. et al.* Evaluation of the potential role of echocardiography in the detection of allograft rejection in heart transplant recipients // *Transplant Proc.* 2006. Vol. 38 (2). P. 636–638.