

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТКОЙ В ТЕЧЕНИЕ 24 ЛЕТ ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Фролова Ю. В.¹, Воронина Т. С.¹, Цыпленкова В. Г.²

Российский кардиологический журнал 2014, 5 (109): 93–96

Ключевые слова: трансплантация сердца, иммуносупрессия.

¹ФГБУ — РНЦХ им. академика Б. В. Петровского РАМН, Москва; ²МБФ ГБОУ ВПО — Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития России; лаборатория электронной микроскопии ФГБУ — Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития России, Москва, Россия.

Фролова Ю. В. — к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения хирургического лечения дисфункции миокарда и сердечной недостаточности, Воронина Т. С.* — врач-кардиолог, младший научный сотрудник отделения хирурги-

ческого лечения дисфункции миокарда и сердечной недостаточности, Цыпленкова В. Г. — д. м. н., чл. — корр. РАЕ (Российская Академия Естественных наук), профессор кафедры морфологии медико-биологического факультета.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
dr.voronina@gmail.com

КМЦ — кардиомиоциты, ТС — трансплантация сердца.

Рукопись получена 25.04.2014

Рецензия получена 28.04.2014

Принята к публикации 05.05.2014

A 24-YEAR LASTING MONITORING OF THE FEMALE PATIENT AFTER ORTHOTOPIC HEART TRANSPLANTATION

Frolova Yu. V., Voronina T. S., Tsyplenkova V. G.

Russ J Cardiol 2014, 5 (109): 93–96

Key words: heart transplantation, immunosuppression.

¹FSBI Petrovsky Russian Scientific Centre for Surgery of the Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Medicine-Biology Department of FSBI PHE Pirogov Russian National Research Medical University;

Laboratory for Electron Microscopy at Russian Cardiological Scientific-Practical Complex of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

По данным официального отчёта Международного общества трансплантации сердца и легких от октября 2012г в мире выполнено более 96000 операций трансплантации сердца (ТС). К настоящему времени годовая выживаемость пациентов после операции составляет 83,7%, пятилетняя — 68,8%, более 10 лет — 51,7% [1]. Максимальный срок жизни пациента с пересаженным сердцем приближается к 30-летнему рубежу.

В данной статье мы представляем вниманию читателей журнала клинический пример пациентки, живущей 24 года после трансплантации сердца.

Пациентке П. 19 лет в 1990г была выполнена операция ортотопической трансплантации сердца (хирург — профессор С. Л. Дземешкевич) по поводу дилатационной кардиомиопатии с преимущественным поражением правых отделов сердца (ФИ 12%, выраженная клапанная регургитация, дилатация камер сердца), сложными нарушениями ритма и проводимости сердца: дисфункция синусового узла: пароксизмы суправентрикулярной тахикардии, синдром тахи-бради, политопная желудочковая экстрасистолия. Этиология заболевания расценена как исход инфекционно-аллергического миокардита, не исключалась также генетическая детерминированность заболевания. Операция выполнялась по жизненным показаниям, состояние пациентки оценива-

лось как критическое, характеризовалось симптомами НК 2Б по Стражеско-Василенко и высокой толерантностью к проводимой интенсивной терапии.

02.10.1990г выполнена ортотопическая трансплантация сердца по стандартной методике Н. Шамвея.

Совпадение пары донор-реципиент по группе крови, антропометрическим показателям, полу было оптимальным. По гистосовместимости пара совпала на 75%: определявшиеся HLA-антигены донора — A2; B5, 14, DR 4,7, реципиента — A2, B5, 14 DR 2,4.

В раннем послеоперационном периоде у пациентки отмечались явления умеренной правожелудочковой недостаточности, перикардита, сухого плеврита, купированные медикаментозно.

Использован режим иммуносупрессивной терапии, впервые предложенный профессором R. M. Volman III в 1985г [2] и ставший стандартным для трансплантологов РНЦХ с 1989 г. Протокол представляет собой трехкомпонентную комбинацию препаратов: ингибитор кальцинейрина — циклоспорин, антипролиферативный препарат — 6-меркаптопурин (азатиоприн) и кортикостероид — метилпреднизолон. Циклоспорин применяется в виде препарата сандимун-неорал, его дозировка контролируется за счет мониторинга концентрации в плазме крови и поддерживается на уровне 200–300 нг/мл в течение 1-го месяца после трансплантации, далее —

100–150 нг/мл. Азатиоприн применяется в расчёте на массу тела пациента: 2 мг/кг/сутки, контроль осуществляется по уровню лейкоцитов в крови, при его снижении менее $4 \times 10^9/\text{л}$ производится снижение дозировки препарата. Метилпреднизолон использовался внутривенно интраоперационно в дозировке 500 мг, в дальнейшем — перорально с 28 мг/сут — постепенное снижение дозировки до 4 мг/сут. При остром отторжении в первую очередь применяется пульс-терапия высокими дозами кортикостероидов. “Золотым стандартом” мониторинга отторжения является эндомиокардиальная биопсия, которая выполнялась в первый месяц еженедельно, далее — ежемесячно в течение первого полугодия, затем — 1 раз в 2 месяца и в дальнейшем 1–2 раза в год.

При первом морфологическом исследовании биоптата миокарда донорского сердца, выполненном на 3-и сутки после операции, отмечались признаки острого отторжения 4–5 степени по использовавшейся в тот период в нашем Центре Техасской классификации (Billingham M. E. et al., 1990). Криз отторжения сопровождался признаками умеренной правожелудочковой недостаточности, снижением темпа диуреза, купирован увеличением суточной дозировки преднизолона до 30 мг/сутки: при повторной биопсии миокарда, выполненной на 20-е сутки после операции, отмечена 1 степень трансплантационной реакции. Пациентка была выписана из стационара на 44-е сутки после операции в относительно удовлетворительном состоянии. В течение первого года после операции у нашей пациентки выявлялась трансплантационная реакция до 2–3А степени, без клинических проявлений дисфункции/недостаточности трансплантата. В течение 1-го послеоперационного года наиболее высок риск отторжения трансплантата, что делает необходимым использование максимальных доз иммуносупрессоров, с постепенным их снижением под контролем морфологического исследования биоптатов миокарда [3]. Из побочных эффектов иммуносупрессивной терапии в 1991г у нашей пациентки зафиксированы: дисфункция яичников с маточными кровотечениями умеренной интенсивности, купированные применением препаратов прогестерона, гирсутизм, синдром Иценко-Кушинга.

В 1992–95гг на фоне применения препарата прогестерона отмечались явления гиперкоагуляции, потребовавшие назначения ацетилсалициловой кислоты.

В октябре 1993г впервые зафиксировано бессимптомное нарастание титров специфических антител IgG, IgM к ЦМВ, что послужило поводом для проведения курса инфузионной терапии ацикловиром с положительной динамикой: IgM исчезли, титр IgG уменьшился.

В 1995г при проведении суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру нарушений ритма не было выяв-

лено, отмечалось отсутствие характерной для большинства трансплант-пациентов сглаженности графика ЧСС в течение суток. Впервые в течение года — повторные эпизоды манифестации вируса простого герпеса 1 типа, купированные пероральным приемом и местным применением препаратов ацикловира.

Объём иммуносупрессивной терапии с 1995г был постоянным: сандиммун-неорал 125 мг/сутки, на этом фоне концентрация циклоспорина в крови составляла 76–147 нг/мл, метипред 2 мг/сутки, азатиоприн по 12,5 мг/сут с периодическими отменами при лейкопении ниже $4 \times 10^9/\text{л}$ [4].

В 1996г впервые, по данным сцинтиграфии миокарда, отмечено снижение перфузии передней стенки левого желудочка при выполнении пробы с физической нагрузкой. При обследовании в 1998 г. в покое фиксировалось небольшое снижение перфузии в бассейне передней межжелудочковой артерии. При этом при повторных исследованиях по данным биопсии миокарда — реакция отторжения до 3 степени, при коронарной ангиографии патологических изменений сосудов выявлено не было.

С 1998 по 2010гг нами, наряду с обычным светооптическим исследованием биоптатов миокарда, проводилось ежегодное ультраструктурное их изучение с применением светооптического исследования полутонких срезов.

Ежегодные светооптические и электронномикроскопические исследования эндомиокардиальных биоптатов пациентки показали, что длительное время в миокарде значимых изменений не отмечалось. Светооптическое исследование полутонких срезов показало, что кардиомиоциты (КМЦ) длительное время сохраняли нормальные размеры, плотно располагались друг к другу, отека и склероза интерстиция не отмечалось (рис. 1).

Встречались отдельные КМЦ, ядра которых напоминали апоптотические по краевому расположению хроматина. Длительная сохранность ультраструктуры миокарда, по-видимому, была связана с отсутствием значимых стенозов коронарных артерий у пациентки и, соответственно, отсутствием гипоксии (ишемии) миокарда. В дальнейшем, при возникновении стеноза одной из коронарных артерий, стали появляться участки жировой ткани в миокарде, вероятно, замещающей отдельные погибшие КМЦ (рис. 2). При электронной микроскопии обнаружено, что большинство митохондрий КМЦ на протяжении всего времени исследования имели интактную ультраструктуру, встречались отдельные мультивезикулярные тела, липидные включения, количество гликогена в КМЦ соответствовало норме (рис. 3). Ядра часто имели причудливую форму, большое количество пор, иногда хроматин накапливался непосредственно под ядерной мембраной (рис. 3).

С 2001г пациентка отмечала возникновение перебоев в работе сердца, одышку, усталость в ногах при длительных физических нагрузках, при контрольном обследовании нарушений насосной функции сердца, гемодинамически значимых нарушений ритма сердца, поражения коронарных артерий не выявлено, по органам и системам — без отрицательной динамики.

В мае 2003г (13-й год после ортотопической ТС), по данным КАГ, впервые выявлен стеноз проксимальной трети огибающей артерии 50–60%, по результатам биопсии миокарда — реакция отторжения 2 степени. По данным суточного мониторирования ЭКГ, отмечались нарушения ритма сердца: миграция водителя ритма по предсердиям со склонностью к брадикардии; по данным ЭхоКГ, размеры камер сердца, глобальная и локальная систолическая функция левого желудочка сохранены, отмечалась умеренная недостаточность митрального и трикуспидального клапанов — до 2 степени. Проведена коррекция иммуносупрессивной терапии: увеличена дозировка сандимун-неорала до 137,5 мг/сутки, при этом азатиоприн был отменен на фоне лейкопении. В связи с отсутствием значимых нарушений липидного спектра и реологических свойств крови, сеансы плазмафереза не проводились, статины не назначались, при этом продолжался прием аспирина 100мг/сутки.

При повторных ангиографических исследованиях коронарных артерий с 2003 по 2006гг степень стеноза огибающей артерии постепенно регрессировала до 20% и при обследовании в июне 2007г выявлена лишь неровность контуров её проксимального отдела. По данным морфологического исследования миокарда выявлялись умеренные склеротические, дистрофические изменения кардиомиоцитов, местами — легкая степень лимфоцитарной инфильтрации.

Также с 2003г, по данным выполняемого 2 раза/год суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, у пациентки отмечаются нарушения проводимости сердца по типу дисфункции синусового узла: миграция водителя ритма по предсердиям, выскальзывающие комплексы на фоне брадикардии до 37 уд/мин, паузы — до 2,1 с. При дальнейшем наблюдении — в 2011г — регистрировались паузы до 2,6 с в ночное время, при этом синкопальных состояний пациентка не описывает до настоящего времени. По данным ЭхоКГ, с 2006 г. регистрируется расширение размеров правого (3,9x7,4 см) и левого (4,0x7,9 см) предсердий, митральная недостаточность I–II степени, трикуспидальная недостаточность I–II без значимого повышения давления в лёгочной артерии, с сохраненными локальной и глобальной систолической функцией, размерами левого и правого желудочка, без динамики до настоящего времени.

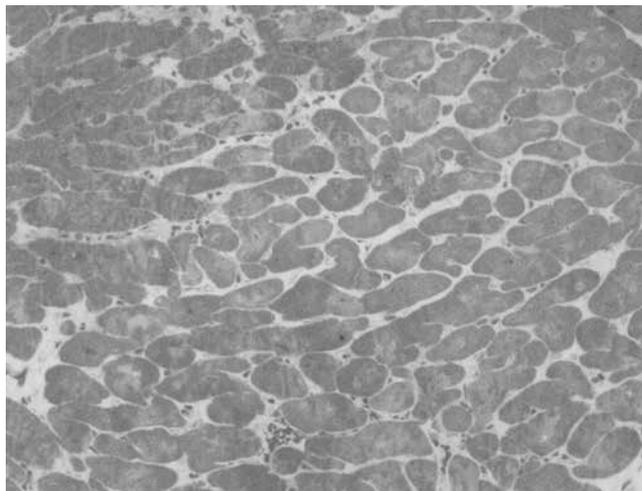


Рис. 1. Нормальная морфологическая картина миокарда трансплантированного сердца при отсутствии патологических изменений коронарных артерий.

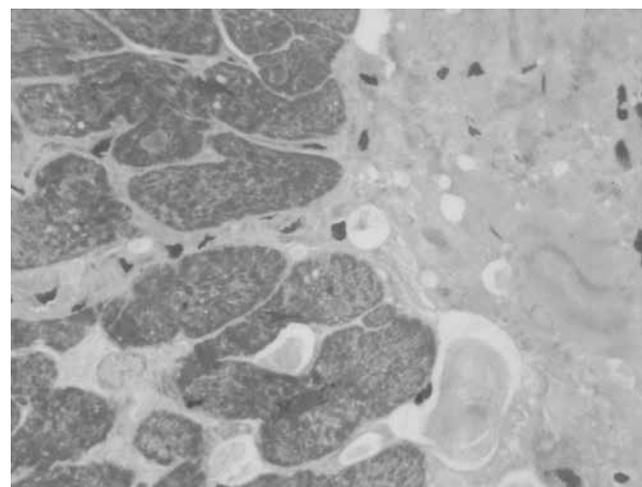


Рис. 2. Участки жировой ткани в миокарде, замещающие отдельные погибшие кардиомиоциты (КМЦ).

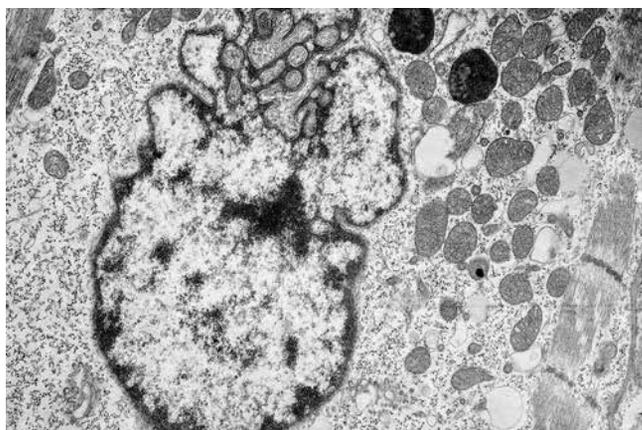


Рис. 3. При электронномикроскопическом исследовании отмечаются причудливые формы ядер КМЦ, накопления хроматина под ядерной мембраной.

Из сопутствующих заболеваний во втором десятилетии после трансплантации у пациентки отмечены: появление миомы матки небольших размеров, аменорея, мочекаменная болезнь (микролиты обеих почек), признаки пневмосклероза без значимого снижения показателей функций внешнего дыхания. Клинически состояние пациентки по настоящее время остаётся удовлетворительным, она хорошо переносит физические нагрузки, ведёт активный образ жизни, несмотря на установленную 1 группу инвалидности, продолжает работать. Объем постоянно получаемой лекарственной терапии: сандимун-неорал 125 мг/сут (концентрация циклоспорина в крови 68–74 мг/л), азатиоприн 50 мг/сут 6 дней/неделю,

метипред 2 мг/сут., кардиомагнил 75 мг/сут., периндоприл 2,5 мг/сут., фамотидин 20 мг/сут. В связи с отсутствием характерных для большинства пациентов после трансплантации сердца признаков васкулопатии коронарных артерий, дислипидемии, сеансы плазмафереза не проводились, назначения гиполипидемической терапии до настоящего времени не требуется.

Представленное описание клинического наблюдения является примером положительного отдалённого результата у пациентки после ортотопической трансплантации сердца, что ещё раз подтверждает то значение, которое имеет этот радикальный метод лечения терминальной стадии сердечной недостаточности у пациентов с дилатационной кардиомиопатией.

Литература

1. The Registry of The International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th annual report — J Heart Lung Transplant. 2012 Oct; 31 (10): 1045–95.
2. Bolman RM III, Elick B, Olivari MT, et al. Improved immunosuppression for heart transplantation// Journal Heart. Transplantation, 1985; 4: 315.
3. Dzemeshevich S. L., Stevenson LY. Dysfunction of myocardium and cardiac surgery; M., ed. "GEOTAR-Media", 2009: 224–8. Russian (Дземешкевич С. Л.,
4. Стивенсон Л. У. Дисфункция миокарда и сердечная хирургия; М., изд. "ГЭОТАР-Медиа", 2009: 224–8).
5. Baran DA, Galin ID, Glass AL. Current Practices: immunosuppression induction, maintenance and rejection regimens in contemporary post-heart transplant patient treatment. Current Opinion in Cardiology, 2002; 17: 165.