

Глава 7

Хирургическая техника трансплантации сердца

В.И. Шумаков

7.1. ПРЕДСЕРДНАЯ МЕТОДИКА

Выполняют срединную стернотомию и перикариотомию. Перед началом искусственного кровообращения (ИК) разделяют аорту и основной ствол ЛА. После начала ИК накладывают шов на восходящую аорту (рис. 7.1).

Начинают иссечение сердца. Отсекают ПЖ от ПП от верхнего до нижнего края межпредсердной перегородки (МЖП) на 1–2 мм выше предсердно-желудочковой борозды. Правое ушко отсекают для профилактики тромбообразования. Как можно ближе к устьям пересекают аорту и ЛА. ЛЖ отсекают от ЛП от верхнего до нижнего края МЖП с иссечением ушка ЛП. Пересекают МЖП. Производят осмотр области овальной ямки. При наличии вторичного дефекта МПП или незаращения овального окна их тщательно ушивают. Перед пришиванием трансплантата накладывают два шва-держалки на верхний и нижний стыки ЛП и ПП с МПП.

Первый шов накладывают на ЛП в области отсеченного ушка сердца реципиента и левого ушка трансплантата. Одним из концов этой нити выполняют обвивной непрерывный шов по внутренним краям предсердий изнутри их полостей до нижней держалки на МЖП, при этом нить выводят наружу и связывают с держалкой. Затем другим концом нити шва, наложенной в области ушек ЛП, сшивают верхние края

ЛП. Эту линию шва выполняют снаружи от полостей предсердий. При достижении верхнего шва на МЖП нити связывают. При наличии рыхлых тканей изнутри в обратном направлении накладывают второй ряд обвивного шва. Концом одной из связанных нитей сшивают стенку ЛП трансплантата с МЖП сердца реципиента.

Перед анастомозированием ПП оценивают соответствие их периметров (длина разреза ПП трансплантата должна соответствовать периметру краев ПП сердца реципиента). Сшивают край ПП трансплантата с МЖП сердца реципиента.

Перед анастомозированием аорты трансплантата и реципиента также оценивают соответствие их диаметров. При соотношении 1:2 выполняют клиновидное иссечение участка верхней стенки аорты большего диаметра с наложением на края разреза обвивного непрерывного шва или рассечение верхней стенки меньшего диаметра на протяжении 1,5–2 см.

После наложения двух швов-держалок на боковые края срезов аорты сшивают задние стенки аорты донора и реципиента изнутри их просветов. Передние стенки аорты трансплантата и реципиента сшивают снаружи от их просвета. После окончания анастомозирования аорты донора и реципиента выше линии шва для профилактики воздушной эмболии в просвет аорты вводят иглу Дюфо.

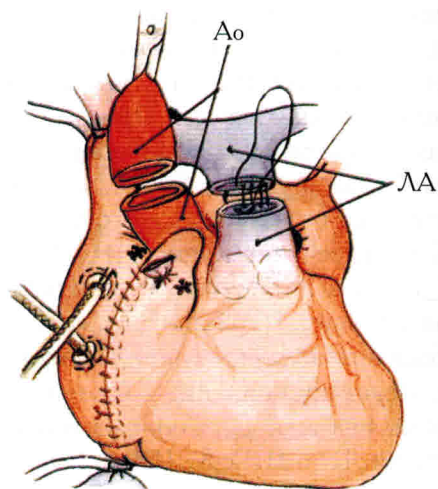
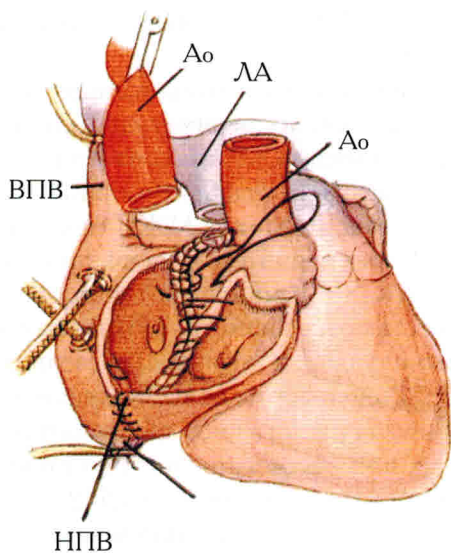
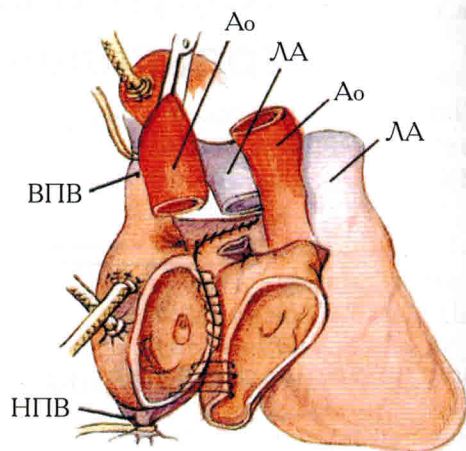
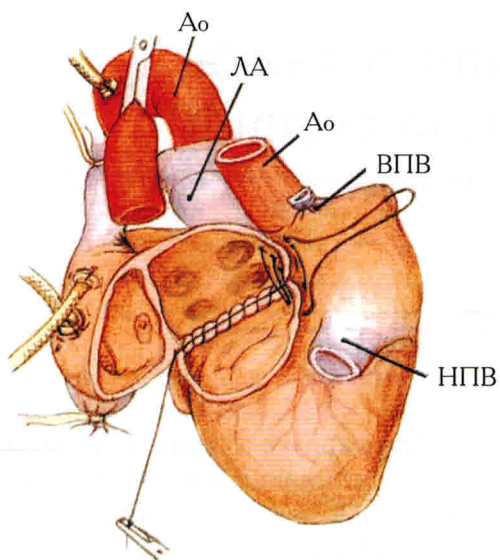


Рис. 7.1. Предсердная методика ортотопической трансплантации сердца (R. Lower, R. Stofer, N. Shumway, 1961): А — анастомоз левого предсердия; Б — анастомоз межпредсердной перегородки; В — анастомоз правого предсердия; Г — анастомоз аорты и легочной артерии; Ао — аорта; ЛА — легочная артерия; ВПВ — верхняя полая вена; НПВ — нижняя полая вена

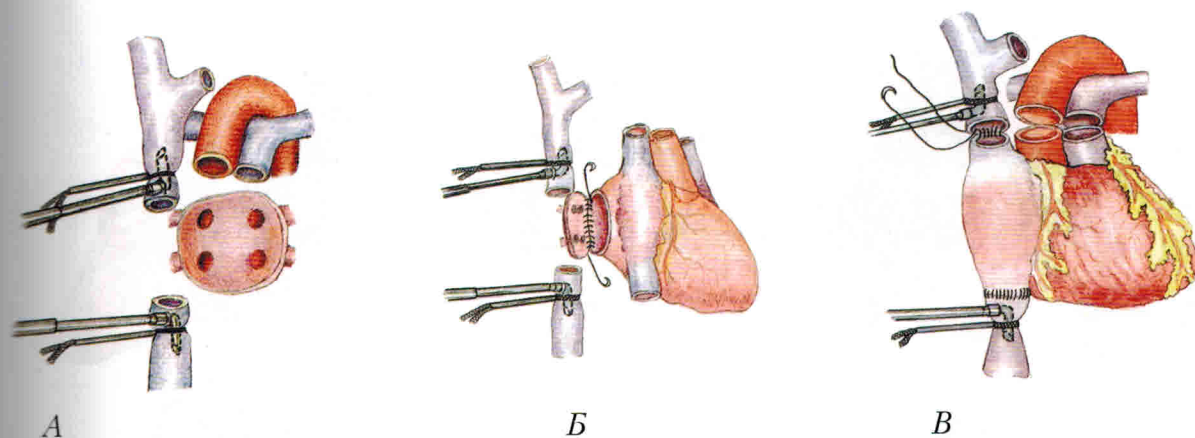


Рис. 7.2. Кава-кавальная методика ортотопической пересадки сердца (М. Yacoub, 1990):

А — сердце реципиента удалено, пересечены верхняя и нижняя полые вены, отсечено левое предсердие; **Б** — анастомоз левого предсердия; **В** — анастомозирование верхней и нижней полых вен «конец в конец», а затем аорты и легочной артерии.

Сшивание ЛА донора с легочной артерией реципиента выполняют аналогично анастомозированию аорты. Сначала накладывают два шва-держалки, затем изнутри сшивают задние стенки, после чего снаружи — передние стенки ЛА.

После окончания трансплантации переходят на параллельное кровообращение, которое должно продолжаться из расчета каждые 20 мин на каждый час пережатия аорты.

Через несколько минут после восстановления самостоятельных сокращений катетер, введенный через верхушку ушка ЛП в ЛЖ трансплантата удаляют. Ушко у основания перевязывают. Прекращают ИК и удаляют венозные и аортальную канюли.

Перикард не зашивают. Выполняют послойное ушивание раны с оставлением дренажей под задней поверхностью сердца и в переднем средостении.

В настоящее время получила распространение методика, при которой вначале выполняют аортальный анастомоз, снимают зажим с аорты, анастомозируя ЛА на естественно перфузируемом сердце. Такая методика позволяет сокращать длительность ишемии трансплантата. Для еще большего сокращения длительности ишемии накладывают швы на ЛП и аорту, за-

канчивая шов ПП и ЛА после снятия зажима с аорты.

7.2. КАВО-КАВАЛЬНАЯ МЕТОДИКА

С 1989 г. в клинике используется каво-кавальная методика ТС, отличие которой заключается в анастомозировании ВПВ и НПВ без рассечения ПП (рис. 7.2).

Использование этой техники позволило значительно снизить частоту регургитации на трехстворчатом клапане и дисфункции синусного узла пересаженного сердца.

7.3. КОМБИНИРОВАННАЯ МЕТОДИКА

В отличие от описанных выше методик, при комбинированной методике анастомозируют либо узкий «мостик» между полыми венами реципиента с ПП донора, либо латеральный край разреза НПВ донорского сердца с задней стенкой ПП реципиента латеральнее овальной ямки, а противоположный край разреза НПВ донорского сердца — с краем ПП реципиента (рис. 7.3).

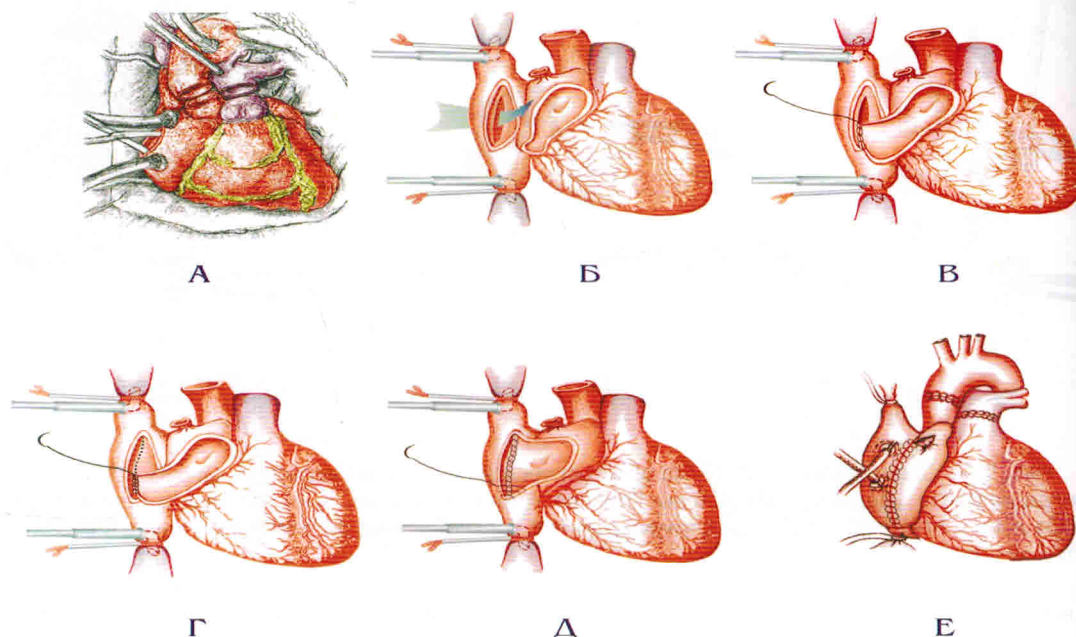


Рис. 7.3. Комбинированная методика ортотопической пересадки сердца (В.И. Шумаков, 2000):

А — рассечение и разделение межпредсердной перегородки на уровне межпредсердной борозды; Б — формирование «мостика» из задней стенки правого предсердия реципиента; В — анастомоз между медиальным краем донорского сердца и медиальным краем сформированного «мостика» между полыми венами реципиента; Г — анастомоз «конец в бок» между медиальным краем донорского предсердия и задней стенкой правого предсердия; Д — анастомоз между латеральным краем донорского сердца и латеральным краем сформированного «мостика»; Е — вид сердца после окончания подшивания трансплантата.

7.4. ГЕТЕРОТОПИЧЕСКАЯ МЕТОДИКА

Показанием к гетеротопической ТС является фиксированная ЛГ. Выполняют срединную стернотомию и продольное вскрытие перикарда от основания диафрагмы до крупных сосудов. Широко вскрывают правую плевральную полость.

На уровне верхней полой вены реципиента, как можно кпереди, в стенке ЛП создают отверстие равное диаметру митрального клапана. Затем анастомозируют ЛП трансплантата и реципиента «бок в бок» (рис. 7.4, А).

Канюлируют ВПВ и НПВ, восходящую аорту, начинают ИК пережимают аорту и останавливают сердце реципиента.

Между вскрытой на протяжении 4 см задней стенкой ВПВ трансплантата и корнем ВПВ ре-

ципиента накладывают анастомоз «конец в бок» (рис. 7.4, Б). Аорту трансплантата анастомозируют с восходящей аортой реципиента «конец в бок» (рис. 7.4, В). Частично отжимают главный ствол ЛА реципиента и подшивают «конец в бок» дакроновый протез диаметром 22–24 мм. Затем его анастомозируют «конец в конец» с ЛА трансплантата (рис. 7.4, Г).

После окончания гетеротопической ТС удаляют воздух из трансплантата и сердца реципиента, согревают больного и производят дефибрилляцию. После восстановления адекватной функции сердца реципиента и трансплантата прекращают ИК.

Иммуносупрессивная терапия, диагностика и лечение ОО трансплантата, ранние и поздние осложнения при пересадке сердца в гетеротопическую позицию аналогичны таковым при ОТС.

Глава 13

Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца

Э.Н. Казаков, А.Я. Кормер, В.В. Честухин,
В.В. Голубицкий

Пролиферативные и облитерирующие изменения во внутренней оболочке эпикардиальных КА выживших более 200 дней собак были впервые описаны в 1968 г. J.S. Kosek и соавт. В 1969 г. A. Thomson и соавт. на вскрытии 58-летнего пациента через 19 мес после ТС также выявили облитерирующие изменения эпикардиальных КА.

Эта патология определялась различными авторами как атеросклероз трансплантата, хроническое отторжение, ускоренный атеросклероз, ускоренная болезнь коронарных сосудов трансплантата, болезнь сосудов трансплантата, васкулопатия трансплантата.

В 1994 г. M.E. Billingham высказал мнение, что существуют различные «хронические процессы» в пересаженном сердце — персистирующее отторжение, гипертрофия и диффузный фиброз миокарда, васкулит, сдавливающий перикардит и другие патологические процессы, приводящие к постепенной дисфункции трансплантата. Поэтому было предложено заменить понятие «хроническое отторжение» термином «болезнь сосудов трансплантата», который более точно отражает сосудистые повреждения, ведущие к медленному отторжению трансплантированного органа.

В последующем будем использовать термин «болезнь коронарных артерий» (БКА) пересаженного сердца.

Среди причин смерти, по данным ISHLT 2004 г., в сроки до 1 года БКА составляет 4%, 5 лет — 45%, более 5 лет — 16,2%. Выживаемость при развитии БКА более 1 года — 67%, более 2 лет — 44% и более 5 лет — 17%.

13.1. ПАТОГЕНЕЗ

Ишемические повреждения. Одним из первых медиаторов, который активируется при ишемическом повреждении, является комплемент. Транзитные связи показывают пересечение C1q, C3, C5b—C9 (мембраноатакующий комплекс) на клетки эндотелия коронарных артерий, что значительно усиливает ишемическое повреждение. При изучении эндомиокардиальных биопсий показано, что на 8–12-й день после ТС обнаруживается депонирование C4d у 60% перенесших ишемию сердец. В биоптатах с максимальной ишемией были обнаружены признаки миграции C3. Степень повреждения при активации комплемента зависит от количества активированных компонентов и от состояния клеточных мембран. Соединение фрагментов комплемента с рецепторами тромбоцитов вызывает нарушение агрегации. C1q вызывает активацию нейтрофилов и моноцитов, что усугубляет БКА. Мембраноатакующий комплекс вызывает дополнительную выработку медиаторов, кото-

рые усиливают повреждение. К ним относятся ИЛ-8, моноцитарный фактор хемотаксиса, ФРТ и основного ФРФ и эндотелиальных клеток.

Тромбоциты. Ишемия способствует активации тромбоцитов, усилению их агрегации и дегрануляции. При дегрануляции выделяются биологически активные вещества, которые способствуют развитию БКА. Дисфункция тромбоцитов отмечается и в КА, она обусловлена активацией ФРТ. Он вызывает матричные диспозиции, накопление липидов, пролиферацию ГМКС и фибробластов в КА. Фибринолиз играет важную роль в патогенезе БКА. Показано также, что дефицит профибринолизина тканей — основного фактора фибринолиза — обуславливает развитие БКА.

Антитела. Перитрансплантационное ишемическое повреждение также вызывает нарушение регуляции ГКГ I и II класса антигенов, которые вызывают активацию клеточного и гуморального иммунного ответа и тем самым запускают развитие БКА. Установлено, что пептидо-специфические антиэндотелиальные антитела встречаются у 75% больных БКА. Напротив, только у 5% реципиентов без БКА были обнаружены эти антитела. Показано также, что у 61% больных БКА имеются IgM и 13% IgG антиэндотелиальные антитела. Эти антитела непосредственно взаимодействуют с антигенами HLA I и II класса (эндотелийспецифические антитела и тканеспецифические антигены, экспрессированные на поверхности эндотелиальных клеток). Воздействие антител на эндотелий не только повреждает клетки, но и активирует Т-хелперы, комплемент, что усиливает коагуляцию.

Молекулы адгезии. Экспрессия молекул адгезии усиливается после перенесенной ишемии. Выделяют 4 группы молекул адгезии: группа интегринов (VLA4 и FLA1); группа селектина; группа иммуноглобулинов; рецепторы. Молекулы адгезии увеличивают количество свободных клеток воспаления, которые прилипают к эндотелию. Ишемическое повреждение увеличивает экспрессию трансмембранных адгезивных рецепторов Р-селектина на клетках эндотелия и тромбоцитах. Р-селектин вызывает присоединение лейкоцитов к эндотелиальным клеткам и

активирует тканевый фактор (ТФ), который на поверхностных трансмембранных рецепторах активирует целый каскад реакций коагуляции. Неадекватная экспрессия ТФ может вызвать усиленное образование фибрина и усилить коагуляцию.

Клеточно-опосредованный иммунный ответ. Дезрегуляция молекул адгезии и антигенов гистосовместимости, возникающая при ишемическом повреждении, вызывает развитие клеточно-опосредованного иммунного ответа в пересаженном органе. Т-хелперы и цитотоксические Т-клетки играют главную роль в развитии БКА. Цитотоксические Т-клетки обнаруживаются в сосудах, пораженных БКА, при этом, как правило, они функционально активны. Они повреждают эндотелий, активируют Фас-систему. Эти процессы происходят одновременно при развитии БКА. Показано, что активность лимфоцитов в сосудах, пораженных БКА минимальна. Установлено также, что все клетки эндотелия могут экспрессировать Фас-рецептор. При этом чем больше таких клеток, тем тяжелее протекает БКА. Функционально активные Т-хелперы также встречаются при БКА. Показано, что лимфоциты при прохождении через пораженную КА экспрессируют C4d, что вызывает пролиферацию внутренней оболочки сосудов и высвобождение ИЛ-2. Это обуславливает развитие механизмов гиперчувствительности замедленного типа. Т-хелперы также вырабатывают различные лимфокины, такие как интерферон, лимфотоксин, факторы некроза опухолей (ФНО) и активируют макрофаги, которые выделяют большое количество медиаторов, играющих непосредственное участие в развитии БКА, такие как ФРТ и ТФР, который усиливает пролиферацию ГМКС и коллагеновой матрицы сосудов, способствуя развитию БКА. Макрофаги продуцируют различные аммиачные соединения, что обуславливает усиленную выработку оксидазотсинтетазы, которая является посредником выработки белков, в пораженных КА. Напротив, оксидазотсинтетаза не вырабатывается в интактных КА. Хотя клеточный иммунный ответ играет главную роль в развитии БКА, значение Т-хелперного, либо цитотоксического ответа остается спорным.

Цитомегаловирус. Ишемическое повреждение усиливает восприимчивость к ЦМВ. Однако катализирующая роль ЦМВ в развитии БКА остается неясной. Выдвигается следующая гипотеза: прямое вирусное повреждение клеток эндотелия, снижение антикоагулянтных свойств эндотелиальных клеток, стимуляция клеточно-опосредованного иммунного ответа и дезрегуляция HLA, нарушение метаболизма липидов — снижение содержания холестерингидролазы и присутствие ХС в виде эфиров в ГМКС индукция пролиферации ГМКС и индукция выработки P53 (фактор супрессии опухолей), а также молекулярная мимикрия, обуславливают недоступность ЦМВ к антителам.

Эндотелиальные клетки. Повреждение эндотелия является конечным результатом многих патологических процессов, возникающих в результате ишемии. При повреждении на молекулярном уровне возникает ранняя дисфункция эндотелия, что снижает вазодилатацию, зависящую от эндотелия, которая способствует развитию БКА. Также при эндотелиальном повреждении возникает высвобождение ФРЭС, что обуславливает усиление агрегации тромбоцитов, высвобождение вазоактивных веществ, снижение барьерной функции эндотелия для липидов и увеличение количества молекул адгезии. При повреждении эндотелия выделяется ФРТ, ФРЭС и ИЛ-1, увеличивается количество антигенов гистосовместимости. ФРТ является митогеном для ГМКС. Кроме того, ФРЭС не только вызывает релаксацию эндотелиальных клеток, но и усиливает проницаемость их мембран. ИЛ-1 увеличивает синтез ТФ и Е-селектина. Повышенная выработка антигенов HLA стимулирует клеточный и гуморальный иммунный ответ, что еще больше усиливает повреждение эндотелия. Вазодилатация и повреждения сосудов снижают эффективность гистохимических барьеров и способствует накоплению липидов. Липиды, накапливаясь на поврежденных участках, образуют атероматозные бляшки.

Таким образом, сложные механизмы ишемии миокарда и иммунного конфликта лежат в основе гипотетического патогенеза БКА пересаженного сердца.

13.2. ФАКТОРЫ РИСКА

Мнения о факторах риска развития БКА весьма противоположны. С одной стороны, к ним относят иммунологическую несовместимость между парой донор—реципиент, длительный период ишемии, реперфузионные повреждения и денервацию трансплантата, предшествующую ишемическую болезнь собственного сердца, пожилой возраст реципиента и донора, мужской пол реципиента, посттрансплантационную АГ, частые ОО пересаженного сердца, длительное использование КС и неоднократные сеансы пульс-терапии, цитомегаловирусную и герпетическую инфекцию, нарушения липидного обмена и ожирение, СД, курение. С другой стороны, показано, что все перечисленные факторы риска никак не влияют на развитие БКА пересаженного сердца, и это доказывает отсутствие ясности в данной проблеме.

13.3. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Внезапная смерть, безболевой ИМ и прогрессирующая СН являются основными клиническими проявлениями БКА.

Безболевое течение ИМ специфично для БКА денервированного пересаженного сердца. Доминирующими симптомами прогрессирования БКА являются одышка при незначительной физической нагрузке, прогрессирующая слабость, кратковременная потеря сознания, приступы сердцебиения, отеки нижних конечностей, необходимость в приеме диуретиков как проявления СН, а также длительные, стойкие подъемы температуры тела до субфебрильных цифр.

Ретроспективный анализ позволил выделить 2 варианта клинического течения стенотического поражения КА трансплантата: быстро прогрессирующая и медленно прогрессирующая форма.

В качестве иллюстрации быстро прогрессирующего варианта течения приводим выписку из истории болезни больного Н.

Больной Н., 55 лет. Диагноз: ДКМП III–IV ФК по классификации NYHA. ТС выполнена 27.01.89.

Длительность наблюдения 102 мес (8,6 года). В посттрансплантационном периоде использовали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (ЦсА, метилпреднизолон, азатиоприн). Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. За период наблюдения выполнены 35 ЭМБ. Один умеренный криз отторжения, спустя 22 мес после ТС, который был купирован с помощью гормональной пульс-терапии (введение метилпреднизолона по 500 мг/сут 3 раза).

До 57 мес после ТС изменений в КА и нарушений сегментарной сократимости ЛЖ трансплантата не выявлено. КДД ЛЖ 11 мм рт. ст.; ДЛАСр. 5 мм рт. ст.; ЦВД 9 мм рт. ст. Через 98 мес после ТС выявлены гемодинамически незначимый стеноз II степени в проксимальном сегменте ПКА, а также диффузный гипокинез стенок ЛЖ. КДД ЛЖ 13 мм рт. ст. Основными жалобами в данный период были одышка при незначительной физической нагрузке (ходьба 30 м) и в покое, отеки стоп и голеней. На ЭКГ: ритм синусовый; ЧСС 112 уд/мин; P—Q 0,15 мс; QRS 0,010 мс; Q—T 0,38 мс; снижение амплитуды зубцов R во всех стандартных отведениях и в V_4 — V_6 с формированием широкого зубца Q в II; III; AVF (крупноочаговые изменения по задней стенке ЛЖ). На Эхо-КГ КДР ЛЖ 5,2 см; КДО ЛЖ 122 мл; КДР ПЖ 2,8 см; КДР ЛП 4,5 см; ФВ ЛЖ 51%.

Через 101 мес после ТС выполнена следующая КГ, показанием к которой послужило прогрессивное ухудшение клинического состояния пациента, характеризующееся одышкой в покое, кашлем, гепатомегалией, асцитом, массивными отеками стоп, голеней, бедер и половых органов. На ЭКГ: ритм синусовый; ЧСС 100 уд/мин; низкий вольтаж зубцов R во всех стандартных отведениях и в V_2 — V_6 с формированием широкого зубца Q в II; III; AVF (крупноочаговые изменения по задней стенке ЛЖ). Эхо-КГ: КДР ЛЖ 5,9 см; КДР ПЖ 2,9 см; КДО ЛЖ 129 мл; КДР ЛП 4,8 см; ФВ ЛЖ 45%; тромбоз ЛП, регургитация на трикуспидальном клапане II степени. При КГ: стеноз III степени в проксимальном сегменте, стеноз II степени в среднем сегменте, окклюзия в дистальном сегменте ПМЖВ ЛКА; стеноз

крупной диагональной ветви > 60%, окклюзия в проксимальном сегменте огибающей ветви, стеноз > 50% в устье, окклюзия в дистальном сегменте ветви тупого края системы ЛКА. Два последовательных стеноза III и II степени в проксимальном и дистальном сегменте ПКА. Окклюзия в устье крупной маргинальной ветви системы ПКА. Диффузное поражение септальных и заднелатеральных КА. Рентгеноконтрастная вентрикулография: диффузный гипокинез всех сегментов ЛЖ, ЦВД 20 мм рт. ст., ДЛАСр. 29 мм рт. ст., КДД ЛЖ 22 мм рт. ст. Больной был занесен в лист ожидания на повторную ТС, однако спустя месяц умер от прогрессирующей СН.

Приведенное наблюдение свидетельствует о быстром (4 мес) прогрессировании поражении КА трансплантата с развитием клинической картины тяжелой СН.

При медленно прогрессирующей форме все пациенты прожили более 6 мес с момента первого выявления стенотических изменений в КА трансплантата при КГ.

Динамика клинического состояния и характер коронароангиографических изменений, характерных для медленно прогрессирующего варианта, рассмотрим на следующем клиническом примере.

Больной Т., 41 год. Диагноз: ИБС, постинфарктный кардиосклероз. Хроническая постинфарктная аневризма ЛЖ. Относительная недостаточность митрального клапана. ФК III—IV по классификации NYHA. ТС выполнена 5.09.90. Длительность наблюдения 123 мес. В посттрансплантационном периоде проведена трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия (ЦсА, метилпреднизолон, азатиоприн). Ранний послеоперационный период протекал с выраженной обратимой ПЖН трансплантата и острой почечной недостаточностью. За период наблюдения выполнены 24 эндомиокардиальные биопсии. Ни одного острого отторжения зарегистрировано не было.

Первая КГ выполнена через 20 мес после ТС. Стенотических изменений в КА не выявлено. На-

рушений сегментарной сократимости, по данным рентгеноконтрастной вентрикулографии, также не выявлено. КДД ЛЖ 15 мм рт. ст., ФВ ЛЖ 77%.

При второй КГ через 39 мес после ТС выявлены субокклюзия (стеноз $> 90\%$) в среднем сегменте, протяженный дистальный стеноз ПМЖВ, окклюзия в устье ОВ, два последовательно расположенных стеноза $< 50\%$ в среднем сегменте и на границе среднего и дистального сегментов ПКА, диффузно стенозированная ЗМЖВ системы ПКА. Отмечено хорошее развитие межсистемных коллатералей. По данным рентгеноконтрастной вентрикулографии, отсутствие нарушений сегментарной сократимости ЛЖ. КДД ЛЖ 8 мм рт. ст., ФВ ЛЖ 67%. На момент данного исследования основными клиническими жалобами были одышка при незначительной физической нагрузке, отеки стоп и голеней. На ЭКГ ритм синусовый, ЧСС 94 уд/мин, отклонение ЭОС вправо, $P-Q$ 0,14 мс; QRS 0,10 мс; $Q-T$ 0,42 мс. Неполная блокада ПНПГ и задней ветви ЛНПГ.

Третья КГ выполнена через 53 мес после ТС. Характерно отсутствие динамики ангиографических изменений по сравнению с предшествующим исследованием. Четвертая КГ выполнена спустя 65 мес после ТС. Выявлены окклюзия ПМЖВ на границе проксимального и среднего сегментов, окклюзия огибающей ветви ЛКА, окклюзия крупных диагональных ветвей системы ЛКА, окклюзия ВТК, стеноз $> 50\%$ в устье ПКА, стеноз $> 50\%$ в среднем сегменте ПКА, а также диффузное стенозирование ЗМЖВ и дистальных артерий системы ПКА. По данным рентгеноконтрастной вентрикулографии, умеренное диффузное снижение сократительной способности миокарда ЛЖ. Гипокинез с элементами дискенизии переднебоковой стенки и верхушки сердца. Клиническое состояние пациента характеризовалось одышкой при незначительной физической нагрузке и в покое, эпизодами потери сознания, отеками стоп и голеней. На ЭКГ ритм синусовый, полная блокада ПНПГ и блокада передней ветви ЛНПГ. Крупноочаговые рубцовые изменения миокарда по верхушечно-боковой стенке и высоким отделам передней стенки ЛЖ. При Эхо-КГ выявлены гипертрофия миокарда ПЖ и ЛЖ, гипокинез МЖП. ФВ ЛЖ 68%.

Пятая, шестая и седьмая КГ были выполнены последовательно, спустя 76, 87 и 96 мес после ТС. При этом новых ангиографических изменений в КА обнаружено не было. Однако отмечено значительное обеднение коронарного сосудистого рисунка за счет уменьшения сети межсистемного коллатерального артериального русла. На момент последней КГ у пациента сохраняются одышка при незначительной физической нагрузке (ходьба на 20 м) и в покое, отеки стоп и голеней. На ЭКГ ритм синусовый, ЭОС отклонена вправо, полная блокада ПНПГ и блокада передней ветви ЛНПГ. Крупноочаговые рубцовые изменения по переднебоковой стенке ЛЖ и верхушке сердца. АД 100/60 мм рт.ст., ЧСС 80 уд/мин, ЦВД 6 мм рт.ст., ДЛаср. 20 мм рт.ст., КДД ЛЖ 8 мм рт.ст., ФВ ЛЖ 65%. Больной умер на 123-м месяце после ТС от БКА пересаженного сердца.

Таким образом, для данной формы БКА характерно медленное прогрессирование с развитием признаков СН.

13.4. ДИАГНОСТИКА

Среди неинвазивных методов исследования для диагностики БКА трансплантата используют ЭКГ, нагрузочные пробы с дозированным повышением физической нагрузки при помощи велоэргометра или тредмила, Эхо-КГ, радиоизотопные и лабораторные методы исследования.

Большее значение в диагностике ишемии миокарда отдают скintiграфии миокарда (с таллием-201), чувствительность которой составляет 40% при специфичности 96%, и фармакологической нагрузочной пробе с дипиридамолом, чувствительность которой составляет 60%, а специфичность — 70%.

Наибольшей чувствительностью в выявлении ишемии миокарда у пациентов после ТС обладает нагрузочная Эхо-КГ с добутамином, чувствительность которой, по данным различных авторов, составляет от 80 до 95%; в этом исследовании чувствительность составила 63%, при специфичности 95%.

Коронарография — основной метод оценки характера и степени поражения КА. S.Z. Gao и соавт. (1988) была разработана классификация повреждений КА при БКА пересаженного сердца, согласно которой ангиографические изменения были подразделены на 4 типа (рис. 13.1).

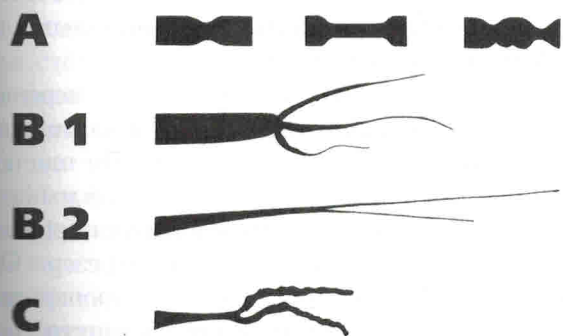


Рис. 13.1. Международная классификация поражения коронарных артерий пересаженного сердца

Тип А характеризуется наличием дискретного прерывистого стеноза, тубулярного протяженного стеноза и/или множественных стенозов в проксимальных, средних и дистальных сегментах ветвей.

Тип В1 — диффузное концентрическое сужение с нормальным проксимальным диаметром сосуда и резким началом дистального концентрического сужения вплоть до облитерации.

Тип В2 — постепенный переход от нормального проксимального участка сосуда с конусообразным концентрическим сужением постепенно нарастающим по тяжести к дистальному концу.

Тип С — пораженные заболеванием сосуды диффузно неправильной формы, с обрубленными и полностью обструктированными дистальными фрагментами, с окклюзированными ответвлениями и отсутствием формирования коллатеральных сосудов.

Около 76% изменений в КА соответствует типу А. Большинство поражений сосудистой стенки, соответствующих этому типу, локализуется в артериях 1-го и 2-го порядка, составляя соответственно 57 и 42% от всех выявленных изменений. Типы В1, В2, и С наблюдаются в 35%

выявленных поражений и визуализируются в КА 2-го и 3-го порядка, составляя около 75% из общего числа наблюдений. Полную окклюзию КА в проксимальных и средних участках КА выявляют соответственно в 46–57% случаев, при этом до 54% из них локализируются в дистальных сегментах КА.

Все стенотические изменения в КА мы разделили на 2 типа.

К первому типу отнесли изменения в виде одиночных или множественных локальных стенозов, расположенных в проксимальных, средних и дистальных сегментах крупных КА 1-го и 2-го порядка (рис. 13.2).

Ко второму типу отнесли поражение КА 1-го, 2-го и 3-го порядка диффузно неправильной формы, с постепенным или резким началом стенотического сужения, с облитерацией дистального русла и мелких концевых артерий (рис. 13.3).

Первому типу поражения по нашим данным соответствовали 47,5% поражений КА трансплантата. Из них 69,4% были расположены в артериях 1-го порядка: в 4% случаев ангиографически выявленное поражение было локализовано в основном стволе левой КА, в 36% — в ПМЖВ, в 20% — в огибающей ветви левой КА. Поражение правой КА было выявлено в 40% случаев. Изменения в КА 2-го порядка вывалены в 30,6% случаев. Они распределились следующим образом: в 45,5% случаев поражение было выявлено

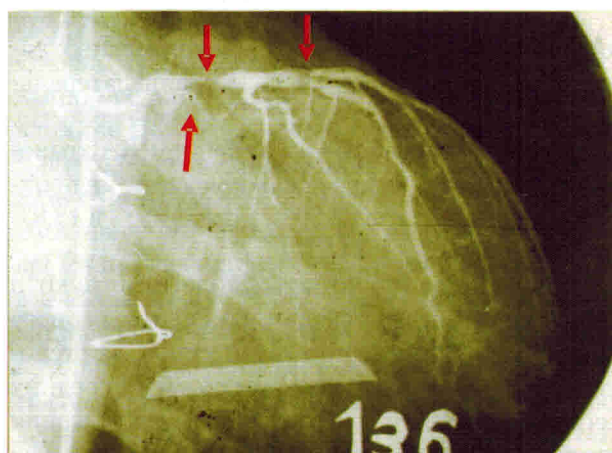


Рис. 13.2. Первый тип поражения коронарных артерий пересаженного сердца (через 2,5 года после трансплантации сердца)

Глава 17

Патоморфология трансплантированного сердца

*И.М. Ильинский, Е.И. Рябоштанова,
Л.В. Белецкая, А.Г. Куприянова, В.В. Северин*

17.1. ОБЩИЕ ДАННЫЕ

В настоящее время имеется возможность изучения патологической анатомии трансплантированного сердца не только на аутопсийном материале, но и на материале ЭМБ, а также на сердцах, удаленных при ретрансплантации.

Как в научном, так и в практическом плане наибольшее значение имеет морфологическое исследование ЭМБ. Их ценность в научном аспекте заключается в том, что исследование образцов миокарда при ЭМБ позволяет изучить патологические процессы в различные сроки после ТС, проследить динамику их развития, в то время как при исследовании аутопсийного материала патологоанатом встречается с морфологическими изменениями в конечных стадиях патологических процессов. В практическом аспекте морфологическое исследование ЭМБ напрямую связано с запросами клиники, обеспечивая объективную и точную диагностику патологических процессов, в первую очередь ОО пересаженного сердца. Кроме того, ЭМБ обеспечивают морфологический мониторинг отторжения, позволяя оценивать эффективность проводимой терапии.

Несмотря на большое количество методов, предложенных для диагностики ОО, до настоящего времени самым точным остается метод ЭМБ, который используется, кроме того, для изучения патологии сердца реципиента до

трансплантации и для диагностики других осложнений, развивающихся в трансплантате. Этот метод применяют не только у взрослых пациентов, но также у новорожденных и детей более старшего возраста.

Первая ЭМБ проводится через 5–7 сут после ТС, дальнейшие сроки взятия биопсийного материала следуют еженедельно до конца 1-го месяца, через 2 нед — до 3-го месяцев, ежемесячно — до 6 мес, через 8 нед — до 1 года, каждые 2 мес — до 1,5 лет, каждые 4 мес — до 2 лет, затем каждые 6 мес.

При постановке диагноза отторжения следующую ЭМБ проводят через 2 дня после проведения стероидной пульс-терапии, чтобы проконтролировать эффективность лечения.

Во время ЭМБ биоптомом King из перегородочной области ПЖ, ближе к верхушке, берут 4–6 кусочков ткани размером 0,2–0,3 см. Для световой микроскопии биопсийный материал фиксируют в 10% растворе формалина и заливают в парафин, затем окрашивают гематоксилином и эозином, трихромом по Массону, метиловым зеленым пиронином и другими красителями. Для ультраструктурного исследования ткань фиксируют в 2,5% глютаральдегиде.

ЭМБ пригодна не только для гистологического, иммуноморфологического и электронномикроскопического, но и для разнообразных иммунологических исследований, что вполне

оправдано, так как именно моноклеары, инфилтрирующие трансплантат, а не лейкоциты периферической крови, определяют иммунный ответ организма реципиента на чужеродные антигены донорского сердца. Так, для оценки отторжения определяют аллореактивность лимфоцитов, которые выделяют из ЭМБ и культивируют *in vitro*. Предпринимались попытки диагностики ОО на основании изучения цитологии отпечатков с ЭМБ.

Вместе с тем нельзя не признать, что метод ЭМБ имеет не только достоинства, но не лишен и некоторых недостатков. В первую очередь, отрицательной стороной ЭМБ является то, что это инвазивный метод, и он может вызывать, хотя и не часто, различные осложнения: перфорацию ПЖ с формированием гемоперикарда и тампонады сердца, нарушение сердечного ритма, фибрилляцию предсердий, повреждение хорд трехстворчатого клапана АТС.

В связи с тем что для исследования используются небольшие фрагменты миокарда, возникают трудности в диагностике в случае не диффузного, а очагового, распространения патологического процесса. Поэтому некоторые авторы с осторожностью подходят в оценке достоверности диагностики ОО по данным ЭМБ.

В эндомикардиальных биоптатах, как правило, отсутствуют мелкие ветви КА. В связи с этим диагностика сосудистой формы ОО и БКА в значительной степени ограничена. Поэтому для изучения этих процессов большая роль принадлежит исследованию удаленного трансплантата, полученного при ретрансплантации и аутопсии.

Патологу при оценке морфологических изменений в ЭМБ необходимо знание клинко-лабораторных данных, так как только клинко-морфологический анализ позволяет правильно интерпретировать патологические процессы. В частности, необходимо учитывать режим иммуносупрессивной терапии, которая во многом определяет особенности структурных изменений в ЭМБ. Различные схемы иммуносупрессивной терапии могут влиять на развитие ОО: действительно, в схеме с ОКТЗ возникновение эпизодов отторжения выше, чем при других схе-

мах иммуносупрессивной терапии, так же, как и агрессивность по отношению к миоцитам; при использовании ЦсА необходимо учитывать специфические изменения, наступающие в стенке микроциркуляторных путей, интерстициальной ткани и кардиомиоцитах.

17.2. ИШЕМИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ДОНОРСКОГО СЕРДЦА

Судьба трансплантированного сердца во многом определяется качеством консервации донорского органа. В любом случае донорское сердце подвергается ишемии, исход которой зависит от ее степени. Тяжелая степень ишемического повреждения донорского сердца с выраженными дистрофическими и некротическими изменениями кардиомиоцитов, обуславливающими недостаточность миокарда, бывает причиной неудачных исходов ОТТС. Ишемическое повреждение более легкой степени также может вызывать явления СН, но они обратимы, и процесс регрессии ишемических повреждений миокарда может быть прослежен на основании изучения серии ЭМБ (рис. 17.1).



Рис. 17.1. Ишемические изменения в кардиомиоцитах на 3-и сутки после трансплантации сердца. Набухание митохондрий (М) с просветлением матрикса и частичной редукцией крист, участки пересокращенных миофибрилл (МФ), периваскулярная инфильтрация, расширение структур саркоплазматической сети (СПС), появление миелоновых фигур (Ф) и липидных пятен (Л). Ув. 32 000

Морфологически ишемическое повреждение трансплантата в конце 1-й недели после ТС характеризуются дистрофическими изменениями кардиомиоцитов, отеком интерстициальной ткани, набуханием митохондрий, гомогенизацией и вакуолизацией их матрикса, пересокращением сократительных структур (рис. 17.2). Возможны набухание и десквамация эндотелиальных клеток капилляров миокарда, что является неблагоприятным прогностическим признаком.

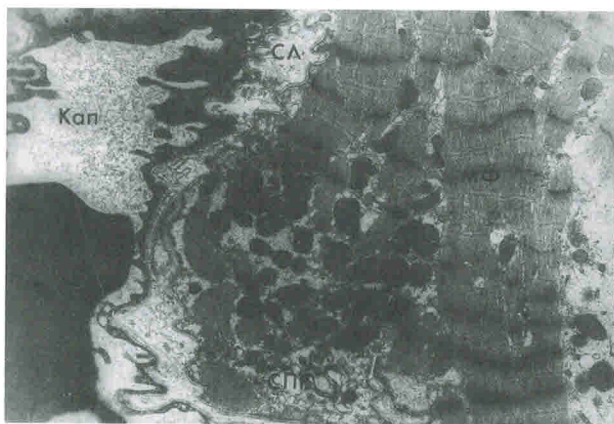


Рис. 17.2. Миокард больного на 7-е сутки после трансплантации сердца. В просвете капилляра (Кап) эритроцит (Эр), хорошо просматриваются неизменные стенки капилляра и боковая саркоlemma (СЛ), видны участки пресокращения миофибрилл (МФ) с утолщением Z-полосок, матрикс митохондрий (М) слегка уплотнен, кристы частично редуцированы. Ув. 20 000

Остается нерешенным вопрос, увеличивается ли риск развития отторжения трансплантата при его ишемическом повреждении. По нашему мнению, ишемическое повреждение трансплантатированного сердца не является фактором, способствующим развитию ОО.

17.3. ОТТОРЖЕНИЕ ПЕРЕСАЖЕННОГО СЕРДЦА

17.3.1. Сверхострое отторжение

СОО при ТС развивается редко, менее чем в 0,5% от общего числа АТС. Клинически это неудачная операция с летальным исходом для больного.

Этиология СОО АТС, также как и при трансплантации других аллогенных органов, связана с наличием в крови реципиента предрасполагающих цитотоксических антител. По мнению J. Kemnitz и соавт. (1991), риск развития СОО повышается при повторных операциях на сердце.

Патогенез СОО АТС представляется следующим: предрасполагающие цитотоксические антитела после включения АТС в кровоток образуют на эндотелиальных клетках сосудов трансплантата комплексы антиген—антитело. Это ведет к повреждению эндотелиальных клеток, нарушению проницаемости сосудов, изменению реологических свойств крови, появлению диссеминированного тромбоза микрососудистого русла трансплантата. Эти механизмы определяют гистологические изменения в органе.

Гистологически СОО характеризуется развитием резко выраженного отека в интерстициальной ткани миокарда, множественными геморрагиями, а также дистрофическими и некротическими изменениями кардиомиоцитов.

17.3.2. Острое отторжение

Одним из основных осложнений при ОТТС, так же как и при пересадке других аллогенных органов, является развитие ОО. Риск развития ОО прямо связан с совместимостью по HLA-DR-антигенам. В настоящее время различают 3 формы ОО: интерстициальная, или клеточная, форма острого отторжения (ИФОО), сосудистая, или гуморальная, форма острого отторжения (СФОО), и смешанная интерстициально-сосудистая форма острого отторжения (ИСФОО).

Этиология и патогенез этих трех форм ОО различны. Современная иммуносупрессивная терапия в большинстве случаев позволяет купировать кризы ОО, особенно протекающие по типу интерстициального (клеточного) отторжения. Поэтому основное внимание уделяется ранней диагностике ОО при ТС.

Интерстициальная (клеточная) форма острого отторжения. Определение степени ин-