

Vaikų širdies transplantacija: Vilniaus širdies chirurgijos centro patirtis

Cardiac transplantation in pediatric patients: Experience of Vilnius Cardiac Surgery Center

Rita Sudikienė^{1,2}, Radvilė Malickaitė², Virgilijus Lebetkevičius², Virgilijus Tarutis², Kęstutis Ručinskas², Vytautas Sirvydis²

¹*Vilniaus universiteto Vaikų ligų klinika*

²*Vilniaus universiteto Širdies ir kraujagyslių ligų klinika, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius*

El. paštas: rita.sudikienė@santa.lt

¹*Vilnius University Clinic of Children's Diseases*

²*Vilnius University, Clinic of Cardiovascular Diseases, Santariškių str. 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania*

E-mail: rita.sudikienė@santa.lt

Įvadas

Kardiomiopatijos ir įgimtos širdies ydos yra paskutinės stadijos, nepagydomo širdies nepakankamumo priežastys vaikų amžiuje. Efektyviausias gydymo metodas yra širdies transplantacija. Endomiokardo biopsija yra pripažinta atmetimo diagnostikos aukso standartu, tačiau echokardiografija yra svarbiausias neinvazinis tyrimas po širdies persodinimo.

Darbo tikslas

Įvertinti Vilniaus širdies chirurgijos centre vaikams atliktų širdies transplantacijų rezultatus ir palyginti su literatūros duomenimis. Echokardiografijos tyrimu mėginti optimizuoti parametrus, kuriais vadovaujantis būtų galima įtarti ankstyvuosius atmetimo požymius, juos susieti su biopsijos duomenimis, imunologiniais ir biocheminiais pakitimais.

Ligoniai metodai

Vilniaus širdies chirurgijos centre nuo 2001 metų atliktos penkios širdies transplantacijos vaikams. Pagrindinės komplikacijos: atmetimo reakcija, infekcija ir imunosupresinio gydymo šalutinis poveikis. Pagrindinis dėmesys skirtas diastolinės funkcijos vertinimui echokardiografiniu būdu.

Rezultatai

Echokardiografijos metodu vertinant mitralinio vožtuvo žiedo judesio greitį sistolėje ir diastolėje (S_m ir E') ir transmitralinio ankstyvos diastolės mitralinio vožtuvo greičio E ir E' santykį (E/E'), buvo rasta koreliacija su 2R atmetimo reakcija, ši koreliacija patvirtinta biopsijos duomenimis bei natriuretino peptido (BNP) padidėjimu. Nustatyta, kad kiekvienam pacientui yra svarbi jo paties echokardiografinių duomenų ir BNP kaita (pasikeitimas iki 10 % susijęs su atmetimu).

Išvados

Širdies transplantacija yra veiksmingos kraštutinai sunkaus vaikų širdies nepakankamumo gydymo metodas. Prieš širdies transplantaciją būtina įvertinti recipiento santykinės rizikos veiksnių, tinkamai paruošti transplantacijai didelės rizikos pacientus, kad būtų išvengta ūminio atmetimo reakcijos ankstyvuju laikotarpiu. Būtina indukcinio gydymo standartizacija. Echokardiografijos metodu tiriant diastolinę funkciją, pagal E , E' greičius bei jų santykį E/E' , taip pat BNP pokyčius galima įtarti

ar paneigti atmetimo reakciją ir sumažinti širdies biopsijų skaičių. Echokardiografija yra labai svarbus metodas humoraliniam transplantato atmetimui nustatyti, kai biopsijos atsakymas neigiamas.

Reikšminiai žodžiai: vaikų širdies transplantacija, transplantato atmetimas, imunosupresija po transplantacijos.

Pediatric heart transplantation is a surgical therapy for dilated cardiomyopathy and for complex congenital heart defects. Endomyocardial biopsies have remained a gold standard to detect the rejection. Echocardiography remains the main noninvasive method of the follow-up. We report the experience of the Vilnius Heart Surgery Center. Assessment of the diastolic dysfunction by tissue doppler and correlation with biopsy and BNP was assessed. $E/E' < 7$ and $BNP < 100$ pg/ml was associated with 0-1R rejection, $E/E' > 7$ and $BNP > 200$ pg/ml was related with 2R rejection.

Key words: cardiac transplantation in pediatric patients.

Įvadas

Širdies nepakankamumas yra viena svarbiausių visuomenės sveikatos problemų per pastaruosius du dešimtmečius. Pagrindinės labai sunkaus širdies nepakankamumo priežastys vaikų amžiuje yra kardiomiopatijos ir įgimtos širdies ydos. Neištaišomos, nekoreguojamos įgimtos širdies ydos ir širdies nepakankamumas po lengvinamųjų operacijų yra pagrindinės širdies transplantacijos (Tx) priežastys naujagimiams ir kūdikiams. Iki 20 % vaikų, operuotų dėl įgimtų širdies ydų, išsivysto širdies nepakankamumas (pacientai, turintys vieno skilvelio ydą, sudaro nuo 60 % iki 70 %). Vaikams nuo 1 iki 10 metų amžiaus kardiomiopatija yra dažna širdies persodinimo priežastis – iki 50 %, vaikams nuo 10 iki 17 metų – iki 75 % amžiaus.

Endomiokardo biopsija pripažinta atmetimo diagnostikos aukso standartu, tačiau tai yra invazinis tyrimas, kuris gali sukelti komplikacijų: širdies pradūrimą, triburio vožtuvo nesandarumo vystymąsi, infekciją. Be to, duomenų interpretavimo ribos gali būti labai plačios. Echokardiografija yra pagrindinis neinvazinis pooperacinio stebėjimo metodas. Mūsų darbo tikslas – įvertinti vaikų širdies transplantacijos

rezultatus, atrinkti echokardiografinius parametrus, koreliuojančius su biopsijos rezultatais, palyginti su imunologiniais ir biocheminiais pokyčiais.

Ligoniai ir metodai

Vilniaus širdies chirurgijos klinikoje nuo 2001 m. atliktos penkios Tx vaikams. Du pacientai buvo vienerių metų amžiaus, vienas 8 metų ir du 14 metų. Vienai pacientei Tx atlikta dėl įgimtos širdies ydos. Diagnozė – kairiosios širdies hipoplazijos sindromas. Tai buvo pirmoji šią ydą turinti ligonė, išgyvenusi du operacijų etapus. Keturiems pacientams Tx atlikta dėl kardiomiopatijų: dviem dėl dilatacinės, po vieną dėl restrikcinės ir dėl hipertrofinės; dviem ligoniams širdies transplantacija buvo pirminė operacija, kitos dvi Tx buvo po dirbtinio skilvelio prijungimo (viena iš šių ligonių laukė Tx du mėnesius, kita – vienerius metus). Pastarajai recipientei dirbtinis skilvelis dėl tromboembolinių komplikacijų buvo keistas 3 kartus, šiai pacientei taip pat buvo didelė ūminio atmetimo rizika dėl sensitizacijos žmogaus leukocitų antigenams (ŽLA) ir kryžminės reakcijos su donoru. Ligonų duomenys ir rizikos veiksnių prieš Tx įvertinimas pateikiamas 1 lentelėje.

1 lentelė. Ligonų charakteristika

| Nr. | Amžius metais | Lytis | Įgimta yda | Kardiomiopatija | Po DSP | Anti-ŽLA |
|-----|---------------|-------|------------|-----------------|--------|----------|
| 1. | 1 | m | KŠHS | - | - | - |
| 2. | 8 | v | - | Restrikinė | - | - |
| 3. | 14 | m | - | Dilatacinė | + | + |
| 4. | 14 | m | - | Dilatacinė | + | + |
| 5. | 1 | v | - | Hipertrofinė | - | - |

Po DSP – po dirbtinio skilvelio prijungimo

Anti-ŽLA – sensitizacija žmogaus leukocitų antigenams

2 lentelė. Imunosupresinis gydymas

| Pacientas | Gydymas |
|-----------|--|
| 1 | Ciklosporinas + Azatioprinas + Prednizolonas |
| 2 | Ciklosporinas + Mofetilio mikofenolatas + Prednizolonas* ↓ Takrolimas ir Sirolimusas |
| 3 | Ciklosporinas + Mofetilio mikofenolatas + Prednizolonas** ↓ Takrolimas + Mofetilio mikofenolatas |
| 4 | Ciklosporinas + Mofetilio mikofenolatas + Prednizolonas*** ↓ Sirolimusas |
| 5 | Ciklosporinas + Mofetilio mikofenolatas |

* – antrasis ligonis prednizoloną vartojo 3 metus

** – trečioji ligonė prednizoloną vartojo 1 metus

*** – ketvirtoji ligonė prednizoloną vartojo 3 mėnesius

3 lentelė. Biopsijos rezultatai

| Pacientas | Atmetimo reakcija | | | Biopsija* | |
|-----------|-------------------|----|----|-----------|-------|
| | 0 | 1R | 2R | Planinė | Skubi |
| 2 | 6 | 6 | 5 | 10 | 6 |
| 3 | 3 | 5 | 2 | 6 | 4 |
| 4 | - | 2 | - | 1 | 1 |

*Biopsijos buvo atliktos antrajam, trečiajam ir ketvirtajam ligoniams

Imunosupresija

Visiems pacientams operacinėje skirta metilprednizolono (10 mg/kg). Indukciniam gydymui sensitizuotai pacientei skirtas rituksimabas (antikūnai prieš CD20) 500 mg doze, vienam recipientui skirtas antitimocitinis globulinas operacinėje ir dar du kartus, 3 ir 6 para, po operacijos. Pooperacinis imunosupresinis gydymas nurodomas 2 lentelėje. Ankstyvuojų pooperaciniu laikotarpiu ciklosporino (CyA) koncentracija buvo palaikoma 300–350 ng/ml, mofetilio mikofenolato (MMF) 2–4 µg/ml ribose. Prednizolonu vienas pacientas buvo gydomas beveik nuolat trejus metus, kitiems ligoniams šis preparatas nutrauktas po vienerių metų. Trims ligoniams dėl CyA vartojimo išsivystė dantėnų hiperplazija, vienam šalinti adenoidai, kitam tonzilės. Dviem ligoniams gydymas CyA nutrauktas, paskirta takrolimo (Tc) po 0,75 mg/kg ir palaikoma 6–10 ng/ml jo koncentracija. Vienai ligonei nutrauktas gydymas MMF dėl galimo citomegalijos viruso (CMV) replikavimosi (gy-

dyta nuo CMV infekcijos 4 kartus gancikloviru, vėliau po tris mėnesius peroraliai vartojo *Valcyte* ir kartą gydyta intraveniniu foskarnetu). Nutraukus MMF, tris mėnesius ligonė buvo gydoma vienu preparatu – CyA, bet išryškėjus imunologinei aktyvacijai paskirtas gydymas mTOR inhibitoriumi rapamunu vidutiškai 0,25 mg/kg, palaikant 8–12 ng/ml koncentraciją. Ligoniu, kuriam BNP koncentracija buvo nuolat padidėjusi, vaskulopatijos regresijai ir prevencijai taip pat skirta rapamuno.

Atmetimas ir miokardo biopsijos

Echokardiografiškai diagnozuota ūminė atmetimo reakcija praėjus penkioms dienoms po Tx išsivystė didelės rizikos ligonei, sensitizuotai ŽLA antigenams. Pakartotinė atmetimo reakcija ir jos klinikiniai simptomai išsivystė po 1 mėnesio. Nors histologiškai miokardo biopsija įvertinta kaip transplantato atmetimo reakcija 1R (toks ūminis ląstelinis atmetimas neturi būti gydomas),

echoskopiškai nustatyti akivaizdūs diastolinės ir vėliau sistolinės funkcijos sutrikimai, taip pat klinikinė simptomatika. Diagnozuotas humoralinis transplantato atmetimas, taikytas gydymas antitimocitiniu globuliniu.

Dviem recipientams, kurių būklė protokoliškai buvo stebima pagal biopsijų duomenis, miokardo biopsija buvo atlikta po 1 savaitės, po 1, 3, 6 mėnesių, vėliau kartą per metus arba įtariant transplantato atmetimą, tuo atveju kartojamos praėjus 2 savaitėms po atmetimo gydymo. Biopsijų rezultatai pateikiami 3 lentelėje. Esant vidutiniam ir sunkiam transplantato atmetimui (biopsija įvertinta 2R pagal ISHLT klasifikaciją), taikytas gydymas metilprednizolonu po 15 mg/kg tris dienas. Ketvirtajai ligonei dėl humoralinio atmetimo skirta antitimocitinio globulino.

Echokardiografija

Visiems ligoniams miokardo biopsija, echokardiografija, imunologinis tyrimas – natriuretino peptido kiekio kraujyje nustatymas – būdavo atliekami tą pačią dieną.

Echokardiografijos būdu įvertinami šie parametrai: skystis perikarde, kairiojo skilvelio (KS) dydis, tūris, sienelių storis ir judesys diastolėje ir sistolėje, sienelių sustorėjimo procentas, KS masė, išstūmimo ir sutrumpėjimo frakcija, izovoliuminės relaksacijos laikas, kraujo tėkmės per MV vožtuvą greitis ankstyvoje ir vėlyvoje diastolėje ir kreivės pobūdis, MV ir triburio (TV) vožtuvų žiedų judesio greitis sistolėje S_m ir diastolėje E' (matuojant šoninėje žiedo ir burės jungtyje), KS galinis diastolinis spaudimas pagal E/E' santykį ir plaučių arterijos vidutinis spaudimas esant plaučių arterijos (PA)

4 lentelė. Echokardiografijos, biopsijos ir BNP duomenys (antrasis ligonis)

| EchoKS | Atmetimas | | Patikimumas |
|-----------|-------------|-------------|-------------|
| | 0-1R | 2R | |
| E m/s | 0,7 ± 0,3 | 0,9 ± 0,21 | > 0,05 |
| E' m/s | 0,12 ± 0,45 | 0,09 ± 0,37 | < 0,05 |
| E/E' | 5,8 ± 0,93 | 10 ± 0,45 | < 0,05 |
| BNP pg/ml | 243 ± 57 | 600 ± 24 | < 0,05 |

p < 0,05

5 lentelė. Echokardiografijos, biopsijos ir BNP duomenys (trečioji ligonė)

| EchoKS | Atmetimas | | Patikimumas |
|-----------|-------------|-------------|-------------|
| | 0-1R | 2R | |
| E m/s | 1,0 ± 0,4 | 1,1 ± 0,3 | 0,0658 |
| E' m/s | 0,17 ± 0,25 | 0,14 ± 0,33 | < 0,05 |
| E/E' | 5,8 ± 0,87 | 7 ± 0,17 | < 0,05 |
| BNP pg/ml | 85 ± 10 | 200 ± 28 | < 0,05 |

p < 0,05

6 lentelė. Echokardiografijos, biopsijos ir BNP duomenys (ketvirtoji ligonė)

| EchoKS | Atmetimas* | |
|-----------|------------|----|
| | 0-1R | 2R |
| E m/s | 1,2 | - |
| E' m/s | 0,08 | - |
| E/E' | 15 | - |
| BNP pg/ml | 2408 | - |

*Duomenys esant humoraliniam atmetimui

nesandarumui. Echokardiografinio tyrimo duomenys ir BNP kiekis, kai atmetimo reakcija 0–1R ir 2R, nurodomi 4–6 lentelėse.

Rezultatai

Pirmoji ligonė mirė nuo infekcijos praėjus 2 mėnesiams po transplantacijos. Išgyvenamumas po 4 metų – 80 %.

Keturi pacientai yra gyvi, pagal Niujorko širdies asociacijos širdies nepakankamumo klasifikaciją (NYHA) yra I (pirmos) funkcinės klasės. Inkstų funkcijos sutrikimų nėra, glomerulų filtracijos greitis nemažėja.

Vienam pacientui po biopsijos du kartus buvo komplikacija: vieną kartą traukulių priepuolis su galvos smegenų išemijos požymiais kompiuterinėje tomogramoje, antrą kartą – širdies tamponada dėl širdies pradūrimo.

Didžiausios rizikos prieš Tx ligonė (po masyvaus insulto prijungus dirbtinį skilvelį) serga epilepsija, gydoma vaistais.

Du ligoniai dėl persistuojančios *Epstein-Barr* infekcijos gydyti rituksimabu.

Viena ligonė gydyta nuo grybelinės pneumonijos, viena – nuo cistito.

Echokardiografijos, biopsijos ir BNP duomenys pateikiami lentelėse.

Vertinant echokardiografinius matmenis matoma koreliacija tarp E, E' greičių bei E/E' padidėjimo, 2R atmetimo reakcijos bei BNP padidėjimo kraujyje. E/E' santykis esant minėtam atmetimui buvo > 7, antrajam ligoniui BNP 2R atmetimo atveju buvo > 600 pg/ml, o trečiajam > 200 pg/ml. Esant 0–1R atmetimui E/E' buvo < 7, BNP antrajam ligoniui buvo > 200 pg/ml, o trečiajam ligonei jis buvo nepadidėjęs, iki 85 pg/ml. Ketvirtajai ligonei (ūminio humoralinio atmetimo atveju) biopsijos rezultatas buvo 1R, echokardiografiškai E/E' > 15 (KP spaudimas > 10 mmHg), skystis perikarde, sienelių sustorėjimas > 50 %, BNP 2408 pg/ml.

Diskusija

Pasaulyje širdies transplantacija vaikams atliekama nuo 1982 metų; 8000 vaikų yra įtraukti į Tarptautinį širdies ir plaučių transplantacijos (angl. ISHLT) registrą, dauguma iš jų išgyveno iki suaugusiųjų amžiaus [1, 2]. Kasmet į registrą įtraukiama apie 400 transplantacijų, 79 % iš jų atliekama Šiaurės Amerikoje, 19 % Europos centruose ir 2 % kitų žemynų šalyse [1]. Išgyvena-

mumas po 1 mėnesio, 1, 5 ir 10 metų yra atitinkamai 90 %, 85 %, 75 % ir 65 %. Persodintos širdies išgyvenamumo amžiaus pusperiodis (angl. *half-life*) priklauso nuo recipiento amžiaus transplantacijos metu. Paaugliams jis siekia 11,3 metų, kūdikiams – 15,8 metų. Atlikus daugines Cox regresijos analizes, buvo gauti rezultatai, nurodantys sąlyginę transplantacijos riziką RR (angl. *relative risk*). Kai RR > 1, ligonis turi didesnę mirties, atmetimo, vaskulopatijos vystymosi riziką (1R). Įgimtos širdies ydos diagnozė, dirbtinio skilvelio ar ekstrakorporalinio membraninio oksigenatoriaus (ECMO) prijungimas prieš Tx, padidėjęs recipiento kreatinino kiekis, kryžminė reakcija su donoru, imuninė sensitizacija ŽLA, išemijos laikas yra nurodyti kaip pagrindiniai padidėjusio mirštamumo rizikos veiksniai pirmaisiais metais po Tx. [1, 2, 10, 12]. Dešimties metų išgyvenamumui didžiausią riziką turi įgimta širdies yda ir ECMO (RR 3,3), dirbtinis kvėpavimas prieš operaciją ir moteriškosios lyties donoras (RR 1,6), padidėjęs kreatinino kiekis ir centro atliekams Tx skaičius per metus.

Vilniaus širdies chirurgijos centre pirmajai pacientei operacija buvo labai sudėtinga dėl įgimtos širdies ydos ir dviejų ankstesnių operacijų, ketvirtoji pacientė buvo labai didelės rizikos dėl pirmiau išvardytų rizikos veiksnių, esant sensitizacijai ji nebuvo rengta prieš Tx atliekant plazmaforezės procedūras ar taikant didelių dozių intraveninio imunoglobulino terapiją, iš karto po Tx ji taip pat negavo pakankamos indukcinės terapijos.

Iki 2000 metų 83 % visų vaikų širdies chirurgijos centrų buvo atliekama ne daugiau kaip keturios Tx per metus, bet šie maži centrai pateikdavo registruui apie 69 % visų duomenų apie transplantacijas. Tik 6 % centrų buvo atliekama daugiau kaip dešimt Tx per metus. Nuo 2001 metų padėtis pasikeitė: 11 % centrų atlieka daugiau kaip 10 Tx per metus ir pateikia registruui iki 48 % duomenų. Centro galimybė atlikti tam tikrą Tx skaičių turi įtakos išgyvenamumui. Kai centre atliekama > 15 Tx per metus, reliatyvi vienerių metų mirštamumo rizika yra < 0,88 [1]. Apie 25 % Tx atliekama naujagimiams ir kūdikiams iki vienerių metų, vėliau perpus pasidalija Tx skaičius vaikams iki 10 metų ir nuo 10 iki 18 metų. Kūdikiams dažniausia Tx priežastis yra įgimtos širdies ydos (63 %), vyresniems vaikams – kardiomiopatijos (57 %). Europoje 58 % Tx atliekama dėl

kardiomiopatijų, Amerikoje tik 49 %, čia pagrindine priežastimi išlieka įgimtos širdies ydos. Retransplantacijos yra retos: 1 % naujagimiams, 7 % vaikams, 3 % suaugusiesiems.

Per pastaruosius šešerius metus akivaizdžiai didėja standartinio indukcinės terapijos taikymo tendencija. 2001 metais tik 37 % pacientų gavo indukcinę terapiją, o 2007 m. ją jau gavo 67 %. Polikloninių antikūnų naudojimas (antilimfocitinio / antitimocitinio globulino) išaugo nuo 23 % iki 47 % [1]. Vilniaus širdies chirurgijos centre indukcinė terapija taikyta dviem paskutiniams pediatriškim recipientams: ketvirtajai ligonei dėl didelės priešoperacinės rizikos (imuninės sensitizacijos), penktajam pacientui indukcinė terapija taikyta pagal parengtą protokolą (trys dozės antitimocitinio globulino) [2]. Palaikomajai imunosupresinei terapijai dažniausiai vartojami trys preparatai (ISHLT registro duomenys): kalcineurino inhibitoriai (CyA vartoja 44 %, Tc 56 %), antiproliferaciniai preparatai (vartoja 80 % pacientų: 21 % azatiopriną, 59 % MMF), 57 % recipientų gydomi prednizolonu, 8 % skirtas mTOR inhibitorius rapamunas [1, 12, 13]. Vilniaus širdies chirurgijos centre taikytas palaikomasis gydymas nurodytas 2 lentelėje. Yra tendencija CyA keisti gydymu Tc [12]. Dažniems atmetimams ir vaskulopatijai išvengti vienam pacientui MMF keistas gydymu rapamunu, kitai pacientei MMF keistas rapamunu dėl išliekančios CMV infekcijos.

Atmetimas pirmaisiais metais turi didelę reikšmę vėlesniam išgyvenamumui. CyA ar Tc vartojimas neturėjo reikšmės, bet ligonių, kurie pirmuosius metus buvo gydyti prednizolonu, išgyvenamumo amžius buvo trumpesnis (67 % per 9 metus) [1, 2]. 92 % pacientų gerai toleruoja fizinį krūvį. Vilniaus širdies centro pacientai yra I NYHA funkcinės klasės. Inkstų funkcijos sutrikimo, kreatinino kiekio padidėjimo ir glomerulų filtracijos sumažėjimo nėra. Per 10 metų po Tx 11 % vaikų išsivysto inkstų funkcijos nepakankamumas.

Nepaisant indukcinės terapijos 37 % ligonių vystosi atmetimo reakcijos, vartojant interleukino-2 receptorių antagonistus jų dažnis siekia iki 47 % [1]. Ligoniams, gydomiems CyA, atmetimo reakcijos būna du kartus dažnesnės nei vartojant Tc [1]. Vilniaus širdies chirurgijos centre dviem pacientams keistas CyA, paskirtas Tc, bet vartojimo laikas dar per trumpas, kad būtų galima pateikti išvadas.

Per 8 metus 75 % ligonių išsivysto vaskulopatija – lėtinė atmetimo reakcija [1, 2]. Skirtingai nuo aterosklerozinių pokyčių – tai koncentrinė lygiųjų raumenų hiperplazija. Daugiausia ši liga difuzinė, apima intramiokardines ir epikardines kraujagysles ir dažnai nepastebima angiografiškai. Ši difuzinė liga prasideda distaliai. Kai išsivysto vaskulopatija, išgyvenamumas yra tik 50 % per 2,8 metų, suaugusiųjų 50 % išgyvenamumas per 9 metus. Antrajam ligoniui po Tx Vilniaus širdies chirurgijos centre 5 kartus buvę 2R atmetimai, kraujyje yra beveik nuolat padidėjęs BNP kiekis (> 200 pg/ml esant 0–1R atmetimui ir > 600 pg/ml esant 2R atmetimui). Magnetinio rezonanso tyrimas kontrastinės medžiagos kaupimo nerodo, angiografiškai vainikinių arterijų pokyčių nerasta, tačiau lėtinio atmetimo reakcijos – vaskulopatijos – atmesti negalima. Manome, kad šiai ligonei yra indikacijų atlikti dobutamino mėginį.

Ūminė atmetimo reakcija didelės rizikos ligoniams ir infekcija yra pagrindinės mirties priežastys ankstyvuojant laikotarpiu po Tx [5, 6]. Vilniaus širdies chirurgijos centre pirmoji ligonė mirė nuo infekcijos, ūminė atmetimo reakcija išsivystė sensitizuotai ŽLA ligonei penktą parą po Tx.

Diastolinės širdies funkcijos sutrikimas po Tx siejamas su atmetimo reakcija [3, 4, 6]. Dauguma literatūros šaltinių nurodo visų diastolinės funkcijos parametrų kitimus, tačiau didžiausias dėmesys skiriamas MV tūkmės ir audinių doplerio galimybės vertinant E greitį, E/A santykį, MV deceleracijos laiką, Sm, E' bei E/E' santykį. E/E' > 5 siejamas su atmetimu 70 % jautrumu. Literatūros apžvalgoje nurodoma [4], kad minėtų parametrų ir atmetimo ryšys vis dėlto nėra pastovus. Naujos diagnostikos galimybės siejamos su regioninės miokardo funkcijos įvertinimu, miokardo išilginės deformacijos (angl. *strain*) ir deformacijos kitimo greičio (angl. *strain rate*) tyrimu [8]. Nurodoma, kad geriausias atmetimo žymuo gali būti ankstyvos diastolinės subendokardo užpakalinės sienelės greičio kitimas. Esant 10 % greičio kitimui, tyrimo jautrumas ir specifiskumas yra 87 %, kai atmetimo reakcija menka. BNP esti smarkiai padidėjęs atmetimo atveju, todėl ypač koreliuoja su didelio laipsnio atmetimu [5, 7]. Atmetimo tikimybė didesnė, kai BNP > 200 pg/ml. Mūsų vienai ligonei buvo informatyvus E/E' > 7 ir BNP > 200 pg/ml, kitam ligoniui BNP reikšmės ir jų kitimas buvo gerokai didesni. Ūminio humoralinio atmetimo atveju BNP

kiekis buvo labai didelis. BNP reikšmių svyravimo ribos labai plačios ligoniams, kuriems išsivysto atmetimo reakcija. Vis dėlto yra stabilios būklės, be didesnių atmetimo požymių ligonių, kuriems BNP reikšmės yra smarkiai padidėjusios. Tai gali būti subklinikinės persodintos širdies funkcijos sutrikimo požymis. Šie ligoniai turi didesnę vaskulopatijos ar atmetimo reakcijos vystymosi riziką. Mažas BNP kiekis (< 100 pg/ml), ypač praėjus vieneriems metams po transplantacijos [7], yra susijęs su labai maža atmetimo reakcijos (AR) rizika ($AR < 1\%$). Vaikams BNP padidėjimas gali būti susijęs su anemija, inkstų ir plaučių ligomis. E/E' santykis < 5 [5, 7] ir < 7 (mūsų centro duomenimis) ir BNP < 100 pg/ml nurodo labai mažą atmetimo tikimybę ir gali sumažinti miokardo biopsijos atlikimo būtinumą.

LITERATŪRA

1. Kirk R, Edwards LB, Aurora P, Taylor DO, Christie J, Dobbels F, Kucheryavaya AY, Hertz MI. Registry of International Society of Heart and Lung transplantation: Eleven official pediatric heart transplantation report – 2008. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 970–979.
2. Blume ED. Current status of heart transplantation in children: update 2003. *J Pediatr Clin N Am* 2003; 50: 1375–1391.
3. Mondilo S, Maccherini M, Galderisi M. Usefulness and limitations of transthoracic echocardiography in heart transplantation patients. *J Cardiovascular ultrasound* 2008; 6: 2.
4. Behera SK, Trang J., Feeley BT, Levi DS, Alejos JC, Drant S. The use of Doppler tissue imaging to predict cellular and antibody mediated rejection in pediatric heart transplant recipients. *Pediatr Transplantation* 2008; 12: 207–214.
5. Tantengco MV, Dodd D, Frist WH, Boucek MM, Boucek RJ. Echocardiographic abnormalities with acute cardiac allograft rejection in children: correlation with endomyocardial biopsy. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: S203–S210.
6. Mena C, Wencker D, Krumholz HM, McNamara RL. Detection of heart transplant rejection in adults by echocardiographic diastolic indices: a systematic review of literature. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 1295–1300.

Išvados

Širdies transplantacija yra veiksmingas itin sunkaus vaikų širdies nepakankamumo gydymo metodas. Prieš Tx būtina įvertinti recipiento santykinės rizikos (RR) veiksnius, tinkamai paruošti transplantacijai didelės rizikos ligonius, siekiant išvengti ūminio atmetimo reakcijos ankstyvuojau laikotarpiu. Būtina indukcinio gydymo standartizacija. Echokardiografijos metodu tiriant diastolinę funkciją, pagal E, E' greičius bei jų santykį E/E', taip pat BNP pokyčius galima įtarti ar paneigti atmetimo reakciją ir sumažinti širdies biopsijų skaičių. Echokardiografija yra labai svarbus metodas humoraliniam transplantato atmetimui nustatyti, kai biopsijos atsakymas neigiamas.

7. Rossano JW, Denfield SW, Kim JJ, Price JF, Jefferies JL, Decker JA, Smith EO, Clunie SK, Towbin JA, Dreyer VJ. B-type natriuretic peptide is a sensitive screening test for acute rejection in pediatric heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 649–654.
8. Angerman C, Spes C, Stemple H, Tammen A, Reichart B. Diagnosis of acute rejection with cardiac ultrasound. *Transplantation Proceedings* 1998; 30: 893–894.
9. Almenar L, Osa A, Martinez-Dolz L, Miro V, Quesada T, Cano O, Bertomeu V, Salvador A. Echocardiographic evolution of the evolutionary changes after heart transplantation. *Transplantation Proceedings* 2006; 38: 2572–2576.
10. Malickaitė R, Stanevičienė A, Ručinskas K, Jurgauskiene L, Miniauskas S, Sirvydis V. Imuninė sensitizacija po dirbtinės širdies prijungimo (Immune sensitization after artificial heart support device implantation). *Lietuvos chirurgija* 2007; 5(3): 366–370.
11. Mahle WT. Heart transplantation: literature review 2006–2007. *Pediatr Transplantation* 2008; 10: 1399–1404.
12. Groetzner J, Reichard B, Roemer U, Reichel S, Kozlik-Feldman R, Tiete A, Sachweh J, Netz H, Daebritz S. Cardiac transplantation in pediatric patients: fifteen-year experience of single center. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 53–61.