

КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Резюме. Особенности ведения больных после трансплантации сердца определяются рядом специфических факторов, которые включают взаимодействие организма реципиента и сердечного трансплантата, необходимость в пожизненном приеме иммуносупрессивной терапии, особенности течения основного заболевания, приведшего к терминальной сердечной недостаточности в дотрансплантационном периоде, а также специфические аспекты психологической, физической и социальной адаптации.

Ключевые слова: ортотопическая трансплантация сердца, криз отторжения, иммуносупрессивная терапия, магнитрезонансная томография миокарда.

Актуальность. Особенности физиологии трансплантированного сердца, являющегося денервированным органом, а именно отсутствие болезненных ощущений при развитии ишемии миокарда, отсутствие вагусного влияния и зависимость сократительной функции левого желудочка от объема притекающей крови (преднагрузки).

Согласно базе данных регистра Международного общества трансплантологов ISHLT, средний период выживаемости после трансплантации сердца в настоящее время составляет 15 лет, при этом многие больные живут гораздо дольше [1–3].

Отторжение сердечного трансплантата на сегодняшний день является наиболее значимым фактором, определяющим прогноз больных после трансплантации сердца. Являясь проявлением защитной реакции организма реципиента против чужеродных клеток (донорского органа), реакция отторжения включает механизмы врожденного, клеточного и антителоопосредованного гуморального иммунного ответа. Выделяют сверхострое отторжение, острое клеточное отторжение, острое гуморальное отторжение и хроническое отторжение, проявляющееся васкулопатией трансплантата, или болезнью коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) [1, 2, 9, 10].

Цель исследования – определить эффективность комбинированной иммуносупрессивной терапии в раннем посттрансплантационном периоде, степень информативности

диагностических исследований (эхокардиография (ЭхоКГ), магнитрезонансная томография (МРТ) миокарда).

Материалы и методы. В КБ «Феофания» в центре торакальной и сердечно-сосудистой хирургии за период апрель 2016 – январь 2018 года прошли реабилитацию 10 пациентов после ортотопической трансплантации сердца. Все пациенты находились на комбинированной иммуносупрессивной терапии в раннем посттрансплантационном периоде.

Оперативные вмешательства проводились на базе Республиканского научно-практического центра «Кардиология», Республика Беларусь, г. Минск.

Пациенты госпитализировались в КБ «Феофания» в центр торакальной и сердечно-сосудистой хирургии на 10-е сутки после операции. При поступлении всем пациентам проводилась ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях, ЭхоКГ, МРТ сердца с контрастированием.

Результаты и их обсуждение. Острое клеточное отторжение чаще всего развивается в течение первых месяцев после трансплантации сердца и обусловлено, в основном, активированными Т-лимфоцитами. В течение первого года острое клеточное отторжение развивается у 20–40% реципиентов. У большинства больных отторжение трансплантата на ранних стадиях не имеет клинических проявлений. Это обуславливает необходимость проведения регулярных плановых МРТ сердца с контрастированием с целью раннего выявления призна-

ков отторжения и своевременного начала лечения [7–10].

Иммуносупрессивную терапию у больных после трансплантации сердца можно условно разделить на индукционную и поддерживающую терапию при отторжении.

Индукционная терапия подразумевает передоперационное назначение мощных иммуносупрессоров. Необходимость мощной индукционной передоперационной иммуносупрессии обусловлена тем, что аутоиммунный ответ против донорского органа наиболее выражен в первые часы после трансплантации, что объясняется выраженной экспрессией донорских антигенов, вызванных агональным состоянием, смертью мозга донора, феноменом ишемии-реперфузии и хирургической травмой. Индукционная иммуносупрессивная терапия позволяет существенно снизить риск отторжения или дисфункции донорского органа. Недостатки индукционной иммуносупрессивной терапии определяются побочными действиями, среди которых наиболее неблагоприятным является повышенный риск развития инфекционных осложнений [3, 4, 8, 9].

В раннем послеоперационном периоде поддерживающая иммуносупрессивная терапия заключается в назначении ингибитора кальциневрина – такролимуса (целевые уровни концентрации препарата в крови – 10–15 нг/мл) или циклоспорина (целевые уровни концентрации препарата в крови – 300–350 нг/мл) в комбинации с препаратами микофеноловой кислоты (например, микофенолата мофетиллом в дозе 1 г 2 раза в день).

Клинические направления оценки МРТ сердца после трансплантации:

- индикация острого отторжения трансплантата;
- индикация «беззвучных» ИМ;
- выявление фиброза миокарда при отсутствии гемодинамически значимых ангиографических стенозов коронарных артерий;
- оценка степени гипертрофии миокарда.

Оценка функции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов после трансплантации сердца:

- общая сократимость ЛЖ;
- объемы полостей сердца;
- регионарная сократимость;
- визуальная оценка трансклапанного кровотока;
- перикардальный выпот.

Концентрическая гипертрофия ЛЖ как предиктор неблагоприятного прогноза у реципиентов после трансплантации сердца:

- индексированная масса ЛЖ $\geq 35,8$ г/м²;
- концентричность (масса/объем) $\geq 1,5$ г/мл.

Выявленные модели позднего усиления миокарда:

- визуальная оценка необратимых изменений (некроз/фиброз);
- *Infarct-typical* (инфаркт типичный) трансмуральное/субэндокардиальное;
- *Infarct atypical* (инфаркт атипичный) > субэпи-, мезомиокардиальное гиперконтрастирование (воспалительная модель);
- *Infarct atypical* > очаговый фиброз в зоне соединения МЖП с задней стенкой правого желудочка (неспецифическое).

Выводы

Анализ данных обследований пациентов центра торакальной и сердечно-сосудистой хирургии КБ «Феофания» за период апрель 2016 – апрель 2017 года ($n = 8$) показал возможность:

1. Выявить морфологический субстрат повреждения миокарда (отек, некроз, фиброз), изменения, сопутствующие реакции отторжения трансплантата.
2. Определить точную локализацию и распространенность процесса, соотнести выявленные структурные изменения с нарушениями региональной и общей сократимости.
3. Выявить микроваскулярную дисфункцию, дефицит перфузии в коронарном бассейне.
4. Проводить мониторинг эффективности иммуносупрессивной терапии при реакции отторжения трансплантата.

Список использованных источников

1. Чернявский А.М., Островский Ю.П., Караськов А.М. Хирургическое лечение терминальной стадии сердечной недостаточности / Издательство ФГБУ ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина, 2014. – 431 с.
2. Сердечная недостаточность (под общ. ред. Ю.П. Островского). – Минск: Бел. навука, 2016. – 502 с.
3. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2013 году. VI сообщение Регистра Российского трансплантологического общества // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. XVI. – № 2. – С. 5–23.
4. Даниелян М.О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001.
5. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Г., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Овчинников А.Г. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 81. – № 7. – С. 379–472.
6. Weise E.S. et al. Outcomes in patients older than 60 years of age undergoing orthotopic heart transplantation: an analysis of the UNOS database // J. Heart Lung Transplant. – 2008. – Vol. 27. – P. 184.
7. Mehra M.R. et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society Heart Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates – 2006 // J. Heart Lung Transplant. – 2006. – Vol. 25. – P. 1024.
8. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., Benjamin E.J., Berry J.D., Blaha M.J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2014 Update: A Report From the American Heart Association // Circulation. – 2014. – 129. – P. e28–e292.
9. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Böhm M., Dickstein K. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur. J Heart Fail. – 2012. – Vol. 14. – № 8. – P. 803–869.
10. Lund L.H., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y., Dipchand A.I., Benden C., Christie J.D. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report – 2013; Focus Theme: Age // J. Heart Lung Transplant. – 2013. – Vol. 32. – № 10. – P. 951–964. doi: 10.1016/j.healun.2013.08.006.

КОНТРОЛЬ ЕФЕКТИВНОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ОРТОТОПІЧНОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ

О.А. Танська, С.С. Сас, В.Г. Танський, Є.Б. Єршова, Ю.В. Ивашко

Резюме. Особливості ведення хворих після трансплантації серця визначаються рядом специфічних факторів, які включають взаємодію організму реципієнта і серцевого трансплантата, необхідність в довічному прийомі імуносупресивної терапії, особливості перебігу основного захворювання, що призвело до термінальної серцевої недостатності в дотрансплантаційному періоді, а також специфічні аспекти психологічної, фізичної та соціальної адаптації.

Ключові слова: ортотопічна трансплантація серця, криз відторгнення, імуносупресивна терапія, магнітно-резонансна томографія міокарда.

Мета дослідження – визначити ефективність комбінованої імуносупресивної терапії в ранньому посттрансплантаційному періоді, ступінь інформативності діагностичних досліджень (ехокардіографія (ЕхоКГ), магнітно-резонансна томографія (МРТ) міокарда).

Матеріали та методи. У КЛ «Феофанія» в центрі торакальної і серцево-судинної хірургії за період квітень 2016 – січень 2018 року пройшли реабілітацію 10 пацієнтів після ортотопічної трансплантації серця. Всі пацієнти перебували на комбінованій імуносупресивній терапії в ранньому посттрансплантаційному періоді.

Результати. Гостре клітинне відторгнення найчастіше розвивається протягом перших місяців після трансплантації серця й обумовлено, в основному, активованими Т-лімфоцитами.

Клінічні напрями оцінки МРТ серця після трансплантації:

- індикація гострого відторгнення трансплантата;
- індикація «беззвучних» ІМ;
- виявлення фіброзу міокарда за відсутності гемодинамічно значимих ангіографічних стенозів коронарних артерій;
- оцінка ступеня гіпертрофії міокарда.

Оцінка функції лівого шлуночка (ЛШ) у пацієнтів після трансплантації серця:

- загальна скоротливість ЛШ;
- обсяги порожнин серця;
- регіонарна скоротливість;
- візуальна оцінка трансклапанного кровотоку;
- перикардальний випіт.

Концентрична гіпертрофія ЛШ як предиктор несприятливого прогнозу у реципієнтів після трансплантації серця:

- індексована маса ЛШ $\geq 35,8$ г/м²;
- концентричність (маса/об'єм) $\geq 1,5$ г/мл.

Виявлені моделі пізнього посилення міокарда:

- візуальна оцінка незворотних змін (некроз/фіброз);
- *Infarct-typical* (інфаркт типовий) трансмуральне/субендокардальне;
- *Infarct atypical* (інфаркт атипівий) > субепі-, мезоміокардальне гіперконтрастування (запальна модель);
- *Infarct atypical* > вогнищевий фіброз у зоні з'єднання МЖП із задньою стінкою правого шлуночка (неспецифічне).

Висновки. Аналіз даних обстежень пацієнтів центру торакальної і серцево-судинної хірургії КЛ «Феофанія» за період квітень 2016 – квітень 2017 року ($n = 8$) показав можливість:

1. Виявити морфологічний субстрат ушкодження міокарда (набряк, некроз, фіброз), зміни, супутні реакції відторгнення трансплантата.
2. Визначити точну локалізацію і поширеність процесу, співвіднести виявлені структурні зміни з порушеннями регіональної та загальної скоротливості.
3. Виявити мікрovasкулярну дисфункцію, дефіцит перфузії у коронарній ділянці.
4. Провести моніторинг ефективності імуносупресивної терапії при реакції відторгнення трансплантата.

MONITORING THE EFFECTIVENESS OF DRUG THERAPY IN PATIENTS AFTER ORTHOTOPIC CARDIAC TRANSPLANTATION

O. Tanskaya, S. Sas, V. Tanskiy, E. Ershova, Yu. Ivashko

Summary. Peculiarities of managing patients after heart transplantation are determined by a number of specific factors that include the interaction of the recipient and cardiac graft, the need for lifelong reception of immunosuppressive therapy, the features of the course of the underlying disease that led to terminal heart failure in the pre-transplant period, and specific aspects of the psychological, physical and social adaptation.

Keywords: orthotopic heart transplantation, rejection crisis, immunosuppressive therapy, MRI of the myocardium.

The purpose of the study – to determine the effectiveness of combined immunosuppressive therapy in the early post-transplantation period, the degree of informativeness of the diagnostic studies (echocardiography (echocardiography), magnetic resonance tomography (MRI) of the myocardium).

Materials and methods. In the «Feofaniya» clinic, the center of thoracic and cardiovascular surgery for the period from April 2016 to January 2018 was rehabilitated for 10 patients after orthotopic cardiac transplantation. All patients were on combined immunosuppressive therapy in the early post-transplantation period.

Results. Acute cell rejection most often develops during the first months after heart transplantation and is due mainly to activated T-lymphocytes.

Clinical directions of MRI evaluation after transplantation:

- an indication of acute rejection of the graft;
- indication of «silent» MI;

– detection of myocardial fibrosis in the absence of hemodynamically significant coronary artery angiographic stenosis;

– assessment of the degree of myocardial hypertrophy.

Evaluation of left ventricular function (LV) in patients after heart transplantation:

– general contractility of LV;

– the volume of the cavities of the heart;

– regional contractility;

– visual assessment of transillumination blood flow;

– pericardial effusion.

Concentric hypertrophy of LV as a predictor of unfavorable prognosis in recipients after cardiac transplantation:

– indexed mass $LH \geq 35.8 \text{ g/m}^2$;

– concentration (mass/volume) $\geq 1.5 \text{ g/ml}$.

Detected models of late strengthening of the myocardium:

– visual assessment of irreversible changes (necrosis/fibrosis);

– Infarct-typical (typical heart attack) transmural/subendocardial;

– Infarct atypical (arthroplasty) > subepi/mesomyocardial hypercontractility (inflammatory model);

– Infarct atypical > focal fibrosis in the zone of connection of the IUD with the back wall of the child-birth (non-specific).

Conclusions. Analysis of data of patients' examination of the center of thoracic and cardiovascular surgery of the «Feofaniya» clinical unit for the period April 2016 – April 2017 ($n = 8$) showed an opportunity:

1. Detect the morphological substrate of myocardial damage (swelling, necrosis, fibrosis), changes in the accompanying graft rejection reaction.

2. Determine the exact localization and prevalence of the process, correlate the revealed structural changes with violations of regional and general contractility.

3. Detect microvascular dysfunction, deficiency of perfusion in the coronary basin.

4. To monitor the effectiveness of immunosuppressive therapy in the transplant rejection reaction.

Рекомендовано до публікації:

канд. мед. наук, засл. лікар України А.М. Строкань

Дата надходження рукопису: 12.03.2018

Танська Ольга Олександрівна – лікар-кардіолог консультативної поліклініки КЛ «Феофанія» ДУС

03143, м. Київ, вул. Заболотного, 21

e-mail: olgatans5@gmail.com

контактні телефони: +380 (50) 258-87-09, +380 (44) 259-69-21 (для кореспонденції)